



天南星-生姜药对的抗炎镇痛活性研究 *

王泊宁¹ 樊碧发² 王延雷² 张 毅² 李怡帆² 刘 星¹ 毛 鹏^{2△}

(¹ 北京中医药大学研究生院, 北京 100029; ² 中日友好医院疼痛科, 北京 100029)

摘 要 目的: 初步探究天南星-生姜药对的抗炎镇痛活性。**方法:** 采用角叉菜胶致大鼠足跖肿胀实验和二甲苯致小鼠耳肿胀实验观察天南星-生姜的抗炎效果; 采用醋酸扭体实验和热板试验观察天南星-生姜的镇痛作用。**结果:** 在抗炎实验中, 高剂量组天南星-生姜在角叉菜胶注射后 0.5 h、1 h 和 2 h 可明显抑制大鼠足跖肿胀 ($P < 0.01$); 在二甲苯致小鼠耳肿胀实验中, 高 ($P < 0.01$)、中、低 ($P < 0.05$) 剂量组天南星-生姜均可明显抑制小鼠耳肿胀, 抑制效果呈剂量依赖性。在醋酸扭体实验中, 高、中、低剂量组天南星-生姜可明显减少腹腔注射醋酸引起的小鼠扭体次数 ($P < 0.05$); 在热板试验中, 天南星-生姜对小鼠热痛阈值无明显影响。**结论:** 天南星-生姜具有良好的抗炎及外周镇痛作用, 且存在一定的剂量依赖性。

关键词 天南星; 生姜; 镇痛; 抗炎

Study on anti-inflammatory and analgesic effect of rhizoma arisaematis-zingiber drug pair *

WANG Boning¹, FAN Bifa², WANG Yanlei², ZHANG Yi², LI Yifan², LIU Xing¹, MAO Peng^{2△}

(¹ Department of Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; ² Department of Pain Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To investigate the anti-inflammatory and analgesic effects of Rhizoma arisaematis-Zingiber drug pair. **Methods:** The anti-inflammatory effects of different doses of Rhizoma arisaematis-Zingiber were observed by carrageenan-induced paw edema in SD rats and xylene-induced ear edema in ICR mice, while the analgesic activity was evaluated by acetic acid-induced writhing test and hot-plate test in ICR mice. **Results:** In the anti-inflammatory test, the high-dose group of Rhizoma arisaematis-Zingiber significantly inhibited the paw edema of rats at 0.5 h, 1 h and 2 h after carrageenan injection ($P < 0.01$). In the experiment of xylene-induced ear edema in ICR mice, the high-dose group of Rhizoma arisaematis-Zingiber significantly inhibited the ear edema of mice ($P < 0.01$), while the medium and low dose groups also effectively inhibited the ear edema thickness of mice ($P < 0.05$). In the writhing test, the high-dose group of Rhizoma arisaematis-Zingiber significantly reduced the writhing times induced by intraperitoneal injection of acetic acid in mice ($P < 0.05$). In the hot-plate test, the thermal pain threshold of mice was not significantly affected by Rhizoma arisaematis-Zingiber. **Conclusion:** Rhizoma arisaematis-Zingiber drug pair has a good anti-inflammatory effect, while its peripheral analgesic effect is strong but central analgesic effect is not obvious, and there is a certain dose-dependent.

Keywords rhizoma arisaematis; zingiber; analgesic; anti-inflammatory

炎症过程引起的急慢性疼痛始终是困扰医学界的一个重大难题, 激素和非甾体抗炎镇痛药 (non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 是慢性疼痛病人中使用最广泛的治疗方法之一。NSAIDs (如阿司匹林和吲哚美辛) 通过抑制环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 来阻断前列腺素的生物合成途径, 从而产生抗炎、镇痛和解热作用^[1]。不良反应是目前限

制 NSAIDs 临床应用的主要原因。传统的 NSAIDs 会同时抑制组成型 (cyclooxygenase-1, COX-1) 和诱导型 (COX-2) 两种环氧合酶^[2], 从而导致胃黏膜损伤、胃溃疡甚至出血。而激素类药物引起的全身反应等多重不良反应更使其备受争议。由于炎症性疾病和慢性疼痛综合征经常需要高剂量、长疗程服药, 寻找具备满意镇痛抗炎效果和较小不良反应的

* 基金项目: 国家临床重点专科建设项目 (2014-zdjk-002); 北京化工大学-中日友好医院生物医学转化工程研究中心联合项目 (XK2020-13)

△ 通信作者 毛鹏 doctormaopeng@126.com



药物是未来镇痛研究的一个重要方向,具有长远的战略意义。

祖国医学在治疗疼痛方面积累了宝贵的临床经验,但目前中医药镇痛研究不够深入,关注问题较少,挖掘祖国医学在治疗疼痛方面的优势显得极为重要。本课题组在临床中发现大剂量天南星-生姜药对内服在治疗疼痛方面具有显著的效果,并通过生物信息学基础证实了其确实具有镇痛作用^[3]。基于此,本研究拟通过动物实验探究其抗炎镇痛效果。

天南星最早记载于《神农本草经》,是天南星科植物天南星、异叶天南星或东北天南星的干燥块茎。药典记载,天南星性温,味苦、辛,归肺、肝、脾经,具有祛风定惊、燥湿化痰、消肿散结的功能,可用于抗惊厥、镇痛、镇静、抗肿瘤、抗炎等方面^[4]。与其配伍使用的生姜的主要作用是降低天南星的毒性并除去其辛辣刺激的味道。现代研究发现,天南星化学成分较为复杂,目前发现的主要化学成分包括生物碱类、凝集素类、苷类、甾醇类等^[5]。其临床应用也相当广泛,可内服用于呼吸系统^[6]、血液系统^[7]、神经系统^[8]等,外用做成膏剂后可用于各种慢性肌肉骨骼疼痛及风湿性疾病^[9]。根据医书记载及目前临床用药经验发现,天南星-生姜通过加減及配伍可以对炎性疼痛等多种疼痛产生治疗作用,且作用时间持久,不良反应较少。但关于其镇痛作用的基础研究较少,其可能的作用机制尚不明确。因此,本研究通过二甲苯致小鼠耳郭肿胀法、角叉菜胶致大鼠足肿胀法、醋酸扭体实验及热板法来研究天南星-生姜药对抗炎镇痛活性,为其在炎性疾病中的应用提供一定的理论依据。

方 法

1. 动物

SPF级雄性ICR小鼠160只,体质量18~22 g; SPF级雄性SD大鼠50只,体质量180~220 g,由维通利华实验动物技术有限公司提供[许可证号:SCXK(京)2021-0006]。所有的实验流程均保证了动物伦理和福利,并通过了中日友好医院实验动物医学伦理委员会审核(zryhyy21-21-09-01)。

2. 实验药物与试剂

制天南星购于中日友好医院中药房,经中国中医科学院中药研究所鉴定为天南星科植物天南星的干燥块茎,符合中国药典2020年版一部的相关要求。天南星-生姜按1:1比例,将所有药物浸泡1 h后,水煎2次,时间分别为90 min、60 min,合并两次

滤液,水溶液蒸发,浓缩药液至每1 ml含原生药材1 g;按照9 g/(kg·d)(临床等效剂量)进行灌胃。其余药品包括洛索洛芬钠(湖南九典制药股份有限公司,批号210510)、醋酸地塞米松片(浙江仙琚制药股份有限公司,批号20210611)、氨酚羟考酮(国药集团工业有限公司,批号0512C04369)、二甲苯(成都市科隆化工,批号20191011)、角叉菜胶(南京奥多福尼科技有限公司,批号101034)。

3. 仪器

PE34型冷热板痛觉测痛仪(美国IITC Life Science); BCE124-1CCN电子天平(德国赛多利斯,精度0.01 mg); YSHG30-5610型数显测厚规(西安研硕仪器设备有限公司,精度0.003 mm); 其他设备包括注射器、灌胃针头、计数器、移液枪、打孔器、眼科剪、试管、煎药壶、镊子、药品研磨器等。

4. 方法

(1) 抗炎活性实验:角叉菜胶致大鼠足肿胀:SD大鼠48只,称重后随机分为6组,每组8只,即空白组、模型组、阳性药物组和天南星-生姜高、中、低剂量组。空白组和模型组给予等量生理盐水灌胃,每日1次。阳性药物组给予醋酸地塞米松(1.2 mg·kg⁻¹)腹腔注射,天南星-生姜组分别给予天南星-生姜药液,高、中、低剂量依次为9、4.5、2.25 g/(kg·d)灌胃,每日1次,连续7天,在第7天用数显测厚规测量各大鼠左后足跖的厚度,记录每只大鼠给予角叉菜胶前的足跖厚度。于末次灌胃给药后0.5 h,在空白组大鼠左后足跖处皮下注射0.9%氯化钠溶液0.1 ml,然后分别在其他组大鼠左后足跖处皮下注射1%角叉菜胶悬液0.1 ml致炎。随后分别在皮下注射后0.5 h、1 h、2 h、4 h、6 h测定左后足跖厚度并记录。

二甲苯致小鼠耳郭肿胀:ICR小鼠60只,称重后随机分成6组,每组10只,即空白组、模型组、阳性药物组和天南星-生姜高、中、低剂量组。空白组和模型组给予等量生理盐水灌胃,每日1次。阳性药物组给予洛索洛芬钠(19.5 mg·kg⁻¹),天南星-生姜组分别给予天南星-生姜药液,高、中、低剂量依次为13、6.5、3.25 g/(kg·d)灌胃,每日1次,连续3天,在第3天末次用药后1 h,于空白组小鼠的右耳正反两面各滴20 μl蒸馏水,其余小鼠右耳正反两面各滴同等剂量的二甲苯致炎,所有小鼠左耳均不做处理,作为自身对照。1 h之后,颈椎脱臼处死小鼠,迅速剪下小鼠双耳的对称部位,并沿边缘相同区域用打孔器打下9 mm耳片并称重,计算肿胀度。肿胀度=右耳耳片重量-左耳耳片重量。

(2) 镇痛活性实验:醋酸扭体实验:取ICR小



鼠 60 只, 随机分为 6 组, 每组 10 只, 即空白组、模型组、阳性药物组和天南星-生姜高、中、低剂量组。空白组和模型组给予等量生理盐水灌胃, 每日 1 次。阳性药物组给予洛索洛芬钠 ($19.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 天南星-生姜组分别给予天南星-生姜药液, 高、中、低剂量依次为 13、6.5、3.25 $\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 灌胃, 每日 1 次, 连续用药 3 天, 于最后一次用药后 1 h 各小鼠腹腔注射 1% 冰醋酸 ($10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$), 5 min 后待小鼠行为稳定, 观察并记录 15 min 内小鼠扭体次数。计算药物的疼痛抑制率 (其中用药组包括阳性药物组和天南星-生姜组)。

疼痛抑制率 = (模型组扭体次数 - 用药组扭体次数) / 空白组扭体次数 $\times 100\%$ 。

热板法: 取 ICR 小鼠, 采用热板仪测定每只小鼠的痛阈值 (受热后出现舔后足的时间), 筛选出符合要求的小鼠共 35 只 (痛阈在 5~30 s 内), 然后随机分成 5 组, 每组 7 只, 即空白组、阳性药物组和天南星-生姜高、中、低剂量组。空白组和模型组给予等量生理盐水灌胃, 每日 1 次。阳性药物组给予氨酚羟考酮 ($42.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 天南星-生姜组分别给予天南星-生姜药液, 高、中、低剂量依次为 13、6.5、3.25 $\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 灌胃, 每日 1 次, 连续用药 3 天, 于末次用药后 30 min、60 min、120 min 分别测定小鼠的痛阈值, 如果到 60 s 仍无反应, 按 60 s 计算, 并移开小鼠避免烫伤。

5. 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析, 实验数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示。多组间计量资料进行两两比较时采用单因素方差分析, 并检验数据是否符合正态性分布, 随后用 LSD 检验方差齐性, 若方差不齐则用 Dunnett T3 检验。其中角叉菜胶致足跖肿胀实验及热板试验采用单因素重复测量方差分析, 若满足球形度检验, 则可直接比较; 若不满足, 可通过 Greenhouse-Geisser 校正。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 抗炎活性试验

(1) 角叉菜胶致大鼠足肿胀实验: 天南星-生姜药剂对角叉菜胶致大鼠足跖肿胀的影响结果见表 1。空白组注射 0.1 ml 生理盐水后, 可见左后足有轻微肿胀, 模型组较空白组有明显肿胀 ($P < 0.05$), 说明角叉菜胶致炎效果明显, 模型建立成功。球形度检验结果显示 ($P < 0.05$), 不满足球形度假设。经

过 Greenhouse-Geisser 校正后 ($P < 0.01$), 提示不同时间点测量的足跖厚度有差异 ($F_{\text{时间}} = 1670.278, P < 0.01$), 足跖厚度有随时间变化的趋势; 时间与组别之间的交互作用有统计学意义 ($F_{\text{交互}} = 116.628, P < 0.01$), 说明不同组别的足跖肿胀程度随时间变化的趋势存在差异; 组别之间比较差异也有统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 40.818, P < 0.01$), 说明不同的干预措施对各组足跖肿胀度的影响不同。

足跖肿胀厚度在不同时间点以及不同组之间两两比较结果表明, 与模型组相比, 阳性药物组 (地塞米松) 在给药 1 h 后可以明显抑制足跖厚度, 且随后的时间里均能起效 ($P < 0.01$); 天南星-生姜高剂量组在给药 1 h 后能显著抑制大鼠足跖肿胀度 ($P < 0.01$, 见图 1)。

(2) 二甲苯致小鼠耳郭肿胀实验: 天南星-生姜药剂对二甲苯致小鼠耳郭肿胀的影响结果显示, 模型组与空白组相比肿胀明显, 空白组几乎无变化, 说明二甲苯能有效的诱导小鼠耳郭肿胀。不同组之间两两比较的结果显示, 与模型组相比, 阳性药物组 (洛索洛芬钠) 与天南星-生姜高剂量组均能显著抑制小鼠耳郭肿胀 ($P < 0.01$), 中剂量组与低剂量组与模型组也可以抑制小鼠耳郭肿胀 ($P < 0.05$); 阳性对照组与天南星-生姜高剂量组相比差异无统计学意义, 高剂量组较中、低剂量组相比, 耳郭肿胀抑制更加明显 ($P < 0.01$, 见表 2)。

2. 镇痛活性实验

(1) 小鼠扭体试验: 由实验结果可知, 与模型组相比, 阳性药 (洛索洛芬钠) 组动物的扭体次数明显减少 ($P < 0.01$), 天南星-生姜高、中、低剂量组与模型组相比, 小鼠扭体次数均明显减少 ($P < 0.01$); 高剂量组与洛索洛芬钠组相比, 两者对小鼠扭体次数的抑制效果未见明显统计学差异。从各给药组扭体抑制率来看, 阳性药物组的扭体抑制率是最高的, 达到 61.4%; 其次为天南星-生姜高剂量组, 为 55.1%; 中剂量组与低剂量组的扭体抑制率较低, 分别为 28.3% 和 26.5%。说明天南星-生姜对冰醋酸所致小鼠扭体的抑制效果存在剂量依赖性, 随着药物浓度的提高, 其作用效果也会增强 (见表 3)。

(2) 小鼠热板试验: 天南星-生姜对热板致痛的镇痛作用结果见图 2, 在给药 0.5 h、1 h、2 h 三个时间点变化一致, 结果均显示阳性药物组可明显提高小鼠痛阈值。但高、中、低剂量组与空白组相比, 差异无统计学意义, 说明天南星-生姜不能有效抑制热板引起的热痛觉。

表 1 天南星-生姜药剂对角叉菜胶致大鼠足跖肿胀的影响 ($n=8, \bar{x} \pm SD$)
Table 1 Effects of Rhizoma arisaematis-Zingiber drug pair on the carrageenan-induced edema of rat paw ($n=8, \bar{x} \pm SD$)

组别 Group	足跖厚度 (mm) Plantar thickness (mm)					
	干预前 Pre-intervention	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h
空白组 Blank group	5.3±0.2	5.7±0.2	5.5±0.2	5.5±0.2	5.4±0.2	5.4±0.1
模型组 Model group	5.3±0.1	5.8±0.1*	6.0±0.1*	6.2±0.1*	6.3±0.1*	6.2±0.1*
阳性药物组 Positive drug group	5.4±0.6	5.8±0.1*	5.7±0.1*#	5.8±0.1*#	5.7±0.1*#	5.6±0.1*#
高剂量组 High dose group	5.3±0.1	5.7±0.1	5.6±0.1*#△	6.0±0.1*#△	6.1±0.1*#△	6.2±0.1*△
中剂量组 Medium dose group	5.4±0.1	6.0±0.1*#△^	6.1±0.1*△^	6.2±0.1*△^	6.3±0.1*△^	6.3±0.1*△
低剂量组 Low dose group	5.3±0.1	6.0±0.1*#△^	6.0±0.1*△^	6.2±0.1*△^	6.3±0.1*△^	6.3±0.1*△
<i>F</i>	1.432	9.700	34.979	58.176	96.892	100.752
<i>P</i>	> 0.05	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

$F_{\text{时间}} = 1670.278, P < 0.01; F_{\text{组间}} = 40.818, P < 0.01; F_{\text{交叉}} = 116.628, P < 0.01; *P < 0.05$, 与空白组相比; $^{\#}P < 0.05$, 与模型组相比; $^{\Delta}P < 0.05$, 与阳性药物组相比; $^{\wedge}P < 0.05$, 与高剂量组相比
 $F_{\text{时间}} = 1670.278, P < 0.01; F_{\text{组间}} = 40.818, P < 0.01; F_{\text{交叉}} = 116.628, P < 0.01; *P < 0.05$, compared with group blank; $^{\#}P < 0.05$, compared with group model; $^{\Delta}P < 0.05$, compared with group positive drug; $^{\wedge}P < 0.05$, compared with group high dose.

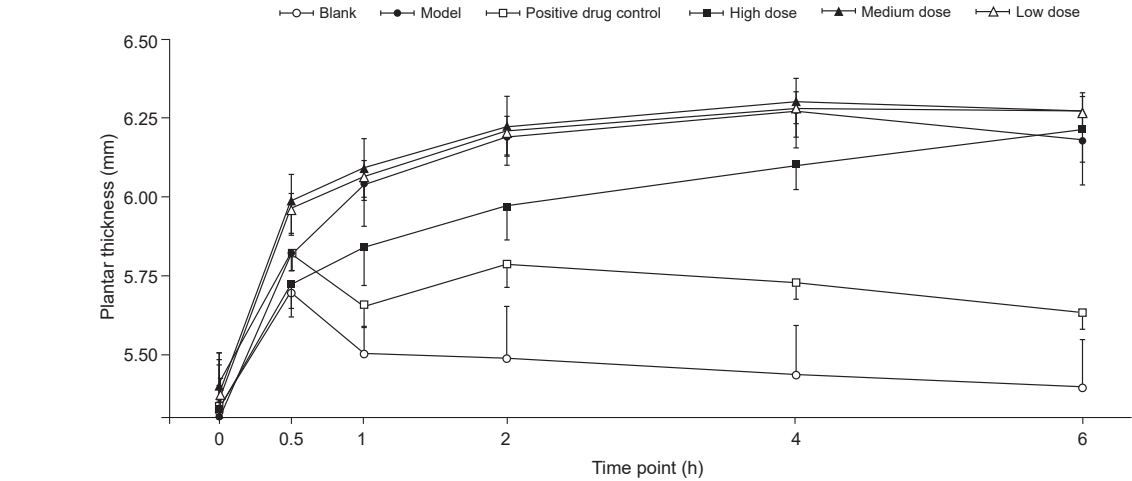


图 1 各组大鼠足跖肿胀的趋势图
Fig. 1 The plot of plantar thickness of each group rats

讨 论

中医对疼痛的认识早在《内经》中便有记载,“经脉流行不止,环周不休,寒气入经而稽迟,泣而不行,客于脉外则血少,客于脉中则气不通,故卒然而痛”,在此基础上凝练出“不通则痛”以及“不荣则痛”的理论,并沿用至今。天南星具有燥湿化痰、软坚散结、祛风止痛等功效^[4],与“实则泻之”和“通则不痛”的治疗原则相符。现代药理学研究发现,制天南星中的均一多糖 ARPA 和 ARPB 具有明显

的抗炎活性,可降低大鼠血清中的炎症因子,且模型中关节滑膜组织切片中免疫细胞数量和炎性浸润都明显减少^[10]。而搭配了生姜之后,即缓和了天南星燥烈之性,也可以和胃降逆,调理脾胃。现代药理学研究发现,天南星的毒性主要源于其凝集素蛋白和毒针晶,而生姜中所含的姜辣素则可以拮抗天南星的毒性成分,同时还能发挥一定的抗炎、镇痛作用^[11]。

为了探究天南星-生姜抗炎镇痛的机制,本研究选择二甲苯致小鼠耳郭肿胀实验及角叉菜胶致大

表 2 天南星-生姜药剂对二甲苯所致小鼠耳郭肿胀的影响 ($n = 10, \bar{x} \pm SD$)
Table 2 Effects of the Rhizoma arisaematis-Zingiber drug pair on the xylene-induced edema of mouse ear ($n = 10, \bar{x} \pm SD$)

组别 Group	耳片肿胀度 (mg) Edema of ear (mg)
模型组 Model group	7.60±2.07
阳性药物组 Positive drug group	4.00±1.23*
天南星-生姜 Rhizoma arisaematis-Zingiber	
高剂量组 High dose group	3.61±1.58*
中剂量组 Medium dose group	5.81±1.36**
低剂量组 Low dose group	5.81±1.33**

* $P < 0.05$, 与模型组相比; ** $P < 0.05$, 与阳性药物组和高剂量组相比
* $P < 0.05$, compared with group model; ** $P < 0.05$, compared with group positive drug and group high dose.

表 3 天南星-生姜药剂对冰醋酸所致疼痛的影响 ($n = 8, \bar{x} \pm SD$)
Table 3 Effects of the Rhizoma arisaematis-Zingiber drug pair on the acetic acid-induced writhing test ($n = 8, \bar{x} \pm SD$)

组别 Group	扭体次数/15 min Times of writhing/15 min	扭体抑制率/% Inhibition of writhing/%
模型组 Model group	49.5±6.6	/
阳性药物组 Positive drug group	19.1±9.2*	61.4%
天南星-生姜 Rhizoma arisaematis-Zingiber		
高剂量组 High dose group	22.3±10.1**	55.1%
中剂量组 Medium dose group	35.5±5.6**△	28.3%
低剂量组 Low dose group	36.4±10.2**△^	26.5%

* $P < 0.05$, 与模型组相比; ** $P < 0.05$, 与阳性药物组相比; △ $P < 0.05$, 与高剂量组相比; ^ $P < 0.05$, 与中剂量组相比
* $P < 0.05$, compared with model group; ** $P < 0.05$, compared with group positive drug; △ $P < 0.05$, compared with group high dose; ^ $P < 0.05$, compared with group medium dose.

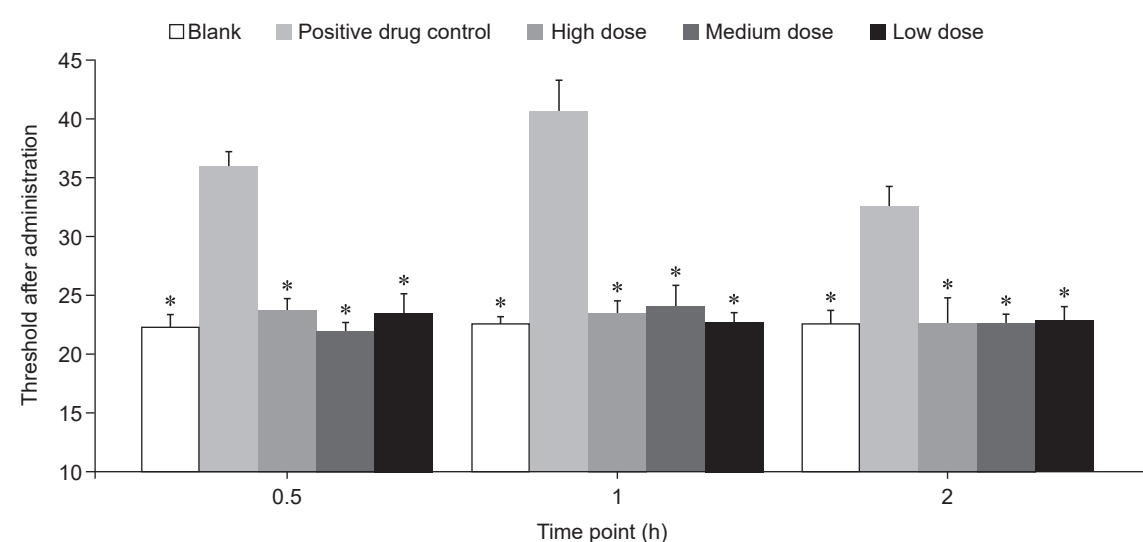


图 2 天南星生姜药剂对热板引起疼痛的影响 ($n = 7, \bar{x} \pm SD$)
Fig. 2 Effects of the Rhizoma arisaematis-Zingiber drug pair on the hot plate test ($n = 7, \bar{x} \pm SD$)
* $P < 0.05$, 与阳性药物组相比; * $P < 0.05$, compared with group positive drug.

鼠足跖肿胀实验来研究其抗炎活性。角叉菜胶致大鼠足跖肿胀是一种公认的急性炎症实验模型。该模型对于评估通过干扰炎症介质而发挥抗水肿的化合物具有重要的预测价值^[12]。将角叉菜胶注射到大鼠足跖部后,会导致组织液和血浆蛋白渗出增加,

中性粒细胞外渗,花生四烯酸通过环氧合酶和脂氧合酶途径代谢,最终引起炎症和水肿^[13]。有研究认为这种过程可细分为三个阶段。在早期(约前 90 min)主要是组胺和 5-羟色胺的释放;在中期(90~150 min)主要改变为激肽介导的炎症反应;



最后阶段(180 min后)则主要由前列腺素所介导^[14]。实验的结果显示,天南星-生姜药剂在前中期能对肿胀有较好的抑制作用,提示其可能是通过抑制组胺和5-羟色胺的合成或释放达到抑制肿胀的效果。而二甲苯作为常用致炎试剂,可以诱导组胺、激肽等炎性介质的释放,从而导致局部毛细血管通透性改变,出现炎性水肿^[15]。本研究结果提示高剂量天南星-生姜药剂可以产生略优于经典非甾体抗炎药洛索洛芬钠的抗炎作用,其作用机理可能和非甾体抗炎药类似,通过抑制组胺等炎性介质的合成或释放达到抗炎的目的。根据上述两个炎性动物模型的实验结果可以发现,天南星-生姜药剂具有良好的抗炎作用,且随着剂量的增加,其抗炎能力逐渐增强。其物质基础可能是天南星及生姜含有的大量甾醇类化合物如 β -谷甾醇、甘露醇、豆甾醇等^[16]。

镇痛药物按照其作用部位和机制可以分为中枢神经系统镇痛药和外周神经系统镇痛药。本研究因此选择了两种不同的疼痛动物模型,以明确天南星-生姜潜在的外周或中枢镇痛作用。冰醋酸扭体作为内脏痛动物模型,是一种敏感度较高且能揭示药物在一定剂量下的外周镇痛能力的方法^[17]。实验结果表明,天南星-生姜药剂可以明显减少冰醋酸所致小鼠扭体的次数,且一定范围内药物浓度越高扭体次数越少。研究表明,小鼠出现扭体与机体对前列腺素敏化有关^[18],因此可以推断出天南星-生姜可能通过抑制前列腺素合成从而达到外周镇痛的作用。众所周知,非甾体抗炎药通常不会提高正常机体的痛阈,而麻醉类药品(如吗啡等)中枢镇痛药则可以^[19]。研究表明,热刺激产生的疼痛是由中枢介导的^[20]。在热板实验中,药物对跳跃或舔足反应潜伏期的影响代表了药物对中枢系统的镇痛作用。热板试验结果表明,天南星-生姜药剂对小鼠痛阈值较模型组有所提高,但整体提高并不显著。随药物作用时间的增加,小鼠痛阈值略有增加,但考虑到反复测试很可能使小鼠对热刺激表现出一定的适应性,药物效果随时间的量效关系可忽略不计。由此可见天南星-生姜并非中枢起效的镇痛药物。

本研究属于对天南星-生姜药对抗炎镇痛的初步探究,在接下来的深入实验中,本课题组将从分子生物学、病理学、免疫学角度探究该药对对主要炎症因子、炎性细胞浸润的影响,同时明确其安全性。并试图探究其对特殊类型疼痛的治疗机制,为最终探索出某类疼痛特效药物而努力。本实验通过临床大剂量天南星-生姜药对治疗疼痛病人显效后,采用动物实验方法初步验证了其抗炎镇痛的疗效,

遵循了基础科研为临床服务的原则,首次探究了大剂量天南星-生姜药对在抗炎镇痛的作用,为进一步的机制和相关成药研究奠定了坚实的基础。

综上所述,天南星-生姜药剂可以抑制角叉菜胶所致足跖肿胀及二甲苯诱发的耳郭肿胀,同时可以减少冰醋酸所导致的小鼠扭体次数,表明天南星-生姜药剂具有明显的抗炎及外周镇痛效应,且存在一定的剂量依赖性。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology[J]. Annu Rev Biochem, 2000, 69(1):145-182.
- [2] Tapiero H, Ba GN, Couvreur P, *et al.* Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies[J]. Biomed Pharmacother, 2002, 56(5): 215-222.
- [3] 王泊宁,樊碧发,王延雷,等.天南星-生姜药对治疗疼痛机制的网络药理学研究[J].中国疼痛医学杂志, 2022, 28(4):258-265.
- [4] 国家药典委员会.中国药典[M].北京:中国医药科技出版社, 2020:1088.
- [5] 刘晓月,陶鑫,潘多,等.胆南星化学成分的研究[J].中成药, 2018, 40(9):1991-1995.
- [6] 任小瑞,张恩欣,曾佳昕.半夏-天南星治疗肺癌机制的网络药理学研究[J].中药新药与临床药理, 2020, 31(10):9.
- [7] 贺素容,王晶,吴博,等.天南星和虎掌南星对大鼠水液代谢和血液流变学的影响[J].中国实验方剂学杂志, 2020, 26(18):6.
- [8] 高强.星菱承气汤治疗急性缺血性卒中痰热腑实证机制研究[D].北京:北京中医药大学, 2021.
- [9] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组,陈卫衡,金今.中成药治疗膝骨关节炎临床应用指南(2020年)[J].中国中西医结合杂志, 2021, 41(5):12.
- [10] 赵重博.制天南星抗类风湿性关节炎物质基础和作用机制及其药物动力学初步研究[D].成都:成都中医药大学, 2016.
- [11] 张旭,赵芬琴.生姜提取液抗炎镇痛作用研究[J].河南大学学报:医学版, 2015, 34(1):3.
- [12] Taher YA. Antinociceptive activity of Mentha piperita leaf aqueous extract in mice[J]. Libyan J Med, 2012, 7(1):16205.
- [13] Huber JD, Campos CR, Mark KS, *et al.* Alterations in blood-brain barrier ICAM-1 expression and brain microglial activation after λ -carrageenan-induced inflammatory pain[J]. Am J Physiol-Heart C, 2006, 290(2):



- H732-H740.
- [14] Karbab A, Mokhnache K, Ouhida S, *et al.* Anti-inflammatory, analgesic activity, and toxicity of Pituranthos scoparius stem extract: an ethnopharmacological study in rat and mouse models[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 258:112936.
- [15] Singsai K, Charoongchit P, Chaikaew W, *et al.* Antilipoxygenase and anti-inflammatory activities of streblus asper leaf extract on xylene-induced ear edema in mice[J]. Adv Pharm Pharm Sci, 2020, 2020:3176391.
- [16] 孙娜, 刘佳艺, 于婉莹, 等. 天南星化学成分及生物活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(20):7.
- [17] 王玲燕, 夏桂阳, 夏欢, 等. 天然生物碱类镇痛成分的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(24):11.
- [18] Mgr B, Loa A, Auz A, *et al.* Anti-nociceptive, anti-inflammatory and possible mechanism of anti-nociceptive action of methanol leaf extract of Nymphaea lotus Linn (Nymphaeaceae)[J]. J Tradit Compl Med, 2020, 11(2):123-129.
- [19] Guichard L, Hirve A, Demiri M, *et al.* opioid-induced hyperalgesia in patients with chronic pain: a systematic review of published cases[J]. Clin J Pain, 2022, 38(1): 49-57.
- [20] Price DD, Dubner R. Mechanisms of first and second pain in the peripheral and central nervous systems[J]. J Invest Dermatol, 1977, 69(1):167-171.

• 国际译文 •

神经病理性疼痛的新机制：脊髓背角氯离子失衡导致 5-HT 下行抑制作用转变为易化作用

急性痛对机体具有保护作用。过度疼痛激活内源性镇痛系统，从而有效控制疼痛。内源性痛觉调制系统如何参与神经病理性疼痛，近年来备受关注。法国波尔多大学的研究者发现：神经损伤引起脊髓背角氯离子失衡，导致内源性 5-HT 系统由下行抑制转变为下行易化，进而诱导神经病理性疼痛。第一部分研究主要在正常小鼠上进行，发现 RMg 的 5-HT 能神经元投射到脊髓背角，产生内源性镇痛作用（既发挥下行抑制的作用）。研究结果：（1）在形态学和分子层面，中缝大核 (RMg) 的 5-HT 能神经元可以投射到脊髓背角的深层和浅层。光遗传学激活 RMg 的 5-HT 能神经元，可以选择性的增加脊髓背角 5-HT 的释放。（2）在体电生理学层面，光遗传学激活 RMg 的 5-HT 能神经元，可以抑制局部场电位 (LFP) 和广动力范围 (WDR) 神经元对伤害性刺激的反应。（3）在行为学层面，无论是上游激活 RMg 的 5-HT 能神经元，还是下游激活脊髓背角 5-HT 能神经纤维，均产生镇痛作用。以上结果表明，在正常动物，RMg 的 5-HT 能神经元投射到脊髓背角，产生下行抑制作用。（4）在脊髓背角局部环路层面发现，RMg 的 5-HT 能神经元作用到脊髓背角抑制性中间神经元（如 GABA 能/甘氨酸能神经元），从而抑制伤害性信息的传递。（5）药理学阻断脊髓背角钾-氯共转运蛋白 2 (KCC2)，打破氯离子的平衡状态，可以将 RMg 中 5-HT 能神经元的下行抑制作用转变为下行易化作用，动物出现痛觉敏化现象（模拟神经病理性疼痛的发病机制）。第二部分研究主要在坐骨神经分支选择性损伤 (SNI) 的神经病理性疼痛小鼠上进行。发现神经损伤引起脊髓背角氯离子失衡，导致内源性 5-HT 系统由下行抑制转变为下行易化，进而诱导神经病理性疼痛。研究结果：（1）在形态学层面，神经损伤后，RMg 的 5-HT 能神经元纤维投射到脊髓背角的结构无明显变化。（2）在电生理和行为学层面，在 SNI 小鼠光遗传学激活 RMg 的 5-HT 能神经元，促进伤害性信息的传递，产生明显的致痛作用。（3）在行为药理学层面，SNI 小鼠给予 KCC2 增强剂，光遗传学激活 RMg 的 5-HT 能神经元，可以抑制伤害性信息的传递，产生镇痛作用。此结果表明，5-HT 环路可以是兴奋性，也可以是抑制性，取决于目标区域的状态。（4）联合使用 KCC2 增强剂和选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRI)，可明显增加 SSRI 的镇痛作用，为开发高效低毒的镇痛药提供理论基础。结论：神经损伤后，由于脊髓背角氯离子失调，导致内源性 5-HT 系统由下行抑制转变为下行易化，进而诱导神经病理性疼痛。该研究为神经病理性疼痛的治疗提供新思路。

(Aby F, Lorenzo LE, Grivet Z, *et al.* Switch of serotonergic descending inhibition into facilitation by a spinal chloride imbalance in neuropathic pain. Sci Adv, 2022, 8(30):eabo0689. 北京大学神经科学研究所, 刘风雨 译)