

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2024.07.004

基于网络药理学及分子对接探讨枳实-白芍药对镇痛的作用机制*

刘春华¹ 樊碧发² 张媛婧¹ 胡慧敏¹ 李晨¹ 李怡帆² 张毅² 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: 运用网络药理学和分子对接分析枳实-白芍药对镇痛的作用机制。**方法:** 利用中药系统药理学数据库和分析平台检索枳实、白芍的有效成分及对应靶点, GeneCards、DisGeNet 以及 OMIM 数据库检索疼痛相关基因靶点, 取两者交集靶点, 借助 STRING 数据库构建蛋白互作网络图, 应用 Cytoscape3.9.1 软件筛选核心靶点, 构建“药物-成分-靶点”网络图。通过 DAVID 数据库对共同靶点进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。通过 AutoDock 1.5.7 对主要成分和核心靶点进行分子对接。**结果:** 经筛选获得药物有效成分 16 个, 药物与疾病共同靶点 75 个, 其中肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (serine/threonine-protein kinase 1, AKT1)、血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、肿瘤蛋白 P53 (tumor protein P53, TP53) 等 17 个核心靶点可能是枳实-白芍药对镇痛的关键靶点。GO 生物学过程主要涉及基因表达正调控、对外源性刺激的反应、脂多糖介导的信号通路等, KEGG 信号通路主要涉及 TNF 信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3 kinase, PI3K)/丝氨酸-苏氨酸激酶 (serine-threonine kinase, Akt) 信号通路、癌症通路等。分子对接结果显示主要成分与核心靶点结合较好。**结论:** 枳实-白芍药对中的木犀草素、山柰酚、柚皮素等有效成分可能通过作用于 TNF、IL-6、AKT1、VEGFA、TP53 等靶点来调节 TNF 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、癌症通路等通路发挥镇痛作用。

关键词 枳实; 白芍; 疼痛; 网络药理学; 分子对接

Analgesic mechanism of Zhishi-Baishao drug pair based on network pharmacology and molecular docking*

LIU Chun-hua¹, FAN Bi-fa², ZHANG Yuan-jing¹, HU Hui-min¹, LI Chen¹, LI Yi-fan², ZHANG Yi², MAO Peng^{2△}(¹Department of Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; ²Department of Pain Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To explore the analgesic mechanism of Zhishi-Baishao drug pair in the treatment of pain by network pharmacology and molecular docking. **Methods:** The TCMSP database was used to search for the effective components and targets of Zhishi-Baishao drug pair. GeneCards, DisGeNet and OMIM database were used to obtain the pain related targets. The intersection targets of the two were selected and imported into the STRING database to construct protein-protein interaction network. Then the core targets were screened out and the "drug-component-target" network diagram was drawn by Cytoscape3.9.1 software. GO and KEGG pathway enrichment analysis were performed through the DAVID database. Finally, AutoDock 1.5.7 was used to verify the molecular docking of the main effective components with the core targets. **Results:** A total of 16 effective components and 75 intersection targets between drug and disease were screened out. Among them, 17 core targets may be key targets for analgesic effect, including tumor necrosis factor (TNF), interleukin-6 (IL-6), serine/threonine-protein kinase 1 (AKT1), vascular endothelial growth factor A (VEGFA), tumor protein P53 (TP53) and so on. The biological processes derived from GO analysis mainly involved positive regulation of gene expression, response to xenobiotic stimulus, lipopolysaccharide-mediated signaling pathway. KEGG

* 基金项目: 中日友好医院高水平医院临床业务费专项临床研究项目 (2022-NHLHCRF-YSKY-02); 国家重点研发计划 (2016-KJBYF-004); 首都卫生发展科研专项项目 (首发 2022-1-4061)

△ 通信作者 毛鹏 doctormaopeng@126.com



signaling pathways mainly involved TNF signaling pathway, Phosphoinositide 3 kinase (PI3K)/serine-threonine kinase (Akt) signaling pathway, and pathways in cancer. Molecular docking showed good binding between the main active components and the core targets. **Conclusion:** The effective components such as luteolin, kaempferol, naringenin in Zhishi-Baishao drug pair may regulate TNF signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, and pathways in cancer by acting on targets such as TNF, IL-6, AKT1, VEGFA, and TP53, and exert analgesic effects.

Keywords zhishi; baishao; pain; network pharmacology; molecular docking

慢性疼痛严重危害人类健康,给个人和社会带来巨大负担^[1]。临床常用的镇痛药物包括非甾体抗炎药、抗惊厥药、阿片类药物等,但均有不同程度的不良反应,寻求更加安全的镇痛方法具有重要意义。祖国医学对疼痛的研究由来已久,古籍中记载了许多用之有效且不良反应小的中药,其中枳实-白芍药对始载于《金匱要略》:“产后腹痛,烦满不得卧,枳实芍药散主之”^[2]。枳实性温,能破气消积、化痰除痞;芍药酸寒,能养血敛阴、缓急镇痛,两药合用,枳实得芍药行气不伤血,芍药得枳实养血不瘀滞,共奏行气和血止痛之功^[3]。现代药理研究表明枳实、白芍均具有抗炎、镇痛作用^[4-7],但目前研究集中于单药提取成分,缺少两药协同镇痛作用机制的研究。

中药具有多成分、多途径、多靶点协同作用的特点,机制不清限制了其在临床的应用。2007年Hopkins^[8]首次提出网络药理学概念。网络药理学以系统生物学和生物信息学为基础,可以从成分-靶点-通路-疾病的角度,系统研究中药多个靶点的协同作用对疾病相关分子网络的综合影响,现已广泛用于阐释药物作用机制^[9]。分子对接作为一种新兴技术,通过演算受体和配体之间的亲和力数值及结合形式,进一步评估和筛选药物治疗疾病的核心组分,在中药有效成分的筛选研究中占有重要地位^[10]。鉴于枳实-白芍药对治疗疼痛临床疗效良好,但作用机制不明,本研究拟通过成分-靶点-通路-疾病网络及分子对接技术探讨枳实-白芍药对的镇痛机制,为后续动物实验提供理论参考。

方 法

1. 药物有效成分和靶点获取

通过中药系统药理学数据库和分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP)(<http://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 检索枳实和白芍的有效成分和靶蛋白,检索条件为口服生物利用度 (oral bioavailabil-

ity, OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (drug likeness, DL) ≥ 0.18 ,通过 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 将所得靶蛋白规范为标准基因名。

2. 疾病靶点基因获取

以“pain”为关键词,通过 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) (筛选条件: Relevance score > 4.7)、DisGenet 数据库 (<https://www.disgenet.org/>) (筛选条件: Score > 0.01) 以及 OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>) 查询相关靶点基因。

3. 构建药物与疾病蛋白互作网络 (protein-protein interaction, PPI)

通过 Venny 网站 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 选取药物与疾病的共同靶点,并通过 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 预测蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 关系,设定置信度 > 0.4 。再通过 Cytoscape3.9.1 对 PPI 结果进行二次筛选,根据每个基因的度值 (Degree)、介度 (Betweenness) 和紧密度 (Closeness) 参数得到核心靶点。

4. 构建药物-有效成分-靶点网络

将药物与疾病的共同靶点和药物有效成分导入 Cytoscape3.9.1,构建药物-有效成分-靶点网络图,图中节点表示化合物和靶点,边代表节点之间的相互作用关系,根据活性成分与靶点的连接情况筛选枳实-白芍镇痛的关键活性成分。

5. 基因本体和京都基因与基因组百科全书通路富集分析

通过 DAVID 网站 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对药物-疾病的靶点进行基因本体 (gene ontology, GO) 富集分析和京都基因与基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析。GO 富集分析主要包括生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF) 和细胞组成 (cellular component, CC)。

6. 分子对接

选取“药物-成分-靶点”网络中 Degree 值排名靠前的 3 个主要活性成分和 PPI 网络中 Degree 值排名靠前的 3 个核心靶点进行分子对接。从 PubChem

数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 下载活性成分 3D 结构的 SDF 格式, 导入 OpenBabel 2.4.1 将其转化为 mol2 格式; 从 PDB 数据库 (<https://www.rcbs.org>) 下载核心靶点的 3D 结构, 使用 PyMol 软件去除原始配体、水分子。最后使用 AutoDock-Vina 对关键活性成分和核心靶点蛋白进行对接, 并利用 PyMol 软件进行可视化处理。

结 果

1. 枳实-白芍药对有效成分和靶点
- 以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 为筛选条件, 在 TCMSp 数据库获得枳实-白芍药对有效成分, 剔除无对应靶点信息后共获得有效成分 16 个, 其中枳实 10 个, 白芍 6 个 (见表 1)。整合有效成分对应靶点, 筛选去除重复信息后, 得到两药作用靶点共 153 个。
2. 疾病靶点获取与潜在作用靶点的筛选
- 以 “pain” 为关键词, 通过 GeneCards 数据库、DisGenet 数据库和 OMIM 数据库查询得到疾病靶点基因共 1509 个。通过 Venny 网站制作药物靶点与疾病靶点的韦恩图, 得到两者的共同靶点 75 个 (见图 1)。
3. 药物与疾病蛋白互作网络构建与核心靶点筛选

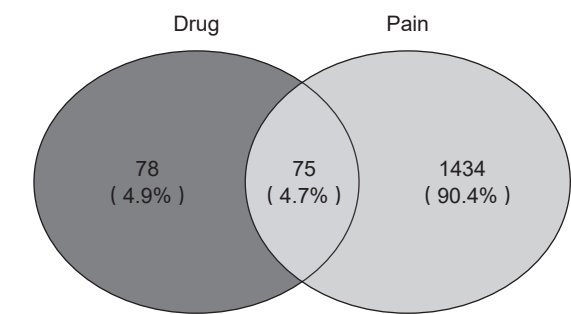


图 1 枳实-白芍药对镇痛交集靶点韦恩图
Fig. 1 Venn diagram of the intersection targets of Zhishi-Baishao drug pair in the treatment of pain

将 75 个共同靶点输入 STRING 数据库, 设置置信度 > 0.4 , 隐藏游离的节点, 获得 PPI 网络图 (见图 2), 平均 Degree 为 26.7, 包含 75 个点, 1003 条边, 其中节点表示基因或蛋白, 每条边表示它们之间具有蛋白互作关系。将 PPI 结果导入 Cytoscape3.9.1, 利用 Centiscape2.2 插件计算 Degree、Betweenness、Closeness 值, 设置 $Degree > 27.108$ 、 $Betweenness > 49.757$ 和 $Closeness > 0.008$, 筛选后得到 17 个核心靶点 (见表 2), 并绘制核心靶点图 (见图 3), 圆形面积越大、连线越粗、颜色越深, 表明该节点在 PPI 网络中越重要。度值排名前 5 位的靶点为 TNF、IL-6、AKT1、VEGFA、TP53。

表 1 枳实-白芍药对有效成分基本信息
Table 1 The effective components of Zhishi-Baishao drug pair

编号 Number	成分 Components	口服生物利用度 (%) OB (%)	类药性 DL	药物 Drug
ZS1	Isosinensetin	51.15	0.44	Zhishi
ZS2	5,7,4'-Trimethylapigenin	39.83	0.3	Zhishi
ZS3	6-Methoxy aurapten	31.24	0.3	Zhishi
ZS4	Neohesperidin_qt	71.17	0.27	Zhishi
ZS5	Ammidin	34.55	0.22	Zhishi
ZS6	Eriodyctiol (flavanone)	41.35	0.24	Zhishi
ZS7	Naringenin	59.29	0.21	Zhishi
ZS8	Nobiletin	61.67	0.52	Zhishi
ZS9	Luteolin	36.16	0.25	Zhishi
ZS10	Tetramethoxyluteolin	43.68	0.37	Zhishi
BS1	Paeoniflorgenone	87.59	0.37	Baishao
BS2	(3S, 5R, 8R, 9R, 10S, 14S)-3,17-dihydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9-hexahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-15,16-dione	43.56	0.53	Baishao
BS3	Paeoniflorin	53.87	0.79	Baishao
BS4	Beta-sitosterol	36.91	0.75	Baishao
BS5	Kaempferol	41.88	0.24	Baishao
BS6	(+)-Catechin	54.83	0.24	Baishao

Table 2 The core targets of Zhishi-Baishao drug pair in the treatment of pain

靶点 Target	度值 Degree	介度 Betweenness	紧密度 Closeness
TNF	61	277.010857	0.011765
IL-6	60	282.524311	0.011628
AKT1	59	400.287788	0.011494
VEGFA	56	181.848562	0.010989
TP53	52	140.201447	0.010526
PTGS2	51	145.145762	0.010417
MMP9	51	186.029913	0.010417
PPARG	50	122.514970	0.010417
MAPK3	49	81.734165	0.010309
EGFR	45	80.289524	0.009901
IL-10	45	71.293354	0.009804
CREB1	43	210.470772	0.009709
ESR1	41	71.854382	0.009434
CAT	40	99.672809	0.009434
MMP2	40	56.684491	0.009259
RELA	38	71.909438	0.009174
APP	31	117.518406	0.008696

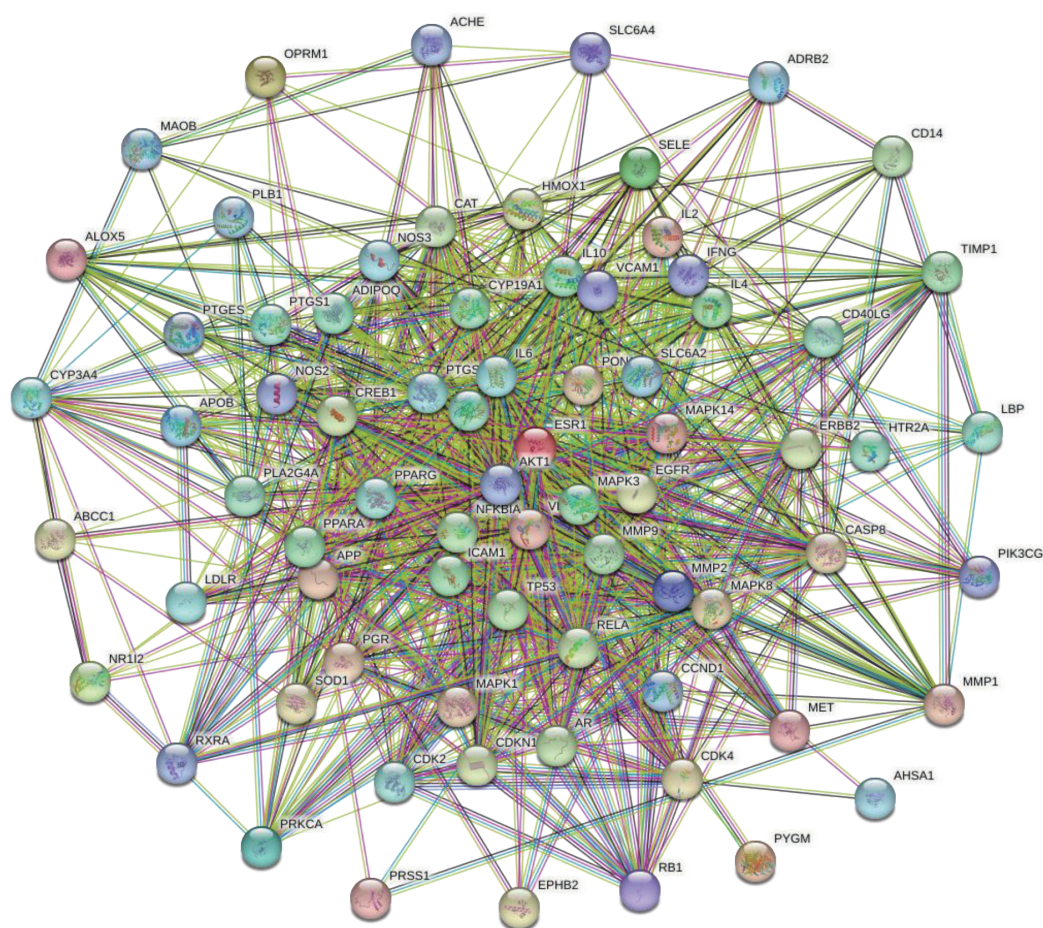


Fig. 2 PPI network diagram of targets of Zhishi-Baishao drug pair in the treatment of pain

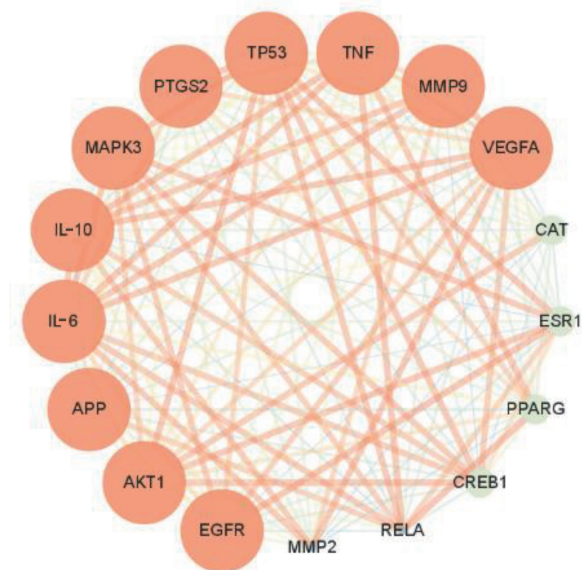


图 3 核心靶点的蛋白互作网络图
Fig. 3 PPI network diagram of the core targets

4. 药物-成分-靶点网络构建

将 75 个药物与疾病的共同靶点和药物有效成分导入 Cytoscape3.9.1，通过 CytoNCA 插件计算网络中各节点的度值，绘制“药物-成分-靶点”网络图（见图 4）。此网络图共有 93 个节点，116 条边，橙色代表药物，蓝色代表靶点，黄色代表药物有效成分，圆形面积越大表示度值越大，与其连接的节点数量越多，排名前 5 的有效成分为木犀草素 (luteolin)、山柰酚 (kaempferol)、柚皮素 (naringenin)、 β -谷甾醇 (beta-sitosterol)、异橙黄酮 (isosinensetin)。

5. GO 及 KEGG 通路富集分析

通过 DAVID 在线数据库对 75 个共同靶点蛋白进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。经过 GO 富集分析得到 113 个 BP ($P < 0.01$), 22 个 CC ($P < 0.01$), 22 个 MF ($P < 0.01$), 分别依据 P 值从小到大的顺序,

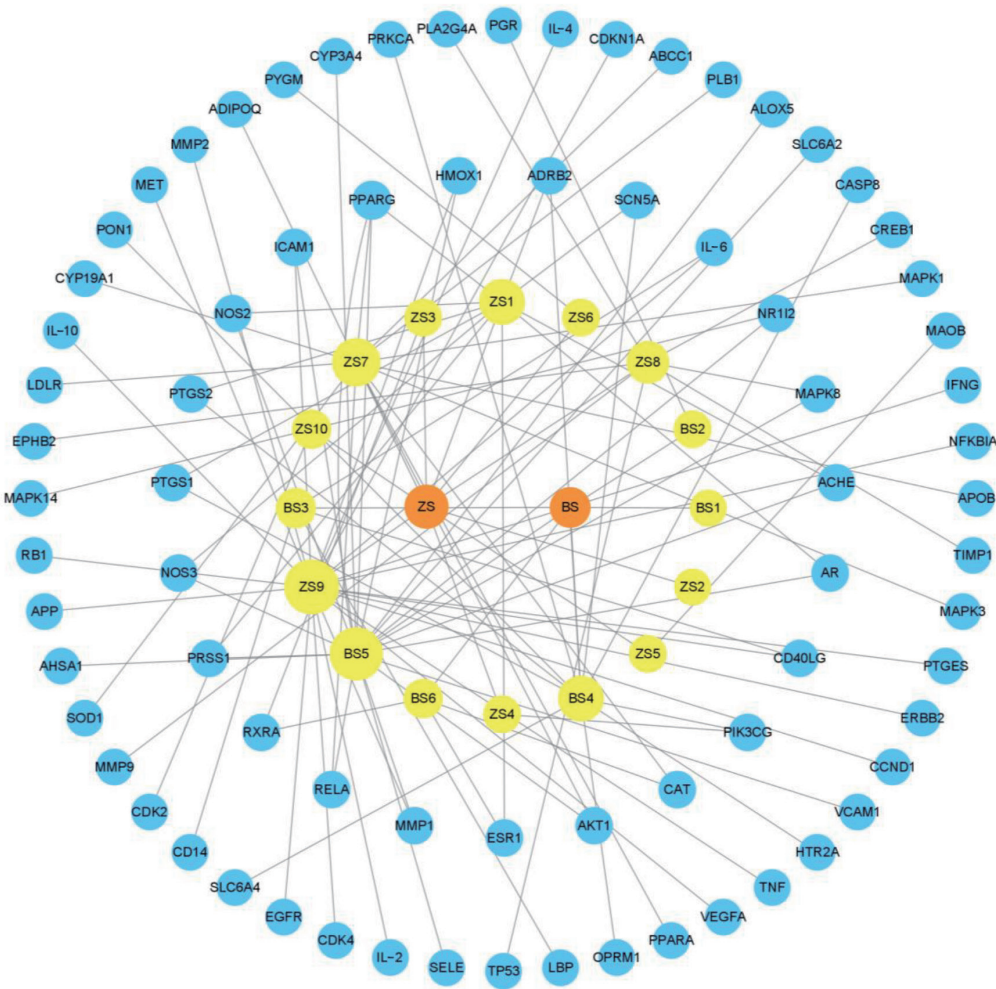


图 4 药物-成分-靶点网络图
Fig. 4 Drug-component-target network diagram

选取前 10 个条目作条形图（见图 5），KEGG 富集分析共得到 111 条通路 ($P < 0.01$)，依据 P 值从小到大的顺序，选取前 20 个条目作气泡图（见图 6）。其中生物学过程主要与基因表达正调控、对外源性刺激的反应、脂多糖介导的信号通路等有关，细胞组成主要与细胞外间隙、小窝、细胞表面等有关，分子功能主要与酶结合、相同蛋白质结合、细胞因子活性等有关，KEGG 通路主要包括 TNF 信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3 kinase, PI3K)/丝氨酸-苏氨酸激酶 (serine-threonine kinase, Akt) 信号通路、癌症通路等。

6. 分子对接

使用 AutoDock-Vina 软件，对 Degree 值排名前 3 位的有效成分木犀草素 (luteolin)、山柰酚 (kaempferol)、柚皮素 (naringenin) 和 Degree 值排名前 3 位的核心靶点 TNF、IL-6、AKT1 进行分子对接，结果表明，有效成分与核心靶点的结合能均 < -5 kcal/mol（见表 3），提示结合性较好。对部分结合能较高的分子对接结果进行可视化展示（见图 7）。

讨 论

本研究基于网络药理学和分子对接技术探讨枳实-白芍药对的潜在镇痛机制，结果表明该药对可能主要通过木犀草素、山柰酚、柚皮素和 β -谷甾醇等成分发挥镇痛作用。木犀草素和柚皮素通过抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 的表达发挥抗炎镇痛作用^[11-13]。山柰酚具有清除自由基和抗炎的作用，能够阻断各种炎症信号因子的激活^[14]。研究表明，山柰酚可能通过阻断 AKT3/哺乳动物的雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路，抑制星形胶质细胞的炎症，并通过调控脂多糖激活的 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路抑制小胶质细胞活化，减轻大鼠神经病理性疼痛^[15,16]。 β -谷甾醇可以抑制癌细胞增殖、血管生长，可能通过抑制 IL-6、氧化应激、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和一氧化氮发挥镇痛作用^[17,18]。

本研究经筛选后得到 TNF、IL-6、AKT1、

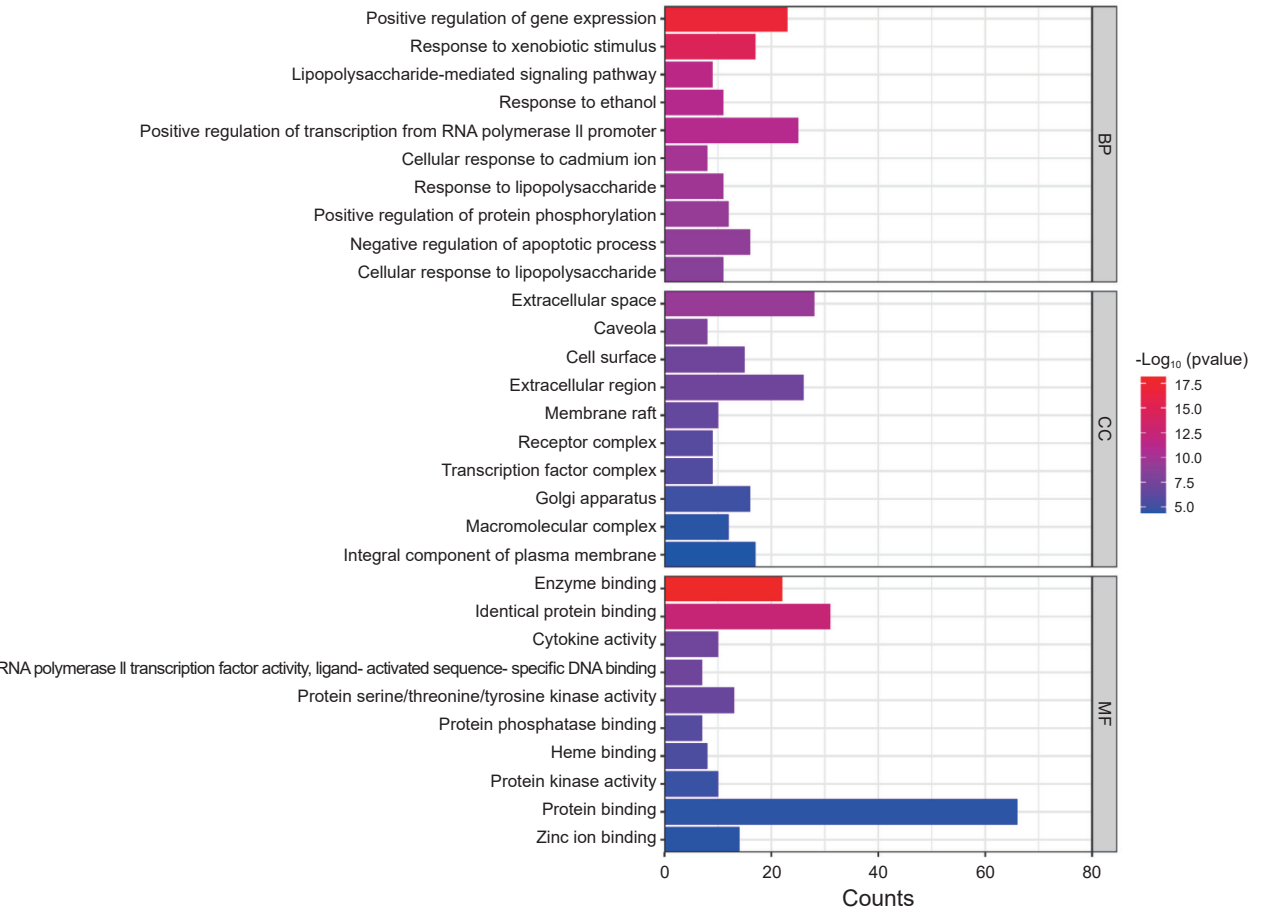


图 5 GO 富集分析条形图
Fig. 5 GO enrichment analysis bar chart

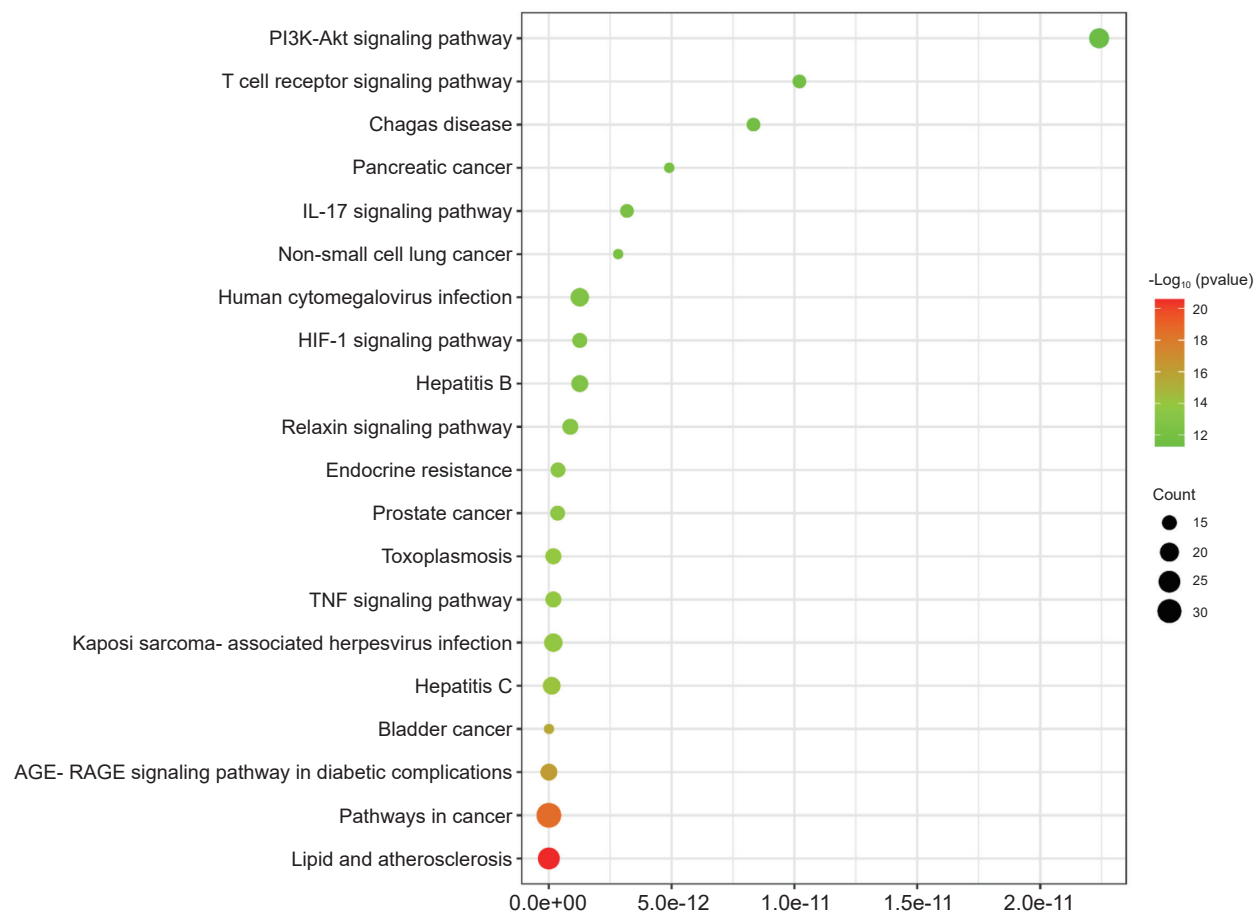


图6 KEGG 富集分析气泡图
Fig. 6 KEGG enrichment analysis bubble diagram

表3 分子对接结合能 (kcal/mol)
Table 3 Molecular docking binding energy (kcal/mol)

	TNF	IL-6	AKT1
木犀草素 Luteolin	-6.9	-7.2	-6.8
山柰酚 Kaempferol	-6.6	-6.5	-7
柚皮素 Naringenin	-6.7	-6.6	-6.5

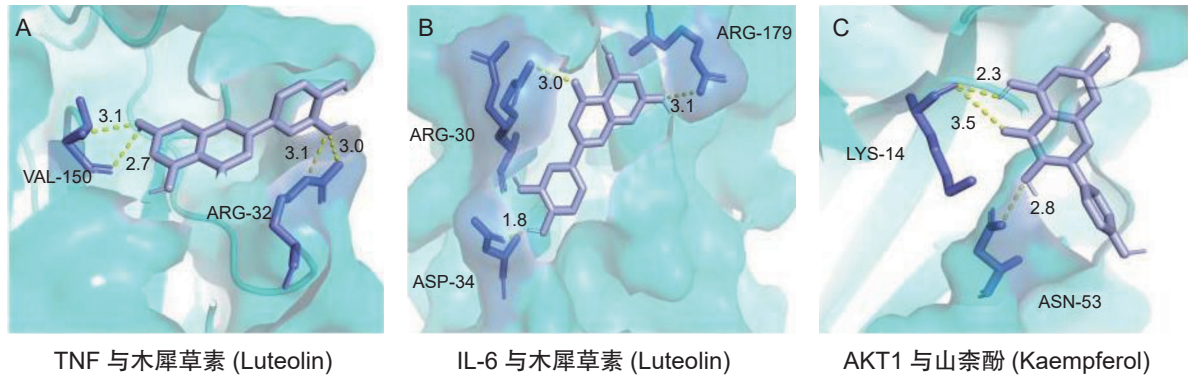
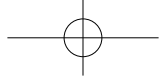


图7 分子对接模式图
Fig. 7 Molecular docking pattern diagram



VEGFA、TP53 等 17 个核心靶点。TNF- α 和 IL-6 为炎症因子, 是产生持续性疼痛的重要介质, 可增强谷氨酸诱导的兴奋性电流, 导致神经病理性疼痛^[19,20], 枳实-白芍药对可能通过抑制 TNF- α 和 IL-6 的表达发挥镇痛作用。AKT 又称蛋白激酶 B, 是 PI3K/Akt 信号通路的核心, PI3K 被激活后会促使 3,4-二磷酸磷脂酰肌醇转变为 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇, 继而激活 AKT, 调控下游信号分子 mTOR, mTOR 广泛存在于各种细胞中, 参与了神经病理性疼痛、炎症疼痛以及癌症疼痛过程中神经突触的形成及疼痛信号的传导^[21,22]。由此推断, 枳实-白芍药对可能通过抑制 AKT 激活, 阻断 PI3K/Akt 信号通路, 在多种疼痛中发挥作用。VEGFA 激活脊髓感觉神经元上的血管内皮生长因子受体-1 (vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR-1) 诱发疼痛, 而激活血管内皮生长因子受体-2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2) 可起到保护神经的作用, 小鼠局部或全身使用 VEGFR-1 阻滞剂能缓解化疗所致的神经病理性疼痛^[23]。枳实-白芍药对能否抑制 VEGFR-1 或激活 VEGFR-2 有待进一步研究。

GO 分析结果表明, 枳实-白芍药对的生物学过程主要涉及基因表达正调控、对外源性刺激的反应、脂多糖介导的信号通路等。脂多糖可激活小胶质细胞中的 TLR4, 进而激活包括 NF- κ B 信号通路在内的各种下游信号传导通路, 诱发神经炎症^[16], 这与上述山柰酚治疗神经病理性疼痛的作用通路相符, 说明枳实-白芍药对可能抑制了脂多糖介导的信号通路。KEGG 通路富集分析显示, 枳实-白芍药对可能通过对 TNF 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、癌症通路等多条通路的调控发挥作用。肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1) 是 TNF- α 的 I 型受体, 两者结合后可激活 NF- κ B 信号通路, 增强 NF- κ B 的磷酸化, 诱发炎症反应^[24]。这进一步验证了枳实-白芍药对可能通过抑制 TNF- α 的表达, 阻断炎症反应, 发挥镇痛作用。

本研究的分子对接结果显示, 枳实-白芍药对主要有效成分木犀草素、山柰酚、柚皮素与核心靶点 TNF、IL-6、AKT1 具有较好的结合性, 验证了推论的可靠性。

综上所述, 枳实-白芍药对可能通过木犀草素、山柰酚、柚皮素、 β -谷甾醇等成分, 作用于 TNF 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、癌症通路等多条通路上的 TNF、IL-6、AKT1、VEGFA、TP53 等靶点发挥镇痛作用, 为进一步的动物实验验证提供了参考。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances[J]. *Lancet*, 2021, 397(10289):2082-2097.
- [2] 辛丹, 梁晓东, 滕佳林, 等. 基于 VIP-cAMP-PKA-AQP3 信号通路探讨枳实-白芍药对调控 C-IBS 的作用及机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(11):6461-6465.
- [3] 余远盼, 林桂梅, 李医名. 枳实-白芍不同配伍比例及枳实生品与炮制品换用的枳实芍药散化学成分研究 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(6):135-140.
- [4] 徐佳新, 许浚, 曹勇, 等. 中药白芍现代研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(21):5486-5495.
- [5] 杨思雨, 史汶龙, 路平, 等. 枳实化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中成药*, 2023, 45(7):2292-2299.
- [6] He D, Liu Z, Wang M, *et al.* Synergistic enhancement and hepatoprotective effect of combination of total phenolic extracts of *Citrus aurantium* L. and methotrexate for treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(4):1122-1133.
- [7] Zhang L, Wei W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 207:107452.
- [8] Hopkins AL. Network pharmacology[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10):1110-1111.
- [9] 段贤春, 黄石, 彭代银, 等. 网络药理学在中药复方研究中的应用 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(36):303-308.
- [10] 闫海峰, 张泽宇, 姚明鹤, 等. 桂枝-白芍治疗慢性心力衰竭作用机制的网络药理学分析 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(3):464-469.
- [11] Kempuraj D, Thangavel R, Kempuraj DD, *et al.* Neuroprotective effects of flavone luteolin in neuroinflammation and neurotrauma[J]. *Biofactors*, 2021, 47(2):190-197.
- [12] Hashemzaei M, Abdollahzadeh M, Iranshahi M, *et al.* Effects of luteolin and luteolin-morphine co-administration on acute and chronic pain and sciatic nerve ligated-induced neuropathy in mice[J]. *J Complement Integr Med*, 2017. doi:10.1515/jcim-2016-0066.
- [13] Xue N, Wu X, Wu L, *et al.* Antinociceptive and anti-inflammatory effect of Naringenin in different nociceptive and inflammatory mice models[J]. *Life Sci*, 2019, 217:148-154.
- [14] Kim SH, Park JG, Sung GH, *et al.* Kaempferol, a dietary flavonoid, ameliorates acute inflammatory and nociceptive symptoms in gastritis, pancreatitis, and abdominal pain[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(7):1400-1405.
- [15] 赵峰, 樊少卿, 程晓燕, 等. 山柰酚通过上调 miR-

(下转第 514 页)

- steroids versus care-as-usual to prevent postherpetic neuralgia in the elderly [ISRCTN32866390][J]. BMC Anesthesiol, 2004, 4(1):2.
- [11] Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective[J]. BMJ Open, 2014, 4(6): e004833.
- [12] Yang J, Luo K, Chen ZJ, *et al.* Clinical efficacy and metabolomic analysis of ozone major autohemotherapy for the treatment of herpes zoster[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2023, 40(5):693-698.
- [13] Huang J, Huang J, Xiang Y, *et al.* Topical ozone therapy: an innovative solution to patients with herpes zoster[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2018, 43(2):168-172.
- [14] 中华医学会皮肤性病学分会, 中国康复医学会皮肤病康复专业委员会, 中国中西医结合学会皮肤性病学分会等. 老年带状疱疹诊疗专家共识 [J]. 中华皮肤科杂志, 2023, 56(2):97-104.
- [15] Goudman L, Pilitsis JG, Billet B, *et al.* The level of agreement between the numerical rating scale and visual analogue scale for assessing pain intensity in adults with chronic pain[J]. Anaesthesia, 2024, 79(2):128-138.
- [16] Schmader K. Herpes zoster[J]. Clin Geriatr Med, 2016, 32(3):539-553.
- [17] John AR, Canaday DH. Herpes zoster in the older adult[J]. Infect Dis Clin North Am, 2017, 31(4):811-826.
- [18] Ma L, Yao M. Safety and efficacy of CT-guided pulsed radiofrequency combined with steroid and ozone injection-treated cervical 3-8 herpes zoster neuralgia using a posterior and upper quarter of the cervical foramina puncture approach[J]. J Pain Res, 2022, 15:23-32.
- [19] Guven A, Gundogdu G, Vurucu S, *et al.* Medical ozone therapy reduces oxidative stress and intestinal damage in an experimental model of necrotizing enterocolitis in neonatal rats[J]. J Pediatr Surg, 2009, 44(9):1730-1735.
- [20] Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, *et al.* Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility[J]. Med Gas Res, 2017, 7(3):212-219.
- [21] Yu G, Liu X, Chen Z, *et al.* Ozone therapy could attenuate tubulointerstitial injury in adenine-induced CKD rats by mediating Nrf2 and NF- κ B[J]. Iran J Basic Med Sci, 2016, 19:1136-1143.
- [22] Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mesta F, *et al.* Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 811:148-154.
- [23] Hidalgo-Tallón FJ, Torres-Morera LM, Baeza-Noci J, *et al.* Updated review on ozone therapy in pain medicine[J]. Front Physiol, 2022, 13:840623.
- [24] 马迎春, 张董喆, 王学昌, 等. 胸椎旁神经阻滞联合皮下三氧注射预防老年带状疱疹后神经痛的临床研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(9):706-710.
- [25] Hu B, Zheng J, Liu Q, *et al.* The effect and safety of ozone autohemotherapy combined with pharmacological therapy in postherpetic neuralgia[J]. J Pain Res, 2018, 11:1637-1643.
- [26] 孙丽娜, 云梦真, 马宝丰, 等. 头面部带状疱疹后神经痛微创疗法的非随机对照研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(3):179-185.

(上接第 508 页)

- 340-5p 减轻脊神经结扎大鼠的神经性疼痛 [J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(1):75-82.
- [16] Chang S, Li X, Zheng Y, *et al.* Kaempferol exerts a neuroprotective effect to reduce neuropathic pain through TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Phytother Res, 2022, 36(4):1678-1691.
- [17] Khan Z, Nath N, Rauf A, *et al.* Multifunctional roles and pharmacological potential of β -sitosterol: emerging evidence toward clinical applications[J]. Chem Biol Interact, 2022, 365:110117.
- [18] Kaur K, Singh L, Kaur A, *et al.* Exploring the possible mechanism involved in the anti-nociceptive effect of β -sitosterol: modulation of oxidative stress, nitric oxide and IL-6[J]. Inflammopharmacology, 2023, 31(1):517-527.
- [19] 李秋月, 许海玉, 杨洪军. 促炎因子 TNF- α , IL-1 β , IL-6 在神经病理性疼痛中的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(19):3709-3712.
- [20] 郭艳汝, 任晓娟, 姬晓亮, 等. 氢吗啡酮治疗癌性骨痛临床疗效及对血清 TNF- α 和 IL-6 的影响 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(8):608-613.
- [21] You HP, Xu CJ, Zhang LH, *et al.* Taselisib moderates neuropathic pain through PI3K/AKT signaling pathway in a rat model of chronic constriction injury[J]. Brain Res Bull, 2023, 199:110671.
- [22] 吕婧, 黎镇赐, 马化鑫, 等. 基于 PI3K-Akt-mTOR 信号通路探讨葛根素对大鼠神经病理性疼痛的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(4):343-347.
- [23] Micheli L, Parisio C, Lucarini E, *et al.* VEGF-A/VEGFR-1 signalling and chemotherapy-induced neuropathic pain: therapeutic potential of a novel anti-VEGFR-1 monoclonal antibody[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1):320.
- [24] Xu X, Piao HN, Aosai F, *et al.* Arctigenin protects against depression by inhibiting microglial activation and neuroinflammation via HMGB1/TLR4/NF- κ B and TNF- α /TNFR1/NF- κ B pathways[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(22):5224-5245.