

· 综述 ·

DOI:10.12095/j.issn.2095-6894.2018.09.005

# 星形胶质细胞介导神经炎症调节神经病理性疼痛的分子机制及中医药干预的研究进展

曹人邴<sup>1,2</sup>, 袁蓓<sup>1,3</sup>, 顾艳丽<sup>2</sup>, 王超<sup>1</sup>, 林娜<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; <sup>2</sup> 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010110; <sup>3</sup> 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012)

## Mechanisms of astrocytic-driven neuroinflammation in neuropathic pain and progress of intervention with Traditional Chinese Medicine

CAO Ren-Li<sup>1,2</sup>, YUAN Bei<sup>1,3</sup>, GU Yan-Li<sup>2</sup>, WANG Chao<sup>1</sup>, LIN Na<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; <sup>2</sup>College of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China; <sup>3</sup>School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China

**【Abstract】** Presently, neuropathic pain (NP) continues to be a refractory disease. Interventions in pain transduction and transmission in neurons have limited effect and cause central nervous system (CNS)-related side effects. Recently, it has been discovered that astrocytic-driven neuroinflammation in the central nervous system plays an important role in the pathological evolution of NP, thus offering new therapeutic opportunities for NP-related neurological disorders. This article focuses on astrocytic-related neuroinflammation in spinal cord of NP and progress of intervention with traditional Chinese medicine, thus, hoping to provide basics and ideas for the treatment and new drug development of NP.

**【Keywords】** neuropathic pain; astrocytic-driven neuroinflammation; Traditional Chinese Medicine; research progress

**【摘要】** 神经病理性疼痛(NP)仍然是困扰临床医生的重要疾病,靶向神经传导干预效果有限且常伴中枢副作用。星形胶质细胞介导的神经炎症在NP病理演化中发挥重要作用,从而为NP治疗提供了新靶点。本文重点概述了近年来脊髓星形胶质细胞调节NP的分子机制及中医药干预的研究进展,期望为NP治疗及新药研发提供思路。

**【关键词】** 神经病理疼痛;星形胶质细胞介导的神经炎症;中医药;研究进展

**【中图分类号】** R96 **【文献标识码】** A

## 0 引言

神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)是躯体感觉神经受损或疾病造成的疼痛,自发性疼痛、痛觉过敏、痛觉超敏、感觉异常等为其主要临床表现。NP发病机制复杂,是人类最难治疗的疾病之一。近年来,研究<sup>[1]</sup>表明胶质细胞在NP发生、发展中发挥重要作用,其中脊髓水平的胶质细胞研究得最为深入;而神经系统中数量最多、分布最广的星形胶质细胞介导的神经炎症对NP的发展和维持发挥了关键作用,如星形胶质细胞参与了神经递质的循环利用,血脑屏障形成,调节细胞外离子浓度,调控突触传递等,成为近年NP研究的热点之一。中医药毒副作用小、简便验廉,且具有多靶点干预疾病的特点,近年在NP研

究中备受国内外学者关注<sup>[2]</sup>。本文重点简述了脊髓星形胶质细胞介导的神经炎症在NP发生、发展中的分子机制,并归纳了中医药干预神经炎症治疗NP的研究进展,期望为NP的临床干预及新药研发提供参考。

## 1 星形胶质细胞介导的神经炎症参与NP

神经炎症是神经损伤介导的炎症,施旺细胞、卫星胶质细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞等参与此病理过程,其中星形胶质细胞在NP中的作用尤为突出。神经炎症病理过程主要有血管通透性增加、白细胞浸润、胶质细胞活化和炎症介质生成。其中,胶质细胞活化和炎症介质生成是神经炎症的重要事件,二

收稿日期:2018-07-19;接受日期:2018-08-20

基金项目:国家自然科学基金项目(81673695,81630107);内蒙古自治区科技创新引导项目(1639002)

作者简介:曹人邴。硕士生。研究方向:中药制剂与中药药理。E-mail:cr12222@163.com

通讯作者:王超。博士,助理研究员,主治医师。研究方向:慢性疾病的基础及临床研究。E-mail:lyb506@126.com

者介导的突触重塑及中枢敏化是 NP 的重要机制<sup>[3]</sup>。不同于系统性炎症,神经炎症具有局限性、隐匿性的特点,如周围神经损伤可以诱导特定脊髓节段的局限性炎症,从而导致 NP 的持续性和治疗的棘手性<sup>[1]</sup>。

### 1.1 NP 活化因子及其受体介导星形胶质细胞活化

神经损伤可诱导传入神经中枢端释放神经递质,如腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)、趋化因子、蛋白酶等,与小胶质细胞相应受体结合介导小胶质细胞有丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase pathways, MAPK)家族成员 p38(mitogen-activated protein kinase p38, p38)、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)的激活,进而促进肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白介素 18(interleukin-18, IL-18)、白介素 6(interleukin-6, IL-6)等及生长因子的释放而介导神经元的高反应性。其中 TNF- $\alpha$ 、ATP、B 细胞趋化因子 1(lymphocyte chemoattractant/C-X-C motif chemokine 13, BLC1/CXCL13)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等是星形胶质细胞的重要启动因子<sup>[1]</sup>。ATP 通过与嘌呤代谢型受体 P2Y(P2Y purinoceptor, P2Y)结合促进胶质细胞活化,并可通过缝隙连接蛋白 43(connexin 43, Cx43)以半通道方式弥散至细胞间隙<sup>[4]</sup>。TNF 是周围敏化和中枢敏化的重要因子,与星形胶质细胞肿瘤坏死因子受体 1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)结合可诱导其活化<sup>[5]</sup>。CXCL13 与趋化因子受体 5(C-X-C chemokine receptor type 5, CXCR5)结合可活化星形胶质细胞并介导 NP 痛敏的维持<sup>[6]</sup>。LPS 也是星形胶质细胞活化的重要激动因子<sup>[7]</sup>。研究<sup>[3-4]</sup>表明,上述因子及受体的拮抗剂或抑制剂能明显改善 NP 动物的痛敏状况。

### 1.2 NP 星形胶质细胞活化后信号通路及相关因子

星形胶质细胞启动因子与相应受体结合,不仅能启动细胞内相关信号通路分泌趋化因子等与二级神经元相应受体相互作用维持 NP 痛敏及中枢敏化,还能上调星形胶质细胞内特异性调控原件维持星形胶质细胞活化。

MAPK 通路的激活是星形胶质细胞活化的重要特征。其中,氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和 ERK1/2 激活与星形胶质细胞活化密切相关<sup>[1,3-4]</sup>。如 TNF- $\alpha$  与 TNFR1 结合可通过肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)促进 JNK 的活化,进而诱导星形胶质细胞的激活。实验研究<sup>[3-4,7]</sup>表明,JNK 拮抗剂能明显缓解 NP 痛敏。在 NP 中,ERK 活化有时序性,早期主

要在小胶质细胞中活化,而持续期活化主要在星形胶质细胞,研究表明,ERK 拮抗剂能明显缓解 NP 维持期痛敏。此外,哺乳动物的转录因子 NF- $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B)<sup>[8]</sup>及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)<sup>[9]</sup>介导的信号通路在星形胶质细胞活化及 NP 痛敏的维持中亦发挥重要作用。

星形胶质细胞活化释放趋化因子与二级神经元相关受体结合进而维持中枢敏化是 NP 的重要特征之一,如星形胶质细胞分泌的趋化因子 2(C-C motif chemokine 2, CCL2),生长调节蛋白 $\alpha$ (growth-regulated alpha protein, CXCL1)不仅能促进其共受体 CXCR2 的表达,还能与二级神经元 CXCR2 结合维持中枢敏化;研究<sup>[10-11]</sup>表明,CCL2 能迅速诱导脊髓切片的兴奋性传导,促进脊髓背角神经元 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)依赖性电流及 ERK 活化,而星形胶质细胞 CCL2 过表达可明显诱导 NP 痛敏。CXCL1 中和抗体或 CXCR2 拮抗剂能明显缓解 NP 动物的机械痛敏及热痛敏。趋化因子 CCL7(C-C motif chemokine 7)可与小胶质细胞 CCR2 结合维持小胶质细胞的活化,而其中和抗体不仅能抑制胶质细胞的活化,而且能明显改善 NP 动物的痛敏行为学<sup>[12]</sup>。神经损伤后,WNT3A 蛋白(protein Wnt-3a)主要在神经元及星形胶质细胞中表达,并通过卷曲蛋白(Frizzled- $\beta$ -catenin)信号通路诱导神经元及突触重塑<sup>[13]</sup>。

此外,星形胶质细胞也能分泌炎症因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  维持中枢敏化,研究<sup>[1,3-4]</sup>表明 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  中和抗体能明显缓解 NP 痛敏。同时,星形胶质细胞还能通过自分泌及旁分泌的方式诱导自身的持续活化,如 NP 中成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)在星形胶质细胞表达升高并分泌而维持自身的激活<sup>[14]</sup>。基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase-2, MMP2)在星形胶质细胞及卫星胶质细胞中特异性表达,并在 NP 维持期发挥重要作用,其可通过 IL-1 $\beta$  信号通路介导星形胶质细胞活化及 ERK 磷酸化<sup>[15]</sup>。

1.3 NP 星形胶质细胞活化转运体功能失调 星形胶质细胞的活化还可伴有细胞功能的失调,具体表现为细胞相关转运体和缝隙连接蛋白的功能异常。如,谷氨酸转运体 1(glutamate transporter 1, GLT-1/EAAT2)及谷氨酸-天冬氨酸转运体(glutamate-aspartate transporters, GLAST)的下调可导致谷氨酸在突触间隙的聚集而维持神经元的高反应性<sup>[4,16]</sup>。Cx43 能调控谷氨酸和 ATP 的释放;神经损伤可诱导 Cx43

持续、特异地在星形胶质细胞中上调,并从缝隙连接蛋白的信息传导功能转化为半通道调控,从而导致星形胶质细胞的高渗透性,并释放 IL-1 $\beta$ 、CCL2 及 CXCL1,而 Cx43 基因敲除后小鼠痛敏明显减轻<sup>[17-18]</sup>。神经损伤还能诱导星形胶质细胞质糖蛋白-血小板反应蛋白-4(thrombospondin-4, TSP4)的释放,并介导突触形成、重塑及行为学上的高痛敏状态<sup>[19]</sup>。

总之,NP 的主要机制是中枢敏化,维持期是 NP 病情慢性化及治疗棘手的重要时期,而星形胶质细胞是介导小胶质细胞-星形胶质细胞-神经元相互作用的重要参与者,故在近年备受重视。中医药从星形胶质细胞活化的角度干预 NP 近年也做了大量工作。

## 2 中医药干预星形胶质细胞治疗 NP

### 2.1 中药及中药有效成分对星形胶质细胞的调控作用

生物碱类化合物广泛存在于自然界的植物中,其有抗菌杀虫、抗病毒以及抗炎等多种生物学活性。研究<sup>[20]</sup>表明,某些生物碱类化合物有明显镇痛效应,如粉防己粉中的粉防己碱可抑制星形胶质细胞 I $\kappa$ B 激酶  $\beta$  (inhibitor kappa B kinase  $\beta$ , IKK $\beta$ ) 磷酸化,减少前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 和环氧酶-2 (cyclo-oxygen-ase, COX-2) 分泌,并能有效缓解 LPS 诱导的小鼠痛觉过敏。白屈菜有效成分白屈菜红碱能抑制蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 激活及脊髓星形胶质细胞活化,缓解 NP 大鼠痛敏<sup>[21]</sup>。钩吻中的钩吻素子能缓解慢性压迫性损伤模型 (chronic constriction injury, CCI) 和脊神经结扎模型 (spinal nerve ligation, SNL) 的机械痛敏,研究<sup>[22]</sup> 显示其镇痛机制可能与四氢孕酮的负转录调控有关。

黄酮类化合物也有镇痛活性。血竭中的总黄酮可减轻由促炎因子引起的 NP 痛敏,其机制可能和减少促炎因子释放进而抑制星形胶质细胞活化相关<sup>[23-24]</sup>。黄芩中的黄芩苷通过上调缺氧状态下星形胶质细胞血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和 1-甲基环丙烯 (1-methylcyclopropene, 1-MCP) 保护神经<sup>[25]</sup>,这种活性为临床应用也提供了可行的依据。

许多萜类化合物中也可调控脊髓星形胶质细胞发挥镇痛作用,如芍药中的单萜类化合物芍药内酯苷通过减少 pJNK 在星形胶质细胞中的表达发挥 NP 镇痛作用<sup>[26]</sup>。丹参中二萜类化合物丹参酮 II a 的镇痛作用可能和减少 IL-1、TNF-分泌及抑制脊髓背角星形胶质细胞 pJNK 相关<sup>[27-28]</sup>。人参中的人参皂苷<sup>[29]</sup>、绞股蓝中的绞股蓝皂苷<sup>[30]</sup>、环烯醚萜类的栀子

苷<sup>[31]</sup>、雷公藤中的雷公藤内酯<sup>[32-33]</sup>等均通过抑制星形胶质细胞活化发挥 NP 镇痛作用。

其他化合物,如多酚类的白藜芦醇<sup>[34]</sup>、当归中的蒿本内酯<sup>[35]</sup>、异戊二烯类的番茄红素<sup>[36]</sup>、二酮类的姜黄素<sup>[37-38]</sup>、肉桂中的香豆素类化合物<sup>[39]</sup>等可通过不同的机制抑制星形胶质细胞活化。

许多中药有效成分不明,如由挥发油、树脂和树胶组成的新疆阿魏有抗炎、抗过敏、抗痉挛和镇痛作用<sup>[40]</sup>;迷迭香的酒精提取物的抗炎和抗凋亡作用可能有助于神经损伤后的痛敏治疗<sup>[41]</sup>,其调控星形胶质细胞的机制有待于进一步研究。

### 2.2 中药复方对星形胶质细胞的调控作用

研究<sup>[42-51]</sup>表明,许多中药复方药能通过抑制星形胶质细胞活化缓解 NP 痛敏。五积散具有 NP 镇痛效应<sup>[42]</sup>,其中,附子的镇痛机制可能与抑制星形胶质细胞 ERK1/2 磷酸化并减少 IL-1 $\beta$ 、IL-18 分泌相关<sup>[43-44]</sup>。Yokukansan 在日本广泛用于 NP 治疗,方中白术能通过调节脊髓中星形胶质细胞和/或小胶质细胞 IL-6 的表达发挥镇痛作用<sup>[45]</sup>。外用温经通络散通过调节伤害性信号传递抑制脊髓背角星形胶质细胞活化,并能明显缓解奥沙利铂诱导的 NP 痛敏<sup>[46]</sup>。身痛逐瘀汤和独活寄生汤能缓解骨癌痛,其抑制星形胶质细胞活化的机制有待进一步研究<sup>[47-48]</sup>。复方 gyejigachulbu-tang (GBT) 在奥沙利铂诱导的 NP 大鼠模型中有良好的镇痛效应,能抑制脊髓星形胶质细胞的活化而不影响小胶质细胞的功能<sup>[49-50]</sup>。当归注射液镇痛机制亦与抑制脊髓星形胶质细胞活化相关<sup>[51]</sup>。

### 2.3 其他 针灸对腰背痛、膝关节炎等有良好疗效,其机制可能与降低脊髓腰膨大胶质细胞分泌细胞因子改善神经炎症介导的痛敏有关<sup>[52]</sup>。脊髓星状胶质细胞也可通过分泌 IL-17 诱导 NMDA 受体亚基 NR1 的磷酸化引起疼痛,而电针可通过抑制 IL-17 的表达缓解 NP 痛敏<sup>[53-54]</sup>。

### 2.4 我们的研究

在经典名方乌头汤治疗慢性疼痛的相关研究中,我们首先采用完全弗氏佐剂 (complete freund's adjuvant, CFA) 足趾部皮下注射的方法建模发现乌头汤对慢性炎症性疼痛的冷、热、机械痛敏均有抑制作用,其相关机制主要与抑制周围神经末梢瞬时感受器电位锚蛋白-1 (transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1) 及瞬时感受器电位香草酸受体-1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, TRPV1) 通道的活性和蛋白表达相关<sup>[55]</sup>。在对乌头汤中的主要成分制川乌的相关研究中,我们发现制川乌对慢性炎症性疼痛的抑制效应与

促进内源性阿片肽分泌进而激动  $\kappa$  受体及抑制周围神经 TRPV1 通道活性相关<sup>[56]</sup>。在此基础上,我们建立经典的 SNL 模型,发现乌头汤对 NP 亦有良好的干预效应,且无明显的毒副作用,不影响动物的运动协调功能,不改变正常动物的痛敏基础阈值,且早期给药能明显改善动物的基础阈值(病情改善作用)。相关机制研究表明,其不仅能有效抑制小胶质细胞的活化,亦能明显抑制星形胶质细胞 MAPK 信号通路发挥镇痛效应<sup>[57]</sup>,还能抑制 SNL 小鼠大脑海马组织炎症因子的表达<sup>[58]</sup>;进一步,我们采用网络药理学及基因芯片分析的方法,发现乌头汤具有广泛镇痛靶点<sup>[59]</sup>。近期,课题组开展了蒙药复方那如-3 干预 NP 的药效学研究,我们发现,那如-3 对慢性炎症性疼痛及 SNL 小鼠有良好的镇痛效应,其药效时间长,即时给药有明显瞬时镇痛效应,慢性给药停药后还有基础阈值的改善效应,初步机制研究表明其镇痛效应与调节下行疼痛调控系统及抑制神经炎症相关。且从那如-3 尿液代谢的角度发现 SNL 模型为寒证 NP 动物模型。

以上研究提示,中医药尤其是中医药复方具有多靶点的镇痛效应,且在慢性给药或早期干预中改善疾病的进展。如乌头汤既能抑制神经冲动传导,又能抑制脊髓及大脑水平的神经炎症,还能调控下行抑制系统,此“三位一体”干预疾病的特点可能是其临床有效治疗慢性疼痛的原因,也提示复方或多靶点联合干预可能是 NP 治疗的有效选择之一。

### 3 结语

NP 的有效治疗是长久以来困扰医学界的难题,尤其是在慢性维持期,而星形胶质细胞活化介导的神经炎症、中枢敏化在 NP 维持期发挥关键作用。目前靶向神经传导的药物治疗效果有限,且常伴随中枢副作用,故靶向星形胶质细胞为治疗 NP 提供了新策略。然而,受伦理学及 NP 发病机制复杂性的限制,目前 NP 星形胶质细胞较深入的机制研究主要集中在脊髓水平的动物模型上,NP 脑机制的研究刚刚起步。不可否认,周围神经损伤-脊髓神经炎症-NP 脑机制在疾病的不同发展阶段存在动态的、相互联系的复杂调控网络及相互作用,这均有待于进一步深入研究。而人类星形胶质细胞在 NP 发病中可能更具复杂性,这也导致了基础研究到临床转化的困难。如胶质细胞存在诸多功能,在不影响正常胶质细胞功能的前提下,还无有效技术靶向病变胶质细胞治疗 NP,而非靶向胶质细胞治疗 NP 有诸多副作用,目前针对星形胶质细胞相关靶点或信号通路的新药开发仍未取

得突破性进展。

NP 包括三叉神经痛、癌痛、糖尿病末梢神经病变等近 30 种常见类型,其危害甚广<sup>[60]</sup>。中医药通过“同感共性”、“调节共性”原理,数千年来在帮助、调节、弥补、改善人类受到内外环境侵袭出现的伤、残、败、漏等发挥了关键作用<sup>[61-62]</sup>,并在临床辨证应用显示了其安全性和有效性,因其具有更为广泛干预疾病靶点的特点,从而为中医药治疗 NP 提供了契机。多靶向神经传导及神经性炎症治疗 NP 有广泛前景<sup>[2,59]</sup>,结合前期研究,我们认为,明确 NP 发病关键病理阶段不同病理组织复杂的调控网络或调控节点并明确其动态的相互关系能更好阐述 NP 发病机制;NP 临床辨证用药更有助于个体化治疗;“未病先防”或早期干预的原则在 NP 治疗中当引起重视;同时,以临床为基础,中药药性和药效为前提,经典方药为范例,聚焦星形胶质细胞及与其密切相关的细胞在 NP 发病中的重要靶点,采用现代生物学手段及网络预测、分析、验证的方法进一步挖掘复方/小分子(或小分子组合物)的药效和机制,可能对 NP 的治疗更具普适性而符合 NP 新药研发的新方向,这也是我们研究的动力。

### 【参考文献】

- [1] Grace PM, Hutchinson MR, Maier SF, et al. Pathological pain and the neuroimmune interface [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14 (4): 217-231.
- [2] 王超,刘春芳,林娜. 中药干预神经病理性疼痛作用机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(22): 34-39.
- [3] White FA, Bhargoo SK, Miller RJ. Chemokines: Integrators of pain and inflammation [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(10): 834-844.
- [4] Koyanagi S, Kusunose N, Taniguchi M, et al. Glucocorticoid regulation of ATP release from spinal astrocytes underlies diurnal exacerbation of neuropathic mechanical allodynia [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13102.
- [5] Lu Y, Jiang BC, Cao DL, et al. TRAF6 upregulation in spinal astrocytes maintains neuropathic pain by integrating TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  signaling [J]. *Pain*, 2014, 155(12): 2618-2629.
- [6] Jiang BC, Cao DL, Zhang X, et al. CXCL13 drives spinal astrocyte activation and neuropathic pain via CXCR5 [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(2): 745-761.
- [7] Liu T, Gao YJ, Ji RR. Emerging role of Toll-like receptors in the control of pain and itch [J]. *Neurosci Bull*, 2012, 28(2): 131-144.
- [8] Liu YL, Zhou LJ, Hu NW, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces long-term potentiation of C-fiber evoked field potentials in spinal dorsal horn in rats with nerve injury: The role of NF- $\kappa$ B, JNK and p38 MAPK [J]. *Neuropharmacology*, 2007, 52(3): 708-715.
- [9] Tsuda M, Kohro Y, Yano T, et al. JAK-STAT3 pathway regulates spinal astrocyte proliferation and neuropathic pain maintenance in rats [J]. *Brain*, 2011, 134(4): 1127-1139.

- [10] Gao YJ, Zhang L, Samad OA, et al. JNK-induced MCP-1 production in spinal cord astrocytes contributes to central sensitization and neuropathic pain[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(13): 4096-4108.
- [11] Zhang ZJ, Cao DL, Zhang X, et al. Chemokine contribution to neuropathic pain: Respective induction of CXCL1 and CXCR2 in spinal cord astrocytes and neurons[J]. *Pain*, 2013, 154(10): 2185-2197.
- [12] Imai S, Ikegami D, Yamashita A, et al. Epigenetic transcriptional activation of monocyte chemoattractant protein 3 contributes to long-lasting neuropathic pain[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 3): 828-843.
- [13] Ji RR, Kawasaki Y, Zhuang ZY, et al. Possible role of spinal astrocytes in maintaining chronic pain sensitization: Review of current evidence with focus on bFGF/JNK pathway[J]. *Neuron Glia Biol*, 2006, 2(4): 259-269.
- [14] Imai S, Ikegami D, Yamashita A, et al. Epigenetic transcriptional activation of monocyte chemoattractant protein 3 contributes to long-lasting neuropathic pain[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 3): 828-843.
- [15] Kawasaki Y, Xu ZZ, Wang X, et al. Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain[J]. *Nat Med*, 2008, 14(3): 331-336.
- [16] Sung B, Lim G, Mao J. Altered expression and uptake activity of spinal glutamate transporters after nerve injury contribute to the pathogenesis of neuropathic pain in rats[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(7): 2899-2910.
- [17] Chen G, Park CK, Xie RG, et al. Connexin-43 induces chemokine release from spinal cord astrocytes to maintain late-phase neuropathic pain in mice[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 8): 2193-2209.
- [18] Kang J, Kang N, Lovatt D, et al. Connexin 43 hemichannels are permeable to ATP[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(18): 4702-4711.
- [19] Kim SK, Hayashi H, Ishikawa T, et al. Cortical astrocytes rewire somatosensory cortical circuits for peripheral neuropathic pain[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(5): 1983-1997.
- [20] Zhao H, Luo F, Li H, et al. Antinociceptive effect of tetrandrine on LPS-induced hyperalgesia via the inhibition of IKK $\beta$  phosphorylation and the COX-2/PGE $_2$  pathway in mice[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(4): e94586.
- [21] 陈勇, 梁应平, 郭莲, 等. 白屈菜红碱预先给药对神经病理性疼痛大鼠疼痛行为和脊髓星形胶质细胞活化的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(1): 77-80.
- [22] Xu Y, Qiu HQ, Liu H, et al. Effects of koumine, an alkaloid of *Gelsemium elegans* Benth., on inflammatory and neuropathic pain models and possible mechanism with allopregnanolone[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 101(3): 504-514.
- [23] 郑海燕, 王晓杰. 黄酮类化合物药理作用的探讨[J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 37(5): 441-443.
- [24] Chen FF, Huo FQ, Xiong H, et al. Analgesic effect of total flavonoids from *Sanguis draxonis* on spared nerve injury rat model of neuropathic pain[J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(12): 1125-1132.
- [25] 石田寅夫, 徐强, 姜希娟, 等. 黄芩苷干预缺氧星形胶质细胞对神经前体细胞迁移的影响[J]. *天津中医药*, 2007, 24(5): 422-426.
- [26] Zhou J, Wang L, Wang J, et al. Paeoniflorin and albiflorin attenuate neuropathic pain via MAPK pathway in chronic constriction injury rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016; 8082753.
- [27] Ma YQ, Chen YR, Leng YF, et al. Tanshinone IIA downregulates HMGB1 and TLR4 expression in a spinal nerve ligation model of neuropathic pain[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014; 639563.
- [28] Tang J, Zhu C, Li ZH, et al. Inhibition of the spinal astrocytic JNK/MCP-1 pathway activation correlates with the analgesic effects of tanshinone IIA sulfonate in neuropathic pain[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12; 57.
- [29] 曹荣, 屠令锋, 段丽, 等. 人参皂甙-Rd对SNI大鼠痛敏异常及脊髓背角内P物质和NK-1受体表达的影响[J]. *神经解剖学杂志*, 2011, 27(1): 8-13.
- [30] 姚凯华, 孙辉, 孙永, 等. 绞股蓝皂苷缓解大鼠三叉神经痛及其机制研究[J]. *神经解剖学杂志*, 2014, 30(2): 227-231.
- [31] 许丹. 栀子苷的提取分离及药物调控神经病理性疼痛的实验研究[D]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [32] Tang J, Li ZH, Ge SN, et al. The inhibition of spinal astrocytic JAK2-STAT3 pathway activation correlates with the analgesic effects of triptolide in the rat neuropathic pain model[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012; 185167.
- [33] Wang W, Mei XP, Chen L, et al. Triptolide prevents and attenuates neuropathic pain via inhibiting central immune response[J]. *Pain Physician*, 2012, 15(6): E995-1006.
- [34] Yin Q, Lu FF, Zhao Y, et al. Resveratrol facilitates pain attenuation in a rat model of neuropathic pain through the activation of spinal Sirt1[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2013, 38(2): 93-99.
- [35] Qian B, Li F, Zhao LX, et al. Ligustilide ameliorates inflammatory pain and inhibits TLR4 upregulation in spinal astrocytes following complete Freund's adjuvant peripheral injection[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(1): 143-149.
- [36] Fang FZ, Morioka N, Kitamura T, et al. Lycopene ameliorates neuropathic pain by upregulating spinal astrocytic connexin 43 expression[J]. *Life Sci*, 2016, 155: 116-122.
- [37] Lin MS, Lee YH, Chiu WT, et al. Curcumin provides neuroprotection after spinal cord injury[J]. *J Surg Res*, 2011, 166(2): 280-289.
- [38] Zhang ZJ, Zhao LX, Cao DL, et al. Curcumin inhibits LPS-induced CCL2 expression via JNK pathway in C6 rat astrocytoma cells[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32(6): 1003-1010.
- [39] Kim C, Lee J, Kim W, et al. The Suppressive Effects of Cinnamomi Cortex and Its Phytocompound Coumarin on Oxaliplatin-Induced Neuropathic Cold Allodynia in Rats[J]. *Molecules*, 2016, 21(9): 1253.
- [40] Huang YF, Hu Wei, Li Lei, et al. Effect of *Ferulasinkiangensis* K. M. Shen on pain threshold and Fos protein expression and astrocyte activation in the spinal cord of neuropathic pain rats[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2015, 3333(40): 6485-6491.
- [41] Ghasemzadeh MR, Amin B, Mehri S, et al. Effect of alcoholic extract of aerial parts of *Rosmarinus officinalis* L. on pain, inflammation and apoptosis induced by chronic constriction injury (CCI) model of neuropathic pain in rats.[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194: 117-130.

- [42] Suzuki Y, Goto K, Ishige A, et al. Antinociceptive effect of Goshajinki-gan, a Kampo medicine, in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Jpn J Pharmacol*,1999,79(2):169-175.
- [43] Shibata K, Sugawara T, Fujishita K, et al. The astrocyte-targeted therapy by Bushi for the neuropathic pain in mice[J]. *PLoS ONE*, 2011,6(8):e23510.
- [44] Suzuki T, Miyamoto K, Yokoyama N, et al. Processed aconite root and its active ingredient neoline may alleviate oxaliplatin-induced peripheral neuropathic pain [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 186: 44-52.
- [45] Ebisawa S, Andoh T, Shimada Y, et al. Yokukansan improves mechanical allodynia through the regulation of interleukin-6 expression in the spinal cord in mice with neuropathic pain[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2015:870687.
- [46] 王媛媛,贾立群,邓博,等.温经通络散对奥沙利铂所致周围神经毒性大鼠作用机制研究[J]. *中国中医药信息杂志*,2015, 22(4):70-73.
- [47] 任炳旭,马正良,靳艳卿,等.身痛逐瘀汤对骨癌痛小鼠痛行为及脊髓星形胶质细胞活化的影响[J]. *中国中西医结合杂志*,2011, 31(3):381-385.
- [48] 孙萍萍,俞忠明,余平.独活寄生汤对骨癌痛小鼠痛行为及脊髓星形胶质细胞 GFAP 表达的影响[J]. *中华中医药学刊*,2016, 34(2):387-390.
- [49] Jung Y, Lee JH, Kim W, et al. Anti-allodynic effect of Buja in a rat model of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy via spinal astrocytes and pro-inflammatory cytokines suppression [J]. *BMC Complement Altern Med*,2017,17(1):48.
- [50] Ahn BS, Kim SK, Kim HN, et al. Gyejigachulbu-tang relieves oxaliplatin-induced neuropathic cold and mechanical hypersensitivity in rats via the suppression of spinal glial activation[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2014,2014:436482.
- [51] 李荣春,项红兵,孙怡,等.当归注射液对坐骨神经痛小鼠脊髓星形胶质细胞活性的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*,2007, 15(12):10-11,17.
- [52] Gim GT, Lee JH, Park E, et al. Electroacupuncture attenuates mechanical and warm allodynia through suppression of spinal glial activation in a rat model of neuropathic pain[J]. *Brain Res Bull*, 2011, 86(5-6):403-411.
- [53] Zhang RX, Li A, Liu B, et al. Electroacupuncture attenuates bone cancer pain and inhibits spinal interleukin-1 beta expression in a rat model[J]. *Anesth Analg*,2007,105(5):1482-1488.
- [54] 孟宪泽.电针对化疗及炎症相关疼痛的作用及机制[D].上海:第二军医大学,2012.
- [55] Wang C, Liu C, Wan H, et al. Wu-tou decoction inhibits chronic inflammatory pain in mice: participation of TRPV1 and TRPA1 ionchannels[J]. *Biomed Res Int*,2015,2015:328707.
- [56] Chao W, Sun D, Liu C, et al. Mother root of *Aconitum carmichaelii* Debeaux exerts antinociceptive effect in Complete Freund's Adjuvant-induced mice: roles of dynorpin/kappa-opioid system and transient receptor potential vanilloid type-1 ion channel[J]. *J Transl Med*, 2015,13:284.
- [57] Wang C, Kong X, Zhu C, et al. Wu-tou decoction attenuates neuropathic pain via suppressing spinal astrocytic IL-1R1/TRAF6/JNK signaling[J]. *Oncotarget*,2017, 8(54):92864-92879.
- [58] Zhu C, Xu Q, Wang C, et al. Evidence that CA3 is Underling the Comorbidity Between Pain and Depression and the Co-curation by Wu-Tou decoction in Neuropathic Pain[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):11935.
- [59] Zhang YQ, Wang C, Guo QY, et al. Molecular mechanisms of the analgesic action of Wu-tou Decoction on neuropathic pain in mice revealed using microarray and network analysis[J]. *Acta Pharmacol Sin*,2018,39(6):988-997.
- [60] 神经病理性疼痛诊疗专家组.神经病理性疼痛诊疗专家共识[J]. *中国疼痛医学杂志*,2013,19(12):705-710.
- [61] 王超,李元滨,刘友章.基于“大气论”的岭南重症肌无力病机阐述[J]. *中华中医药杂志*,2012,27(5):1370-1372.
- [62] 李元滨,林丽珠.岭南肺癌辨治思路探析[J]. *中华中医药杂志*, 2014,29(1):141-143.