Traditional Chinese Medicine 中医学, 2022, 11(6), 1200-1205
Published Online November 2022 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/tcm
https://doi.org/10.12677/tcm.2022.116175

身痛逐瘀汤治疗神经病理性疼痛的研究进展

李　力

湖北中医药大学，湖北　武汉

收稿日期：2022年10月20日；录用日期：2022年11月14日；发布日期：2022年11月22日

摘　要

神经病理性疼痛是由神经系统的原发性损害和神经功能障碍所激发或引起的慢性疼痛，其发病机制复杂多样，是临床治疗的难点。身痛逐瘀汤具有行气活血逐瘀，祛风除湿止痛之功效，为治疗痹证尤其是瘀血痹的代表方。现代药理研究证明，全方具有显著的抗炎、镇痛、改善微循环以及抗变态反应作用。本文就身痛逐瘀汤治疗神经病理性疼痛的临床研究现状以及作用机制进行综述，以期能对此类疾病的临床治疗提供借鉴。

关键词

神经病理性疼痛，身痛逐瘀汤，作用机制，综述

Research Progress of Shentong Zhuyu Decoction in Treating Neuropathic Pain

Li Li

Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Oct. 20th, 2022; accepted: Nov. 14th, 2022; published: Nov. 22nd, 2022

Abstract

Neuropathic pain is chronic pain caused by primary damage of the nervous system and neurological dysfunction. Its pathogenesis is complex and diverse, and it is the difficulty of clinical treatment. Shentong Zhuyu decoction has the effect of promoting qi, promoting blood circulation and removing blood stasis, dispelling wind, removing dampness and relieving pain. It is the representative prescription for treating Bi syndrome, especially blood stasis. Modern pharmacological studies have shown that the whole prescription has significant anti-inflammatory, analgesic, microcirculation improvement and anti-allergic effects. This article reviews the clinical research status and mechanism of Shentong Zhuyu Decoction in the treatment of neuropathic pain, in order

文章引用: 李力. 身痛逐瘀汤治疗神经病理性疼痛的研究进展[J]. 中医学, 2022, 11(6): 1200-1205.
DOI: 10.12677/tcm.2022.116175

to provide reference for the clinical treatment of such diseases.

Keywords

Neuropathic Pain, Shentong Zhuyu Decoction, Mechanism of Action, Review

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

神经病理性疼痛(Neuropathic Pain, NP)，是指由躯体感觉系统的损害或疾病导致的疼痛。此定义是国际疼痛学会(International Association for the Study of Pain, IASP)神经病理性疼痛特别兴趣小组(NeuPSIG)在 2008 年做出的最新定义[1]。NP 包括带状疱疹后遗神经痛、三叉神经痛、神经根型颈椎病、糖尿病神经病变、截肢术、周围神经损伤疼痛和中风后遗症等带来的疼痛[2]。国外流行病学研究已经表明，其在一般人群中患病率可能高达 3.3%~8.2% [3]，占患有慢性疼痛的个体的 20%~25% [4]。

由于其发病机制尚不明确、镇痛药物治疗效果不佳，神经病理性疼痛严重影响患者的生活质量，也给患者家庭和社会造成沉重的经济负担[5]。因此，越来越多的 NP 患者选择运用中医传统治疗方法缓解症状，改善生活质量。而清代王清任《医林改错》中的身痛逐瘀汤在此类病症中运用广泛，且疗效明显。本文就身痛逐瘀汤治疗神经病理性疼痛的临床研究现状以及作用机制进行综述，以期能对此类疾病的临床治疗提供借鉴。

2. 神经病理性疼痛的发病机制

2.1. 外周机制

外周敏化：神经组织在损伤时，受损区域的细胞会释放出炎症介质，伤害性刺激也可以导致神经源性的炎症反应，从而加快炎症介质的进一步释放，在重复的刺激和神经病理性疼痛的状态下炎症会持续存在形成外周敏化。神经损伤时，降钙素基因相关肽和 P 物质(substance P, SP)会从伤害性感受器末端释放出来，导致局部组织水肿并促进细胞生长因子和缓激肽等释放，这些因子使得伤害性感受器被敏化，异位放电也随之产生[6]。

离子通道的表达：轴突损伤区及背根神经结 (dorsal rootganglion, DRG)神经元胞体膜上离子通道的密度和开放特性发生改变是神经损伤后异位放电的机制之一[7]。Levinson SR 等[8]研究显示，多种钠离子通道在神经损伤后参与了疼痛的发生与发展，例如 Navl.3、Navl.7 等均能降低刺激阈值，激发异位放电，产生自发性疼痛。

交感神经芽生：周围神经损伤后，DRG 内的交感神经轴突末梢出芽增生并侵入感觉神经元周围(尤其是大中直径神经元)，形成“篮状结构”[9]。W. Xie 等[10]研究表明，神经损伤后异位放电增加，局部机械痛、热痛过敏加剧，同时可见 DRG 内交感神经芽生增多。而抑制异位放电可减少交感纤维芽生并减轻痛觉过敏[11]。

此外，感觉神经受损后，轴突直径和神经细胞体积的缩小，部分神经元的死亡，也会导致表皮内疼痛感受器密度降低，从而造成感觉缺失[12]。Aβ 纤维出芽、相关基因表达发生变化导致疼痛产生[13]。

2.1. 脊髓机制

中枢敏化：脊髓及脊髓以上痛觉相关神经元的兴奋性异常升高或者突触传递增强，包括神经元的自发性放电活动增多、感受域扩大、对外界刺激阈值降低、对阈上刺激的反应增强等病理改变，从而放大疼痛信号的传递。中枢敏化是神经病理性疼痛的重要发病机制，神经病理性疼痛的维持主要在于中枢敏化[14]。

胶质细胞的激活：胶质细胞在中枢神经系统分布最广，约占 70%。研究表明，神经损伤时，神经胶质细胞被激活，其表型结构及功能均发生变化，并释放大量肿瘤坏死因子(tumornecrosisfactor, TNF)、神经活性物质、白细胞介素(intedeukin, IL)等促炎细胞因子[15]。激活的胶质细胞既可通过释放伤害性神经递质增强突触传递的兴奋性，又可减弱突触的抑制效能，使得伤害性感觉神经元的敏化状态改变，进而导致中枢敏化[16]。

中枢去抑制：中枢去抑制是指通过脊髓中间神经元和脑干下行通路并通过抑制神经元递质(如甘氨酸、肾上腺素能、5-羟色胺等)来完成的，脊髓背角的抑制性神经元可释放如甘氨酸和 GABA 等抑制性神经递质，脊髓背角的抑制性神经元在神经损伤后出现了兴奋性改变。此外，神经损伤使蛋白激酶系统激活，会引起 GABA 受体的磷酸化，导致中枢抑制性神经元对于伤害性信息的传递抑制作用减弱，从而产生了痛觉过敏[17]。

促炎细胞因子：神经损伤后，肥大细胞和巨噬细胞等免疫细胞渗出、交感神经兴奋以及血管扩张等因素使外周和中枢产生组胺、缓激肽、神经生长因子、IL、TNF 等促炎细胞因子[18]。它们可以通过炎性介质调控细胞膜表面不同离子通道的活性[19]，而且能够促进中枢敏化，导致痛觉过敏、异常性疼痛以及神经瘤[20]。

痛觉受体表达上调：辣椒素受体是一类相对非特异性的阳离子通道受体。研究表明，在 NP 痛觉的产生、传递、调控等方面，辣椒素受体均发挥着十分重要的作用[21]。神经损伤后，脊髓背角辣椒素受体功能上调，这使得谷氨酸、SP、CGRP 等辣椒素受体离子通道的下游神经激肽产物释放，协同兴奋背角神经元，促进中枢敏化。

3. 中国传统医学认识

中医学认为疼痛的产生主要是基于“不荣”和“不通”两个方面。气滞、血瘀、寒凝、痰阻等导致经络腠理堵塞不通则为“不通则痛”，气、血、阴、阳虚衰，脏腑经络失养则为“不荣则痛”。并将神经痛归属于“痹症”，又将坐骨神经痛划分为“腰腿痛”的范畴。

3.1. 身痛逐瘀汤的临床研究

身痛逐瘀汤是清代名医王清任在《医林改错》中所载的用于治疗血瘀疼痛的代表方剂之一，常用于治疗痹症、腰腿痛等。身痛逐瘀汤具有活血化瘀、行气镇痛之功效，促使伤处周围组织的炎症水肿吸收，增加血液循环，有效排除化学性疼痛因子的致痛作用[22]。

金弘等[23]运用电针联合身痛逐瘀汤治疗坐骨神经痛 30 例，并设常规针刺 30 例为对照组，结果显示治疗组总有效率为 93.3%，明显高于对照组的 76.7%，差异具有统计学意义($P < 0.05$)；治疗后治疗组和对照组 VAS 评分与治疗前相比，均显著降低($P < 0.05$)。

罗秋等[24]运用加味身痛逐瘀汤联合西药普瑞巴林治疗马尾神经损害亚急性期合并神经病理性疼痛 26 例，对照组给予口服普瑞巴林治疗，观察组在对照组的基础上给予加味身痛逐瘀汤治疗，结果 2 组患者在治疗后疼痛评分均显著降低，治疗前后比较有统计学差异($P < 0.05$)；但 2 组间比较没有统计学差异($P > 0.05$)。观察组使用普瑞巴林剂量明显低于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此，在西药基础

上联合加味身痛逐瘀汤可以明显减少普瑞巴林的临床用量，从而达到临床较好的镇痛效果。

樊海元等[25]以常规西药及针灸治疗 75 例为对照组，在其基础上加用川芎茶调散合身痛逐瘀汤加减治疗坐骨神经痛患者，结果观察组总有效率 89.74% (70/78)显著高于对照组 73.33% (55/75, $P < 0.05$)；观察组腓肠神经感觉神经传导速度 SCV、腓肠神经运动神经传导速度 MCV 及病变侧胫神经运动神经传导速度 MCV 显著高于对照组($P < 0.05$)。

3.2. 作用机制研究

身痛逐瘀汤作为活血化瘀、祛风止痛、利湿通络良方，在治疗邪毒损伤经络的湿痹方面效果显著。全方以活血化瘀药红花、桃仁、川芎、五灵脂、当归为主；根据气行则血行给予行气活血通络药牛膝、秦艽、地龙、香附、羌活；全方共奏活血化瘀、理气通络止痛。

方中桃仁活血祛瘀良药，临床用于瘀血阻滞的各种疼痛性疾病，所含营养成分及生物活性物质对脑血管系统可以改善血流动力学实现活血化瘀作用；抗炎和抗氧化作用通过桃仁蛋白 PR-A、PR-B 对炎性刺激引起的血管通透性亢进一直作用明显，并且能够清除自由基和抗氧化的功能[26] [27] [28]；红花活血通经、祛瘀止痛之良，主要药理学成分黄酮类化合物红花黄色素对心血管系统能够改善微循环和心脑缺血再灌注损伤；通过抗氧化作用调节 NO 合成、拮抗 PAF 和调节免疫应发等途径发挥抗炎作用[29]；川芎活血祛风止痛，有效成分挥发油、生物碱、酚酸及有机酸类等对中枢神经细胞通过抑制神经炎症反应、抗氧化作用和钙离子通道阻滞等促进中枢神经营养因子表达发挥作用[30]；秦艽祛风湿、止痹痛、清湿热、退虚热，药理学研究发现秦艽能调节中枢神经的免疫功能，发挥抗炎、镇痛等作用[31]；羌活祛风湿、止痹痛，通过羌活挥发油发挥抗炎、镇痛的药理作用[32]。

除此之外，有研究表明[33]身痛逐瘀汤能够通过 p38MAPK 通路在神经痛发生中发挥重要作用。通过研究与 p38MAPK 以及神经疼痛相关基因 STAUl，证实了过表达 STAUl 对 hela 细胞基因转录和可变剪接的全局调控，同时发现，STAUl 对参与炎症及免疫反应发生相关功能的基因转录具有显著调控作用，同时还调控富集到参与调节神经元生长和修复相关基因的神经生长因子受体信号通路、逆向运输、转录调控和肌细胞分化等通路中基因的可变剪接。同时，中药复方身痛逐瘀汤可抑制 CCI 大鼠的痛敏反应，改善患侧后肢运动功能，其机制可能与下调脊髓磷酸化 p38 蛋白表达，降低脊髓神经炎症反应有关[34]。

综上所述，身痛逐瘀汤治疗 NP 有效，既能有效调控 NP 的疼痛信号传导，对 NP 发病过程中的神经炎症有抑制作用，同时对一些重要的膜受体及转运体蛋白有干预效应，且大多数研究为发现相关的不良反应，显示出中医药干预 NP 的广泛前景。但目前仍缺乏足够的中医药干预 NP 的机制研究，或针对性靶点单一，或未针对 NP 发病过程中的重要机制进行深入探讨。因此，深入发掘身痛逐瘀汤等中医药干预 NP 的作用机制，具有重要意义。

参考文献

[1] Jensen, T.S., Baron, R., Haanpää, M., *et al*. (2011) A New Definition of Neuropathic Pain. *Pain*, **152**, 2204-2205. https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.06.017

[2] Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., *et al*. (2017) Neuropathic Pain. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article No. 17002. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2

[3] Haanpää, M., *et al*. (2011) NeuPSIG Guidelines on Neuropathic Pain Assessment. *Pain*, **152**, 14-27. https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.031

[4] Bouhassira, D. (2019) Neuropathic Pain: Definition, Assessment and Epidemiology. *Revue Neurologique* (*Paris*), **175**, 16-25. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.09.016

[5] Cepeda, M.S., Berlin, J.A., Gao, C.Y., Wiegand, F. and Wada, D.R. (2012) Placebo Response Changes Depending on the Neuropathic Pain Syndrome: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Medicine*, **13**, 575-595. https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01340.x

[6] Fishbain, D.A., Cole, B., Lewis, J.E., *et al*. (2014) What Is the Evidence That Neuropathic Pain Is Present in Chronic Low Back Pain and Soft Tissue Syndromes: An Evidence-Based Structured Review. *Pain Medicine*, **15**, 4-15. https://doi.org/10.1111/pme.12229

[7] 康道林. Nav1.8 离子通道在 SNI 大鼠背根神经节及外周神经的表达变化[D]: [硕士学位论文]. 南充: 川北医学院, 2017.

[8] Levinson, S.R., Luo, S. and Henry, M.A. (2012) The Role of Sodium Channels in Chronic Pain. *Muscle Nerve*, **46**, 155-165. https://doi.org/10.1002/mus.23314

[9] 刘大路. 颈椎根性痛大鼠模型建立及背根节 IB4-Aδ 类神经元介导机械性痛觉敏化的机制[D]: [博士学位论文]. 西安: 第四军医大学, 2016.

[10] Xie, W., Strong, J.A. and Zhang, J.-M. (2015) Local Knockdown of the NaV1.6 Sodium Channel Reduces Pain Behaviors, Sensory Neuron Excitability, and Sympathetic Sprouting in Rat Models of Neuropathic Pain. *Neuroscience*, **291**, 317-330. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.02.010

[11] Cohen, S.P. and Mao, J.R. (2014) Neuropathic Pain: Mechanisms and Their Clinical Implications. *BMJ*, **348**, f7656. https://doi.org/10.1136/bmj.f7656

[12] 吴志伟, 宋朋飞, 朱清广, 房敏. 神经病理性疼痛机制研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(9): 1095-1100.

[13] Miletic, G. and Miletic, V. (2000) Long-Term Changes in Sciatic-Evoked a Fiber Dorsal Horn Field Potentials Accompany Loose Ligation of the Sciatic Nerve in Rats. *Pain*, **84**, 353-359. https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00227-4

[14] 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.

[15] 白惠萍. p38 丝裂原活化蛋白激酶信号传导通路在神经病理性疼痛形成机制中的研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2014, 35(1): 118-121.

[16] 陈文佳, 孟晓文, 王丽娜, 詹英. 脊髓胶质细胞在 RTX 诱导的神经病理性疼痛大鼠的作用[J]. 江苏医药, 2017, 43(12): 829-832.

[17] 徐天乐. 脊髓背角神经元 GABA A 和甘氨酸受体不对称性交互抑制作用[J]. 皖南医学院学报, 2003, 22(Z2): 43-44.

[18] 伍磊, 林洪, 沙漠. 神经病理性疼痛的发病机制研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2014, 19(3): 186-188.

[19] Vallejo, R., Tilley, D.M., Vogel, L., *et al*. (2010) The Role of Glia and the Immune System in the Development and Maintenance of Neuropathic Pain. *Pain Practice*, **10**, 167-184. https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2010.00367.x

[20] Li, F., Fang, L., Huang, S., *et al*. (2011) Hyperbaric Oxygenation Therapy Alleviates Chronic Constrictive Injury Induced Neuropathic Pain and Reduces Tumor Necrosis Factor Alpha Production. *Anesthesia & Analgesia*, **113**, 626-633. https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31821f9544

[21] 张瑛, 王韵. TRPV1: 一种同时参与慢性痛外周敏化和疼痛中枢调制的重要分子[J]. 生理学报, 2017, 69(5): 677-684.

[22] 黄振俊. 身痛逐瘀汤加减治疗腰椎间盘突出症 60 例[J] 人民军医, 2007, 50(11): 704.

[23] 金弘, 刘婷婷, 刘树民, 陈英华, 孙晓伟, 祝鹏宇. 电针联合身痛逐瘀汤对坐骨神经痛患者疼痛症状及神经传导速度的影响[J]. 针灸临床杂志, 2017, 33(6): 4-7.

[24] 罗秋, 唐梅. 加味身痛逐瘀汤配合普瑞巴林对马尾神经损害亚急性期神经病理性疼痛 13 例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(10): 51-52.

[25] 樊海元, 林砚铭, 巫斌. 川芎茶调散合身痛逐瘀汤加减配合针灸治疗坐骨神经痛疗效研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(2): 206-209.

[26] 严张仁, 谌莉媚, 邢宏青, 龚丽萍. 益气养阴通络汤配合刺络拔罐治疗老年带状疱疹后遗神经痛的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(5): 864-865.

[27] 牛明珍, 李玉芬. 莪术油葡萄糖注射液治疗带状疱疹后遗神经痛 120 例疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(7): 64.

[28] 赵永见, 牛凯, 唐德志, 梁倩倩, 舒冰, 李晨光, 卢盛, 王拥军, 郑为超. 桃仁药理作用研究近况[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4): 888-890.

[29] 易善勇, 官丽莉, 杨晶, 李海燕, 李校堃, 姜潮, 黄建. 红花药理作用及其开发与应用研究进展[J]. 北方园艺, 2015(5): 191-195.

[30] 张翠英, 章洪, 戚琼华. 川芎的有效成分及药理研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(10): 2264-2266.

[31] 蔡秋生, 张志红, 高慧琴. 秦艽药理作用及临床应用研究进展[J]. 甘肃中医学院学报, 2010, 27(6): 55-58.

[32] 陈智煌, 廖华军, 刘晨, 邱颂平. 羌活挥发油的 GC-MS 分析及其抗炎镇痛的药理作用初探[J]. 海峡药学, 2015, 27(8): 20-23.

[33] 钟义. 基于RNA-seq探究身痛逐瘀汤对神经病理性疼痛的潜在作用靶点[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.

[34] 王志福, 俞向梅, 龚德贵, 林心君, 王彦青, 吴根诚. 身痛逐瘀汤对大鼠神经病理性疼痛及脊髓 p38MAPK 蛋白表达的影响[J]. 江西中医药大学学报, 2015, 27(2): 87-90.