

## 复方中药厚朴温中汤镇痛作用效果及代谢机制的研究

杨代晓<sup>1</sup>, 许雄伟<sup>1</sup>, 申健<sup>1</sup>, 彭晓放<sup>2</sup>, 汤莉<sup>2</sup>, 张磊<sup>1</sup>, 彭拓华<sup>1</sup>

1. 广东省生物制品与药物研究所 (广州 510440)

2. 广东省疾病预防控制中心 (广州 510440)

**【摘要】目的** 本研究旨在通过气相色谱-质谱联用 (GC/MS) 代谢组学技术, 深入探讨厚朴温中汤的镇痛作用及其潜在的代谢机制, 为中药镇痛药物的开发提供科学依据。**方法** 采用热板法和醋酸扭体法评估厚朴温中汤的镇痛效果, 将小鼠随机分为模型组、阳性对照组 (阿司匹林, 0.2 g/kg) 和厚朴温中汤高 (3.6 g/kg)、中 (1.8 g/kg)、低 (0.9 g/kg) 剂量组, 连续给药 7 d 后, 测定小鼠在热板上的舔足潜伏期; 将小鼠随机分为空白组、模型组、厚朴温中汤组 (3.6 g/kg), 连续给药 7 d 后, 计算醋酸诱导的扭体次数。利用 GC/MS 代谢组学分析小鼠血液样本, 筛选潜在生物标志物并解析相关代谢通路。**结果** 热板法实验结果显示, 厚朴温中汤具有显著的剂量依赖性镇痛效果, 与模型组比较, 高、中剂量组在给药后 30 min 和 60 min 时舔足潜伏期显著延长 ( $P < 0.05$ ); 醋酸扭体实验结果显示, 厚朴温中汤组小鼠扭体次数较模型组显著降低 ( $P < 0.05$ )。代谢组学分析发现 19 个潜在生物标志物, 涉及 7 条代谢通路, 其中丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢通路尤为关键, 丙氨酸的丰度变化与镇痛效果密切相关。**结论** 本研究通过热板法和醋酸扭体法证实厚朴温中汤具有显著的镇痛作用, 并基于代谢组学技术揭示其镇痛机制与丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢通路密切相关, 为厚朴温中汤的进一步研究及药物开发提供了重要的理论依据。

**【关键词】** 中药; 厚朴温中汤; 代谢组学; 热板法; 醋酸扭体法; 代谢通路; 镇痛机制**【中图分类号】** R285.5**【文献标识码】** A

## Study on the analgesic effect and metabolic mechanism of compound Chinese medicine Houpu Wenzhong decoction

YANG Daixiao<sup>1</sup>, XU Xiongwei<sup>1</sup>, SHEN Jian<sup>1</sup>, PENG Xiaofang<sup>2</sup>, TANG Li<sup>2</sup>, ZHANG Lei<sup>1</sup>, PENG Tuohua<sup>1</sup>

1. Guangdong Province Institute of Biological Products and Materia Medica, Guangzhou 510440, China

2. Guangdong Provincial Center for Disease Prevention and Control, Guangzhou 510440, China

Corresponding authors: ZHANG Lei, Email: swz1100@sina.com; PENG Tuohua, Email: pth\_yw@126.com

**【Abstract】Objective** To explore the analgesic effects of Houpu Wenzhong decoction and its underlying metabolic mechanisms using gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS) metabolomics technology, and provide scientific evidence for the development of traditional Chinese medicine (TCM) analgesics. **Methods** The analgesic effects of Houpu Wenzhong decoction were evaluated using the hot-plate test and acetic acid-induced twisting test. Mice were randomly divided into the model group, the positive control group (aspirin, 0.2 g/kg), and high (3.6 g/kg), medium (1.8 g/kg),

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.2024070168

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目 (B2023031); 广东省中医药局科研项目 (20242011); “广东特支计划”卫生健康平台科技创新人才项目 (0620220104); 广东省科技计划项目 (2023B1212010010)

通信作者: 张磊, 博士, 主任技师, Email: swz1100@sina.com

彭拓华, 主任中药师, Email: pth\_yw@126.com

and low (0.9 g/kg) dose groups of Houpu Wenzhong decoction. After continuous administration for 7 days, the latent period of licking feet in mice on a hot plate was measured. Mice were randomly divided into the blank group, the model group, and the Houpu Wenzhong decoction group (3.6 g/kg). After continuous administration for 7 days, the number of twisting induced by acetic acid were calculated. GC/MS metabolomics was used to analyze the blood samples of mice to identify potential biomarkers and elucidate related metabolic pathways. **Results** The experimental results of the hot plate method showed that Houpu Wenzhong decoction had a significant dose-dependent analgesic effect, and compared with the model group, the high and medium dose groups showed significantly prolonged latency of foot licking in the 30th and 60th minute after administration ( $P < 0.05$ ). The results of the acetic acid twisting experiment showed that the twisting frequency of mice in the Houpu Wenzhong decoction group was significantly reduced compared to the model group ( $P < 0.05$ ). Metabolomics analysis identified 19 potential biomarkers involving 7 metabolic pathways, among which the alanine, aspartate, and glutamate metabolic pathways were particularly crucial, with alanine abundance changes closely related to the analgesic effects. **Conclusion** This study confirms the significant analgesic effects of Houpu Wenzhong decoction through the hot plate and acetic acid-induced twisting tests, and elucidates its analgesic mechanisms relating to the alanine, aspartate, and glutamate metabolic pathways using metabolomics. These findings provide important theoretical evidence for further research and drug development of Houpu Wenzhong decoction.

**【Keywords】** Traditional Chinese medicine; Houpu Wenzhong decoction; Metabolomics; Hot plate method; Acetic acid twisting method; Analgesic mechanism

经典名方是指具有广泛的临床应用、疗效显著且拥有中医药特色与优势的清代及清代以前（公元1911年以前）医籍所记载的方剂<sup>[1]</sup>。近年来，国家中医药管理局颁布了一系列指导原则，已经把经典名方作为中医药研究的重点方向。经典名方厚朴温中汤由“厚朴（姜制）、橘皮（去白）各一两，甘草（炙）、草豆蔻仁、茯苓（去皮）、木香各五钱，干姜（七分）”组成，来源于金·李东垣所著的《内外伤辨惑论》，其功能主治为“治脾胃虚寒，心腹胀满，及秋冬客寒犯胃，时作疼痛”<sup>[2]</sup>。方中以厚朴温中散满者为君药，木香、草豆蔻芳香辛烈入脾脏行诸气，脾恶湿，用干姜、陈皮燥之，茯苓以渗之；脾欲缓，故以甘草缓之；生姜温中散逆除呕。主治脾胃寒湿气滞证，证见脘腹胀满或疼痛、不思饮食、四肢倦怠、舌苔白腻、脉沉弦<sup>[3-4]</sup>。厚朴温中汤被历代医家沿用至今，其临床应用广泛，具有较大的开发价值及潜能，临床常用于治疗急慢性胃痛、胃溃疡、胃肠功能紊乱等属脾胃气滞寒湿证者，疗效显著<sup>[5-7]</sup>。

目前关于该复方药理作用和临床作用的研究多集中在与其他药物或方剂联合应用方面，关于厚朴温中汤原方的药理作用机制研究尚未见报道，极大限制了该复方的应用<sup>[8]</sup>。代谢组学是系统生物学的重要组成部分，可以对细胞、

组织的代谢物、中间体等进行系统研究，反映了生物体特定生理状态下的机体变化<sup>[9]</sup>。本研究基于代谢组学的方法对厚朴温中汤镇痛的作用效果及机制进行研究，明确其药理物质基础，挖掘发挥镇痛作用的关键标志物及代谢通路，为充分发挥该经典名方的临床治疗作用奠定坚实的基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要仪器

Agilent 7890A-5975C 型气质联用（GC-MS）系统（美国安捷伦科技有限公司）；恒佳DT1001A 型电子天平（常熟佳衡天平仪器有限公司）；TGL-16B 型高速离心机（上海安亭科学仪器厂）；NV-15G 型氮气吹干仪（成都塞斯特仪器仪表有限公司）；Adventurer AR1140 型分析天平（美国 OHAUS 公司）。

### 1.2 主要药品与试剂

厚朴（产地：四川，批号：20221005）、陈皮（产地：福建，批号：20221121）、草豆蔻（产地：海南，批号：20221016）、茯苓（产地：云南，批号：20230114）、木香（产地：云南，批号：20220923）、干姜（产地：云南，批号：20220809）等中药饮片均购自北京同仁堂有限责

任公司,并由广东省生物制品与药物研究所许雄伟副主任中药师鉴定符合《中国药典(2020年版)》相关规定;阿司匹林(拜尔医药保健有限公司,批号:BJ83611);0.9%生理盐水(石家庄四药有限公司,批号:230125);N-甲基-N-三甲基硅基三氟乙酰胺(批号:BCCK5146)、盐酸甲氧胺盐(批号:BCCK1732)、核糖醇(批号:BCCL1795)、吡啶(批号:SHBQ6555)均购自Sigma-Aldrich公司;冰甲醇(国药集团化学试剂有限公司,批号:20211106);醋酸(广州和为医药科技有限公司,批号:20210509)。

### 1.3 动物

SPF级昆明小鼠,雌性70只,雄性30只,体重(20±2)g,购于广东省医学实验动物中心,许可证号:SCXK(粤)2022-0002,实验前实验环境温度23~25℃,相对湿度55%~65%,12h明暗交替,自由摄食饮水。适应环境1周后,随机分组进行后续实验。该研究所涉及的动物实验经广东省生物制品与药物研究所伦理委员会批准(伦理审批号:W36-004A)。

### 1.4 方法

#### 1.4.1 厚朴温中汤的制备

取厚朴(姜制)和陈皮(去白)各40g,甘草(炙)、草豆蔻仁、茯苓(去皮)和木香各20g,干姜70g,混合后粉碎成粗粉;称取80g粉末,加生姜3片,加水400mL,煮至体积为200mL,去渣,即得生药质量浓度为0.4g/mL的厚朴温中汤合煎汤剂,冷藏备用<sup>[10]</sup>。

#### 1.4.2 厚朴温中汤的镇痛效果评价

①热板法。雄性小鼠的阴囊受热会容易放松,接触到热板后受惊吓会跳起,在热板法实验中易有假阳性的结果,因此本实验全部采用雌性小鼠,小鼠适应1周后进行实验。小鼠在恒温水浴(55.0±0.1)℃的热板上,痛阈值指标是舔后足的潜伏期,实验开始前先筛选5~30s痛阈值的小鼠50只,作为本实验的合格鼠,并对其进行随机分组:模型组、阿司匹林组(0.2g/kg,用生理盐水配置成20mg/mL的阿司匹林溶液)、厚朴温中汤高(3.6g/kg)、中(1.8g/kg)、低(0.9g/kg)剂量组,每组10只<sup>[11]</sup>。阿司匹林组和厚朴温中汤各组分别按相应剂量灌胃给药,模型组灌胃给与等量生理盐水(0.2mL/只),连续给药7d。各组小鼠均在最后一次灌胃后30、60、120min时测定热板

上舔足潜伏期时间,设置最长痛阈潜伏期为60s。

②醋酸扭体法。为了观察小鼠镇痛前后及药物治疗后的代谢变化,加入空白组进行对照。将雄性小鼠随机分为空白组、模型组和厚朴温中汤组(3.6g/kg),每组10只,厚朴温中汤组按剂量灌胃给药,空白组和模型组给予等量生理盐水(0.2mL/只),连续给药7d。最后一次灌胃1h后模型组和厚朴温中汤组的小鼠腹腔注射0.6%醋酸溶液进行致痛实验(0.2mL/只),观察小鼠注射后15min内产生的扭体次数。

#### 1.4.3 代谢组学分析样品的制备

为了鉴定厚朴温中汤治疗疼痛小鼠相关的代谢特征,对小鼠血清进行代谢组学分析<sup>[12]</sup>。首先提取血清样品中的总代谢物,100μL血清添加1mL冰甲醇进行固定,每个样品中加入10μL 100μg/mL的核糖醇作为内参标志物;用真空浓缩干燥仪在37℃真空条件下将样品干燥完全,每个样品加入80μL 20mg/mL的盐酸甲氧胺/吡啶溶液对样品进行硅烷化,超声(功率:20W,频率:40kHz)溶解10min后置于37℃恒温摇床中孵育3h;每个样品加入80μL N-甲基-N-三甲基硅基三氟乙酰胺进行衍生化,置于37℃恒温摇床中在200r/min转速下孵育30min;取出衍生化完全的样品13400×g离心5min,精密吸取100μL上清置于样品管中。

#### 1.4.4 GC-MS分析条件

采用HP-5MS色谱柱(30m×0.25mm,0.25μm);载气:高纯度氦气;流速:1.0mL/min;以不分流的方式进样,进样量:1μL;升温程序:初始温度为85℃,维持5min,以15℃/min的速度匀速升温至270℃,持续5min。电离方式:电子轰击源;离子源温度:230℃;进样口和接口温度:270℃;四极杆温度:150℃;电离电压:70eV;全扫描的频率:m/z 50~600。

#### 1.4.5 代谢物鉴定和数据处理

采用ChemiStation C.01.01对GC-MS色谱图进行分析,并对每个峰单独积分<sup>[13]</sup>。原始数据质谱的解卷积和校准使用AMDIS(Automated Mass Spectrometry Deconvolution and Identification System)进行。在NIST(National Institute of Standards and Technology)2011和GMD(Golm Metabolome Database)2011中检索其质谱来鉴定代谢物,并按照匹配值≥750、反向匹配值≥800

以及概率 $\geq 60\%$ 的标准筛选出可靠的代谢物鉴定结果,提高代谢组学研究的准确性和可靠性。保留信噪比 $>30$ 的峰以避免假阳性。混合烷烃的原始数据自动导入 AMDIS,每种物质的保留指数由 AMDIS 生成。组合归一化处理包括以下选项:分位数归一化程序和中心缩放[变量居中但不缩放( $ws=1$ )]。通过奇异值分解的方法评估零或缺失值以估算缺失值<sup>[14-15]</sup>。

#### 1.4.6 统计学分析、多变量数据分析和通路富集分析

采用 SPSS 14.0 进行统计分析。使用 Mann-Whitney  $U$  检验和 Kruskal-Wallis 检验进行代谢物之间的差异分析,其中  $P<0.05$  为差异有统计学意义。 $Z$  值图用于分析差异代谢物的归一化面积,评估代谢物的离散程度。样品中测定了每种代谢物的平均值和标准偏差。此外,基于决定系数 ( $R$ -squared,  $R^2$ ) 和交叉验证决定系数 ( $Q$ -squared,  $Q^2$ ) 值对模式识别模型进行评估,分别衡量模型的拟合优度和预测能力,二者可以全面评估模型的性能。因此,当  $R^2>0.5$  和  $Q^2>0.4$  时,该模型具有良好的拟合优度和较强的预测能力。在数据导入之前对数据进行对数转换。在拟合之前选择了中心化,所有变量均以平均值为中心并按每种代谢物的标准偏差进行计算。

使用 MetaboAnalyst 5.0 对差异代谢物进行通路富集<sup>[16]</sup>。通过偏最小二乘判别分析 (partial least squares discriminant analysis, PLS-DA) 鉴定出有效保护小鼠免受疼痛影响的关键代谢物,找出影响最大的代谢通路中的物质。使用 MetaboAnalyst 5.0 对筛选出的差异代谢物进行通路富集分析,基于超几何检验 (计算各代谢通路的  $-\lg P$  值和通路影响值,筛选出  $P<0.05$  的显著代谢通路。以空白组平均值为中心,并由 SIMCA 14.0 软件进行 PLS-DA 分析,对代谢组学数据进行模式识别,结合投影中的可变重要性 [(variable importance in projection, VIP)  $>1.5$ ] 和载荷图鉴定出对分组贡献显著的关键代谢物,从而揭示其在保护小鼠免受疼痛影响中的潜在作用机制<sup>[17-18]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 厚朴温中汤对小鼠舔足潜伏期的影响

与模型组相比,阿司匹林组和厚朴温中汤各剂量组小鼠在 30、60、120 min 的舔足潜伏期差

异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ),表明厚朴温中汤对热板法诱导的小鼠疼痛具有预防作用。此外,中、高剂量组的镇痛效果显著优于低剂量组,表明厚朴温中汤的镇痛作用呈现剂量依赖性。随着给药时间的延长,厚朴温中汤对疼痛的抑制作用表现出动态变化,推测其作用机制可能与血药浓度的时程变化相关。综上所述,厚朴温中汤对小鼠疼痛具有显著的抑制作用,且其效果有剂量依赖性。具体见图 1。

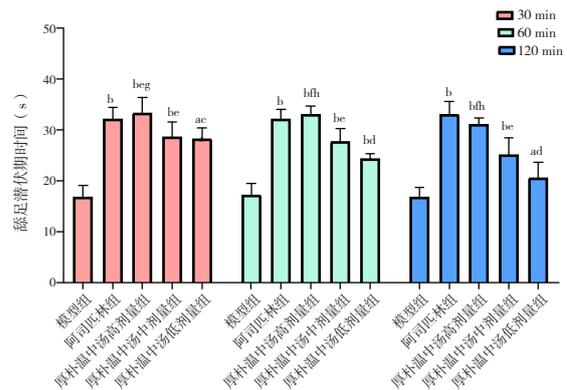


图1 小鼠舔足潜伏期 ( $n=10$ )

Figure 1. The latent period of licking feet in mice ( $n=10$ )

注:与模型组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与阿司匹林组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ,<sup>d</sup> $P<0.01$ ;厚朴温中汤与低剂量组比较,<sup>e</sup> $P<0.05$ ,<sup>f</sup> $P<0.01$ ;厚朴温中汤与中剂量组比较,<sup>g</sup> $P<0.05$ ,<sup>h</sup> $P<0.01$ 。

### 2.2 厚朴温中汤对小鼠醋酸扭体次数的影响

与模型组比较,厚朴温中汤中药组小鼠的扭体次数显著降低 ( $P<0.01$ ),具体见图 2。

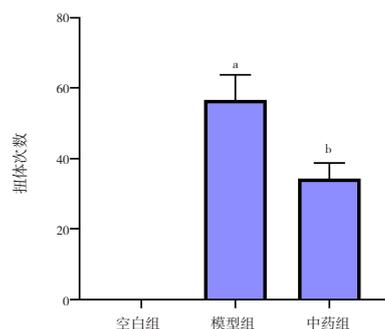


图2 小鼠醋酸扭体次数 ( $n=10$ )

Figure 2. The acetic acid twisting frequency in mice ( $n=10$ )

注:与空白组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P<0.01$ 。

### 2.3 小鼠血清的代谢变化分析

GC-MS 分析了共 30 个样品 (每组 10 个样品),每个样品有 2 次技术重复,共获得 60 个数据,且生物学重复显示较低的组内变异,其平均  $RSD$  为 2.57%,确保了代谢物丰度的变化是生物学差异而

不是由于操作所导致。通过对 NIST 进行搜索来鉴定代谢物，内标核糖醇和溶剂峰被排除后共鉴定出 81 种代谢物。

对所有代谢物进行聚类分析 (图 3A)，从中可以看到空白组、中药组、模型组被清楚地分为 3 个集群，表明镇痛模型对小鼠产生了不

同的代谢反应，模型组远离空白组，且中药组与空白组可以聚为一大类 (有一定交叉)，表明其中药组代谢物变化更接近空白组，厚朴温中汤对痛症机体代谢紊乱具有恢复作用。此外通过 Wilcoxon 秩和检验确定差异代谢物共 69 种 (图 3B)。

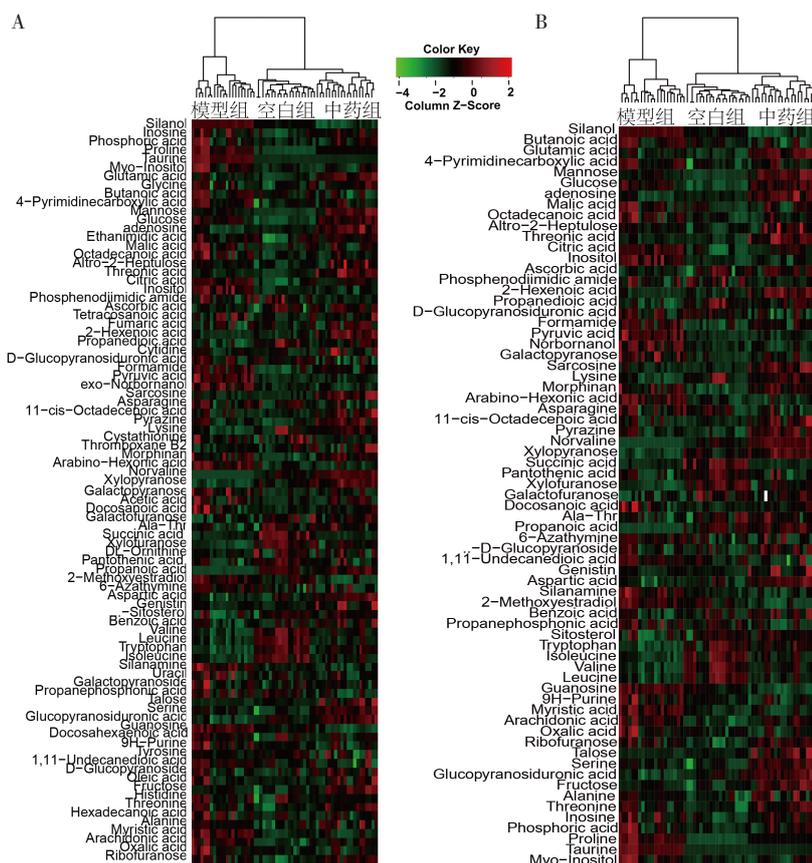


图3 醋酸扭体法实验中小鼠血清代谢物丰度变化情况

Figure 3. The changes in the abundance of serum metabolites in mice during the acetic acid twisting test

注: A. 模型组、中药组和空白组中代谢物的相对丰度 (Wilcoxon  $P < 0.01$ ); B. 模型组、中药组和空白组中差异代谢物的相对丰度 (Wilcoxon  $P < 0.01$ ); 绿色至红色代表丰度从低至高。

为了分析代谢物组间的变化情况，以空白组为对照对代谢物丰度进行标准化，进行 Z 值计算。空白组与模型组比较，Z 值在 -7.36 和 8.87 之间变化，其中 24 种代谢物增加，45 种减少 (图 4A)。空白组与中药组中 Z 值在 -8.41 和 11.18 之间变化，其中 32 种代谢物增加，37 种减少 (图 4B)。这些数据表明厚朴温中汤组小鼠可以调整代谢以应对疼痛。

### 2.4 差异代谢物的通路分析

用 MetaboAnalyst 5.0 对差异代谢物所属的代谢通路进行富集，共得到 7 个重要的代谢通路 ( $P < 0.05$ , 图 5)。3 组差异代谢物面积均值见表 1，丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢是受影响

最大的通路，代谢物水平在模型组和中药组中均有所下降，模型组中下降更为明显。因此，丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢途径是促进中药抵抗疼痛的潜在通路。

### 2.5 关键代谢物鉴定

PLS-DA 分析结果显示空白组、中药组和模型组可被明显分开，且组间有明显聚集，具体见图 6。

为了进行生物标志物的筛选，使用 SAMCA-P 软件对差异代谢物分析得到物质载荷图，模拟结果可以通过 S 形散点图直观发现差异最显著的代谢物，把  $|P[1]| < 0.05$ ,  $|P(\text{corr}[1])| > 0.5$ ,  $P < 0.05$  的代谢物作为重要

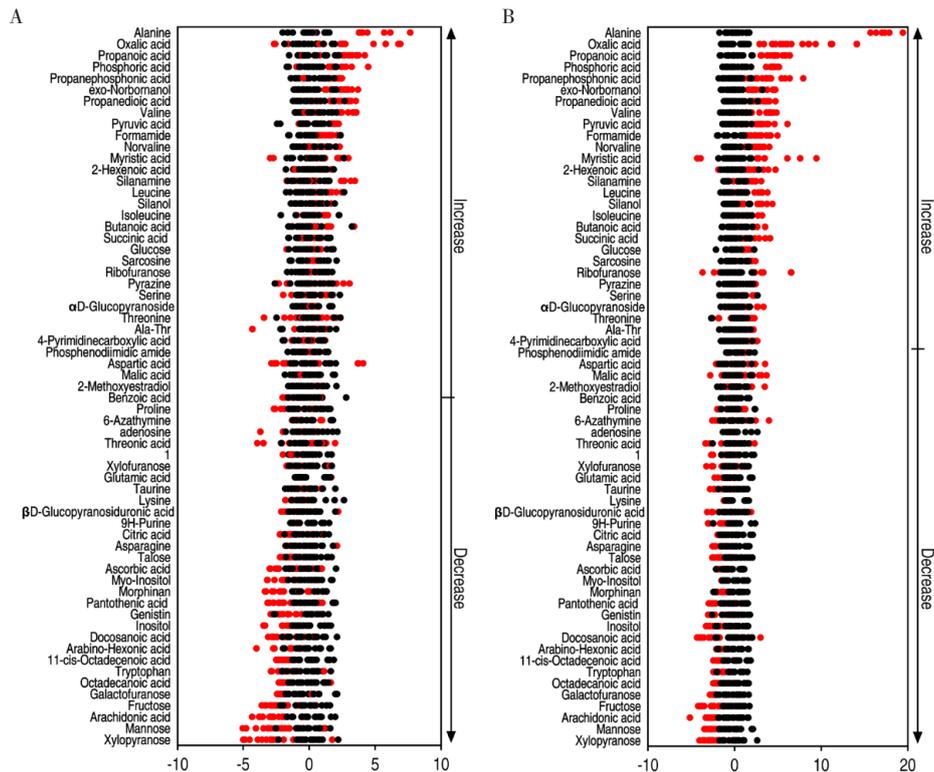


图4 醋酸扭体法实验中代谢物Z值变化情况

Figure 4. The changes in Z-values of metabolites exhibiting analgesic effects in the acetic acid twisting test

注：A. 模型组基于空白组的差异代谢物Z值图，黑色：空白组，红色：模型组；B. 中药组基于空白组的差异代谢物Z值图，黑色：空白组，红色：中药组。

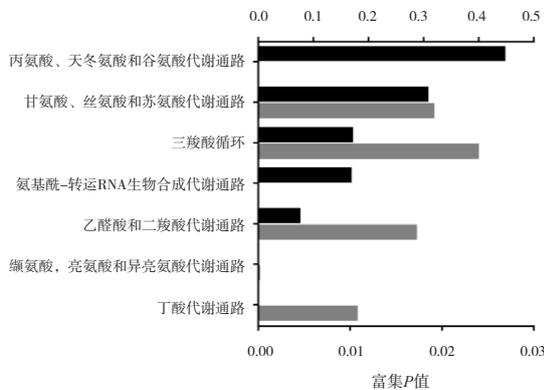


图5 差异代谢物的通路富集图

Figure 5. The pathway enrichment analysis of differential metabolites

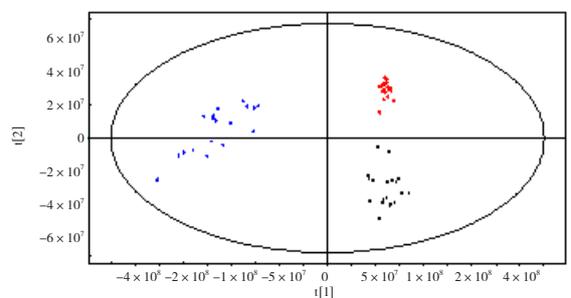


图6 空白组、模型组和中药组的PLS-DA分析结果  
Figure 6. The PLS-DA analysis results of the blank group, the model group, and the traditional Chinese medicine group

注：每个点代表1个技术重复；红色为空白组；蓝色为模型组；黑色为中药组。

表1 各组富集通路中代谢物变化情况列表

Table 1. The list of metabolite changes in enrichment pathways of each group

代谢通路	代谢物	平均面积		
		空白组	模型组	中药组
丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢	天冬氨酸	9 036 432	5 990 458	5 171 488
	天冬酰胺	1 364 530	1 514 275	1 566 396
	丙氨酸	16 408 878	12 043 403	16 097 082
	谷氨酸	58 509 081	42 763 164	47 391 903
	柠檬酸	2 707 403	1 750 797	3 624 445
	丙酮酸	342 113	317 033	613 643
	琥珀酸	1 134 499	2 749 641	1 163 882

续表1

代谢通路	代谢物	平均面积		
		空白组	模型组	中药组
甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢	丝氨酸	15 401 593	8 789 002	11 480 146
	肌氨酸	2 136 379	657 774	785 832
	苏氨酸	19 536 362	15 010 584	17 926 179
缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成	亮氨酸	5 623 375	8 490 193	4 840 712
	异亮氨酸	4 610 700	6 213 036	3 991 598
	缬氨酸	5 920 717	7 771 433	4 728 668
丁酸代谢	丁酸	42 504 319	45 476 454	50 854 787
氨基酰基转运RNA生物合成	赖氨酸	1 357 475	1 284 471	771 509
	色氨酸	4 580 302	5 059 074	3 282 613
	脯氨酸	114 816 285	96 574 430	133 384 464

的靶标物质 (图 7)。可用于区分空白组、中药组和模型组的有 19 个代谢物, 即苏氨酸、天冬氨酸、丙氨酸、葡萄糖、核糖核酸、塔罗糖、 $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖糖苷、苏氨酸、4-嘧啶羧酸、腺苷、谷氨酸、牛磺酸、果糖、花生四烯酸、鸟苷、甘露糖、肌苷、脯氨酸、肌醇。

和中药组中较高但在模型组中较低。与中药组相比, 丙氨酸不仅在空白组和中药组中均增加 (表 1), 且是影响最大的代谢通路中的物质之一, 即丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢 (图 5)。因此, 本研究发现丙氨酸对厚朴温中汤的镇痛作用起关键作用。

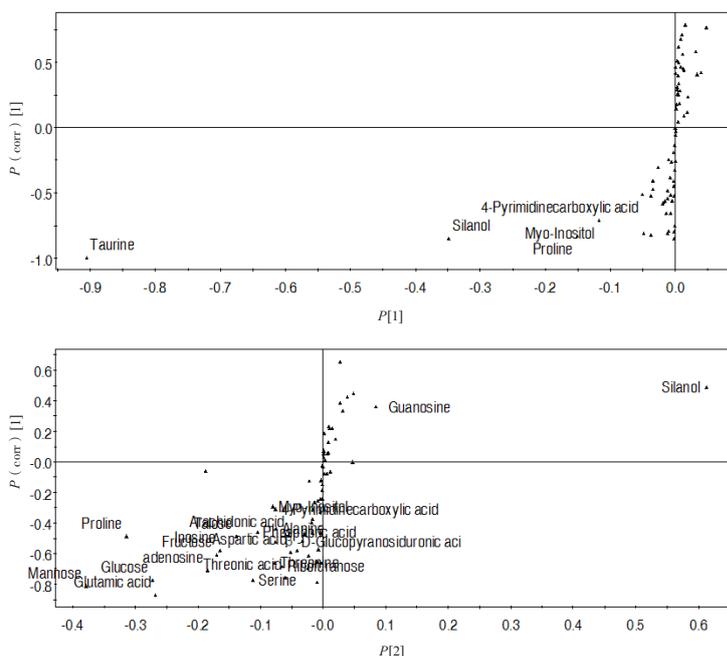


图7 空白组、模型组和中药组的物质载荷图

Figure 7. Substance loading plot of the blank group, the model group, and the traditional Chinese medicine group

### 3 讨论

疼痛是机体的一种复杂生理反应, 被列为第五大生命体征, 探索有效的防治策略并实施疼痛治疗, 是现代医学和药学领域亟待解决的重大课题 [19]。当前, 临床镇痛药物的选择仍遵循世界卫生组织于 1986 年提出的“癌症三阶梯止痛法”,

尽管这些药物价格低廉且疗效显著, 但每日服用镇痛药的患者数量庞大, 其引发的出血倾向、过敏反应、肝肾功能损害等不良反应屡见报道。此外, 镇痛药物的滥用现象严重, 其不良反应及成瘾性等缺陷日益凸显, 亟需引起广泛关注 [20-21]。在临床疼痛治疗领域, 寻找一种镇痛效果显著、不良反应较少且无成瘾性的药物已成为研究的重

要方向。中医药在此领域展现出独特的优势，对疼痛治疗具有积极作用，能够显著提升患者的生活质量。作为我国的传统瑰宝，中药在疼痛治疗方面拥有悠久的历史，其成瘾性低、不良反应少的优点使其具有极高的药用价值，展现出巨大的临床应用潜力<sup>[22]</sup>。

本研究采用热板法和醋酸扭体法两种模型评估厚朴温中汤的镇痛作用。热板法作为镇痛药物初筛的重要方法，在中枢性神经疼痛的镇痛作用评价中具有重要价值。实验结果显示，阿司匹林组及厚朴温中汤高、中剂量组小鼠的舔足潜伏期均显著延长 ( $P < 0.05$ )，表明厚朴温中汤对热板法诱导的小鼠疼痛具有显著抑制作用，且高、中剂量组效果更为显著。醋酸扭体法通过记录小鼠腹部收缩、躯体扭曲、后肢伸展及爬行等行为反应的时间和次数，评估药物对疼痛反应的抑制效果，并以抑制率量化镇痛作用<sup>[23]</sup>。基于热板法中高剂量组镇痛效果优于中、低剂量组的结果，本研究在醋酸扭体法中采用最优剂量进一步验证厚朴温中汤的镇痛效果。实验结果表明，厚朴温中汤对化学刺激诱导的疼痛模型同样具有显著镇痛作用，可有效降低小鼠的疼痛反应，进一步证实了其对机体的镇痛抑制作用。为探索与痛症相关的潜在分子靶点及显著改变的差异表达代谢物，本研究首次从代谢组学角度探讨了厚朴温中汤对醋酸扭体法模型的影响。采用气质联用代谢组学技术分析醋酸扭体法模型小鼠血清，筛选并鉴定差异代谢物，深入解析厚朴温中汤对痛症的代谢调控机制。结果显示，厚朴温中汤可调节 19 个与疼痛相关的差异代谢物，涉及 7 条主要代谢通路，其中以氨基酸代谢为主，尤其是丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢通路的相关性最为显著，且丙氨酸在疼痛调节中发挥关键作用。本研究通过构建镇痛动物模型并结合代谢组学技术，初步阐明了厚朴温中汤的镇痛作用机制，为其临床应用与开发提供了重要的科学依据。

## 参考文献

- 张鹏, 刘安, 邬兰, 等. 经典名方概述与开发探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(15): 183–194. [Zhang P, Liu A, Wu L, et al. Overview and development of classic prescriptions[J]. Chinese Journal of Experimental Pharmacology, 2020, 26 (15): 183–194.] DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20201049.
- 陈震萍, 牟重临. 论《内外伤辨惑论》辨虚实本质及内外

- 伤的相关性 [J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(8): 955–958. [Chen ZP, Mou ZL. On the essence of distinguishing between deficiency and reality and the correlation between internal and external injuries in the "Theory of Distinguishing between Internal and External Injuries"[J]. Journal of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, 2014, 38(8): 955–958.] DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2014.08.009.
- 黄娜, 李艳阳. 厚朴温中汤联合针灸治疗寒湿气滞证功能性消化不良的临床效果 [J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(21): 147–151. [Huang N, Li YY. Clinical effect of Houpu Wenzhong decoction combined with acupuncture and moxibustion on functional dyspepsia of cold dampness stagnation syndrome[J]. Clinical Medical Research and Practice, 2022, 7(21): 147–151.] DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.20221041.
- 董燕, 刘思鸿, 李莎莎, 等. 经典名方厚朴温中汤的历史演变与研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(23): 35–43. [Dong Y, Liu SH, Li SS, et al. The historical evolution and research progress of the classic formula Houpu Wenzhong Tang[J]. Chinese Journal of Experimental Pharmacology, 2021, 27(23): 35–43.] DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20211561.
- 孙美林. 厚朴温中汤加味治疗慢性结肠炎 (寒湿气滞证) 的临床观察 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2019. DOI: 10.26980/d.cnki.gccz.2019.000204.
- 邱正奇. 中药穴位敷贴联合厚朴温中汤加减治疗脾胃虚寒型胃痛临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(5): 87–88. [Qiu ZQ. Clinical observation of traditional Chinese medicine acupoint patch combined with modified Houpu Wenzhong decoction for treating stomach pain of spleen stomach deficiency cold type[J]. Inner Mongolia Traditional Chinese Medicine, 2018, 37(5): 87–88.] DOI: 10.16040/j.cnki.cn15-1101.2018.05.062.
- Wang N, Zhu F, Chen L, et al. Proteomics, metabolomics and metagenomics for type 2 diabetes and its complications[J]. Life Sci, 2018, 212: 194–202. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.09.035.
- Cabrera-Peralta J, Peña-Alvarez A. GC-MS metabolomics of French lettuce (*Lactuca Sativa* L. var *capitata*) leaves exposed to bisphenol A via the hydroponic media[J]. Metabolomics, 2024, 20(5): 106. DOI: 10.1007/s11306-024-02168-1.
- 蒋红霞, 杨思瑞, 孙群, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 与化学模式识别研究厚朴温中汤合煎与单煎差异 [J]. 中药材, 2022, 45(5): 1125–1133. [Jiang HX, Yang SR, Sun Q, et al. Study on the differences between combined and single decoction of Houpu Wenzhong decoction based on UPLC-Q-TOF-MS/MS and chemical pattern recognition[J]. Chinese Herbal Medicine, 2022, 45(5): 1125–1133.] DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2022.05.020.
- 石宣宣, 陈家毅, 陈殊, 等. 基于脾胃虚寒大鼠的厚朴温中汤体内外成分鉴定及药代动力学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(17): 145–154. [Shi XY, Chen JY, Chen S, et al. *In vivo* and *in vitro* component identification and pharmacokinetic analysis of houpu wenzhongtang based on rats with deficiency-cold of spleen and stomach[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2024, 30(17): 145–154.] DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20240762.

- 11 王翠芳. 金铃子散及其拆方抗炎镇痛的代谢组学研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2019. DOI: [10.27690/d.cnki.ggdyk.2019.000146](https://doi.org/10.27690/d.cnki.ggdyk.2019.000146).
- 12 Bansal Y, Mujib A, Mamgain J, et al. Integrated GC-MS and UPLC-ESI-QTOF-MS based untargeted metabolomics analysis of in vitro raised tissues of *Digitalis purpurea* L.[J]. *Front Plant Sci*, 2024, 15: 1433634. DOI: [10.3389/fpls.2024.1433634](https://doi.org/10.3389/fpls.2024.1433634).
- 13 陈阳. 色氨酸代谢调控 NLRP3 激活促进 FAAH 的表达介导慢性前列腺炎 / 慢性骨盆疼痛发生的机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023. DOI: [10.26921/d.cnki.ganyu.2023.001814](https://doi.org/10.26921/d.cnki.ganyu.2023.001814).
- 14 Yang DX, Yang H, Cao YC, et al. Succinate promotes phagocytosis of monocytes/macrophages in teleost fish[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 644957. DOI: [10.3389/fmolb.2021.644957](https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.644957).
- 15 Gong Q, Yang D, Jiang M, et al. L-aspartic acid promotes fish survival against *Vibrio alginolyticus* infection through nitric oxide-induced phagocytosis[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2020, 97:359-366. DOI: [10.1016/j.fsi.2019.12.061](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.12.061).
- 16 Ye JZ, Su YB, Lin XM, et al. Alanine enhances aminoglycosides-induced ROS production as revealed by proteomic analysis[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 29. DOI: [10.3389/fmicb.2018.00029](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00029).
- 17 Yang DX, Yang MJ, Yin Y, et al. Serine metabolism tunes immune responses to promote *Oreochromis niloticus* survival upon *Edwardsiella tarda* Infection[J]. *mSystems*, 2021, 6(4): e0042621. DOI: [10.1128/mSystems.00426-21](https://doi.org/10.1128/mSystems.00426-21).
- 18 Cheng ZX, Gong QY, Wang Z, et al. *Edwardsiella tarda* tunes tricarboxylic acid cycle to evade complement-mediated killing[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1706. DOI: [10.3389/fimmu.2017.01706](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01706).
- 19 赵丽辉, 赵子樟, 李佳响, 等. 乳香、没药活性成分 KTDA、FSA 及其配伍的抗炎镇痛作用及机制研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(11): 1460-1465. [Zhao LH, Zhao ZZ, Li JS, et al. Study on the anti-inflammatory and analgesic effects and mechanisms of active ingredients KTDA, FSA and their combinations in frankincense and myrrh[J]. *Chinese Medicine New Drugs and Clinical Pharmacology*, 2022, 33(11): 1460-1465.] DOI: [10.19378/j.issn.1003-9783.2022.11.003](https://doi.org/10.19378/j.issn.1003-9783.2022.11.003).
- 20 Fu X, Wang W. Comment to: ultrasound-guided ilioinguinal-iliohypogastric nerve block with local anesthesia and fentanyl analgesia versus local anesthesia and fentanyl analgesia prior to shouldice inguinal hernia repair in adults[J]. *Hernia*, 2024, 28(6): 2431-2432. DOI: [10.1007/s10029-024-03158-x](https://doi.org/10.1007/s10029-024-03158-x).
- 21 Han N, Wang T, Chang S, et al. A discovery in traditional Chinese medicine compatibility: cinnabaris suppresses the *Strychni Semen*-induced neurotoxicity in Shang-Ke-Jie-Gu tablet[J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156029. DOI: [10.1016/j.phymed.2024.156029](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.156029).
- 22 Meymandi MS, Keyhanfar F. Assessment of the antinociceptive effects of pregabalin alone or in combination with morphine during acetic acid-induced writhing in mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 110: 249-254. DOI: [10.1016/j.pbb.2013.07.021](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.07.021).
- 23 吴跃鹏, 吕惠, 王文萍. 止痛巴布贴对腹膜炎疼痛模型小鼠扭体反应影响随机平行对照研究 [J]. *实用中医内科杂志*, 2015, 29(7): 128-130. [Wu YP, Lyu H, Wang WP. Randomized parallel controlled study on the effect of analgesic plaster on writhing response in mice with peritonitis pain model[J]. *Journal of Practical Chinese Medicine*, 2015, 29(7): 128-130.] DOI: [10.13729/j.issn.1671-7813.2015.07.57](https://doi.org/10.13729/j.issn.1671-7813.2015.07.57).

收稿日期: 2024 年 07 月 26 日 修回日期: 2024 年 09 月 24 日  
本文编辑: 钟巧妮 李 阳