

DOI:10.16305/j.1007-1334.2025.z20250330002

青藤碱多靶点治疗慢性腰痛:抗炎-镇痛-组织修复机制

王玮婷,詹逸珺,裴建,傅勤慧

上海中医药大学附属龙华医院针灸科(上海 200032)

【摘要】 慢性腰痛已成为一大全球健康问题。青藤碱是从中药青风藤中提取的主要活性成分,具有多靶点调控疼痛的作用。临床实践表明,青藤碱口服或透皮制剂可显著缓解慢性腰痛患者的疼痛症状与功能障碍,同时具有良好的安全性。总结近年来青藤碱治疗慢性腰痛的机制研究进展,并构建“药物-靶点”网络筛选青藤碱干预慢性腰痛的核心治疗靶点,为其临床应用与靶向治疗策略提供依据。

【关键词】 慢性腰痛;青藤碱;镇痛;抗炎;免疫调节;研究进展;网络药理学

Multitarget treatment of chronic low back pain with sinomenine: anti-inflammatory, analgesic, and tissue-repair mechanisms

WANG Weiting, ZHAN Yijun, PEI Jian, FU Qinhui

Department of Acupuncture and Moxibustion, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Abstract: Chronic low back pain (CLBP) has become a major global health challenge. Sinomenine, a primary active compound extracted from the traditional Chinese medicine Sinomenii Caulis, has the effect of regulating pain through multiple targets. Clinical practice has shown that the oral or transdermal formulation of sinomenine can significantly alleviate the pain symptoms and functional impairments of patients with CLBP, alongside favorable safety profiles. This review summarizes recent advances in the pharmacological mechanisms of sinomenine for CLBP treatment and screens core therapeutic targets for sinomenine in treatment of CLBP by constructing the "drug-target" network, thereby providing basis for clinical application and targeted therapeutic strategies.

Keywords: chronic low back pain; sinomenine; analgesia; anti-inflammation; immune regulation; research progress; network pharmacology

根据全球疾病负担(GBD)最新研究数据^[1],腰痛现已成为导致全球健康寿命损失年(YLDs)的主要致残因素,贡献率达8.1%。流行病学预测模型^[2]显示,至2050年腰痛将上升为全球伤残调整寿命年(DALYs)的第7位致残原因,预计全球病例总数将增长36.4%,累计影响人群达8.43亿。该疾病呈现显著的年龄相关流行病学特征,其患病率及YLDs随年龄增长呈递增趋势,在80~84岁年龄组达到峰值(每10万人口2440例),提示腰痛已成为老龄化社会面临的重要挑战^[1]。慢性腰痛

(chronic low back pain)的常规治疗主要包括药物治疗、物理疗法和运动康复等^[3]。其治疗长期受限于传统药物的单靶点局限与副作用风险,如非甾体抗炎药(NSAIDs)虽可短期缓解疼痛,却无法抑制椎间盘退变进程^[4],且易引发胃肠道损伤^[5]。由于引起慢性腰痛的病因较多、病理机制复杂,常规疗法无法针对不同亚型的慢性腰痛实现理想的治疗效果^[6]。青藤碱(sinomenine)是一种源自中药青风藤(*Sinomenii Caulis*)的多靶点生物碱,具有独特的“抗炎-镇痛-组织修复”三重协同机制,可作为临床治疗时的潜在药物选择。

传统中医认为,风、寒、湿、热、瘀、虚是慢性腰痛的主要病因。青风藤是一味经典的祛风除湿中药,来源于防己科植物青藤 *Sinomenium acutum* (Thunb.) Rehd. et Wils 和毛青藤 *Sinomenium acutum* (Thunb.) Rehd. et Wils. var. *cinereum* Rehd. et Wils. 的干燥藤茎^[7]。其提取

[基金项目] 上海市科委2023年度“科技创新行动计划”社会发展科技攻关项目(23DZ1204000,23DZ1204002)

[作者简介] 王玮婷,女,硕士研究生,主要从事慢性疼痛的中医治疗研究工作

[通信作者] 傅勤慧,主任医师,硕士研究生导师;

E-mail:ff777315@163.com

物青藤碱是青风藤中含量最高、活性最强的成分,具有成熟的分离提取工艺,是目前唯一一种被同时纳入国家医保药物目录^[8]和国家基本药物目录^[9]的祛湿剂中药单体。青藤碱“祛风除湿、活血通络、消肿止痛”的功效特性使其在腰痛治疗中呈现广谱证候适配性,尤其对寒湿痹阻证^[10]、瘀血阻络证^[11]腰痛具有显著干预优势。重复给药毒性试验^[12-14]表明,青藤碱不会造成耐受性、依赖性、成瘾性和中枢神经系统抑制等药物风险。迄今为止,已上市的盐酸青藤碱制剂包括片剂、胶囊和注射剂三种形式,用于各类炎症性疾病与自身免疫性疾病的治疗^[15]。青藤碱的各种透皮给药剂型(如贴剂、泥敷剂、凝胶、软膏和纳米乳剂)亦进入临床转化阶段^[16-17]。

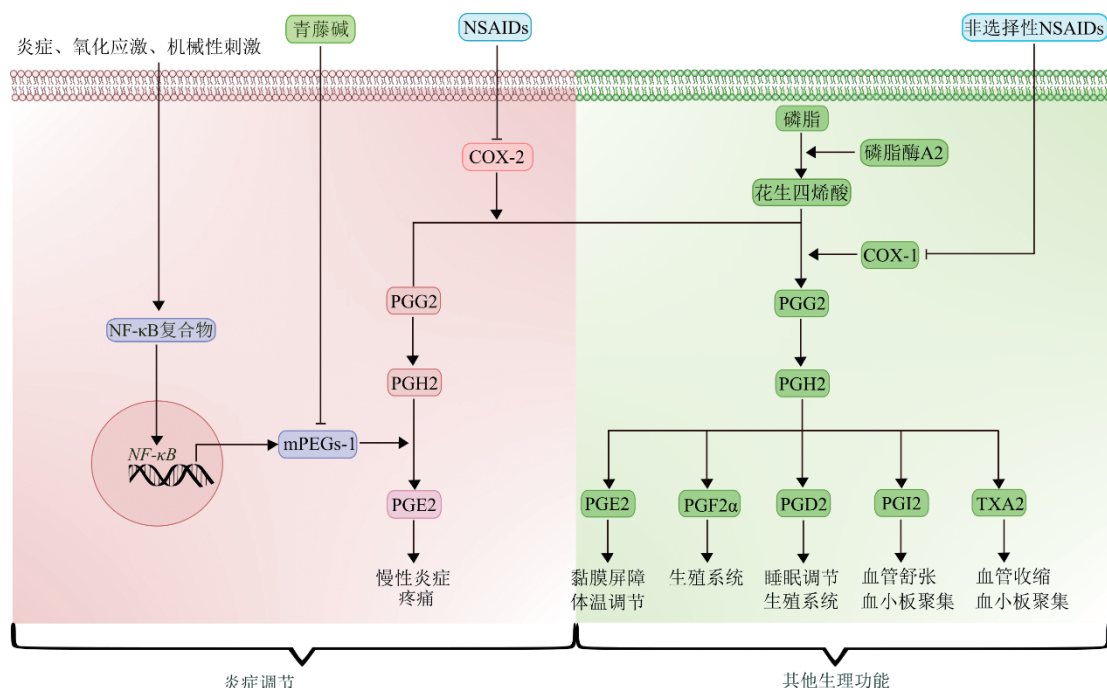
青藤碱通过口服或局部给药形式,临床上已被应用于多种原因引起的慢性腰痛,例如腰肌筋膜炎^[18],椎间盘病变^[19-21],腰椎骨关节炎^[22],以及强直性脊柱炎^[23]等。本文综述了青藤碱的多靶点调控机制,并构建“药物-靶点”网络,筛选出青藤碱治疗慢性腰痛的核心靶点,旨在为青藤碱治疗慢性腰痛的临床应用与机制研究提供依据。

1 青藤碱多靶点协同抗炎机制

青藤碱通过多靶点协同作用实现抗炎与镇痛双重功效,其作用机制不仅涉及多通路调控炎症反应关键介质生成,还能有效抑制神经痛觉信号的传导过程,从而在发挥显著治疗效果的同时规避了NSAIDs和糖皮质激素的不良反应,展现出更优的临床安全性特征。

1.1 青藤碱抑制核因子 κ B(NF- κ B)/环氧合酶-2(COX-2)/微粒体前列腺素 E_2 合成酶-1(mPGES-1)/前列腺素 E_2 (PGE $_2$)通路 炎症在慢性腰痛的发病机制中起重要作用,其与磷脂代谢通路NF- κ B/COX-2/mPGES-1/PGE $_2$ 轴的异常激活密切相关^[24]。临床常用的NSAIDs通过抑制上游COX-2活性减少PGE $_2$ 生成,但会干扰其他生理性前列腺素如血栓素A $_2$ (TXA $_2$)、前列环素(PGI $_2$)的合成,导致心血管和胃肠道副作用^[25]。青藤碱特异性靶向抑制mPGES-1调控炎症性PGE $_2$ 的生成,从而发挥镇痛作用。在脂多糖激活的巨噬细胞及胶原诱导的关节炎小鼠模型中,青藤碱特异性下调mPGES-1蛋白及mRNA表达,抑制PGE $_2$ 生物合成,且对TXA $_2$ 、PGI $_2$ 等其他前列腺素代谢及COX-1/2酶活性无显著影响^[26]。青藤碱基于对mPGES-1的靶向抑制作用,成为炎症性疾病,尤其是慢性疼痛相关炎症的新治疗策略(图1)^[27]。

1.2 青藤碱调控免疫细胞活性与炎症因子 椎旁肌无菌性炎症是慢性腰痛的核心病理环节,其发生始于机械性骨骼肌损伤触发的免疫级联反应^[28]。损伤导致中性粒细胞、巨噬细胞等浸润活化,促使肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、前列腺素(PGs)等炎症因子及乳酸异常累积,引发肌纤维降解与功能障碍^[29]。研究^[30]表明,巨噬细胞M1极化通过驱动慢肌-快肌表型转化、乳酸代谢紊乱及促炎性细胞因子释放,直接诱发肌肉收缩障碍与痛觉敏化,是构成腰痛慢性化的重要病理基础。青藤碱特异性调控胆碱能抗炎通



注:IkB α 为核因子 κ B抑制蛋白 α ,p65为核因子 κ B p65亚基,NF- κ B为核因子 κ B,mPGES-1为微粒体型前列腺素E合成酶-1,NSAIDs为非甾体抗炎药,COX为环氧合酶,PGG $_2$ 为前列腺素G $_2$,PGH $_2$ 为前列腺素H $_2$,PGE $_2$ 为前列腺素E $_2$,PGF $_{2\alpha}$ 为前列腺素F $_{2\alpha}$,PGI $_2$ 为前列环素,TXA $_2$ 为血栓素A $_2$ 。

图1 青藤碱抑制NF- κ B/COX-2/mPGES-1/PGE $_2$ 通路示意图

路的关键受体烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7nAChR$),并激活 Janus 激酶(JAK)/信号转导与转录激活子(STAT)级联反应,抑制脂多糖诱导的细胞外信号调节激酶(ERK)/早期生长反应蛋白-1(Egr-1)通路,从而阻断巨噬细胞 M1 极化及 M1 表型炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 的分泌^[31-33]。同时,青藤碱以剂量和时间依赖性方式诱导小鼠巨噬细胞 RAW264.7 凋亡以抑制其异常增殖^[34]。上述结果提示,青藤碱可能通过靶向巨噬细胞极化表型及增殖调控,干预骨骼肌炎症-疼痛恶性循环。

临床研究^[20-21]显示,青藤碱口服或电致孔给药能缓解腰椎间盘突出症疼痛症状,降低血清炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、PGE2 以及 5-羟色胺(5-HT)的分泌水平。青藤碱对椎源性腰痛的改善作用可能部分依赖于其对髓核细胞中 NF- κ B 信号通路^[35]和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白(NLRP3)炎症小体相关通路的抑制^[36]。青藤碱可通过干扰核因子 κ B 抑制蛋白 α (I κ B α)/核因子 κ B p65 亚基(p65)磷酸化抑制髓核细胞中 NF- κ B 信号通路的激活,减少促炎性细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 的分泌^[35]。此外,青藤碱能够竞争性结合鸟苷酸结合蛋白 5(GBP5)阻断 NLRP3 炎症小体组装,同时下调嘌呤能 2X7 受体(P2X7R)表达抑制腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)诱导的炎症信号激活^[36],从而减轻椎间盘退变相关炎症与进一步组织损伤^[37]。

在腰椎小关节骨关节炎的模型研究^[38]中发现,虽然青藤碱对于炎症的抑制作用与糖皮质激素类似,两者均能抑制 NF- κ B 通路并减少促炎性细胞因子的释放,然而青藤碱是特异性靶向微小核糖核酸-223-3p(miR-223-3p)/NLRP3 通路,抑制炎症小体活化与 IL-1 β 、IL-18 的成熟^[39],这种机制使其有效地避免了糖皮质激素多通路广泛的抗炎作用引起的不良反应。

1.3 青藤碱阻断外周痛觉信号传递 青藤碱对外周疼痛信号的调节作用基于其对脊髓背根神经节(DRG)神经炎症的抑制和抗氧化反应的激活^[40],以及对电压门控钠通道的阻断^[41]。青藤碱给药能够下调 DRG 内 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)/cAMP 应答元件结合蛋白(CREB)信号通路的活性,抑制神经炎症因子 P 物质、TNF- α 和活性氧(ROS)的产生,并剂量依赖性保护 TNF- α 诱导的 DRG 细胞凋亡,有效提升脊髓神经结扎模型大鼠的机械痛阈^[40]。青藤碱靶向 DRG 细胞膜上的负责疼痛信号跨膜传递的电压门控钠通道,干扰电压依赖性的去极化、超极化,进而缓解神经病理性疼痛信号的传递^[41]。

2 青藤碱的组织修复机制

青藤碱具有抗氧化应激与基质保护作用,能够促进损伤组织的结构与功能修复。

2.1 青藤碱改善椎间盘退变 椎间盘退变是慢性腰痛的主要驱动因素之一^[42]。病理刺激下,髓核细胞内炎症/氧化应激通路异常活化,导致髓核细胞过度凋亡与自噬失调。当前针对椎间盘退变的临床干预方法主要有保守疗法、微创介入与外科手术,虽能通过机械减压或消炎镇痛手段实现疼痛症状的短期改善,但其无法阻止髓核细胞失活与细胞外基质的进行性降解,无法改善退行性病变的病理进程^[43]。青藤碱能直接靶向髓核细胞内的氧化应激-炎症反馈环路,减轻髓核细胞的自噬/凋亡,抑制细胞外基质降解酶的产生,因此有望成为潜在的靶向药物^[35, 44-45]。

动物实验表明,青藤碱通过干扰 I κ B α /p65 磷酸化抑制髓核细胞中 NF- κ B 信号通路的激活,减少促炎性细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 的分泌;同时激活 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1(Keap1)引起核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)泛素化与细胞核内转位,显著增加下游抗氧化酶血红素加氧酶-1(HO-1)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)的分泌,最终抑制 IL-1 β 介导的髓核细胞凋亡与细胞外基质降解,改善椎间盘结构性破坏(髓核缺失、椎间隙高度降低、软骨纤维环破坏)^[33]。Gao 等^[44]进一步研究青藤碱拮抗椎间盘退变的分子机制,探究青藤碱对氧化应激诱导的髓核细胞的保护作用,结果表明,青藤碱在体内外均可促进髓核细胞的自噬清除,从而减少了线粒体途径依赖性的髓核细胞凋亡,改善椎间盘组织学评分。

2.2 青藤碱保护关节软骨 青藤碱对关节软骨降解的抑制是其可以治疗腰椎关节软骨损伤、软骨下骨改变引起的慢性腰痛^[46]的潜在机制之一。青藤碱通过干扰 NF- κ B、Nrf2/HO-1、NLRP3 炎症小体在内的多条细胞因子通路的活化,抑制软骨细胞内的炎症因子、氧化应激产物与基质降解酶的分泌,进而逆转软骨细胞的凋亡与软骨细胞外基质的分解^[39, 47]。

Dong 等^[39]监测青藤碱在小鼠骨关节炎模型中软骨细胞炎症与细胞凋亡的作用,发现青藤碱给药能增加软骨细胞内 miR-223-3p 的表达,并抑制下游 NLRP3 炎症小体的激活与炎症因子 IL-1 β 、IL-18 的成熟,减轻软骨细胞凋亡。进一步对小鼠关节软骨的病理切片进行番红 O-固绿染色,发现青藤碱逆转了细胞外基质(蛋白聚糖)的流失,并显著提高了关节软骨退变评分。类似的研究^[47]也显示青藤碱对小鼠骨关节软骨细胞外基质降解的抑制作用,并提出这可能是通过 Nrf2/HO-1 通路抑制基质金属蛋白酶-13(MMP-13)与含 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 5(ADAMTS-5)的表达,促进蛋白聚糖与 II 型胶原合成相关。此外,青藤碱对间充质干细胞的破骨细胞过度分化有一定抑制作用,推测其可延缓骨关节炎病程早期骨保护素/核因子

κ B 受体活化因子配体(OPG)/核因子 κ B 受体活化因子(RANKL)轴介导的关节软骨下骨吸收,进而改善软骨结构损伤和关节疼痛^[48-49]。

3 青藤碱的中枢镇痛机制

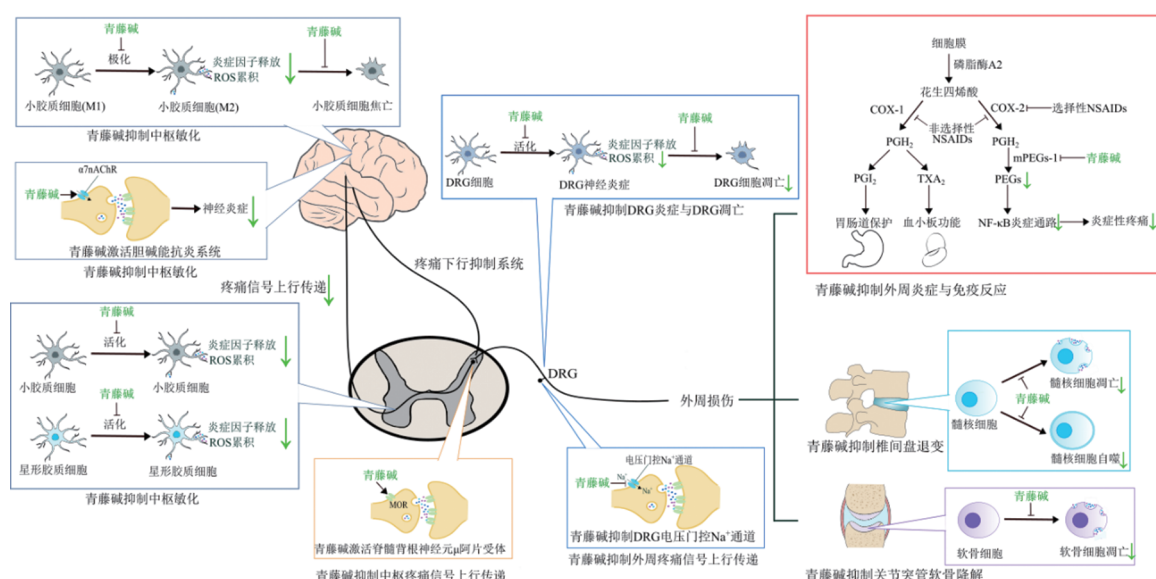
青藤碱通过调控中枢神经系统痛觉信号整合与神经可塑性,缓解慢性腰痛相关的中枢敏化。

3.1 青藤碱激活 μ -阿片受体 μ -阿片受体广泛表达于包括脊髓背角、导水管周围灰质、丘脑及前扣带回皮层在内的多个中枢神经疼痛调控网络之中^[50]。青藤碱作为右旋吗啡烷类似物,其化学结构与吗啡相似。青藤碱选择性结合小鼠脊髓背角的 μ -阿片受体,阻断脊髓细胞 ERK1/2 激活效应,进而改善福尔马林诱导的小鼠疼痛行为^[12]。

3.2 青藤碱调控中枢敏化 慢性腰痛的病因不仅限于肌肉骨骼疾病。神经可塑性改变是持续性疼痛的主要原因。持续的伤害性刺激(如炎症和机械压迫)诱导中

枢神经系统放大伤害性信号,导致中枢敏化(异常性疼痛和痛觉过敏)^[51]。青藤碱在中枢敏化和下行疼痛抑制通路中具有复杂的调节作用^[52]。神经影像学研究表明,慢性腰痛患者大脑中疼痛相关的皮层存在显著的神经退行性改变。与正常人相比,慢性腰痛患者对同等强度的压力刺激表现出更高的敏感性。中枢神经系统胶质细胞(包括小胶质细胞和星形胶质细胞)已被证明通过与感觉神经元相互作用调节中枢敏化^[54],而青藤碱可激活中枢神经系统小胶质细胞与星形胶质细胞内 Nrf2 核易位与细胞极化,抑制中枢神经炎症与氧化应激产物累积,从而发挥神经保护和调控中枢敏化的作用^[55-56]。另有研究^[57]表明,青藤碱对神经炎症与神经退行性变的抑制作用依赖于大脑胆碱能抗炎途径 α 7nAChR 的激活与下游 NF- κ B 信号传导的抑制。

综上,青藤碱治疗慢性腰痛的抗炎-镇痛-组织修复机制见图 2。



注:ROS为活性氧, α 7nAChR为烟碱型乙酰胆碱受体,MOR为阿片受体 μ 型,DRG为背根神经节,COX为环氧合酶,NSAIDs为非甾体抗炎药,PGH₂为前列腺素H₂,PGI₂为前列环素,TXA₂为血栓素A₂,mPEGs-1为微粒体型前列腺素E合成酶-1,PEGs为前列腺素E合成酶,NF- κ B为核因子 κ B。

图2 青藤碱治疗慢性腰痛的机制示意图

4 青藤碱治疗慢性腰痛的“药物-靶点”网络构建

4.1 青藤碱作用靶点与慢性腰痛相关靶点的收集 分别从TCMSP数据库(<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)和Herb数据库(<http://herb.ac.cn/>)中收集青藤碱的靶标信息。使用Universal Protein数据库(<https://www.uniprot.org/>)进行校正并去除重复靶标信息获取77个青藤碱作用靶点。以“chronic low back pain”“chronic lower back pain”作为关键词,在DrugBank数据库(<https://www.drugbank.com/datasets>)、DisGeNET数据库(<https://www.disgenet.org/>)、GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)以及TTD数据库(<http://db.idrblab.net/ttd/>)检索收集与慢性腰痛相关的靶点。使用Universal Protein数据库对蛋白靶点进行校正并去除重复信息,最终得到656个慢性腰痛相关靶点。将收集得到的药物靶点及慢性腰痛相关靶点上传到Venny2.10平台(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>),得到青藤碱与慢性腰痛的交集靶点共35个。

4.2 核心靶点的获取和蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络的构建 将35个交集靶点导入到STRING数据库(<https://string-db.org/>),条件设为“homo sapiens”,构建靶点PPI网络,通过Cytoscape3.10.1软件进行可视化处理(图3A)。运用centiscape2.2插件进行网络的拓扑分析,筛选出Degree值、紧密中心值(Closeness)和介数中

矛盾特征,两者之间的关系仍需体内外实验进一步阐明。

此外,与口服给药相比,青藤碱经皮给药具有更好的临床接受度,口服生物利用度低,胃肠道不良反应少。既往研究表明,电致孔透皮给药可提升青藤碱的生物利用度^[64],促进药物在肌肉^[65]、关节腔^[66]的局部蓄积,但其在慢性腰痛治疗中发挥的具体作用机制仍需进一步研究。尽管新研发的青藤碱透皮给药制剂(如水凝胶制剂^[67]、溶致液晶^[68])显示出最佳的释放稳定性和吸收率,但这些制剂仍处于试验阶段,需要进一步临床验证。近年来新开发的青藤碱衍生物显示出优异的生物活性与透皮渗透性^[69],但它们的结构-活性关系和长期安全性仍未得到全面论证。通过精确探索药理学机制、优化分子结构,开展大规模、高质量的临床试验,青藤碱可突破传统慢性腰痛对症治疗的局限性,同时实现症状缓解与病理损伤的修复,为慢性腰痛提供新治疗策略。

参考文献:

- [1] GBD 2021 Low Back Pain Collaborators. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990-2020, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet Rheumatol*, 2023, 5(6): e316-e329.
- [2] GBD 2021 Forecasting Collaborators. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022-2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet*, 2024, 403(10440): 2204-2256.
- [3] ZHOU T, SALMAN D, MCGREGOR A H. Recent clinical practice guidelines for the management of low back pain: a global comparison [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2024, 25(1): 344.
- [4] CASHIN A G, WAND B M, O'CONNELL N E, et al. Pharmacological treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane Reviews [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 4(4): CD013815.
- [5] DOMPER ARNAL M J, HIJOS-MALLADA G, LANAS A. Gastrointestinal and cardiovascular adverse events associated with NSAIDs [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21(3): 373-384.
- [6] 牛升波,杨恒,吴江红,等.慢性腰痛诊断与治疗的研究进展[J]. *海军军医大学学报*, 2023, 44(6): 726-732.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020年版):一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020: 204.
- [8] 国家医保局,人力资源社会保障部. 国家医保局 人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的通知: 医保发〔2024〕33号[EB/OL]. (2024-11-27)[2025-06-06]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202411/content_6989859.htm.
- [9] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 关于印发国家基本药物目录(2018年版)的通知: 国卫药政发〔2018〕31号[EB/OL]. (2018-10-25) [2025-06-06]. http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/201810/c18533e22a3940d08d996b588d9416_31.shtml.
- [10] 洪政茹. 正清风痛宁注射液定向透药治疗LDH风寒湿痹证的疗效评价及炎症因子的影响[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2023.
- [11] 谭利琴,谭升星,郑伟,等.正清风痛宁中医定向透药疗法联合身痛逐瘀汤对腰椎间盘突出症的临床疗效观察[J]. *中国医学创新*, 2021, 18(23): 90-93.
- [12] KOMATSU T, KATSUYAMA S, TAKANO F, et al. Possible involvement of the mu opioid receptor in the antinociception induced by sinomenine on formalin-induced nociceptive behavior in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 699: 103-108.
- [13] GAO T, SHI T, WANG D Q, et al. Repeated sinomenine administration alleviates chronic neuropathic pain-like behaviours in rodents without producing tolerance [J]. *Scand J Pain*, 2014, 5(4): 249-255.
- [14] LIN Y, LI H, PENG J, et al. Decrease of morphine-CPP by sinomenine via mediation of tyrosine hydroxylase, NMDA receptor subunit 2B and opioid receptor in the zebrafish brain [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2021, 34(5): 1659-1665.
- [15] LI D, ZHONG Z, KO C N, et al. From mundane to classic: Sinomenine as a multi-therapeutic agent [J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 182(10): 2159-2180.
- [16] CUI M, LI Y, LI J, et al. Construction of various lipid carriers to study the transdermal penetration mechanism of sinomenine hydrochloride [J]. *J Microencapsul*, 2024, 41(3): 157-169.
- [17] KANG Y, SHEN W, PAN S, et al. Prescription design of sinomenine gel based on molecular dynamics simulations [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(23): 12863.
- [18] 林梓楠,陈海鹏,丘宏龙,等.针灸联合正清风痛宁离子导入治疗慢性腰背肌筋膜炎36例[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2015, 23(1): 41-43.
- [19] 张冬,钟露苗,杜娟,等.6269例正清风痛宁注射液临床病例回顾性用药特点与安全性分析[J]. *中医药导报*, 2022, 28(10): 172-176.
- [20] 洪政茹,朱亮亮,常裕坤,等.正清风痛宁定向透药联合塞来昔布治疗腰椎间盘突出症的临床疗效[J]. *中医药导报*, 2023, 29(5): 99-102.
- [21] 谭利琴,陈平,吴春根,等.正清风痛宁联合塞来昔布及甲钴胺对腰椎间盘突出症患者疼痛及腰椎功能的影响[J]. *药品评价*, 2021, 18(9): 558-560.
- [22] 邓校征. 正清风痛宁缓释片治疗腰椎骨关节炎的临床研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2012.
- [23] LIN S S, LIU C X, ZHANG J H, et al. Efficacy and safety of sinomenine preparation for ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of clinical randomized controlled trials [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 4593412.
- [24] MIYAGI M, UCHIDA K, INOUE S, et al. A high body mass index and the vacuum phenomenon upregulate pain-related molecules in human degenerated intervertebral discs [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 2973.
- [25] RIBEIRO H, RODRIGUES I, NAPOLEAO L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 112958.
- [26] LUO J F, YAO Y D, CHENG C S, et al. Sinomenine increases the methylation level at specific GCG site in mPGES-1 promoter to

- facilitate its specific inhibitory effect on mPGES-1 [J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2022, 1865(3): 194813.
- [27] ZHANG Y Y, YAO Y D, LUO J F, et al. Microsomal prostaglandin E (2) synthase-1 and its inhibitors: molecular mechanisms and therapeutic significance[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 105977.
- [28] CHEN X, HODGES P W, JAMES G, et al. Do markers of inflammation and/or muscle regeneration in lumbar multifidus muscle and fat differ between individuals with good or poor outcome following microdiscectomy for lumbar disc herniation? [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2021, 46(10): 678-686.
- [29] TU H, LI Y L. Inflammation balance in skeletal muscle damage and repair[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1133355.
- [30] LI X C, LUO S J, FAN W, et al. Macrophage polarization regulates intervertebral disc degeneration by modulating cell proliferation, inflammation mediator secretion, and extracellular matrix metabolism [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 922173.
- [31] ZHU R L, ZHI Y K, YI L, et al. Sinomenine regulates CD14/TLR4, JAK2/STAT3 pathway and calcium signal via $\alpha 7$ nAChR to inhibit inflammation in LPS-stimulated macrophages [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019, 41(1): 172-177.
- [32] 王金凤,王枫,刘杰,等.青藤碱通过JAK/STAT通路调控巨噬细胞极化改善胶原诱导性关节炎大鼠炎症和骨破坏的作用研究[J/OL]. *中药药理与临床*, 2025 [2025-05-21]. <https://link.cnki.net/doi/10.13412/j.cnki.zyyj.20250414.001>.
- [33] ZHI Y K, LI J, YI L, et al. Sinomenine inhibits macrophage M1 polarization by downregulating $\alpha 7$ nAChR via a feedback pathway of $\alpha 7$ nAChR/ERK/Egr-1[J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154050.
- [34] YIN N, XIONG Y, TAO W, et al. Sinomenine alleviates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW264.7 macrophages [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2020, 42(2): 147-155.
- [35] LU G, ZHANG C, LI K, et al. Sinomenine ameliorates IL-1 β -induced intervertebral disc degeneration in rats through suppressing inflammation and oxidative stress via Keap1/Nrf2/NF- κ B signaling pathways[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 4777-4791.
- [36] LI J M, DENG H S, YAO Y D, et al. Sinomenine ameliorates collagen-induced arthritis in mice by targeting GBP5 and regulating the P2X7 receptor to suppress NLRP3-related signaling pathways [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(12): 2504-2524.
- [37] GONG C Y, CHENG P, ZHANG H H. Roles of NLRP3 inflammasome in intervertebral disc degeneration [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(6): 793-801.
- [38] XU W, WANG X, TU Y, et al. Plant-derived alkaloid sinomenine potentiates glucocorticoid pharmacodynamics in mitogen-activated human peripheral blood mononuclear cells by regulating the translocation of glucocorticoid receptor [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(1): 187-196.
- [39] DONG H C, LI P N, CHEN C J, et al. Sinomenine attenuates cartilage degeneration by regulating miR-223-3p/NLRP3 inflammasome signaling[J]. *Inflammation*, 2019, 42(4): 1265-1275.
- [40] WANG X, LIU Y, ZHANG H, et al. Sinomenine alleviates dorsal root ganglia inflammation to inhibit neuropathic pain via the p38 MAPK/CREB signalling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 897: 173945.
- [41] LEE J Y, YOON S Y, WON J, et al. Sinomenine produces peripheral analgesic effects via inhibition of voltage-gated sodium currents [J]. *Neuroscience*, 2017, 358: 28-36.
- [42] KAMALI A, ZIADLOU R, LANG G, et al. Small molecule-based treatment approaches for intervertebral disc degeneration: current options and future directions[J]. *Theranostics*, 2021, 11(1): 27-47.
- [43] XU J, SHAO T, LOU J, et al. Aging, cell senescence, the pathogenesis and targeted therapies of intervertebral disc degeneration [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1172920.
- [44] GAO Z, LIN Y, ZHANG P, et al. Sinomenine ameliorates intervertebral disc degeneration via inhibition of apoptosis and autophagy in vitro and in vivo [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9): 5956-5966.
- [45] 王倩,卢子昂,李利和,等.青藤碱可有效抑制白细胞介素1 β 介导的髓核细胞凋亡[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(2): 224-230.
- [46] PAN C C, SIMON P, ESPINOZA ORIAS A A, et al. Lumbar facet joint subchondral bone density in low back pain and asymptomatic subjects [J]. *Skeletal Radiol*, 2020, 49(4): 571-576.
- [47] WU Y, LIN Z, YAN Z, et al. Sinomenine contributes to the inhibition of the inflammatory response and the improvement of osteoarthritis in mouse-cartilage cells by acting on the Nrf2/HO-1 and NF- κ B signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105715.
- [48] ZHOU B, LU X, TANG Z, et al. Influence of sinomenine upon mesenchymal stem cells in osteoclastogenesis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 835-841.
- [49] IBANEZ L, GUILLEM-LLOBAT P, MARIN M, et al. Connection between mesenchymal stem cells therapy and osteoclasts in osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4693.
- [50] CHE T, ROTH B L. Molecular basis of opioid receptor signaling [J]. *Cell*, 2023, 186(24): 5203-5219.
- [51] LI W, GONG Y, LIU J, et al. Peripheral and central pathological mechanisms of chronic low back pain: a narrative review [J]. *J Pain Res*, 2021, 14: 1483-1494.
- [52] FINNERUP N B, KUNER R, JENSEN T S. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment [J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1): 259-301.
- [53] MEDRANO-ESCALADA Y, PLAZA-MANZANO G, FERNANDEZ-DE-LAS-PENAS C, et al. Structural, functional and neurochemical cortical brain changes associated with chronic low back pain [J]. *Tomography*, 2022, 8(5): 2153-2163.
- [54] ZHANG T, ZHANG M, CUI S, et al. The core of maintaining neuropathic pain: crosstalk between glial cells and neurons (neural cell crosstalk at spinal cord) [J]. *Brain Behav*, 2023, 13(2): e2868.
- [55] YANG Q, CHEN Q, ZHANG K B, et al. Sinomenine alleviates neuroinflammation in chronic cerebral hypoperfusion by promoting M2 microglial polarization and inhibiting neuronal pyroptosis via exosomal miRNA-223-3p [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2025, 13(1): 48.
- [56] FAN H, YANG Y, BAI Q, et al. Neuroprotective effects of sinomenine on experimental autoimmune encephalomyelitis via anti-inflammatory and Nrf2-dependent anti-oxidative stress activity [J]. *Neuromolecular Med*, 2023, 25(4): 545-562.
- [57] NI H, LIU M, CAO M, et al. Sinomenine regulates the cholinergic anti-inflammatory pathway to inhibit TLR4/NF- κ B pathway and protect the homeostasis in brain and gut in scopolamine-induced Alzheimer's disease mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116190.

