【基础研究】

花椒素对疼痛的改善作用及对炎症介质的影响

雷 璐，何清春，杨 轶
（攀枝花市中西医结合医院中心药房，四川攀枝花 617099）

摘要：目的 探讨花椒素对炎性疼痛的改善作用及其调控机制。**方法** 构建昆明小鼠一般性疼痛模型和甲醛伤害性疼痛模型，比较花椒素对两种疼痛模型的影响；记录两种模型小鼠自主活动次数，并检测炎症因子水平；分析 α7 烟碱型乙酰胆碱受体（α7 nicotinic acetylcholine receptor，α7nAChR）拮抗剂对花椒素镇痛的阻断作用，并采用蛋白免疫印迹法测定 α7nAChR 拮抗剂阻断花椒素后 JAK2 及 STAT3 蛋白表达的变化。**结果** 一般性疼痛模型，注射花椒素 1 h 后，小鼠疼痛阈值由（17.2±4.8）s 上升至（30.3±9.2）s，提高率由（43.3±1.3）% 提高至（161.5±8.9）%；注射花椒素 2 h 后，小鼠疼痛阈值由（15.8±5.4）s 提高至（30.6±7.5）s，提高率由（31.7±2.5）% 提高至（158.7±9.8）%；甲醛伤害性疼痛模型，对照组与花椒素组Ⅰ相急性疼痛期出现舔足行为持续时间无明显差异，而Ⅱ相慢性疼痛期的小鼠疼痛行为持续时间缩短，且呈剂量依赖性；注射花椒素后，一般性疼痛模型小鼠自主活动次数由（198.2±71.8）次减少为（102.0±48.5）次，而甲醛伤害性疼痛模型的自主活动次数由（207.5±80.1）次减少为（110.5±40.8）次；注射花椒素后，两种疼痛模型小鼠肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 和白介素（interleukin，IL）-6 表达水平降低，IL-10 表达水平增高，呈剂量依赖性；JAK2 和 STAT3 蛋白表达水平均上调。**结论** 花椒素能提高小鼠疼痛阈值，缩短疼痛行为持续时间，减少自主活动次数，其调控机制可能是花椒素结合体内 α7nAChR 受体，进而激活 JAK2/STAT3 通路来发挥镇痛抗炎作用。

关键词：花椒素；镇痛；α7 烟碱型乙酰胆碱受体 /JAK2/STAT3 信号通路；机制研究
中图分类号：R285；R243；R971+.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）01-0032-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.01.006

Study on the ameliorating effect of zanthoxylin on pain and and the influence on inflammatory mediators

LEI Lu, HE Qingchun, YANG Yi
（*Department of Center Pharmacy, Panzhihua Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Panzhihua 617099, Sichuan Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To investigate the ameliorative effect of zanthoxylin on inflammatory pain and its regulatory mechanism. ***Methods*** The general pain model and formaldehyde pain model of Kunming mice were established, and the effects of zanthoxylin on the two pain models were compared. The number of autonomous activities of the two model mice was recorded, and the levels of inflammatory factors were detected. The inhibitory effect of α7 nicotinic acetylcholine receptorα（7nAChR）antagonist on analgesia of zanthoxylin was analyzed, and the changes of JAK2 and STAT3 protein expression after α7nAChR antagonist blocking zanthoxylin were determined by western blotting. ***Results*** In the general pain model, the pain threshold of mice increased from（17.2±4.8）s to（30.3±9.2）s, and the increase rate increased from（43.3±1.3）% to（161.5±8.9）% 1 h after injection of zanthoxylin. The pain threshold of mice was increased from（15.8±5.4）s to（30.6±7.5）s, and the increase rate was increased from（31.7±2.5）% to（158.7±9.8）% 2 h after

收稿日期：2021-10-22；**修回日期：**2022-12-07
作者简介：雷璐，主管药师，研究方向：传统中药提取物的分子作用及机制。
基金项目：四川省中医药管理局科学技术研究专项课题（2021MS216）

injection of zanthoxylin. In the formaldehyde-induced pain model, there was no significant difference in the duration of foot licking behavior between the control group and the zanthoxylin group in the phase Ⅰ acute pain stage, but the duration of foot licking behavior in the phase Ⅱ chronic pain stage was shortened in a dose-dependent manner. After the injection of zanthoxylin, the number of spontaneous activities of the general pain model mice decreased from (198.2±71.8) times to (102.0±48.5) times, while the number of spontaneous activities of the formaldehyde nociceptive pain model decreased from (207.5±80.1) times to (110.5±40.8) times. The expression levels of tumor necrosis factor (TNF)-α and interleukin (IL)-6 in the two pain model mice decreased and the expression level of IL-10 increased in a dose-dependent manner after injection of zanthoxylin. The protein expression levels of JAK2 and STAT3 were up-regulated. ***Conclusion*** Zanthoxylin can increase the pain threshold, shorten the duration of pain behavior and reduce the number of autonomous activities in mice. Its regulatory mechanism may be zanthoxylin binds to the α7nAChR receptor, and then activate JAK2/STAT3 signaling pathway to exert analgesic and anti-inflammatory effects.

Key words: zanthoxylin; analgesia; α7 nicotinic acetylcholine receptor/JAK2/STAT3 signal pathway; mechanism research

疼痛是继血压、呼吸、脉搏及体温之后的“第五大生命体征”[1]。目前，引起疼痛的常见病因为炎性疼痛，其发病缓慢，病程较长，临床治疗中很难彻底治愈，严重影响人们的生活质量[2—3]。因此，寻找具有抗炎镇痛功效的天然提取物成为科研工作者研究的热点之一。花椒属芸香科植物，药食同源，不仅是生活中常用的调味料，还是一种传统的中药材，经现代药理学研究表明，花椒提取物具有抗炎、除湿、镇痛以及杀虫等多种生物学活性，其发挥药理作用的活性成分主要是挥发油、生物碱和烟酰胺[4]。花椒素则是从花椒果实中分离提取的酰胺类化合物。有研究报道，花椒酰胺具有抗血小板聚集、预防血栓形成以及降低心脑血管疾病患病率的作用[5—6]。此外，花椒酰胺具有改善神经根型颈椎病症状，降低体内炎症因子表达水平的作用[7]。本研究主要通过构建小鼠一般性疼痛模型和甲醛伤害性模型，探讨花椒素对小鼠炎性疼痛的缓解作用及具体调控机制，旨在为炎性疼痛的临床治疗提供一定的科学依据。

1 材料及方法

1.1 实验动物

采用 140 只无特定病原体级雌性昆明小鼠，体质量约 (20±5)g，购买自四川省兽药监察所，生产许可证号：SCXK(川)2021-243，使用许可证号：SYXK(川)2021-243。饲养环境温度控制在 (25±2)℃，湿度控制在 (55±5)%，12 h 昼夜交替，分笼饲养，自由饮水和进食。该研究经本院医学伦理委员会批准 (KY-2021NL-061)。

1.2 试剂及仪器

花椒素 (四川花椒干燥果实提取物，纯度≥98%)、二甲基亚砜 (dimethyl sulfoxide，DMSO) 及聚乙二醇 (polyethylene glycol，PEG)400 均购自国药集团；盐酸吗啡注射液 (0.5 ml，20200712，东北制药集团公司沈阳第一制药厂)；肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor，TNF)-α、白介素 (interleukin，IL)-6 及 IL-10 酶联免疫吸附试剂盒，购自北京全式金生物技术有限公司；RIPA 裂解液及 BCA 蛋白定量试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司；JAK2、STAT3、β 肌动蛋白 (β-actin) 兔抗鼠单克隆抗体及辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 lgG 二抗购自 Cell signaling technology 公司 (AF1489、AF1495、AA128 以及 A0408)；MK-3 酶标仪购自美国赛默飞世尔科技有限公司；GJ-8402 型热板测痛仪购自上海玉研科学仪器有限公司；BW-YLS-1A 型小鼠自主活动记录仪购自上海软隆科技发展有限公司。

1.3 模型建立与研究方法

1.3.1 一般性疼痛模型的建立及分组

将 70 只小鼠放置在温度维持在 (55.0±0.5)℃的

热板测痛仪上，受到热刺激后小鼠足部出现疼痛反应，以小鼠做出反应的时间作为疼痛指标，选出反应时间在 5 ～ 30 s 内的 62 只小鼠作为实验小鼠，超出此范围者弃之。将筛选出合格的小鼠取 50 只随机分为对照组、花椒素各剂量组（50、100 和 200 mg/kg 花椒素）及阳性对照组，每组 10 只，对照组连续 7 d 皮下注射剂量为 0.1 ml/10 g 的 30% DMSO ＋ 40% PEG400，花椒素各剂量组连续 7 d 皮下注射 50、100 及 200 mg/kg 花椒素，阳性对照组在试验前 30 min 只注射 1 次 0.1% 吗啡 0.1 ml/10 g，给药结束后 1 及 2 h 各测定 1 次每只小鼠的疼痛阈值，并计算疼痛阈值提高率。疼痛阈值提高率＝（给药后阈值－给药前阈值）/ 给药前阈值 ×100%。

1.3.2 甲醛伤害性疼痛模型的建立及分组

将 70 只小鼠放入 2 000 ml 烧杯中 1 h 以适应试验环境，适应后随机取 50 只小鼠于右后足皮下注射 10 μl 5% 甲醛，即模型构建完成。随后将模型小鼠放入原笼中连续 7 d 皮下注射 50、100 及 200 mg/kg 花椒素，给药方法与阈值测定方法相同，于末次给药 30 min 后，再次于右后足皮下注射 10 μl 5% 甲醛，立即将小鼠置于 2 000 ml 大烧杯中，记录 0 ～ 5 min（Ⅰ相，急性疼痛期）和 20 ～ 40 min（Ⅱ相，慢性疼痛期）小鼠舔咬右后足的总持续时间。

1.3.3 记录小鼠自主活动次数

分别将上述两种疼痛模型的小鼠在末次给药 1 h 后将小鼠按拉丁方顺序放入小鼠自主活动仪内，记录 5 min 内各组小鼠的活动次数。

1.3.4 α7 烟碱型乙酰胆碱受体（α7 nicotinic acetylcholine receptor，α7nAChR）拮抗剂对花椒素镇痛的阻断作用

将甲醛伤害性疼痛小鼠随机分为 4 组，分别经皮下注射生理盐水（对照组），α7nAChR 拮抗剂，花椒素（100 mg/kg），以及 α7nAChR 拮抗剂＋花椒素（100 mg/kg），30 min 后于右后足皮下注射 10 μl 5% 甲醛，记录Ⅰ相和Ⅱ相期间小鼠舔咬右后足的总持续时间，判断花椒素是否通过激活 α7nAChR 产生镇痛作用。

1.3.5 小鼠血清中 TNF-α、IL-6 和 IL-10 水平变化

上述试验观察结束后，采集小鼠眼球血，1 500×*g*，4℃，离心 10 min 取上清，按酶联免疫吸附试验试剂盒方法分别检测血清中 TNF-α，IL-6 和 IL-10 水平，具体操作按试剂盒说明书进行。

1.3.6 蛋白免疫印迹法测定 JAK2 及 STAT3 蛋白表达的变化

取小鼠右足底皮肤组织，加入 RIPA 裂解液用组织匀浆机进行匀浆，浆液经 4℃，10 000×*g* 离心取上清液，用 BCA 试剂盒检测各个样品中蛋白的浓度，将所有样品的蛋白浓度调至一致。将调整后的样品进行电泳、转 PVDF 膜以及脱脂奶粉室温封闭 2 h，磷酸盐吐温缓冲液（phosphate tween buffer，PBST）洗膜、按 1 ： 500 比例加入一抗 4℃孵育过夜，PBST 洗膜 3 次后按 1 ： 1 000 比例加入二抗，室温孵育 2 h，PBST 漂洗 3 次后采用化学发光法进行显色，凝胶成像仪观察拍照，并用 Image-J 18.0 软件分析各组蛋白相对表达。

1.4 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件进行分析，各组数据均以（$\bar{x}\pm s$）表示，多组间整体比较采用 one-way ANOVA 分析，以 $\alpha = 0.05$ 为检验标准；组间两两比较采用 LSD 检验，以 $\alpha = 0.01$ 为检验标准。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 花椒素对一般性疼痛小鼠疼痛阈值的影响

与给药前相比，给药后 1 和 2 h 花椒素各剂量组和阳性对照组的小鼠疼痛阈值明显提高，其中，中、高剂量的花椒素对疼痛阈值的影响较为显著，呈剂量依赖性，且高于对照组，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 1。

2.2 花椒素对甲醛伤害性疼痛小鼠舔咬右后足持续时间的影响

对于足底注射甲醛后的Ⅰ相急性疼痛期，对照组与花椒素各剂量组的小鼠出现舔足或咬足疼痛行

表 1 花椒素对一般性疼痛小鼠疼痛阈值的影响（$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Effect of zanthoxylin on pain threshold of mice with general pain（$\bar{x}\pm s$）

组别	给药前疼痛阈值/s	给药后1 h		给药后2 h	
		疼痛阈值/s	提高率/%	疼痛阈值/s	提高率/%
对照组（n=10）	11.20±2.81	11.44±3.83	2.14±0.73	11.93±3.20	6.52±1.13
低剂量花椒素组（n=10）	12.03±3.14	17.26±4.81[a]	43.47±1.31*	15.81±5.43[a]	31.42±2.51*
中剂量花椒素组（n=10）	11.83±3.04	23.82±7.04*[a]	101.35±6.27*[b]	25.02±4.91*[ab]	111.49±7.20*[b]
高剂量花椒素组（n=10）	12.25±2.83	30.35±9.23*[ab]	147.78±4.84*[bc]	30.60±7.51*[ab]	149.79±11.24*[bc]
阳性对照组（n=10）	10.94±2.51	28.51±5.54*[a]	160.60±8.92*	28.25±6.32*[a]	158.26±9.80*
F值	0.376	15.315	1585.086	20.395	846.602
P值	0.824	＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001

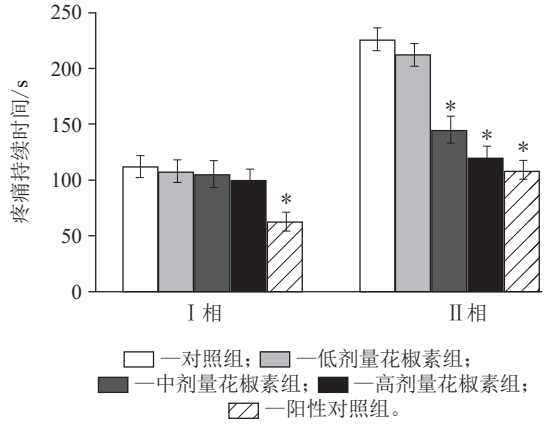
注：与对照组相比，*P＜0.01；与给药前比较，[a]P＜0.01；与低剂量花椒素组相比，[b]P＜0.01；与中剂量花椒素组相比，[c]P＜0.01。

Note: *vs* the control group, *P＜0.01; *vs* before administration, [a]P＜0.01; *vs* low dose zanthoxylin group, [b]P＜0.01; *vs* medium dose zanthoxylin group, [c]P＜0.01.

为的累计时间无明显差异，阳性对照组小鼠舔足或咬足累计时间则显著缩短（P ＜ 0.05）；而对Ⅱ相慢性疼痛期的小鼠注射各剂量花椒素能显著缩短疼痛行为持续时间，且呈剂量依赖性；其中，中、高剂量的花椒素对疼痛行为持续时间的影响有统计学意义（P ＜ 0.05），见图 1。

2.3 花椒素对两种模型小鼠的自主活动次数的影响

与对照组相比，注射各剂量花椒素后两种模型小鼠的自主活动次数均显著减少，且呈剂量依赖性，中、高剂量的花椒素对小鼠自主活动次数的影响有统计学意义（P ＜ 0.05），见表 2。



注：与对照组相比，*P＜0.05。

Note: *vs* the control group, *P＜0.05.

图 1 花椒素对甲醛伤害性疼痛小鼠舔咬右后足持续时间的影响

Figure 1 Effect of zanthoxylin on the duration of licking and biting right hind foot in mice with formaldehyde induced nociceptive pain

表 2 花椒素对两种模型小鼠自主活动次数的影响（$\bar{x}\pm s$，单位：次）

Table 2 Effect of zanthoxylin on the number of autonomous activities in two models mice（$\bar{x}\pm s$, unit: time）

组别	一般性疼痛模型小鼠自主活动次数	甲醛伤害性疼痛模型自主活动次数
对照组（n=10）	198.23±71.81	207.52±80.11
低剂量花椒素组（n=10）	174.30±64.72	189.25±66.50
中剂量花椒素组（n=10）	125.51±52.43*[b]	131.04±44.62*[b]
高剂量花椒素组（n=10）	116.03±45.82*[b]	112.33±50.51*[b]
阳性对照组（n=10）	102.04±48.51*	110.52±40.83*
F值	5.592	6.002
P值	＜0.001	＜0.001

注：与对照组相比，*P＜0.01；与低剂量花椒素组相比，[b]P＜0.01。

Note: *vs* the control group, *P＜0.01; *vs* low dose zanthoxylin group, [b]P＜0.01.

2.4 花椒素对两种模型小鼠血清中炎症因子表达水平的影响

与对照组相比，注射各剂量花椒素能降低两种疼痛模型小鼠体内炎症因子 TNF-α 和 IL-6 的表达水平，增加 IL-10 的表达水平，且呈剂量依赖性，中、高剂量的花椒素对小鼠体内炎症因子表达水平的影响有统计学意义（P ＜ 0.05），见表 3、4。

2.5 α7nAChR 拮抗剂对花椒素镇痛的阻断作用

与对照组相比，甲醛伤害性疼痛模型小鼠皮下单独注射 α7nAChR 拮抗剂对Ⅰ相和Ⅱ相期间的疼痛

表 3 花椒素对一般性疼痛模型小鼠血清中炎症因子水平的影响（$\bar{x}\pm s$，单位：pg/ml）

Table 3 Effect of zanthoxylin on the level of inflammatory factors in serum of general pain model mice ($\bar{x}\pm s$, unit: pg/ml)

组别	TNF-α	IL-6	IL-10
对照组（n=10）	518.71±72.50	186.26±32.11	48.30±9.46
低剂量花椒素组（n=10）	481.32±75.27	164.89±20.17	57.25±12.35
中剂量花椒素组（n=10）	375.17±60.76*[b]	122.07±28.50*[b]	78.45±10.86*[b]
高剂量花椒素组（n=10）	290.60±52.24*[bc]	93.53±17.65*[bc]	101.15±15.43*[bc]
阳性对照组（n=10）	253.54±46.05*	84.29±11.92*	113.08±9.65*
F值	34.321	36.360	55.721
P值	＜0.001	＜0.001	＜0.001

注：与对照组相比，*P＜0.01；与低剂量花椒素组相比，[b]P＜0.01；与中剂量花椒素组相比，[c]P＜0.01。

Note: *vs* the control group, *P＜0.01; *vs* low dose zanthoxylin group, [b]P＜0.01; *vs* medium dose zanthoxylin group, [c]P＜0.01.

表 4 花椒素对甲醛伤害性模型小鼠血清中炎症因子表达水平的影响（$\bar{x}\pm s$，单位：pg/ml）

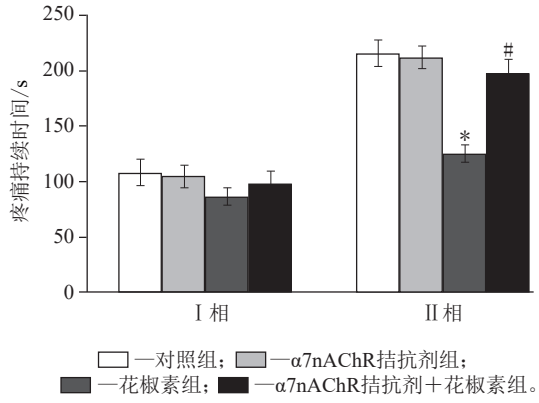
Table 4 Effect of zanthoxylin on the level of inflammatory factors in serum of formaldehyde injury model mice ($\bar{x}\pm s$, unit: pg/ml)

组别	TNF-α	IL-6	IL-10
对照组（n=10）	507.15±49.54	202.18±42.36	52.17±8.60
低剂量花椒素组（n=10）	489.05±55.30	189.90±38.65	59.46±7.48
中剂量花椒素组（n=10）	402.38±58.13*[b]	138.28±20.50*[b]	73.60±14.16*[b]
高剂量花椒素组（n=10）	341.79±34.66*[bc]	103.75±25.27*[bc]	98.33±12.65*[bc]
阳性对照组（n=10）	294.50±40.20*	88.16±10.71*	109.82±10.74*
F值	35.969	29.936	50.633
P值	＜0.001	＜0.001	＜0.001

注：与对照组相比，*P＜0.01；与低剂量花椒素组相比，[b]P＜0.01；与中剂量花椒素组相比，[c]P＜0.01。

Note: *vs* the control group, *P＜0.01; *vs* low dose zanthoxylin group, [b]P＜0.01; *vs* medium dose zanthoxylin group, [c]P＜0.01.

行为持续时间无显著影响，但与花椒素组相比，注射 α7nAChR 拮抗剂＋花椒素能增加Ⅱ相期间小鼠疼痛行为持续时间，差异具有统计学意义（P ＜ 0.05），见图 2。



注：与对照组相比，*P＜0.05；与花椒素组相比，[#]P＜0.05。

Note: *vs* the control group, *P＜0.05; *vs* zanthoxylin group, [#]P＜0.01.

图 2 α7nAChR 拮抗剂对花椒素镇痛的阻断作用

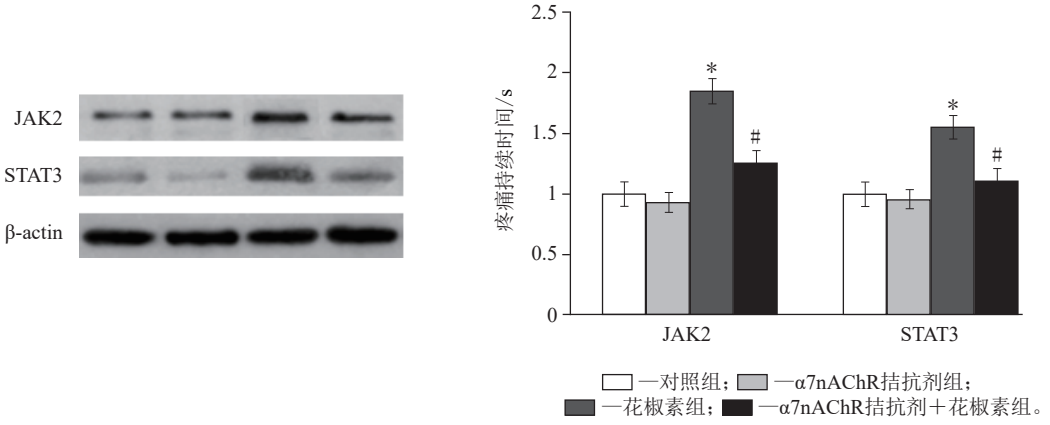
Figure 2 Blocking effect of α7nAChR antagonist on the analgesia of zanthoxylin

2.6 α7nAChR 拮抗剂阻断花椒素镇痛后 JAK2 及 STAT3 蛋白表达的变化

与对照组相比，单独注射 α7nAChR 拮抗剂对小鼠足底皮肤组织中 JAK2、STAT3 蛋白相对表达水平无显著影响，注射花椒素后能显著上调 JAK2 及 STAT3 蛋白相对表达，而注射 α7nAChR 拮抗剂＋花椒素后，JAK2 及 STAT3 蛋白相对表达显著低于花椒素组，差异有统计学意义（P ＜ 0.05），见图 3。

3 讨论

现代医学认为疼痛是继心脑血管疾病和肿瘤之后的第 3 大健康问题[8]。据统计，全球慢性疼痛的患病率约为 38%，其中发达国家患病率为 37%，发展中国家患病率为 41%，但目前公众对于疼痛的疾病知晓率只有 14.3%，慢性疼痛患者的就诊率不足 60%，经过治疗后，完全缓解率低于 20%[9]。因此，寻找针对疼痛和天然治疗药物，探索该药物镇痛抗炎的病理机制具有十分重要的意义。花椒作为传统的中药材，具有良好的镇痛抗炎特性，在亚非大陆被称为“牙痛树”，常被用作口腔安抚剂[10]。有研究报道，花椒属植物的提取物可减轻各种刺激引起的病理性疼痛，尤其在慢性疼痛的预防和治疗中具有较高的临床应用价值，如花椒挥发油对风湿性关



注：与对照组相比，*P＜0.05；与花椒素组相比，#P＜0.05。

Note: *vs* the control group, *P＜0.05; *vs* zanthoxylin group, #P＜0.01.

图 3　α7nAChR 拮抗剂阻断花椒素镇痛后 JAK2、STAT3 蛋白表达的变化

Figure 3　Changes of JAK2 and STAT3 protein expression after α7nAChR antagonist blocks analgesia with zanthoxylin

节炎及跌打扭伤性疼痛具有缓解作用，花椒生物碱对神经病理性疼痛具有一定的抑制作用[11—13]。另有相关研究探讨花椒药物穿刺对 SD 大鼠甲醛所致疼痛的镇痛作用，结果表明，花椒药物穿刺对甲醛引起的疼痛有显著的缓解作用，且无肝脏不良反应，提示花椒药物穿刺可作为一种有效的镇痛技术，用于温热镇痛治疗[14]。本研究显示，花椒素对小鼠一般性疼痛和伤害性疼痛均有一定的缓解作用，并且能下调炎症因子 TNF-α 和 IL-6 的表达水平，上调 IL-10 的表达水平，进而抑制由炎症诱发慢性疼痛的产生和发展，与文献报道的花椒及其提取物镇痛抗炎结果相一致，但具体的调控机制还有待进一步深入探究。

α7nAChR 是胆碱能抗炎通路的关键受体，其与花椒素结合能调控下游多条途径，从而有效地减缓炎症反应引起的相关疾病[15]。而 JAK2 和 STAT3 蛋白是 α7nAChR 重要的下游分子，广泛参与免疫调节、细胞应激及炎性反应等多种生物效应[16—17]。Krafft 等[18]通过体内试验评估结果表明，刺激 α7nAChR 可激活 JAK2/STAT3 通路，减少神经炎症，从而改善脑出血后的短期和长期后遗症。Zhao 等[19]通过抑郁模型小鼠探究胆碱信号传导和 α7nAChR 在慢性应激中的作用，结果显示，激活 α7nAChR 减轻慢性束缚应激诱导的神经炎症和细胞死亡，提示 α7nAChR 可能成为预防和治疗抑郁症的新靶点。王琦等[20]通过建立细胞机械性损伤模型，研究 α7nAChR 在星形胶质细胞炎症反应中的作用及机制，结果表明，抑制 α7nAChR 会加重炎症反应，而激活 α7nAChR 则反之，其具体机制可能是 α7nAChR 负向调控 STAT3 磷酸化，从而抑制 STAT3 激活所导致的机械性脑损伤炎症反应。上述研究证明，α7nAChR/JAK2/STAT3 信号通路参与炎症反应诱导的多种疾病，但关于花椒素调控该通路来缓解疼痛和炎症反应的研究还未见报道，因此本研究通过皮下注射 α7nAChR 拮抗剂来证明其对花椒素镇痛的阻断作用，且阻断后可上调 JAK2 和 STAT3 蛋白表达水平，为后期探究镇痛抗炎的作用机制提供理论依据。

4　结论

花椒素能提高小鼠疼痛阈值，缩短疼痛行为持续时间，减少小鼠自主活动次数，其调控机制可能是花椒素结合体内 α7nAChR 受体，进而激活 JAK2/STAT3 信号通路来发挥镇痛抗炎作用。

参考文献：

[1] Merskey H, Bogduk N. International association for the study of pain(IASP): classification of chronic pain[M]. 2nd ed. Seattle, IASP Press, 1994

[2] Linton SJ, Flink IK, Vlaeyen JWS. Understanding the etiology of pain from a psychological perspective[J]. Phys Ther, 2018(5): 315-324.

[3] Cook AD, Christensen AD, Tewari D, *et al*. Immune cytokines and their receptors in inflammatory pain[J]. Trends Immunol, 2018, 39(3): 240-255.

[4] 梁辉, 赵镭, 杨静, 等. 花椒化学成分及药理作用的研究进展[J]. 华西药学杂志, 2014, 29(1): 91-94.

[5] 汤建军, 李恒平, 韩小乐, 等. 花椒毒酚对重症急性胰腺炎大鼠脑损伤保护作用及NF-κB/iNOS通路的影响[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(3): 252-257.

[6] 李悦青, 吴茜茜, 宋其玲, 等. 柄果花椒酰胺及类似物的合成与抗血小板聚集活性评价[C]//中国化学会. 第30届学术年会摘要集-第二十八分会: 化学生物学. 2016: 1.

[7] 张华义, 黄纯聪, 杨德兵, 等. 花椒酰胺对神经根型颈椎病大鼠抗炎作用及其机制研究[J]. 中国中医急症, 2016, 25(8): 1552-1554.

[8] 姚娟, 祝秋萍, 顾艳, 等. ICU成人危重症患者客观疼痛评估工具的研究进展[J]. 中西医结合护理(中英文), 2017, (7): 170-172.

[9] Kohrt BA, Griffith JL, Patel V. Chronic pain and mental health: integrated solutions for global problems[J]. Pain, 2018, 159 Suppl 1(Suppl 1): S85-S90.

[10] Tsunozaki M, Lennertz RC, Vilceanu D, *et al*. A 'toothache tree' alkylamide inhibits Aδ mechanonociceptors to alleviate mechanical pain[J]. J Physiol, 2013, 591(13): 3325-3340.

[11] Zhang M, Wang J, Zhu L, *et al*. Zanthoxylum bungeanum maxim(rutaceae): asystematic review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and toxicology[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10): 2172.

[12] 边甜甜, 司昕蕾, 牛江涛, 等. 花椒挥发油部位经清炒法炮制前后在小鼠体内的抗炎与镇痛作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(4): 369-371.

[13] Sun X, Zhang D, Zhao L, *et al*. Antagonistic interaction of phenols and alkaloids in Sichuan pepper(*Zanthoxylum* bungeanum) pericarp[J]. Ind Crop Prod, 2020, 152(5): 112551.

[14] Lee JH, Yun KL, Lee HJ, *et al*. A study of analgesic effect of *Zanthoxylum* bungeanum Maxim pharmacopuncture[J]. Acupun, 2017, 34(2): 61-74.

[15] Wu YJ, Wang L, Ji CF, *et al*. The role of α7nAChR-mediated cholinergic anti-inflammatory pathway in immune cells[J]. Inflammation, 2021, 44(3): 821-834.

[16] Yang NN, Yang JW, Ye Y, *et al*. Electroacupuncture ameliorates intestinal inflammation by activating α7nAChR-mediated JAK2/STAT3 signaling pathway in postoperative ileus[J]. Theranostics, 2021, 11(9): 4078-4089.

[17] Zhu RL, Zhi YK, Yi L, *et al*. Sinomenine regulates CD14/TLR4, JAK2/STAT3 pathway and calcium signal via α7nAChR to inhibit inflammation in LPS-stimulated macrophages[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2019, 41(1): 172-177.

[18] Krafft PR, McBride D, Rolland WB, *et al*. α7 Nicotinic acetylcholine receptor stimulation attenuates neuroinflammation through JAK2-STAT3 activation in murine models of intracerebral hemor-rhage[J]. Biomed Res Int, 2017: 8134653.

[19] Zhao D, Xu X, Pan L, *et al*. Pharmacologic activation of cholinergic alpha7 nicotinic receptors mitigates depressive-like behavior in a mouse model of chronic stress[J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1): 234.

[20] 王琦, 武秀权, 戴舒惠, 等. α7nAChR调控STAT3磷酸化在星形胶质细胞机械性损伤后炎症反应中的作用[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(15): 2845-2849.

(编辑：史琦琪)