

· 基础研究 ·

偏痛汤 1 号对偏头痛模型大鼠 CGRP/
PGE₂ /TNF- α 表达的影响罗亚敏¹ 宋慧荣¹ 杨 蕾² 张正菊² 周冉冉¹ 李伊然¹ 陶晓华¹

摘要 **目的** 研究偏痛汤 1 号对偏头痛模型大鼠硬脑膜和外周血浆中降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP), 前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂), 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 表达的影响, 探讨该方干预神经源性炎症痛敏性偏头痛的作用机制。**方法** 将 42 只雄性 SD 大鼠按随机数字表法分为正常组、模型组、阳性药 (琥珀酸舒马普坦) 对照组 [9.72 mg/(kg·d)]、偏痛汤对照组 [5 mg/(kg·d)], 偏痛汤 1 号高、中、低剂量组 [20、10、5 mg/(kg·d)], 每组 6 只, 各组连续灌胃 7 d。末次给药 1 h 后, 给予大鼠 10 mg/kg 硝酸甘油颈部皮下注射, 正常组大鼠颈部皮下注射等体积生理盐水, 观察大鼠行为学表现。ELISA 检测 CGRP、PGE₂、TNF- α 蛋白表达水平。**结果** 与正常组比较, 模型组挠头、爬笼、咬尾次数均增多 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组比较, 各用药组耳红出现时间延迟、咬尾次数减少 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。阳性药对照组和偏痛汤 1 号低剂量组挠头次数减少 ($P < 0.01$)。与正常组比较, 模型组硬脑膜 CGRP 蛋白表达呈上升趋势 ($P = 0.658$), 血浆 CGRP 蛋白、硬脑膜及血浆 PGE₂、TNF- α 蛋白表达上调 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组比较, 偏痛汤 1 号高、低剂量组硬脑膜 CGRP 蛋白表达呈下降趋势 ($P = 0.658$, $P = 0.266$), 阳性药对照组、偏痛汤 1 号中剂量组血浆 CGRP 蛋白表达下调 ($P < 0.05$), 偏痛汤 1 号中剂量组硬脑膜 PGE₂ 蛋白表达下调 ($P < 0.05$), 阳性药对照组、偏痛汤 1 号低剂量组硬脑膜 TNF- α 蛋白表达均下调 ($P < 0.05$), 阳性药对照组、偏痛汤对照组血浆 TNF- α 蛋白表达下调 ($P < 0.05$)。**结论** 偏痛汤 1 号抑制神经源性炎症痛敏性偏头痛的机制可能与调节 CGRP/PGE₂/TNF- α 蛋白表达水平有关。

关键词 偏头痛; 神经源性炎症; 降钙素基因相关肽; 肿瘤坏死因子- α ; 前列腺素; 偏痛汤 1 号

Effects of Piantong Decoction No. 1 on Expressions of CGRP/PGE₂/TNF- α of Migraine Model Rats
LUO Ya-min¹, SONG Hui-rong¹, YANG Lei², ZHANG Zheng-ju², ZHOU Ran-ran¹, LI Yi-ran¹, and
TAO Xiao-hua¹ 1 College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Bei-
jing (100029); 2 Department of Rheumatology Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medi-
cine, Beijing (100078)

ABSTRACT **Objective** To observe the effects of Piantong Decoction No. 1 (PTD1) on the expressions of calcitonin gene-related peptide (CGRP), prostaglandin E₂ (PGE₂), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the cerebral dura mater and peripheral plasma of migraine model rats, and to explore its mechanism for intervening neurogenic inflammatory pain-sensitive migraine. **Methods** Totally 42 male SD rats were divided into the normal group, the model group, Sumatriptan Succinate (SS) group (9.72 mg·kg⁻¹·d⁻¹), PTD group (5 mg·kg⁻¹·d⁻¹), and high, medium, and low dose PTD1 groups (20, 10, 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹) by random digit table, 6 in each group. All rats were intragastrically administered for 7 successive days. One hour after the last administration, equal volume of normal saline was subcutaneously injected to rats in the normal group, while 10 mg/kg nitroglycerin (NTG) was subcutaneously in-

基金项目: 北京市教育委员会在京高校共建项目; 北京中医药大学校级科研纵向发展基金 (No. 2018-ZXFZJJ-022)

作者单位: 1. 北京中医药大学中医学院 (北京 100029); 2. 北京中医药大学东方医院风湿病科 (北京 100078)

通讯作者: 陶晓华, Tel: 13501362032, E-mail: xhtao1963@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20181109.318

jected to rats in the rest groups. The behaviors of the rats were observed. The expression levels of CGRP, PGE_2 , and $\text{TNF-}\alpha$ protein were detected by ELISA. Results Compared with the normal group, the number of scratching head, climbing cage, and tail biting increased significantly in the model group ($P < 0.05$, $P < 0.01$), indicating successful modeling. Compared with the model group, ear redness time was postponed and the numbers of tail biting were reduced in each medicated group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Of them, the numbers of scratching head were reduced in the SS group and the low dose PTD1 group ($P < 0.01$). Compared with the normal group, the expressions of CGRP protein in the cerebral dura mater showed increasing tendency ($P = 0.658$), and plasma expression of CGRP protein significantly up-regulated ($P < 0.05$) in the model group. The expressions of PGE_2 and $\text{TNF-}\alpha$ protein in the cerebral dura mater and plasma were obviously up-regulated significantly ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the model group, the expression of CGRP protein in the cerebral dura mater showed decreasing tendency in high and low dose PTD1 groups ($P = 0.658$, $P = 0.266$); and the expression of plasma CGRP protein was obviously down-regulated in the SS group and the medium dose PTD1 group ($P < 0.05$). The expression of PGE_2 protein in the cerebral dura mater group was significantly down-regulated in the medium dose PTD1 group ($P < 0.05$). The expression of $\text{TNF-}\alpha$ protein in the SS mater was significantly down-regulated in the SS group and the low dose PTD1 group ($P < 0.05$). The expression of plasma $\text{TNF-}\alpha$ protein was significantly down-regulated in the SS group and the PTD group ($P < 0.05$). Conclusion The inhibition of neuro-pathic inflammatory migraine by PTD1 might be related to the regulation of CGRP/ PGE_2 / $\text{TNF-}\alpha$ protein expressions.

KEYWORDS migraine; neurogenic inflammation; calcitonin gene-related peptide; tumor necrosis factor- α ; prostaglandin E_2 ; Piantong Decoction No. 1

偏头痛是一种特发性神经血管功能障碍疾病,临床以单侧或双侧中重度搏动样疼痛为特点,常持续 4 ~ 72 h,可伴有恶心、呕吐、畏声、畏光等症状^[1,2]。世界卫生组织(WHO)2013 年发表的全球疾病负担调查研究结果表明,偏头痛为人类第三位常见病,按失能所致生命年损失(years of life lost to disability, YLDs)计算,偏头痛为第六位致残性疾病^[3]。最新流行病学数据显示,本病在我国患病率为 9.3%,以青壮年居多,男女发病率比例约为 1:3^[4]。偏头痛患者还可伴发房颤、室性心动过速、冠状动脉血管痉挛,出现心悸、胸痛、晕厥甚至猝死,而麦角衍生物、非甾体抗炎药、曲普坦类作为临床偏头痛的常用药物,导致的血管收缩作用阻碍其在未控制的高血压、冠状动脉疾病、外周血管疾病、中风、肝肾功能受损等疾病的使用价值^[5-7],因此探讨偏头痛的机制及药物治疗具有重要的临床意义。

偏痛汤 1 号是陶晓华教授治疗偏头痛的系列方之一,是在几十年的临床实践以及在其协定处方偏痛汤的实验和临床研究^[8,9]基础上,针对本病风痰互结、瘀浊内阻、清阳失布的病机特点,在祛风解痉、理气化痰、通络止痛的偏痛汤组方中,增补蔓荆子,取其清扬升散,引药上达巅顶,且止痛、利头目、走守有度之性,用于临床,疗效确切。故本研究以神经源性炎症病理损

伤机制为切入点,探讨该方抑制神经源炎性痛敏性偏头痛的作用环节。

材料与方法

1 动物 SPF 级 SD 雄性大鼠 42 只,6 周龄,体重 200 ~ 220 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号:SCXK(京)2016 - 0006。饲养于北京中医药大学实验动物中心,环境温度 21 ~ 22 ℃,相对湿度 60% ~ 70%,24 h 昼夜循环光环境。本实验方案由北京中医药大学实验动物中心审核批准。

2 药物 偏痛汤 1 号由川芎 10 g 蔓荆子 15 g 地龙 10 g 僵蚕 6 g 珍珠母 30 g 红花 10 g 鸡血藤 15 g 夏枯草 15 g 细辛 3 g 白芍 20 g 甘草 6 g 组成。偏痛汤由白芍、珍珠母、细辛等 10 味药物组成。由北京中医药大学东方医院药剂科制备,临时用蒸馏水配成相应浓度的混悬液;琥珀酸舒马普坦片:天津华津制药有限公司生产,生产批号:7L6928T;硝酸甘油注射液,北京益民药业有限公司生产,生产批号:20170628;肝素钠抗凝管:河北鑫乐医疗器械科技股份有限公司生产,生产批号:17088801;戊巴比妥钠:Sigma。

3 试剂与仪器 降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP),武汉优尔生商贸有

限公司生产,生产批号:L171227067;肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), Abcam, GR3191907-6; 前列腺素 E_2 (prostaglandin- E_2 , PGE $_2$), Abcam, GR3195207-1; HC-3018R 高速冷冻离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司); MULTISKAN MK3 全自动多功能酶标仪(Thermo, USA); DH4000A 电热恒温培养箱(天津泰斯特仪器有限公司); MINI shaker (MH-1, kylin-Bell Lab Instruments QILINBEIER)。

4 动物分组及造模 42 只 SD 雄性大鼠按随机数字表法分为正常组,模型组,阳性药对照组(阳性药组),偏痛汤对照组(偏痛汤组),偏痛汤 1 号高、中、低剂量组,每组 6 只。动物适应性喂养 3 天后,空白、模型组大鼠每天灌胃等容积的蒸馏水 5 mL/(kg·d),阳性药组灌胃琥珀酸舒马普坦 9.72 mg/(kg·d),偏痛汤组灌胃偏痛汤 5 mg/(kg·d)^[8],偏痛汤 1 号高、中、低组分别灌胃 20、10、5 mg/(kg·d),按生药量计算,分别相等于临床成人用药量的 2、1、0.5 倍。连续灌胃 7 d,末次给药 1 h 后,除正常组外,其余各组颈部皮下注射硝酸甘油 10 mg/kg,制备实验偏头痛模型,以 3 min 后出现双耳发红、前肢频繁挠头、咬尾、往返运动、爬笼次数增多等行为学改变视为造模成功^[10]。正常组大鼠颈部皮下注射等体积生理盐水。

5 观察指标 (1)大鼠造模后耳红出现时间;(2)挠头出现时间以连续 5 次及以上为标志,消失时间则以一个时间段,大鼠挠头次数少于 5 次并出现疲劳、倦怠为基准。(3)记录大鼠造模后 1 h 内挠头、爬笼及咬尾次数。大鼠的挠头行为以前肢挠头作为记录标志,爬笼行为以大鼠前肢抓笼盖作为记录标志,咬尾行为以大鼠头部向后转至尾部作为记录标志。

6 标本采集 (1)50 mg/kg 剂量腹腔注射 1% 戊巴比妥钠麻醉大鼠,腹主动脉取血 5 mL,置于抗凝真空采血管中,轻轻摇匀,4℃,3 000 r/min,离心 10 min,分离血浆,-80℃保存,备用。(2)取血处死后,打开胸腔,暴露心脏,经升主动脉插管,固定灌胃针,剪开右心耳,用 60 mL 注射器快速推注 200 mL 4℃预冷 PBS 置换血液,取出硬脑膜,称重,置液氮速冻,随后转入-80℃冰箱保存,备用。

7 各组大鼠硬脑膜组织及外周血浆中 CGRP、PGE $_2$ 、TNF- α 蛋白含量测定 采用 ELISA 检测,按照 CGRP、PGE $_2$ 、TNF- α 试剂盒说明书操作。

8 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,当每组数据符合

正态分布时,组间比较采用 One-way ANOVA 法。若方差齐,组间差异比较采用 LSD 法;若方差不齐,组间差异比较采用 Tamhane 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠行为学变化比较(表 1) 与正常组比较,模型组挠头、爬笼、咬尾次数均增多($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组比较,各用药组耳红出现时间延迟、咬尾次数减少($P < 0.05$, $P < 0.01$),爬笼次数差异无统计学意义($P > 0.05$)。阳性药组和偏痛汤 1 号低剂量组挠头次数减少($P < 0.01$),其余各组挠头次数差异无统计学意义($P > 0.05$)。各用药组间比较各指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠行为学变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	耳红出现 时间(min)	挠头次数(次)	爬笼次数 (次)	咬尾次数 (次)
正常	6	—	3.1±0.7	4.0±0.6	3.5±1.0
模型	6	3.3±0.1	39.5±11.3**	16.1±10.5*	42.3±15.8**
阳性药	6	4.4±0.5 $\Delta\Delta$	22.2±8.4 $\Delta\Delta$	24.5±8.75	15.5±9.6 $\Delta\Delta$
偏痛汤	6	4.2±0.3 Δ	31.0±13.7	19.0±10.0	20.5±11.9 $\Delta\Delta$
偏痛汤 1 号高剂量	6	5.0±1.2 $\Delta\Delta$	24.2±17.0	11.8±5.4	12.3±4.7 $\Delta\Delta$
偏痛汤 1 号中剂量	6	5.5±0.8 $\Delta\Delta$	25.2±14.6	10.0±6.44	23.6±6.3 $\Delta\Delta$
偏痛汤 1 号低剂量	6	5.7±0.7 $\Delta\Delta$	11.2±13.0 $\Delta\Delta$	7.8±8.7	14.8±9.3 $\Delta\Delta$

注:与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

2 各组大鼠硬脑膜 TNF- α 、CGRP 及 PGE $_2$ 蛋白表达水平比较(表 2) 与正常组比较,模型组大鼠硬脑膜 TNF- α 、PGE $_2$ 蛋白表达上调($P < 0.05$),CGRP 蛋白表达呈上升趋势($P = 0.658$)。与模型组比较,阳性药组、偏痛汤 1 号低剂量组 TNF- α 蛋白表达及偏痛汤 1 号中剂量组 PGE $_2$ 蛋白表达下调($P < 0.05$),偏痛汤 1 号高、低剂量组 CGRP 蛋白表达呈下降趋势($P = 0.658$, $P = 0.266$)。

表 2 各组大鼠硬脑膜 TNF- α 、CGRP、PGE $_2$ 蛋白表达水平比较 (pg/mg, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α	CGRP	PGE $_2$
正常	6	29.26±7.94	11.77±3.81	11.52±1.80
模型	6	44.42±11.10*	12.78±3.49	14.97±2.13*
阳性药	6	29.84±1.49 Δ	12.93±4.19	12.65±2.84
偏痛汤	6	41.54±6.94	12.68±4.79	13.72±2.46
偏痛汤 1 号高剂量	6	43.26±10.42	11.85±2.41	13.64±2.31
偏痛汤 1 号中剂量	6	36.19±1.17	12.74±2.04	12.29±1.34 Δ
偏痛汤 1 号低剂量	6	28.03±2.39 Δ	10.40±3.07	11.99±2.64

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

3 各组大鼠外周血浆 TNF- α 、CGRP、PGE₂ 蛋白表达水平比较(表3) 与正常组比较,模型组大鼠血浆 TNF- α 、CGRP、PGE₂ 蛋白表达上调($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组比较,阳性药组 TNF- α 、CGRP 蛋白表达水平、偏痛汤组 TNF- α 蛋白表达水平及偏痛汤 1 号中剂量组 CGRP 蛋白表达下调($P < 0.05$),偏痛汤 1 号高、中、低剂量组 TNF- α 蛋白表达有下降趋势($P = 0.524$, $P = 0.088$, $P = 0.091$)。

表3 各组大鼠血浆 TNF- α 、CGRP、PGE₂ 蛋白表达水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α	CGRP	PGE ₂
正常	6	7.26 $\pm$ 4.58	46.22 $\pm$ 7.13	56.08 $\pm$ 1.89
模型	6	21.83 $\pm$ 9.04 **	59.62 $\pm$ 11.30 *	59.52 $\pm$ 2.23 *
阳性药	6	10.16 $\pm$ 6.09 Δ	40.96 $\pm$ 4.67 Δ	58.24 $\pm$ 1.17
偏痛汤	6	11.12 $\pm$ 6.59 Δ	51.46 $\pm$ 10.23	59.08 $\pm$ 2.57
偏痛汤 1 号高剂量	6	17.30 $\pm$ 13.55	50.78 $\pm$ 16.68	59.39 $\pm$ 3.35
偏痛汤 1 号中剂量	6	12.66 $\pm$ 7.73	41.97 $\pm$ 11.15 Δ	58.99 $\pm$ 1.87
偏痛汤 1 号低剂量	6	13.83 $\pm$ 5.31	51.94 $\pm$ 7.45	61.33 $\pm$ 1.30

注:与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

讨 论

三叉神经血管学说认为,无菌性神经源性炎症参与了偏头痛发作的病理生理过程,是偏头痛发病机制中的关键环节。硬脑膜三叉神经血管系统(trigeminovascular system, TGVS)被激活后,释放 CGRP 等多种血管活性神经肽,引发血管舒张、血浆蛋白渗出、肥大细胞(mast cell, MAS)脱颗粒、致炎性细胞因子释放的级联反应,产生无菌性神经源性炎症,进而促使头痛发生^[10]。偏头痛患者静脉注射 CGRP、PGE₂/PGI₂ 或一氧化氮(nitric oxide, NO)供体硝酸甘油(nitroglycerin, NTG)可诱发偏头痛样头痛发作^[11-13]。而经 CGRP、NTG^[10,14-18]处理制作的偏头痛动物模型广泛应用于偏头痛的基础研究,均证实了三叉神经血管学说在偏头痛发病机制中扮演重要角色。

CGRP 是由降钙素基因编码的一种血管舒张肽,广泛表达于 TGVS,与该系统的 CGRP 受体特异性结合。近年研究认为, CGRP 是强力的血管扩张和促炎因子,伤害性刺激可使周围感觉末梢释放 CGRP,引起毛细血管通透性增加和炎性细胞聚集,诱发神经性炎症,神经敏化和调节基因的表达,触发偏头痛发作。外源性 CGRP 可引起脑动脉扩张,促使硬脑膜 MAS 脱颗粒并释放炎症介质,后者可以通过增加脑膜血管通透性与神经源炎症介质释放,导致偏头痛发作^[19]。中枢 CGRP 通过激活神经胶质细胞(gliocyte, GC),促进感觉神经元激活或致敏,进一步促进 CGRP 的合成

与释放,形成正反馈调节,维持和提高致炎状态及神经致敏。因此, CGRP 是偏头痛的重要生物标记因子,在神经源炎症和神经敏化性疼痛机制中起主导作用。

CGRP 结合血管平滑肌上的受体,激活腺苷酸环化酶,松弛血管,同时刺激炎症因子 TNF- α 、PGE₂ 的大量释放,形成硬脑膜炎症^[20-22]。TNF- α 可通过促进 CGRP 转录,刺激 PGE₂ 的生成,而 PGE₂ 亦可通过直接刺激脑三叉神经节细胞,导致 CGRP 的产生,间接增加 TNF- α 的释放,形成痛觉过敏,激活脑膜伤害感受器,提高神经元兴奋性,进而造成持续性头痛^[23,24]。本实验提示,偏痛汤 1 号下调 CGRP 蛋白表达,可能是缓解偏头痛的作用机制之一。

TNF- α 是由脂多糖刺激巨噬细胞而分泌的一种蛋白质,具有多种生物活性的炎性细胞因子,参与激活免疫反应,介导全身炎症^[25]。在病理状态下,可在神经系统内合成、释放。临床研究显示,慢性偏头痛患者的脑脊液中 TNF- α 水平显著增高,急性发作期血浆中 TNF- α 水平明显高于正常组^[21],转基因小鼠模型三叉神经节中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β mRNA 高表达^[26]。提示 TNF- α 等炎性因子作为神经血管性炎症中的潜在疼痛介质,可诱导硬脑膜血管的无菌性炎症,导致偏头痛的发生。

前列腺素可由肥大细胞脱颗粒后释放,前列腺素不仅介导外周炎症,而且参与中枢神经系统病理生理的调节过程,其中, PGE₂、PGI 对疼痛的信号处理有重要作用^[18]。PGE₂ 不仅是周围炎症反应介质,同时参与中枢疼痛信号传导^[27,28]。PGE₂ 可激活三叉神经脊束核(trigeminal nucleus caudal, TNC),直接刺激脑三叉神经节(trigeminal ganglion, TG)细胞导致 CGRP 表达增加,从而激活 TGVS,参与神经源炎症反应,加速偏头痛的发生^[29]。有研究证明偏头痛患者发作期颈内静脉血液、唾液中 PGE₂ 水平明显升高^[22]。

偏痛汤 1 号以川芎为君,辛香开散,上行头目,活血行气,祛风止痛,《本草纲目》言:“…此药上行,专治头脑诸疾…”。蔓荆子清扬升散,助川芎直达病所。地龙、僵蚕、珍珠母、红花、鸡血藤,搜风通络,祛痰化浊。夏枯草清凝痰,散郁结,畅达气机。细辛入阴经,引药上行。白芍、甘草取仲景甘酸化阴,缓急止痛之意,共为佐使。全方配伍,刚柔相济,升降有常,主辅有序,直中本病风痰互结、瘀浊内蕴、气机阻滞、清阳失布的核心病机,有效改善偏头痛的发病程度。而且该组方的现代药理研究认为,川芎含生物碱川芎嗪,能通过血脑屏障,通过影响单胺类递质的释放,缓解神经源炎症^[30]。蔓荆子、夏枯草、白芍、珍珠母、细辛均有不同程度的抗

炎、镇痛、镇静作用^[31-35]。红花、鸡血藤、地龙改善微循环,抗凝^[35-38]。证实本方的现代药理作用与中医学功效特点确有殊途同归之意。提示本方治疗中枢痛敏性偏头痛的作用机制可能与抑制神经源炎症反应有关。

本实验数据显示,与正常组比较,模型组神经递质 CGRP 及炎症因子 PGE₂、TNF- α 表达升高。与参考文献^[21,22,39]报道一致,偏痛汤 1 号下调关键神经肽 CGRP,从而抑制下游炎性痛敏效应分子 PGE₂、TNF- α 过表达。揭示本方抑制神经源炎性痛敏性偏头痛的作用机制与调节上述分子的生物学活性相关,进一步机制研究在进行中。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Amaya F, Shimosato G, Nagano M, et al. NGF and GDNF differentially regulate TRPV1 expression that contributes to development of inflammatory thermal hyperalgesia [J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(9): 2303-2310.
- [2] Claudia F, Gasparini, Heidi G, et al. Studies on the pathophysiology and genetic basis of migraine [J]. *Curr Genomics*, 2013, 14: 300-315.
- [3] Aboyans V. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2015, 386(9995): 743-800.
- [4] Yu S, Liu K, Zhao G, et al. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey [J]. *Headache*, 2012, 52(4): 582-591.
- [5] May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment [J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(8): 455-464.
- [6] 刘彩芬, 满玉红, 于挺敏. 偏头痛相关心血管系统异常及其机制的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(1): 45-48.
- [7] Grimsrud KW, Halker Singh RB. Emerging treatments in episodic migraine [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2018, 22(9): 61.
- [8] 徐瞰海, 文萍, 刘斌, 等. 偏痛胶囊流浸膏镇痛抗炎作用实验研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(8): 874-877.
- [9] 徐瞰海, 文萍, 刘斌, 等. 偏痛胶囊流浸膏对血液流变学、血栓形成及脑电图的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(6): 601-608.
- [10] Li Y, Zhang Q, Qi D, et al. Valproate ameliorates nitroglycerin-induced migraine in trigeminal nucleus caudalis in rats through inhibition of NF- κ B [J]. *J Headache Pain*, 2016, 17(1): 1-9.
- [11] Burgos-Vega C, Moy J, Dussor G. Meningeal afferent signaling and the pathophysiology of migraine [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015, 131: 537-564.
- [12] Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, et al. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura [J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(10): 1179-1186.
- [13] Antonova M, Wienecke T, Olesen J, et al. Prostaglandin E₂ induces immediate migraine-like attack in migraine patients without aura [J]. *Cephalalgia*, 2012, 32(11): 822-833.
- [14] Pedersen SH, Ramachandran R, Amrutkar DV, et al. Mechanisms of glyceryl trinitrate provoked mast cell degranulation [J]. *Cephalalgia*, 2015, 35(14): 1287-1297.
- [15] Mason BN, Kaiser EA, Kuburas A, et al. Induction of migraine-like photophobic behavior in mice by both peripheral and central CGRP mechanisms [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(1): 204-216.
- [16] Zhang XF, Zhang WJ, Dong CL, et al. Analgesia effect of baicalin against NTG-induced migraine in rats [J]. *Biomed Pharmacotherapy*, 2017, 90: 116-121.
- [17] Ramachandran R, Bhatt DK, Ploug KB, et al. Nitric oxide synthase, calcitonin gene-related peptide and NK-1 receptor mechanisms are involved in GTN-induced neuronal activation [J]. *Cephalalgia*, 2014, 34(2): 136-147.
- [18] 李琴瑶, 杨红军. 偏头痛相关炎症因子的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(6): 456-459.
- [19] Rakesh M. Understanding migraine: Potential role of neurogenic inflammation [J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2016, 19(2): 175-182.
- [20] 宋鸽, 张忠玲. 慢性偏头痛的病理生理及发病机制 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44(2): 206-209.
- [21] Yucel M, Kotan D, Gurol CG, et al. Serum levels of endocan, claudin-5 and cytokines in migraine [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(5): 930-936.
- [22] Antonova M, Wienecke T, Olesen J, et al. Prostaglandins in migraine: update [J]. *Curr Opin Neurol*, 2013, 26(3): 269-275.
- [23] Longoni M, Ferrarese C. Inflammation and excitotoxicity: role in migraine pathogenesis [J]. *Neurol Sci*, 2006, 27: S107-S110.
- [24] Tassorelli C, Greco R, Armentero MT, et al. A role for brain cyclooxygenase-2 and prostaglandin E₂ in migraine: effects of nitroglycerin [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2007, 82: 373-382.
- [25] 赵玮, 徐景杰. 肿瘤坏死因子- α 在炎症与肿瘤中的作用 [J]. *中国疗养医学*, 2012, 21(7): 607-609.

- [26] Franceschini A, Vilotti S, Ferrari MD, et al. TNF- α levels and macrophages expression reflect an inflammatory potential of trigeminal ganglia in a mouse model of familial hemiplegic migraine[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e52394.
- [27] Varga H, Pardutz A, Vamos E, et al. Cox-2 inhibitor attenuates NO-induced nNOS in rat caudal trigeminal nucleus[J]. Headache, 2007, 47(9): 1319-1325.
- [28] Tassorelli C, Greco R, Armentero MT, et al. A role for brain cyclooxygenase-2 and prostaglandin E₂ in migraine: effects of nitroglycerin[J]. Int Rev Neurobiol, 2007, 82: 373-382.
- [29] Washita T, Shimizu T, Shibata M, et al. Activation of extracellular signal-regulated kinase in the trigeminal ganglion following both treatment of the dura mater with capsaicin and cortical spreading depression[J]. Neurosci Res, 2013, 77(12): 110-119.
- [30] 成丽. 浅议川芎的药理学作用[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(6): 137-138.
- [31] 田华, 杜婷, 黄开合, 等. 蔓荆子的药理作用研究进展[J]. 中国医药导报, 2013, 10(9): 29-30.
- [32] 姚洋, 李定祥, 张杰. 夏枯草药理作用与临床应用研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(5): 157-160.
- [33] 李岩. 白芍及其化学成分的药理研究进展[J]. 职业与健康, 2015, 31(15): 2153-2156.
- [34] 金艳. 珍珠母重镇安神药理作用及临床应用研究进展[J]. 浙江中医杂志, 2017, 52(5): 388-389.
- [35] 戎玲勤. 细辛的药理作用及临床应用[J]. 海峡药学, 2011, 23(2): 94-95.
- [36] 朱莉红. 红花药理分析及临床应用分析[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(16): 286-287.
- [37] 秦建鲜, 黄锁义. 鸡血藤药理作用的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(1): 180-183.
- [38] 刘文雅, 王曙东. 地龙药理作用研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(2): 282-285.
- [39] 董晓梦, 荆龙, 陈金波. 偏头痛模型大鼠相关活性物质表达[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2015, 22(1): 34-39, 45.

(收稿: 2018-10-06 在线: 2018-11-26)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总编辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 沈自尹 雷燕

顾问 王永炎 邓铁涛 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 唐由之
曹洪欣 韩济生

编辑委员

于德泉 王一涛 王卫霞 王宁生 王伟 王阶 王拥军(上海) 王拥军(北京) 王昌恩

王学美 王硕仁 王舒 卞兆祥 方邦江 方敬爱 邓跃毅 叶文才 田金洲 史载祥 白彦萍

吕志平 吕维柏 朱兵 朱明军 危北海 庄曾渊 刘干中 刘瓦利 刘平 刘龙涛 刘良

刘建平 刘建勋 刘保延 刘鲁明 齐清会 阮新民 阳晓 孙汉董 孙燕 苏励 杨任民

杨宇飞 杨秀伟 李乃卿 李大金 李廷谦 李军祥 李连达 李国栋 李国勤 李恩 李涛

李焕荣 连方 吴大嵘 吴万垠 吴泰相 吴根诚 吴烈 时毓民 邱峰 张大钊 张卫东

张永贤 张永祥 张荣华 张亭栋 张俊华 张家庆 张敏州 张敏建 陆付耳 陈士奎 陈小野

花宝金 范吉平 范维琥 林志彬 林谦 林瑞超 郁仁存 果德安 季光 周俊 周霭祥

郑国庆 赵一鸣 赵伟康 赵芳芳 赵健雄 胡义扬 胡晓梅 胡镜清 侯凡凡 饶向荣 洪传岳

顾振纶 栗原博(日本) 徐凤芹 徐浩 殷惠军 郭军 郭艳 郭赛珊 唐旭东 夏城东

凌昌全 黄光英 黄熙 黄璐琦 梅之南 曹小定 高瑞兰 崔红 麻柔 梁挺雄 梁春

梁晓春 梁繁荣 董竞成 董福慧 谢竹藩 谢明村 谢恬 蔡定芳 裴正学 廖福龙 衡先培

戴瑞鸿 Yung-chi CHENG(美国) Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)

(以上名单按姓氏笔画为序)