

- [6] 耿鹏, 石倩, 杨洋, 等. 桑白皮生物碱与绿茶茶多酚的联合降糖作用[J]. 南开大学学报, 2011, 44(3): 76-78.
- [7] T. Kusakabe, H. Tanioka, K. Ebihara, et al. Beneficial effects of leptin on glycaemic and lipid control in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and a high-fat diet[J]. Diabetologia, 2009, 52: 675-683.
- [8] 耿鹏, 石倩, 杨洋, 等. 桑白皮生物碱与绿茶茶多酚的联合降糖作用[J]. 南开大学学报, 2011, 44(3): 76-78.
- [9] Gernell M, Savage DB, Chatter VK, et al. The metabolic syndrome Peroxisome proliferators activated receptor gamma and its therapeutic modulation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(6): 2412-2421.
- [10] 陈晗, 吕晓艳, 李伟, 等. 高脂饮食联合小剂量 STZ 诱导 2 型糖尿病大鼠及小鼠模型眼表角膜病变的形态学观察[J]. 吉林大学学报(医学版), 2011, 37(6): 1001-1004.
- [11] 刘华香, 林燕. 2 型糖尿病患者血清尿酸胆红素测定的临床意义[J]. 中国临床新医学, 2010, 3(4): 358-360.
- (编辑: 邓响潮)

芪龙头痛颗粒镇静作用及其抗偏头痛机制研究

吴小芳^{1,2}, 张梅奎¹, 黄 怀³ (1. 中国人民解放军总医院, 北京 100853; 2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 3. 深圳致君制药有限公司, 广东 深圳 518110)

摘要: 目的 研究芪龙头痛颗粒(Qilong Toutong granule, QLTT)的镇静作用、活血化瘀功效及其抗偏头痛机制。方法 实验动物随机分为 6 组: 即正常对照组, 正天丸组, 模型组及 QLTT 高、中、低剂量组。72 只昆明小鼠灌胃给药 3 d 后, 用自主活动实验和协同催眠实验观察 QLTT 的镇静催眠作用。60 只 SD 大鼠灌胃给药 7 d 后, 皮下注射盐酸肾上腺素注射液 2 次, 期间冰水浸泡 5 min 复制急性血瘀模型, 禁食 12 h 后取血检测血黏度。60 只昆明小鼠经利血平皮下注射 9 d 复制低 5-羟色胺(5-HT)偏头痛模型, 从模型复制第 3 天起, 给予相应药物进行灌胃, 末次灌胃 1 h 后, 取血与脑组织进行凝血时间和单胺类递质的测定。结果 QLTT 高、中、低剂量组与正天丸组自主活动次数减少, 提示具有明显的镇静作用($P < 0.05$, $P < 0.01$), 但无催眠作用; 可显著改善血瘀模型鼠的血液黏度($P < 0.01$); 增加脑组织 5-HT、多巴胺(DA)和去甲肾上腺素(NE)的含量($P < 0.05$, $P < 0.01$); QLTT 高、中剂量组和正天丸组能显著延长低 5-HT 偏头痛模型小鼠的凝血时间($P < 0.01$); QLTT 中剂量组和正天丸组可提高血浆 5-HT 水平($P < 0.05$)。结论 QLTT 具有明显的镇静作用和活血化瘀功效, 可能是通过提高血浆和脑组织的 5-HT、NE 和 DA 的含量, 抑制三叉颈复合体神经元的活化, 从而减轻偏头痛的疼痛程度。

关键词: 芪龙头痛颗粒; 偏头痛; 神经递质; 活血化瘀; 动物模型

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2014)02-0164-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.02.012

Sedative Effect and Antimigraine Mechanism of Qilong Toutong Granules

WU Xiaofang^{1,2}, ZHANG Meikui¹, HUANG Huai³ (1. Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208 Hunan, China; 3. Shenzhen Zhijun Pharmaceutical Co., Ltd, Shenzhen 518110 Guangdong, China.)

Abstract: Objective To study the sedative effect and antimigraine mechanism of Qilong Toutong granules (QLTT), as well as its actions of activating blood and dissolving stasis. **Methods** Experimental animals were randomly divided into 6 groups, namely blank group, Zhengtian pills (ZTP), diazepam group (or model group), and high-, medium-

收稿日期: 2013-12-07

作者简介: 吴小芳, 女, 硕士研究生, 研究方向: 脑血管病的基础与临床研究。Email: xfang1988@126.com。通讯作者: 张梅奎, 男, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 脑血管病的基础与临床研究。Email: zhangmeikui301@163.com。

基金项目: 国家科技支撑计划项目居家养老健康服务内容建设(2013BAH14F03)。

and low-dose QLTT groups. Seventy-two Kunming mice were given adaptive intragastric gavage for 3 days, and then spontaneous locomotor test and sodium pentobarbital-induced hypnosis activity were adopted to estimate the sedative effect. After adaptive gavage for 7 days, 60 SD rats were given adrenaline subcutaneously twice, and were kept in ice water for 5 min every time to induce acute blood stasis. After fasting for 12 h, blood samples of SD rats were collected for detecting blood viscosity. In addition, 60 Kunming mice were administered reserpine subcutaneously for 9 days to induce 5-hydroxytryptamine(5-HT) type of migraine. From the third modeling day, experimental animals were given the corresponding medicine by intragastric gavage. One hour after the last administration, blood and brain tissue samples were obtained, and then blood clotting time, and the monoamine neurotransmitter levels of brain tissue and plasma were detected. **Results** The high-, medium- and low-dose of QLTT and ZTP all had remarkable sedative effect($P < 0.05$, $P < 0.01$), but had no hypnotic effect. And they could obviously reduce blood viscosity of blood stasis model rats($P < 0.01$) and increase 5-HT, dopamine(DA) and noradrenalin(NE) contents of brain tissue and plasma($P < 0.05$, $P < 0.01$). The high- and medium-dose of QLTT and ZTP could prolong the blood clotting time of mice with 5-HT type of migraine($P < 0.01$), and medium-dose of QLTT and ZTP could enhance plasma 5-HT levels($P < 0.05$). **Conclusion** QLTT have remarkable sedative effect and potent actions of activating blood and dissolving stasis. The antimigraine mechanism of QLTT is probably related with the increase of cerebral and plasma 5-HT, NE and DA contents, and with the inhibition of activation of trigemino-cervical complex neurons.

Keywords: Qilong Toutong granules; Migraine; Neurotransmitter; Activating blood and dissolving stasis; Animal model

芪龙头痛颗粒(Qilong Toutong granule, QLTT)是治疗偏头痛的复方中药,对气虚血瘀型偏头痛具有显著疗效。中医理论认为“不通则痛”,因此活血、祛瘀、通络是偏头痛的主要治疗原则。偏头痛患者常有烦躁和焦虑^[1],且与失眠也有显著相关性^[2]。血液或脑组织中 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)和去甲肾上腺素(NE)的含量异常也是偏头痛发生的重要生化原因^[3]。本研究采用自主活动实验和协同催眠实验观察 QLTT 的镇静催眠作用,使用急性血瘀模型试验评估 QLTT 的活血化瘀功效,利用利血平诱导的低 5-HT 偏头痛小鼠模型,探查 QLTT 对血浆与脑组织中 5-HT、DA 和 NE 含量的影响,以便进一步对其进行研究与开发。

1 材料与方法

1.1 药物 芪龙头痛颗粒,由解放军总医院药剂科制备,含 12 种中草药,包括黄芪、白芍、当归、葛根、白蒺藜、川芎、菊花、地龙、炙甘草、乳香、没药和天麻。所有药材均购自安国市昌达中药材饮片有限公司,且符合《中国药典》2010 年版第 1 部标准^[4]。正天丸,批号:1110012H,华润三九医药股份有限公司;地西洋片,批号:120701,上海信

宜药厂有限公司;盐酸肾上腺素注射液,批号:1207062,天津药业集团新郑股份有限公司;硝酸甘油注射液,批号:20120808,北京益民药业有限公司;水合氯醛,批号:20091113,国药集团化学试剂有限公司;利血平注射液,批号:120405,广东邦民制药厂有限公司。

1.2 试剂 5-羟基色胺盐酸盐,批号:111656-200401,中国药品生物制品检定所;重酒石酸去甲肾上腺素,批号:100169-201103,中国药品生物制品检定所;盐酸多巴胺,批号:100070-201006,中国药品生物制品检定所;庚烷磺酸钠,批号:20111017,国药集团化学试剂有限公司;磷酸,批号:20131017,国药集团化学试剂有限公司;乙腈,批号:116860,德国 Fisher Scientific 公司;小鼠 5-HT ELISA 试剂盒,批号:20130130,北京艾克博雅生物科技有限公司。

1.3 仪器 自主活动箱,中国医科院药研所;SA-7000 全自动血流变测试仪,北京赛科希德科技发展有限公司;ELISA 酶标仪,美国 Thermo Scientific 公司;安捷伦高效液相 1200 系统,美国安捷伦科技有限公司。

1.4 动物 昆明小鼠, 体质量 18~25 g, SPF 级; SD 大鼠, 体质量 180~220 g, SPF 级, 由军事医学科学院实验动物中心提供, 动物许可证号: SCXK-(军)2007-004。

1.5 方法

1.5.1 小鼠自主活动实验^[6] 72 只小鼠随机分为 6 组: 正常对照组、正天丸组 ($1.62 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、模型组(地西洋, $0.0013 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、QLTT 高剂量($5.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组、QLTT 中剂量($2.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组和 QLTT 低剂量($1.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组。各组小鼠连续灌胃 3 d, 于末次灌胃 1 h 和 2 h 后, 将其放入自主活动箱内记录小鼠的自主活动次数。小鼠放置箱中适应 2 min 后, 记录小鼠 5 min 内的活动次数。

1.5.2 戊巴比妥钠协同催眠实验^[6] 小鼠分组同上, 连续灌胃 3 d, 于末次灌胃 1 h 后, 给动物腹腔注射戊巴比妥钠($35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 放置在 32 °C 的不锈钢板上。当小鼠失去翻正反射 1 min 后, 则视为入睡。入睡百分率的计算公式为: 入睡率(%)= 小鼠入睡的数量 / 某组小鼠总数 $\times 100\%$ 。

1.5.3 急性血瘀模型试验^[7] 60 只 SD 大鼠随机分为 6 组: 正常对照组、模型组、正天丸组、QLTT 高剂量($3.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组、QLTT 中剂量($1.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组和 QLTT 低剂量($0.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组。其中正常对照组与模型组大鼠灌予饮用水, 其余各组大鼠灌以相应药液, 连续灌胃 7 d。除正常对照组外, 其余大鼠于末次灌胃后皮下注射 0.1 % 盐酸肾上腺素注射液($0.8 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$), 2 h 后, 用冰水浸泡 5 min, 然后再次皮下注射相同剂量的盐酸肾上腺素注射液。禁食 12 h, 用 10 % 水合氯醛($4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)腹腔注射麻醉大鼠, 开腹, 肝素抗凝管收集 3 mL 静脉血检测大鼠的全血黏度, 由解放军总医院临床检验科检测。

1.5.4 利血平诱导的低 5-HT 偏头痛小鼠模型试验^[8]

(1)分组、给药与模型复制: 60 只小鼠随机分为正常对照组、模型组、正天丸组($2.34 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、QLTT 高剂量($5.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组、QLTT 中剂量($2.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组和 QLTT 低剂量($1.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组。除正常对照组外, 其余小鼠皮下注射利血平($0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)连续 9 d, 每天 1 次。从模型复制第 3 天起, 各组给予相应药物灌胃, 正常对照组与模型组小鼠灌胃等量的饮用水。

(2)凝血时间检测: 末次灌胃 1 h 后, 用毛细玻璃管从小鼠的眶后静脉丛取血, 待毛细管吸满血后

即开始计时, 每 30 s 折断一小节, 观察两断端有无凝血丝出现, 一旦出现凝血丝, 即停止计时, 记录的时间则为凝血时间。

(3)血与脑组织标本的采集: 待上述操作结束后, 摘小鼠眼球取血, 并迅速断头取得脑组织, 丢弃小脑部分, 其余脑组织称质量后储存在 -80 °C 冰箱, 匀浆后待测。

(4)血浆制备与血浆 5-HT 的检测: 每只小鼠取血 0.5 mL, 放置含 $7.5 \mu\text{L}$ 7.5 % EDTA 的 EP 管中, 4 °C $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上清液存于 -20 °C 冰箱待测。用 ELISA 试剂盒检测血浆 5-HT 浓度。

(5)脑匀浆液制备与脑匀浆 5-HT 的检测: 每 0.1 g 脑组织放入盛有 0.2 mL 含 0.01 % 半胱氨酸的高氯酸($0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)溶液中进行匀浆。匀浆液于 4 °C $14000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min, 然后精密量取 $20 \mu\text{L}$ 上清液, 进样, 用安捷伦液相 1200 系统(UV 检测器)进行检测。

(6)液相检测条件: 流动相 A 液为 0.14% 庚烷磺酸钠(磷酸调节 pH 值至 3.0), 流动相 B 液为乙腈, 组成比为 85 : 15。调节柱温为 40 °C, 流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。检测波长为 280 nm。

1.6 统计学处理方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理。数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 小鼠自主活动实验的数据用一般线性模型的重复测量方法对其进行分析, 戊巴比妥钠协同催眠实验的数据使用 Fisher's 确切概率法进行处理, 其余实验数据用单因素方差分析进行统计。如果方差齐性, 即用最小显著差数法(LSD)完成组间比较, 如果方差不齐, 则用 Dunnett's T3 进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠自主活动次数变化 见表 1。与正常对照组比较, QLTT 高、中剂量组, 正天丸组, 地西洋组的小鼠在给药后 60 min 和 120 min 时自主活动次数明显减少($P < 0.05$, $P < 0.01$), 而 QLTT 低剂量组的小鼠仅在给药后 120 min 时自主活动次数明显减少, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 协同催眠实验小鼠入睡率比较 见表 2。与正常对照组比较, 模型组小鼠入睡率显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 与模型组比较, 其他各给药组小鼠入睡率无明显变化($P > 0.05$), 表明 QLTT 的

表 1 各组小鼠自主活动次数比较($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

Figure 1 Comparison of the number of locomotor activity in different mice groups

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	自主活动次数		
		0 min	60 min	120 min
正常对照组	-	210.33 ± 53.25	197.83 ± 43.14	194.42 ± 31.11
正天丸组	1.62	210.75 ± 44.38	157.08 ± 30.26*	88.25 ± 24.71**
模型组	0.0013	224.58 ± 58.65	46.08 ± 23.02**	37.67 ± 19.79**
QLTT 高剂量组	5.20	215.75 ± 58.86	143.33 ± 34.18**	94.33 ± 24.90**
QLTT 中剂量组	2.60	212.25 ± 66.43	158.50 ± 31.57*	110.00 ± 34.80**
QLTT 低剂量组	1.30	217.00 ± 55.94	193.33 ± 45.85	151.17 ± 34.86**

注：与正常对照组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

表 2 各组小鼠入睡率比较($\bar{x}\pm s$)

Figure 2 Comparison of the sleep rate of different mice groups

组别	n	剂量 /g·kg ⁻¹	入睡小鼠 / 只数	入睡率 /%
正常对照组	12	-	1	8.3
正天丸组	12	1.62	1	8.3
模型组	12	0.0013	11**	91.7**
QLTT 高剂量组	12	5.20	0	0
QLTT 中剂量组	12	2.60	2	16.7
QLTT 低剂量组	12	1.30	1	8.3

注：与正常对照组比较，** $P<0.01$ 。

高、中、低剂量组和正天丸组均无催眠作用。

2.3 急性血瘀模型大鼠的全血黏度比较 见表 3。与正常对照组比较，模型组大鼠的全血黏度明显增高，差异有统计学意义($P<0.01$)；与模型组比较，QLTT 高、中、低剂量组和正天丸组全血黏度明显降低，差异均有统计学意义 ($P<0.01$)，说明各用药组均能显著改善急性血瘀模型大鼠的全血黏度。

表 3 各组大鼠不同切变率下全血黏度的比较($\bar{x}\pm s$)

Figure 3 Comparison of the whole blood viscosity in different rats groups under different shear rates

组别	n	剂量 /g·kg ⁻¹	全血黏度 /mPa·s ⁻¹			
			1 s	5 s	30 s	200 s
正常对照组	9	-	33.81 ± 3.47	13.22 ± 1.11	6.72 ± 0.44	4.63 ± 0.25
模型组	10	-	46.40 ± 4.91**	17.65 ± 1.49**	8.65 ± 0.61**	5.89 ± 0.35**
正天丸组	9	1.62	34.61 ± 5.23 ^{△△}	13.60 ± 1.79 ^{△△}	6.96 ± 0.78 ^{△△}	4.81 ± 0.48 ^{△△}
QLTT 高剂量组	10	3.60	35.34 ± 3.57 ^{△△}	13.84 ± 1.18 ^{△△}	7.06 ± 0.50 ^{△△}	4.87 ± 0.29 ^{△△}
QLTT 中剂量组	8	1.80	34.82 ± 4.14 ^{△△}	13.77 ± 1.35 ^{△△}	7.10 ± 0.55 ^{△△}	4.95 ± 0.34 ^{△△}
QLTT 低剂量组	8	0.90	36.31 ± 5.74 ^{△△}	14.29 ± 1.80 ^{△△}	7.33 ± 0.69 ^{△△}	5.08 ± 0.39 ^{△△}

注：与正常对照组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，^{△△} $P<0.01$ 。

2.4 小鼠的凝血时间比较 见表 4。与正常对照组比较，模型组小鼠的凝血时间明显缩短，差异有统计学意义($P<0.01$)；与模型组比较，QLTT 高、中剂量

组和正天丸组可显著延长利血平化低 5-HT 偏头痛模型小鼠的凝血时间，差异均有统计学意义($P<0.01$)；QLTT 低剂量组有延长模型小鼠的凝血时间的趋势，但差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 4 各组小鼠凝血时间比较($\bar{x}\pm s$)

Figure 4 Comparison of the blood clotting time in different mice groups

组别	n	剂量 /g·kg ⁻¹	凝血时间 /s
正常对照组	10	-	93.00 ± 22.14
模型组	9	-	50.00 ± 15.00**
正天丸组	9	2.34	90.00 ± 25.98 ^{△△}
QLTT 高剂量组	10	5.20	96.00 ± 23.66 ^{△△}
QLTT 中剂量组	9	2.60	93.33 ± 31.62 ^{△△}
QLTT 低剂量组	9	1.30	70.00 ± 30.00

注：与正常对照组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，^{△△} $P<0.01$ 。

2.5 各组小鼠血浆 5-HT 水平与脑组织 5-HT、DA、NE 含量测定 见表 5。与正常对照组比较，模型组可以降低脑组织与血浆中 5-HT 的含量，差异均有统计学意义($P<0.01$)。与模型组小鼠血浆 5-HT 水平比较，QLTT 中剂量组和正天丸组有明显的提高，差异均有统计学意义($P<0.05$)；QLTT 高、中、低剂量组和正天丸组均可明显提高小鼠脑组织 5-HT、NE 和 DA 含量，差异均有统计学意义 ($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 5 各组小鼠血浆 5-HT 水平与脑组织 5-HT、DA、NE 含量比较($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

Figure 5 Comparison of the plasma 5-HT levels and 5-HT, DA and NE contents in brain tissue of different mice groups

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	血浆 5-HT /ng·mL ⁻¹	脑组织		
			5-HT/ng·g ⁻¹	NE/ng·g ⁻¹	DA/ng·g ⁻¹
正常对照组	-	259.46 ± 97.83	555.67 ± 43.69	675.23 ± 46.97	2041.65 ± 250.44
模型组	-	107.28 ± 55.70**	267.51 ± 33.86**	279.48 ± 33.59**	509.85 ± 44.85**
正天丸组	2.34	190.75 ± 89.85 [△]	357.63 ± 44.94 ^{△△}	358.21 ± 41.72 ^{△△}	977.76 ± 129.72 ^{△△}
QLTT 高剂量组	5.20	179.90 ± 75.41	353.37 ± 33.44 ^{△△}	366.77 ± 30.75 ^{△△}	984.86 ± 157.81 ^{△△}
QLTT 中剂量组	2.60	193.88 ± 83.93 [△]	352.84 ± 32.30 ^{△△}	367.29 ± 30.48 ^{△△}	987.58 ± 140.82 ^{△△}
QLTT 低剂量组	1.30	144.95 ± 66.34	305.46 ± 35.82 [△]	314.61 ± 35.78 [△]	675.49 ± 46.82 ^{△△}

注：与正常对照组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，[△] $P<0.05$ ，

^{△△} $P<0.01$ 。

3 讨论

依据《药品注册管理办法》与《中药新药药效学研究指南》的要求，本实验选择 QLTT 高、中、低 3 个剂量组进行研究，中剂量组相当于成人的正常服用量(20 g)。

现代医学研究表明,偏头痛常常导致焦虑、睡眠障碍,反之亦然^[1-2],因此研究 QLTT 是否具有镇静催眠作用具有重要意义。而本实验发现 QLTT 能显著降低小鼠的自主活动次数,但却不能协同戊巴比妥钠的催眠作用,这表明 QLTT 对中枢神经系统具有轻度的抑制作用,但不能引起深度的抑制,故仅有镇静作用,而无催眠作用。

同时,偏头痛能显著增加卒中的风险^[9],颅脑 MRI 研究也显示偏头痛与无症状性脑梗死有关^[10],因此,改善异常血液流变学对减少偏头痛的发生和降低偏头痛患者脑血管病风险具有积极作用。本实验结果显示 QLTT 高、中、低 3 个剂量与正天丸均能降低血瘀模型鼠不同切变率下的全血黏度,延长利血平诱导低 5-HT 模型鼠的凝血时间,说明 QLTT 具有很好的活血化瘀功效,其机制可能是调节血小板功能和降低血液高凝状态。

脑内众多的神经递质与偏头痛的发生均密切相关。其中,脑中缝核的 5-HT 是偏头痛发生的病理生理方面最有说服力的指标^[11]。血液中 5-HT 的异常也与偏头痛的发生密切相关^[12]。另外,多巴胺受体存在于三叉神经节及三叉神经脊束核,且 DA 可通过刺激多巴胺受体 D2 来抑制三叉颈复合体神经元的活化,抑制三叉颈复合体上传至丘脑的疼痛信号^[13]。局部应用 NE 可抑制成人灰质皮层扩散抑制信号的扩散^[14],且所有酪氨酸代谢产物(如 DA 和 NE)的异常含量在偏头痛发生的病理机制上均起着重要作用^[3]。

低 5-HT 状态会促使三叉神经血管痛觉传导通路的活化,诱发偏头痛的发生,因此利血平诱导的低 5-HT 偏头痛小鼠模型也广泛用于偏头痛的研究^[15]。本研究发现 QLTT 高、中、低 3 个剂量与正天丸均能有效提高模型小鼠的血浆 5-HT 水平和脑组织中 5-HT、NE 和 DA 含量,表明 QLTT 可通过调节单胺类神经递质,抑制三叉神经元及三叉颈复合体神经元的活化,从而缓解偏头痛的发生。

综上所述,QLTT 具有明显的镇静作用,可降低血液黏滞度,改善脑部血液循环,有确切的活血化瘀功效,同时还可提高血浆和脑组织的 5-HT、NE 和 DA 的含量,调整脑部血管舒缩功能作用和抑制三叉颈复合体内神经元的活化程度,以减少偏头痛的

发生频率和疼痛程度。

参考文献:

- [1] Wacogne C, Lacoste JP, Guilibert E, et al. Stress, anxiety, depression and migraine[J]. Cephalalgia, 2003, 23(6): 451-455.
- [2] Rains JC, Poceta JS. Sleep and headache[J]. Curr Treat Options Neurol, 2010, 12(1): 1-15.
- [3] D'Andrea G, Leon A. Pathogenesis of migraine: from neurotransmitters to neuromodulators and beyond[J]. Neurol Sci, 2010, 31(Suppl 1): S1-S7.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(1 部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2010: 54-330.
- [5] Talarek S, Orzelska J, Listos J, et al. Effects of chronic flunitrazepam treatment schedule on therapy-induced sedation and motor impairment in mice[J]. Pharmacol Rep, 2013, 65(1): 50-58.
- [6] Liu Z, Gao W, Man S, et al. Pharmacological evaluation of sedative-hypnotic activity and gastro-intestinal toxicity of rhizoma paridis saponins[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 144(1): 67-72.
- [7] 郑艺. 注射用脑心康对急性血瘀模型大鼠血液流变学的试验观察[D]. 长春: 吉林大学, 2007.
- [8] 向绍杰, 刘冉, 孟莉. 清空分散片对利血平所致小鼠偏头痛模型的影响[J]. 实验动物科学, 2010, 27(5): 13-15.
- [9] Alhazzani A, Goddeau RP. Migraine and stroke: a continuum of association in adults[J]. Headache, 2013, 53(6): 1023-1027.
- [10] Guegan-Massardier E, Lucas C. Migraine and vascular risk[J]. Rev Neurol, 2013, 169(5): 397-405.
- [11] Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications[J]. Cephalalgia, 2007, 27(11): 1293-1300.
- [12] Rutkowska M, Gliniak H. The influence of ACEA—a selective cannabinoid CB1 receptor agonist on whole blood and platelet-plasma serotonin concentrations[J]. Pharmazie, 2009, 64 (9): 598-601.
- [13] Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Comparison of the effects of central and peripheral dopamine receptor activation on evoked firing in the trigeminocervical complex[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2009, 331 (2): 752-763.
- [14] Richter F, Mikulik O, Ebersberger A, et al. Noradrenergic agonists and antagonists influence migration of cortical spreading depression in rat—a possible mechanism of migraine prophylaxis and prevention of postischemic neuronal damage[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2005, 25(9): 1225-1235.
- [15] 楼招欢, 黄月芳, 吕圭源, 等. 天麻钩藤颗粒对利血平致偏头痛模型小鼠的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(5): 1412-1415.

(编辑: 邓响潮)