

## 愈风宁心片对偏头痛大鼠模型的镇痛作用研究

于尚玥<sup>1</sup>, 范春兰<sup>2</sup>, 李依林<sup>1</sup>, 裴海鸾<sup>1</sup>, 田颖颖<sup>1</sup>, 左泽平<sup>2</sup>, 赵新月<sup>1</sup>, 刘 闯<sup>1</sup>, 王志斌<sup>2\*</sup>

1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 102488

2. 北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂, 北京 100071

**摘要:** 目的 探讨愈风宁心片对偏头痛大鼠模型的镇痛作用及机制。方法 SD大鼠随机分成6组:对照组、模型组、苯甲酸利扎曲普坦片(阳性药,0.9 mg·kg<sup>-1</sup>)组和愈风宁心片低、中、高剂量(378、756、1 512 mg·kg<sup>-1</sup>)组,每天ig给药1次,连续10 d。末次给药后1 h,除对照组外,其余各组大鼠在头颈处sc 10 mg·kg<sup>-1</sup>硝酸甘油建立偏头痛大鼠模型,观察疼痛行为学指标,试剂盒法检测血清中疼痛相关因子缩胆囊素(CCK)、白细胞介素-1β(IL-1β)、前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)含量;利用小鼠醋酸扭体实验、小鼠右后足跖部福尔马林致痛实验观察愈风宁心片低、中、高剂量(546、1 092、2 184 mg·kg<sup>-1</sup>)对小鼠扭体反应和舔足时长的影响。结果 偏头痛实验结果表明,与模型组比较,愈风宁心片各剂量组和苯甲酸利扎曲普坦片组的挠头、甩头次数和行为学评分显著降低( $P < 0.05, 0.01$ );愈风宁心片中、高剂量组血清CCK水平显著降低( $P < 0.05, 0.01$ ),低、中、高剂量组血清PGE<sub>2</sub>、IL-1β水平显著降低( $P < 0.05, 0.01$ )。醋酸扭体实验结果表明,与模型组比较,愈风宁心片中、高剂量组小鼠扭体次数显著降低( $P < 0.05, 0.01$ ),高剂量组小鼠扭体反应潜伏期显著延长( $P < 0.01$ )。福尔马林致痛实验结果表明,与模型组比较,各给药组均能显著缩短小鼠的舔足时长( $P < 0.01$ )。结论 愈风宁心片对偏头痛模型具有镇痛作用,其机制可能与调节中枢及外周神经系统、改善疼痛相关因子含量有关。

**关键词:** 愈风宁心片; 偏头痛; 镇痛; 疼痛相关因子; 醋酸扭体实验; 福尔马林

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)11-2208-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.11.006

## Analgesic effect of Yufeng Ningxin Tablet on migraine rat

YU Shangyue<sup>1</sup>, FAN Chunlan<sup>2</sup>, LI Yilin<sup>1</sup>, PEI Hailuan<sup>1</sup>, TIAN Yingying<sup>1</sup>, ZUO Zeping<sup>2</sup>, ZHAO Xinxue<sup>1</sup>, LIU Chuang<sup>1</sup>, WANG Zhibin<sup>2</sup>

1. College of traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

2. Tongrentang Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 100071, China

**Abstract: Objective** To investigate the analgesic effect and mechanism of Yufeng Ningxin Tablet on migraine in rats. **Method** SD rats were randomly divided into six groups: control group, model group, rizatriptan benzoate tablet (positive drug, 0.9 mg·kg<sup>-1</sup>) group and Yufeng Ningxin Tablet low, medium and high dose (378, 756, 1 512 mg·kg<sup>-1</sup>) groups. The rats were given ig once a day for 10 days. One hour after the last administration, except for control group, the rats in the other groups were treated with sc 10 mg·kg<sup>-1</sup> nitroglycerin in the head and neck to establish the rat model of migraine. The pain behavioral indexes were observed. The contents of pain related factors cholecystokinin (CCK), interleukin-1β (IL-1β), and prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) in serum were detected by kit method. The effects of low, medium and high doses of Yufeng Ningxin Tablets (546, 1 092, 2 184 mg·kg<sup>-1</sup>) on writhing response and licking time of mice were observed by acetic acid writhing test and formalin pain induced by right hind foot in mice. **Results** The results of migraine experiment showed that compared with the model group, the number of head scratching, head shaking and behavioral scores of each dose group of Yufeng Ningxin tablet and rizatriptan benzoate tablet group were significantly decreased ( $P < 0.05, 0.01$ ). The serum levels of CCK in Yufeng Ningxin tablets medium and high-dose groups were significantly decreased ( $P < 0.05, 0.01$ ), and the serum levels of PGE<sub>2</sub> and IL-1β in Yufeng Ningxin Tablet low, medium and high-dose groups were significantly decreased ( $P < 0.05, 0.01$ ). The results of acetic acid writhing experiment showed that compared with model group, the writhing times of mice in Yufeng Ningxin tablet medium and high-dose group were significantly decreased ( $P < 0.05,$

收稿日期: 2022-08-15

基金项目: 国家重点研发计划(2019YFC1711400)

第一作者: 于尚玥(1997—),女,博士研究生在读,研究方向为药理毒理研究。E-mail: 1343608173@qq.com

\*通信作者: 王志斌,男,博士,研究员,研究方向为中药质量控制标准及药理毒理研究。E-mail: wangzhibin4804@126.com

0.01), and the latency of writhing reaction of mice in high-dose group was significantly prolonged ( $P < 0.01$ ). The results of formalin induced pain test showed that compared with the model group, each administration group could significantly inhibit the licking duration of mice ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Yufeng Ningxin Tablet has analgesic effect on migraine model, and its mechanism may be related to regulating central and peripheral nervous system and improving the content of pain-related factors.

**Key words:** Yufeng Ningxin Tablet; migraine; analgesic effect; pain related factor; acetic acid torsion test; formalin

偏头痛是一种临床常见的头痛疾病,常由神经系统紊乱导致,发作时多为长时间持续性单侧或双侧头部搏动性疼痛,伴有恶心呕吐、惧光畏声现象。中医将偏头痛归于“头风”“厥阴头痛”等,认为偏头痛的发生与暑湿寒热、气郁痰瘀均有关<sup>[1-2]</sup>。葛根性凉,有解肌退热、升阳止泻之功,历代医家均有葛根入药治疗偏头痛的记载。愈风宁心片是由葛根单味药经加工浸提后制成的干浸膏片剂,具有解痉止痛功效,对神经性头痛、颈项疼痛等均有较好的治疗作用。然而,对于葛根的镇痛作用机制,尤其对于葛根及愈风宁心片治疗偏头痛的机制鲜有报道。

偏头痛发作时分为急性发作期和持续期,由于偏头痛发病机制复杂,尚无明确定论,且触发因素多样<sup>[3]</sup>,故临床上只能多以快速止痛、持续止痛作为治疗目的,如使用非甾体抗炎药布洛芬、阿司匹林等。本实验拟观察愈风宁心片对于偏头痛大鼠模型的影响,并通过小鼠醋酸扭体模型、小鼠福尔马林致痛模型探究愈风宁心片对于急性和慢性疼痛的镇痛效果,试图探究愈风宁心片对偏头痛的具体镇痛作用特点。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

SPF级雄性ICR小鼠70只,体质量19~21 g,由北京斯贝福生物技术有限公司提供,实验动物生产许可证号SCXK(京)2019-0010;SPF级雄性SD大鼠54只,体质量200~220 g,由北京华阜康生物科技股份有限公司提供,实验动物生产许可证号SCXK(京)2019-0008。

以上动物饲养于SPF级动物房内,温度22~25℃、湿度40%~70%,自由饮水进食,实验开始前动物均适应性饲养1周。动物实验经北京中研同仁堂医药研发有限公司伦理委员会批准(批准文号YJY-2022-020801)。

### 1.2 药品与主要试剂

愈风宁心片(北京同仁堂科技发展股份有限公司,批号19120068);苯甲酸利扎曲普坦片(欧立停,湖北欧立制药有限公司,批号201001);硝酸甘油注

射液(北京益民药业有限公司,批号20200724);阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,批号BJ53701);冰醋酸(国药集团化学试剂有限公司,批号20211009);甲醛(西陇化工股份有限公司,批号1206202);缩胆囊素(CCK)ELISA试剂盒(武汉云克隆科技股份有限公司,批号L211021425);白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )ELISA试剂盒(北京百瑞极生物科技有限公司,批号20211125);前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)ELISA试剂盒(上海江莱生物科技有限公司)。

### 1.3 主要仪器

PL2002电子天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司);ISO9001分析天平(赛多利斯科学仪器有限公司);KH-250DE型数控超声波清洗器(昆山禾创超声仪器有限公司);ULTS1368医用低温冰箱(Thermo Fisher scientific);市售计时器。

## 2 方法

### 2.1 对偏头痛模型大鼠的影响

SD大鼠随机分成6组:对照组、模型组、苯甲酸利扎曲普坦片(阳性药,0.9 mg·kg<sup>-1</sup>)组和愈风宁心片低、中、高剂量(378、756、1 512 mg·kg<sup>-1</sup>,378 mg·kg<sup>-1</sup>相当于人临床等效剂量)组,每组9只。按给药体积为10 mL·kg<sup>-1</sup>对大鼠进行ig给药,连续10 d,每天1次。对照组和模型组给予等量的纯化水。

末次给药后1 h,除对照组外,其余各组大鼠在头颈处sc 10 mg·kg<sup>-1</sup>硝酸甘油<sup>[4]</sup>,对照组给予等量生理盐水。苯甲酸利扎曲普坦片组sc硝酸甘油后立即ig给药1次。自sc硝酸甘油起15 min后进行行为学观察,连续观察60 min并记录。

行为学观察包括:前肢或后肢挠头次数及甩头次数(挠头和拍脸算作1种)、向上方爬笼(实验过程观察)、耳红共3个症状,其余症状不在记录范围内。前2个症状每出现1次记1分。记录每只大鼠行为学总得分。

自硝酸甘油注射起3.5 h后,采用腹主动脉法收集血液,常温放置30 min后于4℃、3 000 r·min<sup>-1</sup>离心15 min,取上清液分装后-80℃保存备用。根据ELISA试剂盒的操作说明书检测血清中CCK、IL-1 $\beta$ 、PGE<sub>2</sub>表达水平。

## 2.2 对醋酸致疼痛模型小鼠的影响

将ICR小鼠随机分为6组:模型组、苯甲酸利扎曲普坦片(阳性药,  $1.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )组、阿司匹林肠溶片(阳性药,  $250 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )组和愈风宁心片低、中、高剂量( $546$ 、 $1\ 092$ 、 $2\ 184 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,  $546 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 相当于人临床等效剂量)组,每组8只。按给药体积  $10 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$  进行ig给药,连续7 d,每天1次。模型组给予等量的纯化水。

末次给药1 h后,ip 0.6%冰醋酸  $10 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ [5],观察15 min内小鼠出现扭体反应次数(腹部内凹、伸展后肢、臀部高起为完整扭体1次),并记录第1次扭体出现的潜伏期时间,计算扭体抑制率。

扭体抑制率 = (模型组扭体次数 - 给药组扭体次数) / 模型组扭体次数

## 2.3 对福尔马林致疼痛模型小鼠的影响

将ICR小鼠随机分为7组:对照组、模型组、苯甲酸利扎曲普坦片(阳性药,  $1.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )组、阿司匹林肠溶片(阳性药,  $250 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )组和愈风宁心片低、中、高剂量( $546$ 、 $1\ 092$ 、 $2\ 184 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )组,每组10只。按给药体积  $10 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$  进行ig给药,连续7 d,每天1次。对照组和模型组给予等量纯化水。

末次给药30 min后,除对照组外其余各组小鼠自右后足趾部sc 2.5%福尔马林(即1%甲醛)  $20 \mu\text{L}$ [6]。立即记录给予福尔马林后第I时相(0~5 min)和第II时相(15~45 min)内小鼠舔右后足的累计时间。对照组sc等量生理盐水。

## 2.4 统计学方法

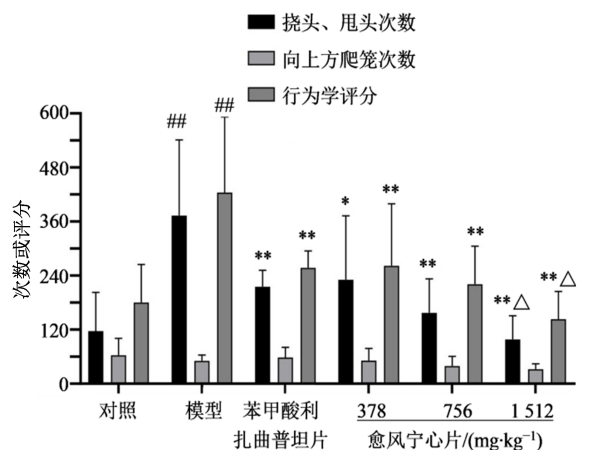
所有数据均采用SAS 8.0软件进行处理,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,各组数列均呈正态分布时采用ANOVA进行方差分析,方差齐用LSD-test进行组间比较;方差不齐用Dunnett's进行组间比较;1组及以上数列非正态分布时采用非参数检验。

## 3 结果

### 3.1 愈风宁心片对大鼠偏头痛模型的影响

**3.1.1 愈风宁心片对大鼠偏头痛模型行为学的影响** 模型组挠头、甩头次数和行为学评分显著高于对照组( $P < 0.01$ ),证实偏头痛造模成功;与模型组比较,愈风宁心片各剂量组和苯甲酸利扎曲普坦片组的挠头、甩头次数和行为学评分显著降低( $P < 0.05$ 、 $0.01$ )。各组间向上方爬笼次数无统计学差异。与愈风宁心片低剂量组比较,高剂量组的挠头、甩头次数和行为学评分均显著降低( $P < 0.05$ )。结果见图1。

**3.1.2 愈风宁心片对偏头痛模型大鼠血清中CCK、**



与对照组比较:### $P < 0.01$ ;与模型组比较:\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ ;与愈风宁心片低剂量组比较:△ $P < 0.05$

## $P < 0.01$  vs control group; \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs model group; △ $P < 0.05$  vs Yufeng Ningxin Tablet low dose group

图1 大鼠行为学观察结果及评分( $\bar{x} \pm s, n=9$ )

Fig. 1 Behavioral observation and score of rats ( $\bar{x} \pm s, n=9$ )

PGE<sub>2</sub>、IL-1 $\beta$ 水平的影响 与对照组比较,模型组血清中CCK、PGE<sub>2</sub>、IL-1 $\beta$ 水平显著增加( $P < 0.01$ );与模型组比较,苯甲酸利扎曲普坦片组血清中CCK、PGE<sub>2</sub>、IL-1 $\beta$ 水平显著降低( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ),愈风宁心片中、高剂量组大鼠血清CCK水平显著降低( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ),低、中、高剂量组大鼠血清PGE<sub>2</sub>、IL-1 $\beta$ 水平显著降低( $P < 0.05$ 、 $0.01$ )。结果见图2。

### 3.2 愈风宁心片对醋酸致小鼠疼痛模型的影响

与模型组比较,在15 min内阿司匹林肠溶片组、苯甲酸利扎曲普坦片组和愈风宁心片中、高剂量组小鼠扭体次数显著降低( $P < 0.05$ 、 $0.01$ )。与模型组比较,阿司匹林肠溶片组、苯甲酸利扎曲普坦片组和愈风宁心片高剂量组小鼠扭体反应潜伏期显著延长( $P < 0.05$ 、 $0.01$ )。结果见表1。

通过比较小鼠扭体的潜伏期、计算扭体抑制率,发现与模型组比较,阿司匹林肠溶片能显著延长小鼠潜伏期( $P < 0.01$ ),对其扭体抑制率也最高,达35.42%,镇痛效果良好;苯甲酸利扎曲普坦片能延长小鼠潜伏期( $P < 0.05$ ),扭体抑制率达25.42%,具有镇痛效果;愈风宁心片的镇痛效果随给药剂量的增加而增强。

### 3.3 愈风宁心片对福尔马林致小鼠舔足时长的影响

与对照组比较,模型组在第I时相(0~5 min)、第II时相(15~45 min)舔足时长均显著增加( $P < 0.01$ ),证明该模型造模成功。与模型组比较,各给药组均能显著缩短小鼠的舔足时长( $P < 0.01$ )。与

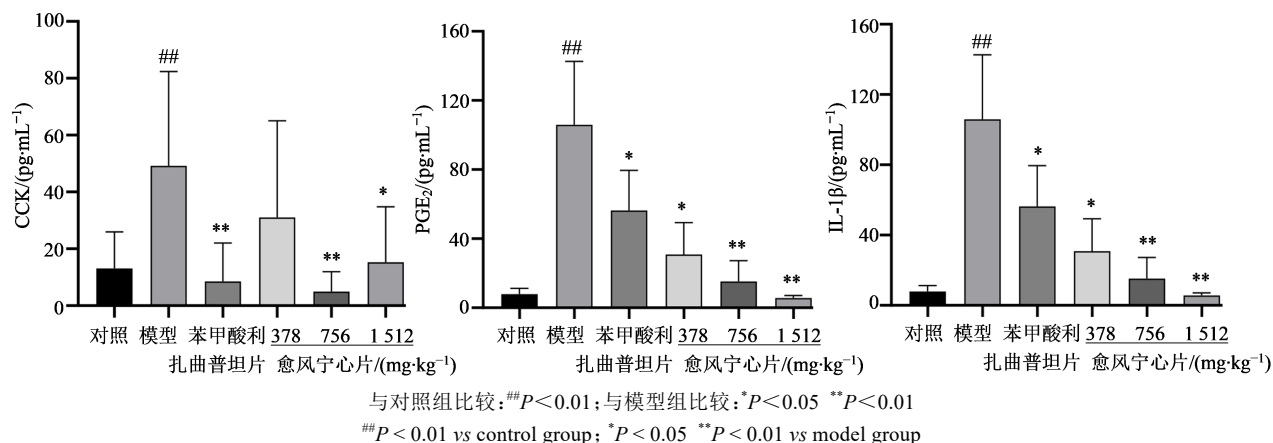


图2 愈风宁心片对急性偏头痛模型大鼠血清CCK、PGE<sub>2</sub>、IL-1β水平的影响( $\bar{x}\pm s, n=9$ )

Fig. 2 Effect of Yufeng Ningxin Tablets on serum CCK, PGE<sub>2</sub> and IL-1β levels in acute migraine model rats ( $\bar{x}\pm s, n=9$ )

表1 愈风宁心片对醋酸致小鼠疼痛模型扭体反应的影响( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

Table 1 Effect of Yufeng Ningxin Tablets on writhing reaction of mice induced by acetic acid ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	潜伏期/min	15 min 内扭体次数	抑制率/%
模型	—	3.63±1.06	30.00±5.76	—
阿司匹林肠溶片	250	5.50±0.53 <sup>##</sup>	19.38±1.60 <sup>##</sup>	35.42±5.33
苯甲酸利扎曲普坦片	1.3	4.75±0.71 <sup>#</sup>	22.38±4.63 <sup>##</sup>	25.42±15.42
愈风宁心片	546	3.57±0.73	27.14±2.67	9.52±8.91
	1 092	4.50±1.07	23.75±3.37 <sup>#</sup>	20.83±11.23
	2 184	4.88±1.08 <sup>##</sup>	21.25±2.12 <sup>##</sup>	29.17±7.07

与模型组比较:<sup>#</sup> $P<0.05$  <sup>##</sup> $P<0.01$

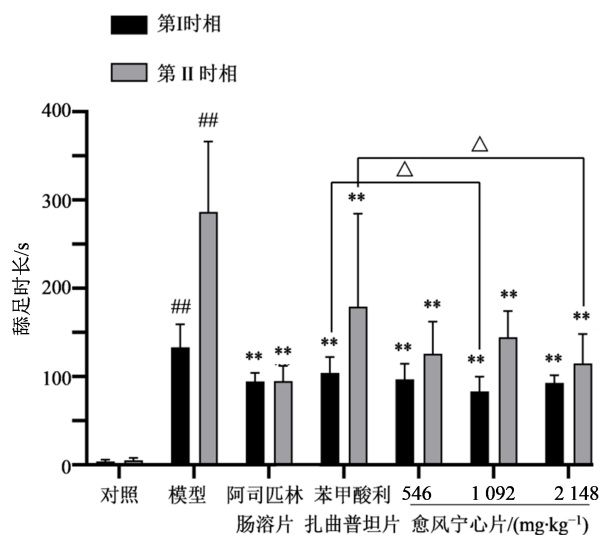
<sup>#</sup> $P<0.05$  <sup>##</sup> $P<0.01$  vs model group

苯甲酸利扎曲普坦片组比较,愈风宁心片中剂量能显著缩短小鼠第I时相的舔足时长( $P<0.05$ ),高剂量能显著缩短小鼠第II时相的舔足时长( $P<0.05$ )。结果见图3。

#### 4 讨论

葛根是豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥根,具有解肌退热之功,临床传统多用于表证发热、项背强痛等症,葛根主要成分葛根素已被现代研究证实具有扩张血管、降压、治疗头痛<sup>[7]</sup>等作用。由葛根经加工制得的愈风宁心片被收录于《中国药典》2020年版一部<sup>[8]</sup>,临床常用于项痹眩晕导致的头痛<sup>[9]</sup>、神经性头痛及偏头痛<sup>[10-11]</sup>等,疗效显著。

偏头痛是临床常见的慢性神经血管性脑部功能异常疾病,其发病过程包括先兆期、发作期以及持续期3个阶段。先兆期和发作期因脑部血管异常的剧烈收缩扩张导致强烈且持续的搏动性疼痛。在持续期,搏动性头痛常转化为长时间的持续性钝痛。临床上,治疗偏头痛主要以快速减轻发作期疼痛、改善并发症为主要目的。



与对照组比较:<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较:<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ;与苯甲酸利扎曲普坦片组比较:<sup>△</sup> $P<0.05$

<sup>##</sup> $P<0.01$  vs control group; <sup>\*</sup> $P<0.05$  <sup>\*\*</sup> $P<0.01$  vs model group;

<sup>△</sup> $P<0.05$  vs rizatriptan benzoate tablet group

图3 愈风宁心片对福尔马林致疼痛模型小鼠舔足时长的影响( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

Fig. 3 Effect of Yufeng Ningxin Tablets on length of foot licking time in formalin induced pain-mice ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

疼痛中枢敏感化是偏头痛的痛觉持续性因素之一,偏头痛持续发作时疼痛抑制系统作用被减弱,调控痛觉感受的内源性痛觉调制系统功能会影响内源性阿片肽的镇痛作用,增强偏头痛发病时痛觉感受<sup>[12-13]</sup>。CCK广泛存在于中枢神经系统,是内源性痛觉调制系统中重要的中介物质,能拮抗和减弱内源性阿片肽的镇痛效应<sup>[14]</sup>,偏头痛发作时脑内CCK水平明显升高,起到加重痛觉的作用。因此,减弱CCK的表达有可能减轻偏头痛的持续<sup>[15]</sup>。本实验发现,在给予不同剂量药物后偏头痛大鼠血清中CCK含量均有所降低,中剂量作用与苯甲酸利扎曲普坦片相当,证实愈风宁心片可以通过抑制脑内中枢系统CCK释放减轻痛觉感受,进而缓解偏头痛症状。

偏头痛发病过程中涉及多种疼痛因子过表达,这些因子水平异常也会延长病程、导致头痛程度加深。大脑和延髓内产生的神经源性炎症会释放大量炎症和疼痛相关因子,是引起偏头痛的另一重要因素<sup>[16]</sup>。研究表明,在神经源性炎症导致的偏头痛发作期三叉神经末梢会释放出大量血管活性物质如5-羟色胺(5-HT)、降钙素基因相关肽(CGRP)、疼痛因子PGE<sub>2</sub>等,进而激活炎症相关通路,导致脑和外周血中炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、一氧化氮(NO)等被大量释放,增加脑膜伤害性感受器敏感度,引起脑内神经血管的无菌性炎症,产生炎症级联反应<sup>[17]</sup>。因此,尽管偏头痛发病机制繁多,但神经中枢的敏感化和神经源性炎症反应仍具有重要地位,探究抗偏头痛药物对于相关炎症因子的影响不可或缺<sup>[18]</sup>。

PGE<sub>2</sub>是一种炎症疼痛相关因子,PGE<sub>2</sub>位于三叉神经-血管通路,是治疗慢性神经病理性疼痛的主要靶点之一<sup>[19]</sup>。它可诱导颅内外血管扩张,直接作用于产生痛觉的痛觉感受器,其浓度与疼痛程度呈正相关。临床研究发现,静脉输注PGE<sub>2</sub>可导致大脑中动脉(VMCA)平均血流速度下降,扩张颞浅动脉引起头痛<sup>[20]</sup>;长期偏头痛患者外周血中PGE<sub>2</sub>水平与偏头痛发病频率呈正相关<sup>[21-22]</sup>,这可能表明PGE<sub>2</sub>产生的扩血管作用是导致偏头痛的原因之一。在给予药物ig治疗后发现,愈风宁心片对于偏头痛大鼠体内PGE<sub>2</sub>抑制效果与给药剂量呈正相关,与动物的行为学评分结果趋势相符。此外,结果显示愈风宁心片高剂量组的抑制PGE<sub>2</sub>效果强于苯甲酸利扎曲普坦片。

IL-1 $\beta$ 与偏头痛和炎症性疼痛息息相关。临床研究报道偏头痛患者发作期、发作间期外周血内的

炎症因子IL-1 $\beta$ 水平均显著增加<sup>[23-24]</sup>。阻断IL-1 $\beta$ 可以降低大脑三叉神经尾核的痛觉过敏现象,同时能抑制CGRP水平上升<sup>[25]</sup>,起到缓解偏头痛作用。当IL-1 $\beta$ 刺激三叉神经节中的神经元和神经胶质细胞产生神经源性炎症时,细胞会过表达环氧化酶-2(COX-2)进而合成并释放PGE<sub>2</sub>,PGE<sub>2</sub>和IL-1 $\beta$ 引起的炎症反应再次激活三叉神经以释放CGRP,CGRP过表达又会引起神经敏化,最终形成闭环<sup>[26]</sup>。而抑制IL-1 $\beta$ /COX-2/PGE<sub>2</sub>炎症通路能减少三叉神经节神经元释放CGRP<sup>[27]</sup>。实验发现,模型组血清中IL-1 $\beta$ 水平显著增加,而给予药物治疗后,阳性药组和3个给药组的IL-1 $\beta$ 含量均有降低,但各组间差异不明显,推测偏头痛可能会引起IL-1 $\beta$ 的上升,但IL-1 $\beta$ 并不是治疗偏头痛的关键因素。

偏头痛具有急慢性之分,而这与急慢性炎症引起疼痛、神经病理性疼痛、外周敏化等可能均有关联。临床常见的拮抗偏头痛药物如非甾体抗炎药通过抑制PGE<sub>2</sub>合成及释放达到避免血管扩张过度起到治疗作用;CGRP受体拮抗剂及其靶向药物参与疼痛信息的病理调控过程<sup>[28]</sup>,通过抑制CGRP释放缓解外周敏化;5-HT受体激动剂曲普坦类药物和部分阿片类药物影响中枢神经元,减轻疼痛反应系统拮抗偏头痛<sup>[29]</sup>。因此,尽管葛根已被证实能缓解急性疼痛,适量的葛根素对于神经病理性疼痛也具有一定镇痛效果<sup>[30]</sup>,葛根总黄酮可改善利血平致偏头痛症状<sup>[31]</sup>,愈风宁心滴丸剂可以治疗血管痉挛性偏头痛<sup>[32]</sup>;但是对于由葛根制成的愈风宁心片抗偏头痛的药效是通过中枢系统还是外周神经系统仍有待探讨。

本研究采用外周镇痛的经典实验小鼠醋酸扭体模型、慢性疼痛实验小鼠福尔马林致痛模型全面探究愈风宁心片的镇痛作用机制。实验结果表明,愈风宁心片能降低小鼠扭体次数、延长小鼠扭体潜伏期;福尔马林致痛实验的第I、第II时相引起的疼痛机制迥异,第I时相直接刺激外周伤害性感受器,第II时相反应与外周激发炎症反应、中枢致敏等均有关联<sup>[33]</sup>,而愈风宁心片对小鼠的第I、第II时相舔足时长均有抑制作用。2种实验结果表明,愈风宁心片可以通过影响中枢及外周神经系统起到镇痛作用。

中药及其复方可以通过调控炎症因子、增加内源性镇痛物质及调节中枢相关因子表达,从外周和中枢两方面共同起到镇痛作用<sup>[34]</sup>。综上,愈风宁心片可能通过缓解中枢系统及外周系统的敏感化从

而降低痛觉感受,使得偏头痛程度减轻或减少发作,其可能作用机制包括降低偏头痛发作时体内的中枢内源性疼痛物质CCK、致炎致痛因子PGE<sub>2</sub>以及IL-1 $\beta$ 水平。但是,愈风宁心片拮抗偏头痛的具体作用机制以及通路特点尚未阐明,仍待进一步研究探讨。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 王文静. 基于古今医案数据分析的偏头痛病证治规律研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.  
Wang W J. The literature and data mining of migraine [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2017.
- [2] 张春兰, 吕光耀. 古今医家治疗头痛的文献研究与临床应用 [J]. 新疆中医药, 2014, 32(2): 91-94.  
Zhang C L, Lv G Y. The literature and clinical application of ancient and modern treatment in migraine [J]. Xinjiang J Tradit Chin Med, 2014, 32(2): 91-94.
- [3] Marmura M J. Triggers, protectors, and predictors in episodic migraine [J]. Curr Pain Headache Rep, 2018, 22(12): 81.
- [4] Tassorelli C, Greco R, Wang D, et al. Nitroglycerin induces hyperalgesia in rats--a time-course study [J]. Eur J Pharmacol, 2003, 464(2-3): 159-162.
- [5] 刘俊宇, 曾元莲, 秦旭华, 等. 肿节风抗炎镇痛及对盆腔炎模型大鼠的影响 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(3): 135-140.  
Liu J Y, Zeng Y L, Qin X H, et al. Anti-inflammatory and analgesic effect of SARCANDRAE HERBA and its influence on rat model of pelvic inflammation [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2022, 38(3): 135-140.
- [6] Hassanpour S, Rezaei H, Razavi S M. Anti-nociceptive and antioxidant activity of betaine on formalin- and writhing tests induced pain in mice [J]. Behav Brain Res, 2020, 390: 112699.
- [4] Jing F, Zhang Y X, Long T, et al. P2Y12 receptor mediates microglial activation via RhoA/ROCK pathway in the trigeminal nucleus caudalis in a mouse model of chronic migraine [J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 217.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1800.  
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020: 1800.
- [6] 杨颖林, 唐玉清, 蒋卫东. 愈风宁心片联合银杏达莫注射液治疗椎基底动脉供血不足眩晕50例 [J]. 浙江中医杂志, 2010, 45(9): 700.  
Yang Y L, Tang Y Q, Jiang W D. Treatment of 50 cases of vertebrobasilar insufficiency vertigo with Yufeng Ningxin tablets combined with Ginkgo leaf extract and dipyrindamole injection [J]. Zhejiang J Tradit Chin Med, 2010, 45(9): 700.
- [7] 杨金颖, 陈虎虎, 肖婷婷, 等. 中药治疗血管神经性头痛的研究进展 [J]. 中草药, 2012, 43(3): 607-612.  
Yang J Y, Chen H H, Xiao T T, et al. Advances in studies on Chinese materia medica treatment for angioneurotic headache [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2012, 43(3): 607-612.
- [8] Mu H M, Wang L Y. Efficacy of nimodipine plus Yufeng ningxin tablets for patients with frequent migraine [J]. Pharmacology, 2018, 102(1/2): 53-57.
- [9] Yao G, Man Y H, Luo X D, et al. Rizatriptan benzoate influences the endogenous pain modulatory system in a rat model of migraine [J]. Neural Regen Res, 2012, 7(2): 131-135.
- [10] Enger R E, Tang W N, Vindedal G F, et al. Dynamics of ionic shifts in cortical spreading depression [J]. Cereb Cortex, 2015, 25(11): 4469-4476.
- [11] Yao G, Han X M, Hao T T, et al. Effects of rizatriptan on the expression of calcitonin gene-related peptide and cholecystokinin in the periaqueductal gray of a rat migraine model [J]. Neurosci Lett, 2015, 587: 29-34.
- [12] Keppel Hesselink J M. Rediscovery of ceruletide, a CCK agonist, as an analgesic drug [J]. J Pain Res, 2020, 13: 123-130.
- [13] Yamanaka G, Suzuki S, Morishita N, et al. Role of neuroinflammation and blood-brain barrier permeability on migraine [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8929.
- [14] 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.  
Li Q Y, Yang H J. Research progress of inflammatory factors related to migraine [J]. Chin J Pain Med, 2018, 24(6): 456-459.
- [15] Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine [J]. Semin Immunopathol, 2018, 40(3): 301-314.
- [16] Cavestro C, Ferrero M, Mandrino S, et al. Novelty in inflammation and immunomodulation in migraine [J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(27): 2919-2936.
- [17] Antonova M, Wienecke T, Olesen J, et al. Pro-inflammatory and vasoconstricting prostanoid PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  causes no headache in man [J]. Cephalalgia, 2011, 31(15): 1532-1541.
- [18] Mozafarihashjin M, Togha M, Ghorbani Z, et al. Assessment of peripheral biomarkers potentially involved in episodic and chronic migraine: A case-control study with a focus on NGF, BDNF, VEGF, and PGE<sub>2</sub> [J]. J

- Headache Pain, 2022, 23(1): 3.
- [19] Antonova M, Wienecke T, Olesen J, et al. Prostaglandins in migraine: Update [J]. *Curr Opin Neurol*, 2013, 26(3): 269-275.
- [20] Uzar E, Evliyaoglu O, Yucel Y, et al. Serum cytokine and pro-brain natriuretic peptide (BNP) levels in patients with migraine [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2011, 15(10): 1111-1116.
- [21] Yücel M, Kotan D, Gurol Çiftçi G, et al. Serum levels of endocan, claudin-5 and cytokines in migraine [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(5): 930-936.
- [22] He W, Long T, Pan Q, et al. Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 $\beta$  release and contributes to central sensitization in a recurrent nitroglycerin-induced migraine model [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 78.
- [23] Neeb L, Hellen P, Boehnke C, et al. IL-1 $\beta$  stimulates COX-2 dependent PGE<sub>2</sub> synthesis and CGRP release in rat trigeminal Ganglia cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17360.
- [24] Zhang H, Zhang X M, Zong D D, et al. miR-34a-5p up-regulates the IL-1 $\beta$ /COX2/PGE2 inflammation pathway and induces the release of CGRP via inhibition of SIRT1 in rat trigeminal ganglion neurons [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(1): 300-311.
- [25] 胡 银, 刘承春, 张莉莉, 等. 偏头痛的药物及非药物治疗研究进展 [J]. *中国临床神经科学*, 2022, 30(1): 72-76.
- Hu Y, Liu C C, Zhang L L, et al. Advances in pharmacological and non-pharmacological treatment of migraine [J]. *Chin J Clin Neurosci*, 2022, 30(1): 72-76.
- [26] Miller J, Koons L, Longyhore D. Opioid free treatment algorithm for ED headache management: Effect on revisit rate [J]. *Am J Emerg Med*, 2020, 38(1): 28-32.
- [27] 吕 婧, 黎镇赐, 马化鑫, 等. 基于 PI3K-Akt-mTOR 信号通路探讨葛根素对大鼠神经病理性疼痛的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(4): 343-347.
- Lyu J, Li Z C, Ma H X, et al. Protective effect of puerarin on neuropathic pain in rats based on the PI3K-Akt-mTOR pathway [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2021, 30(4): 343-347.
- [28] 唐黎明, 石劲敏, 张素慧, 等. 葛根总黄酮对利血平致偏头痛大鼠的保护作用 [J]. *中成药*, 2014, 36(1): 18-22.
- Tang L M, Shi J M, Zhang S H, et al. Protective effect of total flavone from Pueraria by nasal drug delivery on reserpine-inducing migraine rats [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2014, 36(1): 18-22.
- [29] 蒋晓萌, 杨代刚, 高永耀, 等. 愈风宁心滴丸预防性治疗血管痉挛性偏头痛的作用及机制研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(22): 6881-6889.
- Jiang X M, Yang D G, Gao Y Y, et al. Effect and mechanism of Yufeng Ningxin Dropping Pills on preventive treatment of vasospasm migraine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2021, 52(22): 6881-6889.
- [30] Tjølsen A, Berge O G, Hunskaar S, et al. The formalin test: An evaluation of the method [J]. *Pain*, 1992, 51(1): 5-17.
- [31] 陈俊仁, 曹小玉, 李刚敏, 等. 中药复方镇痛机制的研究进展 [J]. *中国药房*, 2021, 32(11): 1397-1402.
- Chen J R, Cao X Y, Li G M, et al. Research progress on analgesic mechanism of traditional Chinese medicine compound [J]. *China Pharm*, 2021, 32(11): 1397-1402.

[责任编辑 兰新新]