

六经头痛片镇痛作用特点与比较优势研究

冯 玥^{1,2}, 朱振娜^{1,2}, 王 磊³, 安梦培^{1,2}, 胡金芳^{1,2*}, 申秀萍^{1,2*}

1. 天津药物研究院新药评价有限公司, 天津 300301

2. 天津市新药非临床评价技术工程中心, 天津 300301

3. 天津中新药业集团股份有限公司隆顺榕制药厂, 天津 300457

摘 要: **目的** 通过不同镇痛药效学模型、实验性偏头痛模型及气滞血瘀模型, 与同类药正天丸对比, 探讨六经头痛片的镇痛作用特点及优势。 **方法** 通过小鼠热板实验、醋酸扭体实验, 观察六经头痛片对温热刺激、化学刺激引起疼痛的影响; 采用硝酸甘油诱发实验性大鼠偏头痛模型, 观察其对搔头反应潜伏期及搔头次数的影响, 检测大鼠血清一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)及 β -内啡肽(β -EP)水平; 采用sc盐酸肾上腺素联合冰水浴的方法制备气滞血瘀模型, 观察其对脑血流速率及血液流变学指标的影响。 **结果** 六经头痛片可显著增加热板实验小鼠痛阈值, 减少醋酸引起的小鼠扭体次数; 显著延长偏头痛模型大鼠搔头反应的潜伏期, 减少搔头次数, 显著降低偏头痛大鼠血清NO、NOS水平, 升高 β -EP水平; 可显著升高气滞血瘀模型大鼠脑血流速率, 降低全血黏度及血浆黏度。 **结论** 六经头痛片对中枢疼痛、炎性疼痛及实验性偏头痛模型具有显著的镇痛作用, 对气滞血瘀模型具有显著的活血化瘀作用, 具有起效早, 药效持续时间长的特点。与同类药正天丸比较, 镇痛作用相当, 但起效快, 多靶点。

关键词: 六经头痛片; 偏头痛; 活血化瘀; 镇痛; 正天丸; 一氧化氮; 一氧化氮合酶; β -内啡肽

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)20-4181-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.20.008

Study of action characteristics and comparative advantage of Liujiing Toutong Tablets about analgesia

FENG Yue^{1,2}, ZHU Zhen-na^{1,2}, WANG Lei³, AN Meng-pei^{1,2}, HU Jin-fang^{1,2}, SHEN Xiu-ping^{1,2}

1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research New Drug Evaluation Co., Ltd., Tianjin 300301, China

2. Tianjin Engineering Research Center of Drug Preclinical Assessment Technology, Tianjin 300301, China

3. Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co., Ltd., Longshunrong Pharmaceutical, Tianjin 300457, China

Abstract: **Objective** To observe the action characteristics and comparative advantage of Liujiing Toutong Tablets (LTT) about analgesia compared with Zhengtian Pills through different analgesic pharmacodynamic model, experimental migraine model and *qi* stagnation and blood stasis model. **Methods** Analgesic effect of LTT on thermal stimulation and chemical stimulation through hot plate test and writhing test caused by acetic acid were observed. Experimental migraine model was induced by nitroglycerin, effect of LTT on the latency and times of scratching head response of migraine model rats were observed, and levels of NO, NOS, and β -EP in serum of migraine model rats were detected. The *qi* stagnation and blood stasis model was prepared by sc epinephrine hydrochloride combined with ice-water bath, and effect of LTT on cerebral blood velocity and hemorheology of *qi* stagnation and blood stasis model rats was observed. **Results** LTT could significantly prolong the latency of hot plate test and decrease writhing times caused by acetic acid in mice. LTT could significantly prolong the latency and decrease the times of scratching head response of migraine model rats, LTT could significantly decrease the level of NO and NOS, increase β -EP obviously in serum of migraine model rats. Also LTT could significantly increase the cerebral blood velocity and decrease blood viscosity as well as plasma viscosity of *qi* stagnation and blood stasis model rats. **Conclusion** LTT has significant analgesia effect with characteristics of working early and lasting long on central pain, inflammatory pain and experimental migraine model, also has significant activating blood and dissolving stasis effect on *qi* stagnation and blood stasis model. The analgesia effect of LTT is equal to Zhengtian Pills, but LTT works early and has multi-target compared with Zhengtian Pills.

Key words: Liujiing Toutong Tablets; migraine; activating blood and dissolving stasis; analgesia; Zhengtian Pills; NO; NOS; β -EP

收稿日期: 2017-04-28

基金项目: 国家科技重大专项(2015ZX09501004); 天津市科技计划项目(16PTGCCX00090)

作者简介: 冯 玥(1986—), 女, 助理研究员, 硕士, 从事药理、毒理学研究。Tel: (022)84845264 E-mail: fengyue8@tjipr.com

*通信作者 胡金芳, 副研究员。Tel: (022)84845248 E-mail: hujf@tjipr.com

申秀萍, 研究员。Tel: (022)84845266 E-mail: shenxp@tjipr.com

六经头痛片由白芷、辛夷、藁本、川芎、葛根、细辛、女贞子、茺蔚子、荆芥穗油组成，具有疏风活络、止痛利窍的功效，主治全头痛、偏头痛及局部头痛，适用于感冒头痛，鼻炎引起的头痛、偏头痛、神经性头痛。本研究通过观察六经头痛片的中枢镇痛和炎性镇痛作用，以及六经头痛片对实验性偏头痛模型及气滞血瘀模型的影响，探讨六经头痛片的镇痛作用特点，并通过与目前临床上同类药的对比研究，发现其作用优势，为其临床推广及应用提供参考。

1 材料

1.1 药物与试剂

六经头痛片（天津中新药业集团股份有限公司隆顺榕制药厂，批号 DK12444）；芬必得（中美史克制药公司，批号 15020192）；正天丸（华润三九医药股份有限公司，批号 1503005H）；冰醋酸（天津市风船化学试剂科技有限公司，批号 20160118）；硝酸甘油注射液（北京益民药业有限公司，批号 20150807）；盐酸肾上腺素注射液（天津金耀药业有限公司，批号 1501201）；戊巴比妥钠（德国 Merck，批号 140418）； β -内啡肽（ β -EP）ELISA 试剂盒（武汉华美生物工程有限公司，批号 C1173950121）；一氧化氮（NO）试剂盒（南京建成生物工程研究所，批号 20160111）；一氧化氮合酶（NOS）试剂盒（南京建成生物工程研究所，批号 20160120）。

1.2 动物

SPF 级 ICR 小鼠，雌雄兼用，动物质量合格证编号 11400700130942；SPF 级 SD 大鼠 70 只，雄性，动物质量合格证编号 11400700130941；SPF 级 SD 大鼠 48 只，雌雄各半，动物质量合格证编号 11400700149707，均由北京维通利华实验动物技术有限公司提供，饲养于天津药物研究院新药评价有限公司动物实验楼（屏障环境，AAALAC 认证），实验动物使用许可证号 SYXK（津）2011-0005。实验室温度 20~26℃，湿度 40%~70%，12 h 明暗光照，不少于每小时 15 次全新风的换气次数。给予 SPF 级大、小鼠维持饲料，饮水瓶直接灌装 1T/h 型多重微孔滤膜滤过系统制备的无菌水（四级滤过，紫外灭菌），供动物自由饮用。

1.3 仪器

HSS-1B 型离体器官恒温装置（成都仪器厂）；LBV-N6COMPACT 型全自动血液流变仪（北京普利生仪器有限公司）；BT224S 型电子天平（北京赛多利斯仪器系统有限公司）；E1200-1 型电子天平（常

熟市双杰测试仪器厂）；Varioskan Flash 酶标仪（Thermo Scientific 公司）；LXJ-IIB 型低速大容量多管离心机（上海安亭科学仪器有限公司）；MP-150 多导生理信号记录仪，DA100C 通用放大器、LDF100C 激光多普勒血流模块，TSD145 激光多普勒针式探头（Biopac 公司）。

2 方法

2.1 对小鼠热板实验的影响

选用 SPF 级 ICR 雌性小鼠 70 只，分组前将小鼠置于 HSS-1B 型离体器官恒温装置（水温设定为 57.2℃）上，记录小鼠放上热板开始至出现舔后足动作的时间，即小鼠疼痛潜伏期，作为小鼠的痛阈值，痛阈值少于 5 s、痛阈值超过 25 s 的动物予以剔除。挑选合格小鼠 60 只，随机分为 6 组，即模型组，六经头痛片 1.4、0.7 g/kg 组，正天丸 3.0、1.5 g/kg 组，芬必得 0.025 g/kg 组，每组 10 只。各给药组按相应剂量每天 ig 给药 1 次，连续给药 3 d，模型组 ig 给予同体积去离子水。于末次给药前及给药后 0.5、2、4 h 按上述方法测定小鼠痛阈值。将各给药组的平均痛阈值与模型组平均痛阈值比较，进行统计学检验。

痛阈值延长率 = (给药组痛阈值 - 模型组痛阈值) / 模型组痛阈值

2.2 对小鼠醋酸扭体反应的影响

选用 SPF 级 ICR 小鼠 60 只，随机分为 6 组，即模型组，六经头痛片 1.4、0.7 g/kg 组，正天丸 3.0、1.5 g/kg 组，芬必得 0.025 g/kg 组，每组 10 只，雌雄各半，各给药组按相应剂量每天 ig 给药 1 次，连续给药 3 d，模型组 ig 给予同体积去离子水。各组小鼠于末次给药后 50 min，ip 0.7% 冰醋酸溶液 0.2 mL/只，用计数器记录冰醋酸致痛后第 2 个 10 min 内每只小鼠的扭体次数。取各给药组的平均扭体次数与模型组平均扭体次数比较，进行统计学检验，同时计算扭体反应抑制率。

扭体反应抑制率 = (模型组扭体次数 - 给药组扭体次数) / 模型组扭体次数

2.3 对大鼠实验性偏头痛模型的影响

选用 SPF 级 SD 大鼠 70 只，随机分为 7 组，即对照组，模型组，六经头痛片 1.4、0.7 g/kg 组，正天丸 3.0、1.5 g/kg 组，芬必得 0.025 g/kg 组，每组 10 只，各给药组按相应剂量连续 ig 给药 3 d，每天 1 次，对照组和模型组 ig 等体积去离子水，末次给药后 30 min，各造模组大鼠 sc 硝酸甘油注射液

10 mg/kg^[1], 对照组 sc 等体积生理盐水, 注射后立即记录大鼠因头痛而产生搔头现象的潜伏期及 60 min 内的搔头次数。记录结束后 ip 戊巴比妥钠麻醉, 腹主动脉取血, 3 000 r/min 离心 10 min 取血清, 按试剂盒说明书测定血清中 NO、NOS、 β -EP 水平。

2.4 对大鼠气滞血瘀模型的影响

选用 48 只 SPF 级 SD 大鼠, 随机分为 6 组, 即对照组, 模型组, 六经头痛片 1.4、0.7 g/kg 组, 正天丸 3.0、1.5 g/kg 组, 每组 8 只, 雌雄各半。各给药组按相应剂量每日 ig 给药 1 次, 模型组及对照组 ig 给予等体积去离子水, 连续给药 7 d。于给药第 6 天除对照组外, 其他各组大鼠 sc 0.1% 盐酸肾上腺素注射液 0.8 mL/kg, 2 h 后将大鼠浸入冰水中 5 min, 2 h 后再次 sc 0.1% 盐酸肾上腺素 0.8 mL/kg, 之后各组大鼠禁食不禁水 16 h, 次日给药后 1 h, ip 1% 戊巴比妥钠麻醉动物, 暴露头盖骨, 用激光多普勒探头通过 MP-150 多导生理信号记录仪检测各组大鼠脑血流量。各组大鼠检测脑血流量后, 腹主动脉取血, 肝素钠抗凝, 摇匀, 用 LBY-N6 COMPACT 型全自动血液流变仪测定切速为 150、60、10 s⁻¹

时的全血黏度。剩余全血 2 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆, 测定血浆黏度。

2.5 统计学处理

实验数据采用 SPSS 16.0 软件系统进行统计分析, 结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 满足正态分布时, 方差齐时, 组间比较采用单因素方差分析 (ANOVA); 方差不齐时, 使用 Dunnett's T3 检验; 不满足正态分布时, 则使用非参数检验。

3 结果

3.1 对小鼠热板实验的影响

结果 (表 1) 显示, 与模型组比较, 六经头痛片 (1.4 g/kg) 可显著延长给药后 0.5、2、4 h 小鼠的痛阈值, 延长率最高可达 62.8%, 六经头痛片 (0.7 g/kg) 可显著延长给药后 0.5、2 h 小鼠的痛阈值, 延长率最高可达 46.9%; 芬必得可显著延长给药后 0.5、2 h 小鼠的痛阈值, 延长率最高可达 87.8%; 正天丸 (3.0 g/kg) 可显著延长给药后 0.5、2、4 h 小鼠的痛阈值, 延长率最高可达 69.0%, 正天丸 (1.5 g/kg) 可显著延长给药后 2 h 小鼠的痛阈值, 延长率最高可达 43.8%。

表 1 六经头痛片对小鼠热板实验的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of LTT on hot palate test of mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	基础 痛阈值/s	0.5 h		2 h		4 h	
			痛阈值/s	延长率/%	痛阈值/s	延长率/%	痛阈值/s	延长率/%
模型	—	16.75 ± 3.57	14.14 ± 3.74	—	15.19 ± 3.85	—	15.27 ± 3.85	—
芬必得	0.025	17.98 ± 3.07	19.05 ± 4.88*	34.7	28.54 ± 8.26***	87.8	20.11 ± 7.46	31.7
六经头痛片	1.4	17.90 ± 3.21	21.42 ± 8.12*	51.5	23.66 ± 6.47**	55.7	24.86 ± 7.89**	62.8
	0.7	18.37 ± 2.45	18.64 ± 4.59*	31.8	22.32 ± 7.67*	46.9	18.11 ± 5.99	18.6
正天丸	3.0	17.14 ± 2.48	19.29 ± 5.95*	36.4	24.21 ± 7.31**	59.3	25.81 ± 10.63*	69.0
	1.5	16.15 ± 3.75	17.57 ± 5.22	24.2	21.85 ± 5.75**	43.8	20.09 ± 8.66	31.6

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$, 表 2、3 同

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group, same as Tables 2 and 3

结果表明, 六经头痛片可有效延长热刺激致小鼠舔足反应的潜伏期, 对热刺激引起的疼痛有明显的镇痛作用, 与正天丸比较具有起效早的特点, 药效持续时间与其相当。

3.2 对小鼠醋酸扭体反应的影响

结果 (表 2) 显示, 与模型组比较, 六经头痛片 (1.4、0.7 g/kg) 均可显著减少醋酸引起的小鼠扭体次数, 抑制率分别可达 60.6%、47.8%, 可见六经头痛片对化学刺激引起的疼痛有明显的镇痛作用, 与同类药物正天丸比较镇痛效果相当。

表 2 六经头痛片对小鼠醋酸扭体反应的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of LTT on writhing response caused by acetic acid in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	扭体次数	抑制率/%
模型	—	27.4 ± 7.8	—
芬必得	0.025	8.3 ± 5.4***	69.7
六经头痛片	1.4	10.8 ± 6.0***	60.6
	0.7	14.3 ± 7.3**	47.8
正天丸	3.0	9.1 ± 7.5***	66.8
	1.5	14.1 ± 10.0**	48.5

3.3 对大鼠偏头痛模型的影响

3.3.1 对实验性偏头痛模型大鼠搔头反应的影响 结果(表3)显示,与对照组比较,模型组大鼠 sc 硝酸甘油后 1~3 min 即出现明显的搔头反应,且次数频繁,说明形成了实验性偏头痛模型,与模型组比较,六经头痛片 1.4、0.7 g/kg 剂量均能显著延长搔头潜伏期,显著减少搔头次数,对硝酸甘油诱导的偏头痛模型具有显著的镇痛作用,与同类药正天丸比较具有起效早、镇痛强度相当的特点。

3.3.2 对实验性偏头痛模型大鼠血清指标的影响 结果(表4)显示,与对照组比较,模型组大鼠血清 NO、NOS 水平显著升高,β-EP 水平显著降低,与模型组比较,1.4 g/kg 六经头痛片可显著降低大鼠血清 NO、NOS 水平,显著升高 β-EP 水平,0.7 g/kg 六经头痛片可显著降低 NOS 水平,显著升高 β-EP 水平,而正天丸对 NO 水平基本无影响,体现了六经头痛片多靶点的作用特点。

3.4 对大鼠气滞血瘀模型的影响

3.4.1 对气滞血瘀模型大鼠脑血流量的影响 由表5可见,与对照组比较,模型组大鼠脑血流量显著降低,与模型组比较,0.7、1.4 g/kg 剂量的六经头痛片可显著增加气滞血瘀模型大鼠的脑血流量,并体现剂量相关性;1.5、3.0 g/kg 剂量的正天丸可显著增加脑血流量,并体现剂量相关性,两者增加脑血流量的程度相当。

3.4.2 对气滞血瘀模型大鼠血液流变学指标的影响 由表5可见,与对照组比较,模型组大鼠全血及血浆黏度显著升高,与模型组比较,0.7 g/kg 六经头痛片可显著降低切速为 150、60、10 s⁻¹ 时的全血黏度及血浆黏度,1.4 g/kg 六经头痛片可显著降低切速为 60、10 s⁻¹ 时的全血黏度;1.5 g/kg 正天丸可显著降低切速为 60、10 s⁻¹ 时的全血黏度,3.0 g/kg 正天丸可略降低全血及血浆黏度。可见六经头痛片降低全血黏度及血浆黏度的作用稍强于正天丸。

表3 六经头痛片对实验性偏头痛模型大鼠搔头反应的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effects of LTT on scratching response of rats with experimental migraine ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	潜伏期/min	潜伏期延长率/%	搔头次数	搔头次数抑制率/%
对照	—	—	—	—	—
模型	—	2.64 ± 1.43	0	21.8 ± 8.1	0
芬必得	0.025	9.48 ± 4.86**	259.0	8.7 ± 9.8**	60.1
六经头痛片	1.4	5.68 ± 2.85**	115.3	5.3 ± 3.6***	75.7
	0.7	7.97 ± 4.92**	201.9	7.4 ± 4.7***	66.1
正天丸	3.0	3.99 ± 1.44*	51.1	5.0 ± 5.3***	77.1
	1.5	5.86 ± 3.60*	122.0	7.7 ± 4.9***	64.7

表4 六经头痛片对实验性偏头痛模型大鼠血清 NO、NOS、β-EP 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of LTT on levels of NO, NOS, and β-EP in serum of rats with experimental migraine ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	NO/(μmol·L ⁻¹)	NOS/(U·mL ⁻¹)	β-EP/(pg·mL ⁻¹)
对照	—	53.16 ± 13.51	42.35 ± 4.14	337.7 ± 53.0
模型	—	129.82 ± 17.45 ^{△△△}	46.10 ± 2.83 [△]	237.0 ± 38.5 ^{△△△}
芬必得	0.025	102.89 ± 13.30**	33.82 ± 1.65***	282.5 ± 44.0*
六经头痛片	1.4	113.84 ± 15.09*	42.82 ± 3.71*	297.0 ± 43.2**
	0.7	130.58 ± 18.18	42.89 ± 2.29*	277.0 ± 41.6*
正天丸	3.0	127.21 ± 7.32	37.13 ± 4.85***	289.2 ± 42.1**
	1.5	130.57 ± 10.29	34.69 ± 3.85***	279.1 ± 40.3*

与对照组比较: [△]P<0.05 ^{△△}P<0.01 ^{△△△}P<0.001; 与模型组比较: *P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001, 表5同

[△]P<0.05 ^{△△}P<0.01 ^{△△△}P<0.001 vs control group; *P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001 vs model group, same as Table 5

4 讨论

偏头痛是一种原发的脑功能性疾病,以一侧或双侧发作性、波动性的头痛为特征,可伴有恶心、呕吐、视物异常等神经症状,长期反复发作

可造成劳动能力丧失^[2-3]。偏头痛的发病机制涉及诸多因素,至今仍未有定论,目前有血管源学说、三叉神经元学说、扩散性皮质抑制学说、一氧化氮假说等^[4-6]。

表5 六经头痛片对气滞血瘀模型大鼠脑血流量和血液流变学指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)Table 5 Effect of LTT on cerebral blood flow and hemorheologic indexes of *qi* stagnation and blood stasis model rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	脑血流量/PU	全血黏度/(mPa·s)			血浆黏度/ (mPa·s)
			10 s ⁻¹	60 s ⁻¹	150 s ⁻¹	
对照	—	522.02±32.00	18.01±5.21	8.51±1.74	5.18±1.00	1.15±0.05
模型	—	223.13±17.19 ^{△△△}	25.51±3.91 ^{△△}	9.98±1.06	5.61±0.46	1.37±0.18 ^{△△}
六经头痛片	0.7	338.93±16.21 ^{***}	18.46±3.92 ^{**}	8.08±1.18 ^{**}	4.84±0.59 ^{**}	1.22±0.04 [*]
	1.4	446.61±26.70 ^{***}	19.44±3.49 ^{**}	8.19±1.12 ^{**}	4.96±0.75	1.25±0.08
正天丸	1.5	349.61±15.88 ^{***}	21.30±2.76 [*]	8.87±0.76 [*]	5.19±0.36	1.24±0.06
	3.0	443.84±26.49 ^{***}	21.73±4.74	9.04±1.45	5.09±0.54	1.26±0.04

硝酸甘油型偏头痛动物模型作为一种成熟的、简便的、适用性广泛的实验性偏头痛动物模型,已经广泛应用于国内外对偏头痛发生的病理机制及药物治疗作用的研究之中。硝酸甘油被认为是 NO 的前药^[7],可以从多途径诱发偏头痛,一方面它在体内生成 NO,NO 通过强烈的扩张脑血管效应,造成无菌性炎症;另一方面 NO 具有神经毒性作用,可激发三叉神经血管反射,诱发实验性偏头痛^[8]。其行为症状表现(耳红、挠头、爬笼等)与病理变化同人类偏头痛发作时的表现及变化有一定的相似性^[9]。NO 在偏头痛和其他头痛产生中是极端重要的内皮衍生松弛因子,内源性 NO 是在 NOS 的参与下合成的,不但激发偏头痛,而且对保持偏头痛状态非常重要^[10]。近年研究发现脑血管周围的神经末梢内存在 NOS,该酶可催化 L-精氨酸产生 NO,NO 合成后以扩散方式进入血管平滑肌,激活鸟苷酸环化酶(GC),合成环磷酸鸟苷(cGMP),cGMP 可使平滑肌松弛而扩张血管。NO 可促进外周伤害性冲动向丘脑及皮质的传递而加重疼痛^[11-12]。

β-EP 在中枢神经系统主要存在于垂体中叶与下丘脑,是一种内源性阿片肽,与阿片受体结合后对机体产生广泛的影响,特别是对疼痛的调节作用尤为突出。β-EP 是对疼痛通路进行调节的抑制性递质,它通过突触前抑制影响中枢疼痛通路的传递而起到镇痛作用,其水平的降低可造成这种抑制作用的减弱^[13]。同时,β-EP 的减少既可通过激活蓝斑等一系列病理生理过程引起脑血管痉挛,又可通过引起多种血管活性物质释放,导致偏头痛发作时脑血管舒缩功能紊乱^[14-15]。

中医药方面较多资料显示,风邪阻络、气血瘀滞、肝阳上亢是偏头痛的基本病机特点。瘀血的产生主要与气有关,气行则血行,气滞则血瘀。气虚

不能推动血液的运行,也必然会产生瘀滞。另外风邪、寒凝、湿滞、痰阻等病理因素均可致脉络瘀滞不通而形成瘀血,瘀血既成便又形成一种新的致病原因而使血瘀症加重。现代学者采用现代研究技术和方法,探讨偏头痛患者血液流变学的改变。张晓霞等^[16]的研究发现,偏头痛患者血液流变学异常者占 91.67%,主要为血浆黏度、体外血栓形成和黏附率显著增长。提示偏头痛患者血液处于高黏及高凝状态,有易形成血栓的趋势。杨悦娅等^[17]通过对 70 例偏头痛患者的辨证分析,结果显示血瘀是偏头痛的主要病机之一。李宝莉等^[18]观察偏头痛患者的血液流变学变化发现,风寒型偏头痛患者的血小板聚集明显,血液呈高黏、高凝状态。中药治疗偏头痛疗效肯定,毒副作用小,利于较长时间服用,便于控制复发。正天丸作为收入国家标准的治疗偏头痛的中成药品种,选用古代治疗头痛四大古方中的 15 味中药按照君、臣、佐、使的原则进行组方,具有疏风活血、养血平肝、通络止痛等功效^[19]。在治疗偏头痛的常用复方中,川芎、白芷、细辛、荆芥、天麻、钩藤、防风、葛根等为首选药物,六经头痛片的组方中亦包括上述药物,奠定了其治疗偏头痛的物质基础^[20]。通过注射盐酸肾上腺素及冰水浴游泳的联合使用,造成大鼠寒邪侵袭、气滞寒凝而形成气滞血瘀模型,六经头痛片能够通过回升气滞血瘀模型大鼠的脑血流速率,降低全血黏度和血浆黏度,达到活血化瘀、通络止痛的作用;同时,六经头痛片可提高热板法所致小鼠痛阈值,减少醋酸所致的小鼠扭体次数,对温热刺激和化学刺激引起的疼痛反应具有显著的抑制作用,具有中枢镇痛和外周镇痛作用,可显著延长硝酸甘油型偏头痛大鼠搔头反应的潜伏期,减少搔头次数,对实验性偏头痛具有显著的镇痛作用,具有起效早,药效持续时间

长的特点。与同类药正天丸比较,镇痛作用相当,但起效快,多靶点,其镇痛作用与降低血清 NO、NOS,升高 β -EP 水平,改善脑血流速率及血液流变学密切相关,为后续研究奠定了基础。

参考文献

- [1] 郭琳,洪治平. 硝酸甘油型实验性偏头痛模型原理与研究现状 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2004, 10(6): 357-364.
- [2] 顾盼,连亚军. 偏头痛发病机制研究进展 [J]. 中国实用医刊, 2010, 37(17): 80-81.
- [3] 季遥鹰. 偏头痛的预防及治疗 [J]. 临床合理用药, 2010, 3(14): 85.
- [4] 李金莲,陈春富. 培哚普利预防治疗偏头痛的研究 [J]. 中国医学创新, 2011, 8(6): 16-17.
- [5] 张敏. 偏头痛发病机制的研究进展 [J]. 中国临床医生, 2010, 38(9): 14-15.
- [6] Olesen J, Thomsen L L, Lassen L H, *et al.* The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches [J]. *Cephalalgia*, 1995, 15(2): 94-100.
- [7] Vander K P H, Lohman J J. The role of nitric oxide in vascular headache [J]. *Pharm World Sci*, 2003, 25(4): 146-151.
- [8] 龙军,方泰惠. 实验性偏头痛模型研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2003, 20(2): 187-188.
- [9] 周永红,王新陆,胡怀强,等. 硝酸甘油型实验性偏头痛大鼠模型建立与评价 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2005, 12(2): 113.
- [10] 杜艳芬,王纪佐. 偏头痛发病机制研究进展 [J]. 中国临床神经科学, 2002, 10(3): 314-317.
- [11] Bredt D S, Snyder S H. Nitric oxide, a novel neuronal messenger [J]. *Neuron*, 1992, 8(1): 3-11.
- [12] Faraci F M. Role of nitric oxide in regulation of basilar artery tone *in vivo* [J]. *Am J Physiol*, 1990, 259(4 Pt 2): H1216-1221.
- [13] Spierings E L. Recent advances in the understanding of migraine [J]. *Headache*, 1988, 28(10): 655-658.
- [14] 吴宣富,田时雨,田新良. 偏头痛患者 β -内啡肽含量测定及其意义的探讨 [J]. 临床神经病学杂志, 1991, 4(2): 77-78.
- [15] Lance J W, Lambert G A, Goadsby P J, *et al.* Brainstem influences on the cephalic circulation: Experimental data from cat and monkey of relevance to the mechanism of migraine [J]. *Headache*, 1983, 23(6): 258-265.
- [16] 张晓霞,李德光. 偏头痛的血液流变学观察 [J]. 中风与神经疾病杂志, 1994, 11(1): 45-46.
- [17] 杨悦娅,杨雨田,武俊青,等. 血瘀在偏头痛发生中的机理探讨 [J]. 中医文献杂志, 2001(3): 26-27.
- [18] 李宝莉,王廷慧,刘焯,等. 偏头痛中医分型与血液流变性的变化 [J]. 微循环学杂志, 2001, 11(3): 29-30.
- [19] 曹克刚,高颖,黄粤. 正天丸治疗头痛研究述评 [J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2009, 16(1): 13-15.
- [20] 张晓燕,龚苏晓,游飞祥,等. 基于 GC-MS 的六经头痛片挥发性化学成分研究 [J]. 中草药, 2016, 47(21): 3787-3794.