

## 六经头痛片治疗大鼠偏头痛的作用及机制研究

胡金芳<sup>1,2</sup>, 付合明<sup>1,2</sup>, 袁雪海<sup>3</sup>, 霍璇<sup>1,2</sup>, 安梦培<sup>1,2</sup>, 冯玥<sup>1,2</sup>, 申秀萍<sup>1,2\*</sup>

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** 探讨六经头痛片治疗偏头痛的作用及可能的机制。**方法** 通过 sc 硝酸甘油复制大鼠偏头痛模型, 观察大鼠搔头次数和搔头反应潜伏期; 采用酶联免疫实验 (ELISA) 检测脑组织中 5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE)、多巴胺 (DA) 水平及血清中  $\beta$ -内啡肽 ( $\beta$ -EP)、降钙素基因相关肽 (CGRP)、内皮素 (ET) 的量, 采用生化法测定血清中一氧化氮 (NO) 量及一氧化氮合酶 (NOS) 活性。**结果** 模型组大鼠在 sc 硝酸甘油后 1~3 min 即出现搔头, 且次数频繁。与模型组比较, 六经头痛片 1.4、0.7 g/kg 组可显著减少偏头痛模型大鼠的搔头次数 ( $P < 0.001$ ), 并呈剂量相关性, 能够明显延长大鼠搔头反应的潜伏期 ( $P < 0.01$ ); 六经头痛片 1.4、0.7 g/kg 组可显著升高模型大鼠血清  $\beta$ -EP、ET 及脑内 DA 的量, 显著降低血清 CGRP 的量和 NOS 活性, 六经头痛片 1.4 g/kg 组可明显降低血清 NO 的量, 对脑内 5-HT、NE 的量基本无影响。**结论** 六经头痛片有显著的治疗偏头痛作用, 可以升高血清  $\beta$ -EP、ET、DA 的量, 降低 CGRP、NO 的量及 NOS 活性, 其作用机制与收缩血管及中枢镇痛有关。

**关键词:** 六经头痛片; 偏头痛; 硝酸甘油; 镇痛; 降钙素基因相关肽; 内皮素;  $\beta$ -内啡肽; 一氧化氮

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)20-4187-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.20.009

## Effects and mechanisms of Liujiang Toutong Tablets on migraine of rats

HU Jin-fang<sup>1,2</sup>, FU He-ming<sup>1,2</sup>, YUAN Xue-hai<sup>3</sup>, HUO Xuan<sup>1,2</sup>, AN Meng-pei<sup>1,2</sup>, FENG Yue<sup>1,2</sup>, SHEN Xiu-ping<sup>1,2</sup>

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 investigate effect and mechanisms of Liujiang Toutong Tablets (LTT) on migraine model rats. **Methods** Rats were sc injected with nitroglycerin to establish migraine model, effect of LTT on scratching latency and frequency of migraine model rats was investigated; 5-hydroxytryptamine (5-HT), norepinephrine (NE), and dopamine (DA) in brain tissue were detected; And  $\beta$ -endorphin ( $\beta$ -EP), calcitonin gene related peptide (CGRP), and endothelin (ET) in serum were examined by ELISA; The content of nitric oxide (NO) and activity of nitric oxide synthase (NOS) in serum were examined. **Results** After sc injected with nitroglycerin in 1 to 3 min, the rats in model group began to scratch its head frequently, scratching latency of rats in high- and low- dose (1.4 and 0.7 g/kg) of LTT group was extended ( $P < 0.01$ ) and scratching frequency was decreased ( $P < 0.001$ ); The content of  $\beta$ -EP and ET in serum and DA in brain tissue of rats in high- and low-dose (1.4 and 0.7 g/kg) of LTT group were increased ( $P < 0.05, 0.01, 0.001$ ), and the content of CGRP and the activity of NOS in serum were decreased ( $P < 0.05$ ). The content of 5-HT and NE in brain tissue of rats in high- and low- dose (1.4 and 0.7 g/kg) of LTT group had no significant change. **Conclusion** LTT has a significant therapeutic effect on migraine, and could inhibit contractile response of vascular. The mechanisms may be connected with increasing content of  $\beta$ -EP, ET, DA and decreasing content of CGRP and the activity of NOS.

**Key words:** Liujiang Toutong Tablets; migraine; nitroglycerin; analgesic action; calcitonin gene related peptide; endothelin;  $\beta$ -endorphin; nitric oxide

偏头痛是令人困扰的一种原发性头痛, 约占头痛门诊的半数, 呈周期性发作, 儿童或青春期起病, 常见于 20~45 岁, 且女性多见。偏头痛发作时疼痛剧烈, 难以治愈, 虽一般不造成死亡和严重伤

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: 胡金芳 (1980—), 女, 副研究员, 硕士, 从事药理、毒理学研究。Tel: (022)84845248 E-mail: hujf@tjipr.com

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

残, 但给病人带来很大痛苦, 并且一直存在诊断率和治愈率过低、发病原因不明的问题。六经头痛片是国家二级中药保护品种, 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, 主要含有挥发性成分<sup>[1]</sup>, 具有疏风活络、止痛利窍的功效。其主治全头痛、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。六经头痛片临床效果显著, 但治疗偏头痛的机制尚不清楚。本研究利用硝酸甘油诱导大鼠偏头痛模型, 观察六经头痛片止痛效果, 并探索其可能的作用机制。

## 1 材料

### 1.1 仪器

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)。

### 1.2 药品与试剂

六经头痛片 (批号 DK12444), 天津中新药业集团股份有限公司隆顺榕制药厂提供; 芬必得 (酚咖片, 批号 15020192), 中美史克制药公司; 正天丸 (批号 1503005H), 华润三九医药股份有限公司; 硝酸甘油 (批号 20150807), 北京益民药业有限公司; 降钙素基因相关肽 (CGRP) ELISA 试剂盒 (批号 U04010254)、5-羟色胺 (5-HT) ELISA 试剂盒 (批号 C4890950122)、多巴胺 (DA) ELISA 试剂盒 (批号 T16010252)、去甲肾上腺素 (NE) ELISA 试剂盒 (批号 U27016369)、 $\beta$ -内啡肽 ( $\beta$ -EP) ELISA 试剂盒 (批号 C1173950121) 均购自 Cusabio 公司; 内皮素 (ET) ELISA 试剂盒 (批号 335325), 购自 R&D 公司; 一氧化氮 (NO) 试剂盒 (批号 20160111)、一氧化氮合酶 (NOS) 试剂盒 (批号 20160120), 购自南京建成生物工程研究所。

### 1.3 动物

SPF 级 SD 大鼠, 体质量 180~200 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 许可证号 SCXK (京) 2012-0001, 动物质量合格证编号 11400700130941。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 °C, 湿度 40%~70%, 12 h 明暗光照, 每小时不少于 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。

## 2 方法

### 2.1 偏头痛模型制备、分组及给药

选用 60 只 SD 雄性大鼠, 体质量 180~200 g, 随机分为 6 组, 即对照组, 模型组, 六经头痛片低、高剂量 (0.7、1.4 g/kg) 组, 正天丸 (3.0 g/kg) 组, 芬必得 (0.025 g/kg) 组, 每组 10 只, 各组均连续 ig 给药 3 d, 每天 1 次, 末次给药后 30 min, 除对照组外, 其余各组大鼠 sc 硝酸甘油注射液 10 mg/kg, 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, 分别计算搔头潜伏期延长率和搔头次数抑制率。

搔头潜伏期延长率 = (给药组搔头潜伏期 - 模型组搔头潜伏期) / 模型组搔头潜伏期

搔头次数抑制率 = (模型组搔头次数 - 给药组搔头次数) / 模型组搔头次数

### 2.2 指标测定

偏头痛指标记录后, 各组大鼠 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, -20 °C 保存备用; 同时迅速分离脑组织, -20 °C 保存备用。脑组织临用前解冻, 各组大鼠取相同部位脑组织, 用生理盐水制备 10% 匀浆, 置于 -20 °C 过夜, 经过反复冻融 2 次处理破坏细胞膜后离心取上清。按试剂盒说明书分别测定脑组织上清液中 5-HT、NE、DA 水平及血清中  $\beta$ -EP、CGRP、ET、NO 水平和 NOS 活性。

### 2.3 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  $\bar{x} \pm s$  描述。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 对实验性偏头痛模型大鼠搔头反应的影响

结果 (表 1) 显示, 模型组大鼠在 sc 硝酸甘油注射液后 1~3 min 即出现频繁搔头。与模型组比较, 六经头痛片 (1.4、0.7 g/kg) 能够明显延长搔头反应的潜伏期 ( $P < 0.01$ ), 潜伏期延长率最高可达 201.9%; 能够显著减少偏头痛模型大鼠的搔头次数 ( $P < 0.001$ ), 并呈剂量相关性, 搔头次数抑制率最高可达 75.7%。与模型组比较, 正天丸 (3.0 g/kg) 能够明显延长搔头反应的潜伏期 ( $P < 0.05$ ), 潜伏期延长率可

表 1 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 1 Effects of LTT on scratching response of rats with experimental migraine ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量	搔头潜伏期/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
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
芬必得	0.025	9.48 ± 4.86**	259.0	8.7 ± 9.8**	60.1

与模型组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$  vs model group

达 51.1%; 能够显著减少偏头痛模型大鼠的搔头次数 ( $P < 0.001$ ), 搔头次数抑制率可达 77.1%。与模型组比较, 芬必得 (0.025 g/kg) 能够明显延长搔头反应的潜伏期 ( $P < 0.01$ ), 延长率可达 259.0%; 且能够显著减少偏头痛模型大鼠的搔头次数 ( $P < 0.01$ ), 搔头次数抑制率可达 60.1%。

### 3.2 对偏头痛模型大鼠血清中 $\beta$ -EP、CGRP、ET、NO、NOS 及脑组织中单胺类神经递质的影响

结果 (表 2、3) 显示, 与对照组比较, 模型组大鼠血清  $\beta$ -EP、ET 及脑内 NE 水平显著降低 ( $P < 0.05$ 、0.001), 血清中 CGRP、NO、NOS 水平显著升高 ( $P < 0.05$ 、0.01、0.001); 与模型组比较, 六经头痛片 (1.4 g/kg) 可显著升高大鼠血清  $\beta$ -EP、ET 及

脑内 DA 水平 ( $P < 0.05$ 、0.01、0.001), 显著降低血清中 CGRP、NO 水平及 NOS 活性 ( $P < 0.05$ ), 对脑内 5-HT、NE 水平基本无影响; 六经头痛片 (0.7 g/kg) 可显著升高大鼠血清  $\beta$ -EP、ET 及脑内 DA 水平 ( $P < 0.05$ 、0.01), 显著降低血清 NOS 活性 ( $P < 0.05$ ), 降低血清 CGRP 水平, 对脑内 5-HT、NE 水平基本无影响。与模型组比较, 正天丸可显著升高血清中  $\beta$ -EP、ET 水平 ( $P < 0.05$ 、0.01), 显著降低血清中 NOS 活性 ( $P < 0.001$ ), 对血清 CGRP、NO 及脑内 5-HT、NE 基本无影响; 与模型组比较, 芬必得可显著升高血清  $\beta$ -EP、脑内 5-HT 及 NE 水平 ( $P < 0.05$ 、0.001), 显著降低血清 NO、NOS 活性 ( $P < 0.01$ 、0.001), 对血清 CGRP、ET 及脑内 DA 水平基本无影响。

表 2 六经头痛片对偏头痛模型大鼠血清  $\beta$ -EP、CGRP、ET、NO 水平及 NOS 活性的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Effects of LTT on levels of  $\beta$ -EP, CGRP, ET, NO and activity of NOS in serum of rats with experimental migraine ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	$\beta$ -EP/(pg·mL <sup>-1</sup> )	CGRP/(pg·mL <sup>-1</sup> )	ET/(pg·mL <sup>-1</sup> )	NO/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	NOS/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )
对照	—	337.7 ± 53.0	73.61 ± 8.51	1.155 ± 0.267	53.16 ± 13.51	42.35 ± 4.14
模型	—	237.0 ± 38.5 $\Delta\Delta\Delta$	84.83 ± 8.39 $\Delta\Delta$	0.867 ± 0.237 $\Delta$	129.82 ± 17.45 $\Delta\Delta\Delta$	46.10 ± 2.83 $\Delta$
六经头痛片	1.4	297.0 ± 43.2**	75.63 ± 10.11*	1.059 ± 0.134*	113.84 ± 15.09*	42.82 ± 3.71*
	0.7	277.0 ± 41.6*	76.19 ± 13.64	1.208 ± 0.192**	130.58 ± 18.18	42.89 ± 2.29*
正天丸	3.0	289.2 ± 42.1**	72.37 ± 20.12	1.085 ± 0.216*	127.21 ± 7.32	37.13 ± 4.85***
芬必得	0.025	282.5 ± 44.0*	91.54 ± 6.95	1.128 ± 0.416	102.89 ± 13.30**	33.82 ± 1.65***

与对照组比较:  $\Delta P < 0.05$   $\Delta\Delta P < 0.01$   $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$ ; 与模型组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$ , 下表同

$\Delta P < 0.05$   $\Delta\Delta P < 0.01$   $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$  vs control group; \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$  vs model group, same as below

表 3 六经头痛片对偏头痛模型大鼠脑组织中 NE、5-HT 及 DA 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 3 Effects of LTT on levels of NE, 5-HT, and DA in brain tissue of rats with experimental migraine ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	NE/(pg·mL <sup>-1</sup> )	5-HT/(ng·mL <sup>-1</sup> )	DA/(ng·mL <sup>-1</sup> )
对照	—	114.66 ± 40.73	2.611 ± 1.020	4.949 ± 0.824
模型	—	73.13 ± 30.84 $\Delta$	2.076 ± 0.360	4.301 ± 0.711
六经头痛片	1.4	67.51 ± 21.93	1.881 ± 0.287	6.378 ± 1.016***
	0.7	67.59 ± 25.12	1.977 ± 0.355	5.250 ± 1.032*
正天丸	3.0	109.05 ± 44.60	2.345 ± 0.412	4.006 ± 0.604
芬必得	0.025	132.43 ± 29.74***	2.408 ± 0.308*	4.165 ± 0.615

#### 4 讨论

偏头痛的发病原因尚不明确,关于偏头痛的发生机制医学界至今尚无定论。血管源学说认为颅内动脉收缩引起先兆,然后颅外血管扩张,血管周围组织产生血管活性物质,导致无菌性炎症而诱发头痛。该学说可以很好地解释偏头痛各期的临床特点。1990年 Olsen<sup>[2]</sup>进一步发展了血管源学说,提出先兆型和无先兆型偏头痛是血管痉挛程度不同的同一疾病。同年, Moskowitz<sup>[3]</sup>提出偏头痛的三叉神经血管学说,该学说主要与三叉神经的激活以及中枢内源性镇痛系统功能失调有关。张晓霞等<sup>[4]</sup>的临床研究发现,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。在“方剂关键科学问题的基础研究”课题中,我国学者提出了偏头痛病机为“神经-血管-血液”系统紊乱的假说。综上,李佳川等<sup>[5]</sup>提出偏头痛药效的研究应在如下方面开展:(1)神经方面:影响神经递质、神经肽,缓解神经源性炎症的发生;(2)血管方面:阻止血管痉挛,增加脑血流量,改善脑部微循环;(3)血液方面:改善血液流变学,抗血小板聚集,减少 5-HT 释放;(4)镇痛方面:提高机体痛阈,缓解或预防头痛发生。

ET 是至今为止发现的体内最强的血管收缩因子,广泛分布于中枢神经系统和血管内皮细胞中<sup>[6]</sup>。CGRP 具有强烈的扩张血管作用,能促毛细血管通透性,参与神经源性炎症的产生,由此刺激三叉颈复合体,将上述信息传至丘脑和皮质产生疼痛感<sup>[7]</sup>。CGRP 释放和由此产生的神经性炎症被认为是偏头痛的病理生理基础。CGRP 在偏头痛发病中的重要作用也已经广泛得到临床和实验研究结果的支持<sup>[8-11]</sup>。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<sup>[12]</sup>。NO 还可促进外周伤害性冲动向丘脑及皮质的传递而加重疼痛<sup>[13-14]</sup>。六经头痛片可以显著降低血清中扩张血管因子 CGRP、NO 水平,抑制 NOS 的活性,升高血清中血管收缩因子 ET 的量,说明六经头痛片具有强烈的缩血管作用。研究表明大多数偏头痛的症状可以由多巴胺能神经元的刺激引起<sup>[15]</sup>,且偏头痛患者存在多巴胺受体的高敏感性。邓玉等<sup>[16]</sup>认为多巴胺能神经元参与偏头痛的发生,并在偏头痛的发展中起到一定的保护作用。六经头痛片可以显著增加脑内 DA 的量或许可以佐证 DA 在偏头痛中的保护性角色。

Fattes 等<sup>[17]</sup>认为,内源性阿片肽缺乏,可造成头痛病人中枢阿片受体数目和结合活性的改变。如果阿片肽缺乏造成内源性阿片系统敏感性增加,稳态紊乱,痛阈降低,致头痛容易发作<sup>[18-19]</sup>。 $\beta$ -EP 是体内镇痛系统的主要递质,能抑制从初级感觉神经元至脊髓和三叉神经的疼痛传递。随着缺血和反应性充血的发生,临床表现为搏动性头痛偏头痛的不同类型(典型偏头痛与普通偏头痛)、不同时期(发作期与间歇期)病人,对疼痛缺乏正常的调节反应<sup>[20-21]</sup>,血浆  $\beta$ -EP 水平明显降低<sup>[22-24]</sup>,发作期与发作末期较间歇期更低<sup>[25]</sup>,且  $\beta$ -EP 水平的进行性降低与头痛症状的进行性恶化相平行<sup>[19]</sup>。从实验结果来看,六经头痛片高剂量组可显著升高血清  $\beta$ -EP 的量,增强中枢镇痛作用。

综上所述,六经头痛片对硝酸甘油诱导的大鼠偏头痛模型有明显的镇痛作用,六经头痛片可以上调由硝酸甘油诱导的  $\beta$ -EP、ET、DA 异常减少的水平,下调由硝酸甘油诱导的 CGRP、NO、NOS 异常升高的水平,这种作用的综合结果可以遏制偏头痛发病过程中一系列级联反应的恶性循环,抑制伤害性痛觉信息的传递,使机体趋于生理状态下的平衡水平,从而发挥抗偏头痛的作用。

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] Olsen T S. Migraine with and without aura: The same disease due to cerebral vasospasm of different intensity a hypothesis based on CBF studies during migraine [J]. *Headache*, 1990, 30(5): 269-272.
- [3] Moskowitz M A. Basic mechanisms in vascular headache [J]. *Neurol Clin North Am*, 1990, 8(4): 801-815.
- [4] 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.
- [5] 李佳川,孟宪丽,张 艺.中药防治偏头痛的药效研究思路探讨 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(5): 165-167.
- [6] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial [J]. *Nature*, 1988, 322(6163): 411-415.
- [7] 王玉洁,付 峻,藜慕慧,等.偏头痛 [J]. 国外医学:脑血管疾病分册, 2004, 12(1): 19.
- [8] Goadsby P J, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache [J]. *Ann Neurol*, 1990, 28(2): 183-187.

- [9] Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, *et al.* Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks [J]. *Pain*, 2000, 86(1/2): 133-138.
- [10] Durham P L, Russo A F. New insights into molecular actions of serotonergic antimigraine drugs [J]. *Pharmacol Ther*, 2002, 94(1/2): 77-92.
- [11] Brain S D, Poyner D R, Hill R G. CGRP receptors: A headache to study, but will antagonists prove therapeutic in migraine [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2002, 23(2): 51-53.
- [12] 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.
- [13] Bredt D S, Snyder S H. Nitric oxide, a novel neuronal messenger [J]. *Neuron*, 1992, 8(1): 3-11.
- [14] Faraci F M. Role of nitric oxide in regulation of basilar artery tone *in vivo* [J]. *Am J Physiol*, 1990, 259(4 Pt 2): 1216-1221.
- [15] D'Andrea G, D'Amico D, Bussone G, *et al.* The role of tyrosine metabolism in the pathogenesis of chronic migraine [J]. *Cephal: an Int J Head*, 2013, 33(11): 932-937.
- [16] 邓玉, 陈强, 孔敏露, 等. 偏头痛的多巴胺机制研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(3): 210-213.
- [17] Fettes I, Gawel M, Kuzniak S, *et al.* Endorphin levels in headache syndromes [J]. *Headache*, 1985, 25(1): 37-39.
- [18] Nappi G, Facchinetti F, Martignoni E, *et al.* Endorphin patterns within the headache spectrum disorders [J]. *Cephalgia*, 1985, 5(Suppl 2): 201-210.
- [19] Genazzani A R, Nappi G, Facchinetti F, *et al.* Progressive impairment of CSF  $\beta$ -EP levels in migraine sufferers [J]. *Pain*, 1984, 18(2): 127-133.
- [20] Pinessit I, Piazza D, Vaula G, *et al.* Plasma beta-endorphin and caffeine consumption in chronic hemicranias [J]. *Minerva-Med*, 1990, 81(10): 691-695.
- [21] Mosnaim A D, Diamond S, Wolf M E, *et al.* Endogenous opioid-like peptides in headache. An overview [J]. *Headache*, 1989, 29(6): 368-372.
- [22] Facchinetti F, Martignoni E, Gallai V, *et al.* Neuroendocrine evaluation of central opiate activity in primary headache disorders [J]. *Pain*, 1988, 34(1): 29-33.
- [23] 吴宣富, 田时雨, 田新良. 偏头痛患者 $\beta$ -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.
- [24] Nappi G, Facchinetti F, Martignoni E, *et al.* Plasma and CSF endorphin levels in primary and symptomatic headaches [J]. *Headache*, 1985, 25(3): 141-144.
- [25] Anselmi B, Tarquini R, Panconesi A, *et al.* Serum beta-endorphin increase after intravenous histamine treatment of chronic daily headache [J]. *Recenti Prog Med*, 1997, 88(7/8): 321-324.