

## 川芎及其方剂抗偏头痛的药理学研究进展

彭涛<sup>1</sup>, 张慧<sup>2</sup>, 杨一帆<sup>2</sup>, 陈灼<sup>1</sup>, 马建福<sup>1</sup>, 闫咏梅<sup>2\*</sup>

1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046

2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000

**摘要:** 偏头痛是一种以发作性偏侧头痛为主要特征的神经系统疾病, 其发病机制复杂, 病情迁延难愈, 具有高发病率、高致残率等特点, 给患者和社会带来巨大负担, 目前西医以预防性治疗和对症治疗为主, 且存在诸多不良反应, 而中医药在偏头痛的治疗上具有明显优势, 川芎 *Chuanxiong Rhizoma* 作为治疗偏头痛的常用药物, 临床上疗效显著。其治疗偏头痛的机制可能与调节血管收缩因子、调控五羟色胺及多巴胺等神经递质、调节内源性物质代谢、调控过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 、细胞黏附分子、核因子- $\kappa$ B 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路等有关, 通过对川芎活性成分、药对、中药复方等抗偏头痛的相关基础研究 with 临床研究进展进行归纳总结, 为川芎在治疗偏头痛的临床应用方面提供参考。

**关键词:** 偏头痛; 川芎; 方剂; 川芎嗪; 阿魏酸; 藁本内酯; 洋川芎内脂

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)03-1004-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.03.030

## Research progress on *Chuanxiong Rhizoma* and its prescription compatibility in treatment of migraine

PENG Tao<sup>1</sup>, ZHANG Hui<sup>2</sup>, YANG Yifan<sup>2</sup>, CHEN Zhuo<sup>1</sup>, MA Jianfu<sup>1</sup>, YAN Yongmei<sup>2</sup>

1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

**Abstract:** Migraine is a neurological disease mainly characterized by episodic lateral headache, its pathogenesis is complex, with long courses and low cure rate, with high morbidity and high disability rate, which brings a huge burden to the patients and the society. At present, western medicine is based on the preventive treatment and symptomatic treatment, with lots of adverse reactions; While Chinese medicine has obvious advantages in the treatment of migraine. *Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma)* as a commonly used drug for the treatment of migraine has remarkable clinical efficacy. Its mechanism of migraine treatment may be related to the regulation of vasoconstrictor factors, the regulation of neurotransmitters such as serotonin and dopamine, the regulation of endogenous substance metabolism, the regulation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , cell adhesion molecules, nuclear factor- $\kappa$ B and mitogen-activated protein kinase signaling pathway, etc. By summarizing the progress of the basic research and clinical studies on the active ingredients, pairs of medicines, and Chinese herbal medicine prescriptions of *Chuanxiong Rhizoma*, aiming to provide a reference for the clinical application of *Chuanxiong Rhizoma* in the treatment of migraine.

**Key words:** migraine; *Chuanxiong Rhizoma*; formulas; tetramethylpyrazine; ferulic acid; ligustilide; senkyunolides

偏头痛是临床上常见的一种原发性头痛, 以偏侧头痛, 呈发作性、中重度、搏动样头痛为临床表现, 其发病率、致残率逐年增高<sup>[1]</sup>, 已成为目前世界上第3大流行疾病, 第2大致残性神经系统疾病<sup>[2-3]</sup>,

流行病学研究发现 18~44 岁人群中偏头痛患病率最高, 女性比男性更容易患偏头痛<sup>[4]</sup>, 并且其中每年有 3%的发作性偏头痛患者转为慢性偏头痛<sup>[5]</sup>, 给患者及社会造成沉重的经济负担。

收稿日期: 2023-08-26

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2018SF-297); 中国中医科学院中医药循证能力建设项目(2019XZZX-NB010); 陕西省教育厅重点科学研究计划项目(21JS006)

作者简介: 彭涛, 硕士研究生, 研究方向为脑血管病的临床与实验。E-mail: 1596915306@qq.com

\*通信作者: 闫咏梅, 岐黄学者, 主任医师, 博士生导师, 从事脑血管病的临床与实验研究。E-mail: 13609216551@163.com

作为一种复杂的神经系统疾病,目前偏头痛的发病机制尚不明确,其发病假说有血管学说、皮质扩散抑制学说、三叉神经血管反射学说、炎症介质学说、中枢神经系统学说和遗传等学说<sup>[5]</sup>。其中中枢神经系统学说成为近年来研究的重点,认为脑结构和功能的改变是偏头痛发生的可能原因,偏头痛患者脑干、白质和灰质的形态和体积发生异常改变,且在发作时存在异常神经信号传导,但该研究结果仅停留在统计学层面,仍需进一步研究证实<sup>[6]</sup>。近年来发现肠道微生物、小胶质细胞介导的中枢敏化也参与了偏头痛的发病机制<sup>[7-8]</sup>。目前偏头痛的治疗主要有非特异性止痛药如非甾体抗炎药和阿片类药物,及特异性药物如麦角类制剂和曲普坦类药物<sup>[9]</sup>。这些药物作用靶点明确、起效时间快,能迅速缓解症状、稳定病情;但偏头痛具有家族发病倾向,存在较大个体差异,部分患者对治疗不敏感,且长期服用易出现头晕、胃肠道反应、神经系统症状等不良反应,安全性值得考量<sup>[10]</sup>,加之我国患者对该病的知晓率低、就诊率低,过度依赖镇痛药物可能导致药物过度性头痛的发生,增加治疗难度和患者的经济负担。大量临床实践及研究表明,中医药治疗偏头痛疗效确切,具有多靶点、多途径的作用特点,网状 Meta 分析显示推拿、针刺等结合中药方案在降低头痛发作频率、发作次数上具有显著优势<sup>[11]</sup>。

川芎 *Chuanxiong Rhizoma* 为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎<sup>[12]</sup>,现代药理研究发现,其主要化学成分为挥发油类、生物碱类、多糖类等<sup>[13]</sup>,具有抗炎镇痛、抗氧化、抗凝血、抗抑郁等药理作用<sup>[14]</sup>。川芎治疗头痛及其他神经系统疾病在古籍中多有论述,中医称之为血中气药、气中血药,具有行气活血、疏风止痛之功<sup>[13]</sup>,川芎单药及其复方在偏头痛治疗上效果显著,临床多有报道<sup>[15-16]</sup>,本文从川芎单体化学成分、提取物、药对及方剂治疗偏头痛的相关实验及临床研究进展进行总结,为川芎治疗偏头痛的临床和基础研究提供更全面的数据支撑和参考。

## 1 川芎单体成分抗偏头痛

川芎化学成分丰富,其中苯酞类化合物是挥发油中的主要成分,包括藁本内酯、洋川芎内酯 A、H、I、和欧当归内酯 A 等多种化合物;川芎中生物碱类化合物多为小分子化合物,主要有川芎嗪、腺嘌呤、尿嘧啶、胆碱、三甲胺、黑麦草碱、腺苷等,

这些成分含量相对较低<sup>[17-18]</sup>;酚酸和有机酸类是川芎的又一重要活性成分<sup>[14]</sup>,包括阿魏酸、瑟丹酸、香草醛、香草酸、棕榈酸、亚油酸、对羟基苯甲酸、大黄酚、绿原酸、咖啡酸、原儿茶酸等;多糖类化合物包括葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、半乳糖醛酸、甘露糖及鼠李糖等<sup>[19]</sup>,此外,川芎中还含有萜烯类、苷类化合物等成分。在这些成分中,川芎嗪、阿魏酸、洋川芎内酯、藁本内酯在偏头痛的治疗和研究中具有广泛应用。

### 1.1 川芎嗪

川芎嗪是川芎抗偏头痛的重要成分,也是川芎嗪注射液的主要指标性成分。马琳等<sup>[20]</sup>选取 84 例偏头痛患者观察穴位注射川芎嗪注射液治疗偏头痛的治疗效果,结果总有效率为 95.24%,表明川芎嗪注射液在偏头痛的治疗上疗效确切。张国明等<sup>[21]</sup>选取偏头痛患者 626 例,随机分为观察组 ( $n=316$ ) 和对照组 ( $n=310$ ),对照组采取盐酸氟桂利嗪治疗,观察组在对照组治疗的基础上,加用川芎嗪注射液治疗,结果发现观察组治疗总有效率显著高于对照组,由此可见川芎嗪注射液联合盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛疗效安全可靠。

此外,川芎嗪不仅能够作用于三磷酸腺苷受体-离子通道复合体产生变构效应,调节与疼痛传导有关的背根神经节 P2X3 受体的 N 端磷酸化<sup>[22-23]</sup>,还能通过下调偏头痛大鼠三叉神经血管系统中瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, TRPV1) 的表达<sup>[24]</sup>,发挥治疗偏头痛的作用。

### 1.2 阿魏酸

阿魏酸是桂皮酸的衍生物,在植物中主要与低聚糖、多胺、脂类和多糖形成结合体而存在,即阿魏酸钠和阿魏酸酯。阿魏酸钠属于有机酚酸类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、抗血小板聚集、抗血栓形成、免疫调节等作用<sup>[25]</sup>。研究发现,阿魏酸能够通过抑制 P 物质、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 等表达,改善微循环和血管平滑肌痉挛,抑制血小板过度激活<sup>[26]</sup>,还能通过调控过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ 、细胞黏附分子和核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路发挥抗炎作用<sup>[27-28]</sup>。临床研究发现,阿魏酸可显著改善偏头痛患者的脑血流异常指标<sup>[29]</sup>,相较氟桂利嗪,阿魏酸在减少偏头

痛发作频率和严重程度作用更持久<sup>[30]</sup>,但仍需要更多大样本的临床研究进一步验证。

### 1.3 洋川芎内脂和藁本内酯

洋川芎内脂和藁本内酯同属于苯酞类化合物,均具有显著的抗偏头痛活性,但目前对二者的研究多偏向于基础和药理学研究,临床研究报道较少。其中洋川芎内酯 A、H、I 是重点研究对象,洋川芎内酯 I 被证实不仅能够抑制 NF-κB 通路发挥抗炎作用,还能通过调节一氧化氮、CGRP 水平等发挥抗偏头痛作用<sup>[31]</sup>。研究发现洋川芎内酯 A 可舒张模型鼠离体主动脉血管,并能抑制前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)、苯肾上腺素、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 等诱导的血管收缩<sup>[32]</sup>。

罗艳艳<sup>[33]</sup>通过体外研究发现,洋川芎内酯 H 能够抑制 1-甲基-4-苯基-吡啶离子诱导大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞后导致的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 丧失和活性氧水平的增加,还能下调磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶、p-p38 的表达,通过 MAPK 和线粒体凋亡途径发挥神经保护作用。藁本内酯具有相对分子质量小、生物利用度高、易于通过血脑屏障等优点<sup>[34]</sup>,能够通过促进紧密连接蛋白的基因和蛋白质表达,抑制缺氧诱导因子-1α (hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α) 血管内皮生长因子通路和水通道蛋白 4 来调节血脑屏障的通透性,从而发挥治疗偏头痛的作用<sup>[35-36]</sup>。具体作用机制见图 1。

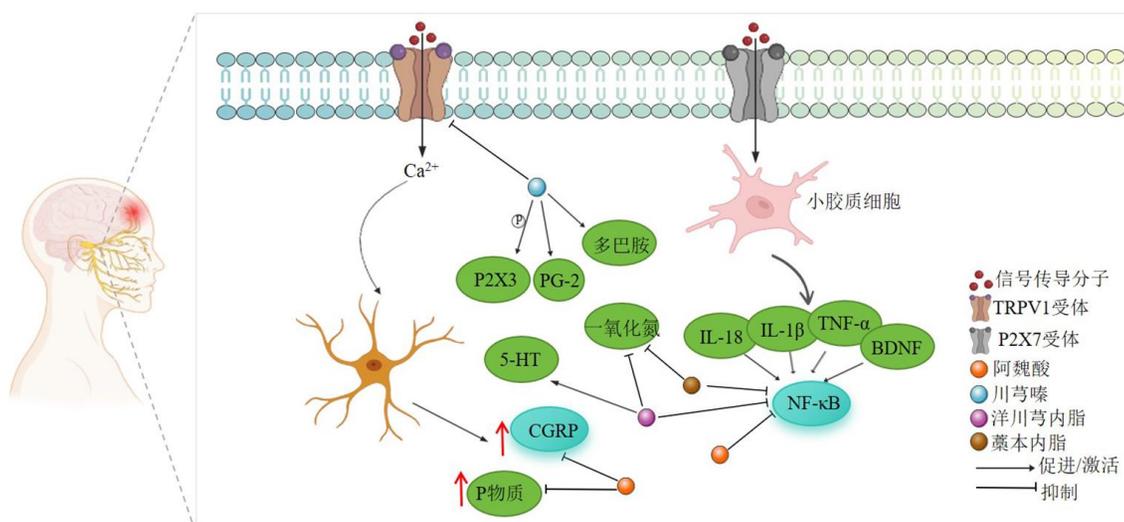


图 1 川芎抗偏头痛的作用机制

Fig. 1 Mechanism of action of *Chuanxiong Rhizoma* against migraine

## 2 川芎提取物抗偏头痛

川芎提取物是将川芎粗粉经乙醇回流提取,再分别用蒸馏水、乙醇洗脱后真空干燥而成。

李亚杰<sup>[37]</sup>采用血瘀模型、肠系膜微循环障碍模型及偏头痛模型,从不同层面等揭示川芎提取物的活血镇痛和治疗偏头痛的潜在机制。结果发现,川芎能够显著降低全血黏度和全血高切相对指数等血液流变学指标,且川芎提取物各剂量组造模后微动脉和微静脉流速均较模型组有加快趋势,血管痉挛恢复时间均较模型组减少,是其活血化瘀功效的充分体现;醋酸扭体实验发现,给药 180 min 后,川芎提取物 13.3、26.7 mg/kg 组痛阈值较模型组升高;与模型组比较,川芎提取物各剂量组扭体次数均减少,其中川芎 26.7、54.3 mg/kg 组减少明显;进一步通过偏头痛动物模型研究表明,川芎提取物能通

过调控 5-HT、多巴胺等神经递质含量发挥对偏头痛的治疗作用。

## 3 川芎药对及复方抗偏头痛

中药配伍是在中医理论指导下,将 2 种或 2 种以上的中药进行组合使用的一种用药方式,经配伍后达到增效、减毒的作用,实现疾病救治的目的<sup>[38]</sup>,川芎通过与天麻、白芷、白芍、当归等中药组成药对配伍,形成复方,在偏头痛的治疗上具有良好的效果。

### 3.1 川芎-天麻配伍

川芎-天麻是临床治疗偏头痛的常见药对,天麻的主要成分为天麻素,经口服后在体内代谢转化为天麻苷元,亦是神经系统疾病的高频用药之一,二者配伍使用可协同增效。研究发现川芎-天麻醇提物组可通过调节血清及脑组织中 CGRP、一氧化氮合

酶 (nitric oxide synthase, NOS)、多巴胺、一氧化氮、内皮素、血栓素 B2 等血管舒缩因子和活性物质含量, 保护血管壁弹性和舒张功能<sup>[39-40]</sup>; 周本宏等<sup>[41]</sup>发现天麻-川芎药对可从氨基酸代谢和三羧酸循环对偏头痛大鼠尿液内源性物质代谢产生影响。同时研究发现, 与单用川芎相比, 川芎-天麻配伍后有协同增效之功, 不仅能提高川芎中川芎嗪、阿魏酸脑组织吸收程度, 延长作用时间, 减缓消除速率, 增加蓄积, 其作用强度呈剂量相关性<sup>[42]</sup>, 还能显著延长天麻素、天麻苷元在血中的滞留时间和半衰期, 增加天麻苷元在脑中的生物利用度及滞留时间, 减缓消除速率, 发挥协同效应<sup>[43-44]</sup>。进一步研究发现二者的作用效果存在着明显的剂量关系。陈莹等<sup>[45]</sup>发现川芎-天麻 1:4 对偏头痛大鼠和小鼠的镇静、镇痛作用效果最佳。药效学和药动学研究均表明, 川芎-天麻 1:4 治疗肝阳上亢偏头痛大鼠模型时效果最佳<sup>[46-47]</sup>, 而用于血瘀型偏头痛大鼠时, 川芎-天麻 4:1 疗效最好<sup>[48-49]</sup>。王强等<sup>[50]</sup>研究发现川芎-天麻 4:3 为最佳比例, 与前述研究存在一定差异, 可能与给药剂量、研究角度存在差异有关。

芎麻汤源于《圣济总录》的大芎丸,《本草纲目》称之为天麻丸,至《医宗金鉴》将丸剂改为汤剂,定名“芎麻汤”。该方由川芎 1 钱、天麻 2 钱组成,主治偏正头痛、头风眩晕、目系眩急、身体拘倦<sup>[51]</sup>,在临床偏头痛的治疗上具有广泛的应用。金玉华等<sup>[52]</sup>将 104 名偏头痛患者分为观察组和对照组,对照组采用常规化学药治疗,观察组采用口服芎麻汤剂治疗,通过对比头痛发作次数及血清学指标发现,芎麻汤可更好地缓解偏头痛患者的临床症状,其机制可能与改善血管内皮功能有关。刘顶鼎等<sup>[53-55]</sup>对芎麻汤抗偏头痛的作用机制进行了广泛而深入的研究。研究发现 CGRP-降钙素受体样受体 (calcitonin receptor-like receptor, CRLR) /受体活性修饰蛋白 1 (receptor activity-modifying protein 1, RAMP1) 信号通路是芎麻汤中抗偏头痛的重要通路,可通过下调偏头痛模型大鼠三叉神经颈髓复合体 (trigemino-cervical complex, TCC) 内 TRPV1、CGRP、CRLR、RAMP1 的 mRNA 及蛋白相对表达,抑制 TRPV1-CGRP/CGRP-R 通路的活化发挥抗偏头痛作用;此外还发现醋酸乙酯和正丁醇部位是芎麻汤的重要药效活性部位<sup>[56]</sup>,不仅能够通过降低组织和外周血中 5-HT、一氧化氮含量<sup>[57-58]</sup>,还能抑制 NF- $\kappa$ B 表达和诱导型 NOS 和其他促炎因子的激活<sup>[51]</sup>,缓解

偏头痛大鼠行为学症状。内皮素是目前所知最强的血管收缩剂,可引起各种血管收缩,也是偏头痛发生的重要诱因。郭倩瑶等<sup>[59]</sup>通过 ig 芎麻汤提取液于硝酸甘油诱导的偏头痛大鼠,结果发现内皮素和 5-HT 含量较模型组降低,且芎麻汤与布洛芬联用后,对于利血平所致小鼠偏头痛疗效更佳<sup>[60]</sup>。

大川芎方源于刘完素《宣明论方》卷二,由川芎、天麻 2 味中药组成,具有活血化瘀、平肝熄风之功效,已为治疗偏头痛的经典复方,在此基础上已开发出多种中成药用于偏头痛的治疗,常见的如天舒胶囊、天舒片、天舒滴丸等<sup>[61]</sup>。王利军等<sup>[62]</sup>发现,天舒胶囊联合舒马普坦治疗后,偏头痛患者治疗组证候评分、匹兹堡睡眠质量指数评分、视觉模拟评分 (visual analog scale, VAS) 等量表评分显著低于对照组。杨志华等<sup>[63]</sup>在观察天舒胶囊联合盐酸氟桂利嗪对偏头痛患者的治疗效果时发现,与单用相比,二者联用治疗不仅能够缓解患者的头痛症状,还能够改善脑血流速度,且不良反应少。李利寻等<sup>[64]</sup>通过系统评价天舒胶囊治疗头痛的疗效与安全性,结果表明,与化学药常规治疗相比,天舒胶囊联合化学药常规治疗紧张型头痛和血管神经性头痛存在一定优势。此外基础研究发现,大川芎方可通过抑制三叉神经核的 NOS、P 物质和 CGRP 激活,上调脑组织中 5-HT 的表达<sup>[65-66]</sup>;降低血浆中 CGRP、内皮素水平,抑制脑血管异常扩张和血小板活化<sup>[67]</sup>;干预氨基酸合成和代谢通路<sup>[68-69]</sup>,调节脂肪酸生物合成<sup>[70]</sup>,发挥治疗偏头痛的作用;通过网络药理学挖掘其作用靶点及相关通路发现,大川芎方有中主要活性成分 16 个,作用蛋白靶点 18 个,抑制神经源性炎症和神经递质的产生;降低硬脑膜血管感受器对伤害性信息的增敏化;对抗皮层扩布性抑制的发生和传播,可能是抗偏头痛的具体作用机制<sup>[71]</sup>,进一步研究发现大川芎方的具体抗炎作用可能通过抑制 NF- $\kappa$ B 途径,降低 NF- $\kappa$ B $\alpha$  抑制蛋白磷酸化、抑制 p65 表达,减少炎症介质表达有关<sup>[72]</sup>。

### 3.2 川芎-白芷配伍

白芷味辛,性温,具有解表散寒、祛风止痛之功,2 药合用可增强温经通络之功,常用于外感风寒、经络瘀滞型偏头痛<sup>[73]</sup>。行金花等<sup>[74]</sup>用川芎-白芷经鼻黏膜给药用于治疗顽固性偏头痛患者,其总有效率达到 97.62%。基础研究发现川芎-白芷提取物可下调脑组织中环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、PGE<sub>2</sub>、CGRP 的含量,显著升高脑组织

中 5-HT、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、内皮素含量来抑制偏头痛急性发作<sup>[75-76]</sup>。Wang 等<sup>[77]</sup>发现川芎-白芷煎剂能够延缓白芷中大白芷醚、DL-3-*n*-丁基邻苯二甲酸酯和川芎中膜脂醇 A 的吸收, 并加快这些物质的代谢。吴辉等<sup>[78-80]</sup>研究发现白芷、吴茱萸、川芎 3 味药单用均能改善偏头痛大鼠的行为学表现, 其机制可能与减少一氧化氮、脑啡肽分泌, 降低 CGRP、c-Fos 表达, 增加 5-HT、 $\beta$ -内啡肽 ( $\beta$ -endorphin,  $\beta$ -EP) 含量有关。于迎春<sup>[81]</sup>发现川芎-白芷联用可作用于炎症和能量代谢相关靶标和通路发挥治疗偏头痛的作用。

川芎茶调散出自宋代《太平惠民和剂局方》, 作为临床治疗偏头痛的常用方剂, 已成为指南推荐首选用药<sup>[82]</sup>, 但其药效物质基础、体内代谢过程和具体作用机制尚不明确, 目前研究主要集中在降低一氧化氮、PGE<sub>2</sub>、CGRP 水平, 升高 5-HT 含量等方面<sup>[83]</sup>。李丹丹等<sup>[84]</sup>发现超微川芎茶调散组大鼠行为学改变明显和实验结果显著优于川芎茶调口服液组, 其机制可能与降低偏头痛发作时 CGRP 含量, 升高  $\beta$ -EP 含量, 缓解神经源性炎症有关。另有研究发现其治疗偏头痛的机制可能与下调 CGRP 及内皮素-1 基因的表达, 抑制血小板聚集, 改善血小板活化和释放反应及血液流变学异常有关<sup>[85-86]</sup>。孙达等<sup>[87]</sup>以盐酸氟桂利嗪胶囊作为对照, 治疗 2 个月后发现川芎茶调散组临床疗效、VAS 评分、血清中 5-HT 及  $\beta$ -EP 表达等均优于对照组, P 物质表达低于对照组。Meta 分析显示川芎茶调散加减联合氟桂利嗪治疗, 在减缓偏头痛患者大脑前、中、后动脉血流速度及降低血液纤维蛋白原方面显著优于单纯化学药治疗, 且不良反应少<sup>[88]</sup>。网络药理学研究也表明了川芎茶调散具有多途径、多靶点的作用特点, 槲皮素、木犀草素、山柰酚等是主要活性成分, 川芎茶调散可通过磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、HIF-1、内分泌抵抗等信号通路调控偏头痛时的炎症反应、血管收缩、内分泌-神经递质代谢等生物过程<sup>[89]</sup>。

都梁丸名称的来源最早见于宋著《百一选方》<sup>[90]</sup>, 《中国药典》2020 年版中收录的都梁丸由川芎、白芷 2 味药组成, 具有祛风散寒、活血通络之功, 主治风寒之邪上犯头部、清阳之气受阻、气血凝滞引起的头痛<sup>[91]</sup>。现代药理研究表明该方具有明显镇痛作用, 此前研究表明其机制可能与调节血管活性

物质水平和 5-HT、5-羟基吲哚乙酸 (5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA)、多巴胺及 NE 等神经递质含量、抑制促炎因子表达有关<sup>[92-93]</sup>。都梁丸经改良后在临床上已经研发出多种剂型, 目前常见的有都梁软胶囊和都梁滴丸。一项多中心、双盲、随机对照的临床研究表明都梁软胶囊可能是慢性头痛患者预防性治疗的有效且耐受性良好的选择<sup>[94]</sup>; 另有报道发现都梁软胶囊联合化学药治疗能够有效调节偏头痛患者血清 5-HT、MMP9、溶血磷脂酸表达, 改善预后<sup>[95]</sup>。韩李阳等<sup>[96]</sup>发现都梁软胶囊可改善皮质扩布性抑制偏头痛大鼠皮质脑电的抑制状态, 降低刺激侧皮质 c-Fos 高表达, 下调中枢及外周血管活性神经肽 CGRP 及 P 物质的表达发挥治疗作用。张慧等<sup>[97]</sup>通过观察都梁滴丸对偏头痛大鼠行为学的影响时发现, 给药 60 min 后, 与模型组大鼠比较, 都梁滴丸 9、18、36 mg/kg 可显著减少大鼠的挠头次数, 其机制可能与降低血浆中一氧化氮、NOS 和 CGRP 水平缓解偏头痛症状有关。此外药理学实验研究发现, 都梁软胶囊可通过改善血管通透性和血液流变学等方式发挥治疗偏头痛的作用<sup>[98]</sup>。

### 3.3 川芎-白芍配伍

川芎-白芍源于《本草求真》, 川芎偏于升散, 走而不守; 白芍养血敛阴, 偏于收敛, 2 药相伍, 动静结合, 收敛并举<sup>[99]</sup>, 是活血化瘀的常用药对。有研究发现川芎-白芍 30 g : 30 g 联用可抑制偏头痛模型大鼠的痛觉敏化, 提高其温度痛阈和机械痛阈, 还可通过调控 c-Fos、cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 和 p-CREB 的表达发挥抗偏头痛的作用<sup>[100]</sup>。

散偏汤出自清代医家陈士铎所创《辨证录·头痛门》, 具有行气止痛、活血化瘀的作用, 目前临床治疗偏头痛多用原方加减, 或与化学药、针刺联合应用, 均取得不错效果<sup>[101]</sup>。刘文瑜等<sup>[102]</sup>将 136 例偏头痛患者随机分为观察组和对照组, 对照组采用散偏汤治疗, 观察组在散偏汤治疗基础上加用针刺治疗, 结果观察组总有效率、血清 5-HT 水平显著升高, 显著优于对照组, 表明针刺联合散偏汤对偏头痛患者具有较好的疗效, 其机制可能与降低血清 CGRP、NOS 等血管活性物质水平, 增加血清 5-HT 含量有关。任冬冬等<sup>[103]</sup>发现相较于对照组口服盐酸氟桂利嗪胶囊, 加味散偏汤在降低偏头痛评分、VAS 积分和血浆内皮素水平, 升高血浆 CGRP 水平方面均优于对照组, 具有显著疗效, 且不良反应少。黄

琳等<sup>[104]</sup>发现散偏汤 8.91、17.82、35.64 g/kg 均能减少大鼠挠头次数, 缩短耳红消失时间, 以中剂量组作用更为显著, 其机制可能与减少下丘脑中 5-HT 向 5-HIAA 的代谢, 升高脑组织中 5-HT 含量有关。此外研究还发现加味散偏汤还可通过降低偏头痛大鼠模型血浆中一氧化氮、NOS、CGRP、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 等的含量<sup>[105]</sup>, 抑制三叉神经脊束核神经递质 NOS1 和 CGRP 的激活, 升高外周血中 5-HT 含量和三叉神经节中前脑啡肽蛋白表达<sup>[106-107]</sup>, 从而对抗血管活性物质和神经递质的失常, 调节脑及血管功能的紊乱来发挥治疗作用。网络药理学研究发现散偏汤治疗偏头痛的潜在活性成分山柰酚、罗通定、独活素等, 能与淀粉样蛋白- $\beta$  前体、CC 趋化因子受体 5、IL-8 等基因产生相互作用, 通过调控 MAPK、PI3K/Akt、HIF-1 等信号通路对偏头痛发挥治疗作用<sup>[108]</sup>。

### 3.4 川芎-当归配伍

当归味甘而辛, 既善于补血, 又长于活血行滞止痛, 《日华子本草》曰: “治一切风, 一切血, 补一切劳, 破恶血, 养新血及主症瘕”, 与辛香升散之川芎相伍, 行中有补, 对血虚寒凝类头痛尤宜。姜维等<sup>[109]</sup>发现川芎-当归预防给药能够减少脑内 5-HT 在偏头痛发作时的消耗, 发挥收缩血管作用, 且随着川芎比例增大而作用逐渐增强; 网络药理学分析发现川芎-当归的活性成分中与抗偏头痛作用相关的核心基因靶点共 11 个, 涉及 G 蛋白偶联受体信号通路、化学突触传递、炎症反应和其他生物过程, 川芎嗪、川芎醚、阿魏酸、川芎酮 A 等是其重要生物标志物<sup>[110]</sup>, 综上, 表明川芎-当归可通过调节多个靶点和通路发挥抗偏头痛的作用。

川芎清脑颗粒由清上蠲痛汤化裁而来, 方中配以川芎、当归行血活血, 理头部之血滞, 使“血行风自灭”, 目前在临床上有着广泛的应用。一项关于川芎清脑颗粒治疗偏头痛的多中心随机对照双盲研究发现<sup>[111]</sup>, 治疗组在疼痛数字评分法、头痛月发作次数上显著低于对照组, 表明川芎清脑颗粒能够有效降低轻中度偏头痛患者的疼痛程度, 减少发作次数, 且安全性高。秦慧兵<sup>[112]</sup>将 138 例偏头痛患者分成 2 组, 对照组氟桂利嗪治疗, 研究组在对照组基础上加用川芎清脑颗粒治疗 4 周后发现, 在内皮素-1、5-HT、CGRP 含量水平指标上, 研究组改善水平均显著优于对照组; 同时 Meta 分析也表明, 川芎清脑颗粒联合化学药在提高临床疗效、改善患者生化

检测指标和症状评分方面均优于单用化学药, 且不良反应少<sup>[113]</sup>。网络药理学研究显示<sup>[114]</sup>, 川芎清脑颗粒共有 IL-6、IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等 139 个治疗偏头痛的潜在作用靶点, 还涉及神经活性配体-受体相互作用、环磷酸腺苷信号通路、HIF-1 信号通路、PI3K/Akt 信号通路等, 表明中药复方具有多成分、多靶点的作用特点和调控优势。

### 3.5 其他

川芎与其他中药配伍治疗偏头痛的研究还有很多, 如川芎与香附配伍组成芎附方, 不仅可通过调节单胺类神经递质和血管活性物质的释放缓解偏头痛症状<sup>[115]</sup>, 且 2 药合煎后, 香附还能减慢阿魏酸在体内的分布和代谢, 延长体内作用时间, 提高阿魏酸的生物利用度<sup>[116]</sup>。其他含川芎的抗偏头痛方剂还有补阳还五汤、血府逐瘀汤、川芎天麻散等, 但相关研究报道相对较少。

综上, 川芎药对联合使用可使药物不同活性成分间有机结合, 互为补充, 对有效成分的溶出和药物吸收、代谢等作用过程都会产生不同的效果, 值得进一步去发掘研究。总体而言, 目前对川芎单体、相关方剂抗偏头痛研究主要集中于经典名方, 具体机制和报道的实验检测指标大多与偏头痛的常见发病机制相关; 并且对于同一个方或药对, 如川芎-白芷、芎麻汤等, 不同研究者给药剂量往往不同, 传统中药理论历来强调功效应用, 而忽视定性定量研究, 思考可能与给药频次、研究目的、检测方法的不同密切相关。近来又有学者利用生物组学、代谢组学、网络药理学等方法, 为揭示川芎抗偏头痛方剂具体作用机制提供更多可能性, 但还需在实验和临床中进一步证实。

## 4 结语与展望

偏头痛的发病机制复杂, 目前西医以对证治疗为主, 长期用药不良反应大, 还会导致药源性头痛的发生, 而中医药以整体观念和辨证论治理论为指导原则<sup>[117]</sup>, 在偏头痛的防治中具有明显优势, 川芎作为临床治疗偏头痛中药方剂中的常用药物, 其配伍使用对外感、内伤等多种因素引起的偏头痛均有显著疗效, 且不良反应小, 易于被患者接受, 更适用于偏头痛的长期干预和治疗。

本文对包括川芎活性成分及其方剂抗偏头痛作用的相关文献报道进行总结, 发现对川芎的抗偏头痛活性成分的研究主要集中于阿魏酸、藁本内酯、洋川芎内脂、川芎嗪等单体成分上, 在川芎相关药

对、方剂的研究上也有一定的进展,但仍有以下不足:(1)基础研究主要根据现有的发病机制和学说来选择检测和评价指标,对内在机制研究不够深入,实验设计有待加强。(2)虽然现在已有许多新技术和方法应用到川芎抗偏头痛的研究中,但与中医理论联系不紧密,须知中药是在中医理论指导下实践的产物,如果能将中医归经理论<sup>[118]</sup>和药动学、药效学有机结合,运用网络药理学、中药超分子化学方法等对其治疗偏头痛的靶向成分进一步研究,更有助于研究的不断深化和更多成果的涌现。(3)川芎中某些单体活性成分活性稳定性差,如藁本内酯、洋川芎内脂 A 等,现有技术手段尚不能实现有效提取利用,限制了其研究和进一步应用。(4)川芎中不同活性成分间是否存在协同作用,目前少有研究报道,这是未来应加强的研究重点方向之一。今后还可借助网络药理学及现代组学技术从细胞、蛋白通路、转录调控等层面进行深入研究,为后续临床应用和新药开发提供理论支撑和参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 陈政宇, 陈国芳, 陈彤. 偏头痛的发病机制及治疗进展 [J]. 中华针灸电子杂志, 2020, 9(3): 96-98.
- [2] 翟庆龄, 董晓梦, 谢丹娜, 等. 偏头痛发病机制中信号传导通路相关研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(12): 1135-1137.
- [3] Silberstein S D. Migraine [J]. *Lancet*, 2004, 363(9406): 381-391.
- [4] Peters G L. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options [J]. *Am J Manag Care*, 2019, 25(2 Suppl): S23-S34.
- [5] 肖悠美. 镇脑宁胶囊联合阿魏酸钠治疗偏头痛的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(01): 41-44.
- [6] 戎茜兰, 刘璐, 方金旭, 等. 慢性偏头痛的磁共振成像研究进展 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(10): 37-41.
- [7] 常露露, 刘顶鼎, 曾贵荣, 等. 肠道微生物参与偏头痛发病机制的研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(4): 560-565.
- [8] 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.
- [9] 刘冉, 谢丹娜, 湛碧霞, 等. 作用于 5-羟色胺受体的抗偏头痛药物的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(2): 474-477.
- [10] 韩喜梅, 毛西京, 满玉红, 等. 曲坦类药物对偏头痛疗效及副作用的 Meta 分析 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2012, 18(2): 86-91.
- [11] 付勇, 董志威, 周旭, 等. 中医方案治疗偏头痛的贝叶斯网状 Meta 分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(11): 4325-4338.
- [12] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 42.
- [13] 裴科, 宁燕, 蔡皓, 等. 基于 HPLC 指纹图谱结合化学模式识别的川芎炮制前后对比研究 [J]. 中草药, 2021, 52(5): 1274-1283.
- [14] 张晓娟, 张燕丽, 左冬冬. 川芎的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2020, 37(6): 128-133.
- [15] 顾潇, 李臻阳, 商娟, 等. 天舒胶囊化学成分、药理作用和临床应用的研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2023, 54(8): 2686-2697.
- [16] 张玉玲, 陈自光, 李兴杰, 等. 川芎清脑颗粒联合托吡酯治疗偏头痛的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1709-1712.
- [17] 李芊, 吴效科. 川芎化学成分及药理作用研究新进展 [J]. 化学工程师, 2020, 34(1): 62-64.
- [18] 任伟光, 郭丽丽, 张翠英. 川芎的研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(9): 3307-3314.
- [19] 韩炜. 川芎的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(9): 1341-1349.
- [20] 马琳, 孙莉, 李秀玲. 川芎嗪注射液穴位注射治疗偏头痛 84 例临床观察 [J]. 当代医学, 2014, 20(18): 153-154.
- [21] 张国明, 邱捷. 川芎嗪注射液与盐酸氟桂利嗪联合治疗偏头痛的效果研究 [J]. 当代医学, 2015, 21(8): 135-136.
- [22] 王世龙, 林原, 唐泽耀. 川芎嗪在各类神经系统损伤中的保护作用及其机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(4): 438-442.
- [23] Gao Y, Xu C S, Liang S D, *et al.* Effect of tetramethylpyrazine on primary afferent transmission mediated by P2X3 receptor in neuropathic pain states [J]. *Brain Res Bull*, 2008, 77(1): 27-32.
- [24] 白方会, 李慧, 伍志勇, 等. 川芎嗪腹腔注射治疗大鼠偏头痛的效果及其作用机制 [J]. 山东医药, 2016, 56(15): 15-18.
- [25] 王立霞, 王枫, 陈欣, 等. 阿魏酸钠的心脑血管药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(3): 772-777.
- [26] 吴宪聪. 川芎治疗偏头痛的机理研究 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2017.
- [27] Li D, Rui Y X, Guo S D, *et al.* Ferulic acid: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and derivatives [J]. *Life Sci*, 2021, 284: 119921.
- [28] Zduńska K, Dana A, Kolodziejczak A, *et al.* Antioxidant

- properties of ferulic acid and its possible application [J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2018, 31(6): 332-336.
- [29] 李春. 阿魏酸钠治疗偏头痛的脑血流动力学研究 [J]. 中国医学文摘: 内科学, 2006(5): 443-444.
- [30] 马登海, 兰茂升. 阿魏酸钠片治疗偏头痛的疗效观察 [J]. 宁夏医学杂志, 2011, 33(11): 1047-1048.
- [31] 端木寅, 顾晨晨, 董献文, 等. 洋川芎内酯 I 对偏头痛大鼠皮层扩散性抑制的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(3): 217-221.
- [32] 张丽娟, 刘继勇, 姚翀, 等. 洋川芎内酯类化合物药理作用研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(13): 1081-1084.
- [33] 罗艳艳. 洋川芎内酯 H 的神经保护作用及其纳米粒子的制备与表征 [D]. 天津: 天津科技大学, 2019.
- [34] 武改丽, 霍志鹏, 王玉, 等. 藁本内酯神经保护作用的研究进展 [J]. 天津药学, 2022, 34(1): 72-78.
- [35] Xie Q X, Zhang L L, Xie L, *et al.* Z-ligustilide: A review of its pharmacokinetics and pharmacology [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(8): 1966-1991.
- [36] Wu S P, Wang N, Li J, *et al.* Ligustilide ameliorates the permeability of the blood-brain barrier model *in vitro* during oxygen-glucose deprivation injury through HIF/VEGF pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73(5): 316-325.
- [37] 李亚杰. 川芎提取物活血止痛作用的实验研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
- [38] 刘萍, 王平, 刘松林, 等. 基于药对探讨中药复方配伍规律的思考 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(9): 1833-1835.
- [39] 柯国韩, 王美静, 刘明平, 等. 川芎-天麻不同配比醇提取物对肝阳上亢型偏头痛大鼠的药效学研究 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(11): 2608-2610.
- [40] 程静, 章正祥, 朱红, 等. 川芎-天麻对偏头痛模型大鼠三叉神经中脑核多巴胺 D<sub>2</sub> 受体表达的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2019, 54(12): 873-875.
- [41] 周本宏, 周静, 吴丽宁, 等. 天麻-川芎对偏头痛模型大鼠尿液内源性物质代谢的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(3): 104-108.
- [42] 米雅慧, 郭思宇, 刘明平, 等. 川芎-天麻配伍对川芎中 2 种成分在大鼠脑内药动学的影响 [J]. 中成药, 2020, 42(2): 273-278.
- [43] 王强, 沈岚, 梁爽, 等. 川芎对天麻指标成分在偏头痛大鼠体内药动学的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(1): 62-69.
- [44] 赖有勤, 刘明平, 李盛青, 等. 川芎、天麻配伍对天麻中天麻素、天麻苷元在大鼠体内药动学的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(3): 331-334.
- [45] 陈莹, 刘彤, 蒙昕竹, 等. 川芎天麻伍用镇痛、镇静作用的实验研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2016, 35(6): 395-399.
- [46] 毛禹康, 苏洁贞, 刘明平, 等. 川芎-天麻不同剂量配比对大鼠肝阳上亢型偏头痛的药效学差异研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 157-160.
- [47] 黄志云. 基于微透析技术的川芎-天麻对肝阳上亢型偏头痛大鼠药效及药动学研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [48] 柯国韩, 刘明平, 韦品清, 等. 川芎-天麻不同配比在血瘀型偏头痛大鼠中的药动学行为 [J]. 中成药, 2018, 40(12): 2759-2762.
- [49] 郭思宇. 川芎-天麻不同配比在血瘀型偏头痛模型大鼠的药动学研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- [50] 王强, 沈岚, 马诗瑜, 等. 不同剂量川芎对天麻有效成分在大鼠体内的药动学影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(2): 103-109.
- [51] 刘顶鼎, 刘冬, 郭建生, 等. 芎麻汤药效部位对硝酸甘油型偏头痛大鼠血浆及三叉神经颈髓复合体中 NF- $\kappa$ B 的影响 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(12): 2893-2896.
- [52] 金玉华, 官俏兵, 陆旭东, 等. 芎麻汤加减对偏头痛患者疼痛缓解及血管内皮功能的影响 [J]. 中药材, 2019, 42(2): 439-441.
- [53] Liu D D, Chang L L, Wang J R, *et al.* Effect of Xiongmatang extract on behavioral and TRPV1-CGRP/CGRP-R pathway in rats with migraine [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 835187.
- [54] 刘顶鼎, 刘冬, 常露露, 等. 芎麻汤有效部位防治肝阳上亢兼瘀血型偏头痛的作用机制 [J]. 中国药房, 2022, 33(16): 1950-1955.
- [55] 刘顶鼎, 刘冬, 周英, 等. 芎麻汤不同提取物对新生大鼠三叉神经节神经元 TRPV1 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(9): 4380-4385.
- [56] 郭建生, 刘顶鼎, 郭倩瑶, 等. 芎麻汤治疗偏头痛的活性筛选部位抗炎及镇痛作用的研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2): 330-331.
- [57] 刘顶鼎, 郭建生, 郭倩瑶, 等. 芎麻汤药效部位干预硝酸甘油型偏头痛大鼠行为学症状、外周血及脑组织中 5-HT 的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1708-1711.
- [58] 刘顶鼎, 郭建生, 何书华, 等. 芎麻汤及其提取物对硝酸甘油型偏头痛模型行为学症状及血浆中 5-HT、NO 的影响 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(10): 2532-2534.
- [59] 郭倩瑶, 郭建生, 刘顶鼎, 等. 芎麻汤不同提取物对硝酸甘油偏头痛模型大鼠血浆 NO、CGRP、5-HT、ET 含量的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2013, 34(3): 393-396.
- [60] 徐成坤, 郭建生. 布洛芬联合芎麻汤对利血平化低 5-HT 伴局部脑血管痉挛的偏头痛模型的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(9): 940-943.

- [61] 王兴. 大川芎方药代动力学研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2002.
- [62] 王利军, 宋晓杰, 姚威, 等. 天舒胶囊联合舒马普坦治疗偏头痛的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(1): 70-73.
- [63] 杨志华, 程新峰. 天舒胶囊联合盐酸氟桂利嗪对偏头痛患者脑血流动力学的影响观察 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(16): 2392-2394.
- [64] 李利寻, 吕健, 王志飞, 等. 天舒胶囊治疗头痛的疗效与安全性系统评价 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(5): 142-148.
- [65] 刘匡一, 刘亚丽, 苏丹, 等. 大川芎方提取物对皮下注射 NTG 偏头痛大鼠模型脑组织神经递质的影响研究 [J]. 轻工科技, 2016, 32(2): 40-41.
- [66] 周明眉, 杨奎, 王一涛. 大川芎方对硝酸甘油偏头痛模型大鼠硬脑膜血管及三叉神经核 NOS、SP 和 CGRP 受体的影响 [J]. 中药药理与临床, 2009, 25(6): 9-10.
- [67] 郑琴, 魏韶锋, 伍振峰, 等. 大川芎方对偏头痛大鼠模型血浆中 CGRP 及 ET 的影响 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(4): 3-5.
- [68] 马诗瑜, 沈岚, 林晓, 等. 基于尿液代谢组学技术分析大川芎方多组分中药制剂干预急性偏头痛大鼠模型的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(18): 101-107.
- [69] Ni N, Wang Q Q, Lin X, *et al.* Studies on the mechanism of glutamate metabolism in NTG-induced migraine rats treated with DCXF [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 1324797.
- [70] Vong C T, Chen Y L, Chen Z J, *et al.* Classical prescription Dachuanxiong Formula delays nitroglycerin-induced pain response in migraine mice through reducing endothelin-1 level and regulating fatty acid biosynthesis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 288: 114992.
- [71] 袁荣高, 顾明华, 古江勇. 基于网络药理学研究大川芎方治疗偏头痛的作用机制 [J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(6): 571-576.
- [72] Liu Z K, Ng C F, Shiu H T, *et al.* A traditional Chinese formula composed of *Chuanxiong Rhizoma* and *Gastrodiae Rhizoma* (Da Chuanxiong Formula) suppresses inflammatory response in LPS-induced RAW264.7 cells through inhibition of NF- $\kappa$ B pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 196: 20-28.
- [73] 刘燕, 李春胜, 赵永烈, 等. 基于关联规则的中医药治疗偏头痛组方规律研究 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(1): 46-49.
- [74] 行金花, 安占龙. 川芎、白芷等鼻黏膜用药治疗顽固性偏头痛 84 例 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(22): 190.
- [75] 史兆春, 徐武, 万琪. 川芎、白芷萃取物下调大鼠硬脑膜 COX-2 及 PGE<sub>2</sub> 的表达 [J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(12): 2215-2219.
- [76] Li J C, Shen X F, Meng X L, *et al.* Analgesic effect and mechanism of the three TCM-herbal drug-combination Tou Feng Yu pill on treatment of migraine [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(8/9): 788-794.
- [77] Wang Q H, Yan T, Jiang W, *et al.* Simultaneous quantification of ligustilide, DL-3-n-butylphthalide and senkyunolide A in rat plasma by GC-MS and its application to comparative pharmacokinetic studies of *Rhizoma Chuanxiong* extract alone and Baizhi Chuanxiong Decoction [J]. *Biomed Chromatogr*, 2019, 33(10): e4625.
- [78] 吴辉, 陈晓光, 魏丹, 等. 白芷、吴茱萸、川芎对偏头痛大鼠血清 ENK、 $\beta$ -EP 含量及脑干组织 c-Fos 表达的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(6): 717-720.
- [79] 吴辉, 王帆, 魏丹, 等. 白芷、吴茱萸、川芎对偏头痛大鼠血清 NO、5-HT 含量及脑干组织 CGRP 表达的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20(6): 17-20.
- [80] 吴辉, 陈晓光, 苏曼莉, 等. 白芷、吴茱萸、川芎对偏头痛大鼠行为的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20(1): 20-23.
- [81] 于迎春. 川芎清脑颗粒治疗偏头痛的 Meta 分析与网络药理学研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2021.
- [82] 徐榛敏, 贾敏, 梁晓, 等. 偏头痛中医临床实践指南 (征求意见稿) [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(21): 5057-5067.
- [83] 刘美斯. 不同川芎配伍的加味川芎茶调散治疗风证偏头痛的疗效观察 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [84] 李丹丹, 姚红艳, 孙凯. 超微川芎茶调散对偏头痛模型大鼠  $\beta$ -EP、CGRP 的影响 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(3): 1-3.
- [85] 郭丰存. 加味川芎茶调散治疗偏头痛的作用机理研究 [D]. 郑州: 河南中医学院, 2015.
- [86] 王敏博. 加减川芎茶调散对频繁发作的偏头痛 (风寒上扰证) 患者 CGRP 及 ET-1 的影响 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [87] 孙达, 许保海. 川芎茶调散治疗偏头痛的疗效观察及对  $\beta$ 内啡肽、5羟色胺的影响 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(11): 2117-2119.
- [88] 刘布谷, 吴金桂, 苟尧, 等. 川芎茶调散加减联合氟桂利嗪治疗偏头痛疗效的 Meta 分析 [J]. 亚太传统医药, 2020, 16(1): 142-147.
- [89] 李君仪, 张媛, 孙飞, 等. 基于中药网络药理学分析川芎茶调散治疗偏头痛的作用机制 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(23): 2406-2413.
- [90] 韩李阳, 鄢良春, 田韦韦, 等. 都梁方制剂的现代药理学、药理学及临床应用研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(5): 205-213.

- [91] 韦玮, 王力, 梁丽, 等. 中药药对“都梁丸”化学成分的研究 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(7): 944-955.
- [92] 韩笑, 徐祗, 许建阳, 等. 都梁丸提取液的镇痛作用及其对小鼠脑组织中 5-HT、5-HIAA、DA 及 NE 含量的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(S1): 29-31.
- [93] Hou M, Tang Q, Xue Q, *et al.* Pharmacodynamic action and mechanism of Du Liang Soft Capsule, a traditional Chinese medicine capsule, on treating nitroglycerin-induced migraine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 195: 231-237.
- [94] Yu S Y, Hu Y Q, Wan Q, *et al.* A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of Duliang Soft Capsule in patients with chronic daily headache [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 694061.
- [95] 孙亚男, 孙红霞. 都梁软胶囊联合常规西药治疗对偏头痛患者血清 5-HT、MMP-9、LPA 表达的影响 [J]. 光明中医, 2019, 34(19): 3009-3011.
- [96] 韩李阳, 田韦韦, 华桦, 等. 都梁软胶囊对皮质扩布性抑制偏头痛大鼠的作用研究及机制探讨 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(7): 27-33.
- [97] 张慧, 李冬霞, 栗志勇, 等. 都梁滴丸对硝酸甘油致偏头痛大鼠行为学症状及血浆一氧化氮、一氧化氮合酶和降钙素基因相关肽水平的影响 [J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(2): 93-95.
- [98] 梅学仁, 许俊然, 田义红, 等. 都梁软胶囊治疗偏头痛药效学实验研究 [J]. 中国医药导报, 2006, 3(36): 157-159.
- [99] 吴正平. 川芎药对配伍浅释 [J]. 陕西中医, 2007, 28(10): 1399.
- [100] 胡坤. 川芎白芍不同配比对偏头痛模型痛阈和三叉神经血管通路 c-fos、pCREB 的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [101] 赵仕博, 刘美斯, 王青, 等. 散偏汤加减治疗偏头痛研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 270-277.
- [102] 刘文瑜, 易志红, 陈利江, 等. 针刺联合散偏汤对偏头痛患者血清 CGRP、5-HT 及 NOS 水平的影响 [J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(1): 15-19.
- [103] 任冬冬, 梁卓, 崔应麟, 等. 加味散偏汤治疗风痰瘀阻型偏头痛 46 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2017, 58(3): 231-234.
- [104] 黄琳, 崔应麟, 陈亚奇, 等. 加味散偏汤对大鼠偏头痛模型行为症状学及下丘脑中 5-HT、5-HIAA 含量的影响 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(8): 1839-1841.
- [105] 黄琳. 加味散偏汤对硝酸甘油致偏头痛模型大鼠行为症状及 NO、NOS、CGRP 含量的影响 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2016.
- [106] 刘燕. 中医药治疗偏头痛用药规律及散偏汤对偏头痛模型大鼠 CGRP、PENK 的实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [107] 刘燕, 赵永烈, 刘金民. 散偏汤对偏头痛模型大鼠中脑、三叉神经节 CGRP、PENK 基因、蛋白表达的影响 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(8): 1325-1328.
- [108] 杨柳青, 范博, 陈莉萍, 等. 基于网络药理学初步探索散偏汤治疗偏头痛的作用机制 [J]. 西华大学学报: 自然科学版, 2022, 41(2): 70-77.
- [109] 姜维, 陈曦, 胡娜, 等. 川芎当归不同配伍对偏头痛大鼠体内 5-HT、NO 和 NOS 的影响研究 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(5): 830-834.
- [110] Thanh C D, Men C V, Kim H M, *et al.* Network pharmacology-based investigation on therapeutic mechanisms of the *Angelica Dahurica Radix* and *Ligusticum Chuanxiong Rhizoma* herb pair for anti-migraine effect [J]. *Plants*, 2022, 11(17): 2196.
- [111] 李怡帆, 李春蕊, 王泊宁, 等. 川芎清脑颗粒治疗偏头痛的多中心随机对照双盲研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(10): 739-743.
- [112] 秦慧兵. 川芎清脑颗粒联合氟桂利嗪治疗偏头痛疗效及对患者 ET-1、5-HT、CGRP 水平的影响 [J]. 陕西中医, 2018, 39(9): 1244-1246.
- [113] 陈伟峰. 川芎清脑颗粒治疗偏头痛的有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 光明中医, 2020, 35(5): 646-651.
- [114] 侯静怡, 倪理琪, 田良良, 等. 基于网络药理学探讨川芎清脑颗粒改善偏头痛作用机制及验证研究 [J]. 药学报, 2022, 57(10): 3095-3105.
- [115] 王晶, 吴莎, 许永崧, 等. 芎附方对利血平致偏头痛模型小鼠的药效学研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(12): 2970-2973.
- [116] 张毅, 杨凌鉴, 王笑笑, 等. 香附对川芎中阿魏酸在正常及偏头痛模型大鼠体内药代动力学的影响 [J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(9): 1024-1028.
- [117] Huang Y L, Ni N, Hong Y L, *et al.* Progress in traditional Chinese medicine for the treatment of migraine [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(8): 1731-1748.
- [118] 于新, 柴军红, 孔祥文, 等. 基于归经理论指导下川芎治疗头痛的研究进展 [J]. 中医学报, 2023, 51(2): 113-120.

[责任编辑 赵慧亮]