doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.05.007

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 *

姜 维 陈 曦 胡 娜 赵 美 刘新友△

（第四军医大学唐都医院药剂科 陕西 西安 710038）

摘要 目的：研究不同比例的川芎当归配伍对偏头痛大鼠体内内源性物质影响。**方法**：采用雄性 SD 大鼠，皮下注射硝酸甘油混悬液制作偏头痛大鼠模型，以偏头痛模型大鼠体内三种内源性物质 5-HT、NO 和 NOS 含量为考察指标，观察给予川芎 - 当归不同配比（1:9,2:8~9:1）提取液后，模型大鼠体内 5-HT、NO 和 NOS 含量变化。**结果**：在不同配伍比例川芎当归给药后，模型大鼠脑内 5-HT 含量随川芎比例增加而增加，当川芎比例超过 5:5 是变化显著，达到 8:2 时变化最显著；NO 而 NOS 含量变化差异不显著。**结论**：川芎当归药预防给药对能够减少脑内 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，作用逐渐增强；阿魏酸对偏头痛的预防有效，但不是唯一有效成分，不能作为药对作用的决定因素。

关键词：川芎当归药对；偏头痛；5-HT；NO；NOS

中图分类号：R-33；R285.5 **文献标识码**：A **文章编号**：1673-6273(2017)05-830-05

Study on the Effects of Ligusticum wallichii with Different Proportion of Angelica Sinensis on the Contents of Endogenous Substances in Migraine Rats*

JIANG Wei, CHEN Xi, HU Na, ZHAO Mei, LIU Xin-you△

(Department of Pharmacy, Tangdu Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of different proportion of Chuanxiong-danggui on endogenous substances of migraine rats. **Methods:** Subcutaneous injection of nitroglycerine suspension was used to establish the migraine rats. Changes in contents of three endogenous substances including 5-HT, NO and NOS in migraine rats were tested to observe the effects of different ration(1:9,2:8~9:1)of Ligusticum wallichii- Angelica sinensis extracts on migraine rats. **Results:** After administration with different ration of herb pairs mentioned above, content of 5-HT in brain of model rats was increased markedly following the increasing ration of Chuanxiong. This phenomenon occurred while the ration of Ligusticum wallichii exceed 5:5, especially it reached to 8:2; while there was no significant difference in contents of NO and NOS. **Conclusion:** Prophylactic administration of Chuanxiong-Danggui could decrease the 5-HT consumption during migraine fit, and then constricts blood vessels. Moreover, this function strengthend gradually with the increasing proportion of Ligusticum wallichii. Ferulic acid is effective on migraine, yet it is not the only effective component, thus it cannot be the function decisive factor.

Key words: Ligusticum wallichii-Angelica sinensis; Migraine; 5-HT; NO; NOS

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R285.5 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)05-830-05

前言

偏头痛是常见的神经性疾病，其主要症状表现为部反复发作的神经性头痛或搏动性疼痛，常为一侧或双侧，疼痛剧烈，至今缺少根治的方法和药物。在现代病理学研究中，发现偏头痛的发病过程中均伴随着血管的舒缩异常和血流速度的改变，所以偏头痛的血管假说占有十分重要的地位[1,2]，也是临床治疗药物选择的主要理论根据。川芎当归是中医临床用药中行气活血的常用药对，通过调节配伍比例可以适用于各种反复发作的偏头痛的治疗，如气滞血瘀型偏头疼[3]。在药典以及药典所载许多含有川芎当归的中成药制剂标准中，阿魏酸均是川芎当归的指标性成分。

基于以上认识，本实验以血管的舒缩机制直接相关的三种内源性物质 5-HT、NO 和 NOS 为观察指标[4]，考察川芎当归及其在药典中常用指标性成分阿魏酸对偏头痛模型大鼠机体的影响变化。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 **仪器与耗材** 酶标仪（荷兰 LABSYSTOM 公司，MK2）；ELISA 试剂盒均购自 Elabscience 公司，（5-HT：AK0014 NOV28004；NOS：AK0014NOV28001；NO：

* 基金项目：陕西省中医药管理局项目(13-ZY039)

作者简介：姜维(1982-)，硕士，主管药师，主要研究方向：中药药理，E-mail：aact@163.com

△ 通讯作者：刘新友(1968-)，男，硕士生导师，副主任药师，研究方向：中药制剂和中药配伍，E-mail: lxylxywy@163.com，电话：(029)84777648

（收稿日期：2016-08-29 接受日期：2016-09-13）

AK0014NOV28006)；高速低温冷冻离心机(湘仪 TGL-20M)；硝酸甘油注射液（山东圣鲁制药有限公司，5 mg·mL^{-1}，1507011)；阿魏酸(国药集团化学试剂有限公司，98%化学纯，20151221)；盐酸氟桂利嗪（西安杨森制药有限公司，5 mg，160217135)；川芎、当归药材(西安藻露堂药业集团西京药业有限公司，151207 和 151208)；PBS、吐温 -80、注射用水、无水乙醇等为市售分析纯产品。

1.1.2 **各模型组注射液的制备** 川芎(w)、当归(s)不同比例提取液：取川芎和当归混合粗粉 9 组，各 500 g，其中川芎当归比例分别为 1:9、2:8、3:7~9:1，加 8 倍量 75%乙醇回流提取 3 h，提取三次，合并提取液，减压浓缩至含药量 1 g·mL^{-1}。

阿魏酸溶液：精密称取阿魏酸 0.5061 g，加 10 mL 无水乙醇充分溶解，在涡旋状态下加入 200 mL 用注射用水配置的 1%吐温 -80 溶液，定容至 500 mL 摇匀，制成 1 mg·mL^{-1} 的阿魏酸溶液。

盐酸氟桂利嗪混悬液(阳性)：取 10 粒 5 mg 盐酸氟桂利秦胶囊的内容物，在涡旋状态下加入用注射用水配置的 1% 吐温 -80 溶液，定容至 500 mL，剂量 0.1 mg·mL^{-1}。

硝酸甘油混悬液：取硝酸甘油注射液 50 mL，氮气吹干，5 mL 无水乙醇溶解，在涡旋状态下加入 40 mL 用注射用水配置的 1% 吐温 -80 溶液，定容至 50 mL 摇匀，为白色均匀乳浊液[5]。

1.1.3 **实验动物** 雄性 SD 大鼠，78 只，体重范围 250 g ± 30 g，购自第四军医大学实验动物中心，动物合格证号：SCXK(军) 2012-0007。适应性喂养 1 周，饮水进食不限。

1.2 **实验方法**

1.2.1 **实验动物分组** 按实验要求将 SD 大鼠随机分成 13 组，空白组(A)、阴性模型组(B)、川芎当归 1:9~9:1 组(C~K)、阿魏酸组(L)、盐酸氟桂利嗪组(M)，各组 6 只，如表 1。

表 1 实验大鼠的分组

Table 1 Grouping for experimental rats

No.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Group	Normal group	model group	w:s=1:9	2:8	3:7	4:6	5:5	6:4	7:3	8:2	9:1	Ferulic acid group	Flunarizine group

1.2.2 **实验动物的造模和给药** 以表 1 所设定给药组，对 C~K 组灌胃各比例川当浓缩提取液，灌胃给药 15 日，每日给药一次，剂量 10 mL·kg^{-1}；L 组给药阿魏酸溶液，灌胃给药 14 日，每日给药一次，剂量 10 mg·kg^{-1}；M 组给药盐酸氟桂利嗪混悬液，灌胃给药 14 日，每日给药一次，剂量 1 mg·kg^{-1}。最后一日给药半小时后，除 A 组外，其余各组均按照改良后的硝酸甘油法造模[5]，大鼠颈后皮下注射 10 mg·kg^{-1} 硝酸甘油乳浊液复制偏头疼模型。

1.2.3 **模型的行为学观察** 根据文献报道[9,10]，模型制作成功后具有较显著的行为学特征，如大鼠出现耳红、前肢频繁搔耳挠头、抖身、爬笼次数增加以及倦怠等行为特征，结合前期实验总结[6-8]，选择观察并记录大鼠造模后 2 h 内出现前肢频繁连续挠头或搔耳次数的总和，抖身次数，以及最后出现倦怠静卧的平均时间。

1.2.4 **样本的取材和处理方法** 待造模完成 4 h 时，将实验大鼠麻醉后腹主动脉取血 5 mL，静置 2 h，4 ℃低温离心，3000× g 离心 20 min，分离出血清；编号后迅速完成 5-HT、NO 和 NOS 的 ELISA 检测。

迅速将大鼠完整脑组织取出，PBS 淋洗除掉黏连血块，精密称重，加定量 PBS 缓冲液将脑组织匀浆，并定容，制得 10 % 组织匀浆液，4 ℃低温离心，5000× g 离心 10 min；取上清液编号后迅速完成 5-HT、NO 和 NOS 的 ELISA 检测。

1.2.5 ELISA **法检测血清和脑组织中的** 5-HT、NO **和** NOS 采用 ELISA 法(酶联法)，按照 ELISA 试剂盒说明书所提供的标准程序对各实验组所采集的血清样本和脑组织样本的 PBS 溶液进行 5-HT、NO 和 NOS 测定，酶标仪测定吸光度，并计算出含量结果。

1.3 **统计结果处理**

采集的数据以：组内均数± 标准差($\bar{x}$± s) 表示，采用单因素差分析(one way-ANOVA)，指定组间比较采用 LSD-t 检验，以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义，$P\leq 0.01$ 代表有显著差异。

2 结果

2.1 **各时间段实验动物行为统计**

除空白组聚集静卧不做统计之外，其余各给药组和模型组在造模期 2 h 内挠头搔耳以及抖身动作频率几无差异或个别有差异但不规律，出现倦怠的时间上各给药组和模型组有差异 $P<0.05$，当川芎所占比例超过 5:5 时，以及阿魏酸组和氟桂利嗪组，在与模型组对比时有显著差异，$P\leq 0.01$。

表 2 实验大鼠的行为统计($\bar{x}$± s)

Table 2 Behavioral statistics of experimental rats($\bar{x}$± s)

	Scratching and scratching ear	Shake	Burnout behavior (min)
A	--	--	--
B	52± 4.78	11± 2.41	62.3± 4.02
C	47± 4.53	9± 1.29	60.5± 2.25
D	30± 2.72	12± 2.55	58.6± 4.12
E	49± 4.31	8± 1.62	55.8± 3.53

F	36± 3.24	10± 2.32	55.4± 3.33
G	46± 4.14	6± 1.28	55.9± 5.00
H	33± 3.97	7± 1.46	53.1± 2.65*
I	42± 3.38	7± 1.74	52.5± 4.31*
J	51± 5.59	9± 2.15	51.3± 3.63*
K	48± 4.63	7± 1.47	54.4± 4.02
L	28± 4.53	13± 2.13	49.8± 2.35*
M	58± 5.95	5± 0.68	46.2± 3.23*

*Note: n=6, *,P≤ 0.01 vs model group 注:n=6, *,P≤ 0.01 vs 模型组.

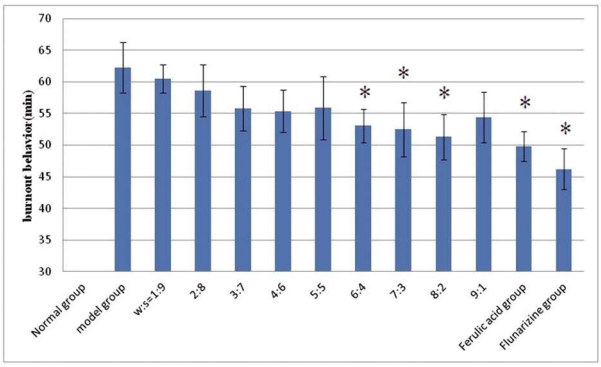


图 1 各组大鼠出现倦怠的平均时间

Fig. 1 The average number of burnout behavior of rats

表 3 各组偏头痛大鼠血清和脑组织中 5-HT 平均含量

Table 3 The average content of 5-HT in serum and brain tissue of migraine rats

	Serum 5-HT(pg/ mL)	Brain tissue 5-HT(pg/ g)
A	167.76± 5.01	352.39± 8.92
B	210.55± 7.00	194.18± 17.36
C	189.98± 8.082	263.21± 4.37
D	185.71± 12.09	257.05± 4.01
E	191.48± 10.79	254.87± 15.67
F	190.12± 12.88	260.94± 13.46
G	189.57± 13.44	280.17± 11.92
H	190.43± 7.80	292.31± 14.21
I	192.81± 11.18	309.81± 6.77
J	186.93± 16.56	318.83± 13.25*
K	195.33± 9.90	308.49± 14.28
L	195.28± 7.91	283.12± 18.92
M	175.19± 9.59	339.98± 7.13

注:n=6,* 与模型组相比差异最显著。

Note: n=6, * Compared with model group, they're most prominent.

2.2 大鼠脑组织和血清中的 5-HT 含量测定结果

由 ELISA 法所测结果,得到血清和脑组织中游离 5-HT 的量。血清中 5-HT,给药组和模型组、空白组相比均有差异(P< 0.05),给药组间无差异 P>0.05。给药组脑组织中 5-HT 所测结果与模型组、空白组相比均存在差异 P≤ 0.01 见表 3,其中给药组 J 组(8:2)脑组织中 5-HT 所测值与模型组相比变化最显著,如图 2。

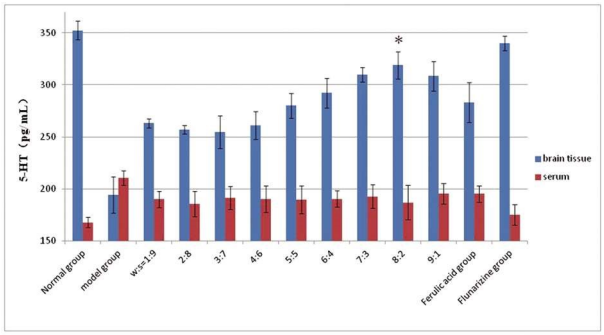


图 2 各组偏头痛大鼠脑组织中 5-HT

Fig. 2 The content of 5-HT in brain tissue of migraine rats

2.3 大鼠脑组织和血清中的 NO 含量变化

由 ELISA 法所测结果计算血清中 NO 变化:川芎:当归各组组间无明显差异 P>0.05,与空白组、模型组比较时均有差异 P<0.05,阿魏酸组与模型组差异不显著 P>0.05,但与空白组有差异 P<0.05。

脑组织中 NO 变化:川芎:当归各组分别与空白组比较时均有显著性差异 P<0.05;川芎:当归各组与模型组比较无明显差异,给药组组间也无显著差异 P>0.05,整体有起伏变化,高值在川:当比例 2:8~5:5 区间范围内。阿魏酸组与模型组无显著性差异 P>0.05,但与空白组有差异 P< 0.05。

表 4 各组偏头痛大鼠血清和脑组织中 NO 平均含量

Table4 The average content of NO in serum and brain tissue of migraine rats

	Serum NO (μmol/L)	Brain tissue NO (μmol/L)
A	27.89± 1.92	43.45± 1.27
B	39.93± 1.36	64.06± 3.89
C	33.65± 3.18▲*	58.71± 8.28*
D	33.23± 2.31▲*	59.46± 6.49*
E	32.71± 2.10▲*	61.97± 6.63*
F	32.14± 2.35▲*	66.45± 4.99*
G	33.49± 2.17▲*	60.41± 5.85*
H	33.74± 2.91▲*	60.80± 8.19*
I	31.26± 2.87▲*	57.18± 6.78*
J	32.93± 2.04▲*	57.07± 7.20*
K	32.92± 1.06▲	58.64± 4.08*
L	35.88± 3.00*	54.60± 5.74*
M	36.00± 2.81	60.27± 7.20*

注:n=6, *P<0.05 vs 正常组,▲P<0.05 vs 模型组。

Note: n=6, *P<0.05 vs normal group, ▲P<0.05 vs model group.

2.4 大鼠脑组织和血清中的 NOS 含量变化

由 ELISA 法所测结果血清中 NOS 变化：各实验组、对照组间均无明显差异 P>0.05。

脑组织中 NOS 变化：川芎:当归各组分别与空白组比较时均有显著性差异 P<0.05，NOS 所测值高于空白组；川芎:当归各组与模型组比较整体有下降趋势，但差异不显著 P>0.05。

表 5 各组偏头痛大鼠血清和脑组织中 NOS 平均含量

Table 5 The average content of NOS in serum and brain tissue of migraine rats

	Serum NOS (μmol/L)	Brain tissue NOS (μmol/L)
A	42.15± 1.53	60.73± 2.89
B	42.20± 4.65	81.70± 4.53
C	41.00± 4.82	67.64± 6.51▲
D	43.98± 6.58	70.80± 6.55*
E	41.36± 3.86	74.05± 6.49*
F	43.51± 9.18	74.65± 3.39*
G	43.94± 3.23	73.40± 6.84*
H	41.79± 4.01	73.54± 8.05*
I	39.69± 3.87	75.57± 5.96*
J	39.69± 3.71	75.34± 10.32*
K	42.75± 1.87	73.12± 7.00*
L	46.47± 6.20	70.00± 6.17*
M	44.62± 5.74	69.31± 6.23*

注：n=6, *P＜0.05 vs **正常组**，P＜0.05 vs **模型组**。

Note: n=6, *P＜0.05 vs normal group, ▲P＜0.05 vs model group.

3 讨论

中医将偏头痛归属 " 头风病 " 范畴，中医药理论认为机体气血淤塞、血脉不通是偏头痛的主要病机之一，故选用以活血化瘀为主、从瘀论治的中药组方进行治疗，安全有效性被长期临床实践所证实。多种方剂（如血府逐瘀汤、川芎茶调散、大川芎方等）及中成药（如正天丸、养血清脑颗粒、天舒胶囊等）用于治疗偏头痛，其中川芎和当归药对是使用频率最高的配伍，根据病情虚实情况，随证加减调整川芎当归的用药比例，有着较好的临床疗效[11]。本实验采用了川芎当归 1:9 到 9:1 的渐进比例，几乎囊括了临床常用组分中川芎当归所有比例，可以体现药对配伍对机体的影响趋势。阿魏酸是川芎当归药对中的共有成分，具有软化血管，抗血小板聚集，抑制血小板 5- 羟色胺释放，镇痛，以及缓解血管痉挛等作用，是常用的指标性成分。在组方中不同的川芎当归比例，对阿魏酸含量的影响非常显著。

偏头痛的发病机制研究中，血管学说以原发性血管疾病作为偏头痛的主要发病基础，即先兆期颅内血管收缩造成短暂性脑缺血，继而由于血管扩张，牵引了血管壁上的神经纤维末梢的伤害性感受器，引起头痛。根据血管学说理论的推演，与偏头痛发病机制相关的各组内源性物质中，5-HT 被认为是最重要[12-14]，同时变化最为显著，偏头痛发作与血小板释出 5-HT 有关，这样临床患者在偏头痛发作时血小板 5-HT 含量降低，发作后尿中 5-HT 代谢产物 5- 羟吲哚乙酸(5-HIAA)含量增加的实际情况相吻合[15,16]。因此药物干预前后脑组织和血液中的 5-HT 含量，也可以从量上反应药物对脑内偏头痛病灶部位的干预，是在中药治疗偏头痛研究中较为常用的检测物质[17,18]。在药物干预实验中，偏头痛模型血和脑内的 5-HT、NO 和 NOS 变化较为显著的自体活性物质，可以作为模型制作的内源性指标，通过该实验检测，实验模型大鼠脑内和血清中 5-HT 含量随给予川芎比例增加而损失减少，说明以 5-HT 为参考指标时能反映药对在不同配伍比例时药效的变化。

阳性对照药物盐酸氟桂利嗪属于选择性钙离子拮抗剂，可抑制脑血管平滑肌细胞和脑神经细胞钙离子内流，改善脑缺血、低氧，缓解脑外动脉过度波动，故可用于偏头痛的治疗[19,20]。盐酸氟桂利嗪不能减少 NO 的生成，也就不能完全阻断过多 NO 引起的血管扩张，本实验结果也说明盐酸氟桂利嗪不能防止 NO 介导的血管舒张。同样，川芎当归药对和单独使用阿魏酸也均不能抑制硝酸甘油引起的 NO 含量增加。根据实验结果，阿魏酸药效对于 NOS 的激活和 NO 的生成有促进和协同作用，虽然提高了 NOS 的活性，却并未协同硝酸甘油增加 NO 的生成释放，而阿魏酸治疗偏头痛的最终疗效也与其药理作用结果相反，相对提高了 5-HT，对偏头痛产生缓解作用。推测阿魏酸可能在硝酸甘油生成 NO 的过程中作用位点相同，产生竞争性抑制，间接地降低了 NO 的过量生成，缓解了偏头痛。当使用混合药物时，如中药川芎当归提取液，不仅含有阿魏酸，还含有其他协同治疗偏头痛的药物时，虽然没有显著降低 NOS 的表达，但随着阿魏酸的增加，NO 的过量生成有减弱的趋势，对脑组织起到一定的保护作用。

偏头痛模型的倦怠时间也是模型产生作用的结束时间，在相同剂量硝酸甘油作用下，可以从模型动物的宏观药效层面体现药物对模型的干预能力。根据行为学统计结果，不难发现随着药对中川芎所占的比例增加，模型作用时间被显著缩短，阳性对照药对模型的干预时间最显著。另一方面，实验动物脑组织中的 5-HT 测定也有类似结果，即随着川芎比例增加，脑组织中的 5-HT 也越高，当比例达到 7:3~8:2 左右时作用最显著，优于单用阿魏酸的效果。提示阿魏酸并非川芎当归药对治疗偏头痛的唯一有效物质。

综上所述，川芎当归药对在针对硝酸甘油引起的正常大鼠偏头痛模型时，大剂量川芎配伍少量当归作用较优；药对作用于偏头痛发病时，相关的内源性物质变化中 5-HT 的含量变化最显著，能反映药对不同配伍比例的药效变化趋势；NO 和 NOS 是偏头痛发病直接相关的内源性物质，药对成分对模型大鼠 NO 和 NOS 的含量影响不显著，阿魏酸对偏头痛的预防有效，但不能作为药对作用的决定因素，所以阿魏酸不能作为唯一指标性成分。

参 考 文 献（References）

[1] Moshtaghion H, Heiranizadeh N, Rahimdel A, et al. The Efficacy of Propofol vs. Subcutaneous Sumatriptan for Treatment of Acute Migraine Headaches in the Emergency Department: A Double-Blinded Clinical Trial[J]. Pain practice, 2015, 15(8): 701-705

[2] 章正祥，曹克刚，范吉平. 从血管学说谈偏头痛发病机制的沿革[J]. 世界临床药物，2014, 35(10): 588-590+600
Zhang Zheng-xiang, Cao Ke-gang, Fan Ji-ping. Vascular theory in the

pathogenesis of migraine [J]. World Clinical Drugs, 2014, 35(10): 588-590+600

[3] 付彩红, 曹克刚, 赵建军, 等. 中药辨证治疗偏头痛的安慰剂对照研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 05(29): 1444-1447
Fu Cai-hong, Cao Ke-gang1, Zhao Jian-jun, et al. Placebo-controlled study of traditional Chinese medicine in the treatment of migraine China [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2014, 05(29): 1444-1447

[4] Classey J D, Bartsch T, Goadsby P J. Distribution of 5-HT1B, 5-HT1D and 5-HT1F receptor expression in rat trigeminal and dorsal root ganglia neurons: Relevance to the selective anti-migraine effect of triptans[J]. Brain Research, 2010, 1361: 76-85

[5] 姜维, 韦华梅, 赵美, 等. 大鼠偏头痛模型的制作改进及评判指标选择[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(09): 1623-1627
Jiang Wei, Wei Hua-mei, Zhao Mei, et al. Improvement of Migraine Model in Rats and its Evaluation Indexes [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(09): 1623-1627

[6] 刘琳娜, 张琰, 王庆伟, 等. 归辛颗粒对偏头痛大鼠行为症状及血浆中 CGRP 含量的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2008, 08(09): 1617-1619
Liu Lin-na, Zhang Yan, Wang Qing-wei, et al. Effects of Guixin granule on behavior and CGRP content of plasma in migraine rats [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2008, 08(09): 1617-1619

[7] 刘琳娜, 程建峰, 张琰, 等. 归辛颗粒对硝酸甘油诱发的实验性大鼠偏头痛的作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(3): 308-312
Liu Lin-na, Cheng Jian-feng, Zhang Yan, et al. Effects of Guixin granule on nitroglycerin-induced migraine in rats[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2007, 12(3): 308-312

[8] 戚志华, 党学良, 张松, 等. 归辛胶囊对小鼠镇痛作用及大鼠偏头痛模型的研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(30): 8-10
Qi Zhi-hua, Dang Xue-liang, Zhang Song, et al. Experimental study on the analgesic effects of Guixin Capulse in mice and migraine model in rats[J]. China Medical Herald, 2013, 10(30): 8-10

[9] 赵维民, 张波. 偏头痛发病机制的研究进展 [J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(1): 125-127
Zhao Wei-min, Zhang Bo. Research progress of the pathogenesis of migraine[J]. Clinical journal of traditional chinese medicine, 2015, 27(1): 125-127

[10] Yao D, Sessle BJ. Nitroglycerin facilitates calcitonin gene-related peptide-induced behavior[J]. Neuroreport, 2008, 19(13): 1307-1311

[11] Luo Ni, Qi W, Zhuang C, et al. A satisfaction survey of current medicines used for migraine therapy in china: is chinese patent medicine effective compared with Western medicine for the acute treatment of migraine?[J]. Pain Med, 2014, 15(2): 320-328

[12] Danese E, Montagnana M, Lippi G. Platelets and migraine [J]. Thrombosis Research, 2014, 134(1): 17-22

[13] Lars Neeb, Jannis Meents, Uwe Reute. 5-HT1F Receptor Agonists: A New Treatment Option for Migraine Attacks? [J]. Neurotherapeutics, 2010, 7(2): 176-182

[14] Terrazzino S, Viana M, Floriddia E, et al. The serotonin transporter gene polymorphism STin2 VNTR confers an increased risk of inconsistent response to triptans in migraine patients [J]. European Journal of Pharmacology, 2010, 641(2-3): 82-87

[15] Charles A. Defining and refining 5-HT receptor targets for migraine [J]. The Lancet Neurology, 2012, 11(5): 383-384

[16] Liu Hua, Liu Ming, Wang Yi, et al. Association of 5-HTT gene polymorphisms with migraine: A systematic review and meta-analysis[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2011, 305(1-2): 57-66

[17] 杨丽, 罗国标, 刘晓丽, 等. 青藤碱对偏头痛模型大鼠血清 CGRP、SP 含量及脑干 5-HT 表达的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 01(30): 60-63
Yang Li, Luo Guo-biao, Liu Xiao-li, et al. Effects of sinomenine on the plasma levels of CGRP and SP and the expression 5-HT of brain stem in rats with migraine model [J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2013, 30(01): 60-63

[18] 刘倩, 贾永慧, 倪晨明, 等. 选奇滴丸对偏头痛动物模型血清中 NO 5-HT 浓度的影响[J]. 解放军药学学报, 2013, 29(02): 152-154
Liu Qian, Jia Yong-hui, Ni Chen-ming, et al. Regulating effect of xuanqi drop pills on no and 5-ht concentration of serum in migraine animal models[J]. Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2013, 29 (02): 152-154

[19] 葛成东. 尼美舒利分散片联合盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛疗效观察[J]. 中国社区医师, 2015, 32(02): 57-59
Ge Cheng-dong. Observation on the curative effect of nimsulide dispersible tables combined with flunarizine hydrochloride in the treatment of migraine [J]. Chinese Community Doctors, 2015, 32(02): 57-59

[20] 刘英, 付勇, 黄泗霖. 氟桂利嗪联合卡马西平治疗偏头痛的疗效及作用机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(15): 1609-1611+1617
Liu Ying, Fu Yong, Huang Si-lin. Clinical efficacy and mechanism of flunarizine combined with carbamazepine in migraine [J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2015, 24(15): 1609-1611+1617