

# 偏头痛药理实验模型研究进展\*

张泽鹏<sup>1</sup>, 郭颖<sup>2</sup>, 李霖<sup>1</sup>, 刘虹<sup>3</sup>, 房士明<sup>1,3</sup>, 张晗<sup>1</sup>

(1.天津中医药大学, 方剂学教育部重点实验室, 天津 301617; 2.天津市南开医院神经内科, 天津 300100; 3.天津中医药大学, 天津现代中药重点实验室, 天津 301617)

**摘要:**偏头痛是困扰人类身心健康的疾病。近年来偏头痛的药理实验模型不断发展, 有利地促进了偏头痛药物的研究与开发。根据中医证候特点建立的偏头痛模型为阐释中医药防治偏头痛的药效及机制奠定了基础。本文对常用的偏头痛模型进行归纳总结, 包含实验模型的建立机制、造模方法、评价标准与特点, 为后续中医药研究提供参考。

**关键词:** 中医药; 偏头痛; 偏头痛实验模型

**中图分类号:** R747.2

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1673-9043(2022)02-0258-07



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

偏头痛是一种严重影响患者生活质量的原发性神经血管疾病, 中医称为“厥头痛”“头风”“脑风”等, 《黄帝内经》《东恒十书》和《伤寒杂病论》等典籍均有记载<sup>[1]</sup>。偏头痛严重危害患者身心健康, 全球年发病率达 10% 以上, 2015 年世界卫生组织全球疾病负担调查报告显示偏头痛已成为人类第六位常见疾病<sup>[2]</sup>。一般认为偏头痛与血管、神经、基因等多种因素相关, 偏头痛发病机制理论主要学说包括血管学说、神经学说以及三叉神经血管学说, 其中三叉神经血管学说获得广泛认可。中医认为偏头痛是由于风、瘀、痰、虚杂合而致, 风邪侵袭、肝阳上扰、瘀血阻滞导致头脉经络细痛<sup>[3]</sup>。对于肝阳上亢型偏头痛的治疗多选用疏肝解郁、清肝泻热和平肝熄风等功的方剂, 如柴胡疏肝散、天麻钩藤饮和镇肝熄风汤。对于气滞淤血型偏头痛的治疗多选用活血化瘀和补益气血功的方剂, 如通窍活血汤与川芎当归汤。对于风寒、风热外邪侵扰的偏头痛的治疗可分别选用川芎茶调散和芎芷石膏汤<sup>[4]</sup>。在治疗偏头

痛的方剂中使用频率较高的单味中药包括天麻、川芎、蔓荆子、黄芩、细辛等。研究偏头痛需要根据其发病机制选择合适的药理模型, 目前使用较多的偏头痛模型包括依据前述 3 种学说建立的模型, 以及根据中医证候特点所建立的模型。上述不同偏头痛模型的完善与发展为开发治疗偏头痛的药物奠定了坚实的基础。笔者在本文中对偏头痛实验模型进行归纳总结, 详细介绍了常用的动物实验模型、发病原理、造模方法、评价标准以及使用利弊, 同时阐述脑肠轴与偏头痛的关系, 以期开展偏头痛研究选择合适的模型提供参考表格见开放科学(资源服务)标识码(OSID)。

## 1 刺激三叉神经的动物模型

此类模型是依据三叉神经血管学说建立的, 当颅内外神经血管受到电击、化学试剂等外界刺激, 刺激信号由三叉神经节传递至三叉神经尾核, 经联合脑干和下丘脑核将信号映射到丘脑, 造成偏头痛<sup>[5]</sup>。目前常用的有三种模型: 电刺激三叉神经模型、电刺激硬脑膜神经末梢模型和炎症物质刺激硬脑膜模型。

**1.1 电刺激三叉神经模型** 该模型发病原理是电击使三叉神经传出的信号受阻, 诱发偏头痛。造模需将大鼠麻醉固定, 头部中央去毛消毒后切开暴露颅骨, 以颅中线冠状缝交叉点前 4 mm 为前界, 交叉点后 6 mm 为后界, 钻开两个相距 1 cm 的直径约 1 mm 圆孔, 暴露上矢状窦上硬脑膜, 用与线接口连接好

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82004331); 天津市高等学校创新团队项目(TD13-5053)。

作者简介: 张泽鹏(1995-), 男, 硕士研究生在读, 主要研究方向为中药学。

通讯作者: 房士明, E-mail: fang\_shiming@163.com; 张晗, E-mail: zhanghan0023@126.com。

引用格式: 张泽鹏, 郭颖, 李霖, 等. 偏头痛药理实验模型研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2022, 41(2): 258-264.

的单极电极置于钻好的圆孔中,直至三叉神经节,选用低频率电极刺激大鼠<sup>[6]</sup>。麻醉消失后若观察到大鼠口鼻分泌物会明显增加,咀嚼肌收缩剧烈,说明造模成功。亦通过检测硬脑膜血浆蛋白、血液中降钙素基因相关肽(CGRP)和原癌基因 c-Fos 蛋白 mRNA 表达变化判断造模成功与否<sup>[6]</sup>。刘婷<sup>[7]</sup>观察头痛宁对电刺激三叉神经节偏头痛大鼠模型硬脑膜动脉血流和外周血中 CGRP 的调节作用,探究偏头痛的发生与 CGRP 及硬脑膜血流量的关系,明确了头痛宁能够抑制 CGRP 的表达与减少脑膜血流量,从而有效地治疗偏头痛。张金璐等<sup>[8]</sup>研究电刺激大鼠三叉神经节偏头痛模型发现 c-Jun 氨基末端激酶信号转导通路可调控 CGRP 的表达,而 CGRP 表达升高会导致大鼠前肢挠头、爬笼次数等行为学发生变化。

**1.2 电刺激硬脑膜神经末梢模型** 该模型与偏头痛发作时病理生理特征类似,采用电位刺激上矢状窦区的硬脑膜,刺激信号传入大鼠三叉神经血管系统,造成硬脑膜神经源性炎症,形成模型<sup>[9]</sup>。实验选用腹腔注射 10%戊巴比妥钠(用量规格 3.5~4.0 mL/kg)的方法麻醉固定大鼠,于头部中央处去毛消毒并切开皮肤,使颅骨暴露。在距颅中线与冠状缝交叉点 4 mm 和 6 mm 处用台式牙科钻分别钻开直径约 1 mm 圆孔,暴露上矢状窦旁硬脑膜后插入电极,刺激大鼠。电刺激参数设置为低频率电极,电流 2.0 mA,脉宽 0.5 ms,波形方波,刺激时间 15~20 min。考察指标包含血浆和脑组织的 CGRP、P 物质、去甲肾上腺素(NE)等<sup>[10]</sup>。孙晓萍等<sup>[11]</sup>选用电刺激大鼠上矢状窦区硬脑膜偏头痛模型研究天舒胶囊对偏头痛的影响,发现天舒胶囊可调节神经递质的释放,缓解疼痛。周莉<sup>[12]</sup>选用电刺激上矢状窦区硬脑膜偏头痛大鼠模型,观察实验动物在电刺激前后的行为表现及 Fos 阳性细胞在中脑导水管周围灰质的分布情况,验证了电刺激硬脑膜神经末梢模型的可靠性。

**1.3 炎症物质刺激硬脑膜模型** 炎症物质刺激硬脑膜模型的造模原理与电刺激硬脑膜神经末梢机理相同。在保护硬脑膜不受损坏的情况下,于前后凶中点右侧旁 5 mm 处钻一直径 1 mm 的小孔并导入内置管,待麻醉的大鼠恢复意识,使用内置管输入“炎症汤”[inflammatory soup, IS: 含 1 mmol/L 前列腺素 E<sub>2</sub>、1 mmol/L 缓激肽、1 mmol/L 组胺、1 mmol/L 5-羟色胺(5-HT)的磷酸盐缓冲溶液, pH=7.4]<sup>[13]</sup>。通常检测血液中 CGRP 及 c-Fos 蛋白变化、测量动物

的机械性刺激痛阈值和温度痛阈值判断是否造模成功<sup>[14]</sup>。Qu 等<sup>[15]</sup>通过针灸刺激炎症物质模型鼠的风池穴位,验证针灸对预防偏头痛发作具有良好功效。何超<sup>[16]</sup>利用炎症物质刺激硬脑膜模型研究瞬时受体电位香草酸亚型 1 通道(TRPV1)在偏头痛发病机制中的作用,验证了 TRPV1 参与偏头痛的发作过程,推测 TRPV1 可能成为治疗偏头痛新靶点。

在三种刺激三叉神经的动物模型中,电刺激三叉神经模型、电刺激硬脑膜神经末梢模型的发病机理与人类偏头痛发作时的病理表现相似,其中电刺激三叉神经模型更利于解释疾病发生时生物学的复杂性。不足的是刺激三叉神经的动物模型易受到开颅手术和组织暴露的限制影响,对实验环境的卫生与操作人员的技术水平也需一定要求。此外,大鼠经麻醉后会在一定程度上减弱刺激造成的偏头痛的反应,因此不能确切反映偏头痛的发病过程。对于此, Burgos-Vega 等<sup>[17]</sup>开发了一种非入侵性炎症物质的注射方法,在小鼠人字缝和矢状缝交界处的软组织处注射炎症物质进行造模,避免了常规造模时易出现的神经损伤风险。

## 2 体外注射偏头痛物质的动物模型

**2.1 硝酸甘油诱导偏头痛模型** 硝酸甘油模型是依据血管学说建立的,造模原理是注射硝酸甘油后,体内产生的一氧化氮(NO)引发脑部血管扩张,诱发神经源性炎症从而产生偏头痛<sup>[18]</sup>。实验采用皮下注射硝酸甘油注射液(5.0 mg/mL)(注射量为 10 mg/kg)大鼠模型,40 min 后大鼠若出现双耳发红、前肢频繁挠头、爬笼次数增多和烦躁不安等,则证明造模成功<sup>[19]</sup>。除根据行为变化判断造模成功与否外,亦可检测大鼠血液中 c-Fos、c-Jun 基因表达阳性细胞数及阳性细胞面积和灰度、血管活性物质 CGRP、血管内皮素以及神经递质 5-HT 的含量变化进行判断。姜维等<sup>[20]</sup>发现使用无水乙醇配置的硝酸甘油溶液(5 mg/mL)易对偏头痛模型的均匀性产生干扰,而采用添加适量水后形成的硝酸甘油与乙醇混悬液进行造模,能够降低皮下注射的刺激性影响,造模效果均一,有效改进了硝酸甘油动物模型。Guo 等<sup>[21]</sup>利用硝酸甘油模型检测川芎、苏铁中能够缓解偏头痛的有效成分。硝酸甘油偏头痛模型经济易复制,且不需做开颅手术,便于观察意识清晰偏头痛模型大鼠的行为,是目前研究药物对偏头痛作用的常用模型。不足之处是使用硝酸甘油诱导偏头痛无法直接针对颅内血管神经产生效果,具有全身的干扰性。

**2.2 利血平低化 5-HT 偏头痛模型** 5-HT 偏头痛模型是依据神经递质假说、皮层抑制扩散(CSD)学说建立的,5-HT 代谢紊乱会导致偏头痛的发生,而利血平能使血管扩张,消耗脑内的儿茶酚胺和 5-HT,造成 5-HT 突然变化。当血浆 5-HT 浓度下降时,大动脉张力性、收缩性消失,血管壁扩张从而引发偏头痛。造模采用利血平生理盐水溶液,以 0.1 mg/kg 的剂量对小鼠背部进行皮下注射,连续注射 7 d。每日注射时,需根据小鼠每日体质量变化调整利血平用量。第 8 天小鼠出现闭目、四肢无力、体温下降、厌食疲倦和抽搐等行为说明造模成功<sup>[22]</sup>。检测方法除监测偏头痛行为外,还有采用热板法测痛阈值、测定大脑脏器系数和对大脑血凝块吸收情况、测血管内单胺类神经递质 5-HT、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)的含量等方法<sup>[23]</sup>。段浩博等<sup>[24]</sup>利用注射利血平模型研究清脑止痛胶囊对偏头痛模型大鼠血浆和中脑组织相关神经递质及炎症因子的影响,测量了大鼠血浆和中脑组织 5-HT、前列环素 E2、肿瘤坏死因子  $\alpha$  等含量水平,发现药效与调节神经源性炎症和单胺类神经递质释放有关。王晶等<sup>[25]</sup>利用此模型研究芍附方对小鼠模型的治疗作用,观察小鼠脑组织内单胺类神经递质及血清中 NO、NO 酶的影响,发现芍附方能够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。注射利血平后的模型小鼠会因 5-HT 急剧减少导致颅外动脉病理性扩张,脑血流增加,引发剧烈头痛,符合偏头痛发病相关病理特征,但不足的是造模时间长、操作复杂。

**2.3 注射 CGRP 诱导偏头痛模型** CGRP 诱导偏头痛模型的建立依据是神经递质假说,三叉神经节的神经元中约含有 50% 的 CGRP, CGRP 紊乱是造成偏头痛的重要原因。Araya 等<sup>[26]</sup>采用腹腔注射麻醉固定大鼠的方法,将一根无菌的针头插入眼眶颞部,针头连接的 0.5 mL 注射器需与头部中线成  $10^\circ$ ,待针头接触右三叉神经节后,注射 CGRP 造模。注射后大鼠会出现眶周机械性疼痛、光敏感和焦虑样行为,说明造模成功。Avona 等<sup>[27]</sup>在研究注射 CGRP 诱导偏头痛模型中发现雌性大鼠更易受到 CGRP 的影响,证明了 CGRP 信号具有一定的二型性,有利于从两性角度分析偏头痛的作用机制。该模型便于理解神经递质的作用机制,但涉及成本较高,模型不易复制。

### 3 基因敲除偏头痛模型

基因工程偏头痛鼠模型主要是利用基因敲除

技术而建立的,关于基因工程模型鼠的偏头痛类别目前主流还是家族性偏瘫型偏头痛(FHM)<sup>[28]</sup>。现已发现 3 种基因会诱发家族性偏瘫型偏头痛,分别为: CACNA1A(位于 19p13,基因编码脑特异性 P/Q 型钙通道  $\alpha 1A$  亚单位<sup>[29]</sup>)、ATP1A2(位于 1q23,基因编码  $Na^+/K^+$  泵的  $\alpha 2$  亚单位<sup>[30]</sup>)和 SCN1A(位于 2q24.3 基因编码神经元钠离子通道 Nav1.1 的  $\alpha 2$  亚单位<sup>[31]</sup>),针对前两种基因敲除研发出了两种较为常用的模型:FHM-1 模型(Familial Hemiplegic Migraine Type 1)、FHM-2 模型(Familial Hemiplegic Migraine Type 2)。

**3.1 FHM-1 模型** FHM-1 模型是孟德尔遗传学的先兆性偏头痛的亚型,具有独特的生物学遗传特征,该症状是由 CACNA1A 基因的编码神经元 Cav2.1 钙离子通道里的 1 个亚基缺失突变引起的<sup>[32]</sup>。研究 FHM-1 模型发现基因缺失能够增加小脑神经元的 Cav2.1 电流密度,增强了神经肌肉接点的神经传递,降低了动物全身部位的阈值,增加了 CSD 的速度,与人类先兆性偏头痛的发病机制类似<sup>[33]</sup>。FHM-1 小鼠是研究偏头痛机制和治疗方法可靠的基因遗传改造动物模型。Adam 等<sup>[34]</sup>就曾发现 FHM-1 偏头痛模型消化道运动表现障碍行为与人类偏头痛患者在消化道表现具有相似性。Balkaya M 等<sup>[35]</sup>利用 FHM-1 模型发现小鼠心理压力能够影响 CSD 易感性,以及探究偏头痛、压力与遗传因素的关系。

**3.2 FHM-2 模型** FHM-2 模型与编码  $Na^+/K^+$  泵的  $\alpha 2$  亚基的基因 ATP1A2 中的突变和染色体 1q23 (OMIM 602481)有关,发病机制是由 ATP1A2 单个等位基因功能丧失引起的<sup>[36]</sup>。张美辰等<sup>[37]</sup>以人类患者基因检测对比,提出 FHM2 型一个新型的突变位点,发现在 ATP1A2 基因上存在一个新型致病突变位点 p.G762S。

FHM 模型不但适用于偏瘫型头痛,还适用于普通型偏头痛,除了表现出偏瘫型的行为,其他症状均与普通型偏头痛相符,症状多出现于单侧或双侧额疼痛。目前在已建立的 FHM 模型中,FHM-1 模型和 FHM-2 模型均属于常用类型,它们支持了 CSD 学说这一观点。此外也存在位于 2q24.3 基因编码神经元钠离子通道 Nav1.1 的  $\alpha 2$  亚单位 SCN1A 相关的 FHM-3 模型,以及与第四或第五基因相关的 FHM-4 或 FHM-5 模型,任何相关基因的改变或缺失都会引发严重的偏头痛症状,但目前对 FHM-3、FHM-4 和 FHM-5 模型基因突变研究单一且较少,

有待开发。

#### 4 体外细胞模型

用于研究偏头痛的细胞模型均为神经节分离培养模型,主要通过检测 CGRP 变化来反映偏头痛发作过程。该模型尤其适合单一靶点药物研究,模型优点是易复制,周期短。Wang 等<sup>[38]</sup>使用体外培养的大鼠三叉神经节的原代细胞模型,首次证明 5-羟色胺 7 (5-HT<sub>7</sub>) 受体直接参与三叉神经元释放 CGRP 和 P 物质。体外细胞造模操作精细,需较高技术水平支持,但实验脱离动物本身整体性进行,神经信号的传导机制这一方面无法解释。

#### 5 中医证候偏头痛模型

中医证候是指疾病发生和演变过程中某阶段以及患者个体当时所处特定内、外环境本质的反映,能够揭示偏头痛的病因、病位、病性等。中医临床偏头痛证候表现常为肝阳上亢、气滞血瘀或肝风挟痰等,但因造模技术及经验的缺乏,应用于中医证候偏头痛模型的主要为肝阳上亢和血瘀证。王美静等<sup>[39]</sup>采用连续 21 天给大鼠灌胃附子汤[2 g/(kg·d)],然后给药硝酸甘油诱导偏头痛,建立肝阳上亢偏头痛模型。附子汤具有燥热功效,易灼伤肝肾之阴,大鼠灌胃后所产生的临床发病表现符合中医认为的肝阳上亢证候<sup>[40]</sup>。中医认为“寒则凝,凝则成瘀”,赵启鹏<sup>[41]</sup>建立血瘀型偏头痛模型,采用动物皮下注射肾上腺素(1.6 mg/kg)和冰水浴联合构建,该方法中冷水刺激血管收缩,促进血栓形成,肾上腺素可使外周血管强烈收缩,心脏负荷加重,促使血液运行障碍。

#### 6 潜在新型偏头痛实验模型建立

近年来发现与一般人群相比,患有胃肠道疾病人群出现偏头痛频率会增加<sup>[42]</sup>,例如幽门螺旋杆菌感染和肠易激综合征、胃轻瘫、腹腔疾病以及微生物群的改变都会引发偏头痛<sup>[43-44]</sup>。肠道菌群是脑肠网络的重要组成部分,它通过脑肠轴与大脑进行交流,与内脏和大脑同步发育。炎症因子和血管活性介质(5-HT、神经肽、P 物质等)传递到循环系统引发的慢性炎症反应、肠内微生物群对肠内免疫环境的调节以及自主神经对肠内神经系统的功能调节,这些作用都证明了肠道菌群能够影响神经系统和偏头痛<sup>[45-46]</sup>。此外肠道菌群与心理过程和心理现象也存在联系,参与了许多精神和神经疾病致使偏头痛的病理生理过程。Zhu 等<sup>[47]</sup>在研究治疗胃肠道菌群感染诱发抑郁症偏头痛的过程中,采用慢性应

激和抑郁大鼠模型,观察胃肠道组织病理和胃肠道菌群的变化,发现高浓度小檗碱对于抑郁症所致偏头痛症状有缓解作用。微生物-肠-脑轴是研究偏头痛新发病机制的重要方向,但实验干扰肠道菌群对大脑所产生反应的机制尚不明确,因而未来可尝试依据肠道菌群结构紊乱诱发偏头痛建立模型,帮助探究偏头痛相关发病机制。

#### 7 总结

依据不同的理论和发病机制建立偏头痛药理模型各有其优缺点,在研究偏头痛药物及中药方剂过程中应根据偏头痛的分型选用合适的动物模型。其中刺激三叉神经模型和硝酸甘油模型比较成熟,应用较多。随着分子生物学技术的进步,近年来相继报道了有关针对偏头痛特定靶点的基因工程动物模型。基因工程动物模型可用于精确研究偏头痛药物的作用靶点和机制,是极具发展前景动物模型。此外关于中医证候偏头痛模型研究的兴起,极大促进了中医理论指导下中药治疗偏头痛的研究。偏头痛的中医证型分类广,但目前只开发出肝阳上亢和血瘀证候模型,对于其他中医证型相关的偏头痛模型则研究较少,因此更有必要更进一步研究符合中医证候特点偏头痛模型,促进防治偏头痛中药的开发。

#### 参考文献:

- [1] 刘秀灵,孙宁宁,秦中朋,等.中医辨证治疗头痛的临床应用体悟[J].中医临床研究,2020,12(10):92-94.  
LIU X L,SUN N N,QIN Z P,et al. Clinical application of TCM syndrome differentiation in treating headache[J]. Clinical Journal of Chinese Medicine,2020,12(10):92-94.
- [2] GBD 2015 NEUROLOGICAL DISORDERS COLLABORATOR GROUP. Global,regional,and national burden of neurological disorders during 1990-2015:a systematic analysis for the global burden of disease Study 2015 [J]. The Lancet Neurology,2017,16(11):877-897.
- [3] 韦紫君,李萌青,张云云.中医治疗偏头痛的临床研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(17):2804-2809.  
WEI Z J,LI M Q,ZHANG Y Y. Clinical research progress of TCM treatment of migraine[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease,2020,18(17):2804-2809.
- [4] 陈绍红.天穹止痛胶囊防治偏头痛的药效学研究与其机理探讨[D].北京:北京中医药大学,2007.  
CHEN S H. Study on Pharmacodynamics and mechanism of Tianqiong Zhitong Capsule in preventing and treating mi-

- graine. Beijing:Beijing University of Chinese Medicine, 2007.
- [5] 姜涛,马林.三叉神经痛病因、病理、发病机制研究进展及影像学的重要作用[J].中国医学影像学杂志,2015,23(4):312-316.
- JIANG T,MA L. Research progress in etiology,pathology,pathogenesis of trigeminal neuralgia and the important role of imaging[J]. Chinese Journal of Medical Imaging,2015,23(4):312-316.
- [6] 范红珍,姚文涛,吕眯眯,等.偏头痛实验模型研究进展[J].中国疼痛医学杂志,2017,23(11):841-845.
- FAN H Z,YAO W T,LYU M M,et al. Research progress of migraine experimental model [J]. Chinese Journal of Pain Medicine,2017,23(11):841-845.
- [7] 刘婷. 头痛宁对电刺激三叉神经节大鼠脑膜血流与CGRP的影响[D].南京:南京医科大学,2010.
- LIU T. The toutongning capsule's impact on the Dura artery blood flow and CGRP level in the rats with electrical stimulated trigeminal ganglion[D]. Nanjing:Nanjing Medical University,2010.
- [8] 张金璐,陈新林,吕海侠,等.c-Jun 氨基末端激酶信号通路参与电刺激大鼠三叉神经节偏头痛模型降钙素基因相关肽表达调控[J].西安交通大学学报(医学版),2016,37(1):28-32.
- ZHANG J L,CHEN X L,LYU H X,et al. The mechanism of c-Jun N-terminal kinase signaling transduction pathway in calcitonin gene-related peptide of rat migraine model via stimulating trigeminal ganglion by electrode [J]. Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences),2016,37(1):28-32.
- [9] 朱玉璞,裴培,刘璐,等.电针对电刺激硬脑膜偏头痛大鼠模型 5-HT<sub>1B</sub> 受体的调节作用[J].世界中医药,2017,12(12):3058-3062.
- ZHU Y P,PEI P,LIU L,et al. Regulating effect of 5-HT<sub>1B</sub> receptors in migraine rat model of electrical stimulating Dura mater via electroacupuncture[J]. World Chinese Medicine,2017,12(12):3058-3062.
- [10] 陈健,吕新勇,孙晓萍,等.电刺激大鼠上矢状窦区硬脑膜后血浆与脑组织中降钙素基因相关肽、P 物质和前列腺素 E<sub>2</sub> 释放差异[J].中国药理学与毒理学杂志,2014,28(3):329-333.
- CHEN J,LYU X Y,SUN X P,et al. Release difference of calcitonin gene-related peptide,substance P and prostaglandin E<sub>2</sub> in orbital venous plexus plasma and brain tissues from rats with Dura mater of superior sagittal sinus following electrical stimulation[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology,2014,28(3):329-333.
- [11] 孙晓萍,陈健,陈春苗,等.天舒胶囊对电刺激硬脑膜诱导偏头痛模型大鼠神经递质的影响[J].中草药,2014,45(20):2963-2967.
- SUN X P,CHEN J,CHEN C M,et al. Effect of Tianshu Capsule on neurotransmitter in rat model of Dura mater following electrical stimulation [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs,2014,45(20):2963-2967.
- [12] 周莉.苹果酸阿莫曲坦对偏头痛大鼠行为及中脑导水管周围灰质 Fos 蛋白表达的影响[D].苏州:苏州大学,2017.
- ZHOU L. The impact of almotriptan malate on the behavior and expression of fos protein in periaqueductal gray of migraine rats[D]. Suzhou:Soochow University,2017.
- [13] VERMEER L M M,GREGORY E,WINTER M K,et al. Behavioral effects and mechanisms of migraine pathogenesis following estradiol exposure in a multibehavioral model of migraine in rat[J]. Experimental Neurology,2015,263:8-16.
- [14] 乐红,王保东,王军.苯甲酸利扎曲普坦鼻用温度-离子敏感型原位凝胶对偏头痛大鼠行为、痛域及血管活性物质的影响[J].中国药师,2019,22(8):1430-1432.
- YUE H,WANG B D,WANG J. Effect of thermo-ion sensitive in situ gel of rizatriptan benzoate for intranasal administration on the behavior,pain threshold and active substances in plasma in migrainous rats[J]. China Pharmacist,2019,22(8):1430-1432.
- [15] QU Z Y,LIU L,ZHAO L P,et al. Prophylactic electroacupuncture on the upper cervical segments decreases neuronal discharges of the trigeminocervical complex in migraine-affected rats:an *in vivo* extracellular electrophysiological experiment[J]. Journal of Pain Research,2020,13:25-37.
- [16] 何超.TPRV1 通道在大鼠硬脑膜炎炎症汤偏头痛模型中的作用及其机制研究[D].北京:中国人民解放军医学院,2019.
- HE C. The role and mechanism of TPRV1 channel in rat dural inflammation soup migraine model[D]. Beijing:Chinese PLA General Hospital,2019.
- [17] BURGOS-VEGA C C,QUIGLEY L D,TREVISAN DOS SANTOS G,et al. Non-invasive dural stimulation in mice:A novel preclinical model of migraine [J]. Cephalgia:an International Journal of Headache,2019,39(1):123-134.
- [18] JING F,ZHANG Y X,LONG T,et al. P2Y<sub>12</sub> receptor mediates microglial activation via RhoA/ROCK pathway in the trigeminal nucleus caudalis in a mouse model of chronic migraine[J]. Journal of Neuroinflammation,2019,16(1):217.
- [19] 全亚萍,陈顺中,常华军,等.天宁饮对硝酸甘油所致偏头痛大鼠行为症状的影响[J].中华中医药学刊,2015,33(10):2446-2448,23.
- QUAN Y P,CHEN S Z,CHANG H J,et al. Effects of tian-

- ning decoction on behavior and symptoms of nitroglycerin rat migraine model[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2015, 33(10): 2446–2448, 23.
- [20] 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(9): 1623–1627.
- JIANG W, WEI H M, ZHAO M, et al. Improvement of migraine model in rats and its evaluation indexes[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(9): 1623–1627.
- [21] GUO L, GONG M X, WU S, et al. Identification and quantification of the quality markers and anti-migraine active components in *Chuanxiong Rhizoma* and *Cyperi Rhizoma* herbal pair based on chemometric analysis between chemical constituents and pharmacological effects [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2020, 246: 112228.
- [22] 孙晓萍, 吕新勇, 刘莉娜, 等. 天舒胶囊对利血平致小鼠偏头痛的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 210–212.
- SUN X P, LYU X Y, LIU L N, et al. Effect of Tianshu Capsule on migraine model induced by reserpine[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2013, 19(16): 210–212.
- [23] SRIKIATKHACHORN A, ANUNTASETHAKUL T, PHAN-SUWAN-PUJITO P, et al. Effect of serotonin depletion on nitric oxide induced cerebrovascular nociceptive response[J]. Neuroreport, 2001, 12(5): 967–971.
- [24] 段浩博, 包雪鸮, 胡杨, 等. 清脑止痛胶囊对利血平致偏头痛模型大鼠的影响[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(8): 1415–1419.
- DUAN H B, BAO X Y, HU Y, et al. Effects of QNZTJN on migraine rats induced by reserpine [J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2017, 21(8): 1415–1419.
- [25] 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.
- WANG J, WU S, XU Y S, et al. Pharmacodynamics research of Xiongfu Formula on migraine mice induced by reserpine[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2019, 37(12): 2970–2973.
- [26] ARAYA E I, TURNES J M, BARROSO A R, et al. Contribution of intraganglionic CGRP to migraine-like responses in male and female rats[J]. Cephalgia, 2020, 40(7): 689–700.
- [27] AVONA A, BURGOS-VEGA C, BURTON M D, et al. Dural calcitonin gene-related peptide produces female-specific responses in rodent migraine models[J]. The Journal of Neuroscience; the Official Journal of the Society for Neuroscience, 2019, 39(22): 4323–4331.
- [28] PARK J, MOON H, AKERMANS S, et al. Differential trigemino-vascular nociceptive responses in the thalamus in the familial hemiplegic migraine 1 knock-in mouse: A Fos protein study[J]. Neurobiology of Disease, 2014, 6(4): 1–7.
- [29] 何玉琴, 吴宣富. P/Q 型钙通道  $\alpha 1$  亚基基因 CACNA1A 突变与偏头痛[J]. 国外医学(脑血管疾病分册), 2005, 13(6): 446–449.
- HE Y Q, WU X F. P/Q-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel  $\alpha 1\text{A}$  subunit gene CACNA1A mutation and migraine[J]. Cerebrovascular Diseases Foreign Medical Sciences, 2005, 13(6): 446–449.
- [30] 董钊, 于生元. 偏头痛: 神经系统的离子通道病[J]. 中国疼痛医学杂志, 2007, 13(6): 356–358.
- DONG Z, YU S Y. Migraine-ion channel disease of the nervous system[J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2007, 13(6): 356–358.
- [31] 张华, 陈海丹, 陈泽燕, 等. Dravet 综合征患儿临床表型与神经元钠离子通道  $\alpha 1$  亚单位基因突变的相关性分析[J]. 解剖学报, 2018, 49(6): 809–813.
- ZHANG H, CHEN H D, CHEN Z Y, et al. Association between the phenotype of Dravet syndrome and sodium channel  $\alpha 1$  subunit gene mutation [J]. Acta Anatomica Sinica, 2018, 49(6): 809–813.
- [32] TOTTENE A, FAVERO M, PIETROBON D. Enhanced thalamocortical synaptic transmission and dysregulation of the excitatory-inhibitory balance at the thalamocortical feedforward inhibitory microcircuit in a genetic mouse model of migraine[J]. The Journal of Neuroscience, 2019, 39(49): 9841–9851.
- [33] VAN DEN MAAGDENBERG A M J M, PIETROBON D, PIZZORUSSO T, et al. A Cacna1a knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression[J]. Neuron, 2004, 41(5): 701–710.
- [34] SPROUSE BLUM A S, LAVOIE B, HAAG M, et al. No gastrointestinal dysmotility in transgenic mouse models of migraine[J]. Headache, 2020, 60(2): 396–404.
- [35] BALKAYA M, SEIDEL J L, SADEGHIAN H, et al. Relief following chronic stress augments spreading depolarization susceptibility in familial hemiplegic migraine mice[J]. Neuroscience, 2019, 41(5): 1–9.
- [36] DE FUSCO M, MARCONI R, SILVESTRI L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pump  $\alpha 2$  subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2[J]. Nature Genetics, 2003, 33(2): 192–196.
- [37] 张美辰, 董钊, 于生元. 一个新发的中国 FHM2 型家系: 经基因检测证实与致病相关的突变位点[C]. 中华医学会疼痛学分会第十二届学术年会论文集. 南京, 2016: 43.

- [38] WANG X J, HU R, LIANG J B, et al. 5-HT<sub>7</sub> receptors are not involved in neuropeptide release in primary cultured rat trigeminal ganglion neurons[J]. *Journal of Molecular Neuroscience*; MN, 2016, 59(2): 251–259.
- [39] 王美静, 刘明平, 李盛青, 等. 微透析技术研究天麻素、天麻苷元在肝阳上亢偏头痛大鼠体内的药动学[J]. *中药新药与临床药理*, 2017, 28(6): 753–757.
- WANG M J, LIU M P, LI S Q, et al. Pharmacokinetics study of gastrodin and gastrodigenin on migraine in rats with hyperactivity of liver-*yang* using microdialysis method[J]. *Traditional Chinese Drug Research & Clinical Pharmacology*, 2017, 28(6): 753–757.
- [40] 肖纯, 金益强, 胡随瑜, 等. 潜阳方对高血压肝阳上亢证大鼠模型的实验研究[J]. *湖南中医学院学报*, 1999, 19(2): 8–10.
- XIAO C, JIN Y Q, HU S Y, et al. Experimental study of Qianyang Recipe on hypertensive rat model of liver-*yang* hyperactivity[J]. *Journal of Hunan College of Traditional Chinese Medicine*, 1999, 19(2): 8–10.
- [41] 赵启鹏. 大鼠急性血瘀模型建立及复方丹参滴丸化瘀作用研究[J]. *宁夏医科大学学报*, 2011, 33(9): 849–852.
- ZHAO Q P. The model establishment of acute blood stasis and the preventive effect of compound Danshen dripping pills on blood stasis[J]. *Journal of Ningxia Medical University*, 2011, 33(9): 849–852.
- [42] NAGHIBI M M, DAY R, STONE S, et al. Probiotics for the prophylaxis of migraine: a systematic review of randomized placebo controlled trials[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8(9): 1441.
- [43] GASBARRINI A, DE LUCA A, FIORE G, et al. Primary headache and *Helicobacter pylori*[J]. *The International Journal of Angiology*, 1998, 7(4): 310–312.
- [44] GASBARRINI A, DE LUCA A, FIORE G, et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on migraine[J]. *Hepato-gastroenterology*, 1998, 45(21): 765–770.
- [45] ARZANI M, JAHROMI S R, GHORBANI Z, et al. Gut-brain axis and migraine headache: a comprehensive review[J]. *The Journal of Headache and Pain*, 2020, 21(1): 15.
- [46] HINDIYEH N, AURORA S K. What the gut can teach us about migraine[J]. *Current Pain and Headache Reports*, 2015, 19(7): 33.
- [47] ZHU X H, SUN Y D, ZHANG C G, et al. Effects of berberine on a rat model of chronic stress and depression *via* gastrointestinal tract pathology and gastrointestinal flora profile assays[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 15(5): 3161–3171.

(收稿日期: 2021-12-05)

### Research progress of migraine pharmacology experimental model

ZHANG Zepeng<sup>1</sup>, GUO Ying<sup>2</sup>, LI Lin<sup>1</sup>, LIU Hong<sup>3</sup>, FANG Shiming<sup>1,3</sup>, ZHANG Han<sup>1</sup>

(1. Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medical Formulae, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. Department of Neurology, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China; 3. Tianjin State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

**Abstract:** Migraine has always been a disease that has plagued human physical and psychological healthy. With the continuous development of migraine pharmacological experimental models in recent years, it has favorably promoted the research and development of migraine drugs. The migraine models for different syndrome types established according to the characteristics of traditional Chinese medicine syndromes laid a foundation for explaining the efficacy and mechanism of traditional Chinese medicine in preventing and treating migraine. The following will summarize the migraine models including pathogenesis, modeling methods, evaluation criteria and value. The above provides reference for follow-up research of traditional Chinese medicine.

**Keywords:** traditional Chinese medicine; migraine; experimental model of migraine