

川芎-天麻药对防治偏头痛的研究进展

常露露¹, 曾贵荣², 刘顶鼎^{1*}, 王静茹¹ (1. 贵州中医药大学, 贵阳 550025; 2. 湖南省药物安全评价研究中心/新药药效与安全性评价湖南省重点实验室, 长沙 410331)

摘要: 偏头痛是临床常见的一种神经系统疾病, 严重影响患者的工作与生活, 因此, 偏头痛的防治具有重要意义。研究表明川芎配伍天麻对偏头痛患者具有明显疗效, 且现代药理研究发现其主要活性成分为阿魏酸、川芎嗪、洋川芎内酯类、天麻素、天麻苷元等, 但其治疗偏头痛的物质基础及作用机制尚未阐明。本文通过综述国内外川芎-天麻药对相关文献报道, 对其防治偏头痛的药效物质基础、作用机制进行归纳总结, 为临床应用提供理论基础。

关键词: 川芎-天麻药对; 偏头痛; 药效物质基础; 作用机制

中图分类号: R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)10-1245-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.10.018

引用本文: 常露露, 曾贵荣, 刘顶鼎, 等. 川芎-天麻药对防治偏头痛的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(10): 1245-1250.

Research Progress of Chuanxiong Rhizoma-Gastrodiae Rhizoma on Prevention and Treatment of Migraine

CHANG Lulu¹, ZENG Guirong², LIU Dingding^{1*}, WANG Jingru¹ (1. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China; 2. Hunan Provincial Research Center for Safety Evaluation of Drugs/Hunan Key Laboratory of Pharmacodynamics and Safety Evaluation of New Drugs, Changsha 410331, China)

ABSTRACT: Migraine is a common clinical neurological disease, which seriously affects the quality of work and life of patients. Therefore, the prevention and treatment of migraine has important practical significance. Studies have shown that Chuanxiong Rhizoma-Gastrodiae Rhizoma has obvious effects on migraine patients, and modern pharmacological studies have found that its main active ingredients are ferulic acid, ligustrazine, ligustic acid lactones, gastrodin, gastrodigenin, etc. However, the material basis and mechanism of its treatment of migraine have not yet been elucidated. In this paper, by reviewing the relevant literature reports of Chuanxiong Rhizoma-Gastrodiae Rhizoma at home and abroad, it summarizes the effective material basis and mechanism of action for the prevention and treatment of migraine, providing a theoretical basis for clinical application.

KEYWORDS: Chuanxiong Rhizoma-Gastrodiae Rhizoma; migraine; medicinal material basis; mechanism of action

偏头痛是临床常见的一种神经系统性疾病, 其病因复杂, 发病机制至今尚未完全阐明。川芎、天麻作为防治偏头痛使用频率较高的 2 味中药^[1], 是古今防治偏头痛的常用药对, 如《圣济总录》

的大芎丸、《本草纲目》的天麻丸、《医宗金鉴》的芎麻汤及中国药典 2020 年版一部收载的天舒胶囊、天舒片等, 其源流及发展年代见图 1。近年来, 有关川芎天麻不同配伍比例、活性成分、药理作

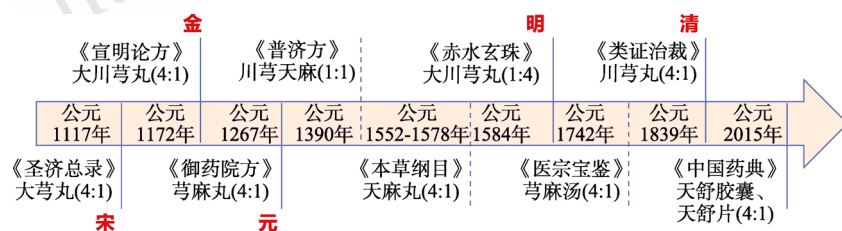


图 1 川芎-天麻药对的源流及发展年代

Fig. 1 Origin and development years of Chuanxiong Rhizoma-Gastrodiae Rhizoma

基金项目: 国家自然科学基金项目(81860844); 贵州省科技计划项目(黔科合基础[2016]1016, 黔科合基础[2019]1038 号); 贵州省教育厅青年科技人才成长项目(黔教合 KY 字[2016]185); 贵州省中医药、民族医药科学技术研究专项(QZYY-2016-001); 贵州中医药大学药效物质基础及作用机理研究中心(贵中医党办发[2019]70 号)

作者简介: 常露露, 女, 硕士生 Tel: 13663646937 E-mail: 1353562742@qq.com *通信作者: 刘顶鼎, 女, 博士, 副教授, 硕导 Tel: (0851)88124086 E-mail: 249000559@qq.com

用及治疗机制的研究也在不断深入,笔者通过中国知网和美国生物医学文献数据库,以“川芎天麻(*Chuanxiong Gastrodia*)”“偏头痛(migraine)”等关键字进行检索,检索到从1990年1月—2020年7月相关文献报道共84篇。本文主要针对川芎-天麻药对防治偏头痛的临床研究、药效物质基础及作用机制进行总结,为其临床应用提供理论基础。

1 川芎-天麻药对防治偏头痛的临床研究

川芎(*Ligusticum chuanxiong* Hort.)被称为“血中之气药”,具有行气活血,祛风止痛之功,自古便有“头痛不离川芎”之说。天麻(*Gastrodia elata* Bl.),归肝经,具有平肝潜阳,息风止痉之功,《本草汇言》云其:“主头风,头痛”。研究表明,大芎丸(川芎、天麻)可有效治疗血管性头痛,其总有效率达88.11%^[2];天舒片(川芎、天麻)能明显改善偏头痛患者的头痛发作情况,调节患者不良情绪^[3];芎麻汤(川芎、天麻为主)能够明显改善偏头痛患者恶心、呕吐、畏光等伴随症状,减少患者头痛发作次数、缩短持续时间,且具有降低患者血清中一氧化氮(nitric oxide, NO)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)含量,升高内皮素(endothelin, ET)水平的作用^[4]。另有研究表明,天舒胶囊(川芎、天麻)能有效改善偏头痛患者头痛程度、头痛发作次数及持续时间等临床症状,提高患者生活质量,且停药后其作用时间长于氟桂利嗪,结果提示天舒胶囊对偏头痛患者具有更持久的预防保护作用^[5-6]。同时,天舒胶囊联合舒马普坦缓解偏头痛症状明显优于单用舒马普坦,其作用机制与调节血清环氧化酶-2、血栓素B₂(thromboxane B₂, TXB₂)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)及β-内啡肽(β-endorphin, β-EP)含量有关^[7]。此外,天舒胶囊还可以降低偏头痛患者血浆中5-HT的含量,升高尿液中5-羟吲哚乙酸的含量,认为天舒胶囊可能通过促进血浆5-HT降解而延缓头痛的发作^[8]。

以上临床观察表明,川芎与天麻配伍,相辅相济,切合病机,治疗偏头痛的疗效显著,能够有效缓解头痛症状、提高生活质量,且具有良好的安全性。

2 川芎-天麻药对防治偏头痛的药效物质基础研究

川芎及其药效成分川芎嗪、阿魏酸、洋川芎内酯I、洋川芎内酯H等具有抗炎,镇痛,改善微循环,扩张血管,抗血小板聚集,增加冠状动脉

血流量及神经保护等作用^[9-10]。研究发现,川芎嗪可以减轻偏头痛大鼠频繁爬笼、挠头等行为学症状,降低瞬时受体电位香草酸亚型1蛋白及mRNA相对表达量^[11];阿魏酸可通过增加海马、额叶皮层和杏仁核中5-HT和去甲肾上腺素水平而起到镇痛作用^[12];洋川芎内酯H能够抑制核因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号的激活^[13],洋川芎内酯I可调节脑内单胺类神经递质5-HT的水平和周转率,降低血浆及脑组织中NO、CGRP的含量^[14-15]。天麻主要药效成分是天麻素,研究表明,天麻素具有镇痛作用,天麻素衍生物(Gas-D)可能通过抑制三叉神经激活和外周CGRP的释放而起到治疗偏头痛的作用^[16];同时,天麻素口服后透过血脑屏障,经机体代谢转化为天麻苷元,天麻苷元与脑中苯二氮受体结合,从而达到中枢抑制作用,缓解偏头痛^[17-18]。此外,研究表明川芎中的川芎嗪、天麻中的天麻素及其衍生物均能够显著降低炎症因子肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)mRNA水平,有效对抗脑内炎症反应^[19]。

研究者采用分离纯化技术从芎麻汤(川芎、天麻)中分离得到阿魏酸、苯甲酸、洋川芎内酯I、4-二羟基苯甲醛、对羟基苯甲酸、天麻素等有效成分^[20],并通过HPLC-DAD研究手段,确认大川芎方效应组分入脑成分为阿魏酸、洋川芎内酯I、洋川芎内酯H、天麻素、天麻苷元等^[21]。同时,研究者还深入探讨了川芎-天麻配伍在体内的药效及药动学研究,首先,在药效学层面,天麻能够提高大鼠脑组织对川芎嗪、阿魏酸等川芎药效成分的吸收程度,延长其在体内的作用时间,减缓消除率,升高最大血药浓度^[22-23];而川芎中阿魏酸、洋川芎内酯I等可增加天麻的入脑量,减缓天麻有效成分在血、脑中的消除速率,延长滞留时间与半衰期,提高生物利用度^[24-25]。其次,在药动学层面,川芎、天麻不同配伍比例对偏头痛模型大鼠的作用是有差异的,当治疗肝阳上亢偏头痛大鼠模型时,川芎-天麻(1:4)水提物对模型大鼠血清中NO、6-酮-前列腺素F_{1α}(6-Keto-prostaglandin F_{1α}, 6-Keto-PGF_{1α})、ET、TXB₂等水平的调节作用要优于川芎-天麻(4:1)和川芎-天麻(1:1)^[26];当治疗瘀血型偏头痛模型时,川芎-天麻(4:1)疗效最好^[27]。

以上研究表明,川芎-天麻药对防治偏头痛的

药效物质基础为川芎嗪、阿魏酸、洋川芎内酯 I、洋川芎内酯 H、天麻素、天麻苷元等。

3 川芎-天麻药对防治偏头痛的作用及机制研究

3.1 对血管舒缩因子及活性物质的影响

血管学说认为血管的异常舒缩是导致偏头痛发作的主要原因^[28]。研究发现, 芎麻汤及其提取物均可以明显降低偏头痛模型大鼠血浆中 CGRP 的含量及在三叉神经颈髓复合体上的表达, 且芎麻汤水提醇沉物可以降低模型大鼠血浆中 CGRP 含量, 水提液、乙酸乙酯提取物、乙酸乙酯加正丁醇提取物可以降低偏头痛大鼠血浆中 NO、CGRP 及 ET 水平^[29-30]。另有研究表明, 川芎-天麻药对可以明显降低偏头痛(肝阳上亢型)大鼠血清中 CGRP、6-Keto-PGF1 α 、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)含量, 升高 TXB2 水平, 增大 TXB2/6-Keto-PGF1 α 比值^[31]; 同时, 还可以调节偏头痛(血瘀型)大鼠血清中 NO、TXB2 含量的异常升高及 6-keto-PGF1 α 的异常降低, 并降低体内 NO/ET 比值, 松弛血管异常收缩、降低外周血管阻力, 缓解偏头痛^[32]。此外多项研究显示, 川芎-天麻药对各比例组水提物、醇提物均可以有效降低偏头痛(肝阳上亢型或瘀血型)大鼠血清中 NOS 活性及 CGRP、NO 的含量, 升高 6-Keto-PGF1 α 含量, 调节 NO/ET、TXB2/6-Keto-PGF1 α 平衡, 维持血管舒缩功能^[26-27,33-34]。此外, 研究表明大川芎方能降低偏头痛大鼠血浆中 ET 含量, 改善血管的异常舒缩状况^[35]。

以上研究结果提示, 川芎-天麻药对防治偏头痛的作用机制可能是通过调节血清及脑组织中 CGRP、NO、NOS、6-Keto-PGF1 α 、ET、TXB2 等血管舒缩因子及活性物质含量, 维持 NO/ET、TXB2/6-Keto-PGF1 α 动态平衡, 保护血管的基础张力和舒张功能, 从而达到防治偏头痛的作用。

3.2 对神经递质及其受体的影响

神经元学说认为偏头痛的发作与脑内神经递质, 如 5-HT、多巴胺、P 物质、腺苷及谷氨酸等氨基酸类神经递质密切相关^[28], 神经递质紊乱是偏头痛发病机制之一。

实验发现天舒胶囊能明显增加偏头痛大鼠血浆中 β -EP 的含量, 上调 β -EP 在大鼠中脑导水管周围灰质的表达^[36], 降低腺苷 A2 α 受体蛋白在偏头痛大鼠三叉神经节和三叉神经脊束尾核中的表达, 升高腺苷 A1 受体蛋白表达, 提示天舒胶囊可

调节与疼痛相关的神经递质水平及其受体蛋白的表达, 从而发挥其治疗偏头痛的作用^[37]。另有文献报道^[38], 大川芎方不仅能够升高偏头痛模型大鼠脑组织中 5-HT 的含量, 降低氨基酸类神经递质谷氨酸的含量, 亦能显著升高偏头痛大鼠“三叉神经血管系统”中 P 物质水平^[39]。体外研究发现大川芎方还可以增加人神经胶质细胞 5-HT_{1D} 受体表达, 产生缩血管效应, 有效防治偏头痛^[40]。此外, 研究表明芎麻汤及其提取物对偏头痛动物 5-HT 的含量具有双向调节的作用, 其不仅可以升高利血平致低 5-HT 偏头痛小鼠血浆中 5-HT 含量, 同时也可以通过降低偏头痛大鼠血浆及血清中 5-HT 水平缓解头痛症状^[30,41-42]。川芎-天麻药对可以通过降低偏头痛大鼠中脑导水管周围灰质腹外侧边缘区域的三叉神经中脑核中多巴胺 D2 受体的表达, 抑制血管扩张, 从而缓解偏头痛^[43]。

综上所述, 川芎-天麻药对通过调节脑组织中 5-HT 的含量及其受体的表达, 升高三叉神经血管系统中 P 物质水平, 增加血浆中 β -EP 的含量及表达, 降低多巴胺 D2 受体的表达, 降低腺苷 A2 α 受体蛋白的表达、升高腺苷 A1 受体蛋白表达, 降低谷氨酸等氨基酸类神经递质的含量等作用, 抑制神经痛觉传递, 从而干预、调节血管舒缩因子的异常释放, 防治因神经递质紊乱而引起的偏头痛。

3.3 对炎症介质的影响

炎症介质学说认为偏头痛的发作可能与 TNF- α 、IL 等炎症细胞因子及 NF- κ B 信号通路的表达相关^[28]。研究表明, 芎麻汤药效部位能够下调偏头痛大鼠三叉神经脊髓复合体内 NF- κ B 表达, 从而改善因三叉神经系统激活所引起的神经源性炎症反应^[44]。付彦君等^[45-46]发现川芎-天麻药对可以降低自发性高血压大鼠肾脏、主动脉及心肌中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β mRNA 的表达, 且肾脏病理切片显示, 其能显著减轻肾小球纤维化及肾小管壁增厚, 减少肾间质炎细胞浸润。上述研究表明, 川芎-天麻药对防治偏头痛的作用机制可能是通过降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子水平及抑制 NF- κ B 信号通路, 抑制炎症反应而实现。

3.4 对肠道菌群的影响

目前国内外大量研究发现肠道菌群与偏头痛、帕金森病、阿尔茨海默病等多种神经系统疾病有关, 并认为肠道菌群通过“肠-脑”轴参与中枢系统的调控可能是导致神经系统疾病的原因之

—[47]。有研究表明,肠道菌群的紊乱会影响偏头痛相关活性物质,如: CGRP、5-HT 及 IL-10 等的含量,调节硬脑膜血管扩张反应,触发和持续偏头痛的发作[48]。研究发现,鲜天麻提取物能够调节小鼠肠道菌群的丰度,使益生菌属如 *Ruminiclostridium*、*Butyricicoccus* 及 *Parvibacter* 的丰度提高,降低致病菌和条件致病菌属如 *Escherichia/Shigella* 和 *Parasutterella* 的丰度,对小鼠肠道菌群具有明显调节作用[49]。同时发现肠道菌群失调的脾虚血瘀大鼠川芎嗪生物利用度强,提示川芎嗪可能通过调节肠道菌群发挥作用[50]。而阿魏酸可以明显降低厚壁菌门和韦荣球菌科细菌数量,升高拟杆菌门、瘤胃菌科及 *Odoribacter* 数量,调节肠道菌群[51]。基于肠道菌群在偏头痛发病机制中的作用及天麻、川芎有效成分对肠道菌群的调节作用,认为川芎-天麻药对还可通过调节肠道菌群防治偏头痛。

4 问题与展望

偏头痛是世界上第二大致残性疾病,也是第二大常见的神经系统疾病[52],其发病机制有血管学说、神经元学说(包括三叉神经血管学说、皮质扩散抑制学说)、炎症介质学说、“微生物群-肠-脑轴”理论等[53]。川芎-天麻药对作为经典传统防治偏头痛的中药复方之一,其含有的川芎嗪、阿魏酸、洋川芎内酯 I、洋川芎内酯 H、天麻素、天麻苷元等有效成分,对与偏头痛相关的各类活性物质(如 CGRP、NO、5-HT、NF- κ B 等)具有明显的调节作用,且各成分之间协同作用,相互促进,防治偏头痛。由于偏头痛发病机制尚不清楚,国内外研究人员基于川芎-天麻药对进行的抗偏头痛作用机制研究主要呈现以下特点:①基础研究一般基于偏头痛的各类发病机制学说而选择相应的评价指标,包括血管舒缩因子及活性物质、神经递质、相关炎症因子等,但分子机制研究还不够深入;②多数动物研究模型限于偏头痛“病”的研究,但近年来已有基于中医药理论指导符合川芎-天麻药对功效及偏头痛中医临床证候的“病证结合”模型,更能体现中药复方特点的作用机制研究;③已有药动学相关研究,但体内代谢研究及与肠道菌群相关的研究尚少或无。因此,在未来的研究中,一方面,结合生物信息学预测,继续开展川芎-天麻药对药效物质基础研究;另一方面,基于“病证结合”研究符合临床证候的偏头

痛动物模型,同时结合代谢组学及肠道菌群研究,开展体内外系统深入的实验探索,为其临床应用提供坚实的理论及实验依据。

REFERENCES

- [1] 刘红梅. 中药治疗偏头痛文献综述[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(10): 1267-1269.
- [2] 周英豪, 张友根. 大芎丸治疗血管性头痛的临床实验研究[J]. 湖北中医杂志, 2000, 22(5): 12-13.
- [3] LIU X L, XIE Z J, YANG Y B, et al. Effect of Tian Shu tablets combined with carbamazepine in the treatment of migraine[J]. Chin Community Dr(中国社区医师), 2017, 33(18): 88-89.
- [4] 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.
- [5] GAO H M, LIU Y Q, WANG S P. Tianshu Capsule for treatment of migraine[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2006, 28(5): 680-682.
- [6] 徐梦诗. 天舒胶囊治疗偏头痛的疗效观察[J]. 北方药学, 2017, 14(12): 86-87.
- [7] WANG L J, SONG X J, YAO W, et al. Clinical study on Tianshu Capsules combined with sumatriptan in treatment of migraine[J]. Drugs Clin(现代药物与临床), 2020, 35(1): 70-73.
- [8] 丰广魁, 商洪涛, 胡坚, 等. 天舒胶囊对偏头痛患者间歇期血浆、血小板 5-HT 及尿 5-HIAA 含量的影响[J]. 江苏中医药, 2005, 26(2): 18-19.
- [9] 高海军, 白焕焕, 雷廷, 等. 川芎嗪在脑缺血再灌注损伤中的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(17): 5019-5023.
- [10] LI Q, WU X K. New progress in research on chemical constituents and pharmacological action of *Ligusticum chuanxiong* Hort[J]. Chemical Engineer(化学工程师), 2020, 34(1): 62-64, 44.
- [11] BAI F H, LI H, WU Z Y, et al. Effect and mechanism of intraperitoneal injection of tetramethylpyrazine for the treatment of migraine in rats[J]. Shandong Med J(山东医药), 2016, 56(15): 15-18.
- [12] LÜ W H, ZHANG L, WU S J, et al. Analgesic effect of ferulic acid on CCI mice: Behavior and neurobiological analysis[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2013, 38(21): 3736-3741.
- [13] YANG D S, LIU T, JIANG G Y, et al. Senkyunolide H attenuates osteoclastogenesis and postmenopausal osteoporosis by regulating the NF- κ B, JNK and ERK signaling pathways[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 533(3): 510-518.
- [14] WANG Y H, LIANG S, XU D S, et al. Effect and mechanism of senkyunolide I as an anti-migraine compound from *Ligusticum chuanxiong*[J]. J Pharm Pharmacol, 2011, 63(2): 261-266.
- [15] DUANMU Y, GU C C, DONG X W, et al. Pharmacodynamic action of senkyunolide I on cortical spreading depression in migraine rats[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2013, 24(3): 217-221.

- [16] 南一楠, 王少卿. 天麻素对神经系统疾病作用的基础研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(22): 3811-3813.
- [17] LV Y F, HU X, CHENG W M, et al. Determination of gastrodin and ligustrazine hydrochloride in plasma and brain dialysate by LC-tandem MS[J]. Chromatographia, 2008, 68(1/2): 105-110.
- [18] LIN L C, CHEN Y F, LEE W C, et al. Pharmacokinetics of gastrodin and its metabolite p-hydroxybenzyl alcohol in rat blood, brain and bile by microdialysis coupled to LC-MS/MS[J]. J Pharm Biomed Anal, 2008, 48(3): 909-917.
- [19] YANG T T, ZHOU H J, ZENG C Y, et al. Protective effect of novel gastrodin derivatives on Alzheimer's disease model mice[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(5): 537-541.
- [20] 刘恒言, 李芝, 刘向前, 等. 芎麻汤治疗偏头痛药效部位化学成分研究[J]. 中药材, 2014, 37(1): 134-136.
- [21] WANG Q, SHEN L, FANG X, et al. Shift of effective ingredients of Dachuanxiong Decoction along *in vitro*-plasma-cerebrospinal fluid-brain tissue[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2013, 35(11): 2364-2371.
- [22] MI Y H, GUO S Y, LIU M P, et al. Effects of Chuanxiong Rhizoma-Gastrodiae Rhizoma compatibility on the pharmacokinetics of two constituents in Chuanxiong Rhizoma in rat brain[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2020, 42(2): 273-278.
- [23] 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.
- [24] WANG Q, SHEN L, MA S Y, et al. Effects of different doses of Chuanxiong Rhizoma on pharmacokinetics of active ingredients from gastrodiae rhizoma in rats[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2015, 21(2): 103-109.
- [25] WANG Q, SHEN L, LIANG S, et al. Effects of *Ligusticum* Chuanxiong on plasma and brain pharmacokinetics of active ingredients from *Gastrodia elata* in migraine rats[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2015, 37(1): 62-69.
- [26] 刘霞, 刘明平, 毛禹康, 等. 川芎-天麻不同配伍比例水提物对大鼠肝阳上亢证偏头痛模型的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(6): 93-96.
- [27] GUO S Y, LIU M P, ZHOU S N, et al. Pharmacodynamics analysis of various combinations of Chuanxiong Rhizoma-Gastrodiae Rhizoma in rats with blood stasis type migraine[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2017, 23(17): 127-132.
- [28] YE S Q, WANG X M, ZHANG Y H. Research progress in pathogenesis of migraine[J]. Med Recapit(医学综述), 2020, 26(6): 1086-1091.
- [29] LIU D D, GUO J S, GUO Q Y, et al. Effects of Xiongmatang on CGRP expression of plasma and TCC on animal model of migraine with nitroglycerin[J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2014, 29(5): 1580-1582.
- [30] GUO Q Y, GUO J S, LIU D D, et al. Effects of different extracts of Xiongma decoction on plasma NO, CGRP, 5-HT and ET in nitroglycerin-induced migraine model in rats[J]. J Xi'an Jiaotong Univ(Med Sci)(西安交通大学学报: 医学版), 2013, 34(3): 393-396.
- [31] 柯国韩, 王美静, 刘明平, 等. 川芎-天麻不同配比醇提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.
- [32] LIU M P, HUANG M T, MAO Y K, et al. Pharmacodynamic differences of different extraction of Rhizoma Ligusticum Chuanxiong and *Gastrodia elata* in migraine rats with blood stasis[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med(辽宁中医药大学学报), 2016, 18(2): 5-7.
- [33] HUANG Z Y, SU J Z, LIU M P, et al. Therapeutic mechanism of drug pair of Rhizoma Chuanxiong and Rhizoma Gastrodiae for migraine rats with hyperactivity of liver-Yang[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2015, 26(5): 609-613.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] YANG T H, ZHANG Q, ZHOU M K, et al. Effects of Tianshu capsule on the plasma levels of β -endorphin and 5-hydroxytryptamine and c-fos expression of brain tissue in rats with migraine[J]. J Clin Neurol(临床神经病学杂志), 2008, 21(5): 368-370.
- [37] LU W X, CHEN J B, DONG X M, et al. Effects of Tianshu capsule on the expression of calcitonin gene-related peptide and adenosine a1 and a2 α receptors in an experimental rat model of migraine[J]. Chin J Pain Med(中国疼痛医学杂志), 2016, 22(4): 265-271.
- [38] SHEN L, WANG Q, FENG Y. The compatibility mechanism of Da Chuanxiong Fang intervene experimental migraine model rat based on serotonin and excitatory amino acids in rat brain[C]. Chinese Pharmaceutical Association. The 2013 Chinese Pharmaceutical Conference and the 13th Chinese Pharmacist Week Proceedings. Chinese Pharmaceutical Association: Chinese Pharmaceutical Association, 2013: 173-194.
- [39] XIAO W, CAI W H, XIAO Q. Effects of Dachuan Xiongfang on concentration of substance P in blood and ganglion of trigeminal nerve of rats with migraine[J]. Acta Chin Med Pharmacol(中医药学报), 2010, 38(2): 32-34.
- [40] WAN L H, FANG Z P, WANG Z R. The effect of Da Chuanxiong Fang extract on 5-HT_{1D} receptor expression of neurogila[J]. Med J West China(西部医学), 2003, 15(1): 1-2.
- [41] LIU D D, GUO J S, GUO Q Y, et al. Study on active extracts of Xiongma Decoction on behavioral symptoms and 5-HT in plasma and brain tissue on rat model of migraine with Nitroglycerin[J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2015, 30(5): 1708-1711.
- [42] LIU D D, YANG J, LIU D, et al. Effects of the extract of Xiongmatang on 5-HT and CGRP in brain tissue of rats with liver-Yang hyperactivity and blood stagnation migraine[J].

- China Pharm(中国药房), 2020, 31(1): 24-29.
- [43] CHENG J, ZHANG Z X, ZHU H, et al. Effect of Chuanxiong-Tianma on dopamine D₂ receptor expression in mesencephalic trigeminal nucleus in migraine model rats[J]. Zhejiang J Tradit Chin Med(浙江中医杂志), 2019, 54(12): 873-875.
- [44] LIU D D, LIU D, GUO J S, et al. Effects of the bioactive parts of Xiongma decoction to NF- κ B in plasma and TCC on animal model of migraine with nitroglycerin[J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2016, 27(12): 2893-2896.
- [45] FU Y J, TAO X J, LIU Q, et al. Effects of Tianma and Chuanxiong on kidneys and inflammation factors in spontaneous hypertension rats[J]. Liaoning J Tradit Chin Med(辽宁中医杂志), 2016, 43(7): 1528-1530.
- [46] FU Y J, CHEN J, CHEN Y. Effects of Tianma and Chuanxiong on inflammation factors in spontaneous hypertension rats[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2016, 34(8): 2029-2031.
- [47] ZHU S B, JIANG Y F, XU K L, et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 1-20.
- [48] CÁMARA-LEMARROY C R, RODRIGUEZ-GUTIERREZ R, MONREAL-ROBLES R, et al. Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(36): 8149-8160.
- [49] HUA Z Y, LI H M, SUN J H, et al. Effect of fresh *Gastrodia elata* on gut microbiota in mice[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2019, 44(5): 1004-1009.
- [50] 任平, 黄熙, 马援, 等. 脾虚血淤大鼠肠道菌群和川芎嗪的药物动力学特征初探[J]. 中药药理与临床, 1994, 10(2): 40-42.
- [51] RAO W T, LUO S F, ZHANG Y X, et al. Regulatory effects of ferulic acid on hepatic steatosis and intestinal flora in hyperlipidemic mice[J]. Acta Lab Animalis Sci Sin(中国实验动物学报), 2020, 28(1): 36-42.
- [52] BENEMEI S, DUSSOR G. TRP channels and migraine: Recent developments and new therapeutic opportunities[J]. Pharmaceuticals: Basel, 2019, 12(2): 54.
- [53] 刘洁琼, 于生元. 肠道菌群与偏头痛的关系探讨[J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(12): 6-10.

收稿日期: 2020-08-24
(本文责编: 沈倩)