

息风止痛颗粒治疗偏头痛的实验研究

● 庞来祥 沈君礼 程 静 刘秦元

摘要 目的:观察息风止痛颗粒对偏头痛的保护作用。方法:采用皮下注射硝酸甘油复制偏头痛模型,测定血清5-HT、 β -EP及脑中NO含量;采用腹腔注射戊巴比妥钠阈下催眠剂量法,测定小鼠睡眠率;采用亚硝酸钠中毒致缺氧法,测定耐缺氧生存时间。结果:息风止痛颗粒升高大鼠血清中 β -EP、5-HT含量,降低脑中NO含量;提高戊巴比妥钠阈下催眠剂量小鼠的睡眠率;延长小鼠耐缺氧生存时间。结论:息风止痛颗粒对偏头痛有较好治疗作用。

关键词 息风止痛颗粒 偏头痛

偏头痛(Migraine)是神经内科常见疾病之一,在美国约18%的女性和6%的男性曾有偏头痛发作,其中有些头痛严重影响了患者的生活质量^[1]。在我国患病率女性为20%~25%,男性为15%~20%。患者以女性居多,占72%^[2]。息风止痛颗粒由钩藤、川芎、黄芪、全蝎药物组成。具有活血通络,息风止痛的功效,用于内伤性偏正头痛及缺血性脑血管疾病。为了验证该药的临床疗效及药效,进行了与功能主治相关的药效学研究。

1 材料

息风止痛颗粒,由解放军451医院制剂中心提供,批号:20090321。NO试剂盒由南京建成生物有限公司提供、5-HT试剂盒和 β -EP试剂盒由北京普尔伟业生物科技公司提供。戊巴比妥钠,由中国医药集团上海化学试剂公司提供,批号:F20030816。亚硝酸钠,由台山市新宁制药有限公司提供,批号:20050901。正天丸,由三九医药股份有限公司提供,批号:0802051。硝酸甘油注射液,由广州白云山明兴制药有限公司提供,批号:071115。

2 仪器

FJ-2008P γ 计数仪,由西安二六二厂提供。UV

• 作者单位 解放军第451医院中医药研究所(710054)

-2401PC紫外可见分光光度仪,由日立公司提供。MULTISCAN-MK3450nm酶标仪,由THERMO公司提供。高速低温离心机,由SORVALL公司提供。

3 动物

KM小鼠,SD大鼠,SPF级,由西安交通大学医学院实验动物中心提供。合格证号:SCXK(陕)2007-001。

4 方法

4.1 息风止痛颗粒对偏头痛模型大鼠5-HT、 β -EP及脑中NO的影响^[3] 将SD大鼠60只,雌雄各半,体重160~180g,按体重和性别随机分为6组,每组10只,即息风止痛颗粒高剂量组(相当于生药36.72g/kg)、中剂量组(相当于生药18.36g/kg)、低剂量组(相当于生药9.18g/kg)、阳性组(正天丸)(9g/kg)、对照组(蒸馏水)、模型组(蒸馏水)。给药体积为1ml/100g体重,连续给药10天。次日除空白对照组外其余各组皮下注射硝酸甘油注射剂(10mg/kg),复制实验性偏头痛动物模型。造模30min后按相应分组给药,造模成功后4h,颈动脉取血,采用放免法测定 β -内啡肽含量、酶联免疫吸附法测定5-羟色胺含量。将动物迅速断头处死,取脑,用滤纸吸尽脑组织表面血迹,放入预先冰冷的生理盐水中,去除脑膜和血管,从脑组织中分离出下丘脑和脑干,将脑干部分置于称量杯中用电子分析天平称取约0.3g,放入预

冷的玻璃匀浆器中,加入适量冰冷生理盐水作组织匀浆(重量体积比约 1:9),充分匀浆后低温离心 10min (4℃,2000r/min),取上清液测定脑中 NO 的含量。将结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验比较组间差异性。

表 1 息风止痛颗粒对偏头痛模型大鼠 β -EP、5-HT 及脑中 NO 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	n	β -EP (pg/mL)	5-HT (umol/L)	NO (umol/L)
对照组	-	10	376.58 ± 172.83*	3.92 ± 0.16*	3.20 ± 1.45*
模型组	-	10	221.21 ± 105.33	7.24 ± 0.24	5.89 ± 3.05
息风止痛颗粒组	7.83	10	265.59 ± 72.37	5.89 ± 6.20*	3.79 ± 1.41
息风止痛颗粒组	15.66	10	277.08 ± 125.93	5.44 ± 0.32*	3.53 ± 1.85
息风止痛颗粒组	31.32	10	355.58 ± 109.65*	5.70 ± 0.40*	3.29 ± 1.35*
正天丸组	9.00	10	396.64 ± 181.32*	4.46 ± 0.43*	3.25 ± 1.77*

注:与模型组比较 * $P < 0.05$ 。

一般状态:除空白对照组外,其余动物造模后 30min 左右,均出现双耳发红、前肢频繁搔头,爬笼次数增多,烦躁不安现象。治疗组动物在给药后,上述现象逐渐消失,归于正常。模型组动物上述现象持续约 3 小时,继而出现蜷卧,活动减少状态。

由表 1 可见,息风止痛颗粒高剂量组能升高偏头痛大鼠模型中 β -EP、5-HT 含量,降低脑中 NO 含量,与模型组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。中、低剂量组能升高偏头痛大鼠模型中 β -EP、降低脑中 NO 含量,与模型组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。表明息风止痛颗粒具有缓解偏头痛的作用。

4.2 息风止痛颗粒对戊巴比妥钠阈下催眠剂量小鼠睡眠率的影响^[4] 取昆明种小鼠 50 只,雌雄各半,体重 18 ~ 22g,按体重和性别随机分为 5 组,每组 10 只,分别为高剂量组(相当于生药 45.24g/kg)、中剂量组(相当于生药 22.62g/kg)、低剂量组(相当于生药 11.31g/kg)、安神定志丸组(9g/kg)和空白组(蒸馏水),给药体积为 0.1ml/10g 体重,连续给药 7 天。末次给药 1h 后,腹腔注射戊巴比妥钠(35mg/kg),开始计时,记录 15min 内小鼠入睡动物数,以翻正反射消失达 1min 以上者,并观察小鼠出现闭目、低头和俯卧的情况。将结果进行 X^2 检验,比较组间差异性。

表 2 息风止痛颗粒对戊巴比妥钠阈下催眠剂量小鼠睡眠率的影响

组别	剂量 (g/kg)	n (只)	入睡动物数	未入睡动物数	睡眠率 (%)
对照组	-	10	2	8	20
息风止痛颗粒组	11.31	10	6	4	60
息风止痛颗粒组	22.62	10	8	2	80**
息风止痛颗粒组	45.24	10	9	1	90**
安神定志丸组	9.00	10	9	1	90**

注:与对照组比较, ** $P < 0.01$ 。

由表 2 可见,息风止痛颗粒高、中剂量组能明显提高戊巴比妥钠阈下催眠剂量小鼠的睡眠率,与对照组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。表明息风止痛颗粒与戊巴比妥钠有协同作用,对中枢神经系统有抑制作用。

4.3 息风止痛颗粒对亚硝酸钠中毒致缺氧的影响^[5]

将昆明种小鼠 50 只,雌雄各半,体重 18 ~ 22g,按体重和性别随机分为 5 组,每组 10 只,分别为息风止痛颗粒高剂量组(相当于生药 45.24g/kg)、中剂量组(相当于生药 22.62g/kg)、低剂量组(相当于生药 11.31g/kg)、复方丹参片组(0.65g/kg)、对照组(蒸馏水)。给药体积为 0.1ml/10g 体重,连续给药 7 天。末次给药后 1h,腹腔注射 2% 亚硝酸钠(240mg/kg),开始计时,记录小鼠存活时间。将结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验比较组间差异性。

表 3 息风止痛颗粒对亚硝酸钠中毒致缺氧的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	n (只)	耐缺氧生存时间 (min)	延长率 (%)
对照组	-	10	24.81 ± 3.95	-
息风止痛颗粒组	11.31	10	25.8 ± 5.79	3.99
息风止痛颗粒组	22.62	10	30.5 ± 9.57	22.93
息风止痛颗粒组	45.24	10	32.9 ± 7.26**	32.61
复方丹参片组	0.65	10	34.9 ± 8.79**	40.67

注:与对照组比较, ** $P < 0.01$

由表 3 可见,息风止痛颗粒高、中剂量组能延长小鼠耐缺氧生存时间,与对照组比较有显著性差异 ($P < 0.05$),表明息风止痛颗粒提高组织耐缺氧能力,应激状态明显增强。

5 讨论

祖国医学认为:风、火、痰、瘀、虚是偏头痛产生的基础,病因为风,病变在血,以气机逆乱为始动因素,

以气滞血瘀为病理变化。气机失常贯穿于头痛周期发作的过程中,气乱血则瘀,气机逆乱,亢盛化火,因而风、火、瘀在偏头痛的发病中尤为重要。瘀血既是病理产物,又是多种疾病的致病因素。血瘀可致气滞,气滞可加重瘀血,瘀(郁)而化火,二者相互影响,瘀久,停阻于脑络,则发为偏头痛^[6]。息风止痛颗粒中川芎辛温香窜,性最疏通,走而不守,上行巅顶下达血海。《神农本草经》谓其“主中风入脑,头痛”。《本草纲目》记载“此药上行,专治头脑诸疾”,并称之为“血中气药”,尤善治少阳厥阴经头痛,被誉为六经头痛必用之药。且偏头痛“久病入络”,故“治风先治血,血行风自灭”。与钩藤相伍,均可入肝经,行血中之气,祛血中之风^[7]。既可平抑肝阳,熄风止痛,又活血通络。二药相须另合全蝎走窜之性直达巅顶,直可平肝熄风,活血祛瘀,通络止痛。另川芎可引诸药上达头目,直达病所。黄芪味甘,归脾肺经,为补气之佳药。活血祛风之品多耗伤气血,加之久病必虚,故加用大补元气之黄芪,使气旺血行,使活血而不耗气,祛瘀而不伤正与川芎伍用,有助于瘀血行,络脉通。

β -EP 是体内镇痛系统的主要递质,具有吗啡样的镇痛作用。偏头痛患者内啡肽系统障碍, β -EP 释放减少,神经系统的稳态不能维持,对外界刺激过于敏感,致偏头痛发作^[6]。而且 β -EP 减少对脑干蓝斑的抑制减弱,使多种血管活性物质释放,导致脑血管舒缩功能紊乱,偏头痛发作。偏头痛发作前,血浆中 5-HT 增加,除其本身可使血管收缩外,同时可以加强 NE 的血管收缩作用,致使出现视觉障碍等先兆症状;随着释放的 5-HT 被代谢转变为 5-HIAA 而从尿中排出,头痛发作期血小板 5-HT 含量和血中浓度急剧下降,因 5-HT 减少不能维持血管收缩,故引起血管扩张,同时 5-HT 减少也使丘脑的痛阈降低,两者的共同作用,导致头痛^[7]。NO 在偏头痛的发病中可能通过

扩张脑血管、介导血管周围神经源性炎症和易化伤害觉冲动的中枢传递参与偏头痛的病理生理过程。NO 是偏头痛分子触发点既是血管内皮舒张因子 (EDRF),又是重要神经递质。它不断激发偏头痛,而且对保持偏头痛状态十分重要^[8]。

息风止痛颗粒通过升高血清中 β -EP 含量增强对脑干蓝斑的抑制,使多种血管活性物质释放,使脑血管舒张,缓解偏头痛症状,维持神经系统稳态;升高 5-HT 含量,维持血管收缩,提高丘脑的痛阈;降低脑干中 NO 含量影响血管、血管周围神经末梢或脑组织信息传递、能量代谢和 DNA 合成,降低偏头痛的发生率,缩短偏头痛持续时间。与戊巴比妥钠有协同作用,对中枢神经系统有抑制作用;提高组织耐缺氧能力,应激状态明显增强,共同达到治疗偏头痛的作用。

参考文献

- [1] Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine in The United states [J]. JAMA, 1992, 267: 64 - 69.
- [2] 屠永华, 王玉锦. 偏头痛的研究进展 [J]. 医学综述, 1999, 5(9): 418 - 420.
- [3] 杨德功, 刘红权, 黄厚才, 等. 鼻疗法喷射剂对偏头痛大鼠模型 5-HT、NO、多巴胺含量的影响 [J]. 中国实用医药, 2008, 3(24): 81 - 83.
- [4] 彭成主编. 中医药动物实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 987.
- [5] 彭成主编. 中医药动物实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1092.
- [6] 王冬娜. 中医治疗偏头痛的近况与评述 [J]. 中医药信息, 1995; 12(4): 11 - 12.
- [7] Herman BH, Goldstein A. Antinociception and paralysis induced by intrathecal dynorphin A [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1985, 232: 27.
- [8] Nappi G, Facchinetti F, Martignoni E, et al. Endorphin patterns within the headache spectrum disorders [J]. Cephalgia, 1985, 5 (Suppl2): S201.

趣味中医

煮石为引——治疗心病

有一对恩爱夫妻,偶因小事发生口角,其妻心中怏怏不乐,不吃不喝,以致卧床不起。丈夫请傅青主诊治。傅听完陈述后,随手拣起一块小石头,嘱其加水用火煮软作药引,煮时要不断加水,且不得离开药壶。其夫盼妻病愈心切,便通宵达旦地煮起石头来,眼睛熬红了,人累瘦了,仍无倦意。其妻见此,不觉转怒为喜,主动下床代夫看火煮石,并叫丈夫去问傅青主:“石头为何煮不软?”傅听后笑曰:“你回去吧,她病已愈。石头虽然煮不软,可你对她的一片至诚,已把她的心软化了”。