

川菊止痛胶囊对偏头痛模型大鼠的改善作用及机制研究^Δ

李凤金*, 霍金海, 张树明, 王 顺*(黑龙江省中医药科学院中药研究所, 哈尔滨 150036)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)07-0942-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.17

摘要 目的:研究川菊止痛胶囊对偏头痛模型大鼠的改善作用及机制。方法:将SD大鼠随机分为正常组、模型组、化学药阳性对照组(佐米曲普坦片,0.004 05 g/kg)、中药阳性对照组(复方羊角颗粒,4.32 g/kg)和川菊止痛胶囊高、中、低剂量组(1.6、0.8、0.4 g/kg),每组10只。每天灌胃给药1次,连续给药5 d。末次给药30 min后,除正常组外,其余各组大鼠头颈部皮下注射硝酸甘油(10 mg/kg)复制偏头痛模型。以挠头次数为指标评价造模后2 h内(30 min为一个时间段)各组大鼠行为学变化;造模4 h后,采用全自动血液流变仪检测各组大鼠全血黏度(低切、中切、高切)、血浆黏度及红细胞聚集指数、红细胞刚性指数等血液流变学参数;酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组大鼠血清中一氧化氮(NO)、一氧化氮合成酶(NOS)、内皮素1(ET-1)、降钙素(CGRP)和脑组织中5-羟色胺(5-HT)、5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)水平。结果:与正常组比较,模型组大鼠在各时间段挠头次数显著增加($P<0.01$);血清中NO、NOS和CGRP水平显著升高($P<0.01$),ET-1水平显著降低($P<0.01$);脑组织中5-HT、DA和NE水平显著降低($P<0.01$),5-HIAA水平显著升高($P<0.01$);全血黏度(低切)、红细胞聚集指数、红细胞刚性指数均显著升高($P<0.05$),血浆黏度显著降低($P<0.01$)。与模型组比较,化学药阳性对照组(0~120 min)、中药阳性对照组(60~90 min)和川菊止痛胶囊高(30~120 min)、中(60~90 min)剂量组大鼠挠头次数显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);中药阳性对照组和川菊止痛胶囊高、中剂量组大鼠全血黏度(低切)和红细胞聚集指数显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);化学药阳性对照组和川菊止痛胶囊高、中剂量组大鼠血清中NO、NOS、CGRP水平显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),ET-1水平显著升高($P<0.01$),脑组织5-HT、DA、NE水平显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),5-HIAA水平显著降低($P<0.05$)。结论:川菊止痛胶囊对偏头痛模型大鼠的改善作用与降低血清中NO、NOS、CGRP水平及升高脑组织中5-HT、DA、NE水平有关。

关键词 川菊止痛胶囊;偏头痛;改善作用;血液流变学;大鼠

Study on Improvement Effects and Mechanism of Chuanju Zhitong Capsule on Migraine Model Rats

LI Fengjin, HUO Jinhai, ZHANG Shuming, WANG Shun (Institute of TCM, Heilongjiang Academy of TCM, Harbin 150036, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the improvement effect and mechanism of Chuanju zhitong capsules (CZC) on migraine model rats. METHODS: SD rats were randomly divided into normal group, model group, chemical drug positive control group (Zolmitriptan tablet, 0.004 05 g/kg), TCM positive control group (Compound yangjiao capsule, 4.32 g/kg), CZC high-dose, medium-dose and low-dose groups (1.6, 0.8, 0.4 g/kg), 10 rats in each group. All rats were relevant medicine intragastrically once a day, for successive 5 days. 30 min after last medication, except for normal group, rats in other groups were given glyceryl trinitrate subcutaneously (10 mg/kg) via head and neck to induce migraine model. The behavior changes of rats were evaluated using the times of scratching head as indexes within 2 h after modeling (30 min as a period of time). 4 h after modeling, hemorheological parameters as whole blood viscosity (low-shearing, medium-shearing, high-shearing), plasma viscosity, erythrocyte aggregation indexes and erythrocyte rigidity indexes were determined by automatic hemorheology instrument. The levels of NO, NOS, ET-1, CGRP in serum and the levels of 5-HT, 5-HIAA, DA and NE in cerebral tissue were determined by ELISA. RESULTS: Compared with normal group, the times of scratching head was increased significantly in model group at different periods ($P<0.01$). The serum levels of NO, NOS and CGRP were increased significantly ($P<0.01$), while ET-1 level was decreased significantly ($P<0.01$). The levels of 5-HT, DA and NE in cerebral tissue were decreased significantly ($P<0.01$), while 5-HIAA level was increased significantly ($P<0.01$). Whole blood viscosity (low-shearing), plasma viscosity, erythrocyte aggregation index and erythrocyte rigidity indexes were increased significantly ($P<0.05$), plasma viscosity were decreased significantly ($P<0.05$). Compared with model group, the times of scratching head were decreased significantly in TCM positive control group (0-120 min), TCM positive control group (60-90 min), CZC high-dose (30-120 min) and medium-dose (60-90 min) groups ($P<0.05$ or $P<0.01$). The whole blood viscosity (low-shearing) and erythrocyte aggregation indexes of TCM positive control group, CZC high-dose and medium-dose groups were decreased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$); the serum levels of NO, NOS and CGRP in

^Δ 基金项目:黑龙江省应用技术与开发计划重大项目(No. GA16C101)

* 助理研究员,博士。研究方向:中药药效物质基础及药理作用。电话:0451-055653086。E-mail:375708578@qq.com

通信作者:教授,博士。研究方向:针药结合治疗神经系统疾病的基础与临床研究。电话:0451-055653086。E-mail:hljwang@aliyun.com

chemical drug positive control group and CZC high-dose and medium-dose groups were decreased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while the serum level of ET-1 was increased significantly ($P < 0.01$); the levels of 5-HT, DA and NE were increased significantly in cerebral tissue ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while the level of 5-HIAA was decreased significantly ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: The improvement effect of CZC on migraine model rats is associated with decreasing the serum levels of NO, NOS and CGRP and increasing the levels of 5-HT, DA and NE in cerebral tissue.

KEYWORDS Chuanju zhitong capsule; Migraine; Improvement effect; Hemorheology; Rats

偏头痛是临床常见的原发性头痛的一种,以长期、反复的单侧或双侧严重搏动性头痛为特征,常伴有恶心和呕吐症状的发生^[1],降低了患者的生活质量^[2]。此外,偏头痛还可引起脑梗死、认知功能障碍和脑白质病变等疾病的发生^[3]。三叉神经血管学说认为,神经源性炎症反应是偏头痛发病的病理机制之一,一氧化氮(NO)、内皮素1(ET-1)、5-羟色胺(5-HT)等血管活性物质含量的异常变化和降钙素(CGRP)、P物质等神经递质的异常分泌在神经炎症反应的发生中均起到重要作用^[4]。

我国中医传统医学认为,偏头痛多因风邪外袭、上扰清空导致气机不畅、瘀血阻络所致^[5]。川菊止痛胶囊具有祛风止痛、活血化瘀的作用,是由川芎、柴胡、菊花、当归等十二味中药组成,采用现代制剂工艺研制成的治疗偏头痛的特色医院制剂(批准文号:黑药制字Z20100226),在黑龙江省中医药科学院临床应用十余年,对偏头痛具有较好的治疗作用^[6-7]。但是,对于其治疗偏头痛的具体机制尚不明确。因此,本课题通过建立硝酸甘油诱导的偏头痛模型大鼠,观察川菊止痛胶囊对偏头痛模型大鼠血管神经炎症反应的影响,并探讨川菊止痛胶囊治疗偏头痛的作用与调节血液流变学的关系,为其临床应用和进一步开发提供科学依据。

1 材料

1.1 仪器

RB-200智能热板仪(成都太盟软件有限公司);MIKRO 220R低温高速离心机(德国Hettich科学仪器公司);IMark全自动酶标仪(美国Bio-Rad有限公司);LBY-N7500B全自动血液分析仪(北京普利生仪器有限公司);FA25电动匀浆器(上海Fluko科技发展有限公司)。

1.2 药品与试剂

川菊止痛胶囊(黑龙江省中医药科学院制剂室,批号:20180210,规格:0.15 g/粒);复方羊角颗粒(上海练塘药业有限公司,批号:20171001,规格:8 g/袋);佐米曲普坦片[万特制药(海南)有限公司,批号:20180402,规格:2.5 mg/片];硝酸甘油注射液(广州白云山明星制药有限公司,批号:160807,规格:5 mg:1 mL);生理盐水注射液(吉林益民堂制药有限公司,批号:1303160312,规格:10 mL:0.09 g);大鼠NO检测试剂盒(批号:201806)、大鼠NO合成酶(NOS)检测试剂盒(批号:201806)均购自北京城林生物科技有限公司;大鼠5-HT检测试剂盒(批号:20180716)、大鼠5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA)检测

试剂盒(批号:20180716)、大鼠ET-1检测试剂盒(批号:20180808)、大鼠CGRP检测试剂盒(批号:20180716)、大鼠去甲肾上腺素(NE)检测试剂盒(批号:20180808)、大鼠多巴胺(DA)检测试剂盒(批号:20180808)均购自南京建成生物工程研究所。

1.3 动物

SPF级SD大鼠,体质量180~220 g,购于哈尔滨医科大学实验动物中心,动物生产许可证号:SCXK(黑)-2013-001。动物实验经黑龙江省中医药科学院动物伦理委员会批准(编号:GLWJ-ZD-019)。

2 方法

2.1 分组、给药与造模

取70只SD大鼠,随机分为正常组(蒸馏水)、模型组(蒸馏水)、化学药阳性对照组(佐米曲普坦片,0.004 05 g/kg,根据人临床等效剂量的3倍换算而得)、中药阳性对照组(复方羊角颗粒,4.32 g/kg,根据人临床等效剂量的2倍换算而得)和川菊止痛胶囊高、中、低剂量组(1.6、0.8、0.4 g/kg,分别根据人临床等效剂量的8、4、2倍换算而得),每组10只。每天灌胃给药1次,连续给药5 d。除正常组(等量无水乙酸)外,其余各组大鼠在末次给药30 min后,参照文献方法^[8],用碘伏消毒液擦拭各组大鼠头颈部皮肤,提起大鼠头颈部皮肤,从头向尾方向皮下缓慢注射硝酸甘油(10 mg/kg,无水乙酸溶解),诱发偏头痛模型。

2.2 行为学观察

注射硝酸甘油5 min后,以大鼠前肢挠头次数为指标^[9],记录2 h内(以30 min为一个时间段)各时间段大鼠前肢挠头次数。

2.3 血液流变学指标检测

参照文献方法^[10-11],在造模4 h后,各组大鼠腹腔注射5%水合氯醛(7 mL/kg)麻醉,腹主动脉取血适量,一部分置于抗凝真空采血管中,一部分置于无抗凝剂真空采血管中(用于血清中血管活性物质水平检测)。然后应用全自动血液分析仪测定各组大鼠血中全血黏度(低切、中切、高切)、血浆黏度、红细胞聚集指数、红细胞刚性指数、红细胞变形指数。

2.4 血清中血管活性物质水平检测

将“2.3”项下无抗凝剂真空采血管中血液样品以3 000 r/min离心15 min,收集上清液,分装后冷冻备用。按照酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒说明书的方法

操作,测定血清中NO、NOS、CGRP和ET-1的水平。

2.5 脑组织中神经递质水平检测

各组大鼠取血后,断头处死,于冰上立即分离脑组织,剥离脑组织,液氮冻存。取0.5 g脑组织加入1.5 mL预冷磷酸盐缓冲液,然后用电动匀浆器于冰浴下充分匀浆,3 000 r/min离心20 min后,收集上清液,分装后冷冻备用。按相关试剂盒说明书中的方法操作,测定脑组织中DA、NE、5-HT、5-HIAA的水平。

2.6 统计学方法

采用SPSS 22.0进行统计分析,数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠行为学观察结果

与正常组比较,模型组大鼠在各时间段挠头次数显著增加($P < 0.01$)。与模型组比较,化学药阳性对照组(0~120 min)、中药阳性对照组(60~90 min)和川菊止痛胶囊高(30~120 min)、中(60~90 min)剂量组大鼠挠头次数减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。各组大鼠挠头次数统计结果见表1。

3.2 各组大鼠血液流变学指标检测结果

表2 各组大鼠血液流变学指标检测结果($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 2 Test results of hemorheological indexes of rats in each group($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量g/kg	全血黏度, mPa·s			血浆黏度, mPa·s	红细胞聚集指数	红细胞刚性指数	红细胞变形指数
		低切	中切	高切				
正常组		7.56±1.29	4.77±0.94	3.65±0.39	1.09±0.03	2.09±0.38	6.12±0.86	0.99±0.06
模型组		9.15±1.57 [*]	5.01±0.38	3.63±0.19	0.93±0.06 ^{**}	2.51±0.32 [*]	7.75±1.61 [*]	1.10±0.08
化学药阳性对照组	0.004 05	8.66±1.19	4.89±0.46	3.63±0.23	0.92±0.09	2.37±0.22	7.72±0.92	1.10±0.07
中药阳性对照组	4.32	7.63±0.68 [#]	4.57±0.33 [#]	3.45±0.16 [#]	0.92±0.09	2.21±0.11 [#]	7.31±1.04	1.09±0.08
川菊止痛胶囊高剂量	1.6	7.67±0.94 [#]	4.51±0.44 [#]	3.58±0.19	0.94±0.09	2.14±0.19 [#]	7.48±1.02	1.09±0.08
川菊止痛胶囊中剂量	0.8	7.79±0.83 [#]	4.57±0.40 [#]	3.66±0.52	0.93±0.09	2.40±0.65	7.75±1.61	1.10±0.08
川菊止痛胶囊低剂量	0.4	8.48±1.12	4.86±0.52	3.69±0.19	0.94±0.06	2.29±0.22	7.57±0.84	1.08±0.08

注:与正常组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$

Note: vs. normal group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; vs. model group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

3.3 各组大鼠血清中NO、NOS、CGRP、ET-1水平测定结果

与正常组比较,模型组血清中NO、NOS和CGRP水平显著升高($P < 0.01$),ET-1水平显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,化学药阳性对照组和川菊止痛胶囊高、中剂量组大鼠血清NO、NOS、CGRP水平显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),ET-1水平显著升高($P < 0.01$),中药阳性对照组大鼠血清中NO、NOS、CGRP水平显著降低($P < 0.01$),ET-1水平无显著变化($P > 0.05$)。各组大鼠血清中NO、NOS、CGRP、ET-1水平测定结果见表3。

3.4 各组大鼠脑组织中NE、DA、5-HT、5-HIAA水平测定结果

与正常组比较,模型组大鼠脑组织中NE、DA和5-HT水平显著降低($P < 0.01$),5-HIAA水平显著升高

表1 各组大鼠挠头次数统计结果($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 1 The time of scratching head of rats in each group($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量,g/kg	挠头次数			
		0~30 min	30~60 min	60~90 min	90~120 min
正常组		17.50±4.02	10.83±4.26	0.50±0.84	0.00±0.00
模型组		50.17±12.38 ^{**}	40.17±5.56 ^{**}	28.33±6.80 ^{**}	3.67±2.34 ^{**}
化学药阳性对照组	0.004 05	31.00±6.10 ^{##}	21.50±8.24 ^{##}	13.00±2.10 ^{##}	0.17±0.47 ^{##}
中药阳性对照组	4.32	47.67±7.17	36.50±10.54	20.33±3.88 [#]	1.17±1.60 [#]
川菊止痛胶囊高剂量组	1.6	45.33±6.35	30.50±8.41 ^{##}	19.00±5.87 ^{##}	1.17±1.17 [#]
川菊止痛胶囊中剂量组	0.8	48.67±7.61	35.67±10.56	21.33±6.71 ^{##}	1.67±1.37
川菊止痛胶囊低剂量组	0.4	46.83±9.28	39.33±12.16	22.50±8.14	2.67±2.50

注:与正常组比较,^{*} $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$

Note: vs. normal group, ^{*} $P < 0.01$; vs. model group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

与正常组比较,模型组大鼠全血黏度(低切)、血浆黏度、红细胞聚集指数和红细胞刚性指数均显著升高($P < 0.05$),血浆黏度显著降低($P < 0.01$)。与模型组比较,中药阳性对照组和川菊止痛胶囊高、中剂量组大鼠全血黏度(低切)和红细胞聚集指数显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),化学药阳性对照组大鼠血液流变学各指标无显著变化($P > 0.05$)。各组大鼠血液流变学指标检测结果见表2。

表3 各组大鼠血清中NO、NOS、CGRP、ET-1水平测定结果($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 3 The levels of NO, NOS, CGRP and ET-1 in serum of rats in each group($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量,g/kg	NO, μ mol/L	NOS, μ mol/L	CGRP, ng/L	ET-1, ng/mL
正常组		39.91±6.03	35.74±6.39	39.38±9.87	315.57±27.48
模型组		64.82±11.34 ^{**}	84.89±11.03 ^{**}	80.05±12.76 ^{**}	233.60±40.89 ^{**}
化学药阳性对照组	0.004 05	45.05±6.22 ^{##}	48.82±10.79 ^{##}	36.01±13.11 ^{##}	283.00±41.60 ^{##}
中药阳性对照组	4.32	50.57±10.55 ^{##}	62.02±15.85 ^{##}	48.84±13.89 ^{##}	263.54±33.12
川菊止痛胶囊高剂量组	1.6	45.57±7.21 ^{##}	55.94±8.24 ^{##}	45.21±9.76 ^{##}	288.81±36.58 ^{##}
川菊止痛胶囊中剂量组	0.8	50.24±7.30 ^{##}	64.76±16.65 ^{##}	51.10±15.39 ^{##}	268.98±34.51 [#]
川菊止痛胶囊低剂量组	0.4	53.40±10.66 [#]	79.68±19.50	64.12±19.07 [#]	229.70±38.12

注:与正常组比较,^{*} $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$

Note: vs. normal group, ^{*} $P < 0.01$; vs. model group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

($P < 0.01$);与模型组比较,化学药阳性对照组、中药阳性对照组和川菊止痛胶囊高、中剂量组大鼠脑组织中NE、DA、5-HT水平显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),5-HIAA水平显著降低($P < 0.05$);川菊止痛胶囊低剂量组大鼠脑组织中5-HIAA水平显著降低($P < 0.05$)。各组大鼠脑组织中NE、DA、5-HT、5-HIAA水平测定结果见表4。

表4 各组大鼠脑组织中NE、DA、5-HT、5-HIAA水平测定结果($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 4 The levels of NE, DA, 5-HT and 5-HIAA in cerebral tissue of rats in each group($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量,g/kg	NE,nmol/L	DA,ng/mL	5-HT,ng/mL	5-HIAA,ng/mL
正常组		116.95 ± 42.52	54.22 ± 11.66	2.65 ± 0.66	10.84 ± 1.43
模型组		74.86 ± 10.43*	40.48 ± 9.03*	1.01 ± 0.23**	14.93 ± 3.12*
化学药阳性对照组	0.004 05	112.25 ± 20.15**	64.92 ± 19.58*	2.69 ± 0.60**	10.77 ± 1.71*
中药阳性对照组	4.32	96.34 ± 10.09**	59.57 ± 17.33*	2.09 ± 1.33*	11.18 ± 2.18*
川菊止痛胶囊高剂量组	1.6	124.73 ± 26.00**	61.19 ± 18.70*	2.55 ± 0.64**	10.67 ± 2.18*
川菊止痛胶囊中剂量组	0.8	98.28 ± 21.52*	55.12 ± 11.66*	2.32 ± 0.77**	10.13 ± 2.04*
川菊止痛胶囊低剂量组	0.4	90.35 ± 22.12	52.69 ± 11.15	1.23 ± 0.33	11.60 ± 1.21*

注:与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

Note: vs. normal group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$; vs. model group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

4 讨论

复方羊角颗粒是临床上治疗偏头痛的中成药,由制川乌、川芎、羊角、白芷组成,具有平肝、镇痛的功效,适用于偏头痛、血管性头痛及紧张性头痛的治疗^[12-14]。佐米曲普坦片在临床上用于中、重度偏头痛的急性治疗,相关文献报道,其能有效缓解无先兆偏头痛症状,是偏头痛急性发作期的一种有效治疗药物^[15]。因此,本研究选用这2种药物作为阳性对照药物。

硝酸甘油诱导的偏头痛模型大鼠是经典的实验性偏头痛动物模型。大鼠皮下注射硝酸甘油后,造模成功的大鼠会在2~3 h内出现前肢频繁挠头、耳红、爬笼次数增多,最后蜷缩倦怠的现象^[16-17]。因此,本研究以皮下注射硝酸甘油2 h内,各个时间段大鼠前肢挠头次数作为偏头痛发生的行为学评价指标。结果发现,川菊止痛胶囊可在一定程度上抑制硝酸甘油导致大鼠挠头反应,其抑制作用的起效时间早于复方羊角颗粒,晚于佐米曲普坦片。

神经源性炎症反应是偏头痛发生的病理机制之一^[4]。三叉神经传出神经纤维通过释放大量的神经肽类物质(如CGRP、P物质)作用于邻近的脑血管壁,引起小动脉血管扩张、肥大细胞脱颗粒化、血浆蛋白外溢等一系列的神经源性炎症反应的发生,导致三叉神经刺激的顺行性传导,最终出现头痛反应^[18-20]。NO作为血管活性物质,不仅可以通过扩张脑血管,也可通过激活三叉神经末梢释放CGRP诱发神经源性炎症反应引起偏头痛的发生^[21]。此外,5-HT、ET-1血管活性物质含量的异常

变化和脑内神经递质(如NE、DA)的代谢紊乱也会促进偏头痛的发生^[22]。本研究结果发现,川菊止痛胶囊可显著抑制血管活性物质NO、CGRP的释放,促进缩血管物质ET-1的释放;促进脑内神经递质NE、DA的分泌,抑制5-HT向5-HIAA的转化;复方羊角颗粒和佐米曲普坦片也具有同样作用。

血液流变学的异常变化,如全血黏度增加导致的脑组织局部血液灌注量减少,也是引起头痛反应发生的原因之一^[23]。本研究结果发现,川菊止痛胶囊和复方羊角颗粒均可显著降低偏头痛大鼠的全血黏度和红细胞聚集指数,而佐米曲普坦片对偏头痛大鼠血液流变学指数无影响。

综上所述,川菊止痛胶囊对偏头痛模型大鼠的改善作用与其调节血管活性物质水平、促进脑神经递质释放和降低全血黏度密切相关,充分体现了川菊止痛胶囊治疗偏头痛多成分多靶点的治疗特点,本研究结果也为其临床应用和进一步开发提供了科学依据。

参考文献

- [1] 刘建林,彭成,潘媛,等.元胡止痛胶囊对偏头痛大鼠的影响[J].中药药理与临床,2013,29(4):11-13.
- [2] ONG JJY,DE FELICE M. Migraine treatment: current acute medications and their potential mechanisms of action[J]. *Neurotherapeutics*,2018,15(2):274-290.
- [3] 林燕,张文,武陈涛.偏头痛患者脑血管病一级预防证据评价[J].中国现代神经疾病杂志,2015,15(1):33-38.
- [4] ROSHNI R. Neurogenic inflammation and its role in migraine[J]. *Semin Immunopathol*,2018,3(40):301-314.
- [5] 周仲英.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2004:303-309.
- [6] 尚艳杰,王顺.川菊止痛胶囊治疗血瘀型偏头痛50例疗效观察[J].中国中医药科技,2004,11(5):311-312.
- [7] 王顺,蔡玉颖,周振坤,等.川菊止痛胶囊对偏头痛患者血浆内皮素水平的影响[J].中国中医药科技,2002,9(4):203-204.
- [8] 张慧,李冬霞,栗志勇,等.川芎石膏汤对硝酸甘油致偏头痛大鼠血浆NO、NOS、CGRP及脑中5-HT、5-HIAA含量的影响[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(17):175-180.
- [9] SUN YY,ZHANG WJ,DONG CL, et al. Baicalin alleviates nitroglycerin-induced migraine in rats via the trigemino-vascular system[J]. *Phytother Res*,2017,31(6):899-905.
- [10] 李世东,吴文波,尹慧荣,等.益气化痰颗粒对小鼠胃肠动力和大鼠血液流变学的影响[J].中国药房,2017,28(4):515-518.
- [11] 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.DOI: 10.1016/j.jep.2016.11.025.

苗药良姜胃疡胶囊对胃溃疡模型大鼠的预防作用及机制研究[△]

邓连力^{1*}, 张金娟², 梁冰², 熊英², 廖尚高^{1,3}, 王海波⁴, 何迅^{3,5#} [1. 贵州医科大学药学院, 贵阳 550025; 2. 贵州医科大学基础医学院, 贵阳 550025; 3. 贵州省药物制剂重点实验室, 贵阳 550004; 4. 葵花药业集团(贵州)宏奇有限公司, 贵州六盘水 553400; 5. 贵州医科大学医药卫生管理学院, 贵阳 550025]

中图分类号 R285.5; R573.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)07-0946-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.18

摘要 目的: 研究苗药良姜胃疡胶囊对胃溃疡大鼠模型的预防作用及机制。方法: 将大鼠随机分为正常组(生理盐水)、模型组(生理盐水)、阳性对照组(奥美拉唑, 0.02 g/kg)和良姜胃疡胶囊低、中、高剂量组(0.3、0.6、1.2 g/kg), 每组12只。每天灌胃给药1次, 连续给药1周。末次给药1 h后, 除正常组外, 其余各组大鼠均灌胃无水乙醇复制胃溃疡模型。造模1 h后, 测定各组大鼠胃液量、胃液pH、胃蛋白酶活力、胃溃疡面积及胃溃疡抑制率; 苏木精-伊红(HE)染色后显微镜下观察各组大鼠胃黏膜组织病理学变化, 酶联免疫吸附试验法检测各组大鼠血清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)水平; Western blot法检测各组大鼠胃组织中核转录因子 κ B(NF- κ B)通路相关蛋白[磷酸化核转录因子 κ B亚基65(p-NF- κ B p65)、磷酸化核转录因子 κ B抑制蛋白 α (p-I κ B α)]的水平。结果: 与正常组比较, 模型组大鼠胃液量、胃蛋白酶活力、胃溃疡面积和血清中TNF- α 、IL-6水平及胃组织中p-NF- κ B p65、p-I κ B α 水平均显著增加/升高($P < 0.05$), 胃液pH显著降低($P < 0.01$); 胃组织黏膜充血红肿、黏膜上皮细胞缺损明显、腺体结构破坏、细胞结构不完整。与模型组比较, 阳性对照组和良姜胃疡胶囊中、高剂量组大鼠胃液量、胃蛋白酶活力、胃溃疡面积和TNF- α 、IL-6水平均显著减少/降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 胃液pH显著升高($P < 0.05$); 胃组织黏膜正常、腺体破坏减轻、细胞结构基本完整; 良姜胃疡胶囊高剂量组大鼠胃组织中p-NF- κ B p65、p-I κ B α 水平显著降低($P < 0.05$)。结论: 良姜胃疡胶囊可通过升高胃液pH, 抑制胃蛋白酶活力, 减少炎症因子TNF- α 、IL-6的释放, 抑制NF- κ B通路相关蛋白表达, 从而发挥其对胃溃疡的预防作用。

关键词 苗药; 良姜胃疡胶囊; 胃溃疡; 胃蛋白酶活力; 核转录因子 κ B通路; 大鼠

Study on Provention Effect and Mechanism of Miao Medicine Liangjiang Weiyang Capsule on Gastric Ulcer Model Rats

DENG Lianli¹, ZHANG Jinjuan², LIANG Bing², XIONG Ying², LIAO Shangao^{1,3}, WANG Haibo⁴, HE Xun^{3,5}
(1. School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China; 2. School of Basic Medicine,

- [12] 张艳. 复方羊角颗粒治疗偏头痛43例[J]. 河南中医, 2017, 37(4): 630-632.
- [13] 刘伟, 来华安. 复方羊角胶囊治疗头痛100例临床疗效观察[J]. 陕西中医学院学报, 2002, 25(4): 21-23.
- [14] 袁华. 复方羊角颗粒联合氟桂利嗪治疗偏头痛的疗效观察[J]. 中医临床研究, 2014, 6(9): 16-21.
- [15] 张馨, 王野成. 佐米曲普坦治疗无先兆性偏头痛临床疗效研究[J]. 北华大学学报, 2014, 15(3): 355-357.
- [16] 赵岩. 头痛汤对偏头痛大鼠模型中脑导水管周围灰质c-fos、c-jun基因表达影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2006.
- [17] 姜维, 韦红梅, 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.
- [18] 董兰真, 蒲圣雄. 偏头痛与神经源性炎症的研究进展[J]. 重庆医学, 2015, 44(8): 1126-1128.
- [19] MALHOTRA R. Understanding migraine: potential role of neurogenic inflammation[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2016, 19(2): 175-182.
- [20] YAKSH TL, ALLEN JW, VEESART SL, et al. Role of meningeal mast cells in intrathecal morphine-evoked granuloma formation[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(3): 664-678.
- [21] 倪红霞, 王春梅. 白芷总香豆素联合白芷挥发油对大鼠偏头痛的预防作用及机制[J]. 吉林大学学报, 2018, 44(3): 487-492.
- [22] DRUMMOND PD. Effect of tryptophan depletion on symptoms of motion sickness in migraineurs[J]. *Neurology*, 2005, 65(4): 620-622.
- [23] 刘洁, 李利民, 宁楠, 等. 半夏泻心汤对偏头痛模型大鼠血液流变学及神经递质影响的实验研究[J]. 成都中医药大学学报, 2015, 38(1): 13-20.

[△]基金项目: 贵州省科技计划项目(No. 黔科合支撑[2017]2888)

* 硕士研究生。研究方向: 中药药效物质基础及作用机制。电话: 0851-88308118。E-mail: 319903684@qq.com

通信作者: 教授, 硕士生导师。研究方向: 中药制剂及质量控制。电话: 0851-88308118。E-mail: 2812878586@qq.com

(收稿日期: 2018-09-25 修回日期: 2019-01-10)

(编辑: 唐晓莲)