

颅痛颗粒对偏头痛模型大鼠的影响

罗 钢, 白 雪, 陈 辉, 杨思进*

(泸州医学院附属中医医院, 四川省泸州市龙马潭区春晖路 16 号, 646000)

基金项目: 四川省教育厅资助项目 (07ZC026)

摘要 **目的** 评价颅痛颗粒对偏头痛风湿夹瘀证模型大鼠的效果。 **方法** 60 只 SD 大鼠随机分为空白组、模型组、治疗组、对照组各 15 只。除空白组外其余各组建立偏头痛风湿夹瘀证大鼠模型, 造模成功后第 2 天治疗组予以颅痛颗粒 2 g/(kg·d) 灌胃; 对照组予以盐酸氟桂利嗪胶囊 1 mg/(kg·d) 灌胃, 空白组、模型组灌胃等体积的蒸馏水, 连续灌胃 7 天。于造模第 1、14、21 天观察大鼠体温、进食量、大便含水量、2h 内的搔头次数, 于造模第 14、21 天采用 Image J 1.36b 图像分析软件记录各组大鼠舌象绿色、蓝色、红色的成分数值。 **结果** 与空白组同时间点比较, 模型组大鼠第 14、21 天时体温、进食量明显降低, 大便含水量明显升高, 搔头次数增加 ($P < 0.01$); 与模型组同时间点比较, 治疗组第 21 天体温、进食量明显升高, 大便含水量降低, 搔头次数减少 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组第 21 天舌象红色、绿色、蓝色成分数值较模型组同时间点显著降低, 亦明显低于对照组同时间点 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。 **结论** 颅痛颗粒对偏头痛风湿夹瘀证模型大鼠有治疗作用, 特别是中医证候特征改善明显。

关键词 颅痛颗粒; 风湿夹瘀证; 偏头痛; 盐酸氟桂利嗪胶囊; 证候特征

偏头痛又称为血管性头痛, 以间歇性头痛发作伴自发性功能紊乱为特征^[1]。临床常反复发作, 迁延难愈, 严重影响患者的日常生活和工作^[2]。中医认为, 偏头痛的病因病机以风、瘀、湿、虚为主^[3]。颅痛颗粒是我们针对偏头痛风湿夹瘀证制定的中药复方制剂。本实验建立偏头痛风湿夹瘀证大鼠模型, 观察颅痛颗粒的疗效及对中医证候的影响。

1 材料与方法

1.1 动物

清洁级 SD 大鼠 60 只, 雌雄各半, 体重 200 ~ 250 g, 由泸州医学院动物实验中心提供, 实验动物许可证号: SYXK (川) 2008 - 065。常规饲料喂养, 自由饮水进食, 动物饲养温度 22 ~ 26℃, 室内相对湿度 46% ~ 50%。

1.2 实验药物及仪器

颅痛颗粒, 由羌活、藁本、荆芥、川芎、全蝎、蔓荆子、葛根等组成, 按照 3: 4: 2: 4: 1: 2: 4 比例配伍, 10 g 颗粒相当于生药 17 g, 用生理盐水配制成 0.2 g/ml 灌胃溶液。盐酸氟桂利嗪胶

囊, 西安杨森制药有限公司, 5 mg/粒, 批号: 060725572。利血平注射液, 上海复旦复华药业有限公司, 批号 030108。2% 戊巴比妥钠, 由泸州医学院神经生理学教研室配制。

ST-5ND-C 脑立体定位仪 (成都仪器厂); 5DIII 高清晰照相机 (日本佳能公司); HDR-PJ760E 高清摄像机 (日本索尼公司); SHH-250GS 人工气候箱 (上海思龙科学仪器有限公司); Image J 1.36b 图像分析软件 (National Institutes of Health 开发)。

1.3 动物分组及处理方法

适应性饲养 3 天后, 用随机数字表法分为空白组、模型组、治疗组、对照组各 15 只。参考文献^[4]方法造模, 除空白组外其余各组大鼠置于人工气候箱中喂养, 设定温度 15 ~ 20℃, 相对湿度 90% ~ 95%, 每天强制高强度送风对流 2h, 皮下注射利血平注射液 10 mg/(kg·d), 于第 14 天将大鼠乙醚麻醉, 脑室注射大鼠血凝块 2 μg。空白组常规喂养, 按 10 mg/(kg·d) 背部皮下注射生理盐水, 连续 14 天。造模成功后第 2 天治疗组予以颅痛颗粒 2 g/(kg·d) 灌胃, 对照组予以盐酸氟

* 通讯作者: ysjimm@sina.com, (0830) 3160885

桂利嗪胶囊 1 mg/ (kg · d) 灌胃, 空白组、模型组灌胃等体积蒸馏水, 连续灌胃 7 天。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 一般情况 于造模第 1、14、21 天观察大鼠体温、进食量、大便含水量 收集 12 h 内的大便, 电子天平称湿重, 微波烘烤干后称干重, 大便含水量百分比 = (湿重 - 干重) / 湿重 × 100%]。

1.4.2 搔头次数 于造模第 1、14、21 天观察各组大鼠 2 h 内的搔头次数, 以后肢快速搔头动作从开始到停止计 1 次, 大鼠前肢搔脸 1 次计 1 次。

1.4.3 舌象图像采集 于造模第 14、21 天各组大鼠给予 2% 戊巴比妥钠 60 mg/kg 进行腹腔麻醉, 大鼠置于镜架下固定位置, 用镊子夹住舌尖位置, 平行轻拉出大鼠舌照相, 照相机采用手动模式, 光圈 7.0, 快门 1/150 s。用 Image J 1.36b 图像分析软件将采集后的舌象照片裁剪成 960px × 460px 大小图片, 分别设置 10 条水平与垂直线, 随机选取 6 个水平与垂直坐标交点记录该点绿色、蓝色、红色的成分数值。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

实验结束后, 60 只大鼠死亡 8 只, 其中模型组 5 只, 治疗组 1 只, 对照组 2 只, 可能与实验时间较长, 开颅造模损伤较大相关。

2.1 各组大鼠 2 h 内搔头次数比较

表 1 示, 造模第 14、21 天, 模型组、治疗组与对照组大鼠搔头次数较空白组同时间点均明显增

加 ($P < 0.01$); 造模第 21 天, 治疗组与对照组大鼠搔头次数较模型组均明显减少 ($P < 0.01$), 两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠不同时间 2 h 内搔头次数比较 (次, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	1 d	14 d	21 d
空白组	15	13.45 ± 5.25	11.87 ± 3.25	12.33 ± 4.66
模型组	10	12.78 ± 6.35	72.35 ± 6.56*	68.25 ± 6.80*
治疗组	14	14.28 ± 4.35	69.35 ± 5.87*	32.25 ± 5.04*#
对照组	13	13.54 ± 4.12	71.86 ± 7.54*	38.36 ± 5.34*#

注: 与空白组同时间点比较, * $P < 0.01$; 与模型组同时间点比较, # $P < 0.01$

2.2 各组大鼠体温、进食量及大便含水量比较

表 2 示, 与空白组同时间点比较, 模型组大鼠第 14、21 天时体温、进食量明显降低, 大便含水量明显升高 ($P < 0.01$); 治疗组第 14 天体温、进食量亦较空白组降低, 大便含水量升高 ($P < 0.01$); 对照组除第 21 天大便含水量外, 第 14、21 天体温、进食量和大便含水量与空白组同时间点比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组同时间点比较, 治疗组第 21 天体温、进食量明显升高, 大便含水量降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 而对照组仅第 21 天体温有所升高 ($P < 0.05$)。与对照组同时间点比较, 治疗组第 21 天体温、进食量升高, 大便含水量降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.3 各组大鼠舌象 RGB 值比较

肉眼观察对照组大鼠舌质淡红, 各造模组舌质偏青灰, 组间细微差异肉眼无法进行分辨。表 3 示, 模型组、治疗组和对照组第 14 天舌象红色、绿色、蓝色成分数值均较空白组同时间点明显增高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组第 21 天红色、绿色、

表 2 各组大鼠不同时间体温、进食量及大便含水量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间 (d)	鼠数	体温 (°C)	进食量 (g)	大便含水量 (%)
空白组	1	15	37.3 ± 0.35	15.5 ± 2.5	35.4 ± 3.8
	14	15	37.5 ± 0.58	16.3 ± 3.8	37.5 ± 7.8
	21	15	37.1 ± 0.33	16.8 ± 4.3	31.8 ± 2.6
模型组	1	10	36.9 ± 0.43	14.8 ± 3.3	38.8 ± 7.8
	14	10	35.1 ± 0.25**	8.3 ± 1.5**	56.4 ± 8.1**
	21	10	35.8 ± 0.34**	9.2 ± 3.4**	49.7 ± 4.8**
治疗组	1	14	37.8 ± 0.56	16.5 ± 4.5	36.5 ± 5.8
	14	14	35.4 ± 0.89**	9.2 ± 3.5**	60.4 ± 6.7**
	21	14	37.6 ± 0.58##△	13.5 ± 5.6##△△	32.8 ± 6.5△
对照组	1	13	37.5 ± 1.01	17.1 ± 3.4	37.4 ± 8.9
	14	13	35.2 ± 0.88**	7.6 ± 5.7**	51.4 ± 3.8**
	21	13	36.4 ± 0.57*#	8.3 ± 2.7**	42.5 ± 8.7

注: 与空白组同时间点比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组同时间点比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与对照组同时间点比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$

表 3 各组大鼠不同时间舌象 RGB 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	红色		绿色		蓝色	
		14 d	21 d	14 d	21 d	14 d	21 d
空白组	15	113.32 ± 3.21	110.20 ± 2.54	83.15 ± 2.17	85.20 ± 3.54	88.35 ± 10.73	84.32 ± 8.54
模型组	10	143.25 ± 4.35*	135.46 ± 5.6	188.20 ± 3.37**	185.31 ± 5.46	143.25 ± 7.35**	140.31 ± 5.68
治疗组	14	141.53 ± 3.25*	121.37 ± 4.35#△	189.21 ± 2.54**	128.26 ± 4.35##△△	145.34 ± 7.68**	103.25 ± 5.45#△△
对照组	13	145.41 ± 3.79*	130.27 ± 4.52	190.42 ± 3.54**	178.34 ± 5.42	150.42 ± 3.58**	143.35 ± 5.27

注: 与空白组同时时间点比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组同时时间点比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与对照组同时时间点比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

蓝色成分数值较模型组同时时间点显著降低, 亦明显低于对照组同时时间点 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3 讨论

中医学的“证”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, 它以相应的症、舌、脉、形、色、神表现出来, 能够不同程度地揭示病因、病位、病性、邪正盛衰、病势等病机内容。本实验模型组大鼠皮下注射后出现搔头、体温下降、进食量少、大便含水量增加等现象, 符合偏头痛阳虚、脾虚、血瘀、夹湿的证候属性^[9]。并且模型组舌象偏青灰色, 有文献报道, 风和灰苔、淡白舌有联系, 痰和暗舌、青舌、紫舌、舌下络脉青紫有联系; 血瘀和青舌、舌生瘀斑、舌下络脉青紫有联系^[9], 故本实验模型动物较符合偏头痛风湿夹瘀证型。

中医认为, 偏头痛的发生主要是因为风、火、痰、瘀阻滞经络, 五脏精华之血、六腑清阳之气不能上注于头目所致^[9]。根据中医学“风为百病之长”; “伤于风者, 上先受之”; “颠高之上, 唯风可到”; “湿性黏滞, 为病多缠绵难愈”及“不通则痛, 久痛入络”等理论, 结合本病临床反复发作性等特点, 我们认为本病乃风、湿、瘀综合作用的结果, 而非六淫、瘀血等病邪单独作用所致。风性善行而数变, 故本病发作突然; 湿邪为病多缠绵难愈, 使本病病程较长和反复发作。针对这一病机, 以祛风胜湿、清利头目、通络止痛立法, 根据古方羌活胜湿汤(《内外伤辨惑论》)进行加减形成院内制剂颅痛颗粒, 组方以辛温的羌活为主药, 辛温通脉、畅行气血; 疏达升清, 调理气机、辛温宣散, 祛风解表; 引药归经, 直达病所, 发散在表的风湿之邪, 利其经络之气血; 配以荆芥、蒿本祛

肌表头目之湿邪, 而宣散止痛, 共为臣药, 佐以川芎、全蝎活血行血, 祛风通络, 合蔓荆子、葛根升散在上的风湿而止痛。诸药合用, 共奏祛风胜湿、清利头目、通络止痛之功。

本实验结果表明, 颅痛颗粒可明显减少模型大鼠的搔头次数, 但与盐酸氟桂利嗪胶囊无明显差异, 说明颅痛颗粒可明显改善模型组的头痛症状, 亦可明显改善模型大鼠体温降低、进食减少及大便稀溏症状, 同时明显改善模型大鼠舌象青灰, 转为淡红, 说明颅痛颗粒对偏头痛风湿夹瘀证大鼠模型有治疗作用, 且中医证候特征改善明显。

参考文献

- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain [J]. Cephalalgia, 1988, 8(Supple 7): 1-96.
- [2] 刘未艾, 常小荣, 刘密, 等. 针刺少阳经特定穴治疗偏头痛急性发作患者 30 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2012, 18(9): 1562-1565.
- [3] 苏梅者, 李恒敏. 近 10 年来中医药治疗偏头痛综述 [J]. 中国中医急症, 1995, 4(5): 230.
- [4] 吴燕川, 潘学强, 龚慕辛, 等. 吴茱萸汤对虚寒型偏头痛小鼠单胺类神经递质及一氧化氮含量的调控作用 [J]. 中医学报, 2012, 27(11): 1438-1442.
- [5] 章正祥, 王玲玲, 侯群, 等. 转化医学在偏头痛动物模型证候属性中的运用 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(11): 2552-2554.
- [6] 郑志新, 马斌, 高颖. 最优尺度分析在缺血性中风病舌象提取中的应用初探 [J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(2): 99-101.
- [7] 李燕梅, 王新志. 川芎清脑颗粒治疗偏头痛 56 例 [J]. 中医杂志, 2012, 4(2): 339-340.

Effect of Lutong Granules on TCM Syndromes in Migraine Rats With Wind-Damp and Stasis Syndrome

LUO Gang, BAI Xue, CHEN Hui, YANG Sijin

(TCM Hospital Affiliated to Luzhou Medical College, Sichuan Province 646000)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy of *Lutong Granules* for migraine rats with wind-damp and stasis syndrome. **Methods** Sixty Sprague Dawley rats were randomized into the blank group, model group, treatment group and control group, with 15 in each. The migraine rat models with wind-damp and stasis syndrome were estab-

lished in all groups except the blank group. The treatment group was gavaged with 2 g/kg · d of *Lutong Granules* from the 2nd day after modeling. The control group was gavaged with 1 mg/kg · d of Flunarizine Capsules. The blank group and model group were gavaged with same volume of distilled water. The gastric administration lasted for 7 days. The body temperature, food intake, fecal water content and scratching head times within 2 hours were observed at the 1st, 14th and 21st day of modeling. The component values of green, blue and red tongues were recorded with Image J1.36b software on the 14th and 21st day of modeling. **Results** The body temperature and food intake were significantly decreased and the fecal water content and scratching head times were significantly increased in the model group on the 14th and 21st day ($P < 0.01$). Comparing with the model group at the same time point, the body temperature and food intake were significantly increased and the fecal water content and scratching head times were significantly decreased in the treatment group on the 21st day ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Comparing with the model group and control group at the same time point, the component values of green, blue and red tongues were significantly decreased in the treatment group on the 21st day ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** *Lutong Granules* is effective for migraine rats with wind-damp and stasis syndrome. It can obviously improve traditional Chinese medicine syndromes.

Keywords *Lutong Granules*; wind-damp and stasis syndrome; migraine; Flunarizine Capsules; syndrome model

(收稿日期: 2014-01-14; 修回日期: 2014-05-13)

[编辑: 邓媛]

当飞利肝宁胶囊临床应用及基础研究有奖征文活动通知

病毒性肝炎、药物性肝炎、脂肪肝等肝脏疾病严重威胁人们的身体健康,已成为当前重大公共卫生问题。消除传染性肝炎、防治肝损伤以及治疗肝病的合理用药,已经成为肝病防治领域的共同心声和行动。当飞利肝宁胶囊是由“肝炎草”当药与保肝药水飞蓟精炼组方而成的抗炎保肝中成药,具有保护肝细胞膜及线粒体,减轻肝细胞变性、坏死及炎症性反应,减轻肝脏脂质沉积,改善胰岛素抵抗及抗脂质过氧化作用。为了更好地探索当飞利肝宁胶囊抗炎保肝作用机理及对各类肝损伤患者的有效影响,完善肝病防治方案,中华中医药学会内科肝胆病专业委员会、中医杂志社、《中国脂肪肝防治与康复网》将联合开展“开启新视野,成就肝健康”当飞利肝宁胶囊临床应用及基础研究有奖征文活动。具体要求如下。

一、征文内容: 1. 当飞利肝宁胶囊在抗炎保肝方面的临床应用、基础研究的论著、荟萃分析、合理用药方案研究等; 2. 当药的药学研究、生物学研究、文献研究及基础理论研究等。二、论文要求: 1. 文章力求立意新颖、设计严格、数据完整,具有新颖性和指导性; 2. 内容具有严谨性和科学性,论点鲜明、论证充分、逻辑严谨,结果真实可靠; 3. 文章应符合学术期刊论文发表的要求,要求未公开发表及未在全国性会议上交流。三、投稿方式: 请将文章以 word 格式发至征文专用邮箱: jtcmen@163.com。四、征文截止日期: 2015 年 3 月 31 日。五、评选规则: 所有论文由中华中医药学会内科肝胆病专业委员会和中医杂志社邀请相关专家组成评选委员会进行评选,结果将公布在《中医杂志》、《中西医结合肝病杂志》、《胃肠病学和肝病杂志》及《中国脂肪肝防治与康复网》。六、奖项设置: 特等奖 1 名,支持科研基金 20000 元; 一等奖 3 名,支持科研基金 10000 元; 二等奖 8 名,支持科研基金 8000 元; 三等奖 15 名,支持科研基金 5000 元; 纪念奖若干,支持科研基金 1000 元。特等奖论文将推荐在 SCI 期刊发表,一至三等奖符合发表要求论文将推荐发表在国内专业期刊上,优秀科研成果将邀请参加全国性学术大会报告及交流。

2014 年国家中医药继续教育项目头针疗法暨神经系统疾病治疗培训班通知

由世针灸灸交流中心、世界中医药学会联合会国际合作部、《世界中医药》杂志社联合主办的国家中医药继续教育培训班拟于 2014 年 11 月 7 日至 10 日在北京举办。将由中国工程院院士、中国著名针灸学专家、博士研究生导师和师带徒导师、国医大师程莘农教授、中国中医科学院针灸医院神经内科主任、主任医师、研究生导师蒋达树教授和中国中医科学院针灸医院神经内科主任、主任医师、研究生导师刘家瑛教授等主讲。

一、授课内容: 1. 头针疗法理论知识: 头针疗法概述: 定义、发展及流派、中医理论基础; 头针疗法原理及研究进展(现代医学相关内容、古文献相关内容); 2. 头针刺激区的定位、主治及处方特点、辨治规律; 头针操作要点及注意事项。3. 神经系统疾病治疗: 神经系统常见病、多发病的临床经验与体会; 4. 脑血管病; 震颤麻痹; 小舞蹈症; 多动症; 5. 秽语抽动症; 头痛; 周围性面瘫。6. 中风的预防与抑郁症的特色疗法、头痛的诊断与治疗等临床经验与体会。二、培训对象: 各类医务人员、临床医生、针灸、推拿、按摩、保健、美容师和基层医务工作者及中医爱好者等。三、培训时间与学费: 1、学期 4 天(含报到日), 学费 2480 元/人(含午餐费、场地费、讲义费、专家课时费、证书费等)。报名时交身份证复印件及 2 寸免冠照片 2 张。2、须提前报名: 预交学费 200 元/人; 海外学员预交学费 400 元/人。每班限报 50 人,提前 2 个月报名者学费优惠 10%。四、结业颁发国家中英文对照结业证书,并授予 I 类学分 12 学分证书。学员论文达到录用标准者优先在《世界中医药》发表。五、联系地址: 北京市朝阳区小营路 19 号财富嘉园 A 座 301 室,世界中医药学会联合会国际合作部。邮编: 100101。联系人: 王炳岐,手机: 13901318403,邮箱: 13901318403@139.com,传真/电话: 010-58239066。六、培训地点与住宿: 北京东城区广渠门内夕照寺大街东玖大厦 B 座 7 层,世界针灸学会联合会世针灸灸交流中心。邮编: 100061。联系人: 邓爱英,手机: 13051608026。邮箱: info@wfas-acu.org。电话: (010) 87190518。