

芎麻汤不同提取物对小鼠偏头痛模型的影响

曾贵荣¹, 马丽², 郭建生^{2*}, 王蔷²

(1. 湖南省药物安全评价研究中心, 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学,
湖南省教育厅中药现代化重点实验室, 长沙 410208)

[摘要] **目的:** 观察芎麻汤不同提取物治疗偏头痛的药理作用。**方法:** 采用小鼠皮下注射 1 mg·kg⁻¹利血平致小鼠偏头痛模型、醋酸致小鼠扭体模型, 昆明小鼠随机分为阿米替林组(0.033 g·kg⁻¹)、芎麻汤水提液组(1.4, 5.6 g·kg⁻¹)、芎麻汤醇提组(1.4, 5.6 g·kg⁻¹)、芎麻汤挥发油组(1.4, 5.6 g·kg⁻¹), 连续给药 7 d, 观察芎麻汤水提液、挥发油、醇提液对偏头痛模型小鼠血清 5-羟色胺(5-HT)含量及镇痛作用的影响。**结果:** 芎麻汤水提液(5.6 g·kg⁻¹)能明显升高利血平化低 5-HT 小鼠模型血清中 5-HT 的含量($P < 0.01$), 芎麻汤挥发油(1.4, 5.6 g·kg⁻¹)能明显延长冰醋酸致小鼠扭体潜伏期及减少扭体次数。**结论:** 芎麻汤水提液对偏头痛小鼠模型有一定的作用, 芎麻汤挥发油具有一定的镇痛作用。

[关键词] 芎麻汤提取物; 偏头痛; 镇痛; 5-羟色胺

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)24-0162-03

Experimental Study on Different Extracts Xiongma Decoction on Reserpine Induced Migraine Model

ZENG Gui-rong¹, MA Li², GUO Jian-sheng^{2*}, WANG Qiang²

(1. Drug Safety Evaluation Center of Hunan, Changsha 410208, China;
2. Hunan Medical University, Key Laboratory of Traditional
Chinese Medicine Modernization, Changsha 410208, China)

[Abstract] **Objective:** To observe effects of different extracts from Xiongma decoction on migraine. **Method:** The mice migraine model was induced by, reserpine and acetic acid was used to induce mice writhing model. Mice were injected 1 mg·kg⁻¹ reserpine to induce migraine model. Mice were randomly divided into amitriptyline group (0.033 g·kg⁻¹), extract group of Xiongma decoction (1.4, 5.6 g·kg⁻¹), alcohol extract group of Xiongma decoction(1.4, 5.6 g·kg⁻¹), volatile oil group (1.4, 5.6 g·kg⁻¹), which were orally given for

[收稿日期] 20100831(005)

[基金项目] 湖南省中医药科研计划项目(2006-070)

[第一作者] 曾贵荣, 博士, 从事药安全性评价研究, Tel:13787202837, E-mail: caoyutong@yahoo.cn

[通讯作者] * 郭建生, 教授, 博士生导师, 从事中药有效性与安全性及其机制研究, E-mail: gjs7878@126.com

管源性脑水肿形成。另外, 自由基损伤、Ca²⁺离子超载、细胞因子和血管活性物质作用等均可导致脑水肿形成。本实验通过观察三化汤对脑缺血再灌注大鼠神经功能、脑含水量、脑组织病理改变的影响, 结果说明三化汤对中风病急性期的脑损伤具有一定的保护作用, 其治疗机制与减轻脑水肿有关, 为临床应用三化汤治疗急性中风病提供了科学依据。

[参考文献]

- [1] 陈奇, 王建华. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 33.
- [2] 孟宜良. 线栓法大鼠大脑中动脉局灶性脑缺血模型研究现状[J]. 国外医学: 神经病学神经外科学分册, 2002, 29(2): 113.

[责任编辑] 聂淑琴

7 days. The level of 5-HT and analgesic effect were observed. **Result:** The extracts from Xiongma decoction significantly increased 5-HT level ($P < 0.01$). Volatile oil extract can significantly prolong the incubation period of acetic acid induced writhing and twisting frequency ($P < 0.05$). **Conclusion:** Extracts of Xiongma decoction have a certain effect on mice migraine model and an analgesic effect.

[**Key words**] extracts Xiongma decoction; migraine model; analgesic; 5-hydroxytryptamine

偏头痛是一种常见的慢性神经血管紊乱性疾病,是因某些发病机制响神经、血管、体液引起颅内神经-血管功能失调而致的一种反复发作的血管性头痛,呈一侧或两侧疼痛,常伴恶心、呕吐^[1-2]。芎麻汤源于《宣明论方》,组方为川芎和天麻二药,治疗偏头痛效果佳,但其物质基础目前尚不明确。本文对芎麻汤的不同提取物进行药效研究,旨在寻找该复方的有效部位,为其药效基础的研究奠定基础。

1 材料

1.1 动物 健康昆明小鼠,清洁级,体重 18 ~ 22 g,雌雄兼用,购自长沙市开福区东创实验动物科技服务部,实验动物生产许可证号 SCXK(豫)2005-0001,合格证号 NO0004359。

1.2 药材 川芎(Chuanxiong Rhizoma)、天麻(Gastrodiae Rhizoma)购于湖南岳阳医药总公司中药饮片加工厂长沙经营部,经湖南中医药大学中药鉴定教研室刘塔斯教授鉴定为正品。

1.3 芎麻汤(XMT)不同提取物制备

1.3.1 XMT 水提液 称取川芎、天麻(5:2)共 140 g,粉碎过 100 目,加 6 倍水,水提 3 次,70% 乙醇沉淀,取滤液减压浓缩至(以生药量计,下同)0.56 g·mL⁻¹。

1.3.2 XMT 醇提液 川芎、天麻(5:2)共 140 g,70% 乙醇回流提取减压浓缩至 0.56 g·mL⁻¹。

1.3.3 XMT 挥发油 川芎、天麻(5:2)水蒸气蒸馏提取法,所得挥发油加 CMC-Na 溶液稀释混匀至 0.56 g·mL⁻¹。

1.4 试剂 盐酸阿米替林片(湖南洞庭药业有限公司,国药准字 H430205602 号,070602);冰醋酸(分析纯,批号 095327,天津化学试剂厂);利血平注射液(广东邦民制药厂有限公司,批号 070411);生理盐水(武汉滨湖双鹤药业有限责任公司生产,批号 080317);小鼠 5-HT ELISA 药盒(ADL 公司生产,批号 QRCT-3013301303,31EIA/UTL)。

1.5 仪器 LD 型电子天平(沈阳龙腾电子有限公

司);X77846-4027 型移液枪(Thermo Labsystems 规格 20 ~ 200 μ L);TGL-18M 台式高速冷冻离心机(湖南赛特湘仪离心机仪器有限公司);HH-S 型水浴锅(巩义市英峪予华仪器厂);RT-6000 全自动酶标仪,RT-3000 全自动洗板机(深圳雷杜生命科技股份有限公司)。

2 方法

2.1 对利血平致小鼠偏头痛模型的影响^[3] 小鼠 90 只,雌雄各半,按性别与体重分层后随机分成 9 组,每组 10 只。各组分别为:空白对照组、模型对照组、阿米替林组、XMT 水提液低、高剂量组, XMT 醇提液低、高剂量组, XMT 挥发油低、高剂量组。除空白对照组以外,其余组的小鼠根据文献^[3-4]按 1 mg·kg⁻¹给小鼠 SC 利血平注射液,造模后小鼠双足挠头,烦躁、活动增多,每日 1 次,连续造模 10 d,造模第 4 天,空白对照组、假手术组和模型对照组 ig 蒸馏水 20 mL·kg⁻¹,其余各组分别给予相应药物 20 mL·kg⁻¹,每日 1 次,连续给药 7 d。造模第 10 天,于末次给药 1 h 后将小鼠摘眼球取血,4 $^{\circ}$ C 静置 1 h,3 000 r·min⁻¹离心 10 min,分离血清,按照小鼠 5-HT ELISA 试剂盒测定小鼠血清中 5-HT 含量。

2.2 镇痛实验(对化学刺激法引起小鼠扭体的影响) KM 小鼠 80 只,18 ~ 22 g,♀♂ 各半,随机分成 8 组,每组 10 只,分别为:模型对照组、天舒胶囊 0.6 g·kg⁻¹组、XMT 水提液低、高剂量组, XMT 醇提液低、高剂量组, XMT 挥发油低、高剂量组,各组剂量同 2.2。模型对照组 ig 蒸馏水 20 mL·kg⁻¹,其余各组分别给予相应药物 20 mL·kg⁻¹,每日 1 次,连续给药 3 d。于末次给药 45 min 后,各鼠 ip 0.7% 冰醋酸溶液 20 mL·kg⁻¹,记录从注射醋酸开始到小鼠出现扭体的时间(潜伏期)及 30 min 内各鼠扭体次数。

2.3 统计学处理 采用 SPSS 15.0 软件进行统计处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐用 *t* 检验,方差不齐用秩和检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 对偏头痛模型小鼠血清 5-HT 含量的影响 模

型组小鼠血清中 5-HT 含量与空白组比较明显降低 ($P < 0.01$);假手术组小鼠血清中 5-HT 含量与空白组比较无显著性差异;芎麻汤(XMT)水提液高剂量组小鼠血清中 5-HT 含量与模型组比较明显升高 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 芎麻汤对利血平化偏头痛模型小鼠血清 5-HT 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	药物剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	5-HT/ $mg \cdot L^{-1}$
空白对照	-	378.4 ± 44.9 ²⁾
模型对照	-	282.8 ± 22.5
阿米替林	0.033	370.1 ± 46.1 ²⁾
XMT 水提	1.4	323.1 ± 54.2
	5.6	337.2 ± 45.4 ²⁾
XMT 醇提	1.4	303.8 ± 79.1
	5.6	280.5 ± 86.2
XMT 挥发油	1.4	305.1 ± 45.8
	5.6	296.4 ± 56.8

注:与模型对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

3.2 对冰醋酸致小鼠扭体的影响 与模型组比较,芎麻汤挥发油低、高剂量组能明显延长冰醋酸致小鼠扭体潜伏期 ($P < 0.05$),减少动物扭体次数 ($P < 0.05$)。提示芎麻汤挥发油部位有一定的镇痛效果。见表 2。

表 2 芎麻汤对冰醋酸致小鼠扭体的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	药物剂量	潜伏期	30 min 内
	/ $g \cdot kg^{-1}$	/s	扭体数/次
模型对照	-	202.0 ± 5.2	45.7 ± 6.0
天舒胶囊	0.6	243.3 ± 11.5 ²⁾	34.8 ± 4.9 ²⁾
XMT 水提	1.4	199.8 ± 7.9	43.1 ± 4.6
	5.6	203.0 ± 5.7	42.5 ± 5.6
XMT 醇提	1.4	208.0 ± 10.8	43.5 ± 5.5
	5.6	207.4 ± 6.9	41.6 ± 4.1
XMT 挥发油	1.4	212.4 ± 9.4 ¹⁾	40.5 ± 4.7 ¹⁾
	5.6	247.6 ± 10.8 ²⁾	34.6 ± 4.8 ²⁾

4 讨论

研究认为偏头痛发病与以下有关:皮内扩布抑制促发先兆^[6]三叉神经血管系统的激活^[7]和中枢调节疼痛功能的异常导致头痛发作中脑导水管周围灰质进行性受损使得发作时间延长^[8],并使发作性头痛转为慢性头痛。5-HT 既是神经递质又是体液介质,对神经与血管均有影响,在偏头痛发病过程

中,存在 5-HT 的代谢紊乱。因此治疗偏头痛的有效药物应该对体内 5-HT 含量具有较好的双向调节作用^[9-11]。即在发病前期能够抑制体内 5-HT 的异常增高,或者能够直接作用于 5-HT 受体,目前使用的 5-HT 受体激动剂之所以能够治疗偏头痛的机制就在于此。

本实验通过皮下注射单胺类递质耗竭药利血平复制小鼠偏头痛模型。结果表明芎麻汤水提液能明显升高利血平化低 5-HT 小鼠模型血清中 5-HT 的含量,芎麻汤挥发油能明显延长冰醋酸致小鼠扭体潜伏期及扭体次数,具有镇痛作用,其镇痛作用可能由于挥发油含有藁本内酯从而发挥作用^[12],为下一步研究芎麻汤不同极性萃取部位提供了实验基础。

[参考文献]

[1] 吴江. 神经病学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2005:284.

[2] 陈学鸿. 药对“天麻-川芎”辨证治疗偏头痛[J]. 中国临床医生, 2002, 30(12):54.

[3] 杜力军,孙虹,李敏,等. 精制吴茱萸胶囊对偏头痛小鼠的作用[J]. 中药药理与临床, 1998, 14(3):3.

[4] 王玲玲,范吉平. 实验性偏头痛动物模型的证候特征及应用探讨[J]. 中医研究, 2006, 19(12):6

[5] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006.

[6] Dalkara T, Zervas N T, Moskowitz M A. From spreading depression to the trigeminovascular system [J]. Neurol Sci, 2006, 27 (Suppl 2): S86.

[7] Marano E, Marcelli V, Di Stasio E, et al. Trigeminal stimulation elicits a peripheral vestibular imbalance in migraine patients [J]. Headache, 2005, 45:325.

[8] Ravishankar N, Demakis G J. The neuropsychology of migraine [J]. Dis Mon, 2007, 53 (3):156.

[9] Malick A, Burstein R. Peripheral and central sensitization during migraine [J]. Funct Neurol, 2000, 15 (Suppl 3):28.

[10] 杨洪军,边宝林,王永炎. 5-羟色胺对皮层扩展性抑制的影响及川芎丸的干预作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(1):22.

[11] 杨洪军,李耿,边宝林. 低 5-羟色胺状态介导的 NO 超敏实验大川芎丸的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(1):28.

[12] 王蔷,郭建生,曾贵荣. 芎麻汤与其单味药挥发油的 GC-MS 分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(4):27.

[责任编辑 聂淑琴]