

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2019.10.004

川芎清脑颗粒治疗偏头痛的多中心随机对照 双盲研究*

李怡帆^{1,2#} 李春蕊^{3#} 王泊宁^{1,2} 黎明全⁴ 许予明⁵ 吴大胜⁶ 傅志俭⁷
陈应柱⁸ 毛鹏^{2△} 樊碧发^{2△}

(¹北京中医药大学研究生院, 北京 100029; ²中日友好医院²疼痛科; ³日间手术中心, 北京 100029; ⁴长春中医药大学附属医院脑病科, 长春 130021; ⁵郑州大学第一附属医院神经内科, 郑州 450000; ⁶吉林省人民医院疼痛科, 长春 130400; ⁷山东省立医院疼痛科, 济南 250021; ⁸苏北人民医院神经内科, 扬州 225001)

摘要 目的: 观察川芎清脑颗粒治疗慢性偏头痛的临床疗效和安全性。**方法:** 采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照、前瞻性试验设计, 纳入偏头痛病人 214 例, 采用数字随机表法分为川芎清脑颗粒治疗组 (治疗组, $n = 107$) 和安慰剂对照组 (对照组, $n = 107$), 服药 4 周, 比较两组病人服药 4 周和停药 4 周时的头痛评分, 采用疼痛数字评分法 (numeric rating scales, NRS)、头痛月发作次数, 记录药物的不良反应。**结果:** 两组病人治疗前头痛的 NRS 评分和头痛月发作次数无明显差异 ($P > 0.05$)。治疗组服药 4 周时的头痛 NRS 评分明显低于治疗前基础值 (3.75 vs. 4.49, $P < 0.05$), 头痛月发作次数明显少于治疗前 (2.80 vs. 7.51, $P < 0.001$); 停药 4 周时, 头痛 NRS 评分进一步降低, 明显低于服药 4 周时的头痛 NRS 评分 (1.65 vs. 3.75, $P < 0.001$), 头痛月发作次数也进一步降低, 明显低于服药 4 周时 (1.50 vs. 2.80, $P < 0.001$); 对照组服药 4 周和停药 4 周时的 NRS 评分和头痛月发作次数较治疗前无明显变化 ($P > 0.05$)。治疗组服药 4 周时的头痛 NRS 评分明显低于对照组 (3.75 vs. 4.34, $P < 0.001$), 头痛月发作次数明显少于对照组 (2.80 vs. 6.09, $P < 0.001$); 停药 4 周时, 治疗组的头痛 NRS 评分显著低于对照组 (1.65 vs. 4.16, $P < 0.001$), 头痛月发作次数显著少于对照组 (1.50 vs. 6.45, $P < 0.001$)。服药过程中及停药后 4 周, 两组病人的血常规、肝肾功、心电图均未见显著异常改变, 未发生不良事件。**结论:** 川芎清脑颗粒可明显降低轻中度偏头痛病人的疼痛程度和发作次数, 无明显不良反应。

关键词 川芎清脑颗粒; 偏头痛; 疼痛; 多中心; 前瞻性临床试验

EFFICACY AND SAFETY OF CHUANXIONG QINGNAO GRANULE FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE: A MULTICENTER RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PROSPECTIVE CLINICAL TRIAL *

LI Yi-Fan^{1,2#}, LI Chun-Rui^{3#}, WANG Bo-Ning^{1,2}, LI Ming-Quan⁴, XU Yu-Ming⁵, WU Da-Sheng⁶, FU Zhi-Jian⁷, CHEN Ying-Zhu⁸, MAO Peng^{2△}, FAN Bi-Fa^{2△}

(¹ Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; ² Department of Pain Medicine; ³ Center of Day Surgery, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; ⁴ Department of Encephalopathy, the Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130021, China; ⁵ Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China; ⁶ Department of Pain Medicine, People's Hospital of Jilin Province, Changchun 130400, China; ⁷ Department of Pain Medicine, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China; ⁸ Department of Neurology, Subei People's Hospital, Yangzhou 225001, China)

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of Chuanxiong Qingnao Granule compared with placebo for the treatment of chronic migraine. **Methods:** A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled prospective trial was conducted. A total of 214 patients with migraine were randomly allocated to

* 基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金和中日友好医院生物医学转化工程系列研究项目 (PYBZ1840)

共同第一作者

△ 通讯作者 doctormaopeng@126.com; fbf1616@yeah.net

either Chuanxiong Qingnao Granule group (treatment, $n = 107$) or placebo control group (control, $n = 107$) and took the drug or placebo for 4 weeks. NRS scores, the number of episodes and adverse reactions, if any, at pre-treatment, 4 weeks during treatment and 4 weeks after treatment in both groups were evaluated. **Results:** There was no significant difference in numeric rating scales (NRS) score and number of episodes between both groups before treatment ($P > 0.05$). The NRS scores and the number of episodes in the treatment group were significantly lower than baseline at 4 weeks during treatment (3.75 vs. 4.49, $P < 0.05$ and 2.80 vs. 7.51, $P < 0.001$, respectively). After the four-week treatment, the NRS scores and the number of episodes were further reduced, which were considerably lower than those at 4 weeks during treatment (1.65 vs. 3.75, $P < 0.001$ and 1.50 vs. 2.80, $P < 0.001$, respectively). However, there was no significant difference in the NRS scores and the number of episodes in the control group at 4 weeks during treatment and 4 weeks after treatment ($P > 0.05$). The NRS scores and the number of episodes in the treatment group were significantly lower than those in the control group at 4 weeks during treatment (3.75 vs. 4.34, $P < 0.001$ and 2.80 vs. 6.09, $P < 0.001$, respectively). After the four-week treatment, the NRS scores and the number of episodes in the treatment group were also significantly lower than those in the control group (1.65 vs. 4.16, $P < 0.001$ and 1.50 vs. 6.45, $P < 0.001$, respectively). During the whole treatment and 4 weeks after treatment, there was no significant difference in the blood test, liver and kidney function, and electrocardiogram in both groups, and no adverse events occurred. **Conclusion:** Chuanxiong Qingnao Granule can significantly reduce pain and the number of episodes of moderate migraine without obvious adverse reactions.

Key words Chuanxiong Qingnao Granule; Migraine; Pain; Multicenter; Prospective clinical trial

偏头痛是一类常见的神经功能失常性疾病, 表现为中重度头痛, 并常伴有恶心呕吐、畏光、畏声等症状^[1], 严重影响病人日常工作和生活, 也给社会带来极大的经济负担^[2,3]。祖国医学认为, 偏头痛属“头痛”“头风”, 系风、火、痰、瘀阻滞经络所致^[4], 但其确切病因仍不清楚, 疼痛治疗存在很大困难^[5,6]。川芎清脑颗粒具有祛风胜湿、活血止痛功效, 能够改善血管舒缩功能而减轻疼痛^[7,8]。既往研究表明, 其对偏头痛有一定效果^[9-10], 但缺少多中心的大样本研究支持。本研究采用随机、双盲、安慰剂对照、多中心实验设计, 观察川芎清脑颗粒对偏头痛的有效性和安全性。

方 法

1. 一般资料

经各医院医学伦理委员会批准, 于中日友好医院、长春中医药大学附属医院、郑州大学第一附属医院、吉林省人民医院、山东省立医院和苏北人民医院进行偏头痛病人招募, 并行干预和研究观察。

2. 研究方法

盲法: 设盲对象包括本研究中的受试者、医护人员, 由不参与本研究的人员进行。分组方法: 采用数字随机表法, 将入选病人均分为川芎清脑颗粒组(治疗组, $n = 107$)和安慰剂对照组(对照组,

$n = 107$)。安慰剂: 安慰剂为不含药物的空白制剂, 外观、形状、气味及规格分别与治疗组川芎清脑颗粒一致, 由济川药业集团有限公司提供。

纳入标准: ①符合2011年《中国偏头痛诊断治疗指南》的偏头痛(有先兆的偏头痛或无先兆的偏头痛)诊断标准^[11]; ②疼痛数字评分法(numeric rating scales, NRS) ≥ 4 分; ③入组前1个月发作次数 > 2 次; ④年龄在18~65岁之间, 至少有1年偏头痛病史; ⑤受试者知情, 签署知情同意书; ⑥入组前停用其他偏头痛治疗药物(如麦角胺类制剂、镇静剂等)2周以上。

排除标准: ①特殊类型的偏头痛, 如眼肌麻痹型偏头痛、偏瘫型偏头痛、基底动脉型偏头痛等类型; ②长期服用镇痛药或镇痛药依赖者; ③合并重度心肺功能不全, 肝、肾、造血系统等严重原发性疾病, 精神疾病病人; ④严重影响药物吸收的胃肠疾病病人; ⑤酒精或药物滥用者; ⑥过敏体质, 或对研究用药或其成份过敏者; ⑦妊娠或哺乳期妇女、育龄妇女妊娠检测为阳性、计划半年内怀孕者或不能在整个研究期间采取医学上可靠的避孕措施者。

3. 干预方法

治疗组口服川芎清脑颗粒(济川药业集团有限公司, 国药准字Z20060177)一次1袋(10g), 一日3次; 对照组口服川芎清脑颗粒安慰剂(济川药业集团有限公司提供)一次1袋(10g), 一日3次。

4. 观察指标

病人每日记录头痛日记卡, 由不参与本研究的医师独立评价两组病人服药前4周内、服药4周、停药4周内共三个阶段的头痛程度、发作频率、不良反应和综合测试评分, 每个阶段至少统计4次。

①头痛程度: 疼痛强度评价采用NRS评分, 记录并统计三个阶段内病人头痛NRS的平均分; ②发作频率: 病人过去4周头痛的发作次数; ③安全性: 记录病人治疗前后的生命体征、血常规、肝肾功能、心电图, 记录治疗期间的并发症。

5. 统计学分析

采用SPSS 19.0进行统计学分析, 定量资料以例数、均数±标准差($\bar{x} \pm SD$)、最小值、最大值描述, 定性资料以频数表、百分率或构成比描述。组间或组内治疗前后比较依据是否符合正态分布及方差齐质性采用 t 检验、 χ^2 检验、Wilcoxon秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

2016年4月至2017年12月, 共招募就诊于各中心的偏头痛病人240例, 结合纳入和排除标准及个人情况后排除16例, 纳入224例。研究阶段脱落10例(治疗组5例、对照组5例), 共计214例病人参完成研究(治疗组107例、对照组107例), 两组病人的年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、体温、脉搏、呼吸、病程、收缩压、舒张压、头痛程度、头痛频率及实验室检查差异无统计学意义($P > 0.05$, 见表1)。

表1 两组病人的一般情况($n = 107$, $\bar{x} \pm SD$)

Table 1 General information of patients in both groups ($n = 107$, $\bar{x} \pm SD$)

	治疗组 Treatment	对照组 Control
性别(男/女) Gender (Male/Female)	22/85	39/68
年龄(岁) Age (Year)	41.7±14.6	41.2±12.1
职业(脑力/体力/无) Occupation (Mental/Physical/None)	65/16/26	70/16/21
婚姻状况(未婚/已婚) Marital status (Unmarried/Married)	26/81	20/87
民族(汉族/其他) Nationality (Han/Others)	102/5	105/2
体重指数(kg/m ²) Body Mass Index (BMI, kg/m ²)	22.7±4.3	22.3±3.8
病程(年) Duration of migraine (Year)	7.5±8.4	7.1±6.9

组内比较: 治疗组服药4周时的头痛NRS评分明显低于治疗前基础值(3.75 vs. 4.49, $P < 0.05$), 头痛月发作次数明显少于治疗前(2.80 vs. 7.51, $P < 0.001$); 停药4周时, 头痛NRS评分进一步降低, 明显低于服药4周时的头痛NRS评分(1.65 vs. 3.75, $P < 0.001$), 头痛月发作次数也进一步降低, 明显低于服药4周时(1.50 vs. 2.80, $P < 0.001$); 对照组服药4周和停药4周时的NRS评分和头痛月发作次数较治疗前无明显变化($P > 0.05$, 见表2、3)。

组间比较: 两组病人治疗前头痛的NRS评分和头痛月发作次数无明显差异($P > 0.05$)。治疗组服药4周时的头痛NRS评分明显低于对照组(3.75 vs. 4.34, $P < 0.001$), 头痛月发作次数明显少于对照组(2.80 vs. 6.09, $P < 0.001$); 停药4周时, 治疗组的头痛NRS评分显著低于对照组(1.65 vs. 4.16, $P < 0.001$), 头痛月发作次数显著少于对照组(1.50 vs. 6.45, $P < 0.001$, 见表2、3)。

安全性观察: 服药过程中及服药后4周, 两组病人的血常规、肝肾功能、心电图均未见显著异常改变, 未发生不良事件。

讨 论

偏头痛是最常见、最复杂的一类原发性头痛, 临床表现复杂而多变^[12], 药物治疗以预防发作和对症处理为主, 主要包括镇痛药如对乙酰氨基酚、NSAIDs、麦角胺等^[13], 但常因镇痛效果差或病人不耐受而无法取得理想效果^[4,14]。5-HT_{1B/1D}受体激动剂舒马曲坦是最早出现的偏头痛特异性药物, 但

表 2 两组病人治疗前后的 NRS 评分 ($n = 107, \bar{x} \pm SD$)

Table 2 NRS before and after treatment of the patients in both groups ($n = 107, \bar{x} \pm SD$)

组别 Group	治疗前 Baseline	服药 4 周 4 weeks during treatment	停药 4 周 4 weeks after treatment
治疗组 Treatment	4.4 ± 2.0	3.7 ± 2.1 ^{####}	1.6 ± 1.6 ^{##### △△△}
对照组 Control	4.1 ± 1.5	4.3 ± 1.8	4.1 ± 1.7

* $P < 0.05$, 与对照组相比, compared with Control; *** $P < 0.001$, 与对照组相比, compared with Control; #### $P < 0.001$, 与治疗前相比, compared with baseline; △△△ $P < 0.001$, 与服药 4 周时相比, compared with 4 weeks during the treatment.

表 3 两组病人治疗前后的头痛月发作次数 (次/月, $n = 107, \bar{x} \pm SD$)

Table 3 Frequency of headache attacks per month of the patients in both groups (attacks/month, $n = 107, \bar{x} \pm SD$)

组别 Group	治疗前 Baseline	治疗 4 周 4 weeks during treatment	停药 4 周 4 weeks after treatment
治疗组 Treatment	7.5 ± 8.4	2.8 ± 2.9 ^{#####}	1.5 ± 2.3 ^{##### △△△}
对照组 Control	7.1 ± 6.9	6.0 ± 7.9	6.4 ± 9.4

*** $P < 0.001$, 与对照组相比, compared with Control; #### $P < 0.001$, 与治疗前相比, compared with baseline; △△△ $P < 0.001$, 与服药 4 周时相比, compared with 4 weeks during the treatment.

只对偏头痛急性期治疗和丛集性头痛有效^[15], 而且无法用于严重心脑血管疾病病人^[16]。因此, 目前对偏头痛治疗的研究主要集中于特异性药物的研发^[17]。研究靶点主要包括: 降钙素基因相关肽 (Calcitonin gene related peptide, CGRP) 受体、5-HT_{1F} 受体^[18]、瞬时感受器电位香草酸 (Transient receptor potential vanilloid, TRPV) 受体^[19]、GABA 受体^[20] 以及 5-HT_{1B/1D} 受体和神经元一氧化氮合酶 (neuronal Nitric oxide synthesis, nNOS)^[21] 等, 其中尤以 CGRP 受体的研究较多。2018 年 5 月, 美国食品药品监督管理局 (Food and drug administration, FDA) 批准了 CGRP 拮抗剂 Aimovig 用于成人预防偏头痛^[22]。2019 年欧洲头痛联合会 (European headache federation, EHF) 发布了针对 CGRP 或 CGRP 受体的单克隆抗体用于偏头痛预防治疗的专家共识指南, 认为有中到高级证据支持雷诺单抗 (erenumab)、氟莫那珠单抗 (fremanezumab) 和加卡那珠单抗 (galcanezumab) 治疗慢性偏头痛^[23], 在偏头痛的防治道路上迈出了新的一步。

与此同时, 祖国医学对于偏头痛治疗的探索也从未停止。周建伟^[24]等采取太阳穴电针治疗的方法获得了比服用传统药物 (去痛片、麦角胺咖啡因、安定) 更好的止痛效果和更长的缓解时间; 周宁^[25]等采用刺睛通窍疗法, 将眼针与中药传统汤剂相结

合, 较单纯服用盐酸氟桂利嗪胶囊有明显优势。罗嗣祺^[26]在偏头痛常规西医治疗的基础上, 比较了不同选穴及针刺方法的疗效差异, 发现针刺均能对偏头痛病人产生良好的疗效。其中, 以通督调神针刺法疗效最优, 能够调节病人血压、增加病人血浆中 5-HT 浓度、改善病人生活质量。王彰禹^[27]、万梅^[28]则分别采用经方苓桂术甘汤基础上加减化裁成的加减苓桂术甘汤, 以及中药止痛贴剂贴敷天牖穴及风池穴的方法, 也获得了良好效果。这说明, 祖国医学在解决偏头痛这一临床难题方面具有独特的视角和一定的优势。本研究采用川芎清脑颗粒治疗偏头痛, 疼痛程度和月发作次数都明显降低, 也再次证明了中医药在偏头痛的治疗上大有可为。

与大部分中医治疗偏头痛的临床研究不同, 本研究采用随机、对照、双盲、多中心、前瞻性的研究方法, 共观察对比了 214 例偏头痛病人, 纳入的样本量较大, 研究方法更为完善, 所得到的偏头痛缓解、月发作次数降低的结论更为可靠。另外, 本研究采用的是中成药口服的方法, 与针灸、膏药外用和传统中药汤剂相比, 应用更方便, 这对占偏头痛病人比例较大的中青年病人来说, 无疑更富针对性和实用性。此外, 本研究不仅观察了病人服药期间的疗效, 还观察了停药 4 周后病人的疼痛情况, 结果令人鼓舞, 发现川芎清脑颗粒不仅在服药期间

有明显的头痛缓解效应, 在停药后的一段时间内仍然能够持续发挥镇痛效应。尽管此发现的机制尚不清楚, 但提示川芎清脑颗粒乃至祖国传统医学在治疗偏头痛方面的巨大潜力。

关于偏头痛的机制, 目前有较为公认有三叉神经血管系统激活、CGRP 释放、大脑皮层扩布抑制和中枢敏化等假说, 也催生了基于以上假说的各种药物治疗, 虽然各有疗效, 但均有明显的毒不良反应, 限制了西医药物的应用。本研究采用的川芎清脑颗粒源自明代龚廷贤所著的《寿世保元》清上蠲痛汤, 主要包括川芎、当归、防风、白芷、麦冬、细辛、羌活、独活、苍术等。川芎善行头目, 活血通窍, 祛风止痛, 为治疗头痛之要药。现代药理学研究发现, 其主要药效成分是川芎挥发油, 具有镇痛镇静、改善血管功能、保护神经细胞、解热等药理作用, 但毒性极低^[29]; 白芷具有散风除湿、通窍止痛、消肿排脓的功效, 现代药理学研究发现白芷挥发油具有镇痛作用, 几乎无不良反应^[30]; 防风能够祛风解表、胜湿止痛, 现代研究发现其具有解热镇痛、抗炎抗凝血、调节机体免疫等功能, 不良反应也极为轻微^[31]; 当归补血活血、扶正润燥; 细辛、羌活、独活及苍术等通窍散风、通经止痛, 也无明显不良反应。整个组方协同作用, 共奏扶正祛邪, 通窍止痛之效, 且无明显毒不良反应。本研究结果表明, 服药 4 周和停药 4 周时病人均未发生任何并发症也证实了川芎清脑颗粒极佳的安全性, 这是任何西医药物所不能比拟的。

由于条件所限, 本研究也存在一定的局限性, 主要表现在仅观察了偏头痛的发作情况, 缺乏对生活质量的观察, 缺少对川芎清脑颗粒疗效的潜在机制研究。

综上所述, 川芎清脑颗粒能够有效降低轻中度偏头痛病人的疼痛程度, 减少发作次数, 且无明显不良反应, 疗效持久, 安全性好, 是治疗偏头痛的有效药物。

参 考 文 献

- [1] Arnold M. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition[J]. Cephalalgia : an international journal of headache, 2018, 38:1-211.
- [2] GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national

- incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. Lancet (London, England), 2016, 388(10053): 1545-1602.
- [3] GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. Lancet Neurol, 2017, 16:877-897.
- [4] 马越, 顾锡镇. 偏头痛的中医分证论治及用药 [J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26:204-205.
- [5] 李舜伟, 李焰生, 刘若卓, 等. 中国偏头痛诊断治疗指南 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(2):65-86.
- [6] Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management[J]. Lancet Neurol, 2018, 17:174-182.
- [7] 邹春盛, 刘慧英. 川芎清脑颗粒治疗偏头痛的临床疗效观察 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(5):365-366, 368.
- [8] 吴国荣, 梁接顺. 川芎清脑颗粒联合西比灵治疗偏头痛临床观察 [J]. 临床医学, 2011, 31:120-121.
- [9] 黎明全, 艾春玲, 张杰文, 等. 川芎清脑颗粒治疗偏头痛(风湿蒙蔽, 瘀血阻滞证)的临床观察 [J]. 世界中医药, 2017, 12:71-75.
- [10] 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, 53: 339-340.
- [11] 张鸿. 川芎清脑颗粒治疗头痛的临床疗效观察 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(2):124-125.
- [12] Macgregor EA. Migraine [J]. Ann Intern Med, 2017, 166(7):49-64.
- [13] Holland S, Silberstein SD, Freitag F, *et al.* Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society [J]. Neurology, 2012, 78(17): 1346-1353.
- [14] Dodick DW. Migraine[J]. Lancet, 2018, 391(10127): 1315-1330.
- [15] Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, *et al.* Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D}) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials[J]. Lancet, 2001, 358(9294): 1668-1675.
- [16] Dodick D, Lipton RB, Martin V, *et al.* Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine[J]. Headache, 2004, 44(5):414-425.
- [17] Diener HC, Charles A, Goadsby PJ, *et al.* New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(10):1010-1022.
- [18] Ferrari MD, Farkkila M, Reuter U, *et al.* Acute treat-

- Ther, 2009, 124:309-323.
- [11] Bartho L, Koczan G, Holzer P, *et al.* Antagonism of the motor effects of CGRP and capsaicin on the guinea pig ileum by human CGRP8-37[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1992, 657:538-540.
- [12] Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis[J]. *Brain*, 2001, 124(pt12):2347-2360.
- [13] 朱遵燕, 杨晓秋. 三叉神经慢性缩窄环术大鼠血降钙素基因相关肽及 P 物质的变化 [J]. *解放军医学杂志*, 2011, 36:376-378.
- [14] Qin ZL, Yang LQ, Li N, *et al.* Clinical study of cerebrospinal fluid neuropeptides in patients with primary trigeminal neuralgia[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 143:111-115.
- [15] Csati A, Tajti J, Tuka B, *et al.* Calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human sphenopalatine ganglion-interaction with the sensory system[J]. *Brain Res*, 2012, 1435:29-39.
- [16] 赵云富, 姜晓钟, 胡世辉, 等. 三叉神经痛患者血液 P 物质及其临床意义 [J]. *第二军医大学学报*, 2000, 21:95-97.
- [17] Strittmatter M, Isenberg E, *et al.* Cerebrospinal fluid neuropeptide and monoaminergic transmitters in patients with trigeminal neuralgia[J]. *Headache*, 1997, 37:211-216.
- [18] Castellani ML, Galzio RJ, Felaco P, *et al.* VEGF, substance P and stress, new aspects: a revisited study[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2010, 24:229-237.
- [19] Diamond S, Freitag F, Phillips SB, *et al.* Intranasal civamide for the acute treatment of migraine headache [J]. *Cephalalgia*, 2000, 20(6):597-602.
- [20] Soleimanpour H, Ghafouri RR, Taheraghdam A, *et al.* Effectiveness of intravenous dexamethasone versus propofol for pain relief in the migraine headache: a prospective double blind randomized clinical trial[J]. *BMC Neurol*, 2012, 12:114.
- [21] Hougaard A, Hauge AW, Guo S, *et al.* The nitric oxide synthase inhibitor and serotonin-receptor agonist NXN-188 during the aura phase of migraine with aura: A randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study[J]. *Scand J Pain*, 2013, 4(1):48-52.
- [22] Traynor K. FDA approves licensing of erenumab-aooe to prevent migraine[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2018, 75(13):929-930.
- [23] Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, *et al.* European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention[J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1):6.
- [24] 周建伟, 李季, 李宁, 等. 电针太阳穴治疗偏头痛肝阳上亢证即时镇痛效应研究 [J]. *中国针灸*, 2007, 3:159-163.
- [25] 周宁, 赵钧. 刺睛通窍疗法治疗瘀血阻络型偏头痛临床观察 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(11):2813-2816.
- [26] 罗嗣祺. 通督调神针刺法治疗偏头痛临床研究 [D]. 安徽中医药大学, 2018.
- [27] 王彰禹. 加减苓桂术甘汤治疗痰湿型偏头痛临床疗效观察 [D]. 南京中医药大学, 2018.
- [28] 万梅. 罂粟贴剂制备及运用传统中医和现代医学理论治疗偏头痛临床初步观察 [D]. 湖北中医药大学, 2018.
- [29] 杜旌畅, 谢晓芳, 熊亮, 等. 川芎挥发油的化学成分与药理活性研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(23):4328-4333.
- [30] 朱艺欣, 李宝莉, 马宏胜, 等. 白芷的有效成分提取、药理作用及临床应用研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2014, 11(31):159-162, 166.
- [31] 辛国, 李鑫, 黄晓巍. 防风化学成分及药理作用 [J]. *吉林中医药*, 2018, 38(11): 1323-1325.

(上接第 743 页)

ment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan-a randomised proof-of-concept trial [J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(10):1170-1178.

- [19] Diamond S, Freitag F, Phillips SB, *et al.* Intranasal civamide for the acute treatment of migraine headache [J]. *Cephalalgia*, 2000, 20(6):597-602.
- [20] Soleimanpour H, Ghafouri RR, Taheraghdam A, *et al.* Effectiveness of intravenous dexamethasone versus propofol for pain relief in the migraine headache: a prospective double blind randomized clinical trial[J]. *BMC Neurol*, 2012, 12:114.
- [21] Hougaard A, Hauge AW, Guo S, *et al.* The nitric oxide synthase inhibitor and serotonin-receptor agonist NXN-188 during the aura phase of migraine with aura: A randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study[J]. *Scand J Pain*, 2013, 4(1):48-52.
- [22] Traynor K. FDA approves licensing of erenumab-aooe to prevent migraine[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2018, 75(13):929-930.
- [23] Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, *et al.* European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide

- or its receptor for migraine prevention[J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1):6.
- [24] 周建伟, 李季, 李宁, 等. 电针太阳穴治疗偏头痛肝阳上亢证即时镇痛效应研究 [J]. *中国针灸*, 2007, 3:159-163.
- [25] 周宁, 赵钧. 刺睛通窍疗法治疗瘀血阻络型偏头痛临床观察 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(11):2813-2816.
- [26] 罗嗣祺. 通督调神针刺法治疗偏头痛临床研究 [D]. 安徽中医药大学, 2018.
- [27] 王彰禹. 加减苓桂术甘汤治疗痰湿型偏头痛临床疗效观察 [D]. 南京中医药大学, 2018.
- [28] 万梅. 罂粟贴剂制备及运用传统中医和现代医学理论治疗偏头痛临床初步观察 [D]. 湖北中医药大学, 2018.
- [29] 杜旌畅, 谢晓芳, 熊亮, 等. 川芎挥发油的化学成分与药理活性研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(23):4328-4333.
- [30] 朱艺欣, 李宝莉, 马宏胜, 等. 白芷的有效成分提取、药理作用及临床应用研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2014, 11(31):159-162, 166.
- [31] 辛国, 李鑫, 黄晓巍. 防风化学成分及药理作用 [J]. *吉林中医药*, 2018, 38(11): 1323-1325.

《中国疼痛医学杂志》编辑部, 北京海淀区学院路 38 号, 北京大学医学部, 100191

电话: 010-82801712; 传真: 010-82801705

邮箱: pain1712@126.com

投稿请登录: <http://casp.ijournals.cn> 在线投稿

QQ 群: 222950859 微信公众平台微信号: pain1712

