

叶淑姿,肖芳.原发性头痛动物模型的建立及评价方法的研究进展[J].中国实验动物学报,2020,28(5):726-732.
Ye SZ, Xiao F. Advances in the establishment and evaluation of animal models of primary headache [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(5): 726-732.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.05.020

原发性头痛动物模型的建立及评价方法的研究进展

叶淑姿,肖芳*

(中南大学湘雅公共卫生学院卫生毒理学系,长沙 410078)

【摘要】 原发性头痛是高致残率的疾病之一,往往于青壮年时期发病,患者在承受痛苦的同时也给社会带来沉重的疾病负担,然而其发病机制尚不明确。切实可靠的原发性头痛动物模型的建立有助于探索原发性头痛的发病机制并研发预防治疗的药物,本文将从模型建立的原理方法评价、适用范围以及各模型的优缺点等方面对现有原发性头痛动物模型的建立及评价方法的研究进展进行综述。

【关键词】 原发性头痛;偏头痛;紧张性头痛;动物模型;建立方法;评价方法

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020) 05-0726-07

Advances in the establishment and evaluation of animal models of primary headache

YE Shuzi, XIAO Fang*

(Department of Health Toxicology, School of Public Health, Central South University, Changsha 410078, China)

Corresponding author: XIAO Fang. E-mail: fangxiao@csu.edu.cn

【Abstract】 Primary headache is a condition with a high disability rate, particular in young adults. It not only brings suffering to the patients but also places a heavy burden on society. However, the pathogenesis of primary headache is still unclear. The establishment of reliable animal models of primary headache is helpful to explore the pathogenesis and develop drugs for prevention and treatment. Here, we comprehensively summarize animal models of primary headache in recent years from the perspectives of animal model principles, methods evaluations, scope of application, and advantages and disadvantages.

【Keywords】 primary headache; migraine headache; tension type headache; animal models; establishment methods; evaluation methods

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

偏头痛(migraine headache, MH)和紧张性头痛(tension type headache, TTH)是原发性头痛中最常见的两种类型。其中MH是以自主神经功能紊乱为特征,常伴有视物模糊、畏光、怕声等视觉、感觉异常等症状^[1]。TTH则是以额、颞及枕部轻度或中度疼痛为主的无搏动性钝痛为特征,常伴有头部肌群

的痉挛性收缩及压痛^[2]。国际头痛学会(International Headache Society, IHS)在2013年对头痛疾病进行了科学分类^[3],同时研究表明原发性头痛与焦虑、抑郁等不良心理症状存在正相关^[4]。2017年9月,《Lancet Neurology》报道截至2015年神经系统疾病成为伤残调整寿命年(disability

[基金项目] 2020年中南大学研究生科研创新项目(2020zzts795)。

Funded by Research and Innovation Project Graduate Students of Central South University in 2020 (2020zzts795)。

[作者简介] 叶淑姿(1996—),女,硕士研究生,研究方向:毒理学研究。Email: shuziye@csu.edu.cn

[通信作者] 肖芳(1982—),女,博士,副教授,博士生导师,研究方向:毒理学研究。Email: fangxiao@csu.edu.cn

adjusted life years, DALYs) 的主要影响因素, 分别占全球 DALYs 和死亡总人口的 10.2% 和 16.8%, 其中最常见神经系统疾病即为 MH 和 TTH^[5]。目前原发性头痛病因学研究发现其发病与遗传因素、内分泌因素、饮食因素、精神因素以及身体其他疼痛部位继发相关, 现有关于原发性头痛的学说有血管源性学说^[6]、皮层扩散性抑制学说^[7]、三叉神经血管学说^[8]以及基因学说^[9], 然而其发病机制至今尚未完全阐明。建立动物疾病模型是探索人类疾病本质及开发评价相应治疗药物的重要方法和手段。目前研究者们根据不同的病因学说理论建立了不同的原发性头痛动物疾病模型, 本文将通过综述近年来 MH 和 TTH 的实验动物疾病模型建立及评价方法的研究进展, 分析不同原发性头痛动物疾病模型的适用范围及其优缺点, 为进一步研究原发性头痛发病机制提供一定的理论基础和依据。

1 MH 动物模型

1.1 硝酸甘油 (nitroglycerin, NTG) 模型

1.1.1 NTG 动物模型原理

NTG 可使三叉神经核尾部和中脑导水管周围灰质神经元的兴奋性增强^[10], 提高脊髓背角对伤害性信息的传入反应, 进而使支配脑膜的三叉神经传入支产生迟发和长效的痛觉敏化^[11], 降低痛觉的阈值。NTG 是一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的供体物质之一, 可刺激机体促使其血管平滑肌释放 NO 引起颅内血管扩张产生头痛^[12], 同时 NO 通过弥散作用活化鸟苷酸环化酶, 可促使血管平滑肌松弛, 导致颅内血管异常扩张继而引发头痛。此外, NO 可以介导降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 等多种神经肽的释放, 触发神经源性炎症, 参与 MH 发作^[13]。

1.1.2 NTG 动物模型的建立方法

NTG 动物模型的建立方法包括 NTG 皮下注射^[14]、静脉注射^[15]和腹腔注射^[16], 其中以腹腔注射的方法最为常用。根据 MH 发作时间的长短可分为急性 MH 和慢性 MH, 同时 NTG 动物模型也可根据不同的模型制备方法模拟人群的急、慢性 MH。宋丹宁等^[17]对 220 ~ 260 g 的成年雄性 Wistar 大鼠进行一次臀部注射 10 mg/kg NTG (5 mg/mL, 含 30% 乙醇、30% 丙二醇和水) 建立急性 NTG 模型。制备慢性 NTG 模型的方法主要有以下三种。刘燕等^[14]采用 180 ~ 220 g 的 SD 雄性大鼠, 对其进行颈

背部皮下注射 NTG (10 mg/kg) 造模, 每周 1 次, 连续 3 周。Pradhan 等^[18]用 NTG 注射液 (5.0 mg/mL, 用适量生理盐水稀释后, 以 10 mg/kg 的剂量) 对 20 ~ 30 g 雌雄各半的 C57BL6/J 小鼠进行腹腔注射, 隔天 1 次, 连续 9 d, 共 5 次。Sufka 等^[19]采用体重为 250 ~ 330 g 的 SD 大鼠, 同时进行 NTG 的单次注射和重复注射 (每三天 1 次, 持续两周, 共 5 次) 造模, 根据国际头痛疾病分类第三版 (ICDH-3-Beta) 诊断标准比较单次和重复注射 NTG 大鼠的行为终点。

1.1.3 NTG 动物模型评价

NTG 动物模型成功建立的评价标准主要包括行为学评价和生物学评价两种。行为学观察指标主要有造模后异常症状出现与消失的时间、单次注射 NTG 模型 2 h 内单位时间内挠头、甩头、爬笼的次数增加^[19]、机械性痛觉和热痛觉过敏 (表现为机械痛阈和热痛阈下降^[1]), 重复注射 NTG 的模型动物可出现压力相关行为、活动度降低、畏光以及体重增量减少^[19]。耳红是该模型的特异性症状, 通常在 NTG 注射 2 ~ 3 min 即可出现, 并持续 3 h 左右^[20]。生物学指标可显示注射 NTG 后, 三叉神经节、硬脑膜的诱导型一氧化氮合酶 (inductive nitric oxide synthase, iNOS) 和原癌基因 *c-fos* 的 mRNA 表达^[21]水平较空白组明显升高, 中脑降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 基因表达也显著上升^[14]。

1.1.4 NTG 动物模型的适用范围及优缺点

NTG 动物模型制备中使用的动物易于获得、制备方法简单经济, 且能在短时间内大量复制, 能观察到动物在清醒状态下的行为学改变。特别是慢性 NTG 模型的建立能有效模拟急性 MH 向慢性 MH 的转变过程, 其中畏光等症状符合 ICDH-3-Beta 偏头痛的诊断标准, 具有临床同源性, 可用于开发治疗慢性 MH 的临床药物。但 NTG 动物模型的缺点在于其缺乏特异性, 对颅内血管起广泛性作用, 且全身反应也比较大。

1.2 皮层扩散性抑制 (cortical spreading depression, CSD) 模型

1.2.1 CSD 动物模型原理

该动物模型是基于 20 世纪 40 年代 Leao 首次提出的 CSD 学说^[22], 该学说认为脑血流改变主要受神经系统的调控^[23]。细胞内外离子的动态平衡受到体内外伤害性信息的影响, 机体一旦接收到伤害性信息, 便可产生一过性的去极化反应, 出现 MH

先兆症状^[24]。CSD 是发生于神经元和神经胶质细胞中传播缓慢的去极化波,速率约为 2 ~ 5 mm/min,持续约 1 min,随后出现数分钟的脑电活动抑制^[25]。此外, CSD 也可使三叉神经血管系统(trigeminovascular system, TGVS)活化,进而导致脑膜中血流量增加以及血浆蛋白外渗^[24]。

1.2.2 CSD 动物模型的建立方法

CSD 动物模型可由高 K⁺、兴奋性氨基酸(如 N-甲基天冬氨酸, NMDA)、针刺或电刺激等因素诱发。石宏等^[26]用高 K⁺和电针针刺法诱导 SD 成年大鼠(体重为 180 ~ 220 g),麻醉后进行股动脉插管并连接压力传感器,于脑立体定位仪固定,用 PCLab 生物信号采集系统连续监测各生理参数,保证其均在正常范围内。在保持硬脑膜完整的情况下,于颅顶开一个 CSD 的诱导窗口。电针组用电针针刺方法诱导产生 CSD,在诱导窗口小孔内进针并避开粗脑血管的位置;KCl 诱导组则是将浸有 3 mol/L KCl 溶液的滤纸敷于小孔上,每 10 min 更换 1 次,持续 1 h。也有报道如 Kaufmann 等^[27]选取 20 ~ 35 g 的 C57BL/6J 小鼠,局部用 KCl 诱发 CSD。

1.2.3 CSD 动物模型评价

CSD 动物模型的行为学观察指标主要包括造模后异常症状出现与消失的时间、单位时间内理毛、挠头、舔爪、无目的咀嚼、转向及甩头动作等。僵直是 CSD 动物模型特异性行为,尤其是持续 2 ~ 3 s 的短暂性僵直^[28]。有研究表明,注射 NMDA 1 h 内,可出现突然静止不动的僵直行为。用内源性成像方法可观测动物发生僵直行为后脑电波的传播图像,也可用电生理的方法验证模型是否成功建立^[26]。由于 CSD 动物模型是可通过诱导神经元泛通道连接蛋白(pannexin1, PANX1)去极化后通道开放,与活化的嘌呤能 P2X7 受体结合后形成 P2X7-PANX1 复合物,进而产生一系列生物学效应,最终引起 MH。因此,生物学指标表现为 PANX1 下游信号通路的 NO、P 物质、CGRP 等递质的释放以及原癌基因 *c-fos*、神经生长因子等表达的改变^[29]。

1.2.4 CSD 动物模型的适用范围及优缺点

此模型的 MH 发病机制与神经学说基本吻合,其中兴奋性氨基酸 NMDA 诱导造模法较为方便,手术创面小,造模成功率高,模型症状相似,重复性好。MH 动物模型可模拟有先兆症状的 MH,可用于研发先兆性 MH 治疗的临床药物。上述针刺法和高 K⁺法需在动物麻醉的状况下进行,故无法观察到

CSD 模型动物的行为学变化,且对操作技术要求高。

1.3 硬脑膜神经炎症模型

1.3.1 硬脑膜神经炎症动物模型原理

硬脑膜神经炎症动物模型是基于三叉神经血管学说而建立的,通过研究痛觉传导通路包括 TGVS 激活、敏化的重要作用进而探索 MH 的发病机制^[30]。MH 发生时,伤害性刺激信息通过三叉神经节传入,经感觉神经上行传导系统传入脑干、丘脑、皮质等痛觉中枢,引发头痛。与此同时,活化周围神经使其神经末梢释放血管活性促炎肽,如 CGRP、P 物质、神经激肽 A(neurokinin A, NKA)等,进而引发血管扩张和 MH 症状^[31]。

1.3.2 硬脑膜神经炎症动物模型的建立方法

目前,制备硬脑膜神经炎症动物模型主要借助“炎症汤”和辣椒素等化学刺激物以及电刺激硬脑膜来模拟。电刺激大鼠上矢状窦区硬脑膜模型,实际就是刺激三叉神经支配的硬脑膜血管系统及周边部位,进而激活 TGVS。TGVS 的激活和敏化主要表现为 CGRP 释放,神经源性硬脑膜血管扩张,硬脑膜血浆蛋白渗出等^[32]。吴蕾等将 5 ~ 6 周 SD 大鼠麻醉后固定于脑立体定位仪,暴露出矢状缝、冠状缝以及部分人字缝后钻孔,垂直插入电极,单笼饲养适应性后第 8 天开始电刺激,每次 2 h,连续 3 d,电压为 3 ~ 5 V(电压确定标准:大鼠随电刺激出现节律性点头或者颤动胡须)^[32]。也可采用致炎剂刺激硬脑膜来建立硬脑膜神经炎症动物模型^[33]。20 世纪 80 年代, Moskowitz 等^[34]在实验中发现,电刺激三叉神经节能够引发无菌性脑膜炎。对 SD 大鼠进行每天 1 次,为期 21 d 的硬脑膜灌注“炎症汤”和皮下注射苯甲酸利扎曲坦可建立大鼠药物过量性头痛动物模型(MOH)^[35]。

1.3.3 硬脑膜神经炎症动物模型评价

面部机械痛阈值改变是硬脑膜神经炎症动物模型的特异性指标,因此可通过使用电子式机械测痛仪检测模型动物痛阈变化情况来判断模型是否建立成功。此外,硬脑膜神经炎症动物模型可见机械性痛觉过敏、行走距离减少、活动度增加、伤害性行为、焦虑和抑郁样行为、谷氨酸与 CGRP 等行为和生物学改变。Vuralli 等^[36]在使用不同浓度的化学刺激物时,动物的行为学改变存在剂量依赖性,如行走距离减少,活动量增加,探索行为减少,且有研究表明雌性动物在更低的浓度下即可出现行为学改变^[37]。MOH 动物模型除了会出现以上硬脑膜神经

炎症动物模型的相关表现,还出现中脑导水管周围灰质 Toll 样受体 4 (toll-like receptor4, TLR-4) 的表达量升高^[35]。

1.3.4 硬脑膜神经炎症动物模型的适用范围及优缺点

三叉神经血管学说是目前较为完善的 MH 发病机制学说,具有一定的科学性和可行性,因此基于该学说的硬脑膜神经炎动物模型成为实验性 MH 动物模型的首选。然而该模型也存在不足之处,其使用的化学性刺激物可对血脑屏障造成损伤^[38],引起慢性硬脑膜炎症,直接引发头痛而非该 MH 模型。而通过电刺激建立的上矢状窦模型,由于建模过程中动物处于麻醉状态,因此无法进行行为学观察。此外,该模型的建立对实验室和实验人员的手术操作方法技术要求高,不易在短时间内大量复制。

1.4 转基因 MH 动物模型

转基因 MH 动物模型是基于 MH 的一种罕见的常染色体显性遗传性疾病家族性偏瘫型偏头痛 (familial hemiplegic migraine, FHM)。FHM 包括有 3 种亚型: FHM1 型、FHM2 型和 FHM3 型。其中的 FHM1 型是由编码 Ca^{2+} 通道的 *CACNA1A* 基因发生了突变^[39], FHM2 型是由于编码 Na^+-K^+-ATP 酶的 *ATP1A2* 基因发生了突变^[39], 而 FHM3 型是由于编码神经元电压门控 Na^+ 通道的 $\alpha 1$ 亚基的 *SCNA1A* 基因发生了突变^[40]。将 *CACNA1A* 基因中的点突变基因 *R192Q*^[41-43] 和 *S218 L*^[44-45] 分别转入啮齿类动物的基因中,插入 *R192Q* 突变基因的小鼠整体神经兴奋性增加, Ca^{2+} 通道功能增强,三叉神经血管中的 CGRP 受体敏感性降低^[43],具有 *S218 L* 突变基因的小鼠表现出更弱的 Ca^{2+} 相关去极化的电流强度,更强的 CSD 敏感性,且存在 MH 发生的临床同源性症状,如自发性畏光等^[45]。

1.4.1 转基因 MH 动物模型的建立方法

该动物模型采用胚胎干细胞同源重组的方法,人为将 MH 相关的基因导入啮齿类动物^[46]。研究者^[46]通过同源重组的方法在小鼠的同源基因 *CACNA1A* 的相应位置引入人类的 *R192Q* 突变基因,编码 Cav2.1 $\alpha 1$ 亚基。嵌合小鼠出生并通过生殖系传递 *R192Q KI + NEO* 等位基因,接着将该嵌合小鼠与腺病毒 E1A 早期启动子控制下表达 Cre 重组酶的转基因小鼠进行杂交去除 *NEO* 基因,不断杂交使杂合子纯化成为 *R192Q KI* 小鼠。纯合子 *R192Q KI* 小鼠无明显表型,通过 Southern 印迹分析来证实

R192Q KI 纯合小鼠的正确同源重组。随后又将 *S218 L* 突变基因导入小鼠 *CACNA1A* 基因,通过表型、分子和电生理结果分析,探讨 *S218 L* 综合征的发病机制^[45]。

1.4.2 转基因 MH 动物模型评价

该动物模型通过使用基因靶向方法人为将 MH 相关的基因转入啮齿类动物,可导致一些离子通道改变,皮层谷氨酸能神经传递和 CSD 易感性发生改变^[43],因此可采用与 CSD 模型相同的检测评价方式,如电生理、表型和分子等进行分析。转基因 MH 动物模型麻醉后打开颅骨进行活体观察可见小鼠硬脑膜血管扩张,离体三叉神经节尾核,三叉神经节和硬脑膜中的 CGRP 含量升高^[43]。

1.4.3 转基因 MH 动物模型的适用范围及优缺点

转基因小鼠由于生存繁殖等原因,无法短期内进行大量复制,且 FHM 的发病机制与一般 MH 的发病机制在一定程度上存在差异,所得到的实验结果外推可行性差,但转基因头痛动物模型考虑到 MH 存在的遗传易感性,从基因分子遗传角度研究 MH,尤其是对 FHM 发病机制的研究具有不可或缺的作用。

2 TTH 动物模型

目前常用 ATP 颈部肌肉注射的方法建立 TTH 动物模型。

2.1 ATP 颈部肌肉注射致 TTH 动物模型原理

TTH 的发病可能受颅周肌障碍、心理、神经介质、中枢调节机制紊乱等多种因素影响^[47],慢性 TTH 常伴有颅周围组织的触痛增加^[48]。头颈部肌肉受到外界刺激可增加颅骨肌筋膜的触痛,这与 TTH 的产生高度相关^[47]。头颈部肌肉受损带来的伤害性信息传入中枢神经,致使皮层、丘脑、硬脑膜等感觉神经元对痛觉易敏,通过颈部注射外源性刺激物能诱发颈部肌肉疼痛,该痛觉作用于脑部感觉神经元网络,产生异源性突出易化^[49],进而产生 TTH。

2.2 ATP 颈部肌肉注射致 TTH 动物模型的建立方法

ATP 颈部肌肉注射致 TTH 动物模型,是现今国内外公认的 TTH 动物模型^[50]。将 ATP 作为外源性刺激物诱发颈部肌肉疼痛,异源性突出易化,最终引发 TTH。Nobel 等^[50]用 2% 异氟醚持续性麻醉雄性 Wistar 大鼠,右股动脉、静脉留置管进行监测给

药,使用动脉导管持续注入含 1 IU/mL 肝素的生理盐水,并将大鼠固定于脑立仪,备皮后钻颅窗并用生理盐水保持湿润,分离颈部肌肉用夹子夹住,最后切开寰枕韧带,露出下面的硬脊膜。将稳定的 ATP 类似物 α 、 β -5'-三磷酸腺苷 (α 、 β -meATP, 10 mmol/L) 注入同侧颞肌,30 min 后在同侧颈部肌肉和/或颞肌内注射 2% 利多卡因进行局部麻醉,期间常规检查和记录大鼠的麻醉程度、心率、血压,并用脑膜、颞肌和颈肌的传入信息记录三叉神经脊髓神经元的持续活动。王谦等^[49]通过半棘肌注射 1 μ mol/L α 、 β -meATP 也成功建立 TTH 动物模型。

2.3 ATP 颈部肌肉注射致 TTH 动物模型评价

通过监测张颌反射 (jaw-opening reflex, JOR) 可判断是否成功建模。JOR 是通过监测电刺激舌肌的传入神经完成^[50],当 ATP 颈部肌肉注射致 TTH 动物模型建模后,JOR 的疼痛阈值较建模前降低。首先,将两根能释放矩形脉冲时长 500 μ s, 频率 0.1 Hz, 每组为 8 次脉冲的电极插入舌右侧缘,再将两根记录电极插入右侧二腹肌前腹,记录通过电刺激舌肌诱发出的 JOR,5 min 重复 1 次。在得到稳定的基线后,注射 α 、 β -meATP 引发异源性突出易化并持续观察 60 min,记录二腹肌肌电和脑干诱发电位或记录 JOR 发生的潜伏期及波幅反映肌筋膜敏感程度^[50],最后与正常组进行对比判断。

2.4 ATP 颈部肌肉注射致 TTH 动物模型的适用范围及优缺点

ATP 颈部肌肉注射致 TTH 动物模型是由稳定的 ATP 类似物 α 、 β -meATP 引发异源性突出易化,其模拟头颈部伤害性信息传入中枢增强的发病机制,具有良好的科学可行性,可用于研发治疗发作性 TTH 的相关药物,但不适用于其他受体靶向治疗药物的研究^[51],且实验条件要求高,不易大量复制。

3 结语

建立并使用动物模型有利于对原发性头痛的发病机制和治疗方法进行深入研究,从而将基础实验与临床应用衔接。以上各个动物模型虽分别在不同方面模拟人类原发性头痛发病,但没有一个模型可以完全模拟其发病机制。通过对过去研究的分析,我们可知评价一个原发性头痛动物模型是否成功建立往往可以从行为学和生物学两个方面进行综合判断。其中行为学指标包含有特异性和非特异性,然而仍有部分动物模型的这些指标仍不够

完善,缺乏特异性和规范性。而生物学指标往往是多个信号通路的下游分子事件,无法全面显现模型的作用机制,不利于预防和治疗药物的研发,因此也需要对模型的中游分子进行分析,找出特异性指标。因此受体特异性高、制备周期短、操作简便、切实可行的病理机制、且有简单高效的评价标准的原发性头痛动物模型是我们未来探索研究的方向。

参考文献 (References)

- [1] 赵永烈,刘金民,岳广欣,等. 芎芷地龙汤不同时间预防给药对偏头痛动物模型痛阈及血管活性物质的影响[J]. 中医药学报, 2016, 44(5): 28-35.
Zhao YL, Liu JM, Yue GX, et al. Effect of xiongzhi dilong decoction preadministration at different time on pain threshold and vasoactive substances on migraine animals[J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2016, 44(5): 28-35.
- [2] García-Azorín D, Farid-Zahran M, Gutiérrez-Sánchez M, et al. Tension-type headache in the emergency department diagnosis and misdiagnosis: the teddi study[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 2446.
- [3] Headache classification committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. Cephalalgia, 2018, 38(1): 1-211.
- [4] 赵昕. 原发性头痛肝火上扰证和焦虑、抑郁的相关性分析[D]. 北京中医药大学, 2019.
Zhao X. Correlation analysis of the correlation between the disturbance and anxiety and depression of primary headache liver fire[D]. Beijing University of Chinese Medicine, 2019.
- [5] Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, et al. 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(11): 877-897.
- [6] Wen KX, Ikram MA, Franco OH, et al. Association of migraine with calcification in major vessel beds: the rotterdam study[J]. Cephalalgia, 2019, 39(8): 1041-1048.
- [7] Filiz A, Tepe N, Eftekhari S, et al. CGRP receptor antagonist MK-8825 attenuates cortical spreading depression induced pain behavior[J]. Cephalalgia, 2019, 39(3): 354-365.
- [8] Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, et al. CGRP as the target of new migraine therapies-successful translation from bench to clinic[J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14(6): 338-350.
- [9] Fan C, Wolking S, Lehmann-Horn F, et al. Early-onset familial hemiplegic migraine due to a novel SCN1A mutation [J]. Cephalalgia, 2016, 36(13): 1238-1247.
- [10] Kilinc E, Dagistan Y, Kukner A, et al. Salmon calcitonin ameliorates nitroglycerin-induced migraine pain through inhibition of calcitonin-gene related peptide release from trigeminal neurons and C-Fos expression in trigeminal nucleus caudalis in rats[J]. Acta Physiol, 2017, 221: 72.
- [11] He W, Long T, Pan Q, et al. Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 beta release and contributes to central

- sensitization in a recurrent nitroglycerin-induced migraine model [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 78.
- [12] 陈敏, 于生元. 慢性偏头痛动物模型研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(3): 286-288, 297.
- Chen M, Yu SY. Advances in animal models with chronic migraine[J]. *Acad J Chin PLA Med Sch*, 2016, 37(3): 286-288, 297.
- [13] Wattiez AS, Wang M, Russo AF. CGRP in animal models of migraine[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 255: 85-107.
- [14] 刘燕, 赵永烈, 刘金民. 散偏汤对偏头痛模型大鼠中脑、三叉神经节 CGRP、PENK 基因、蛋白表达的影响[J]. 中国中医急症, 2018, 27(8): 1325-1328, 1336.
- Liu Y, Zhao YL, Liu JM. Effect of sanpian decoction on cgrp, penk gene and protein expression in mesencephalon and trigeminal ganglion of migraine model rats [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2018, 27(8): 1325-1328, 1336.
- [15] Iversen HK, Olesen J, Tfelt-hansen P. Intravenous nitroglycerin as an experimental model of vascular headache. Basic characteristics[J]. *Pain*, 1989, 38(1): 17-24.
- [16] Abad N, Rosenberg JT, Roussel T, et al. Metabolic assessment of a migraine model using relaxation-enhanced H-1 spectroscopy at ultrahigh field [J]. *Magn Reson Med*, 2018, 79(3): 1266-1275.
- [17] 宋丹宁, 尚坤, 李娜, 等. 当归川葛颗粒对硝酸甘油致大鼠偏头痛的影响及机制[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(2): 269-270.
- Song DN, Shang K, Li N, et al. Effect and mechanism of angelica chuange granule on nitroglycerin induced migraine in rats [J]. *Chin J Gerontol*, 2017, 37(2): 269-270.
- [18] Pradhan AA, Smith ML, McGuire B, et al. Characterization of a novel model of chronic migraine [J]. *Pain*, 2014, 155(2): 269-274.
- [19] Sufka KJ, Staszko SM, Johnson AP, et al. Clinically relevant behavioral endpoints in a recurrent nitroglycerin migraine model in rats[J]. *J Headache Pain*, 2016, 17: 40.
- [20] 蒲玉婷, 王小强, 杨思进, 等. 颅痛颗粒对偏头痛模型大鼠行为学及 NF- κ B 信号转导通路的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(4): 569-573.
- Pu YT, Wang XQ, Yang SJ, et al. Effects of lutong granules on behaviors and NF- κ B signal transduction pathway in migraine rats [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2019, 36(4): 569-573.
- [21] 赵永烈, 王永丽, 胡坤, 等. 芎芷地龙汤不同时间预防给药对偏头痛动物模型 iNOS mRNA、c-fos mRNA 表达的影响[J]. 中国中医急症, 2017, 26(4): 568-571.
- Zhao YL, Wang YL, Hu K, et al. Effect of Xiongzi Dilong decoction preadministration at different time on iNOS mRNA, c-fos mRNA expression in migraine animal [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2017, 26(4): 568-571.
- [22] Leao AA. Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex [J]. *J Neurophysiol*, 1947, 10(6): 409-414.
- [23] 姜磊, 于生元, 董钊. 实验性偏头痛动物模型研究现状 [J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(8): 62-64.
- Jiang L, Yu SY, Dong Z. The Status quo of experimental animal models of migraine [J]. *Chin J Comp Med*, 2008, 18(8): 62-64.
- [24] 周莉. 苹果酸阿莫曲坦对偏头痛大鼠行为及中脑导水管周围灰质 Fos 蛋白表达的影响 [D]. 苏州大学, 2017.
- Zhou L. The impact of almotriptan malate on the behavior and expression of Fos protein in periaqueductal gray of migraine rats [D]. Soochow University, 2017.
- [25] Kisson NR, Cutrer FM. Aura and other neurologic dysfunction in or with migraine [J]. *Headache*, 2017, 57(7): 1179-1194.
- [26] 石宏, 李江慧, 吉长福, 等. 电针对偏头痛大鼠的皮层扩展性抑制以及对血浆降钙素基因相关肽、P 物质含量的影响 [J]. 针刺研究, 2010, 35(1): 17-21.
- Shi H, Li JH, Ji CF, et al. Effect of electroacupuncture on cortical spreading depression and plasma cgrp and substance P contents in migraine rats [J]. *Acupunct Res*, 2010, 35(1): 17-21.
- [27] Kaufmann D, Bates EA, Yagen B, et al. sec-Butylpropylacetamide (SPD) has antimigraine properties [J]. *Cephalalgia*, 2016, 36(10): 924-935.
- [28] 杨梦丽, 唐闻晶, 于生元. 皮层扩布性抑制与偏头痛的相关研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(8): 614-617, 623.
- Yang ML, Tang WJ, Yu SY. Research progress of cortical spreading inhibition and migraine [J]. *Chin J Pain Med*, 2019, 25(8): 614-617, 623.
- [29] Chen SP, Qin T, Seidel JL, et al. Inhibition of the P2X7-PANX1 complex suppresses spreading depolarization and neuroinflammation [J]. *Brain*, 2017, 140(6): 1643-1656.
- [30] Fan PC, Lai TH, Hor CC, et al. The alpha 6 subunit-containing GABA (A) receptor: A novel drug target for inhibition of trigeminal activation [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 140: 1-13.
- [31] Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine [J]. *Semin Immunopathol*, 2018, 40(3): 301-314.
- [32] 吴蕾. 电刺激上矢状窦偏头痛模型大鼠的小直径三叉神经元兴奋性的改变及离子通道机制 [D]. 苏州大学, 2017.
- Wu L. Changes of excitability and ion channels in small diameter trigeminal ganglion neurons in migraine model of rats [D]. Soochow University, 2017.
- [33] 黄倩. CGRP 诱导神经源性炎症偏头痛模型大鼠行为学的研究 [D]. 吉林大学, 2015.
- Huang Q. Migraine model rat behavior research of neurogenic inflammation induced by CGRP [D]. Jilin University, 2015.
- [34] Moskowitz MA. Basic mechanisms in vascular headache [J]. *Neurol Clin*, 1990, 8(4): 801-815.
- [35] 冉晔. 一种新型药物过量性头痛动物模型的建立 [D]. 南开大学, 2015.
- Rang H. Establishment of a new animal model of medication overuse headache [D]. Nankai University, 2015.
- [36] Vuralli D, Wattiez AS, Russo AF, et al. Behavioral and

- cognitive animal models in headache research [J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1): 11.
- [37] Stucky NL, Gregory E, Winter MK, et al. Sex differences in behavior and expression of CGRP-related genes in a rodent model of chronic migraine [J]. *Headache*, 2011, 51(5): 674-692.
- [38] Arulmani U, Gupta S, Maassenvandenbrink A, et al. Experimental migraine models and their relevance in migraine therapy [J]. *Cephalalgia*, 2006, 26(6): 642-459.
- [39] Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca^{2+} channel gene CACNL1A4 [J]. *Cell*, 1996, 87(3): 543-552.
- [40] De VB, Stam AH, Kirkpatrick M, et al. Familial hemiplegic migraine is associated with febrile seizures in an FHM2 family with a novel de novo ATP1A2 mutation [J]. *Epilepsia*, 2009, 50(11): 2503-2504.
- [41] Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine [J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1): 72.
- [42] Eikermann HK, Dilekoz E, Kudo C, et al. Genetic and hormonal factors modulate spreading depression and transient hemiparesis in mouse models of familial hemiplegic migraine type 1 [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(1): 99-109.
- [43] Chan KY, Labastida-Ramirez A, Ramirez-Rosas MB, et al. Trigemino-vascular calcitonin gene-related peptide function in *Cacna1a* R192Q-mutated knock-in mice [J]. *J Cerebr Blood F Met*, 2019, 39(4): 718-729.
- [44] Chanda ML, Tuttle AH, Baran I, et al. Behavioral evidence for photophobia and stress-related ipsilateral head pain in transgenic *Cacna1a* mutant mice [J]. *Pain*, 2013, 154(8): 1254-1262.
- [45] Van DMA, Pizzorusso T, Kaja S, et al. High cortical spreading depression susceptibility and migraine-associated symptoms in *Ca (V)2.1 S218L* mice [J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(1): 85-98.
- [46] van den Maagdenberg AM, Pietrobon D, Pizzorusso T, et al. A *cacna1a* knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression [J]. *Neuron*, 2004, 41(5): 701-710.
- [47] Do TP, Heldarskard GF, Kolding LT, et al. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache [J]. *J Headache Pain*, 2018, 19(1): 84.
- [48] Alonso-blanco C, De-la-llave-rincon AI, Fernandez-de-las-penas C. Muscle trigger point therapy in tension-type headache [J]. *Expert Rev Neurother*, 2012, 12(3): 315-322.
- [49] 王谦, 赵永烈, 王良叶, 等. α, β -meATP 半棘肌注射致紧张性头痛动物模型的建立 [J]. *江西中医药*, 2014, 45(5): 30-32.
- Wang Q, Zhao YL, Wang LY, et al. Establishment of an animal model of tension headache induced by injection of musculus maximus α, β -meATP [J]. *Jiangxi J Tradit Chin Med*, 2014, 45(5): 30-32.
- [50] Ristic D, Ellrich J. P2X7 receptor blockade reverses purinergic facilitation of neck muscle nociception in mice [J]. *Cephalalgia*, 2012, 32(7): 544-553.
- [51] Nobel M, Feistel S, Ellrich J, et al. ATP-sensitive muscle afferents activate spinal trigeminal neurons with meningeal afferent input in rat-pathophysiological implications for tension-type headache [J]. *J Headache Pain*, 2016, 17(1): 75.

[收稿日期] 2020-04-13