

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.09.005

大鼠偏头痛模型的制作改进及评判指标选择*

姜 维 韦华梅 赵 美 郭 舜 刘新友[△]

(第四军医大学唐都医院药剂科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:对现有硝酸甘油型大鼠偏头痛模型不均一稳定缺点予以改进,探究更为合理、有效模型建立方法和特征指标。**方法:**采用雄性 SD 大鼠,分别使用硝酸甘油无水乙醇注射液和硝酸甘油混悬液,按照 12 mg/kg、10 mg/kg、8 mg/kg 剂量造模并观察记录其行为学变化。用 ELISA 法检测模型血清和脑组织 5-HT 变化,确定较为合理、可靠且均一的改良硝酸甘油偏头痛模型。**结果:**成功复制大鼠偏头痛模型。使用硝酸甘油混悬液,皮下注射用量为 10 mg/kg 时模型效果较均一,造模后 20~60 min 之间有显著的行为学变化,出现抖身现象,并以倦怠结束。**结论:**与现有的偏头痛模型比较,最显著的改进之处在于使用硝酸甘油混悬液,延长了模型标志性行为动作的持续时间,以特定时间段内出现明确的行为变化作为观察指标,避免了剂型剂量和个体差异带来的模型效果差异,从而提高了模型的均一性。

关键词:偏头痛模型;硝酸甘油;行为变化;5-HT

中图分类号:Q95-3;R747.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)09-1623-05

Improvement of Migraine Model in Rats and its Evaluation Indexes

JIANG Wei, WEI Hua-mei, ZHAO Mei, GUO Shun, LIU Xin-you[△]

(Department of Pharmacy, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 712038, China)

ABSTRACT Objective: To inquiry more reasonable, effective migraine model construction method and characteristic indexes, through improving the disadvantage of inhomogeneity and instability of migraine model rats induced by nitroglycerin. **Methods:** The migraine model of rats was established by injecting subcutaneously nitroglycerin anhydrous ethanol solution or nitroglycerin suspension with dose of 12 mg/kg, 10 mg/kg, 8 mg/kg, respectively. The behavior changes of rats was observed and recorded. Change of 5-HT in brain and serum of model rats were detected by ELISA. **Results:** The homogeneous migraine model of rats with nitroglycerin suspension was successfully constructed. The results showed there was significant behavior change after subcutaneous injection of nitroglycerin suspension with dosage of 10 mg/kg between 20 and 60 min. The behavior of shaking the body was detected in model rats and ended in burnout. **Conclusion:** Compared with existing migraine model, the migraine model constructed with nitroglycerin suspension remarkably prolonged the duration of iconic behavioral changes, moreover, avoided the disadvantages from dosage form dosage and individual difference on model, then greatly improved the uniformity of migraine model.

Key words: Migraine Model; Nitroglycerin; Behavioral changes; 5-HT

Chinese Library Classification (CLC): Q95-3; R747.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)09-1623-05

前言

偏头痛是常见的多发性疾病,临床主要表现为一侧或双侧头部反复发作的搏动性疼痛,可伴有恶心、呕吐、视物异常等神经症状,疼痛剧烈,中医临床有多种药物均有较好的疗效^[1]。在偏头痛的发病机理研究中,由于整个过程中伴随着血管的舒缩和血流速度的改变,所以血管的舒缩机制占有十分重要的地位。现有的大多数扩张血管模型主要依靠硝酸甘油扩血管的持续作用来实现,根据目前国内外各种偏头痛动物模型显示,硝酸甘油型偏头痛模型既具有与人类偏头痛发作的时相性^[2,3],同时也具有转化为中医证候属性的可操作性、适用性及易操作性^[4,5],是中药治疗偏头痛研究中的重要工具。由于生物个体差异

性,硝酸甘油法造模的均匀性受到判断指标的影响,模型效果存在较大的出入,会严重影响偏头痛相关实验结果。本文通过对 SD 大鼠偏头痛动物模型所需要的硝酸甘油不同剂量、不同药物形态,对比不同给药模型下大鼠行为学变化以及对相应造模大鼠血液、脑组织中 5-HT 产生的变化进行探索,以期找出更加合理、有效、客观的指标,同时在判断动物模型制作成功的基础上,进一步使复制的偏头痛模型更加均一稳定。

1 材料和方法

1.1 仪器与试剂

MK2 酶标仪(芬兰 LABSYSTEM);5-HT ELISA 试剂盒(Elabscience, AK0014MAY2202);高速台式低温冷冻离心机(湘

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30873440);陕西省中医药管理局资助项目(13-ZY039)

作者简介:姜维(1982-),男,硕士,药师,主要研究方向:中药药理,电话:(029)84777648, E-mail: aact@163.com

△ 通讯作者:刘新友, E-mail: lxlxywy@163.com

(收稿日期:2014-10-22 接受日期:2014-11-15)

仪 TGL-20M);硝酸甘油注射液(GNT),规格每毫升含硝酸甘油 5 mg(山东圣鲁制药有限公司,1307011);吐温-80、无水乙醇、PBS 均为市售分析纯产品。

1.2 各模型组注射液的制备

硝酸甘油混悬液:取硝酸甘油注射液 50 mL,氮气吹干,5 mL 无水乙醇复溶,在涡旋状态下加入用注射用水配置的 1% 吐温-80 溶液,定容至 50 mL,为白色均匀乳浊液。

空白混悬液基质:2 mL 无水乙醇加入用注射用水配置的 1% 吐温-80 溶液,定容至 20 mL。

1.3 实验动物

SD 大鼠,雄性,108 只,体重 $200\text{g} \pm 30\text{g}$,第四军医大学实验动物中心提供,动物合格证号:scxk(军)字第 2007-007 号。适应性喂养 1 周,每天自由进食饮水。

1.4 实验动物分组

将 SD 大鼠随机分成 9 组,硝酸甘油混悬液 12 mg/kg(A 组)、10 mg/kg(B 组)、8 mg/kg(C 组)组,硝酸甘油注射液 12 mg/kg(D 组)、10 mg/kg(E 组)、8 mg/kg(F 组)组以及无水乙醇对照组(G 组)、空白混悬液对照组(H 组)和正常对照组(I 组),各组 12 只。如表 1。

表 1 实验大鼠的分组

Table 1 Grouping for experimental rats

	12 mg/kg	10 mg/kg	8 mg/kg
GNT suspension group	A	B	C
GNT injection group	D	E	F
anhydrous ethanol control group (G), blank suspension control group (H), normal control group(I)			

1.5 实验方法

1.5.1 动物模型 按照 Cristina 等^[2]报道的方法造模。以表 1 所设定给药种类和剂量 A、B、C、D、E、F 组分别在大鼠颈后皮下注射定量硝酸甘油溶液,G 组皮下注射相应量无水乙醇,H 组注射空白混悬液对照,正常对照组不注射。

1.5.2 行为观察 由文献报道^[6,7]模型制作成功的行为学特征为大鼠造模后出现耳红、前肢频繁挠头、搔耳、抖身、爬笼次数增加以及烦躁等,结合前期实验^[8,9],以 20 min 为一个单位时

间,观察并记录大鼠造模后在单位时间内大鼠出现前肢频繁连续挠头和搔耳次数总和,抖身次数,以及最后出现倦怠的平均时间。观察记录 2 h。

1.5.3 取材和样本处理 造模完成后 4 h,将实验大鼠乙醚麻醉,腹腔静脉取血 5 mL,注入采血管中,静置 2 h,用低温离心机 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $3000\times\text{g}$ 离心 20 min;分离血清,编号后置 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱中贮存备用。

采血后大鼠迅速将取完整脑组织取出,PBS 淋洗掉黏连血块,精密称重,加 PBS 缓冲液将脑组织匀浆,并定容,制得 10% 组织匀浆液,用低温离心机 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $5000\times\text{g}$ 离心 10 min;取上清液编号后置 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱中贮存、备用。

1.5.4 检测血清和脑组织中的 5-HT 在药物干预实验中,偏头痛模型血和脑内的 5-HT 变化较为显著的自体活性物质^[10],可以作为模型制作的内源性指标,采用酶联法(ELISA),ELISA 试剂盒对各模型组血清和脑组织 PBS 溶液的 5-HT 进行测定。

1.6 统计结果处理

采集的数据以:组内均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析(one way-ANOVA),指定组间比较采用 LSD-t 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各时间段实验动物行为统计

2.1.1 不同时间段内各组大鼠挠头和搔耳情况 硝酸甘油剂量差异在搔耳挠头反应上效果显著,当模型给药中含有硝酸甘油时(A~F),各组挠头和搔耳次数远远高于空白组。0~20 min 时间段内各组挠头搔耳次数与其它对照组存在显著差异($P < 0.05$),对照组几无挠头搔耳情况;20~40 min 时,B 和 E 两组与其它对照组存在显著差异($P < 0.05$);40~60 min 时,仅 B 组与对照组存在显著差异($P < 0.05$)。模型中硝酸甘油混悬液组和硝酸甘油注射液组均具有相似的量效差异,10 mg/kg 作用效果显著,两组前三时间段,即 0~40 min 含有硝酸甘油各组搔耳挠头次数出现最高值,但计数变化和持续时间有显著差异,硝酸甘油混悬液组有明显的持续期;混悬液组给药量为 12 mg/kg 时,第一时间段出现行为抑制,至第三时间段后有搔挠动作。8 mg/kg 两组反应最小,仅在第一时间段高于乙醇液对照组,乙醇对大鼠皮下有一定刺激性,混悬基质几无刺激性。

表 2 不同时间段内各组大鼠挠头和搔耳次数总和次数($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The total number of scratching their head and ears of rats over different time periods($\bar{x} \pm s$)

	0~20 min	20~40 min	40~60 min	60~80 min	80~100 min	100~120 min
A	$5.63 \pm 3.42^*$	0.62 ± 0.36	5.40 ± 0.45	1.38 ± 0.48	0	0
B	$17.88 \pm 4.28^*$	$17.94 \pm 4.32^*$	$11.03 \pm 1.12^*$	1.5 ± 0.79	0.38 ± 0.26	0
C	$3.40 \pm 1.69^*$	0.27 ± 0.13	0	0	0	0
D	$7.59 \pm 3.15^*$	0.38 ± 0.17	0	0	0	0
E	$24.92 \pm 4.71^*$	$13.50 \pm 3.37^*$	3.10 ± 1.41	0	0	0
F	$5.33 \pm 3.82^*$	0.13 ± 0.09	0	0	0	0
G	1.63 ± 0.71	0.49 ± 0.33	0.13 ± 0.08	0	0	0
H	0.24 ± 0.12	0.25 ± 0.11	0	0	0	0
I	0	0	0.13 ± 0.06	0	0	0

注:n=12, * $P < 0.05$,与正常对照组(I)比较。

Note: n=12, * $P < 0.05$, compared with group I.

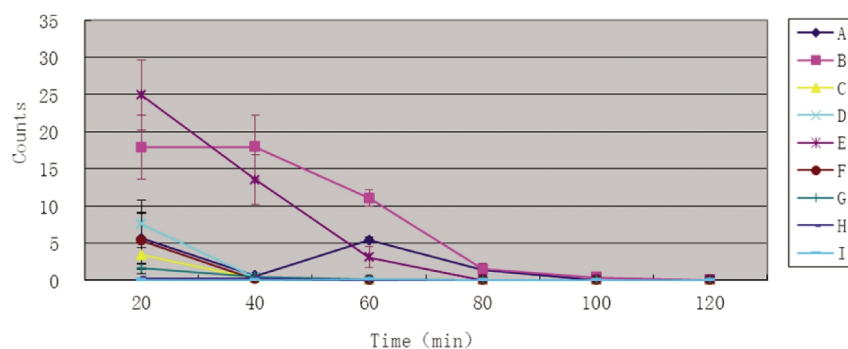


图 1 不同时间段内各组大鼠挠头和搔耳次数总的比较

Fig. 1 The comparison of scratching their head and ears of rats over each time periods

2.1.2 不同时间段内各组大鼠抖身情况 与挠头和搔耳情况 组存在显著差异 ($P < 0.05$), 对照组几无抖身情况; 20~40 min 类似, 并且与挠头和搔耳动作伴随出现。当模型给药中含有硝酸甘油时(A~F), 0~20 min 时间段内各组抖身次数与其它对照

提示在判断模型的观察指标中, 抖身指标优于挠头和搔耳指标。

表 3 不同时间段内各组大鼠平均抖身次数($\bar{x} \pm s$)Table 3 The average number of shaking the body of rats during different time periods ($\bar{x} \pm s$)

	0~20 min	20~40 min	40~60 min	60~80 min	80~100 min	100~120 min
A	2.15± 1.44*	0.15± 0.11	1.76± 0.99	0	0	0
B	5.31± 1.75*	6.26± 1.86*	3.00± 1.20	0.63± 0.57	0	0
C	0.76± 0.74*	0	0	0	0	0
D	2.00± 0.76*	0.25± 0.11	0	0	0	0
E	5.82± 1.24*	3.75± 1.39*	1.13± 0.36	0.13± 0.11	0	0
F	0.58± 0.28*	0	0	0	0	0
G	0	0	0	0	0	0
H	0	0	0	0	0.13± 0.09	0
I	0.13± 0.10	0	0	0	0	0

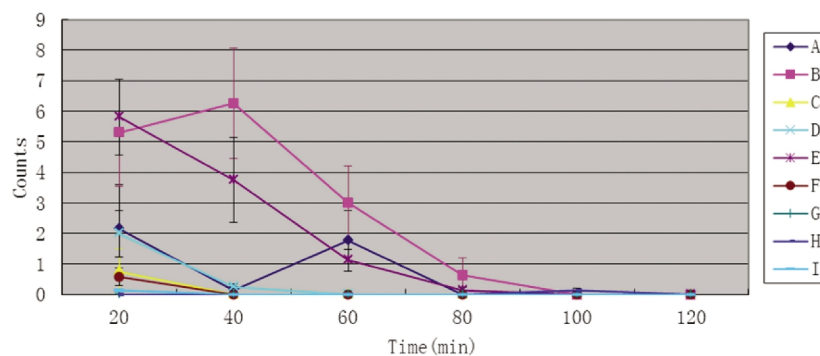
注: $n=12$, * $P < 0.05$, 与正常对照组(I)比较。Note: $n=12$, * $P < 0.05$, compared with group I.

图 2 不同时间段内各组大鼠抖身次数比较

Fig. 2 The comparison of shaking the body of rats over different time periods

2.1.3 不同时间段内各组大鼠出现倦怠时间 排除各对照组, kg 两组均无明显兴奋或倦怠表现。说明 8 mg/kg 剂量不足。剂量 12 mg/kg 两组出现倦怠最早, 10 mg/kg 两组其次, 8 mg/

表 4 各组大鼠出现倦怠的平均时间

Table 4 The average number of burnout behavior of rats

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
T(min)	14/56	87	-	16	63	-	-	-	-

2.2 5-HT 的标准曲线

采用 ELISA 法,在 ELISA 试剂盒中作 5-HT 标准曲线。线性关系($r = 0.9942$),回归方程:

Logistic Model: $y =$

Coefficient Data:

$a = 0.50058012$

$b = -1.0048476$

$c = 0.024034906$

检测范围: 15.63-1000 pg/mL,

最低检测限为 9.38 pg/mL。

2.3 大鼠脑组织和血清中的 5-HT 含量变化

由 ELISA 法所测结果和所取的大脑重量计算出血清脑组织中游离 5-HT 的实际量。血清 A~F 组和对照组相比有显著差别($P < 0.05$)。造模后 B 和 E 组大鼠脑组织中 5-HT 量与对照组存在显著性差异($P < 0.05$)见表 5,脑组织中 5-HT 所测值呈显著变化,10 mg/kg 两组为最低值,如图 3。

表 5 各组偏头痛大鼠血清和脑组织中 5-HT 平均含量

Table 5 The average content of 5-HT in serum and brain tissue of migraine rats

	Serum 5-HT(pg/ mL)	Brain tissue 5-HT(pg/ g)
A	158.85± 24.12*	204.89± 22.49
B	143.08± 26.57*	183.50± 14.03*
C	154.22± 12.49*	274.41± 21.24
D	141.31± 14.81*	227.14± 27.71
E	145.61± 29.36*	198.47± 34.91*
F	144.47± 24.23*	291.52± 11.13
G	209.15± 16.89	333.10± 16.72
H	218.03± 18.33	310.31± 18.90
I	201.50± 22.23	323.58± 13.86

注: * $P < 0.05$, 与正常对照组(I)比较。

Note: * $P < 0.05$, compared with group I.

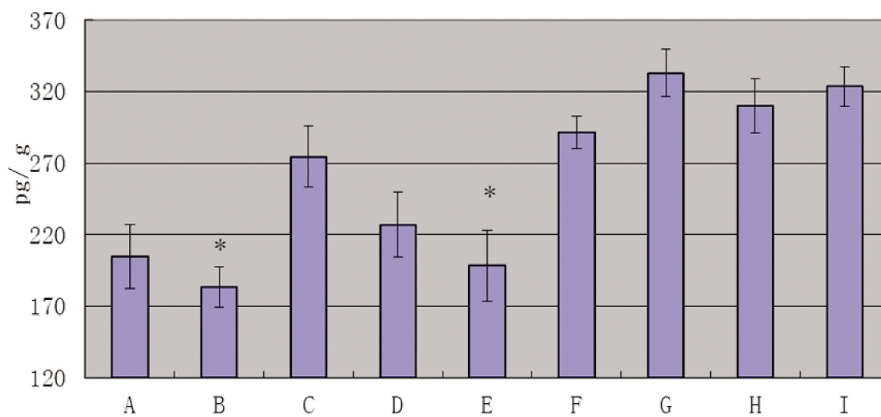


图 3 各组偏头痛大鼠脑组织中 5-HT

Fig. 3 The content of 5-HT in brain tissue of migraine rats

注: * $P < 0.05$, 与正常对照组(I)比较。

Note: * $P < 0.05$, compared with group I.

3 讨论

偏头痛的发病机制目前尚未完全清楚,有多种学说,如 Wolff 学说及皮层扩散抑制学说(cortical spreading depression, CSD)、三叉神经血管学说(trigeminal system, TVS)、一氧化氮(nitric oxide, NO)受体学说,涉及的都是血管舒缩,其中 5-HT 是能够影响血管收缩与扩张的重要自体活性物质^[10]。5-HT 是分子量很小的单胺类化合物,正常人体循环中的 5-HT 主要由肠嗜铬细胞产生并释放入血,血液中的 5-HT 大部分被血小板主动摄取和转运,被血小板摄取的 5-HT 储存在致密颗粒中。当血小板被激活时,才可释放出具有生理活性的 5-HT,当出现外源性刺激、病理因素或者遗传因素等大脑血管异常扩张时,机体释放 5-HT 与相应受体结合,可改善或者治疗偏头痛的症状^[11-16]。由此测定药物干预前后脑组织和血液中的 5-HT,可以直接从量上反应药物对脑内偏头痛病灶部位的影响,是在中药治疗偏头痛研究中较为常用的检测物质^[8,9,17-20]。

常用的硝酸甘油法复制偏头痛大鼠通常应用硝酸甘油注

射液的原液,即无水乙醇溶液,不能排除对模型的干扰。大鼠皮下注射空白的无水乙醇后会引引起大鼠皮下组织变性凝固,水肿进而形成溃烂,而硝酸甘油属于剧烈的扩张血管药,可引起大鼠皮下毛细血管剧烈扩张,通透性增加至血管渗漏坏死,这种皮下刺激一面阻碍了硝酸甘油的有效吸收和利用,另一方面也会增加模型效果的差异,加上大鼠间的生物差异,不利于模型的均一性,影响后续药物干预的效果。混悬液型硝酸甘油中的乙醇量大幅缩小,降低皮下刺激性影响,且模型行为特征时效较无水乙醇溶液延长,是对原有偏头痛实验动物模型的有效改进,可以为治疗偏头痛药物实验提供良好的实验基础。由我们的实验结果可知,由 5-HT 检测结果结合模型观察指标,硝酸甘油混悬液组的注射用量为 10 mg/kg 时,模型行为变化显著且 5-HT 检测结果也较平均,整体均一性较好。该用量下大鼠模型有显著行为改变过程,20~40 min 频繁搔耳挠头和抖身达到高峰期,40~60 min 逐渐出现倦怠静卧,60~80 min 全部呈现倦怠静卧。这种行为学的变换,从表象上也符合偏头痛动物模型具有时相性特点。

综上所述,使用硝酸甘油混悬液组,皮下注射 10 mg/kg 造模效果较好,且造模效果较均一,与空白对照组相比 5-HT 变化最显著;模型大鼠出现耳红、挠头、搔耳、抖身、爬笼次数增加等行为,观察指标中大鼠抖身现象比模型其它特征性动作更具有指标性,造模后 20~80 min 之间有显著的行为学变化,即有由搔耳挠头和抖身高峰期到倦怠静卧的行为变化。

参考文献(References)

- [1] 付彩红, 曹克刚, 赵建军, 等. 中药辨证治疗偏头痛的安慰剂对照研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 05(29): 1444-1447
Fu Cai-hong, Cao Ke-gang, Zhao Jian-jun, et al. Placebo-controlled study of traditional Chinese medicine in the treatment of migraine China [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2014, 05(29): 1444-1447
- [2] Tassorelli C, Greco R, Wang D, et al. Nitroglycerin induces hyperalgesia in rats: a time-course study [J]. Eur J Pharmacol, 2003, 464 (2-3): 159-162
- [3] 章正祥, 曹克刚, 高永红. 从临床到基础: 硝酸甘油实验性偏头痛大鼠模型信度和效度评价 [J]. 中国实验动物学报, 2009, 17(4): 312-314
Zhang Zheng-xiang, Cao Ke-gang, Gao Yong-hong. From Bedside to Bench: an Assessment of Reliability and Validity of the Rat Model of Migraine Induced by Glycerol Trinitrate [J]. Acta Laboratorium animalis Scientiasinica Acta Lab Anim Sci Sin, 2009, 17(4): 312-314
- [4] 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, 11(30): 2552-2554
Zhang Zheng-xiang, Wang Ling-ling, Hou Qun, et al. Application of Translational Medicine in Syndrome Attributes of Migraine Animal Model [J]. Chinese Archives Of Traditional Chinese Medicine, 2012, 11(30): 2552-2554
- [5] 姚卓亭, 王玉来, 赵永烈, 等. 偏头痛风热证动物模型的建立、评价与药物反证[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 04(13): 35-37
Yao Zhuo-ting, Wang Yu-lai, Zhao Yong-lie, et al. Establishment Evaluation and Proof of a Novel Migraine Animal Model Representing Wind-Heat Syndrome [J]. Journal Of Liaoning University Of Tcm, 2011, 04(13): 35-37
- [6] Tassorelli C, Joseph SA. Systemic nitroglycerin induces Fos immunoreactivity in brainstem and forebrain structures of the rat [J]. Brain Res, 1995, 682(1-2): 167-181
- [7] Yao D, Sessle BJ. Nitroglycerin facilitates calcitonin gene-related peptide-induced behavior [J]. Neuroreport, 2008, 19(13): 1307-1311
- [8] 刘琳娜, 程建峰, 张琰, 等. 归辛颗粒对硝酸甘油诱发的实验性大鼠偏头痛的作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12 (3): 308-312
Liu Lin-na, Cheng Jian-feng, Zhang Yan, et al. Effects of Guixin granule on nitroglycerin-induced migraine in rats [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2007, 12 (3): 308-312
- [9] 戚志华, 党学良, 张松, 等. 归辛胶囊对小鼠镇痛作用及大鼠偏头痛模型的研究[J]. 中国医药导报, 2013, 30: 8-10
Qi Zhi-hua, Dang Xue-liang, Zhang Song, et al. Experimental study on the analgesic effects of Guixin Capsule in mice and migraine model in rats [J]. China Medical Herald, 2013, 30: 8-10
- [10] Arulmozhi DK, Veeranjanyulu A, Bodhankar SL. Migraine: Current concepts and emerging therapies [J]. Vascular Pharmacology, 2005, 43 (3): 176-187
- [11] Classey JD, Bartsch T, Goadsby PJ. Distribution of 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptor expression in rat trigeminal and dorsal root ganglia neurons: Relevance to the selective anti-migraine effect of triptans [J]. Brain Research, 2010, 1361: 76-85
- [12] Danese E, Montagnana M, Lippi G. Platelets and migraine [J]. Thrombosis Research, 2014, 134(1): 17-22
- [13] Neeb L, Meents J, Reute U. 5-HT_{1F} Receptor Agonists: A New Treatment Option for Migraine Attacks? [J]. Neurotherapeutics, 2010, 7 (2): 176-182
- [14] Charles A. Defining and refining 5-HT receptor targets for migraine [J]. The Lancet Neurology, 2012, 11(5): 383-384
- [15] Terrazzino S, Viana M, Floriddia E, et al. The serotonin transporter gene polymorphism STin2 VNTR confers an increased risk of inconsistent response to triptans in migraine patients [J]. European Journal of Pharmacology, 2010, 641(2-3): 82-87
- [16] Liu H, Liu M, Wang Y, et al. Association of 5-HTT gene polymorphisms with migraine: A systematic review and meta-analysis [J]. Journal of the Neurological Sciences, 2011, 305(1-2): 57-66
- [17] 杨丽, 罗国标, 刘晓丽, 等. 青藤碱对偏头痛模型大鼠血浆CGRP、SP含量及脑干5-HT表达的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 01(30): 60-63
Yang Li, Luo Guo-biao, Liu Xiao-li, et al. Effects of sinomenine on the plasma levels of CGRP and SP and the expression 5-HT of brain stem in rats with migraine model [J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2013, 01(30): 60-63
- [18] 刘倩, 贾永慧, 倪晨明, 等. 选奇滴丸对偏头痛动物模型血清中NO、5-HT浓度的影响 [J]. 解放军药理学学报, 2013, 02(29): 152-154
Liu Qian, Jia Yong-hui, Ni Chen-ming, et al. Regulating effect of xu-anqi drop pills on NO and 5-HT concentration of serum in migraine animal models [J]. Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2013, 02(29): 152-154
- [19] 何秋, 王怀良, 章新华, 等. 5-HT₁受体激动剂对偏头痛大鼠脑膜神经源炎症的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2007, 05(24): 520-522+647
He Qiu, Wang Huai-liang, Zhang Xin-hua, et al. The Role of 5-HT₁ Receptor Agonists in Neurogenic Inflammation of Dura Mater of Intravenous Glyceryl Trinitrate-induced Rats [J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2007, 05(24): 520-522+647
- [20] 王开富, 徐丽君, 邹欣, 等. 九味头痛片预给药对偏头痛大鼠软脑膜血流量和脑组织5-羟色胺、一氧化氮水平的影响 [J]. 微循环学杂志, 2013, 23(2): 31-33
Wang Kai-fu, Xu Li-jun, Zou Xin, et al. Effect of Jiwei headache tablet on cerebral blood flow, 5-HT and NO of brain tissues in rats migraine model [J]. Chinese Journal of Microcirculation, 2013, 23(2): 31-33