



中药大品种二次开发研究丛书

张伯礼 刘昌孝 总主编

六经头痛片 二次开发研究

张铁军 王 磊 主编



科学出版社

中药大品种二次开发研究丛书

张伯礼 刘昌孝 总主编

六经头痛片二次开发研究

张铁军 王 磊 主编

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

中药大品种二次开发研究是中药创新研究的重要内容,是继承和发展中医药理论,突破中药产业发展瓶颈的重要路径。本书以六经头痛片为研究对象,进行了系统的二次开发研究,通过药材、成品以及口服入血成分的辨识和表征,阐释了六经头痛片的化学物质组,通过 G-蛋白偶联受体结合实验以及网络药理学分析,筛选和明确了主要药效物质基础;通过与头痛相关的动物模型、离体器官、细胞、受体等的研究,阐释了六经头痛片的作用机理;通过拆方研究,并与同类中药、化药比较,阐释了该药的组方特点和配伍规律;通过各药材化学物质组的辨识与指认、多指标成分的含量测定、指纹图谱共有模式的建立等方面的研究,建立了六经头痛片药材与成品的质量控制体系,对原有的质量标准进行了全面的提升。研究成果为该品种的临床推广与合理用药提供了重要的理论和实验依据,并为其其他中药大品种的二次开发研究提供了可参考的思路与模式。

本书可作为中药科学研究、生产和教学的重要参考书。

图书在版编目(CIP)数据

六经头痛片二次开发研究 / 张铁军,王磊主编. —北京:科学出版社,2017.9

(中药大品种二次开发研究丛书/张伯礼,刘昌孝总主编)

ISBN 978-7-03-054340-0

I. ①六… II. ①张… ②王… III. ①中成药—产品—开发 IV. ①TQ461

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 215813 号

责任编辑:鲍 燕 刘思渺 / 责任校对:郭瑞芝

责任印制:肖 兴 / 封面设计:陈 敬

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京通州皇家印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017 年 9 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2017 年 9 月第一次印刷 印张:32

字数:759 000

定价:198.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《六经头痛片二次开发研究》编委会

主 编 张铁军 王 磊

副主编 申秀萍 许 浚 袁雪海

编 者 (按姓氏笔画排序)

王月红 王文燕 付合明 冯 玥

冯松浩 朱振娜 朱晓丹 安梦培

李冲冲 邸志权 张洪兵 张晓燕

张静雅 陈常青 胡金芳 龚苏晓

董亚楠 韩彦琪 游飞祥 靳学海

霍 璇

序

中药应用历史悠久，相传起源于神农氏，现存最早的药学著作《神农本草经》于东汉时期集结整理成书，是中药第一次系统总结。中成药历史也同样久远，马王堆出土的帛书、武威汉简都有记载。作为中央政府正式颁发的中成药法典当推北宋《太平惠民和剂局方》，局方是第一部由官方主持编撰的成药标准，是中药制药及药剂学的典范，影响至今，很多老字号的堂馆仍尊古法制药。

现代中药工业起步于上世纪 50 年代，发祥于天津隆顺榕，研发了第一代中药片剂、酏剂等现代中成药剂型，推动了中药工业发展。虽然在工艺上多是水煮醇沉、打粉入药，但已开始采用现代制剂技术，一大批中药片剂、胶囊剂、滴丸剂、注射剂相继问世，中药制药从前店后厂的作坊式生产，进入了机械化、自动化制药时代，中成药临床应用更加广泛，市场份额不断增长。

几十年来，中成药发展也存在许多瓶颈，如临床定位宽泛、药效物质不明、作用机制不清、制剂工艺粗放、质控水平低等共性问题，制约了中成药品种和企业的发展壮大。在中药现代化启动前，全国数千个上市中成药企业年销售额过亿元的品种只有四十余个。借鉴国际药品市场经验，上市药品不在多、在精，不在量、在质。跨国集团注重培育“重磅炸弹”式品种，占据全球市场。如何将中药确有疗效的好品种做大做强，培育中药大品种，就成为非常急迫的任务了。

在天津市委市政府支持下，我们在 2004 年就提出培育中药大品种战略，2006 年得到天津市科委立项支持，率先启动了 30 个名优中成药品种的二次开发研究。该研究取得了突出成效，大品种培育研究方向也于 2008 年列入国家重大新药创制科技专项予以支持，开拓了中药研究的新途径，培育了中药大品种群。至今，上市中成药过亿元品种近 600 个，过 5 亿元品种近 100 个，过 10 亿元品种也有 50 余个。这些大品种临床定位较为清晰，制剂工艺优化，质控水平提高，科技基础也较扎实，销售额已占了市场份额的 1/3，有力地保障了人民健康，推动了中药产业技术升级和企业的科技进步。

张铁军教授是第一批承担中药大品种二次开发项目的科研骨干，承担了牛黄降压丸、清咽滴丸等近十个中药品种二次开发研究，积累了丰富的经验，并出版了《中药大品种质量标准提升研究》著作。他善于学习、勇于开拓，大胆将现代技术为我所用，形成了较为系统的研究模式，为多个企业中药品种二次开发研究提供服务，做出了突出成绩，成为本领域的著名专家。

张铁军教授以六经头痛片的二次开发研究为例，系统介绍了研究经验，编著专书。书中较详细介绍了六经头痛片的药材及成品的质量标准研究，分析其化学

物质，特别是对血中移行成分、网络药理学进行研究，阐述该药作用途径，深化对其特点的认识，为临床合理使用提高科学依据。该书以一个品种为例，以点带面，有针对性地诠释大品种二次开发的模式和经验，具有重要应用价值和学术意义，值得借鉴和推广。当然，针对不同品种还要“辨品种问题而论证，有针对性开发施研”也是自然的事。

书将付梓，先睹为快。敬于铁军教授的敬业精神和工作效率，特书以上感言为序。

天津中医药大学 校长

中国中医科学院 院长

中国工程院 院士

2017年8月

张伯礼

前 言

中药大品种的二次开发研究是中药现代化的重要内容,以确有疗效的中药大品种为载体进行系统研究,是继承和发展中医药理论,突破制约中医药理论和中药产业发展瓶颈的重要路径。早在 2006 年,张伯礼院士依据我国中药产业发展的实际情况,结合国际医药产业发展的新趋势,针对中药品种做大做强的共性问题,率先提出了对名优中药二次开发的理念和策略,并在天津开展了名优中药的二次开发研究。国家科技部、国家发改委、国家中医药管理局等对中药大品种的二次开发给予高度重视,并列入国家重要科技规划和专项之中,中药大品种二次开发研究将是当前以至今后一个时期中药创新研究的重要任务。通过中药大品种的二次开发研究,以现代化生物学模型方法和客观指标,阐释中医药针对疾病的治法原理、配伍理论和方剂的配伍规律,发展和完善中医药理论;以现代科学方法、客观指标和实验证据阐明中药复杂体系的药效物质基础和作用机理;发现和提炼中药大品种的作用特点和比较优势,挖掘其临床核心价值,指导临床实践,提高临床疗效;并建立科学、有效的质量控制方法,保证药品的质量均一、稳定、可控。

本书作者长期从事中药大品种二次开发研究,自 2006 年起,承担天津市“十一五”大品种二次开发的重大专项以及企业委托二次开发研究项目多项,对“麻仁软胶囊”、“清咽滴丸”、“牛黄降压丸”、“疏风解毒胶囊”、“元胡止痛滴丸”和“强肝胶囊”进行大品种二次开发研究,并出版了第一部关于“中药大品种质量标准提升研究”的专著——《中药大品种质量标准提升研究》,通过这些课题的系统研究,形成了较为成熟的研究思路 and 模式。

六经头痛片是天津中新药业集团股份有限公司隆顺榕制药厂生产的国家二级中药保护品种,由白芷、辛夷、蒿本、川芎、葛根、细辛、女贞子、菟蔚子、荆芥穗油等组成,具有疏风活络,止痛利窍的功效。用于全头痛、偏头痛及局部头痛。临床疗效确切,市场需求量大。但其基础研究较为薄弱,如药效物质基础不清楚,作用机理不明确;作用特点和比较优势尚未进行科学阐释;质量标准简单,不能体现中药多组分整体功效的特点,不能有效控制产品质量,这些问题在一定程度上影响了其临床的推广应用。

本书针对六经头痛片存在的问题,对其开展了系统的二次开发研究,总结并撰写成单品种二次开发研究专著。全书九章,绪论部分总结了偏头痛以及六经头痛片的品种概况及现代研究进展,分析了存在问题并提出二次开发研究的必要性。上篇为药效物质基础及作用机理研究,分为五章论述,通过药材、成品以及口服入血成分的辨识和表征,阐释了六经头痛片的化学物质组,进一步通过 G-蛋白偶联受体结合实验以及

网络药理学分析,筛选和明确了主要药效物质基础;通过与头痛相关的整体动物模型、离体器官、细胞、相关功能受体以及网络药理学研究,阐释了六经头痛片的作用机理。中篇为作用特点和比较优势研究,通过拆方研究并与同类中药以及化药比较,阐释了该药的组方特点和配伍规律,提炼和发现了其作用特点、比较优势和临床核心价值。下篇为质量标准提升研究,通过各原料药材的化学物质组的辨识与指认、成品质量信息的各原料药材的来源与归属、多指标成分的含量测定、指纹图谱共有模式的建立以及多批样品测定等方面进行系统研究,建立六经头痛片的药材与成品的质量控制体系,对原有的质量标准进行了全面的提升,保证了产品的质量均一、稳定、可控。最后对本项研究进行了概括和总结。

本书是一部中药大品种二次开发研究的单品种专著,研究成果为该品种的临床推广应用和指导临床实践提供了重要的理论和实验依据,并为其他中药大品种的二次开发研究提供了可参考的思路与模式。适合从事中药研究、教学、生产和临床工作者使用。

编 者

2017年4月

目 录

序 前言

绪 论

第一章 六经头痛片品种概况及研究背景	3
第一节 品种概况及现代研究进展	3
第二节 存在问题及二次开发必要性	82

上篇 药效物质基础及作用机理研究

第二章 六经头痛片化学物质组研究	87
第一节 六经头痛片非挥发性化学成分表征与辨识	87
第二节 六经头痛片挥发性化学成分表征与辨识	116
第三章 六经头痛片主要化学成分分离制备	138
第四章 六经头痛片血中移行成分研究	165
第五章 六经头痛片网络药理学研究	178
第六章 六经头痛片镇痛作用及机理研究	194
第一节 六经头痛片对偏头痛模型大鼠镇痛作用研究	194
第二节 六经头痛片对 KCl、NE 致大鼠胸主动脉收缩的拮抗作用	206
第三节 六经头痛片对三叉神经节原代细胞模型的影响	209
第四节 基于 GPCR 的六经头痛片治疗偏头痛作用机制研究	217

中篇 作用特点和比较优势研究

第七章 六经头痛片作用特点比较优势研究	229
---------------------	-----

下篇 质量标准提升研究

第八章 六经头痛片组成药材质量研究	259
第一节 白芷质量标准研究	259
第二节 辛夷质量标准研究	284

第三节 藁本质量标准研究	319
第四节 川芎质量标准研究	336
第五节 葛根质量标准研究	358
第六节 细辛质量标准研究	383
第七节 女贞子质量标准研究	405
第八节 荆芥穗油质量标准研究	429
第九章 六经头痛片质量标准研究	449
第一节 HPLC 指纹图谱研究	449
第二节 GC 指纹图谱研究	478
第三节 多指标成分含量测定研究	491
结语	497

绪 论

第一章

六经头痛片品种概况及研究背景

第一节 品种概况及现代研究进展

一、偏头痛研究进展

偏头痛是一种常见的发作性神经血管疾病,为神经科的常见病、多发病,其特征是发作性、多为偏侧的、中重度、搏动性头痛,一般持续 4~72h,可伴有恶心、呕吐、畏光、畏声,活动可加重头痛,安静环境中休息则可缓解头痛。

(一) 偏头痛的分类及偏头痛的诊断

1. 偏头痛的分类

1988 年,由国际头痛协会(IHS)制定了偏头痛诊断的分类标准,从而促使各国更加规范化的诊治预防该疾病。IHS 于 2004 年又进行了第二次的修订,重新修订了先兆偏头痛,眼肌麻痹型偏头痛被归入为颅神经痛和中枢性面痛,并增加了“慢性偏头痛”这一新的诊断和“很可能的偏头痛”这一亚型。故偏头痛(migraine)总分为六个亚型^[1],分别为无先兆偏头痛、先兆偏头痛、可能为偏头痛前驱或偏头痛有关的儿童周期性综合征、视网膜偏头痛、偏头痛并发症、可能偏头痛。《实用内科学》(第 12 版)指出偏头痛是一类有家族发病倾向的周期性发作疾病,临床表现为阵发性的偏侧搏动性头痛,伴恶心、呕吐及畏光,经过一段间隙期后可再次发病。《实用神经病学》(第 4 版)将头痛分为血管性头痛等十类,其中血管性头痛又分偏头痛类、脑血管性疾病类的头痛和高血压性头痛。《现代临床疾病诊断学》指出,血管性头痛可以分为一般性血管性头痛(非偏头痛类)和偏头痛类,其中偏头痛类分类复杂,但常见类型有先兆症状和无先兆症状的偏头痛及特殊类型的偏头痛(眼型、基底动脉型)之分。紧张性头痛较偏头痛更为常见,是由精神因素等导致的自主神经功能紊乱,使血管收缩、组织缺血、代谢异常、致痛物质释放等各种原因导致的肌肉收缩所致。本型头痛的主要特点是疼痛呈持续性发作,时轻时重,常无缓解,性质为钝痛,或患者诉头部有重压、紧箍感,部位多在顶、颞或(和)枕、顶部,常伴有睡眠障碍、精神衰退、焦虑、易疲倦等症状。应用抗抑郁药和镇静药,常能减轻头痛。

2. 偏头痛的诊断标准

无先兆偏头痛和有先兆偏头痛是目前偏头痛中最常见的两种亚型,其诊断标准见表 1-1。有研究表明^[2],64%的偏头痛患者属于无先兆偏头痛,18%的偏头痛患者伴有先兆反应,13%的偏头痛患者具有上述两种表现,即在某些情况下,31%的患者伴有先兆反应。先兆偏头痛的先兆反应以视觉症状最常见,如畏光、眼前闪光或复杂视幻觉,继而出现视野缺损、暗点、偏盲或短暂失明。少数病人可出现偏身麻木,轻度偏瘫或语言障碍。所以先兆偏头痛又称为偏麻、

偏瘫或失语偏头痛。

表 1-1 无先兆偏头痛和先兆偏头痛的诊断标准

无先兆偏头痛	先兆偏头痛
a. 至少有 5 次发作符合 b~d 项标准。 b. 头痛发作持续时间 4~72h (未经治疗或治疗无效者)。 c. 头痛至少具有下列特点中的 2 项: (1) 单侧 (2) 搏动性 (3) 程度为中度或重度 (4) 日常活动 (如走路或爬楼梯) 会加重头痛或头痛时避免此类活动 d. 头痛过程中至少伴随下列中的一项: (1) 恶心和 (或) 呕吐 (2) 畏光和畏声 e. 至少具有下列各项中的 1 项: (1) 病史、体检和神经系统检查不提示症状性头痛; (2) 病史和 (或) 体检和 (或) 神经系统检查提示症状性头痛, 但可被适当的检查排除; (3) 有症状性头痛的表现, 但偏头痛首次发作与症状性头痛在时间上无明确关系。	a. 至少有 2 次发作符合 b 项发作。 b. 至少具有下列特点中的 3 项: (1) 有 1 种或多种完全可逆的先兆症状, 表现为局灶性大脑皮层和/或脑干的功能障碍; (2) 至少有 1 种先兆症状逐渐发生, 持续时间超过 4min, 或者有 2 种以上先兆症状连续发生; (3) 先兆症状持续时间不超过 60min, 如果先兆症状超过 1 种, 症状持续时间则相应增加; (4) 头痛发生在先兆之后, 间隔时间少于 60min (头痛可以在先兆之前或与先兆症状同时发生)。 c. 至少具有下列各项中的 1 项: (1) 病史、体检和神经系统检查不提示症状性头痛; (2) 病史和 (或) 体检和 (或) 神经系统检查提示症状性头痛, 但可被适当的检查排除; (3) 有症状性头痛的表现, 但偏头痛首次发作与症状性头痛在时间上无明确关系。

偏头痛发作间期神经系统检查无异常, 其诊断主要依靠病史。并应通过相应的辅助检查如 CTA、MRA、DSA、CT、MRI 腰穿脑脊液检查等排除颅内动脉瘤、脑血管畸形、颅内占位性病变和痛性眼肌麻痹等。

(二) 偏头痛的流行病学研究

流行病学资料有助于说明偏头痛带来的负担以及其分布范围。而通过对偏头痛社会人口统计及遗传和环境危险因素的了解, 有助于明确偏头痛的高危人群, 发现可能的疾病预防策略, 并可为疾病的发病机制提供线索。

由于发病时疼痛剧烈又不易痊愈, 偏头痛是最令人困扰的一种原发性头痛, 约占头痛门诊的半数之多。偏头痛多发于儿童期、青春期及成年人早期, 但中年以后发作减少。偏头痛一般虽不造成死亡或永久性严重伤残, 但给病人带来很大痛苦, 并且在临床实践中一直存在诊断率和治愈率过低的问题。我国对偏头痛的诊治研究, 在 70 年代前比较薄弱, 80 年代后在卫生部门的领导下, 各级医院和研究中心从流行病学和中西医临床方面相继积极开展研究, 获得了丰硕成果。尤其在 1984~1985 年全国 22 省市农村及少数民族地区神经系统疾病的流行病学调查中, 将偏头痛列为 5 种疾病之一。此后, 又对该病进行了专项的全国性调查, 使偏头痛的研究开创了全面规划和防治结合的新局面。

头痛的严重程度对患者的躯体功能、社会功能影响较明显, 在躯体不适感、进食功能、工作与学习、婚姻与家庭方面尤为突出, 而女性生活质量较男性更差, 突出表现在躯体不适感、认知功能和工作与学习方面^[3]。

偏头痛对社会有巨大影响。已有研究报道了偏头痛的间接和直接花费^[4-6]。间接花费包括偏头痛对工作能力、对家务和其他任务的综合影响, 其最大的组成部分是由于旷工和工作期间生产能力下降导致的生产力下降。来自欧洲的一项研究估计, 每年每个工人或学生偏头痛患者要减少 5.7 个工作日^[7]。偏头痛对医疗保健资源利用的影响也非常引人注目。1976~1977 年进行的国家流动医疗保健调查 (National Ambulatory Medical Care Survey, NAMCS)^[8]发现, 在

所有就诊患者中有 4% 是因为头痛就诊(每年有超过 1 000 万人就诊)。偏头痛也是使用急救室和紧急救护中心的主要原因^[9]。美国 1983 年和 1989 年的全国性调查估计因该病造成的工作日损失及医药费用分别为 9 千万美元和 14 亿美元。

WHO 在 2000 年进行的一项调查显示,重度偏头痛与四肢瘫痪(quadruplegia)、重度精神病(major psychosis)、痴呆(dementia)均成为最常见的使人丧失工作能力的疾病^[10]。2001 年的世界健康报告中,以减少正常生活和工作年限、缩短相对寿命为标准,偏头痛排在疾病的第 19 位。在偏头痛患者中 85% 的女性和 82% 以上的男性在偏头痛发作时工作能力丧失,1/3 的患者需卧床休息,51% 的女性和 38% 的男性每年至少有 6 天不能工作,全年因此而造成的经济损失可高达 130 亿美元^[11]。偏头痛由于可以导致患者失去工作能力,在欧洲同样被认为是治疗费用花费最多的神经障碍疾病^[12]。在美国偏头痛研究中,92% 的女性和 89% 的男性严重偏头痛患者存在因头痛无法正常工作^[13],约一半工作受到严重影响或需卧床休息。

由于任何时间的头痛发作都会干扰其工作、照顾家庭或履行社会义务的能力,因此许多偏头痛患者都生活在恐惧之中。偏头痛不仅导致巨大的经济损失和社会负担,而且严重影响患者的生活质量。大量证据表明,偏头痛降低了健康相关生活质量。偏头痛的影响可延伸到配偶和其他家庭成员。在最近的一项研究中,有半数受试者认为,所患偏头痛使他们更易与配偶(50%)和孩子(52%)发生争吵,大多数(53%~73%)报告了偏头痛对他们与配偶和孩子的关系及在工作上的其他不利影响,与非偏头痛患者在工作表现方面进行比较时,偏头痛患者对本身所承担工作的不满意程度明显增高^[14]。

1. 偏头痛的患病率

全球约 10% 成年人患偏头痛^[15],男性偏头痛患病率为 8%,女性为 12%~15%^[16]。美国科学家^[17]收集了代表美国人群的 15 000 个家庭的信息,女性偏头痛的患病率为 17.6%,男性为 6%。10 年后的随访研究^[18,19]用相同的方法得出了非常相似的患病率。在法国,Henry 等^[20]报告偏头痛的患病率女性为 11.9%,男性为 4%。在荷兰,女性偏头痛的终生患病率为 33%(1 年期患病率为 25%),男性为 13.3%(1 年期患病率为 7.5%);在过去几年里有过偏头痛的患者中,63.9% 为无先兆型偏头痛,17.9% 为有先兆型偏头痛,13.1% 为两者都发生过;偏头痛患者每年发作次数的中位数为 12 次,25% 的患者每月至少发作 2 次^[2]。在英格兰的一项研究表明,7.6% 的男性和 18.3% 的女性在过去 1 年内有过先兆型或无先兆型偏头痛发作^[11]。我国 29 省市偏头痛的调查,10 岁以下儿童患病率仅 4.26/10 000,20~49 岁的 30 岁区间,患病率高达 130/10 000,男性峰值在 25~29 岁,女性峰值在 30~34 岁。偏头痛的患病率随年龄而变化,在青年时上升,50 岁左右时下降。女性与男性偏头痛患病率之间的比率也随年龄变化^[21],与月经有关的激素水平变化可能是产生这种差异的原因^[22]。在青春期前,男孩的偏头痛患病率高于女孩,在接近青春期时,女孩的偏头痛发病率和患病率的增长比男孩要快的多^[23,24]。偏头痛的患病率也因种族和地理区域的不同而存在差异。在美国,白人的患病率最高,黑人居中,亚洲人最低^[17]。偏头痛在南北美洲和欧洲最常见,在非洲较低,在亚洲最低。

2. 偏头痛的发病率

我国 1986 年全国 29 省市对偏头痛的专项调查显示该病的发病率,男性 3.5/10 000/年,女性 12.45/10 000/年,平均发病率为 7.9/10 000/年^[25]。2010 年,由世界卫生组织发起、中国项目组织的“减轻头痛治疗负担全球战略”——偏头痛流行病学调查将我国分为六大区域,以 18~65 岁人口全国性随机抽样。结果表明,各区域发病率为:东北 8.37%,北部 19.62%,西

北 19.94%，中部 19.86%，东部 18.35%，南部 13.87%。其中，原发性头痛发病率为 23.8%，紧张性头痛为 10.77%，偏头痛为 9.3%。女性比例高于男性。男女发病率均以 30~40 岁为最高。偏头痛患者人均治疗费用为 728 元/年，给患者和社会带来严重的危害和沉重的负担。Breslau 等^[26]对年轻人（21~30 岁）的随机样本进行了研究，发现男性偏头痛的发病率为 5.0/1 000/年，而女性为 22.0/1 000/年。一项利用互联网病历系统进行的研究^[15]显示偏头痛的年平均发病率为 3.4/1 000 人/年，男性 1.9/1 000/年，女性 4.8/1 000/年，女性年龄两端的发病率较低，10~49 岁的发病率较高，20~29 岁为高峰期。一项对丹麦人（25~64 岁）偏头痛发病率的研究^[16]表明，偏头痛的年平均发病率为 8.0/1 000/年，女性 3.0/1 000/年，男性 15/1 000/年，年轻女性的患病率为 20.0/1 000/年。Stewart 等^[27]利用一项患病率研究报道的发病年龄来估计偏头痛的发病率，女性有先兆型偏头痛的发病高峰在 12~13 岁（14.1/1 000/年），无先兆型偏头痛的发病高峰在 14~17 岁（18.9/1 000/年）。男性有先兆型偏头痛的发病高峰比女性约早 5 年左右（6.6/1 000/年），无先兆型偏头痛的发病高峰在 10~11 岁（10.0/1 000/年）。男性 20 几岁时的偏头痛新发病例较为少见。这一研究得出结论：男性偏头痛的发病年龄早于女性，且有先兆型偏头痛发病早于无先兆型偏头痛。

3. 影响偏头痛发病的因素

（1）遗传因素

偏头痛发病有强烈的遗传因素，世界神经病学联合会早在 1969 年就指出“偏头痛具有家族性疾患的特征”，其遗传比例大约是 40%~50%^[28]。我国的研究调查发现，偏头痛患者中多达 25.6%~51.3% 的人有遗传家族史。国外的研究证明偏头痛病人一级亲属患有该病的占 30%。芬兰对 8 167 个成年孪生子的偏头痛研究，采用多基因、多因子分析模型，得出大约有一半（40%~50%）的偏头痛归因于遗传因素。我国西北五省区对偏头痛的 12 个调查点研究表明，阳性家族史有显著意义（ $P<0.01$ ），其中女性的危险性更明显高于男性（7.1:3.5），对遗传的父母系比较则发现：母亲项>双亲项>父亲项。瑞典比较男女性的偏头痛遗传学效应，也得出女性（49%~58%）偏头痛遗传性比男性（39%~44%）更强^[24]。Joutel^[29]等发现，家族偏瘫性偏头痛（familial hemiplegic migraine, FHM）的致病基因位于 19 号染色体短臂（ch19p13）。Ophoff 等^[30]发现 ch19p13 上脑特异性电压门控 P/Q 型钙通道 α_{1A} 亚单位基因（CACNL1A）错义突变是 FHM 的原因。这些通道和多种神经递质（如降钙素基因相关肽、P 物质、谷氨酸、乙酰胆碱、单胺等）有关^[31]，标志偏头痛的遗传基础研究取得重大突破。

（2）血小板及血液流变

许多研究证实偏头痛与血小板功能异常有密切关系。宋玉强等^[32]研究显示，偏头痛患者急性发作期血浆血小板 α 颗粒膜蛋白 140（granule membrane protein 140, GMP140）及血栓烷 A_2 （thromboxan A_2 , TXA_2 ）的代谢产物 TXB_2 均显著高于缓解期和对照组。GMP140 存在于血小板 α 颗粒膜上，具有介导活化血小板和内皮细胞与中性粒细胞黏附的作用，能促进血小板的聚集和释放，造成内皮细胞的损伤，内皮下胶原的暴露又可进一步激活血小板，促使 TXA_2 、5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）、 Ca^{2+} 等因子的释放，加重血管收缩功能的紊乱。GMP140 随血小板的活化和破坏，在血小板质膜表面表达并释放入血，成为血小板活化的特异性标志物。陈宝田等^[33]报道偏头痛发作期及缓解期的血小板 P-选择素（P-selectin, CD62p）表达显著高于正常人，表明偏头痛发生过程中存在着血小板的高度激活和释放反应。邓初树等^[34]发现，偏头痛患者发作期外周血血小板 CD62p 及血小板纤维蛋白原（fibrinogen, Fg）含量显著高于正常人，显示偏头痛患者血小板活化程度增加，血小板聚集性增强，这可能在偏头痛发作中发

挥重要作用。该研究同时还发现偏头痛患者 5-HT_{2A} 受体 mRNA 的表达水平与血小板中 CD62p 呈高度正相关, 这提示 5-HT_{2A} 受体的高表达引起血小板活化, 使之聚集性增加。因此认为偏头痛患者血小板活化是其发病的重要标志之一。血小板功能的异常, 还可导致血液流变学的改变。张晓霞等人^[35]的研究发现, 偏头痛患者血液流变学异常者占 91.67%, 主要为血浆黏度、体外血栓形成和黏附率显著增长。李宝莉等人^[36]观察偏头痛患者的血液流变学变化发现, 风寒型偏头痛患者的血小板聚集明显, 血液呈高黏、高凝状态; 肝旺型偏头痛患者的红细胞变形能力下降, 聚集性增加, 进而血液黏度增高; 痰湿型偏头痛患者的红细胞变形性降低明显; 瘀血型偏头痛血液流变性明显异常, 红细胞变形性降低, 红细胞、血小板的聚集性增加, 血液呈明显的高黏、高凝状态且高、低切变率下的全血黏度较风寒型偏头痛有明显异常提示偏头痛患者血液处于高黏及高凝状态, 有易形成血栓的趋势。

(3) 精神因素

偏头痛与抑郁症、焦虑症之间存在着密切关系^[37], 三者在发病方面具有相似的生化基础, 例如 5-HT 水平的变化等。余新良^[38]对 58 例偏头痛患者进行心理学测试并进行脑电图检查, 结果发现, 偏头痛患者伴随焦虑、抑郁情绪总发生率 55%, 患者的焦虑抑郁情绪与年龄、病程、发作频率呈正相关, 即随着年龄的增长, 病程越长, 发作越频繁, 其抑郁、焦虑的比例亦有所增加, 在伴随焦虑、抑郁情绪病人中脑电图的异常率明显增加。雷革胜等人^[39]应用艾克森个性问卷 (EPQ)、抑郁自评量表 (SDS)、焦虑自评量表 (SAS) 对 30 例偏头痛患者治疗前后分别评分, 并以 30 例健康志愿者作为对照, 结果偏头痛患者的情感特点与个性特征密切相关, 并提示个性特征及情绪障碍有可能是导致偏头痛发作的原因之一, 而非继发症状。

(4) 内分泌功能改变

部分女性病人的偏头痛发作与月经周期有关, 怀孕期间不发作, 更年期后减轻或消失。有研究表明, 雌激素在偏头痛的发病中起着很重要的作用, Berman 等人^[40]利用发情期雌鼠作为研究卵巢激素变化与偏头痛发作关系的模型, 发现三叉神经节 (trigeminal ganglion, TG) 中神经肽 Y 和促生长激素神经肽随着雌激素水平的变化而变化, 由于神经肽 Y 和促生长激素神经肽可以阻止三叉神经中降钙素基因相关肽 (CGRP) 的释放, 因此这两者随雌激素下降所导致的 CGRP 异常释放可能与月经期偏头痛发作有关。Colson 等人^[41]通过研究定位在染色体 6q25.1 的雌激素受体 I (estrogen receptor I, ESR I) 基因, 发现 ESR I G594A 多态性是导致偏头痛易感的因素之一。

此外, 偏头痛的发作还可因某些食物而诱发, 含酪胺食物 (奶制品)、含苯乙胺的食物 (巧克力)、食品添加剂 (味精)、含亚硝酸盐防腐剂的肉类 (熏肉) 等。而睡眠障碍、紧张、过度劳累、强光等也可诱发偏头痛。总之, 偏头痛与多种因素密切相关, 是一种受多因素影响的疾病。

4. 偏头痛的并存病

“并存病”指同一个体同时并存 2 种或 2 种以上相关的疾病, 偏头痛与几种疾病存在并存现象, 包括癫痫、抑郁、焦虑、卒中、震颤、特异反应性疾病、雷诺病、遗传性出血性毛细血管扩张病、红斑狼疮、斯特季-韦勃综合征^[42]。最近的一项人群研究表明, 与非偏头痛患者相比, 偏头痛患者患有哮喘或慢性肌肉骨骼痛者更多^[17]。从多方面来看了解偏头痛的并存病十分重要^[12]。首先, 并存病可提示诊断, 偏头痛与几种并存病在症状方面有所重叠, 如偏头痛和癫痫都能引起一过性意识水平改变和头痛; 其次, 当两种疾病共存时, 偏头痛的存在可提高对另一怀疑疾病的指数; 再次, 并存病可能使治疗受到限制, 但也可能创造治疗机会, 如抗抑