·论著·

头痛方通过调控AGE/RAGE信号通路减轻小鼠慢性偏头痛

王敏[1],柴智琦[1],高静[2],庞敏[2]
(辽宁中医药大学 1.第二临床学院;2.附属第二医院国医堂,沈阳 110034)

摘要 目的 探讨头痛方(TTF)对硝酸甘油(NTG)引起的小鼠慢性偏头痛(CM)的影响及作用机制。**方法** 将C57BL/6J小鼠分为对照组、CM组、阳性药物氟桂利嗪(FH)组以及TTF低、中、高剂量(TTF-L、TTF-M、TTF-H)组。通过up-down法测量小鼠后爪和眶周机械刺激后的机械缩足阈值来评价偏头痛样行为;用酶联免疫吸附试验检测小鼠血清中降钙素基因相关肽(CGRP)、内皮素-1(ET-1)、5-羟色胺(5-HT)水平以及脑组织中白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)水平;免疫荧光检测c-fos表达情况。网络药理学分析TTF治疗CM的信号通路,并采用分子对接实验验证。Western blotting检测AGE/RAGE信号通路蛋白表达。**结果** TTF能有效改善CM小鼠偏头痛样行为;有效抑制小鼠血清中CGRP、ET-1、5-HT以及脑组织中IL-17、TNF-α水平,减少c-fos表达。网络药理学分析显示差异表达基因主要在AG/RAGE信号通路等富集;Western blotting检测结果显示TTF可以抑制AGE/RAGE蛋白表达。**结论** TTF改善了NTG导致的小鼠偏头痛症状,其机制可能通过抑制AGE/RAGE信号通路活化、抑制炎性细胞因子释放实现。

关键词 头痛方;慢性偏头痛;网络药理学;AGE/RAGE信号通路
中图分类号 R285.5 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)07-0593-07
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260709.1808.030
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2026.07.004

Toutong formula alleviates chronic migraine in mice by regulating the AGE/RAGE signaling pathway

WANG Min[1], CHAI Zhiqi[1], GAO Jing[2], PANG Min[2]
(1. The Second Clinical College, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110034, China; 2. Guoyitang Clinic, The Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110034, China)

Abstract Objective To investigate the effect and underlying mechanism of Toutong formula (TTF) on nitroglycerin (NTG) -induced chronic migraine (CM) in mice. **Methods** C57BL/6J mice were assigned to Control group, CM group, positive drug (FH) group, or low-, medium- and high-dose TTF (TTF-L, TTF-M, TTF-H) groups. The up-down method was used to measure the mechanical withdrawal thresholds of the hind paws and periorbital region, after mechanical stimulation to evaluate migraine-like behaviors. The serum calcitonin gene-related peptide (CGRP), endothelin-1 (ET-1), 5-hydroxytryptamine (5-HT) levels, and interleukin-17 (IL-17) and tumor necrosis factor α (TNF-α) levels in brain tissues were measured using enzyme-linked immunosorbent assays. Immunofluorescence was performed to detect the expression of c-fos. Network pharmacology was used to analyze the signaling pathways of TTF against CM, followed by molecular docking for verification. Western blotting was applied to detect the protein expression of the advanced glycation end-product (AGE)/receptor for AGE (RAGE) signaling pathway. **Results** TTF effectively ameliorated migraine-like behaviors in CM mice; it significantly downregulated serum CGRP, ET-1 and 5-HT levels, and IL-17 and TNF-α levels in brain tissues, and it reduced c-fos expression in brain tissues. Network pharmacology revealed that differentially expressed genes were mainly enriched in the AGE/RAGE signaling pathway. Western blotting showed that TTF inhibited the expression of AGE and RAGE proteins in brain tissues. **Conclusion** TTF alleviates migraine symptoms in CM mice, which may be mediated by inhibiting the activation of the AGE/RAGE signaling pathway, and by inhibiting the release of inflammatory cytokines.

Keywords Toutong formula; chronic migraine; network pharmacology; AGE/RAGE signaling pathway

慢性偏头痛(chronic migraine,CM)属于原发性头痛,是一种常见的衰弱性神经系统疾病,其临床特征是单侧或双侧搏动性头痛,疼痛呈中重度,并伴有畏光和恐声等症状[1-2]。流行病学调查[3]结果显示,偏头痛的总体发病率为11%~14%。世界卫生组织将偏头痛列为常见疾病、致残性神经疾病之一[4]。CM常导致患者无法正常生活或工作,严重影响生活质量。然而,CM的发病机制尚不清楚。

基金项目: 国家中医药信息学会重点科研课题(CACMS-KY-2024042);辽宁省自然科学基金联合基金(2023-MSLH-145)
作者简介: 王敏(1989-),女,博士研究生.
通信作者: 庞敏,E-mail:ywkpangmin@163.com
收稿日期: 2025-12-18
网络出版时间: 2026-07-10 11:03:13

偏头痛属于中医的首风或脑风范畴，早在汉代《黄帝内经》中就有记载。中医认为“风、火、痰、瘀、虚”是偏头痛的主要致病因素[5]。庞敏教授基于多年经验，认为本病多属本虚标实，虚实夹杂之证，多因“风”而起，且“风为百病之长”，无论外风或内风皆可引起头痛。外感风邪侵袭头部经络，致使经气运行不利，脉络拘急，进而引发头痛。内风因肝肾阴虚，肝阳上亢，肝风内动而引起头痛。外感头痛日久，脏腑功能失调，内风而生，可致内伤头痛；内伤头痛感受风邪会引起外感头痛，两者互相影响。偏头痛发作常因风寒侵袭[6]，邪气入里，寒则血凝，血行不畅，络脉不通，瘀血阻滞脑络，瘀血阻滞亦会导致新血不生，形成血虚。血虚易造成肝风内动。其调节气机功能出现异常，形成气滞，导致血行不畅，又会形成血瘀，循环往复。故提出偏头痛是以风邪、血瘀、血虚为病理因素，以“治风先治血”理论依据，以补血活血、祛风止痛为治疗原则。头痛方（Toutong formula，TTF）是课题组基于长期临床实践，由当归四逆汤化裁而来，TTF在其基础上成方，去桂枝，加入川芎、白芷、蜈蚣等药组成，具有补血活血、祛风止痛功效。目前，当归四逆汤加减治疗偏头痛已有相关文献报道[7-8]，但是基于其化裁方TTF治疗偏头痛的多组分和多靶点的分子机制研究很少。本研究探讨TTF对硝酸甘油（nitroglycerin，NTG）所致CM模型小鼠的治疗效果及其作用机制，为进一步研究TTF治疗偏头痛的分子机制提供理论依据。

1　材料与方法

1.1　实验药品、动物、主要试剂和仪器

1.1.1　实验药品：TTF组方由当归、细辛、白芍、炙甘草、大枣、通草、川芎、白芷、蜈蚣等药组成。所有药材饮片购自辽宁中医药大学附属第二医院，由辽宁中医药大学附属第二医院鉴定与评估，药材质量合格。将上述饮片以8倍药材质量的蒸馏水浸泡1 h，武火煮沸后转文火煎熬30 min，再加入4倍药材质量的蒸馏水持续煎熬30 min，合并2次煎液，经过水浴蒸发浓缩至 2.7 g/mL，作为高剂量浓缩液。将高剂量浓缩液稀释为中剂量浓缩液（1.35 g/mL）和低剂量浓缩液（0.67 g/mL），于4 ℃冰箱保存备用。

1.1.2　实验动物：108只体重18~22 g的6~8周龄SPF级雄性C57BL/6J小鼠购自辽宁长生生物技术股份有限公司［SCXK（辽）2020-0001］。小鼠饲养于辽宁中医药大学附属第二医院动物中心屏障环境，室温20~26 ℃，湿度30%~70%，12 h光照/12 h黑暗交替环境，摄食饮水自由。实验流程符合动物伦理原则，并获得辽宁中医药大学附属第二医院实验动物伦理委员会批准（LZYY250205）。

1.1.3　主要试剂和仪器：鼠抗c-fos和兔抗晚期糖基化终产物（advanced glycation end-product，AGE）、AGE受体（receptor for AGE，RAGE）以及鼠抗β-actin购自美国CST公司；Alexa Flour555偶联的山羊抗小鼠抗体购自美国ThermoFisher Scientific公司；RIPA裂解缓冲液、ECL染色液、HRP标记的二抗、BCA试剂盒和DAPI染色液购自上海碧云天生物技术有限公司；白细胞介素-17（interleukin-17，IL-17）、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）、降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide，CGRP）、内皮素-1（endothelin-1，ET-1）、5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）的酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒购自上海朗顿生物科技有限公司。主要仪器包括MB-530型多功能酶标分析仪（深圳市汇松科技发展有限公司）；Quant Studio 3型实时荧光定量 PCR仪（美国ThermoFisher Scientific公司）；DYY-2C型电泳仪、DYCZ-24DN型电泳槽、DYCZ-40D型转膜仪（北京六一生物科技有限公司）；ChemiScope6100型化学发光成像系统（上海勤翔科学仪器有限公司）；BA410T型荧光显微镜（德国Motic公司）；Orbitrap Astral型质谱仪、Vanquish Neo UHPLC型色谱仪（美国ThermoFisher Scientific公司）；150-96型超声波系统（南京赛飞生物科技有限公司）；NC 12775-99型Von fray纤维丝测痛仪（上海玉研科学仪器有限公司）。

1.2　方法

1.2.1　实验动物分组和模型建立：经过1周的适应性喂养后，小鼠随机分为6组：对照组（Control组）、CM组、阳性药物氟桂利嗪组（FH组，1.25 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$）、低剂量TTF组（TTF-L组，6.75 g/kg）、中剂量TTF组（TTF-M组，13.5 g/kg）和高剂量TTF组（TTF-H组，27 g/kg），每组18只。除对照组外，其他5组小鼠在第1、3、5、7、9天每天腹腔注射1 mg/mL NTG（10 mg/kg）构建CM小鼠模型[7]。FH组和TTF组小鼠通过灌胃给予相应药物，给药从第3天开始，第11天结束；对照组和

CM组小鼠相同时间灌胃等量生理盐水。

1.2.2　小鼠偏头痛行为评估：采用up-down法检测小鼠后爪、眶周区域的机械缩足阈值[8]。使用von Frey纤维丝垂直刺激待测部位，纤维丝作用力范围0.008~2 g。刺激判定规则：小鼠出现阳性回缩反应，则下调纤维丝作用力；无明显回缩的阴性反应，则上调作用力。初始刺激强度设定为0.16 g，单次刺激持续3 s。每只小鼠重复测量3次，每次间隔3 min，测量值取平均值作为机械痛阈值。检测眶周机械回缩阈值时，将小鼠置于一次性纸杯内，限制躯体转动，仅保留头部与前肢自由活动空间，刺激区域选取小鼠眼角至头部中线处。在眶周机械阈值撤回实验中，小鼠迅速从刺激中撤回头部或用同侧前爪抓挠面部区域为阳性反应[9]。对于后爪机械阈值测试，将小鼠放在由透明丙烯酸制成的无底盒子中，并放置在金属丝网的顶部。在测量过程中，von Frey纤维丝垂直施加到小鼠后爪中心，避开脂肪垫。后爪实验中小鼠缩回、摇晃或舔舐爪子为阳性反应。

1.2.3　ELISA：行为学结束后麻醉小鼠，(1) 眼球取血至离心管中，3 500 r/min离心15 min，取上清后置于–20 ℃储存；(2) 用0.9%生理盐水和4%多聚甲醛经心灌注小鼠。小鼠大脑4%多聚甲醛中固定过夜，蔗糖梯度脱水后将组织冰冻包埋并切成5 μm的纵向或横向切片用于后续实验。按照ELISA试剂盒说明书操作，检测小鼠血清中CGRP、ET-1、5-HT水平，以及脑组织中IL-17、TNF-α水平。

1.2.4　免疫荧光染色：按照1.2.3方法制备小鼠大脑组织切片。大脑切片用4%多聚甲醛固定30 min，1%Triton X-100透化30 min后，用5%山羊血清封闭1 h，然后4 ℃下与兔抗c-fos一抗稀释液（1 ∶ 500）孵育过夜。第2天与Alexa Flour 555偶联的山羊抗兔稀释液避光孵育1 h，DAPI染色后滴加抗荧光淬灭剂密封，荧光显微镜下拍照统计。ImageJ软件统计c-fos阳性细胞及总细胞核数量并计算阳性细胞率。

1.2.5　网络药理学分析：

1.2.5.1　TTF活性成分靶点构建　基于中药分子机制生物信息学注释数据库2.0（http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/），以当归、细辛、白芍、炙甘草、大枣、通草等为关键词，设置Score cutoff≥0.84，Drug-gable score≥0.1，调整$P < 0.05$为筛选条件，确定主要活性成分及潜在靶点[9-10]。采用Cytoscape v3.7.0软件构建TTF活性成分靶点网络关系图。

1.2.5.2　CM靶点基因网络构建　DisGeNET数据库（https://www.disgenet.org/）、GeneCards数据库（https://www.genecards.org/）中以“chronic migraine”为关键词检索，获取CM相关靶点。利用Venny2.1软件将TTF有效成分靶点与CM相关靶点取交集，得到TTF-CM共同靶点，对应有效成分为潜在药理活性成分。

1.2.5.3　核心基因筛选及蛋白质–蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络构建　将TTF-CM共同靶点基因导入STRING在线分析平台（https://string-db.org/），选择智人作为物种，将最小相互作用阈值设为0.7，将所得PPI数据导入Cytoscape 3.9.1软件，借助CytoNCA插件分析拓扑参数，筛选核心靶点并构建PPI网络图。

1.2.5.4　生物功能与通路富集分析　将PPI网络筛选获得的核心靶点导入DAVID数据库（https://david.ncifcrf.gov/），进行京都基因与基因组数据库（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）富集分析。筛选标准设定为$P < 0.05$，选取KEGG 通路中排名前20 的条目进行分析。

1.2.5.5　分子对接验证　使用Autodock Vina1.1.2软件在活性成分核心靶点和核心蛋白之间进行分子对接。阳性药物氟桂利嗪作为参考药物，以获得对接结果并分析每个小分子配体与受体蛋白的结合能力。

1.2.6　Western blotting检测：将大脑组织样本在含有1%蛋白酶抑制剂的RIPA裂解液中匀浆，低温下13 000 r/min离心15 min，收集上清液并用BCA试剂盒测定总蛋白浓度。将含有等量蛋白质的组织样品装载到10%SDS-PAGE上进行电泳分离，随后转移到PVDF膜上，室温下封闭缓冲液中封闭1 h，与AGE、RAGE、β-actin一抗4 ℃孵育过夜。第2天，将膜与相关HRP偶联的二抗共同孵育1 h，采用ECL化学发光试剂显影，通过化学发光成像系统采集蛋白条带图像，采用ImageJ软件进行半定量分析。

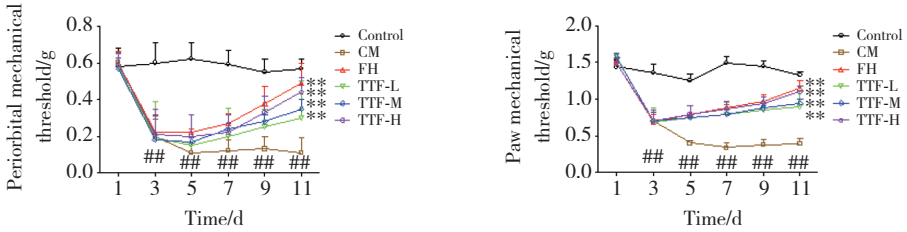
1.3　统计学分析

使用SPSS 17.0软件进行统计分析，符合正态分布的计量资料以$\bar{x} \pm s$表示。组间比较使用单因素方差分析，然后进行Tukey事后检验；$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　TTF处理减少CM小鼠偏头痛样行为

结果显示，与Control组相比，CM组小鼠的眼眶周围和后爪机械痛阈值随着注射NTG次数的增多而降低，在第5天时达到平台期。与CM组相比，FH组和不同浓度TTF组小鼠眼眶周围和后爪机械痛阈值明显升高（$P<0.01$），且呈剂量依赖性。见图1。



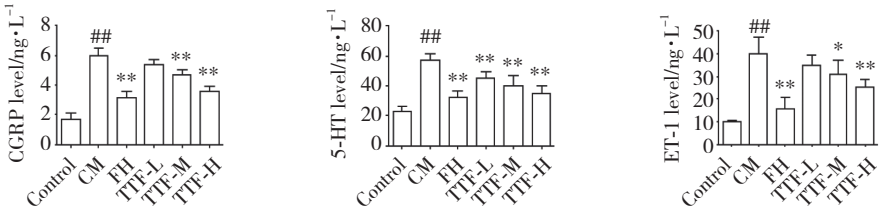
##$P<0.01$ vs. Control group；**$P<0.01$ vs. CM group.

图1　TTF对CM小鼠偏头痛样行为的影响

Fig.1　Effect of TTF on migraine-like behavioral in CM mice

2.2　各组小鼠血清中CGRP、ET-1、5-HT水平比较

结果显示，与Control组相比，CM组小鼠血清中CGRP、ET-1、5-HT水平明显升高（$P<0.01$）。与CM组相比，FH组和不同浓度TTF组血清中CGRP、ET-1、5-HT水平明显降低（$P<0.05$），且呈剂量依赖性。见图2。



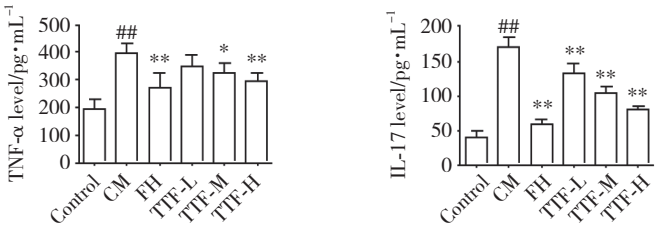
##$P<0.01$ vs. Control group；*$P<0.05$，**$P<0.01$ vs. CM group.

图2　各组小鼠血清中CGRP、5-HT、ET-1水平比较

Fig.2　Comparison of the levels of CGRP，5-HT，and ET-1 in the serum of mice in each group

2.3　各组小鼠脑组织中TNF-α和IL-17水平比较

结果显示，与Control组相比，CM组小鼠脑组织中TNF-α和IL-17水平明显升高（$P<0.01$）。与CM组相比，FH组和不同浓度TTF组小鼠脑组织中TNF-α和IL-17水平明显降低（$P<0.05$），且呈剂量依赖性。见图3。



##$P<0.01$ vs. Control group；*$P<0.05$，**$P<0.01$ vs. CM group.

图3　各组小鼠脑组织中TNF-α和IL-17水平比较

Fig.3　Comparison of the levels of TNF-α and IL-17 in the brain tissue of mice in each group

2.4　各组小鼠脑组织中c-fos表达

结果显示，Control组、CM组、FH组、TTF-L组、TTF-M组和TTF-H组c-fos阳性细胞率分别为（3.43 ± 0.25）%、（25.41 ± 5.86）%、（14.09 ± 2.36）%、（20.68 ±

3.17）%、（17.56 ± 4.77）%及（13.39 ± 2.62）%。与Control组相比，CM组小鼠脑组织中c-fos阳性细胞率明显增多（$P < 0.01$）。与CM组相比，FH组和不同浓度TTF组小鼠脑组织中c-fos阳性细胞率明显降低（$P < 0.05$）。见图4。

2.5　网络药理学分析结果

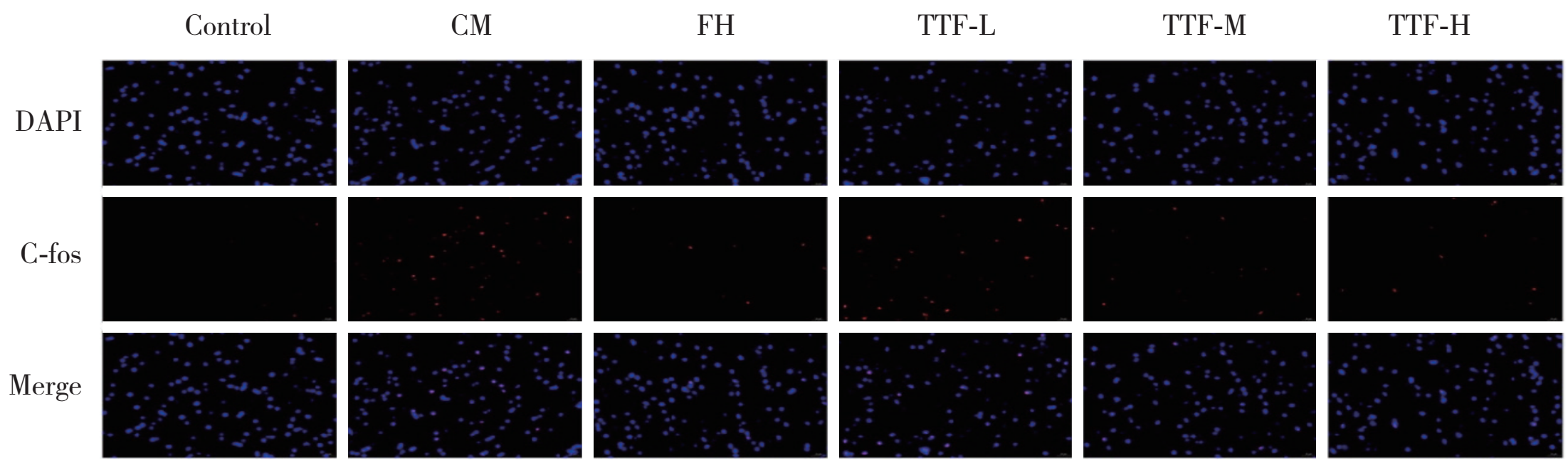


图4　免疫荧光检测各组小鼠脑组织中c-fos表达情况　× 100

Fig.4　c-fos expression in brain tissue of mice by Immunofluorescence　× 100

2.5.1　TTF治疗CM的潜在靶点及富集分析：筛选获得CM相关靶点1 283个，TTF活性成分靶点568个，TTF与CM相关靶点取交集，得到共有靶点177个。将共有靶点导入Cytoscape 3.9.1软件，绘制“药物成分–靶点–通路”图。将交集靶点输入String数据库，构建PPI网络（图5），获得了TTF治疗CM的20个潜在核心关键靶点，包括IL-6、IL-1B、ALB、BDNF、PTGS2、TGFB1、EGFR、BCL2、ESR1、IL-10、NFKB1、MAPK3、AKT1、TNF、TP53、FOS、CTNNB1、PPARG、STAT3、MMP9。

利用DAVID平台，对20个核心关键靶点开展KEGG富集分析。结果如图6所示，主要富集在神经活性配体信号传导、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路、神经活性配体受体相互作用、cAMP信号通路、流体剪切力与动脉粥样硬化、脂质与动脉粥样硬化等通路。

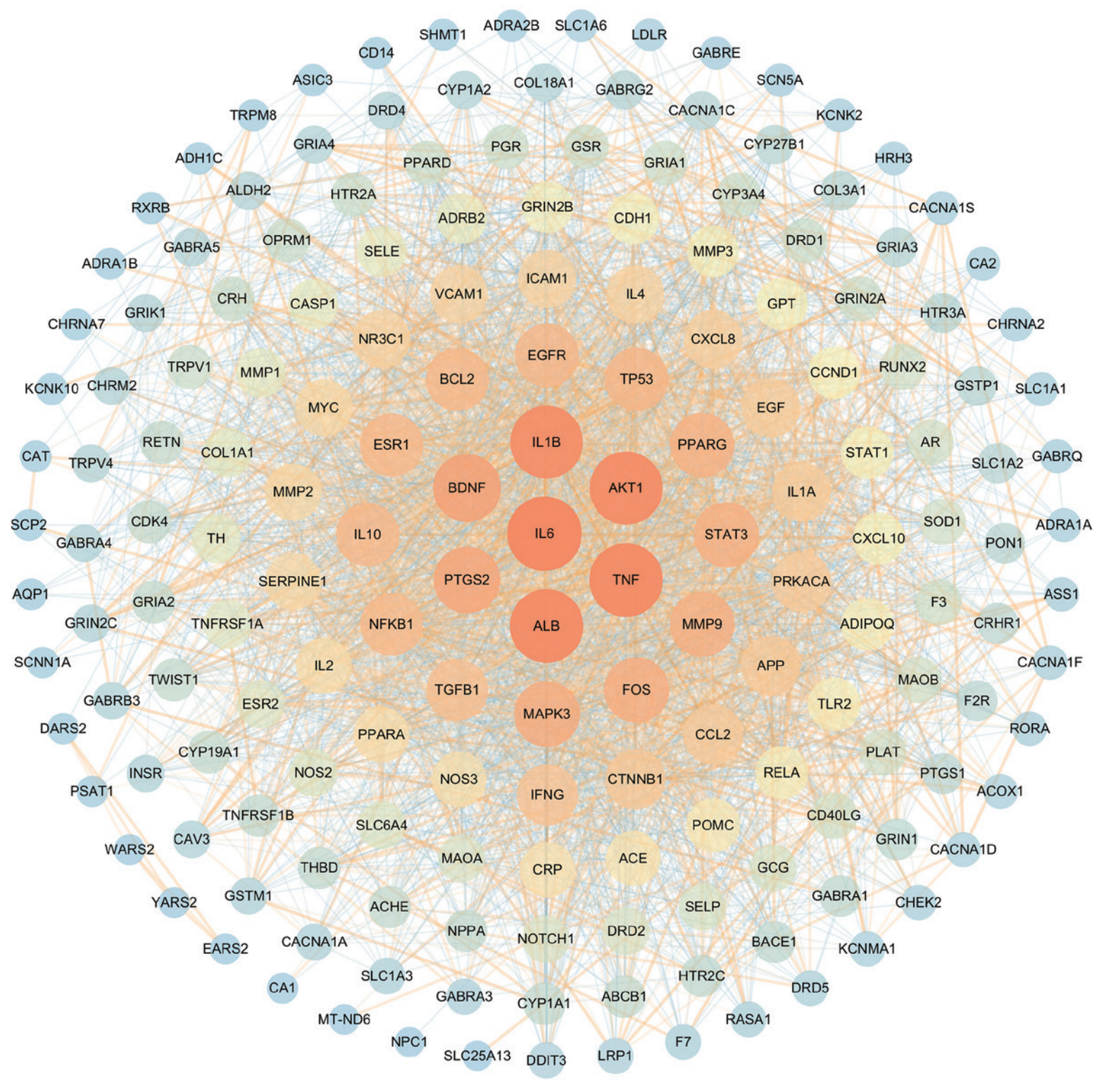


图5　PPI网络图

Fig.5　PPI network

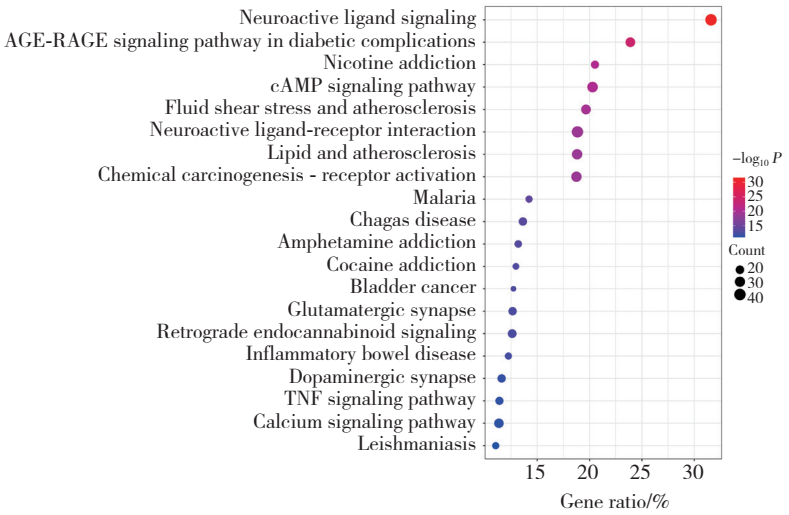
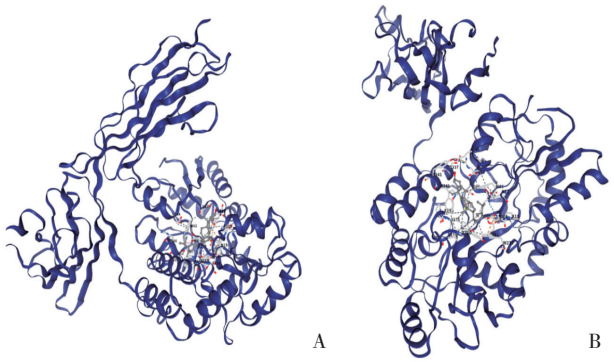


图6　KEGG富集分析

Fig.6　KEGG enrichment analysis

2.5.2　分子对接结果：选择TTF中核心成分豆甾醇、β-谷甾醇、槲皮素、山柰酚、异黄酮、芒柄花黄素与RAGE进行分子对接，结合能分别为-10.7、-10.4、-9.3、-9.2、-9.1，-8.5 kcal/mol，选择排名前两位结合能进行可视化，见图7。说明TTF可能作用于AGE/RAGE信号通路的关键靶点。



A，stigmasterol；B，β-sitosterol.

图7　豆甾醇、β-谷甾醇与RAGE分子对接图

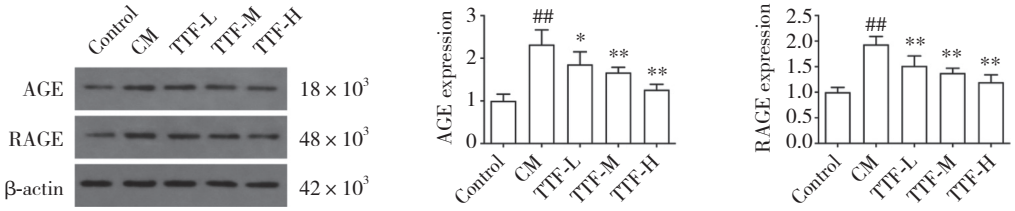
Fig.7　Diagram of the docking of stigmasterol，β-sitosterol and RAGE molecules

2.6　各组小鼠脑组织中AGE/RAGE信号通路相关蛋白表达

结果显示，与Control组相比，CM组小鼠脑组织中AGE和RAGE蛋白表达明显增多（$P < 0.01$）。与CM组相比，不同浓度TTF组小鼠脑组织中AGE和RAGE蛋白表达明显降低（$P < 0.05$），且呈剂量依赖性。见图8。

3　讨论

CM以反复发作的剧烈头痛伴感觉障碍为主要表现，皮肤异常性疼痛为其典型临床特征，约80%患者可出现患侧头部触觉敏感性升高[11]。目前CM发病机制尚未完全阐明，中枢敏化被认为是其核心病理机制，主要表现为疼痛刺激诱导三叉神经尾核神经元兴奋性持续升高[12]，使中枢神经系统对正常或亚阈值刺激产生过度应答，引发痛觉过敏[13]。IL-6、TNF-α、CGRP等促炎性细胞因子可介导中枢敏化进程，自噬亦参与中枢神经炎症调控[14-15]。



##$P < 0.01$ vs. Control group；*$P < 0.05$，**$P < 0.01$ vs. CM group.

图8　各组小鼠脑组织中AGE、RAGE蛋白表达

Fig.8　Protein expression of AGE and RAGE in the brain tissue of mice in each group

CGRP在偏头痛的慢性化中起着关键作用，其拮抗剂在临床实践中广泛用于治疗偏头痛[16-17]。c-fos是一种由即刻早期基因编码的蛋白质，其表达水平反映神经元活动情况，被认为是与疼痛和其他有害刺激反应相关的可靠标志物。本研究结果显示，NTG诱导的CM模型小鼠表现出偏头痛样行为，血清中IL-17和TNF-α水平升高，脑组织中CGRP、ET-1、5-HT水平及c-fos的表达明显升高；而给予阳性药以及不同浓度TTF后能显著减轻小鼠偏头痛样症状，上述各指标变化发生逆转，且呈剂量依赖性。说明TTF可减轻CM小鼠偏头痛症状和应激反应。

网络药理学分析结果显示，TTF可能作用于AGE/RAGE信号通路的关键靶点。众所周知，RAGE是免疫球蛋白超家族的成员，在各种类型细胞的表面高表达，并且可以与多种配体结合[18]。在感染环境中，AGE、S100钙蛋白酶和高迁移率族盒1等配体与RAGE结合，启动和扩增炎症反应途径。RAGE是连接氧化应激、炎症反应和免疫应答的介质，RAGE–配体信号轴在慢性炎症中发挥核心调控作用[19]。此外，AGE/RAGE信号通路的过度激活会加剧败血症中的氧化应激和线粒体功能障碍[20]。本研究结果显示，CM小鼠脑组织中AGE和RAGE蛋白表达升高，说明AGE/RAGE信号通路被活化，而给予不同浓度TTF后AGE和RAGE蛋白表达降低，说明TTF减轻小鼠偏头痛症状可能是通过抑制AGE/RAGE信号通路实现的。

综上所述，TTF改善了CM小鼠偏头痛症状，其作用机制可能是通过抑制AGE/RAGR通路活化、抑制炎性细胞因子释放来实现的。但是，CM与AGE/RAGE信号通路之间的具体作用机制还未明确，仍需进一步探索。

参考文献：

[1] RYU S, LIU XM, GUO TT, et al. Peripheral CCL2-CCR2 signalling contributes to chronic headache-related sensitization [J]. Brain, 2023, 146(10): 4274-4291. DOI: 10.1093/brain/awad191.

[2] AGUIRRE AS, ELHEFNAWAY Y, TORRES AR. Assessment and management of post-traumatic headache [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2026, 26(1): 25. DOI: 10.1007/s11910-026-01494-2.

[3] WEN QW, WANG YF, PAN Q, et al. microRNA-155-5p promotes neuroinflammation and central sensitization via inhibiting SIRT1 in a nitroglycerin-induced chronic migraine mouse model [J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 287. DOI: 10.1186/s12974-021-02342-5.

[4] ZOVI A, LANGELLA R, ALOISI AC, et al. Real-world effectiveness of calcitonin gene-related peptide-binding monoclonal antibodies for migraine prevention: a systematic review [J]. Can J Hosp Pharm, 2024, 77(1): e3382. DOI: 10.4212/cjhp.3382.

[5] 吴兴裕. 中医辨证治疗偏头痛研究近况 [J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(6): 1076-1079.

[6] 李雪珂, 吴圣贤, 杜雅薇. 基于“寒胜则浮”理论探析痛证 [J]. 中国医药导报, 2024, 21(22): 126-130. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2024.22.23.

[7] 苏军岭. 当归四逆汤治疗偏头痛疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(5): 479-480. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2814.2017.05.011.

[8] 徐添. 当归四逆汤治疗血虚寒凝型偏头痛的临床观察及基于网络药理学的作用机制研究 [D], 南昌: 江西中医药大学, 2023.

[9] WANG TX, ZHU CL, ZHANG KB, et al. Targeting IGF1/IGF1r signaling relieve pain and autophagic dysfunction in NTG-induced chronic migraine model of mice [J]. J Headache Pain, 2024, 25(1): 156. DOI: 10.1186/s10194-024-01864-6.

[10] WANG C, DI AJ, WU Y, et al. Sprouting sympathetic fibres release CXCL16 and norepinephrine to synergistically mediate sensory neuronal hyperexcitability in a rodent model of neuropathic pain [J]. Br J Anaesth, 2025, 134(3): 804-816. DOI: 10.1016/j.bja.2024.10.019.

[11] SUZUKI K, SUZUKI S, SHIINA T, et al. Central sensitization in migraine: a narrative review [J]. J Pain Res, 2022, 15: 2673-2682. DOI: 10.2147/JPR.S329280.

[12] RUSSO AF, HAY DL. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond [J]. Physiol Rev, 2023, 103(2): 1565-1644. DOI: 10.1152/physrev.00059.2021.

[13] PITERÀ P, SPRINGHETTI I, ALITO A, et al. Whole-body cryostimulation, a complementary treatment for phantom limb syndrome: preliminary evidence from a case study [J]. Medicina (Kaunas), 2023, 60(1): 22. DOI: 10.3390/medicina60010022.

[14] LEOPARDO NP, VELAZQUEZ ME, CORTASA S, et al. A dual death/survival role of autophagy in the adult ovary of Lagostomus maximus (Mammalia- Rodentia) [J]. PLoS One, 2020, 15(5): e0232819. DOI: 10.1371/journal.pone.0232819.

[15] CHEN M, ZHANG H, CHU YH, et al. Microglial autophagy in cerebrovascular diseases [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 1023679. DOI: 10.3389/fnagi.2022.1023679.

[16] CHARLES AC, DIGRE KB, GOADSBY PJ, et al. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: an American Headache Society position statement update [J]. Headache, 2024, 64(4): 333-341. DOI: 10.1111/head.14692.

[17] SCHAFER RM, GIANCOTTI LA, DAVIS DJ, et al. Behavioral characterization of G-protein-coupled receptor 160 knockout mice [J]. Pain, 2024, 165(6): 1361-1371. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000003136.

[18] HE YQ, DENG JL, ZHOU CC, et al. Ursodeoxycholic acid alleviates sepsis-induced lung injury by blocking PANoptosis via STING pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 125(Pt B): 111161. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111161.

[19] ZHOU JG, LIU SW, BI SR, et al. The RAGE signaling in osteoporosis [J]. Biomed pharmacother, 2023, 165: 115044. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115044.

[20] LI W, LIU JR, WU TB, et al. Design and synthesis of glycyrrhetinic acid glycosides against acute lung injury and pulmonary fibrosis [J]. Mol Divers, 2025, 29(5): 4555-4577. DOI: 10.1007/s11030-024-11058-6.

（编辑　武玉欣）