

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.24.001

## 甲磺酸双氢麦角毒碱治疗缺血性卒中所致头痛的疗效观察\*

吕玉花, 谭戈<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

**摘要:**目的 探讨甲磺酸双氢麦角毒碱治疗缺血性卒中所致头痛的临床疗效。方法 将 78 例缺血性卒中所致头痛患者随机分为两组, 治疗组 42 例, 给予口服甲磺酸双氢麦角毒碱(2 mg, 每日 3 次); 对照组 36 例, 给予口服安慰剂。1 周为 1 疗程, 可以多疗程治疗。通过头痛日记观察临床疗效。结果 治疗组和对照组在性别、年龄、急性缺血性脑卒中试验(TOAST)分型、神经功能缺损评估(NIHSS)评分、头痛性质和部位等方面比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗组头痛病程比对照组短( $3.78\pm 1.44$  vs.  $4.88\pm 1.45$ ,  $P=0.002$ )。治疗组平均头痛程度在卒中起病第 3 天开始比对照组明显减轻( $P<0.05$ )。结论 甲磺酸双氢麦角毒碱能缩短缺血性卒中所致头痛的病程和降低头痛程度, 有助于提高患者生活质量。

**关键词:**甲磺酸双氢麦角毒碱; 缺血性卒中; 头痛; 疗效

**中图分类号:**R743.3

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2014)24-3121-03

## The therapeutic efficacy of dihydroergotoxine for headache attributed to ischemic stroke\*

Lv Yuhua, Tan Ge<sup>△</sup>

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract:** Objective This clinical study was designed to explore the therapeutic efficacy of dihydroergotoxine for headache attributed to ischemic stroke. **Methods** Seventy eight patients fulfilling the diagnostic criteria of headache attributed to ischemic stroke were enrolled and randomly divided into two treatment group( $n=42$ ) and control group( $n=36$ ) who took dihydroergotoxine (2 mg twice daily) and placebo respectively. One week for a course of treatment, had many courses of treatment. Efficacy was assessed using the patient's diary. **Results** The gender, age, stroke aetiology, admission NIHSS score, quality and location of headache didn't differ significantly between the two groups. Compared with the control group, the duration of headache were shorter in treatment group( $3.78\pm 1.44$  vs.  $4.88\pm 1.45$ ,  $P=0.002$ ). The severity of headache were lower in treatment group since the third day post ischemic stroke( $P<0.05$ ). There were no significant side effects during treatment. **Conclusion** Dihydroergotoxine in treatment of headache attributed to ischemic stroke is beneficial to shorten the duration of headache as well as decrease the severity of headache, and thereby improve the quality of life.

**Key words:** dihydroergotoxine; ischemic stroke; headache; therapeutic efficacy

脑血管病是神经内科的常见疾病, 缺血性卒中是常见类型, 约占全部脑血管病的 80%<sup>[1]</sup>。缺血性卒中以其高致残率和致死率给患者及社会带来了沉重的经济和医疗负担。头痛是缺血性卒中急性期常见症状, 可出现在局部神经系统症状和/或体征出现之前、同时或者之后<sup>[2]</sup>。国际头痛诊断标准(第 3 版)<sup>[3]</sup>把这类头痛定义为缺血性卒中所致头痛, 系新发头痛(非已有头痛加重)与缺血性卒中局灶性神经系统症状和/或体征有密切的时间相关性, 或者头痛随着缺血性卒中局灶性神经系统症状和/或体征变化而变化。据统计, 其发生率为 10%~34%<sup>[4-5]</sup>。女性、既往有头痛病史及后循环区域的卒中患者易患头痛<sup>[6-9]</sup>。头痛症状和梗死大小及病因无关<sup>[7]</sup>。

缺血性卒中所致头痛发病机制尚不十分清楚。研究发现可能涉及偏头痛发病机制, 系梗死灶直接或者间接刺激三叉神经分泌血清素和血管活性物质, 这些神经递质作用于颅内外血管, 引起血管舒缩功能障碍而诱发头痛<sup>[10-11]</sup>。此外, 血栓或栓子对血管壁刺激、血管局部狭窄而引起周围血管代偿性扩张或血流障碍、脑水肿、梗死出血性转化、脑组织缺血缺氧导致组织内一氧化氮(NO)和谷氨酸升高、血管壁及缺血组织无菌炎症反应均可导致头痛发作<sup>[2,4,10-11]</sup>。总的说来, 缺血性卒中所致

头痛主要是血管性头痛和牵张性头痛<sup>[12]</sup>。

对于缺血性卒中所致头痛的治疗, 目前没有统一治疗方案, 文献报道一般止痛药对其有效<sup>[2]</sup>。麦角碱制剂在国内外主要用于偏头痛急性期治疗, 关于治疗卒中相关性头痛的报道较少。鉴于缺血性卒中所致头痛和偏头痛的发病机制, 作者尝试用甲磺酸双氢麦角毒碱治疗卒中相关性头痛, 分析探讨其临床疗效。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2013 年 8 月至 2014 年 2 月重庆医科大学附属第一医院神经内科门诊和住院部收治的缺血性卒中所致头痛患者 78 例, 诊断采用头痛协会(第 3 版)诊断标准。所有患者均要求在头痛期间完成头痛日记, 头痛日记主要包括: (1)头痛发病时间及其与卒中关系(前、同时或者后)、发作类型, 头痛性质、部位和程度, 程度的评估使用 VAS 评分, 分数越高, 疼痛越严重<sup>[13]</sup>; (2)既往头痛病史(频发头痛: 近年内每月头痛发作大于 1 d/月; 偶发头痛: 近 1 年内头痛发作小于 1 d/月); 头颅 CT、CTA 或 MRI 检查结果; 入院第 1 天内神经内科神经功能缺损评估(national institutes of health stroke scale, NIHSS)<sup>[14]</sup>; 采用急性缺血性脑卒中试验(trial of ORG 10172

in acute stroke treatment, TOAST)对缺血性卒中中进行分型,分为动脉硬化、心源性栓塞、小动脉狭窄、其他原因或不明原因所致缺血性卒中<sup>[15]</sup>。入组标准:(1)18~75岁;(2)缺血性卒中起病后24h入院;(3)自愿参加并填写知情同意书。排除标准:(1)出血性卒中、短暂性脑缺血(transient ischemic attack, TIA)及大面积脑梗死患者;(2)有意识障碍、失语、精神错乱、痴呆、长期卧床等不能提供详细病史患者;(3)有严重肝、肾疾病及心、肺疾病,心动过缓,恶性肿瘤、精神病、癫痫、孕妇及哺乳期妇女;(4)调查期间服用硝酸盐制剂、阿司匹林及其他止痛药物的患者。本实验研究符合赫尔辛基宣言,患者中途有权自动退出试验。

**1.2 方法** (1)入组患者采用简单随机分组法分为两组。治疗组口服甲磺酸双氢麦角碱片(喜得镇,天津华津制药有限公司。批号:120816,室温保存),1次2mg,每日3次,1周为1个疗程,根据病情可以多疗程治疗。对照组服用相同剂量安慰剂治疗(安慰剂片剂,天津华津制药有限公司。批号:120813,室温保存),1周为1个疗程,可以多疗程治疗。(2)缺血性卒中治疗根据国际卒中指南进行<sup>[16]</sup>,氯吡格雷作为基础抗血小板聚集治疗用药。

**1.3 观察指标** 使用头痛日记观察头痛性质、持续时间、头痛强度及用药不良反应(面色苍白、晕厥、头晕、心动过缓、恶心)。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS19.0统计软件对所得数据进行统计分析。计量资料正态分布用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间两两比较(治疗组和对照组年龄、入院时NIHSS评分、头痛病程)采用 $t$ 检验,计数资料用率表示,率的比较采用四格表 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 人口学及缺血性卒中特点** 2013年8月至2014年2月于本院神经内科门诊和住院部就诊的缺血性卒中所致头痛患者78例,平均年龄(58.47±4.9)岁。5例患者在试验中退出研究,最后共有41治疗组和32例对照组完成试验。治疗组和对照组在性别、年龄分布、卒中TOAST分型及入院时NIHSS评分等方面比较差异无统计学意义(表1)。

表1 两组患者人口学及卒中特点比较

项目	治疗组(n=41)	对照组(n=32)	P
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,年)	59.66±5.97	57.78±7.19	0.226
女性[n(%)]	25(61.0)	15(46.9)	0.230
头痛病史[n(%)]	19(46.34)	15(46.9)	0.765
入院时NIHSS( $\bar{x}\pm s$ )	10.8±2.7	9.6±3.21	0.675
TOAST分型[n(%)]			0.363
动脉硬化性卒中	15(36.6)	13(40.6)	
心源性栓塞	4(9.8)	4(12.5)	
小动脉栓塞性卒中	15(36.6)	6(18.8)	
不明原因	7(17.1)	9(28.1)	

**2.2 头痛特点** 对于参加研究73例患者,大多数患者( $n=48,65.8\%$ )头痛在卒中后第1天出现,5例(6.8%)患者头痛在卒中前出现,17例(23.3%)患者头痛在卒中后2~3d出现,3例(4.1%)患者头痛在卒中后5~7d出现。头痛以持续性、双侧( $n=48,65.8\%$ )、胀痛( $n=39,53.4\%$ )或跳痛( $n=25,34.3\%$ )为主要特点。头痛平均持续时间为(4.26±1.54)d。34例(46.6%)患者既往有头痛病史,其中既往有频发性头痛

患者( $n=20$ ),本次发病头痛特点与既往无明显差别。既往有偶发性头痛患者( $n=14$ ),本次头痛症状大多与既往有差别。

**2.3 疗效** 治疗组和对照组头痛特点比较见表2,治疗组和对照组在头痛位置、性质和起始时间方面比较差异无统计学意义,治疗组头痛持续平均时间比对照组短(3.78±1.44 vs. 4.88±1.45,  $P=0.002$ )。头痛病程随时间变化见图1,在卒中后第5天,85.3%治疗组患者的头痛缓解,然而,只有53.6%对照组的头痛缓解。头痛程度随时间变化(图2),在卒中起病3d后治疗组头痛程度比对照组轻,其中以第4天(4.52±1.55 vs. 5.57±1.79,  $P=0.022$ )、第5天(4.45±1.41 vs. 5.43±0.91,  $P=0.024$ )及第6天(3.07±1.69 vs. 3.98±1.12,  $P<0.01$ )最明显。不良反应,治疗组中1例出现头晕,2例出现恶心,均未影响治疗。

表2 治疗组和对照组头痛特点比较[n(%)]

头痛特点	治疗组(n=41)	对照组(n=32)	P
性质			0.731
胀痛	23(56.1)	16(50.0)	
跳痛	14(34.1)	11(34.4)	
其他	4(9.8)	5(15.6)	
部位			0.423
单侧	10(24.4)	9(28.1)	
双侧	29(70.7)	19(59.4)	
病程( $\bar{x}\pm s, d$ ) <sup>*</sup>	3.78±1.44	4.88±1.45	0.002

\*:病程是指从头痛第1次发作到完全缓解所需时间。

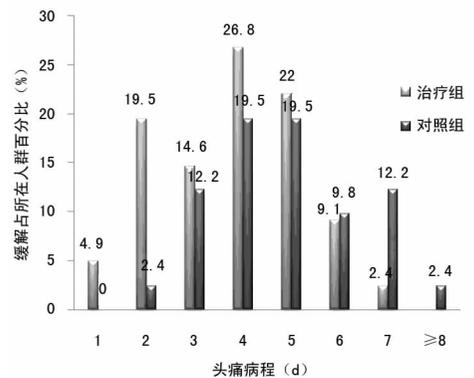
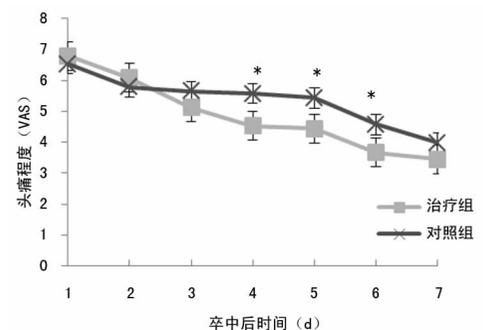


图1 治疗组和对照组头痛病程分布



\*:  $P<0.05$ 。

图2 治疗组和对照组头痛程度随时间变化

## 3 讨论

缺血性卒中所致头痛是与卒中相关头痛,临床上常被忽视。缺血性卒中所致头痛可以影响患者长期预后,有学者在随

访缺血性卒中患者长期预后发现,伴发头痛的 TIA 和腔隙性脑梗死患者再次出现心脑血管事件的风险较无头痛患者下降<sup>[17]</sup>。此外,Leira 等<sup>[11]</sup>在调查头痛和急性期神经功能恶化关系时发现,头痛可能是急性期卒中恶化危险因素,其敏感性、特异性及阳性预测值分别为 56%、99% 及 98%。缺血性卒中患者,在承受了脑梗死所带来的生命危险、肢体残疾等打击之后,还要承受头痛带来的不快和痛苦。特别是较剧烈头痛可引起恶心、呕吐等自主神经功能症状,加重了躯体的不适感和产生焦虑,直接影响了患者的康复及生活质量<sup>[18]</sup>。因此,治疗头痛尤为重要。为给临床医生提供更多用药选择和治疗方案,本院尝试用甲磺酸双氢麦角毒碱治疗缺血性卒所致头痛,探讨其临床疗效。

研究发现,治疗组和对照组头痛性质、部位比较差异无统计学意义。缺血性卒所致头痛多在卒中后第 1 天出现,主要表现为持续性、双侧、胀痛或跳痛,46.6% 患者头痛是既往偏头痛或紧张型头痛复发,这和国外研究相符<sup>[7,9]</sup>。对于头痛病程,国外文献报道其平均时间为 3.8 d<sup>[9]</sup>,这和治疗组头痛病程(3.78±1.44)d 相近,治疗组病程明显短于对照组。关于头痛程度,国外文献报道头痛在卒中后第 1 天最重<sup>[9]</sup>,这与本研究结果相符。本研究发现,治疗组从卒中起病第 3 天开始头痛程度比对照组减轻,尤其是第 4~6 天。综上所述,双氢麦角碱治疗组可以缩短缺血性卒所致头痛病程和减轻头痛程度。

麦角碱 1934 年就被报道用于偏头痛的治疗,双氢麦角碱是麦角碱加工后的药物,于 1945 正式用于偏头痛治疗<sup>[19]</sup>,后国际上一直将其作为偏头痛治疗的一线治疗药物<sup>[20-21]</sup>。关于缺血性卒所致头痛治疗研究较少。本研究发现,双氢麦角碱治疗卒中相关性头痛效果明显,可以缩短头痛病程和降低头痛程度。其机制可能为:双氢麦角碱是双氢麦角汀、双氢麦角柯宁碱、双氢麦角隐亭组成产物,其化学结构与多种生物胺有相似之处,可与 5-羟色胺和  $\alpha$ -肾上腺素受体结合,从而产生短暂调节血管收缩功能而治疗头痛<sup>[19,22-23]</sup>。此外,动物实验表明,静脉注射双氢麦角碱可以抑制中枢三叉神经神经传导通路<sup>[24]</sup>和神经炎症反应<sup>[25]</sup>。鉴于缺血性卒所致头痛发病机制,双氢麦角碱(喜得镇)治疗脑血管病头痛有较好疗效,不良反应发生率,是一种安全的药物,为缺血性卒所致头痛的治疗选择提供了新的思路。

#### 参考文献:

- [1] van der Worp HB, van Gijn J. Clinical practice. Acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2007, 357(6): 572-579.
- [2] Balami JS, Chen RL, Grunwald IQ, et al. Neurological complications of acute ischaemic stroke[J]. Lancet Neurol, 2011, 10(4): 357-371.
- [3] Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition(beta version)[J]. Cephalalgia, 2013, 33(9): 629-808.
- [4] Mitsias PD, Ramadan NM, Levine SR, et al. Factors determining headache at onset of acute ischemic stroke[J]. Cephalalgia, 2006, 26(2): 150-157.
- [5] Nardi K, Parnetti L, Pieri ML, et al. Association between migraine and headache attributed to stroke: a case-control study[J]. Headache, 2008, 48(10): 1468-1475.
- [6] Arboix A, Massons J, Oliveres M, et al. Headache in acute

- cerebrovascular disease; a prospective clinical study in 240 patients[J]. Cephalalgia, 1994, 14(1): 37-40.
- [7] Tentschert S, Wimmer R, Greisenegger S, et al. Headache at stroke onset in 2 196 patients with ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. Stroke, 2005, 36(2): e1-3.
- [8] Chen PK, Chiu PY, Tsai IJ, et al. Onset headache predicts good outcome in patients with first-ever ischemic stroke[J]. Stroke, 2013, 44(7): 1852-1858.
- [9] Verdelho A, Ferro JM, Melo T, et al. Headache in acute stroke. A prospective study in the first 8 days[J]. Cephalalgia, 2008, 28(4): 346-354.
- [10] Mitsias P, Ramadan NM. Headache in ischemic cerebrovascular disease. Part II: Mechanisms and predictive value[J]. Cephalalgia, 1992, 12(6): 341-344.
- [11] Leira R, Davalos A, Aneiros A, et al. Headache as a surrogate marker of the molecular mechanisms implicated in progressing stroke[J]. Cephalalgia, 2002, 22(4): 303-308.
- [12] 李荣, 赵旭, 巫碧佳, 等. 养血清脑颗粒联合盐酸氟桂利嗪胶囊治疗脑梗死头痛的疗效分析[J]. 中国医药科学, 2011, 1(20): 73-75.
- [13] Kwong WJ, Pathak DS. Validation of the eleven-point pain scale in the measurement of migraine headache pain[J]. Cephalalgia, 2007, 27(4): 336-342.
- [14] Hilz MJ, Moeller S, Akhundova A, et al. High NIHSS values predict impairment of cardiovascular autonomic control[J]. Stroke, 2011, 42(6): 1528-1533.
- [15] Chen PH, Gao S, Wang YJ, et al. Classifying ischemic stroke, from TOAST to CISS[J]. CNS Neurosci Ther, 2012, 18(6): 452-456.
- [16] Adams HP, Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups; the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists[J]. Stroke, 2007, 38(5): 1655-1711.
- [17] Maino A, Algra A, Koudstaal PJ, et al. Concomitant headache influences long-term prognosis after acute cerebral ischemia of noncardioembolic origin[J]. Stroke, 2013, 44(9): 2446-2450.
- [18] 孙爱莲, 张建民, 郭芬, 等. 以发作性头痛为首发症状的 12 例脑梗死患者临床分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(1): 122-123.
- [19] Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward[J]. Cephalalgia, 2008, 28(8): 877-886.
- [20] Tepper SJ, Kori SH, Borland SW, et al. Efficacy and safety of MAP0004, orally inhaled DHE in treating migraines with and without allodynia[J]. Headache, 2012, 52(1): 37-47.
- [21] Saper JR, Silberstein S. Pharmacology(下转第 3126 页)

管分泌后随尿液排出体外<sup>[13-14]</sup>。且尿液与血液中 TSH、FT3 和 FT4 的含量变化基本一致<sup>[4,13]</sup>, 可以通过检测尿液监测其在血液中的含量变化。本研究在此基础上, 分析了妊娠期妇女随机尿中甲状腺功能相关激素的含量及其变化。经 uRBP 校正后, 各妊娠时段母体 uTSH 的含量无明显差异, uFT3 和 uFT4 的含量呈线性趋势下降。本实验室的研究表明, 经 uRBP 校正后, 妊娠期妇女尿液 FT3 和 FT4 的含量与其在血清中的含量呈正相关<sup>[15]</sup>。Glinoe<sup>[16]</sup>报道, 妊娠期妇女血清 FT3 和 FT4 的含量持续下降, 与本研究 uFT3 和 uFT4 含量的变化趋势较为一致, 可能机制如下: (1) 妊娠 1 周起血清  $\beta$ -HCG 的浓度即开始升高, 3 个月内达到高峰并下降。 $\beta$ -HCG 的  $\beta$  链与 TSH 同源而具有促甲状腺活性, 因此, 妊娠早期高水平的  $\beta$ -HCG 可刺激甲状腺分泌甲状腺激素。(2) 妊娠中后期, 胎儿生长发育较快, 对碘的需求量较大, 母体的基础代谢增强, 肾小球滤过率增加等均会导致碘的消耗增加, 导致甲状腺激素水平下降<sup>[17]</sup>。血清 TSH 含量在妊娠早期降低, 16 周后则逐渐升高, 与本研究 uTSH 含量的变化趋势不一致。

由此可见, 经 uRBP 校正后, 健康孕妇各妊娠时段 uFT3 和 uFT4 的含量呈线性趋势下降, 且与其在血清中的变化趋势较为一致, 为进一步研究通过检测尿液监测妊娠期妇女甲状腺功能状态奠定基础, 为临床定期监测妊娠期妇女的甲状腺功能状态提供更加方便、安全的检验方法。

#### 参考文献:

- [1] EI Baba KA, Azar ST. Thyroid dysfunction in pregnancy [J]. *Int J Gen Med*, 2012, 5: 227-230.
- [2] Inoue M, Arata N, Koren G, et al. Hyperthyroidism during pregnancy [J]. *Can Fam Physician*, 2009, 55 (7): 701-703.
- [3] Shakespear RA, Burke CW. Triiodothyronine and thyroxine in urine. I. Measurement and application [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1976, 42 (3): 494-503.
- [4] Burke CW, Shakespear RA, Fraser TR. Measurement of thyroxine and triiodothyronine in human urine [J]. *Lancet*, 1972, 2 (7788): 1177-1179.
- [5] Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening [J]. *J Med Screen*, 2000, 7 (3): 127-130.
- [6] van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a

systematic review [J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17 (5): 605-619.

- [7] Fister P, Gaberscek S, Zaletel K, et al. Thyroid volume changes during pregnancy and after delivery in an iodine sufficient republic of slovenia [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 145 (1): 45-48.
- [8] Yan YQ, Dong ZL, Dong L, et al. Trimester- and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 74 (2): 262-269.
- [9] Larsson A, Palm M, Hansson LO, et al. Cystatin C and modification of diet in renal disease (MDRD) estimated glomerular filtration rate differ during normal pregnancy [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010, 89 (7): 939-944.
- [10] Sturgiss SN, Wilkinson R, Davison JM. Renal reserve during human pregnancy [J]. *Am J Physiol*, 1996, 271 (1 Pt 2): F16-20.
- [11] Dunlop W. Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy [J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1981, 88 (1): 1-9.
- [12] Fex G, Hansson B. Retinol-binding protein from human urine and its interaction with retinol and prealbumin [J]. *Eur J Biochem*, 1979, 94 (1): 307-313.
- [13] Yoshida K, Sakurada T, Kaise K, et al. Measurement of thyroid stimulating hormone (TSH) in human urine [J]. *Endocrinol Jpn*, 1988, 35 (5): 733-739.
- [14] Burke CW, Shakespear RA. Triiodothyronine and thyroxine in urine. II. Renal handling, and effect of urinary protein [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1976, 42 (3): 504-513.
- [15] Cai J, Zhao XH, Lei T, et al. Urinary thyroid hormone parameters test for evaluating the thyroid function during pregnancy [J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2014, 60 (3): 171-176.
- [16] Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology [J]. *Endocr Rev*, 1997, 18 (3): 404-433.
- [17] 苏会璇, 韦慈, 连冬梅. 妊娠各期孕妇甲状腺激素变化的探讨 [J]. *中国医师杂志*, 2010, 12 (6): 725-726.

(收稿日期: 2014-01-08 修回日期: 2014-04-09)

(上接第 3123 页)

- of dihydroergotamine and evidence for efficacy and safety in migraine [J]. *Headache*, 2006, 46 (Suppl 4): S171-181.
- [22] Saxena PR, de Vlaam-Schluter GM. Role of some biogenic substances in migraine and relevant mechanism in antimigraine action of ergotamine—studies in an experimental model for migraine [J]. *Headache*, 1974, 13 (4): 142-163.
  - [23] 刘一尔, 邓海波, 李文华, 等. 双氢麦角碱治疗椎-基底动脉供血不足 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2003, 22 (3): 170-172.

- [24] Hoskin KL, Kaube H, Goadsby PJ. Central activation of the trigeminovascular pathway in the cat is inhibited by dihydroergotamine. A c-Fos and electrophysiological study [J]. *Brain*, 1996, 119 (Pt 1): 249-256.
- [25] Markowitz S, Saito S, Moskowitz MA. Neurogenically mediated plasma extravasation in dura mater: effect of ergot alkaloids. A possible mechanism of action in vascular headache [J]. *Cephalalgia*, 1988, 8 (2): 83-91.

(收稿日期: 2014-01-08 修回日期: 2014-05-22)