

· 临床研究 ·

脑安滴丸联合氟桂利嗪治疗血管神经性偏头痛的临床研究

徐美杰¹, 阎涛², 赵理乐¹, 康军¹, 高阳¹, 南景一³

1. 天津市西青医院 神经内科, 天津 300380

2. 天津医科大学总医院 神经内科, 天津 300052

3. 菏泽步长制药有限公司, 山东 菏泽 274000

摘要: **目的** 观察脑安滴丸联合氟桂利嗪治疗血管神经性偏头痛的临床效果。**方法** 选择2018年1月—2020年1月在天津市西青医院治疗的120例血管神经性偏头痛患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各60例。对照组口服盐酸氟桂利嗪片, 5 mg/次, 根据病情适量增减, 每日剂量不可超过20 mg, 2次/d。治疗组在对照组的基础上口服脑安滴丸, 20丸/次, 2次/d。两组患者均治疗4周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状改善时间, 血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、脂蛋白a(LPA)、血管内皮生长因子(VEGF)水平, 脑血流指标基底动脉(BA)、椎动脉(VA)、大脑前动脉(ACA)和后动脉(PCA)血流速度。**结果** 治疗后, 治疗组临床总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组头痛发作次数、头痛持续时间均减少, 且治疗组少于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组hs-CRP、Hcy、LPA和VEGF均显著下降, 且治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组BA、VA、ACA和PCA血流速度均显著增加, 且治疗组明显快于对照组($P < 0.05$)。**结论** 脑安滴丸联合氟桂利嗪治疗血管神经性偏头痛, 可有效改善患者临床症状, 改善脑血流速度, 安全有效。

关键词: 脑安滴丸; 盐酸氟桂利嗪片; 血管神经性偏头痛; 超敏C反应蛋白; 同型半胱氨酸; 血管内皮生长因子

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)07-1383-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.07.008

Clinical study on Naoan Dripping Pills combined with flunarizine in treatment of angioneurotic migraine

XU Mei-Jie¹, YAN Tao², ZHAO Li-le¹, KANG Jun¹, GAO Yang¹, NAN Jing-yi³

1. Department of Neurology, Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300380, China

2. Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

3. Heze Buchang Pharma Co., Ltd, Heze 274000, China

Abstract: Objective To observe the therapeutic effect of Naoan Dripping Pills combined with flunarizine in treatment of angioneurotic migraine. **Methods** Patients (120 cases) with angioneurotic migraine in Tianjin Xiqing Hospital from January 2018 to January 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. Patients in the control group were *po* administered with Flunarizine Hydrochloride Tablets, 5 mg/time, increased or decreased the amount of medicine according to the condition, and the daily dosage should not exceed 20 mg, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Naoan Dripping Pills on the basis of the control group, 20 pills/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the improvement time of clinical symptoms, the serum indexes of hs-CRP, Hcy, LPA, and VEGF, the cerebral blood flow indexes of BA, VA, ACA, and PCA in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total clinical effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the frequency of headache attacks and the duration of headache were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), and which in the treatment group was less than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, hs-CRP, Hcy, LPA, and VEGF in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the

收稿日期: 2021-01-09

基金项目: 国家科技重大专项(2011ZX09304-07)

作者简介: 徐美杰, 女, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向为神经内科疾病。E-mail: sfx2008_0808@163.com

control group ($P < 0.05$). After treatment, the blood flow velocities of BA, VA, ACA, and PCA in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the blood flow velocity in the treatment group was significantly faster than that in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Naoan Dripping Pills combined with flunarizine in treatment of angioneurotic migraine can effectively improve the clinical symptoms, improve the cerebral blood flow velocity, and which is safe and effective.

Key words: Naoan Dripping Pills; Flunarizine Hydrochloride Tablets; angioneurotic migraine; hs-CRP; Hcy; VEGF

血管神经性偏头痛是由颅脑血管神经调节障碍所导致的一种反复发作性头痛疾病,临床上主要表现为一侧或两侧血管搏动性疼痛,可伴有幻觉、畏光、恶心呕吐、偏盲等临床症状,严重影响患者的生活质量^[1]。目前,尚不能根治血管神经性偏头痛,多以阻止疾病进展、缓解症状为主。氟桂利嗪是一种选择性钙离子拮抗剂,可通过扩张脑血管、改善局部脑组织缺氧,进而预防头痛发作,临床常将其用于治疗多种神经系统疾病^[2]。但目前,西医治疗血管神经性偏头痛效果并不十分理想,不良反应较为明显,治疗依从性差。脑安滴丸主要组分为当归、红花、川芎、冰片,人参等药物,具有活血化瘀、益气通络的功效,近年来用于血管神经性偏头痛的辅助治疗^[3]。鉴于此,本研究通过探讨脑安滴丸联合氟桂利嗪治疗血管神经性偏头痛的治疗效果,以期为临床治疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2018 年 1 月—2020 年 1 月天津市西青医院收治的 120 例血管神经性偏头痛患者为研究对象,其中男 34 例,女 86 例,平均年龄(37.41 ± 4.59)岁,平均病程(3.12 ± 0.79)年,平均体质量指数(26.48 ± 1.06) kg/m^2 。

纳入标准:(1)中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则》^[4],辨证分型为瘀血头痛证;主症:头痛如刺,固定不移,经久不愈,次症:舌质紫暗,或有瘀点,苔薄白,脉细沉;(2)符合血管神经性偏头痛西医诊断标准^[5];(3)患者及其家属知情本研究并签订了同意书;(4)对本次研究治疗耐受者。

排除标准:(1)合并抑郁症、精神分裂症以及癫痫等;(2)存在严重神经功能障碍者;(3)近期经过其他方案治疗者;(4)合并肝肾、心肺功能严重异常者;(5)其他因素所致的头痛。

1.2 药物

盐酸氟桂利嗪片由长春海外制药集团有限公司生产,规格 5 mg/片(以氟桂利嗪计),生产批号 20171226;脑安滴丸由安徽誉隆亚东药业有限公司生产,规格 50 mg/丸,生产批号 20171011。

1.3 分组及治疗方法

采用抽签法将患者分为对照组和治疗组,每组各 60 例。其中对照组男 18 例,女 42 例,平均年龄(37.59 ± 5.24)岁,平均病程(3.09 ± 0.82)年,平均体质量指数(26.59 ± 1.41) kg/m^2 ;治疗组男 16 例,女 44 例,平均年龄(37.23 ± 6.38)岁,平均病程(3.14 ± 0.76)年,平均体质量指数(26.37 ± 1.32) kg/m^2 。两组患者的一般资料组间对比差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予非类固醇抗炎药进行常规治疗,对照组口服盐酸氟桂利嗪片,5 mg/次,根据病情适量增减,每日剂量不可超过 20 mg,2 次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服脑安滴丸,20 丸/次,2 次/d。两组患者均治疗 4 周。

1.4 疗效判定标准

参考《中药新药临床研究指导原则》^[4]对患者头痛发作次数、程度、持续时间、伴随症状进行评分。治愈:疗程结束无发作性偏头痛症状;显效:停药 1 个月不发病,治疗后积分减少 $> 50\%$;有效:积分减少 $21\% \sim 50\%$;无效:积分减少 $< 20\%$ 。

总有效率 = (治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状改善时间 比较两组头痛发作次数、头痛持续时间。

1.5.2 血清指标 分别于治疗前后采集两组患者清晨空腹静脉血 5 mL,室温静置后离心($3\ 400\ \text{r}/\text{min}$ 离心 12 min,离心半径 8 cm)分离血清,采用酶联免疫吸附试验(试剂盒购自上海依科赛生物制品有限公司)检测超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、脂蛋白 a(LPA)、血管内皮生长因子(VEGF)水平,所有操作均严格按照说明书进行。

1.5.3 脑血流指标 于治疗前后采用 Philips HD15 颅脑多普勒超声检查对比两组基底动脉(BA)、椎动脉(VA)、大脑前动脉(ACA)、后动脉(PCA)的平均血流速度变化情况。

1.6 不良反应观察

记录两组治疗期间不良反应情况。

1.7 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0, 以率表示计数资料, 行 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组临床总有效率为 91.67%, 明显高于对照组的 75.00%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状改善时间比较

治疗后, 两组患者头痛发作次数、头痛持续时

间减少 ($P < 0.05$), 且治疗组患者明显少于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清指标比较

治疗后, 两组患者 hs-CRP、Hcy、LPA、VEGF 均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患者明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组脑血流指标比较

治疗后, 两组患者 BA、VA、ACA、PCA 血流速度均明显增加 ($P < 0.05$), 且治疗组明显快于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	15	14	16	15	75.00
治疗	60	21	15	19	5	91.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement time of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	头痛发作次数/(次·周 ⁻¹)		头痛持续时间/h	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	6.37 ± 1.26	4.61 ± 0.73*	14.26 ± 0.81	7.82 ± 0.77*
治疗	60	6.41 ± 1.23	1.98 ± 0.48* [▲]	14.37 ± 0.94	3.29 ± 0.52* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	Hcy/(μ mol·L ⁻¹)	LPA/(μ mol·L ⁻¹)	VEGF/(pg·mL ⁻¹)
对照	60	治疗前	5.73 ± 0.82	21.33 ± 3.78	5.96 ± 0.77	1 393.76 ± 127.41
		治疗后	3.47 ± 0.79*	15.95 ± 2.61*	4.08 ± 0.68*	892.91 ± 148.42*
治疗	60	治疗前	5.68 ± 0.96	21.41 ± 3.62	5.91 ± 0.62	1 347.81 ± 182.46
		治疗后	2.23 ± 0.65* [▲]	7.66 ± 1.58* [▲]	2.87 ± 0.56* [▲]	537.45 ± 169.53* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组脑血流指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on cerebral blood flow indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	脑血流指标/(cm·s ⁻¹)			
			BA	VA	ACA	PCA
对照	60	治疗前	29.57 ± 4.29	33.91 ± 4.35	39.31 ± 4.28	43.68 ± 4.21
		治疗后	34.48 ± 5.23*	38.32 ± 4.27*	44.89 ± 5.36*	48.12 ± 5.37*
治疗	60	治疗前	29.91 ± 4.32	33.48 ± 5.79	39.84 ± 3.22	43.52 ± 6.25
		治疗后	49.34 ± 6.15* [▲]	43.75 ± 4.94* [▲]	48.59 ± 5.25* [▲]	53.31 ± 4.28* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应对比

两组治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

据相关流行病学报道显示^[6],我国血管神经性偏头痛的患病率为 6.5%,且首次发病多在青年或成年早期,以 20~55 岁的中年女性多见,男女比例约为 1:4,且在这之中约有一半的患者存在家族史。现代医学有关该病的具体发病机制尚未完全明了,治疗一直处于部分有效阶段。血管源学说是现代医学较为认可的发病机制学说,该学说认为血管神经性偏头痛发作早期颅内血管痉挛收缩,局部血流量改变,从而导致相应的神经缺血症状,引起动脉张力降低,充血高灌注,从而引起头痛^[7]。氟桂利嗪为哌嗪类钙离子拮抗剂,通过抑制血管平滑肌细胞外钙离子内流,阻滞 T 型钙通道,防止脑血管痉挛,纠正偏头痛初期因血管痉挛而致的缺氧,同时还可提高脑组织对缺氧的耐受能力,从而缓解疼痛^[8-9]。由于现有的血管神经性偏头痛的发病机制-血管源学说并不能完全的解释疾病的发病进程,故而单纯的西医治疗难以彻底控制偏头痛发作,易反复发作,降低患者治疗依从性。

中医认为,血管神经性偏头痛可归属于“偏头痛”“偏头痛”范畴,头位诸阳之会,五脏六腑的气血皆上供于头部,故而所有涉及经络脏腑的疾病皆可导致头痛。淤血阻络、风邪入脑、肝阳上亢、肝经风火、精血不足等因素均可导致脑部气血无法顺利运行而引起头痛^[10]。血管神经性偏头痛分证较细,以瘀血证最为常见,故中医治疗认为活血化瘀、益气通络之法较好^[11]。脑安滴丸具有通经活络、活血补气的功效^[12]。研究显示,脑安滴丸具有明显的抗血小板凝集,保护血管内皮、脑组织的作用^[13]。临床实践也证实脑安滴丸具有扩张脑血管、增加脑血流量、降低血管阻力、抗动脉硬化、抗炎、改善脑供血等作用,从而减轻因缺血引起的头痛^[14]。本研究结果显示,与单用氟桂利嗪治疗相比,脑安滴丸联合氟桂利嗪治疗血管神经性偏头痛,可有效改善患者临床症状,改善脑血流速度,疗效确切。同时联合治疗不会增加不良反应发生率,易于患者耐受,提高用药依从性。

研究发现,血管神经性偏头痛也是各种血管神经肽类物质参与的血管内皮损伤,内皮素的释放可促进血管内皮收缩因子和炎症细胞因子的聚集^[15]。VEGF 是一种血管生长因子,研究指出偏头痛发生

时,机体内肥大细胞可促进 VEGF 等扩张血管因子增加^[16]。hs-CRP 具有免疫调节的作用,可判断机体炎症感染程度,同时也是参与人体心脑血管疾病的重要因子,偏头痛者机体内 hs-CRP 能刺激机体内核因子- κ B 分泌,从而促使炎症因子表达,加重血管损伤诱发头痛^[17]。LPA 是多种活性脂代谢中间产物,其水平增加可引起血循环障碍,导致凝血功能发生障碍,引起偏头痛发生^[18]。Hcy 可加重血管炎症和血管损伤,偏头痛者机体内 Hcy 能促使炎症因子表达,加重血管损伤诱发头痛^[19]。本研究中两组上述血清指标水平均有所改善,且治疗组改善效果更佳。这可能与脑安滴丸具有抗炎、改善内皮功能、保护脑血管功能等作用有关,从而促进上述血清指标水平恢复^[20]。

综上所述,脑安滴丸联合氟桂利嗪治疗血管神经性偏头痛,可有效改善患者临床症状,改善脑血流速度,并降低血清 hs-CRP、Hcy、LPA、VEGF 水平,安全有效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 丁光迪,鲍正飞,丁国华. 血管神经性偏头痛 [J]. 江苏中医杂志, 1987, 22(3): 20.
- [2] 王登杰,殷红兰,陈红艳,等. 盐酸氟桂利嗪在前庭性偏头痛预防性治疗中的疗效及安全性 [J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(5): 76-78.
- [3] 周波,王贵澍,曹克刚. 脑安滴丸治疗偏头痛临床适应症状群的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(1): 45-49.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 105-109.
- [5] Olesen J. The international classification of headache disorders. 2nd edition (ICHD-II) [J]. *Rev Neurol*, 2005, 161(6/7): 689-91.
- [6] 步怀恩,王建华,王泓午. 偏头痛流行病学特点 [J]. 天津中医药大学学报, 2006, 25(2): 82.
- [7] 叶深琼,王相明,张月辉. 偏头痛发病机制的研究进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(6): 1086-1091.
- [8] 张绿明,邱石,李芹,等. 盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛的临床疗效及其对血浆降钙素基因相关肽水平的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(3): 106-108.
- [9] 崔红莉,马大亮,幸世峰. 松龄血脉康胶囊联合氟桂利嗪治疗慢性脑供血不足的临床疗效 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(10): 2053-2056.
- [10] 赵红国. 偏头痛中医辨证治疗 [J]. 中外健康文摘, 2011, 8(2): 419-420.

- [11] 刘 燕, 李春胜, 赵永烈, 等. 基于关联规则的中医药治疗偏头痛组方规律研究 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(1): 46-49.
- [12] 周 波, 李群先, 吕阳婷, 等. 以脑安滴丸为示范的偏头痛中成药临床适应症状群研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(1): 45-50.
- [13] 鄂瑞芳, 赵 琨, 张雪娟, 等. 脑安滴丸联合佐米曲普坦治疗偏头痛的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(12): 3581-3584.
- [14] 郭晓腾. 脑安滴丸治疗气虚血瘀型偏头痛缓解期的临床疗效观察 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.
- [15] 卢姿含, 王 青, 马 涛, 等. 偏头痛三叉神经血管系统中降钙素基因相关肽作用机制的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(7): 889-893.
- [16] 杨小艳, 汤建平, 王静芬, 等. 偏头痛患者血清 VEGF 及 5-HT 表达及意义 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(7): 787-789.
- [17] 张惠光, 吴 军, 张天琦, 等. 偏头痛与感染性头痛患者血清超敏 C 反应蛋白与降钙素基因相关肽测定的意义及相关性 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(5): 1-3.
- [18] 尹义军, 吴 琴, 陈 婧. 偏头痛患者血浆溶血磷脂酸及其极性相似总磷脂水平的研究 [J]. 检验医学与临床, 2012, 9(1): 29-30.
- [19] 雷宝丹, 周 军, 张 波, 等. 偏头痛患者血清高敏 C 反应蛋白与同型半胱氨酸的变化与意义 [J]. 贵州医药, 2020, 44(8): 1221-1222.
- [20] 周 凡, 李 娟. 脑安滴丸联合奥拉西坦对血管性痴呆患者的认知功能及血清中 NGF、BDNF、GFAP 的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(12): 3059-3062.

[责任编辑 金玉洁]