

六经头痛片联合氟桂利嗪治疗偏头痛的临床研究

郝保吉¹, 刘红菊¹, 李书勤²

1. 郑州煤炭工业(集团)有限责任公司米村煤矿职工医院 干部病房, 河南 郑州 450000

2. 郑州煤炭工业(集团)有限责任公司米村煤矿职工医院 内科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 观察六经头痛片联合盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛的临床效果。**方法** 选择2017年1月—2018年11月郑州煤炭工业(集团)有限责任公司米村煤矿职工医院收治的偏头痛患者123例,随机分为对照组(62例)和治疗组(61例)。对照组患者睡前口服盐酸氟桂利嗪胶囊,2粒/次,1次/d。治疗组在对照组用药基础上口服六经头痛片,3片/次,3次/d。两组患者连续治疗3个月。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者同型半胱氨酸(Hcy)、降钙素基因相关肽(CGRP)、5-羟色胺(5-HT)水平,大脑后动脉(PCA)、大脑前动脉(ACA)和大脑中动脉(MCA)血流速度,以及视觉模拟评分法(VAS)评分和头痛发作频率。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床有效率分别为77.42%和93.44%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者Hcy和CGRP水平显著降低($P < 0.05$),而5-HT水平显著升高($P < 0.05$);且治疗组患者Hcy、CGRP和5-HT水平改善效果明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者PCA、ACA和MCA血流速度水平,以及VAS评分和头痛发作频率均明显降低($P < 0.05$),且治疗组患者明显比对照组低($P < 0.05$)。**结论** 六经头痛片联合盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛可降低患者疼痛次数,降低脑血流速度,安全可靠,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 六经头痛片; 盐酸氟桂利嗪胶囊; 偏头痛; 同型半胱氨酸; 降钙素基因相关肽; 视觉模拟评分法

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)06-1131-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.06.016

Clinical study on Liuqing Toutong Tablets combined with flunarizine in treatment of migraine

HAO Bao-ji¹, LIU Hong-ju¹, LI Shu-qin²

1. Cadre Ward, Micun Coal Mine Staff Hospital of Zhengzhou Coal Industry (Group) Co., Ltd, Zhengzhou 450000, China

2. Department of Internal Medicine, Micun Coal Mine Staff Hospital of Zhengzhou Coal Industry (Group) Co., Ltd, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Liuqing Toutong Tablets combined with flunarizine in treatment of migraine.

Methods Patients (123 cases) with migraine in Micun Coal Mine Staff Hospital of Zhengzhou coal industry (Group) Co., Ltd from January 2017 to November 2018 were randomly divided into control (62 cases) and treatment (61 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Flunarizine Hydrochloride Capsules before bed, 2 grains/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Liuqing Toutong Tablets on the basis of the control group, 3 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the level of Hcy, CGRP and 5-HT, blood flow velocity of PCA, ACA and MCA, VAS and frequency of headache attack in two groups before and after treatment were compared.

Results After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 77.42% and 93.44% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the Hcy and CGRP level in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), but the 5-HT level was significantly increased ($P < 0.05$), and the level of Hcy, CGRP and 5-HT in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the blood flow velocity of PCA, ACA and MCA, VAS and frequency of headache attack in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indicators in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Liuqing Toutong Tablets combined with flunarizine in treatment of migraine can reduce the frequency of pain and attacks, reduce cerebral blood flow velocity, which is safe and reliable, and has a certain clinical application value.

Key words: Liuqing Toutong Tablets; Flunarizine Hydrochloride Capsules; migraine; Hcy; CGRP; VAS

收稿日期: 2019-11-18

作者简介: 郝保吉, 主要从事西医普内科方向工作。E-mail: 13103813796@163.com

偏头痛是临床较为常见的一种原发性头痛，具有较高的发病率，中国的发病率高达9.3%，中青年为高发人群，且女性多于男性，是男性的2~3倍。偏头痛临床表现主要为反复发作的两侧或一侧搏动性头痛，有缠绵难愈、反复间歇性发作、病程较长等特点，通常伴随视物旋转、呕吐和恶心等症状^[1]。盐酸氟桂利嗪为一种钙通道阻断剂，可用于治疗脑栓塞、脑动脉硬化、脑血栓等脑部疾病，缓解缺血引起的细胞损害，用于偏头痛治疗有一定的缓解效果^[2]。六经头痛片为一种中成药，由多种中药制成，具有止痛利窍、疏风活络的功效，用于偏头痛治疗，临床效果较好^[3]。本研究选择在郑州煤炭工业（集团）有限责任公司米村煤矿职工医院治疗的偏头痛患者123例，给予盐酸氟桂利嗪或六经头痛片联合盐酸氟桂利嗪进行治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月—2018年11月在郑州煤炭工业（集团）有限责任公司米村煤矿职工医院治疗的偏头痛患者123例，均满足《中国偏头痛诊断治疗指南》有关于偏头痛的诊断标准^[4]。其中男81例，女42例，年龄16~48岁，平均年龄 (26.55 ± 1.37) 岁；病程6个月~7年，平均病程 (3.47 ± 1.48) 年；疼痛程度：I级疼痛32例，II级疼痛68例，III级疼痛23例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准：（1）患者符合上述诊断要求；（2）患者治疗依从性较好，可遵医嘱用药；（3）患者临床相关资料完整；（4）患者精神状态无异常；（5）患者知情并且自愿签订入组同意书。

排除标准：（1）患者近期末使用其他偏头痛治疗药物；（2）患者伴有脑血管疾患；（3）患者确诊为其他类型头痛；（4）患者处于哺乳期或孕期；（5）患者肝肾功能伴有异常；（6）高血压头痛患者。

1.3 药物

盐酸氟桂利嗪胶囊由遂成药业股份有限公司生产，规格5 mg/粒，产品批号160630；六经头痛片由山西仁源堂药业有限公司生产，规格0.25 g/片，产品批号160704。

1.4 分组和治疗方法

随机将患者分为对照组（62例）和治疗组（61例），其中对照组男性患者40例，女性患者22例，年龄16~47岁，平均年龄 (26.26 ± 1.73) 岁；病程

6个月~7年，平均病程 (3.25 ± 1.33) 年；疼痛程度：I级疼痛15例，II级疼痛35例，III级疼痛12例。治疗组男性患者41例，女性患者20例，年龄17~48岁，平均年龄 (26.75 ± 1.36) 岁；病程7个月~7年，平均病程 (3.65 ± 1.63) 年；疼痛程度：I级疼痛17例，II级疼痛33例，III级疼痛11例。两组患者疼痛程度、病程、年龄和性别等一般资料方面相比差异无统计学意义，具有可比性。本研究已经过郑州煤炭工业（集团）有限责任公司米村煤矿职工医院伦理委员会严格审核，并通过。

对照组睡前口服盐酸氟桂利嗪胶囊，2粒/次，1次/d。治疗组在对照组的基础上口服六经头痛片，3片/次，3次/d。两组患者均连续治疗3个月。

1.5 疗效评价标准^[5]

痊愈：经过治疗，患者偏头痛临床症状消失，且停药之后一个月未发病；显效：治疗之后患者头痛发作病情积分降低超过50%；有效：治疗之后患者头痛发作病情积分降低20%~50%；无效：治疗之后患者头痛发作病情积分降低小于20%。

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 细胞因子水平 观察并比较两组治疗前后细胞因子水平，包括同型半胱氨酸（Hcy）、降钙素基因相关肽（CGRP）、5-羟色胺（5-HT），采用酶联免疫吸附法进行测定。

1.6.2 脑血流水平 观察并对比两组患者治疗前后脑血流水平，包括大脑后动脉（PCA）、大脑前动脉（ACA）和大脑中动脉（MCA），采用MT-1010彩色经颅多普勒超声诊断仪（深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司）进行测定。

1.6.3 临床症状改善情况 治疗前后观察并比较两组临床症状改善情况（包括头痛程度和发作次数），头痛程度使用视觉模拟评分法（VAS）进行评价，分值范围0~10分，得分越高疼痛越严重。

1.7 不良反应观察

观察并对比两组不良反应情况，包括恶心、呕吐、腹泻等。

1.8 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件进行统计学处理，使用百分数、 $\bar{x} \pm s$ 表示，进行 t 、 χ^2 检验，单侧检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组患者痊愈20例，显效15例，

有效13例,总有效率为77.42%;治疗组患者痊愈26例,显效17例,有效14例,总有效率为93.44%,两组临床疗效比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组细胞因子水平比较

与治疗前相比,治疗后两组患者Hcy和CGRP水平均显著降低($P<0.05$),而5-HT水平均显著升高($P<0.05$);且治疗后治疗组患者Hcy、CGRP和5-HT水平改善效果明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组脑血流水平比较

与治疗前相比,治疗后两组患者PCA、ACA和MCA血流速度水平均明显降低($P<0.05$),且治疗后治疗组患者PCA、ACA和MCA血流速度水平明显比对照组低($P<0.05$),见表3。

2.4 两组临床症状改善情况比较

与治疗前相比,治疗后两组患者VAS评分和头痛发作频率均明显降低($P<0.05$),且治疗后治疗组患者VAS评分和头痛发作频率明显比对照组患者低($P<0.05$),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	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	62	20	15	13	14	77.42
治疗	61	26	17	14	4	93.44*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cytokine levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Hcy/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		CGRP/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)		5-HT/($\text{pg}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	22.16 $\pm$ 6.73	14.80 $\pm$ 3.69*	16.85 $\pm$ 4.29	12.96 $\pm$ 3.72*	86.50 $\pm$ 21.77	108.37 $\pm$ 26.72*
治疗	61	21.89 $\pm$ 5.99	8.24 $\pm$ 1.08* [▲]	17.24 $\pm$ 4.52	8.91 $\pm$ 2.52* [▲]	85.85 $\pm$ 22.41	146.34 $\pm$ 39.41* [▲]

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 两组脑血流水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on cerebral blood flow between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PCA 血流速度/($\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$)		ACA 血流速度/($\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$)		MCA 血流速度/($\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	98.25 $\pm$ 27.74	69.29 $\pm$ 17.54*	105.58 $\pm$ 22.27	96.30 $\pm$ 24.42*	133.75 $\pm$ 34.71	119.51 $\pm$ 29.66*
治疗	61	99.06 $\pm$ 26.12	50.93 $\pm$ 13.38* [▲]	104.47 $\pm$ 22.19	79.95 $\pm$ 19.29* [▲]	132.99 $\pm$ 36.84	103.72 $\pm$ 26.10* [▲]

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 两组临床症状改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on improvement of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VAS 评分		头痛发作频率/(次·月 ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	7.17 $\pm$ 1.73	3.60 $\pm$ 0.88*	4.16 $\pm$ 1.03	3.00 $\pm$ 0.73*
治疗	61	7.24 $\pm$ 1.80	2.18 $\pm$ 0.53* [▲]	4.32 $\pm$ 1.19	1.35 $\pm$ 0.31* [▲]

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 两组不良反应比较

治疗组共8例不良反应,2例恶心、3例呕吐、3例腹泻,不良反应发生率为13.11%,对照组共7例不良反应,3例恶心、2例呕吐、2例腹泻,不良反应发生率为11.29%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

偏头痛为一种较为常见的慢性血管神经紊乱疾病,具有较高的发病率,发作时患者异常痛苦,又因久治难愈、频繁发作,容易引起患者性情大变,严重影响患者身心健康。该病病因较为复杂,目前尚不明确,可能和内分泌代谢、精神因素、遗传和环境等因素有关,此外,如果患者过度劳累、情绪激动或过度紧张,咳嗽、睡眠不足、声光刺激、吸烟等,会使患者情况加重或出现偏头痛。偏头痛不断发作、长期发病会对患者学习、生活和工作产生严重影响,易与朋友、家人发生争吵,且带来较大经济负担^[6]。因此,对偏头痛患者进行合理、有效的治疗十分重要,盐酸氟桂利嗪是选择性长效钙通道阻滞剂的一种,对于血管收缩物导致的血管持续性痉挛有着持久且明显的抑制效果,特别是对于颈内动脉与基底动脉,该药还能通过调节谷氨酸、5-HT等神经传递,改善脑血液循环,用于偏头痛治疗,有一定的改善效果,但单独用药的疗效并不理想^[7]。

偏头痛属于中医“头风”范畴,中医认为,风邪侵袭经脉,上犯之头,阻滞清阳之气,气血不通,阻滞络道,不通则会痛^[8]。中医治疗以疏经通络、行气活血和调理脏腑为主,六经头痛片是根据《太平惠民和剂局方》中的川芎调散加减制成,该方由辛夷、川芎、白芷等中药组成,具有止痛利窍、疏风活络的功效。药理学表明该药有中枢及外周镇痛作用,且起效快、作用时间长,对NE、KCl导致血管收缩具有解痉效果,松弛血管平滑肌,能降低患者脑血流速度,可改善脑血流速加快引起的神经功能损害和神经高反应现象。六经头痛片用于偏头痛治疗,可明显缓解患者临床症状、头痛程度,改善脑血流速度,临床疗效较好,与盐酸氟桂利嗪联合治疗,效果更佳^[9]。

Hcy作用于大脑,可引起脑血管功能异常,导致偏头痛。CGRP为机体较强的扩血管物质,显著促进偏头痛发病。偏头痛发作时会大量释放5-HT,

会引发脑血管收缩,加重偏头痛。偏头痛患者由于脑血管痉挛,PCA、ACA和MCA血流速度明显加快,因此,PCA、ACA和MCA血流速度可表明偏头痛患者疾病程度^[10]。对照组总有效率显著低于治疗组,表明六经头痛片联合盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛,可明显降低患者偏头痛疼痛程度和发作次数,临床疗效显著。与治疗前相比,治疗后治疗组Hcy、CGRP和5-HT水平改善效果明显优于对照组($P<0.05$),表明六经头痛片联合盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛,可明显改善患者细胞因子水平。与治疗前相比,治疗后治疗组PCA、ACA和MCA血流速度水平明显比对照组低($P<0.05$),表明六经头痛片联合盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛,可明显降低患者脑血流速度,缓解脑血管痉挛;与治疗前相比,治疗后治疗组患者VAS评分和头痛发作频率均明显比对照组低($P<0.05$),表明六经头痛片联合盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛,可明显改善患者头痛程度和头痛次数。

综上所述,六经头痛片联合盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛,可降低疼痛次数和发作次数,降低脑血流速度,改善血清细胞因子,且未出现严重不良反应,安全可靠,临床应用价值较高,值得应用推广。

参考文献

- [1] 谭亮,樊光辉.偏头痛发病机制的研究进展[J].中国临床神经外科杂志,2012,17(9):571-573.
- [2] 赵建彬.盐酸氟桂利嗪胶囊与尼莫地平片防治偏头痛的疗效分析[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(2):68-69.
- [3] 娄肖峰.六经头痛片治疗偏头痛的临床观察[J].中国医学工程,2012,20(2):107.
- [4] 李舜伟,李焰生,刘若卓,等.中国偏头痛诊断治疗指南[J].中国疼痛医学杂志,2011,17(2):65-86.
- [5] 孙增华,杨玉金.偏头痛诊断、疗效评定标准意见[J].中风与神经疾病杂志,1995,12(2):110.
- [6] 赵维民,张波.偏头痛发病机制的研究进展[J].中医药临床杂志,2015,27(1):125-127.
- [7] 林弘.尼莫地平联合盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛[J].中国实用神经疾病杂志,2011,14(8):83-84.
- [8] 张雄文.偏头痛的中医内科治疗效果分析[J].内蒙古中医药,2013,32(20):15-16.
- [9] 刘芝芳.针灸联合六经头痛片治疗偏头痛的临床效果观察[J].中国民康医学,2018,30(20):92-93.
- [10] 田宇.尼莫地平与硫酸镁治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的随机对照研究[J].检验医学与临床,2014,11(16):2244-2245,2248.