

## 养血清脑丸联合利扎曲普坦治疗偏头痛的临床研究

张 锐<sup>1</sup>, 杨晓玉<sup>1</sup>, 贾明璐<sup>1</sup>, 龙翠英<sup>2</sup>

1. 漯河市中心医院 药学部, 河南 漯河 462000

2. 漯河市中心医院 神经内科, 河南 漯河 462000

**摘要:** **目的** 探讨养血清脑丸联合苯甲酸利扎曲普坦片治疗偏头痛的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 5 月—2020 年 5 月在漯河市中心医院就诊的 118 例偏头痛患者, 按照随机数字法分为对照组 (59 例) 和治疗组 (59 例)。对照组口服苯甲酸利扎曲普坦片, 10 mg/次, 3 次/d。治疗组在对照组基础上口服养血清脑丸, 2.5 g/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 1 个月。观察用药后的治疗效果、临床症状、血流速度指标、血清中相关因子和不良反应情况。**结果** 治疗组治疗后的总有效率为 93.22%, 明显高于对照组的 71.19% ( $P < 0.05$ )。两组患者经过药物治疗后, 头痛持续时间评分、头痛程度评分和头痛指数均较治疗前明显改善 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组较对照组症状明显减轻 ( $P < 0.05$ )。两组患者经过药物治疗后, 大脑前动脉、中动脉、椎动脉、后动脉和基底动脉的血流速度较治疗前明显改善 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组的血流速度明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组患者经过药物治疗后, 氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL)、内皮素-1 (ET-1)、环氧合酶 2 (COX-2) 和 5-羟色胺 (5-HT) 较治疗后明显降低 ( $P < 0.05$ ), 对氧磷酶-1 (PON-1) 明显升高 ( $P < 0.05$ ), 而治疗组这些指标较对照组明显改善 ( $P < 0.05$ )。**结论** 养血清脑丸联合苯甲酸利扎曲普坦片治疗偏头痛总有效率高, 能够缓解临床症状, 改善血流速度指标, 调节 ox-LDL、ET-1、COX-2、5-HT 和 PON-1 水平, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 养血清脑丸; 苯甲酸利扎曲普坦片; 偏头痛; 氧化型低密度脂蛋白; 环氧合酶 2; 对氧磷酶-1

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2021)02 - 0316 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.02.022

## Clinical study on Yangxue Qingnao Pills combined with rizatriptan in treatment of migraine

ZHANG Rui<sup>1</sup>, YANG Xiao-yu<sup>1</sup>, JIA Ming-lu<sup>1</sup>, LONG Cui-ying<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Luohe Central Hospital, Luohe 462000, China

2. Department of Internal Medicine-Neurology, Luohe Central Hospital, Luohe 462000, China

**Abstract: Objective** To investigate the therapeutic effect of Yangxue Qingnao Pills combined with rizatriptan monobenzoate in treatment of migraine. **Methods** Patients (118 case) with migraine in Luohe Central Hospital from May 2019 to May 2020 were randomly divided into control (59 cases) and treatment (59 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Rizatriptan Monobenzoate Tablets, 10 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yangxue Qingnao Pills on the basis of the control group, 2.5 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 1 month. The therapeutic effect, the improvement of clinical symptoms, blood flow velocity index, serum related factors were observed. **Results** The clinical effective rate of the treatment group after treatment was 93.22%, which was significantly higher than 71.19% of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the headache duration, headache degree and headache index in the two groups were significantly improved as compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the symptoms in the treatment group were significantly relieved than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the blood flow velocities of anterior cerebral artery, middle artery, vertebral artery, posterior artery and basilar artery in the two groups were significantly improved as compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the blood flow velocity in the treatment group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, ox-LDL, ET-1, COX-2 and 5-HT in the two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), but PON-1 was significantly increased ( $P < 0.05$ ), while these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Yangxue Qingnao Pills combined with rizatriptan monobenzoate in treatment of migraine has a higher overall

收稿日期: 2020-07-13

作者简介: 张 锐, 硕士研究生, 研究方向为药物分析。E-mail: kh5415@aliyun.com

efficiency, which can relieve clinical symptoms, improve blood flow velocity indexes, and ox-LDL, ET-1, COX-2, 5-HT and PON-1 levels, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Yangxue Qingnao Pills; Rizatriptan Monobenzoate Tablets; migraine; ox-LDL; COX-2; PON-1

偏头痛是一种常见的慢性神经血管疾病,多为一侧或两侧颞部反复性发作的搏动性头痛。通常持续 4~72 h,一般伴有呕吐、恶心、声和光的刺激,安静舒适的环境可以缓解头痛,日常活动可加重头痛,患病率达到 5%以上,女性居多,常常与遗传因素相关<sup>[1]</sup>。偏头痛与多种神经递质有关,相关研究认为中枢神经系统抑制性递质受体系统和兴奋性递质受体系统不平衡在偏头痛发生的病理过程中起着非常重要的作用<sup>[2]</sup>。另有研究表明,偏头痛患者脑部结构改变与健康人也存在明显的差异<sup>[3]</sup>。偏头痛的治疗目的是预防头痛和终止头痛发作,缓解其伴随的症状。多以药物治疗为主,利扎曲普坦对急性偏头痛疗效好,起效迅速,副作用小<sup>[4]</sup>。相关研究报道,利扎曲普坦片对经期偏头痛和青春期偏头痛治疗有效<sup>[5]</sup>。养血清脑丸是在古方四味汤的基础上加味合成的,能够显著降低血液黏稠度,增加脑血流量<sup>[6]</sup>。本研究选取 118 例偏头痛患者,采用养血清脑丸和苯甲酸利扎曲普坦片联合用药治疗,观察疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取 2019 年 5 月—2020 年 5 月在漯河市中心医院就诊的 118 例偏头痛患者为研究对象,男 51 例,女 67 例,年龄 29~61 岁,平均年龄(49.56±5.19)岁,病程 1~5 年,平均病程(2.74±1.16)年。

纳入标准:(1)符合头痛疾患的国际分类(ICHD3β 版)中偏头痛的诊断标准<sup>[7]</sup>;(2)头痛发作至少 5 次以上,持续 4~72 h 以上;(3)经 CT 或 MRI 检查正常,神经系统无阳性体征;(4)患者知情确认,并签订知情确认书。

排除标准:(1)合并心脑血管疾病和内科疾病的患者;(2)抑郁症和焦虑症患者;(3)精神障碍和躯体化障碍的患者;(4)伴有严重心肝肺肾脏器疾病的患者。

### 1.2 药物

养血清脑丸由天士力制药集团股份有限公司生产,规格 2.5 g/袋,产品批号 190404;苯甲酸利扎曲普坦片由湖北欧立制药有限公司生产,规格 5 mg/片,产品批号 1903002。

### 1.3 分组和治疗方法

118 例偏头痛患者随机分为对照组(59 例)和治疗组(59 例),其中对照组男 25 例,女 34 例;年龄 30~61 岁,平均年龄(49.18±5.27)岁,病程 1~5 年,平均病程(2.64±1.22)年;治疗组男 26 例,女 33 例;年龄 29~60 岁,平均年龄(49.63±5.14)岁,病程 2~5 年,平均病程(2.81±1.15)年。两组患者男女人数、年龄、病程比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服苯甲酸利扎曲普坦片,10 mg/次,3 次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上口服养血清脑丸,2.5 g/次,3 次/d。两组患者连续治疗 1 个月。

### 1.4 疗效判定标准

按照《头风诊断与疗效评定标准》<sup>[8]</sup>进行评定,基本治愈:疗效百分比大于 90%,显效:疗效百分比大于 55%,有效:疗效百分比大于 20%,无效:疗效百分比小于 20%。

疗效百分比=(治疗前 1 个月的头痛指数-治疗后 6 个月的头痛指数)/治疗前 1 个月的头痛指数

总有效率=(基本治愈+显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 临床症状观察**<sup>[9]</sup> 头痛持续时间≤2 h 计为 1 分;2 h<头痛持续时间≤6 h 计为 2 分;6<头痛持续时间≤24 h 计为 3 分,24<头痛持续时间≤72 h 计为 4 分,头痛持续时间>72 h 计为 5 分。头痛程度按照直观模拟标尺法(VAS),在 0 cm<VAS 得分≤2 cm 计为 1 分,2 cm<VAS 得分≤4 cm 计为 2 分,4 cm<VAS 得分≤6 cm 计为 3 分,6 cm<VAS 得分≤8 cm 计为 4 分,VAS 得分>8 cm 计为 5 分。头痛指数是患者 1 个月内发作疼痛计分与疼痛持续时间的乘积的计分相加。

**1.5.2 血流速度评估** 采用美国 ALT 公司的 Ultramark 彩色超声显像仪检测药物治疗前后两组偏头痛患者的大脑前动脉、中动脉、椎动脉、后动脉和基底动脉的血流速度,然后对比分析。

**1.5.3 血清中相关因子检测** 两组患者治疗前后,清晨空腹抽取静脉血,3 000 r/min 离心 20 min,分离血清,放于-80 °C 的冰箱中保存,采用 ELISA 法

检测氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL)、内皮素-1 (ET-1)、环氧合酶 2(COX-2)和对氧磷酶-1(PON-1)水平,采用免疫比浊法检测 5-羟色胺 (5-HT) 水平,所有试剂盒均购自上海心语生物科技有限公司,按照试剂盒的使用说明进行规范操作。

### 1.6 不良反应观察

对两组患者用药的不良反应情况进行对比,包括疲劳无力、嗜睡、疼痛、压迫感、头晕。

### 1.7 统计分析

采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理,计数资料采用百分比表示,行  $\chi^2$  检验,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,行  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

经治疗,对照组基本治愈 11 例,显效 19 例,有效 12 例,无效 17 例,总有效率为 71.19%,治疗组基本治愈 18 例,显效 21 例,有效 16 例,无效 4

例,总有效率为 93.22%,两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组患者临床症状比较

两组经过药物治疗后,头痛持续时间评分、头痛程度评分和头痛指数均较治疗前明显改善 ( $P < 0.05$ );治疗组治疗后,头痛持续时间评分、头痛程度评分和头痛指数均较对照组症状明显减少,两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 两组患者血流速度指标比较

两组经过药物治疗后,大脑前动脉、中动脉、椎动脉、后动脉和基底动脉的血流速度较治疗前明显改善 ( $P < 0.05$ );治疗后治疗组的大脑前动脉、中动脉、椎动脉、后动脉和基底动脉的血流速度明显低于对照组同期水平 ( $P < 0.05$ ),见表 3。

### 2.4 两组患者血清中相关因子比较

两组患者经药物治疗后,ox-LDL、ET-1、COX-2 和 5-HT 较治疗后明显降低 ( $P < 0.05$ ),而 PON-1

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	59	11	19	12	17	71.19
治疗	59	18	21	16	4	93.22*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组临床症状比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	观察时间	头痛持续时间评分	头痛程度评分	头痛指数
对照	59	治疗前	4.38 ± 2.19	4.54 ± 2.16	19.87 ± 2.31
		治疗后	2.78 ± 1.84*	3.11 ± 1.59*	8.75 ± 2.19*
治疗	59	治疗前	4.61 ± 2.43	4.68 ± 2.21	20.43 ± 2.61
		治疗后	1.64 ± 1.36* <sup>▲</sup>	1.82 ± 1.47* <sup>▲</sup>	2.96 ± 2.74* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组血流速度指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	观察时间	血流速度/(cm·s <sup>-1</sup> )				
			大脑前动脉	大脑中动脉	椎动脉	大脑后动脉	基底动脉
对照	59	治疗前	67.74 ± 6.03	87.21 ± 8.57	47.18 ± 1.09	52.79 ± 4.98	40.13 ± 1.56
		治疗后	59.27 ± 4.61*	72.29 ± 8.19*	35.58 ± 1.16*	42.24 ± 4.37*	33.95 ± 1.19*
治疗	59	治疗前	68.24 ± 6.11	88.23 ± 8.51	47.54 ± 1.15	52.82 ± 5.01	40.36 ± 1.59
		治疗后	45.17 ± 3.99* <sup>▲</sup>	73.59 ± 7.16* <sup>▲</sup>	29.93 ± 0.91* <sup>▲</sup>	32.36 ± 3.37* <sup>▲</sup>	24.57 ± 1.09* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

明显升高 ( $P < 0.05$ ); 治疗后治疗组 ox-LDL、ET-1、COX-2 和 5-HT 较同期对照组显著降低 ( $P < 0.05$ ), PON-1 较对照组治疗后显著升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

## 2.5 两组患者不良反应比较

对照组的用药不良反应的发生率为 13.56%, 与治疗组的 11.86% 相比差异无统计学意义, 见表 5。

表 4 两组血清中相关因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on related serum factors between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	ox-LDL/(ng·mL <sup>-1</sup> )	PON-1/(U·mL <sup>-1</sup> )	ET-1/(mg·L <sup>-1</sup> )	COX-2/(ng·mL <sup>-1</sup> )	5-HT/(ng·L <sup>-1</sup> )
对照	59	治疗前	113.87 ± 19.79	96.54 ± 10.83	92.97 ± 9.03	3.76 ± 2.31	241.26 ± 37.71
		治疗后	87.24 ± 8.14*	115.69 ± 8.68*	77.48 ± 5.92*	3.06 ± 1.53*	268.59 ± 35.57*
治疗	59	治疗前	131.94 ± 21.64	97.37 ± 8.52	92.29 ± 8.97	3.81 ± 2.32	239.51 ± 37.29
		治疗后	74.82 ± 8.29*▲	136.46 ± 13.55*▲	61.54 ± 5.87*▲	2.59 ± 1.24*▲	296.62 ± 37.83*▲

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 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	疲劳无力/例	嗜睡/例	疼痛/例	压迫感/例	头晕/例	发生率/%
对照	59	1	2	1	2	2	13.56
治疗	59	2	2	1	1	1	11.86

## 3 讨论

偏头痛是神经内科常见的慢性神经紊乱性血管疾病, 发作前常会有诱发因素, 比如心理压力、情绪激动、睡眠不足和气候变化等, 其中最常见诱因是情绪压力占 59%, 其次是睡眠障碍, 占比 53.5%<sup>[10]</sup>。偏头痛的病理和生理的发病机制尚不明确, 其发作时可出现自主神经症状, 如面色苍白、恶心呕吐和多汗等, 常常伴有头晕、血压下降、注意力不集中、言语障碍和记忆力下降等。相关研究报道, 偏头痛是由颅内外血管收缩舒张功能障碍引起<sup>[11]</sup>。发病初期颅内血管收缩, 血流量减少, 产生了暂时性脑部缺血, 由于不同皮质区域对缺血的敏感不同, 所以产生了搏动性头痛<sup>[12]</sup>, 同时也累及到颈外动脉脑血管扩张, 扩张后产生了无菌性炎症, 搏动性头痛转化为持续性头痛<sup>[13]</sup>。

利扎曲普坦属于第 2 代曲坦类药物, 主要作用于 5-HT, 能够收缩扩张的脑膜血管, 抑制血管活性炎症<sup>[14]</sup>, 在胃肠很容易被吸收, 用药 1 h 后可达到最大药物浓度, 快速解除头痛。养血清脑丸能够改善脑循环障碍, 改善和恢复受损的神经机能和认知功能障碍功能<sup>[15]</sup>。本研究结果显示, 养血清脑丸与苯甲酸利扎曲普坦片联合用药的总有效率明显高于苯甲酸利扎曲普坦片单独治疗的总有效率。另外养血清脑丸与苯甲酸利扎曲普坦片联合用药治疗后头

痛持续时间评分、头痛程度评分和头痛指数较苯甲酸利扎曲普坦片单独治疗后的症状明显减轻。大脑前动脉、中动脉、椎动脉、后动脉和基底动脉的血流速度明显低于甲酸利扎曲普坦片单独用药后的同期水平, 所以说明养血清脑丸与苯甲酸利扎曲普坦片联合用药的有效性。

ox-LDL 经过氧化应激和炎症因子的诱导, 与其受体结合能够损伤血管内皮细胞<sup>[16]</sup>。ET-1 是一种强烈收缩血管作用的活性肽, 能够加速钙离子内流, 促进氨基酸的释放, 从而导致血管痉挛<sup>[17]</sup>。COX-2 被称为炎症反应基因, 是前列腺素的关键酶, 参与多种炎症生理病理和血小板功能的紊乱<sup>[18]</sup>。相关研究表明, COX-2 的高表达可能是偏头痛发作的潜在机制<sup>[19]</sup>。5-HT 能够抑制大脑血流和精神活动, 特别是大脑皮层内和神经突触, 当患者发生偏头痛时, 5-HT 明显降低。PON-1 具有抗氧化能力, 防治高密度脂蛋白的氧化修饰<sup>[20-21]</sup>。本研究显示, 养血清脑丸与苯甲酸利扎曲普坦片联合用药后 ox-LDL、ET-1、COX-2 和 5-HT 较苯甲酸利扎曲普坦片单独后显著降低, PON-1 显著升高。说明养血清脑丸与苯甲酸利扎曲普坦片联合用药后降低氧化应激水平和改善血管功能, 对于治疗偏头痛治疗具有良好的作用。

综上所述, 养血清脑丸与苯甲酸利扎曲普坦片

联合用药治疗偏头痛的总有效率较高,能够缓解临床症状,改善血流速度指标,调节 ox-LDL、ET-1、COX-2、5-HT 和 PON-1 水平,具有一定的临床指导作用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 郭述苏,薛广波,王桂清,等. 中国偏头痛流行病学调查 [J]. 临床神经病学杂志, 1991(2): 65-69.
- [2] 何小华,张苏明,阮旭中. 偏头痛发病机理与防治的研究进展 [J]. 临床神经病学杂志, 2000, 13(3): 191-192.
- [3] 黄祖春,晏勇. 偏头痛发病机制的研究进展 [J]. 中华医学杂志, 2000, 80(2): 157-158.
- [4] 王淳,张标,刘平,等. 苯甲酸利扎曲普坦治疗偏头痛的疗效观察 [J]. 临床神经病学杂志, 2008, 21(5): 376-378.
- [5] 高升,韩淑祯,张晓光,等. 欧立停(苯甲酸利扎曲普坦)与头痛宁联合治疗偏头痛临床效果观察 [J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(7): 32-33.
- [6] 任怀山,杨荣. 养血清脑丸治疗偏头痛的疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(18): 45-46.
- [7] Bigal M E, Lipton R B. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine [J]. *Neurol Clin*, 2009, 27(2): 321-334.
- [8] 国家中医药管理局全国脑病急症协作组. 头风诊断与疗效评定标准 [J]. 山东中医学院学报, 1993(3): 69.
- [9] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(2): 34.
- [10] 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.
- [11] 叶小菊,胡兴越. 偏头痛发病机制的研究进展 [J]. 国外医学: 神经病学神经外科学分册, 2005, 32(3): 280-283.
- [12] 刘若卓,于生元. 偏头痛发病机理的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2002, 8(4): 225-228.
- [13] 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.
- [14] 王李丽,金建慧,刘延青. 经皮神经电刺激联合苯甲酸利扎曲普坦治疗偏头痛的临床研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(5): 353-355.
- [15] 林香玉,杨志英,栾秀香. 养血清脑颗粒治疗偏头痛 40 例疗效观察 [J]. 山东医药, 2002, 42(3): 27.
- [16] 吴琴,梅方超,左芳. 偏头痛患者血浆内皮素和氧化低密度脂蛋白水平的研究 [J]. 检验医学与临床, 2012, 9(6): 682-683.
- [17] 陈桂媛. ET-1 和 NO/NOS 检测对偏头痛临床价值的探讨 [J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(3): 246-247.
- [18] 徐庆,汤碧娥,张志琴. 环氧化酶-2 的研究进展 [J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(19): 3705-3707.
- [19] 王军伟. 偏头痛患者血清 COX-2 和内脂素水平及相关性的研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2015.
- [20] 赵斌,董军立,秦碧勇,等. 偏头痛患者脑血流动力学与血浆 5-羟色胺的关系 [J]. 广东医学, 2008, 29(12): 2022-2023.
- [21] 梁彬,李云慧. 偏头痛患者对氧磷酶-1 活性与氧化低密度脂蛋白水平的变化 [J]. 山西医药杂志, 2012, 41(7): 635-636.

[责任编辑 金玉洁]