

• 临床研究 •

天舒胶囊联合氟桂利嗪治疗前庭性偏头痛的疗效观察

周子靖^{1,2}

1. 天津市第三中心医院分院, 天津 300250

2. 天津中医药大学, 天津 301617

摘要:目的 探讨天舒胶囊联合氟桂利嗪治疗前庭性偏头痛的临床效果。方法 选取 2019 年 1 月—2021 年 6 月天津市第三中心医院分院中医科诊治的 120 例前庭性偏头痛患者, 按随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。对照组患者口服盐酸氟桂利嗪胶囊, 10 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服天舒胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组疗程均为 12 周, 随访期为 8 周。观察两组的临床疗效, 比较两组眩晕视觉模拟评分 (VAS)、临床症状、眩晕障碍量表 (DHI) 和脑血流速度。结果 治疗后, 治疗组明显改善率是 73.3%, 明显高于对照组的 33.3% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 VAS 评分均显著降低, 眩晕平均每月发作次数与持续时间均显著减少 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 VAS 评分和临床症状改善均优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组躯体评分、情绪评分、功能评分及 DHI 总分均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 DHI 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组大脑椎动脉 (VA) 和基底动脉 (BA) 的平均血流速度均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 VA 和 BA 的平均血流速度均低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 天舒胶囊联合氟桂利嗪治疗前庭性偏头痛疗效良好, 可改善临床症状, 缩减发作频率及发作时间, 在躯体及情绪维度提升患者生活质量, 值得临床推广。

关键词: 天舒胶囊; 盐酸氟桂利嗪胶囊; 前庭性偏头痛; 临床症状; 眩晕障碍量表; 脑血流速度

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)01-0070-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.01.010

Clinical observation on Tianshu Capsules combined with flunarizine in treatment of vestibular migraine

ZHOU Zi-jing^{1,2}

1. Tianjin Third Central Hospital Branch, Tianjin 300250, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Tianshu Capsules combined with flunarizine in treatment of vestibular migraine.

Methods A total of 120 patients with vestibular migraine treated in the Department of Traditional Chinese Medicine of Tianjin Third Central Hospital Branch from January 2019 to June 2021 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 60 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Flunarizine Hydrochloride Capsules, 10 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Tianshu Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. The treatment course of both groups was 12 weeks, and the follow-up period was 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, visual analogue scale (VAS), clinical symptoms, vertigo disorder scale (DHI) and cerebral blood flow velocity were compared between the two groups. **Results** After treatment, the improvement rate of the treatment group was 73.3%, which was significantly higher than that of the control group (33.3%, $P < 0.05$). After treatment, VAS scores were significantly decreased in both groups, and the average number and duration of vertigo attacks per month were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, VAS score and clinical symptoms in the treatment group were better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, body score, mood score, functional score, and DHI total score in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, DHI score in treatment group was significantly lower

收稿日期: 2021-10-31

基金项目: 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题 (JDZX2015020)

作者简介: 周子靖, 研究方向是针刺治疗脑血管病及疼痛性疾病。E-mail: zzj52066706@163.com

than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the mean blood flow velocity of cerebral vertebral artery (VA) and basilar artery (BA) was significantly decreased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, the average blood flow velocity of VA and BA in treatment group was lower than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Tianshu Capsules combined with flunarizine has good efficacy in treatment of vestibular migraine, and can improve clinical symptoms, reduce the frequency and duration of attacks, and improve the life quality of patients in physical and emotional dimensions, which is worthy of clinical promotion.

Key words: Tianshu Capsules; Flunarizine Hydrochloride Capsules; vestibular migraine; clinical signs and symptoms; vertigo disorder scale; cerebral blood flow velocity

前庭性偏头痛是目前国内外眩晕疾病临床的研究热点, 主要临床表现为反复发作性自发性眩晕, 伴有或不伴有偏头痛症状。根据现有流行病学研究显示, 前庭性偏头痛可发病于任何年龄段, 女性发病率为男性的 3~5 倍, 其占偏头痛就医患者的 10.3%~21.0%, 占耳鼻喉科门诊就医患者的 4.2%~29.3%, 是临床中引起反复自发性眩晕的第 2 高发病因^[1-2]。目前我国专家共识建议使用氟桂利嗪作为治疗首选药物^[3], 但在部分患者临床使用后疗效有一定的局限性, 而其他类药物具有较多副作用, 患者使用依从性较差。天舒胶囊是治疗眩晕、偏头痛的常用中成药, 具有活血平肝、祛风止痛的功效, 对多种偏头痛具有较好疗效^[4], 但其对于以眩晕症状为主的前庭性偏头痛疗效尚有待进一步探究, 本研究旨在探索天舒胶囊联合氟桂利嗪治疗前庭性偏头痛的治疗效果, 为其治疗该病提供临床证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象选取 2019 年 1 月—2021 年 6 月天津市第三中心医院分院中医科诊治的 120 例前庭性偏头痛患者, 其中男性患者 20 例, 女性患者 100 例; 年龄 26~73 岁, 平均年龄 (44.81 ± 11.31) 岁; 病程 3~24 个月, 平均 (13.58 ± 5.39) 个月。

纳入标准: (1) 符合《前庭性偏头痛诊治专家共识 (2018)》^[3]中前庭性偏头痛的诊断标准; (2) 病程 ≥ 3 个月; (3) 年龄 18~75 岁; (4) 患者知情同意并签订知情同意书。

排除标准: (1) 良性发作性位置性眩晕、梅尼埃病、后循环缺血、非结构性眩晕疾病等; (2) 存在严重心、脑、肝、肾、血液等重要脏器功能异常或可导致眩晕的全身系统疾病; (3) 抑郁或其他精神类疾病; (4) 帕金森病或帕金森综合征; (5) 过敏体质或对治疗药物成分过敏; (6) 妊娠期或哺乳期女性; (7) 未取得知情同意者。

1.2 药物

天舒胶囊由江苏康缘药业股份有限公司生产,

规格 0.34 g/粒, 产品批号 181111、190120; 盐酸氟桂利嗪胶囊由山东信谊制药有限公司生产, 规格 5 mg/粒, 产品批号 181107、190112。

1.3 分组与治疗方法

将所有患者按随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。其中对照组男 11 例, 女 49 例; 年龄 28~73 岁, 平均年龄为 (45.03 ± 11.26) 岁; 病程 4~24 个月, 平均病程 (13.35 ± 5.81) 个月。治疗组男 9 例, 女 51 例; 年龄 26~72 岁, 平均年龄 (44.58 ± 11.44) 岁; 病程 3~24 个月, 平均病程 (13.80 ± 4.97) 个月。两组患者的性别、年龄及病程等一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者口服盐酸氟桂利嗪胶囊, 10 mg/次, 1 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服天舒胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者在治疗期间均不再口服其他治疗前庭性偏头痛药物, 疗程均为 12 周, 随访期为 8 周。

1.4 临床疗效标准^[3]

参照《前庭性偏头痛诊治专家共识(2018)》中疗效评价标准, 将疗效依照患者主观感觉分为改善 0~2 分, 明显改善 3~4 分; 其中 0 分是无改善, 1 分是轻度改善, 2 分是中度改善, 3 分是显著改善, 4 分是症状消失; 统计并计算患者明显改善率。

明显改善率 = (显著改善例数 + 症状消失例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 眩晕视觉模拟评分 (VAS) 和临床症状 目前国际首选应用 VAS 评分对眩晕严重程度进行评价^[5], 0 分为无症状, 10 分为最大可能的眩晕, 让患者选择自觉眩晕程度的数值, 数值越大症状越重, 并由医师进行记录。记录平均每月眩晕发作次数及平均每次持续时间, 并进行记录。

1.5.2 眩晕障碍量表 (DHI) 评分 DHI 量表包含躯体、情感和功能 3 个维度, 每个维度包含 7~9 个问题, 合计 25 个问题, 总分 100 分, 按照评分标准

可计算出量表总分及每个维度分数, 分数越高, 眩晕症状对患者影响越严重^[6]。

1.5.3 脑血流速度 应用经颅多普勒 (TCD) 检测患者左侧大脑椎动脉 (LVA)、右侧大脑椎动脉 (RVA) 和基底动脉 (BA) 的平均血流速度。采用 2MHz 脉冲超声探头, 使患者取坐位, 头部向前倾并使下颌尽可能接触前胸, 探头可放于枕窗, 探测深度通常为 60 mm 处, 可见背向探头血流频谱即为 VA, 分探两侧后将探测深度逐渐加深至 80 mm 左右, 再次出现背向探头的血流频谱即为 BA。

1.6 不良反应观察

记录两组患者由药物治疗引起的不良反应并进行统计分析。

1.7 统计学方法

采取 SPSS 24.0 软件进行统计处理, 计数资料以百分比表示, 比较采用 χ^2 检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组明显改善率是 73.3%, 明显高于对照组的 33.3% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 VAS 评分和临床症状比较

治疗后, 两组 VAS 评分均显著降低, 眩晕平均每月发作次数与持续时间均显著减少 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 VAS 评分和临床症状改善均优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 DHI 评分比较

治疗后, 两组躯体评分、情绪评分、功能评分及 DHI 总分均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 DHI 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组脑血流速度比较

治疗后, 两组 VA 和 BA 的平均血流速度均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 VA 和 BA 的平均血流速度均低于对照组 ($P < 0.05$), 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	症状消失/例	显著改善/例	中度改善/例	轻度改善/例	无改善/例	明显改善率/%
对照	60	0	20	25	15	0	33.3
治疗	60	0	44	10	0	0	73.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 VAS 评分、发作次数及持续时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on VAS score, frequency and duration of vertigo attack between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VAS 评分		发作次数/(次·月 ⁻¹)		持续时间/h	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	7.70 ± 1.06	2.62 ± 0.80*	6.47 ± 1.49	2.52 ± 0.77*	2.21 ± 1.81	0.83 ± 0.67*
治疗	60	7.82 ± 1.00	2.05 ± 0.75*▲	6.22 ± 2.03	1.93 ± 0.90*▲	2.50 ± 2.92	0.59 ± 0.43*▲

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 DHI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	DHI 评分			
			躯体评分	情绪评分	功能评分	DHI 总分
对照	60	治疗前	18.43 ± 2.78	26.73 ± 3.45	21.40 ± 4.59	66.57 ± 5.73
		治疗后	7.93 ± 1.98*	12.83 ± 2.42*	8.30 ± 2.26*	29.07 ± 4.04*
治疗	60	治疗前	17.83 ± 2.84	27.53 ± 4.12	20.40 ± 3.66	65.77 ± 7.07
		治疗后	6.77 ± 2.02*▲	8.13 ± 2.52*▲	8.27 ± 2.84*▲	23.17 ± 4.99*▲

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 两组椎基底动脉平均血流速度比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on mean velocity of vertebrobasilar blood flow between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	LVA 平均血流速度/(cm·s ⁻¹)		RVA 平均血流速度/(cm·s ⁻¹)		BA 平均血流速度/(cm·s ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	48.22±5.72	42.68±5.90*	47.88±5.81	42.83±5.69*	53.45±8.95	48.45±7.33*
治疗	60	48.27±8.75	39.50±4.79*▲	48.18±8.75	39.37±5.30*▲	53.37±10.18	43.75±6.85*▲

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 不良反应发生情况

两组均未发生严重不良反应, 两组主要发生的不良反应为嗜睡、疲倦、反酸、恶心、失眠等, 与口服氟桂利嗪胶囊相关, 这些反应症状均为轻中度, 未影响患者生活及治疗过程, 均为采取措施, 多数患者治疗中自行缓解, 少数患者治疗结束后缓解。其中对照组患者发生嗜睡 6 例、疲倦 3 例、反酸 3 例、恶心 1 例、失眠 1 例, 治疗组患者发生嗜睡 6 例、疲倦 2 例、反酸 3 例、恶心 3 例, 两组不良反应比率比较差异无统计学意义。

3 讨论

前庭性偏头痛是自发性复发性眩晕的主要病因之一, 其临床发病率仅低于良性阵发性位置性眩晕^[7], Bárány 协会和国际头痛学会于 2012 年首次明确该疾病的诊断标准^[8], 该诊断标准已被 2018 版国际头痛疾病诊断分类采用^[9], 国内也于同年推出相关诊疗标准的专家共识^[3]。该疾病发作时以前庭症状为主, 患者可经历自身运动错觉、视物旋转或漂浮错觉等单种或多种病症表现, 发病时可合并或不合并偏头痛症状, 眩晕与偏头痛发病先后顺序也不固定^[10]。通常情况下, 多数患者既往有偏头痛病史, 患者首次发作眩晕多在偏头痛发病逐渐减轻之后, 并变为影响患者生活质量的主要因素。该疾病发病机制目前尚在探索中, 既往学者认为其发病基础主要为血管钙离子通路功能异常诱发的血管流速改变, 继而出现阵发大脑皮层扩布抑制后出现相关前庭性症状^[11]。氟桂利嗪是一种选择性血管钙离子通道阻滞剂, 已广泛应用于多种头痛及眩晕疾病预防治疗, 其可有效透过血脑屏障选择性作用于血管平滑肌, 有效抑制 5-羟色胺的释放, 降低钙离子内流而缓解血管痉挛, 保护血管内皮细胞, 阻滞脑干前庭核活化减少眩晕发作; 同时扩增耳蜗血流量, 改善前庭器的有效供血^[12]。既往研究已证实其治疗前庭性偏头痛较单纯生活行为干预具有更好的临床疗

效, 但其单独用药在降低眩晕发作强度及减少持续时间等方面作用有限, 有待于进一步优化治疗^[13]。

眩晕作为一种主观症状尚缺少客观观察方法, 目前主流观点仍是借鉴心理学评价方法, 采用问卷和量表对症状进行量化, 因而量表是临床研究最为有效的手段和工具。DHI 量表自 1990 年由美国耳鼻喉学科正式发表以来, 已广泛用于评价眩晕患者的生活质量和治疗效果, 并被许多非英语系国家医学界翻译及采纳, 是目前眩晕疾病临床研究中主要的评价方法^[5]。该量表由 3 部分组成, 可整体评估眩晕对病患躯体、心理及生活等方面的负面影响, 较为全面的对眩晕患者主观症状进行客观评价, 该量表已被指南推荐应用于前庭性偏头痛的诊疗。本研究选用 DHI 量表中国大陆地区中文翻译版作为评价方法, 该版本结合语言习惯及文化背景对原版进行翻译, 更便于我国眩晕相关疾病研究者使用^[14], 既往研究证明该版本于原版相较具有良好可靠信度和内部一致性, 对不同年龄段患者均具有良好的评估效果, 是针对眩晕疾病的成熟、有效评估工具^[15]。

中医学认为前庭性偏头痛应属于“眩晕”病范畴, 其病机多为肝阳上亢、气血失调。天舒胶囊源于宋代《圣济总录》的大芎丸, 由天麻、川芎两味药物组成, 具有平肝潜阳、调和气血的功效, 目前已广泛应用于多种头痛类疾病。既往研究表明天舒胶囊可以通过内皮依赖途径或非内皮依赖途径诱导血管舒张, 调节钾钙离子通道改善微循环炎症反应^[16]; 还有研究显示药物可通过抑制脑组织中单氧化酶水平, 上调 5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素表达, 起到对抗抑郁症的效果^[17]。临床研究显示天舒胶囊可以改善偏头痛患者血管痉挛, 降低椎基底动脉血流速度^[18]; 一项我国的多中心随机对照研究显示, 该药较安慰剂相比可显著降低偏头痛的发病频率和发病程度, 对偏头痛具有良好的治疗作用, 但对前庭性偏头痛治疗的临床证据较有限^[19]。本研

究在既往研究基础上, 选用天舒胶囊联合氟桂利嗪治疗前庭性偏头痛取得了良好效果, 联合用药可显著减少眩晕发作程度、频率, 有效改善患者生活质量, 尤其在躯体及情感方面更为明显, 具有更好的愈显率, 结合相关检查表明其作用机制可能与降低患者椎基底动脉血流速度相关, 为今后中西医结合治疗前庭性偏头痛提供临床证据基础。

总之, 天舒胶囊联合氟桂利嗪治疗前庭性偏头痛具有较好的临床疗效, 安全可靠, 值得临床推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yollu U, Uluduz D U, Yilmaz M, *et al.* Vestibular migraine screening in a migraine-diagnosed patient population, and assessment of vestibulocochlear function [J]. *Clin Otolaryngol*, 2017, 42(2): 225-233.
- [2] Cho S J, Kim B K, Kim B S, *et al.* Vestibular migraine in multicenter neurology clinics according to the appendix criteria in the third beta edition of the International Classification of Headache Disorders [J]. *Cephalalgia*, 2016, 36(5): 454-462.
- [3] 中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍学组, 中国医药教育协会眩晕专业委员会, 中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会. 前庭性偏头痛诊治专家共识(2018) [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(7): 481-488.
- [4] 贾敏, 鲁喆, 张允岭, 等. 口服中成药治疗偏头痛的网状 Meta 分析 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(21): 5068-5082.
- [5] Salmito M C, Duarte J A, Morganti L G, *et al.* Prophylactic treatment of vestibular migraine [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2017, 83(4): 404-410.
- [6] Jacobson G P, Newman C W. The development of the dizziness handicap inventory [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1990, 116(4): 424-427.
- [7] Formeister E J, Rizk H G, Kohn M A, *et al.* The epidemiology of vestibular migraine: A population-based survey study [J]. *Otol Neurotol*, 2018, 39(8): 1037-1044.
- [8] Lempert T, Olesen J, Furman J, *et al.* Vestibular migraine: diagnostic criteria [J]. *J Vestib Res*, 2012, 22(4): 167-172.
- [9] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition [J]. *Cephalalgia*, 2018, 33(9): 629-808.
- [10] Radtke A, von Brevern M, Neuhauser H, *et al.* Vestibular migraine: long-term follow-up of clinical symptoms and vestibulo-cochlear findings [J]. *Neurol*, 2012, 79(15): 1607-14.
- [11] 蒋子栋. 关注前庭性偏头痛 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(5): 321-323.
- [12] Ye Q, Yan L Y, Xue L J, *et al.* Flunarizine blocks voltage-gated Na(+) and Ca(2+) currents in cultured rat cortical neurons: A possible locus of action in the prevention of migraine [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 487(3): 394-399.
- [13] 袁庆, 刘得龙, 余力生, 等. 氟桂利嗪预防性治疗前庭性偏头痛眩晕发作的前瞻性随机对照研究 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(10): 805-810.
- [14] 张祎, 刘博, 王拥军, 等. 头晕评价量表中文版信度和效度分析 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(9): 738-743.
- [15] 丁雷, 刘畅, 王嘉玺, 等. 眩晕残障程度评定量表(中文版)的评价 [J]. *中华耳科学杂志*, 2013, 11(2): 228-230.
- [16] Chen C, Guo C, Gao J, *et al.* Vasorelaxant and antihypertensive effects of Tianshu Capsule on rats: An *in vitro* and *in vivo* approach [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 188-197.
- [17] Sun X, Zhu F, Zhou J, *et al.* Anti-migraine and anti-depression activities of Tianshu capsule by mediating monoamine oxidase [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100: 275-281.
- [18] 杨志华, 程新峰. 天舒胶囊联合盐酸氟桂利嗪对偏头痛患者脑血流动力学的影响观察 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(16): 2392-2394.
- [19] Yu S, Ran Y, Xiao W, *et al.* Treatment of migraines with Tianshu capsule: A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 370.

[责任编辑 金玉洁]