

头痛宁胶囊联合利扎曲普坦治疗偏头痛的临床研究

赵新春¹, 邢效如¹, 台立稳²

1. 中国人民解放军第二五四医院 神经内科, 天津 300142

2. 河北医科大学第二医院 神经内科, 河北 石家庄 050000

摘要: **目的** 探讨头痛宁胶囊联合利扎曲普坦治疗偏头痛的临床效果和安全性。**方法** 选取2013年3月—2017年3月在中国人民解放军第二五四医院就诊的偏头痛患者91例, 随机分成对照组(45例)和治疗组(46例)。对照组患者口服苯甲酸利扎曲普坦片, 2片/次, 1次/d; 治疗组患者在对照组基础上口服头痛宁胶囊, 3片/次, 3次/d。两组患者均连续治疗20 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者头痛症状和程度及视觉模拟疼痛评分(VAS), 5-羟色胺(5-HT)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和溶血磷脂酸(LPA)水平及不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为80.00%、95.65%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的头痛发作次数、头痛持续时间及VAS评分均显著降低($P < 0.05$), 且治疗后治疗组上述指标比对照组降低更明显($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者5-HT水平显著升高($P < 0.05$), MMP-9及LPA水平均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组5-HT、MMP-9和LPA治疗后水平明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组不良反应发生率为4.35%, 显著低于对照组的20.00%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 头痛宁胶囊联合苯甲酸利扎曲普坦片治疗偏头痛临床效果好, 安全性高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 头痛宁胶囊; 苯甲酸利扎曲普坦片; 偏头痛; 5-羟色胺; 视觉模拟疼痛评分; 基质金属蛋白酶-9; 溶血磷脂酸

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)09-2227-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.015

Clinical study on Toutongning Capsules combined with rizatriptan in treatment of migraine

ZHAO Xin-chun¹, XING Xiao-ru¹, TAI Li-wen²

1. Department of Internal Medicine-Neurology, PLA 254 Hospital, Tianjin, 300142, China

2. Department of Internal Medicine-Neurology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy and safety of Toutongning Capsules combined with rizatriptan in treatment of migraine. **Methods** Patients (91 cases) with migraine in PLA 254 Hospital from March 2013 to March 2017 were randomly divided into control (45 cases) and treatment (46 cases) groups. Patients in the control group were administered with Rizatriptan Benzoate Tablets, 2 tablets/time, once daily. Patients in the treatment group were administered with Toutongning Capsules on the basis of the control group, 3 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 20 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the VAS scores, 5-HT, MMP-9 and LPA levels and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 80.00% and 95.65% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the headache attack frequency, headache duration and VAS scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indicators in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the 5-HT levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), MMP-9 and LPA levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and the 5-HT, MMP-9 and LPA levels in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions rate in the treatment group was 4.35%, which was significantly lower than 20.00% in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Toutongning Capsules combined with rizatriptan has good clinical efficacy and safety in treatment of migraine, which has a certain clinical application value.

Key words: Toutongning Capsules; Rizatriptan Benzoate Tablets; migraine; VAS; 5-HT; MMP-9; LPA

收稿日期: 2018-04-19

作者简介: 赵新春(1982—), 主治医师, 硕士, 主要从事神经内科工作。E-mail: 18630989046@163.com

偏头痛是一种发病机制复杂, 发病因素多样的神经血管性疾病, 研究认为其与头颅部外伤、精神层次的压力、睡眠不足以及内分泌系统失常等因素均有密切的联系^[1]。偏头痛发病期间对患者的生活、学习等均可造成严重影响, 更有甚者可导致头痛剧烈、四肢瘫痪等严重后果, 因此世界卫生组织已将其纳入功能性残疾。由于该病病因复杂, 无特效治疗手段, 临床上依然以药物控制患者的发病频率和持续时间为主^[2]。苯甲酸利扎曲普坦片是临床上治疗偏头痛的主要药物, 具有快速解除患者头痛的药理作用, 对偏头痛的治疗药效显著^[3]。头痛宁胶囊是一种临床常用的中成药制剂, 中医临床认为其具有熄风涤痰、逐瘀止痛的功效, 临床上主要用于偏头痛患者的辅助治疗^[4]。本研究将头痛宁胶囊与苯甲酸利扎曲普坦片联合应用于偏头痛患者的治疗, 取得了较好的临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取中国人民解放军第二五四医院神经内科于2013年3月—2017年3月收治的91例偏头痛患者为研究对象, 所有患者入组之前均在中国人民解放军第二五四医院伦理委员会的监督下自愿签订知情同意书, 并且均符合《中国偏头痛防治指南》中对偏头痛的诊断标准^[5]。其中男37例, 女54例; 年龄22~56岁, 平均年龄 (35.88 ± 7.05) 岁, 病程1~11年, 平均病程 (5.38 ± 1.75) 年。

1.2 药物

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120803、140603、160409; 头痛宁胶囊由陕西步长制药有限公司生产, 规格0.4 g/粒, 产品批号120302、140401、160605。

1.3 分组及治疗方法

随机将91例患者分成对照组(45例)和治疗组(46例), 其中对照组男18例, 女27例, 平均年龄 (35.67 ± 7.15) 岁, 平均病程 (5.31 ± 1.78) 年; 治疗组男19例, 女27例, 平均年龄 (36.03 ± 6.97) 岁, 平均病程 (5.47 ± 1.65) 年。两组患者在性别、年龄等一般资料方面相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, 2片/次, 1次/d; 治疗组患者在对照组基础上口服头痛宁胶囊, 3片/次, 3次/d。两组患者均连续治疗20 d后对各项临床指标进行评价。

1.4 疗效评价标准^[6]

临床治愈: 患者头痛引发的各种临床症状均完全消失, 且在治疗后的1个月内未见复发; 显效: 患者头痛引发的各种临床症状均显著性改善, 且治疗后患者头痛评分较治疗前减少70%以上; 有效: 患者头痛引发的各种临床症状均有所好转, 且治疗后患者头痛评分较治疗前减少50%以上; 无效: 患者头痛引发的各种临床症状均无明显改善或较治疗前加重, 且治疗后患者头痛评分较治疗前减少在20%以内或增加。

总有效率 = (临床治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 头痛发作次数和持续时间 采用问询的方式对患者治疗前的头痛发作次数和持续时间进行调查, 治疗后数据由研究人员每日统计并记录, 然后汇总分析。

1.5.2 视觉模拟疼痛评分(VAS)^[7] 采用VAS法对两组患者治疗前后的头痛评分进行检测, 该评分总分0~10分, 分数越高则表明疼痛程度越严重。

1.5.3 5-羟色胺(5-HT)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)以及溶血磷脂酸(LPA)水平 采用酶联免疫吸附法, 使用相应试剂盒分别对两组患者治疗前后的5-HT、MMP-9以及LPA水平进行检测。

1.6 不良反应观察

对治疗期间两组患者的药物不良反应进行观察、记录并统计分析。

1.7 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件进行处理, 两组患者治疗前后头痛发作次数和持续时间、VAS评分、5-HT、MMP-9以及LPA水平等均采用 t 检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率和不良反应发生率之间的对比采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床效果比较

治疗后, 对照组临床治愈19例, 显效10例, 有效7例, 无效9例, 总有效率为80.00%; 治疗组临床治愈21例, 显效12例, 有效11例, 无效2例, 总有效率为95.65%, 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 两组患者头痛症状和程度及VAS评分比较

治疗后, 两组患者的头痛发作次数、头痛持续时间及VAS评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组

上述指标比对照组降低更明显,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者 5-HT、MMP-9 和 LPA 水平比较

治疗后,两组患者 5-HT 水平显著升高, MMP-9 及 LPA 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗组 5-HT、MMP-9 和 LPA 治疗后水平明显优于对照组,两组比较差异

具有统计学意义 ($P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间两组患者均出现一些轻微药物不良反应,停药或减少药量后均消失,其中治疗组患者临床药物不良反应发生率为 4.35%,对照组患者临床药物不良反应发生率为 20.00%,两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表4。

表1 两组临床效果比较

Table 1 Comparison on clinical effects between the two groups

组别	n/例	临床治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	19	10	7	9	80.00
治疗	46	21	12	11	2	95.65*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组头痛症状和程度比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	头痛发作次数/(次·月 ⁻¹)		头痛持续时间/h		VAS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	4.76±1.41	2.63±0.74*	3.77±0.78	2.03±0.43*	7.76±1.60	3.76±0.98*
治疗	46	4.87±1.36	1.54±0.56* [▲]	3.84±0.74	1.32±0.35* [▲]	7.84±1.57	2.15±0.76* [▲]

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 5-HT、MMP-9 和 LPA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on 5-HT, MMP-9, and LPA levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	5-HT/(pg·L ⁻¹)		MMP-9/(μg·L ⁻¹)		LPA/(μmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	107.16±15.24	142.76±17.59*	258.37±32.66	149.52±24.67*	4.28±0.91	2.93±0.74*
治疗	46	106.87±15.37	168.97±21.34* [▲]	263.76±31.57	119.57±22.57* [▲]	4.35±0.85	2.08±0.63* [▲]

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 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心、呕吐/例	心悸/例	呼吸困难/例	脸部潮红/例	视力模糊/例	发生率/%
对照	45	3	2	2	1	1	20.00
治疗	46	1	1	0	0	0	4.35*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

随着社会发展与工作压力的加大,我国公民偏头痛的患病率与日俱增,有研究统计数据显示我国偏头痛发病率 5%~10%,且女性多于男性^[8]。该病情反复、容易复发,对患者的生活质量以及工作

学习能力均有显著影响,对患者及家庭均可造成一定的影响。苯甲酸利扎曲普坦片是新 1 代曲普坦类药物,其作用机制主要与其是 5-羟色胺受体激动剂有关,它不但可以调节颅内血管的扩张与收缩,而且可通过抑制神经肽释放来减轻患者大脑皮层的疼

痛信号,减轻患者痛苦^[9]。另外该药物可快速达到最高血药浓度,半衰期短,因此可高效、低毒的治疗偏头痛患者。头痛宁胶囊是一种由土茯苓、天麻、制何首乌、当归、防风、全蝎等制成的中成药,可通过对 5-HT、降钙素原相关肽、血浆内皮素、 β -内啡肽等多种血管活性物质进行调节来治疗偏头痛,在治疗和预防偏头痛方面均有显著效果^[10]。

本研究过程顺利,未出现走失、失访病例。结果显示采用头痛宁胶囊联合苯甲酸利扎曲普坦片治疗的治疗组临床有效率要显著高于单独采用苯甲酸利扎曲普坦片进行治疗的对照组患者($P<0.05$),说明头痛宁胶囊与苯甲酸利扎曲普坦片的联用可显著提升苯甲酸利扎曲普坦片单独治疗偏头痛的临床效果,在应用上起到了协同增效、互相辅助的药理作用。另外本研究结果显示联合用药患者的头痛发作次数和头痛平均持续时间均显著优于单独采用苯甲酸利扎曲普坦片进行治疗的对照组患者,说明头痛宁胶囊可以在苯甲酸利扎曲普坦片治疗偏头痛的基础上显著减轻患者头痛症状和发病频率,在提升患者治疗依从性等方面均起到了积极作用。

5-羟色胺是一种与偏头痛关系密切的神经递质,这一研究结论也为偏头痛神经递质学说奠定了基础,该研究认为通常大部分 5-HT 储藏在血小板内,偏头痛发作后 5-HT 从血小板内释放引起颅内血管收缩,同时 5-HT 代谢后浓度下降,颅内血管又随之扩张,如此便可造成血管扩张性头痛^[11]。MMP-9 是基质金属蛋白酶家族中的一种,研究发现偏头痛患者发作期可导致 MMP-9 水平的上升,这可能是偏头痛潜在的发作机制,对于偏头痛治疗效果和预后均有一定的预判作用^[12]。LPA 是一种与血小板活化显著相关的甘油磷脂,其水平检测在国外可作为偏头痛患者发病的预警指标,对早期防治偏头痛有一定的作用^[13]。本研究结果发现,采用头痛宁胶囊联合苯甲酸利扎曲普坦片治疗的治疗组患者治疗后的 MMP-9、LPA 水平均显著降低,而 5-HT 水平显著升高,与对照组相比均具有显著差异($P<0.05$),说明两种药物的联用不但可在临床表征上发挥协同增效作用,且在分子水平也显示出高效的治

疗作用,对患者的预后具有积极作用。两组患者治疗期间也出现了一些轻微的药物不良反应,其中治疗组患者药物不良反应显著低于对照组患者($P<0.05$),说明头痛宁胶囊与苯甲酸利扎曲普坦片的联用可减轻苯甲酸利扎曲普坦片单独治疗偏头痛的副作用,安全性好。

综上所述,头痛宁胶囊联合苯甲酸利扎曲普坦片治疗偏头痛临床效果好,安全性高,值得临床上推广应用。

参考文献

- [1] 叶小菊,胡兴越.偏头痛发病机制的研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2005,32(3):280-283.
- [2] 陈晨,王晓平.对偏头痛临床现状的一些思考[J].世界临床药物,2013,34(7):385-388.
- [3] 郁萱.苯甲酸利扎曲普坦[J].齐鲁药事,2006,25(8):509.
- [4] 聂西周,杜霞,张瑞瑞,等.基于系统药理学方法研究头痛宁胶囊治疗偏头痛的 TNF 机制[J].中国中药杂志,2017,42(3):548-554.
- [5] 中华医学会疼痛学分会头痛学组.中国偏头痛防治指南[J].中国疼痛医学杂志,2016,22(10):721-727.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 商红,张石革.5-HT_{1B/1D}受体激动剂的进展与在抗偏头痛的临床应用[J].中国医药导刊,2003,5(5):351-353.
- [10] 王昱花,牛争平.头痛宁胶囊在偏头痛治疗中的研究进展[J].中国现代医药杂志,2017,19(11):102-105.
- [11] 裴培,刘璐,赵洛鹏,等.5-HT 能神经通路参与偏头痛的机制研究进展[J].中国现代应用药学,2016,33(4):497-501.
- [12] 王明霞.不同时期和不同亚型偏头痛患者血清基质金属蛋白酶-9 水平的临床研究[J].临床和实验医学杂志,2015,14(9):728-730.
- [13] 宋叶华,牛建平,李妙端,等.偏头痛患者与血浆溶血磷脂酸及内皮素-1 的相关性研究进展[J].海峡药学,2014,26(3):96-98.