

• 临床研究 •

川芎清脑颗粒联合硫酸软骨素治疗偏头痛的临床研究

王建峰, 王 婉, 张晨红*

陕西省核工业二一五医院 神经内科, 陕西 咸阳 712000

摘要: **目的** 探讨川芎清脑颗粒联合硫酸软骨素治疗偏头痛的临床疗效。**方法** 选取2017年3月—2018年3月在陕西省核工业二一五医院治疗的偏头痛患者76例,根据用药的差别分为对照组(38例)和治疗组(38例)。对照组口服硫酸软骨素钠片,0.6 g/次,3次/d;治疗组在对照组基础上口服川芎清脑颗粒,10 g/次,3次/d。两组患者均治疗4周。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者临床症状评分、血清学指标和脑血流情况。**结果** 治疗后,对照组临床有效率为81.58%,显著低于治疗组的97.37%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组头痛发作次数、头痛发作持续时间和头痛发作程度评分均明显降低($P < 0.05$),且治疗组患者临床症状评分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清高敏C反应蛋白(hs-CRP)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管内皮生长因子(VEGF)和溶血磷脂酸(LPA)水平均显著降低($P < 0.05$),且治疗后治疗组这些血清学指标明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者大脑前动脉(ACA)、大脑中动脉(MCA)、大脑后动脉(PCA)、基底动脉(BA)、椎动脉(VA)的平均血流速度(V_m)均显著降低($P < 0.05$),且治疗后治疗组脑血流情况明显优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 川芎清脑颗粒联合硫酸软骨素治疗偏头痛可有效改善患者临床症状,降低血清hs-CRP、MMP-9、VEGF、LPA水平,有利于脑血流速度改善。

关键词: 川芎清脑颗粒;硫酸软骨素钠片;偏头痛;基质金属蛋白酶-9;血管内皮生长因子;溶血磷脂酸

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)10-2487-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.004

Clinical study on Chuanxiong Qiangnao Granules combined with chondroitin sulfate in treatment of migraine

WANG Jian-feng, WANG Wan, ZHANG Chen-hong

Department of Internal Medicine-Neurology, No.215 Hospital of Shaanxi Nuclear Industry, Xianyang 712000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Chuanxiong Qiangnao Granules combined with chondroitin sulfate in treatment of migraine. **Methods** Patients (76 cases) with migraine in No.215 Hospital of Shaanxi Nuclear Industry from March 2017 to March 2018 were divided into control (38 cases) and treatment (38 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Chondroitin Sulfate Sodium Tablets, 0.6 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Chuanxiong Qiangnao Granules on the basis of the control group, 10 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the clinical symptoms scores, the serological indexes, the change of cerebral blood flow in two groups before and after treatment was compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 81.58%, which was significantly lower than 97.37% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the headache attack frequency, duration of headache attack and headache severity scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the clinical symptoms scores in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum hs-CRP, MMP-9, VEGF, and LPA levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serological indexes in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the average flow velocity of ACA, MCA, PCA, BA, and VA in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and the change of cerebral blood flow in the treatment group after

收稿日期: 2018-05-11

作者简介: 王建峰(1976—), 本科, 副主任医师, 研究方向为脑血管病和神经感染性疾病。E-mail: wj2152005@163.com

*通信作者 张晨红(1976—), 本科, 副主任医师。E-mail: 851942972@qq.com

treatment was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Chuanxiong Qingnao Granules combined with chondroitin sulfate in treatment of migraine can effectively improve the clinical symptoms and reduce the serum level of hs-CRP, MMP-9, VEGF and LPA, which is beneficial to the improvement of cerebral blood flow velocity.

Key words: Chuanxiong Qingnao Granules; Chondroitin Sulfate Sodium Tablets; migraine; MMP-9; VEGF; LPA; cerebral blood flow

偏头痛是一种慢性、反复发作的神经血管性疾病, 顽固难愈, 多发生于中青年人群, 临床上以一侧或两侧血管搏动性疼痛为主要表现, 严重影响人们的生活和工作^[1]。因此, 寻找积极有效治疗措施是极为重要的。硫酸软骨素具有促进血管扩张、抗炎、镇静、镇痛等作用^[2]。川芎清脑颗粒具有祛风胜湿、活血止痛等功效^[3]。因此, 本研究对偏头痛患者采用川芎清脑颗粒联合硫酸软骨素片进行治疗, 获得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2017 年 3 月—2018 年 3 月在陕西省核工业二一五医院进行诊治的 76 例偏头痛患者为研究对象, 均符合偏头痛诊断标准^[4], 且取得知情同意。其中男 32 例, 女 44 例; 年龄 18~46 岁, 平均年龄 (32.47 ± 1.53) 岁; 病程 1~15 年, 平均病程 (4.86 ± 1.72) 年。

排除标准: 因颅内感染、肿瘤、颅脑损伤等所致头痛者; 伴有肝肾功能障碍者; 其他类型头痛; 妊娠及哺乳期女性; 近 4 周经过系统治疗者; 伴有脑血管疾病者; 对本研究药物过敏者; 不配合治疗或伴有精神疾病者; 未获得知情同意者。

1.2 药物

硫酸软骨素钠片由山东博士伦福瑞达制药有限公司生产, 规格 0.2 g/片, 产品批号 170205; 川芎清脑颗粒由济川药业集团有限公司生产, 规格 10 g/袋, 产品批号 170214。

1.3 分组及治疗方法

根据用药的差别分为对照组 (38 例) 和治疗组 (38 例), 其中对照组男 17 例, 女 21 例; 年龄 18~45 岁, 平均年龄 (32.38 ± 1.47) 岁; 病程 1~14 年, 平均病程 (4.75 ± 1.69) 年。治疗组男 15 例, 女 23 例; 年龄 18~46 岁, 平均年龄 (32.56 ± 1.58) 岁; 病程 1~15 年, 平均病程 (4.92 ± 1.77) 年。两组患者一般临床资料间比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组口服硫酸软骨素钠片, 0.6 g/次, 3 次/d; 治疗组在对照组基础上口服川芎清脑颗粒, 10 g/次,

3 次/d。两组患者均治疗 4 周。

1.4 疗效评价标准^[5]

控制: 治疗后无发作性偏头痛症状, 停药 1 月不发病; 显效: 治疗后头痛发作程度积分减少 50%以上; 有效: 治疗后头痛发作程度积分减少 20%~50%; 无效: 治疗后头痛发作程度积分减少 20%以下。

有效率 = (控制 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

比较两组治疗前后头痛发作次数、头痛发作持续时间和头痛发作程度评分^[6]。采取视觉模拟评分法 (VAS) 评价头痛程度, 总分 10 分, 0 分表示无痛, 10 分表示疼痛剧烈, 无法忍受, 得分越高表明疼痛越重。采用 ELISA 法检测高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、血管内皮生长因子 (VEGF)、溶血磷脂酸 (LPA) 水平。检查颅脑多普勒超声, 比较两组治疗前后大脑前动脉 (ACA)、大脑中动脉 (MCA)、大脑后动脉 (PCA)、基底动脉 (BA)、椎动脉 (VA) 的平均血流速度 (V_m) 变化情况。

1.6 不良反应

对治疗期间药物相关胸闷、恶心、牙龈少量出血等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件分析数据, 两组治前后头痛发作次数、头痛发作持续时间、头痛发作程度评分, 血清 hs-CRP、MMP-9、VEGF、LPA, 脑血流速度的比较采用 t 检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组控制 11 例, 显效 17 例, 有效 3 例, 无效 7 例, 临床总有效率为 81.58%; 治疗组控制 19 例, 显效 14 例, 有效 4 例, 无效 1 例, 临床总有效率为 97.37%, 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 两组临床症状比较

治疗后, 两组头痛发作次数、头痛发作持续时间和头痛发作程度评分均明显降低, 同组治疗前后

比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组患者头痛发作次数、头痛发作持续时间和头痛发作程度评分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 hs-CRP、MMP-9、VEGF 和 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 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组这些血

清学指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表3。

2.4 两组脑血流情况比较

治疗后, 两组患者 ACA、MCA、PCA、BA、VA 的平均血流速度均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组脑血流情况明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表4。

表1 两组临床效果比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	38	11	17	3	7	81.58
治疗	38	19	14	4	1	97.37*

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	头痛发作次数/(次·4周 ⁻¹)	头痛发作持续时间/h	头痛发作程度评分
对照	38	治疗前	4.76±0.38	3.85±0.43	6.57±1.27
		治疗后	2.57±0.14*	2.69±0.15*	3.38±0.19*
治疗	38	治疗前	4.79±0.35	3.87±0.46	6.54±1.25
		治疗后	1.12±0.08* [▲]	1.23±0.12* [▲]	1.34±0.15* [▲]

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	LPA/(μmol·L ⁻¹)	MMP-9/(μg·L ⁻¹)	VEGF/(pg·mL ⁻¹)
对照	38	治疗前	5.98±1.76	4.45±0.32	248.82±52.41	1 681.53±38.42
		治疗后	3.47±0.23*	2.90±0.16*	179.43±14.76*	894.73±25.63*
治疗	38	治疗前	5.96±1.73	4.47±0.38	248.85±52.39	1 681.45±38.36
		治疗后	1.35±0.18* [▲]	1.26±0.13* [▲]	105.37±14.65* [▲]	735.76±24.58* [▲]

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 两组脑血流变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	平均血流速度/(cm·s ⁻¹)				
			ACA	MCA	PCA	BA	VA
对照	38	治疗前	67.28±6.45	83.52±8.65	59.32±4.32	50.87±8.56	51.27±6.61
		治疗后	56.94±4.63*	58.74±3.53*	51.82±1.45*	37.58±4.81*	43.95±3.63*
治疗	38	治疗前	67.31±6.48	83.57±8.62	59.38±4.36	50.83±8.54	51.24±6.58
		治疗后	35.83±4.58* [▲]	42.63±3.47* [▲]	41.46±1.37* [▲]	28.65±4.76* [▲]	36.42±3.54* [▲]

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 不良反应比较

两组治疗期间均无胸闷、恶心、牙龈少量出血等药物不良反应发生。

3 讨论

偏头痛是神经内科的常见疾病,临床上以间歇性发生单侧或双侧头痛为主要特征,目前发病机制尚不明确,可能与遗传、内分泌、精神状态及饮食等因素有关,该病具有病程长、疼痛剧烈、顽固难愈等特点,严重影响患者日常工作及生活^[7]。

硫酸软骨素钠片具有抑制磷酸二酯酶活性的作用,促进机体内 cAMP 含量增加,进而抑制血小板聚集,促进血管扩张,并且还具有抗炎、镇静、镇痛等作用^[2]。中医学认为偏头痛属于“厥头痛”“头风”等范畴,常因络脉瘀阻所致,临床对其治疗多给予活血祛瘀、通络止痛等^[8]。川芎清脑颗粒是由川芎、独活、细辛、黄芩、防风、菊花、麦冬、蔓荆子、当归、白芷、姜活、苍术及甘草等制成的中药制剂,具有祛风胜湿、活血止痛的功效^[3]。

目前偏头痛发病机制虽不明确,但医学界高度认可的神经源性炎症理论,认为与该病的发生和发展有着密切关系^[9]。MMP-9 属于基质金属蛋白酶的一种,病理状态下可促进其表达,从而破坏神经炎症反应链,促进偏头痛发生^[10]。hs-CRP 是一种急性时相反应蛋白,是具有免疫调节的炎症指标,临床常用于判断机体炎症反应情况^[11]。VEGF 是一种血管生长因子,并可促进血管通透性,有研究指出,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,促使血管通透性增加,从而参与偏头痛发生^[12]。LPA 是多种活性脂代谢中间产物,是血栓形成的早期标记物,其水平增加可引起机体内凝血功能发生障碍,进而导致偏头痛发生^[13]。本研究中,治疗后两组血清 hs-CRP、MMP-9、VEGF、LPA 水平均显著降低,且治疗组降低更明显($P<0.05$)。说明川芎清脑颗粒联合硫酸软骨素钠片可有效改善患者机体内细胞因子水平。此外,治疗后,对照组有效率为 81.58%,显著低于治疗组的 97.37%($P<0.05$)。治疗后,两组头痛发作次数、头痛发作持续时间、头痛发作程度评分均明显改善,且治疗

组改善更明显($P<0.05$)。治疗后,两组 ACA、MCA、PCA、BA、VA 平均血流速度均显著降低,且治疗组降低程度明显低于对照组($P<0.05$)。说明川芎清脑颗粒联合硫酸软骨素钠片治疗偏头痛效果明确。

综上所述,川芎清脑颗粒联合硫酸软骨素钠片治疗偏头痛可有效改善患者临床症状,降低血清 hs-CRP、MMP-9、VEGF、LPA 水平,有利于脑血流速度改善,具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 杨期东. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 206-207.
- [2] 刘武. 硫酸软骨素药理作用研究进展 [J]. 中国药业, 2008, 17(8): 64-66.
- [3] 黎明全, 艾春玲, 张杰文, 等. 川芎清脑颗粒治疗偏头痛(风湿蒙蔽, 瘀血阻滞证)的临床观察 [J]. 世界中医药, 2017, 12(1): 71-75.
- [4] 刘春梅. 偏头痛的国际分类、诊断标准、发病机制与防治研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2010, 9(12): 953-955.
- [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] 头面痛学组. 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.
- [7] 吴敏, 陈美娟. 偏头痛发病机制的研究进展 [J]. 四川生理科学杂志, 2007, 29(4): 173-176.
- [8] 马越, 顾锡镇. 偏头痛的中医分证论治及用药 [J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26(2): 204-205.
- [9] 董兰真, 蒲圣雄, 周冀英. 偏头痛与神经源性炎症的研究进展 [J]. 重庆医学, 2015, 44(8): 1126-1128.
- [10] Rybakowski J K, Remlinger-Molenda A, Czech-Kucharska A, et al. Increased serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in young patients during bipolar depression [J]. *J Affect Disord*, 2013, 146(2): 286-289.
- [11] 王鹏飞. 偏头痛患者血清 hs-CRP 及 HCY 的测定及偏头痛发病机制的探讨 [D]. 太原: 山西医科大学, 2017.
- [12] 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.
- [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.