

丹珍头痛胶囊治疗偏头痛疗效的 Meta 分析

李薇薇, 李惠勉*, 高晨皓, 陆政日, 孟 云

郑州大学第二临床学院, 河南 郑州 450014

摘要: **目的** 评价丹珍头痛胶囊治疗偏头痛的疗效及安全性。**方法** 检索中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、万方数据库和 Pubmed 数据库有关丹珍头痛胶囊治疗偏头痛的随机对照试验 (RCTs), 采用 Modified Jadad 评分量表对纳入文献进行质量评价, 应用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。**结果** 最终纳入 9 篇 RCTs, 共 891 例患者。Meta 分析结果显示, 丹珍头痛胶囊治疗偏头痛的总有效率高于西药组 [$RR=1.26$, $95\%CI$ (1.19, 1.35)], 差异有统计学意义 ($P<0.001$)。亚组分析显示, 单纯应用丹珍头痛胶囊比单纯使用常规西药总有效率更高 [$RR=1.28$, $95\%CI$ (1.19, 1.39), $P<0.001$], 在常规西药基础上加用丹珍头痛胶囊可提高治疗的总有效率 [$RR=1.22$, $95\%CI$ (1.10, 1.36), $P=0.0003$], 丹珍头痛胶囊治疗偏头痛总有效率高于盐酸氟桂利嗪 [$RR=1.26$, $95\%CI$ (1.17, 1.34), $P<0.001$] 和加巴喷丁 [$RR=1.32$, $95\%CI$ (1.10, 1.57), $P=0.002$], 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。丹珍头痛胶囊组未见严重不良反应。**结论** 丹珍头痛胶囊治疗偏头痛的疗效可能优于常规西药, 在常规西药基础上联合丹珍头痛胶囊可提高疗效。为提高结论的可靠性, 尚需更多高质量、多中心、大样本的 RCTs。

关键词: 偏头痛; 丹珍头痛胶囊; 盐酸氟桂利嗪; 加巴喷丁; Meta 分析

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 01-0152-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.01.029

Meta-analysis of Danzhen headache capsules in treatment of migraine

LI Weiwei, LI Huimian, GAO Chenhao, LU Zhengri, MENG Yun

The Second Clinical Medical College, Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Danzhen Headache Capsules in treatment of migraine. **Methods** Published randomized controlled trials (RCTs) about Danzhen Headache Capsules in treatment of migraine were identified through a systematic search through CBM, CNKI, VIP, Wanfang, and Pubmed. Quality was assessed according to the Modified Jadad scale for RCTs, and the statistical software RevMan 5.3 was used for data analysis. **Results** Nine RCTs with 891 patients were involved totally. Meta analysis results showed that the total effective rate of Danzhen Headache Capsules was significantly higher than that of ordinary western medicine group in treatment of migraine [$RR = 1.26$, $95\%CI$ (1.19, 1.35), ($P < 0.001$)]. Simple Danzhen headache capsules subgroups had a significantly higher total effective rate compared with simple ordinary western medicine subgroups [$RR = 1.28$, $95\%CI$ (1.19, 1.39), $P < 0.001$]. Danzhen Headache Capsules combined with ordinary western medicine significantly increased the total effective rate of treating migraine [$RR = 1.22$, $95\%CI$ (1.10, 1.36), $P = 0.0003$]. Danzhen Headache Capsules had a significantly higher total effective rate compared with flunarizine hydrochloride capsules [$RR = 1.26$, $95\%CI$ (1.17, 1.34), $P < 0.001$] and gabapentin [$RR = 1.32$, $95\%CI$ (1.10, 1.57), $P = 0.002$] in treatment of migraine. No serious adverse reaction was reported in the Danzhen Headache Capsules group. **Conclusion** The therapeutic effect of Danzhen Headache Capsules might better than ordinary western medicine. The combination treatment of ordinary western medicine and Danzhen Headache Capsules might improve therapeutic efficacy of patients with migraine. Moreover, this conclusion remains to be validated by high quality, multicenter and large scale RCTs.

Key words: migraine; Danzhen Headache Capsules; flunarizine hydrochloride; gabapentin; Meta-analysis

偏头痛 (migraine) 为常见的原发性头痛, 全球成人的偏头痛患病率约为 11%^[1], 而我国偏头痛

的年患病率约为 9.3%^[2]。2015 年全球疾病负担研究 (GBD) 结果表明, 按失能损失生命年 (YLDs) 计

收稿日期: 2017-07-12

第一作者: 李薇薇 (1991—), 女, 在读硕士, 研究方向为脑血管疾病。E-mail: liweiwei7987v@163.com

*通信作者: 李惠勉, 女, 主任医师, 硕士生导师。E-mail: lihuimian630308@163.com

算,偏头痛为第7位致残性疾病,严重影响患者的生活质量,且造成了沉重的经济负担^[2-3]。偏头痛还可能与脑梗死、脑出血、心血管疾病、抑郁症等存在共同患病关系^[4]。目前我国偏头痛患者的就诊率低,且仅有13.8%的偏头痛患者既往得到正确的诊断^[2],同时在偏头痛的治疗方面仍有较多不足^[4],故应提高偏头痛的正确诊断率并积极治疗以使患者最终获益。目前治疗偏头痛的常规西药(如对乙酰氨基酚、布洛芬、阿司匹林及曲坦类、麦角胺类等)在急性期控制病情方面疗效确切,但毒副作用突出,而非甾体抗炎药(NSAIDs)、钙离子拮抗剂(如氟桂利嗪)及抗癫痫药物(如加巴喷丁等)在预防性治疗及长期应用方面仍未取得良好的疗效,且同样存在较多的不良反应,而中成药治疗偏头痛的疗效及安全性已得到广泛认同^[5]。

有报道中成药丹珍头痛胶囊(国药准字Z20025871)在治疗偏头痛方面取得较为理想的疗效及安全性,其主要由高原丹参、川芎、当归、夏枯草、珍珠母、鸡血藤、白芍、钩藤、菊花、蒺藜、熟地黄、细辛共12味药材组方,具有平肝熄风、散瘀通络、解痉止痛的功效^[6]。为了系统地评价丹珍头痛胶囊治疗偏头痛的疗效与安全性,本研究采用Meta分析的方法对纳入的相关随机对照试验(RCTs)进行定量分析,为临床上更好地用该处方药治疗偏头痛提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库和Pubmed数据库中有丹珍头痛胶囊治疗偏头痛的RCTs,检索时限由建库至2017年6月30日。中文检索词为:偏头痛,丹珍头痛胶囊;英文检索词为:Migraine、Danzhen Headache Capsules。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)已发表的有关丹珍头痛胶囊治疗偏头痛的RCTs;(2)偏头痛的诊断符合国际头痛分类和诊断标准或《中药新药临床研究指导原则》^[7]等公认的诊断标准;(3)偏头痛治疗药物的选择,对照组为单纯常规西药,治疗组为单纯丹珍头痛胶囊或在对照组治疗药物基础上加用丹珍头痛胶囊;(4)参照公认的疗效评定标准对结局指标进行评判;(5)纳入研究的病例数大于40例。

1.2.2 排除标准 (1)不符合偏头痛诊断标准的文献;(2)对照组为中药的RCTs;(3)重复发表的文献、综述、会议摘要;(4)非RCTs。

1.3 文献筛选与数据收集

由2位研究者对各数据库进行独立检索,根据预先制定的纳入与排除标准,通过阅读题目、摘要及全文逐步进行筛选,存有争议的文献则与第3位研究者协商决定。对最终纳入文献进行相关数据的收集与整理。

1.4 文献质量评价

由2名研究者对纳入文献采用Modified Jadad评分量表^[8]对随机序列的产生、随机化隐藏、盲法及退出与失访4个方面进行质量评价,对有争议的文献由第3位研究者协商解决。文献质量评分为0到7分,评分 ≤ 3 分视为低质量研究,评分 ≥ 4 分视为高质量研究。

1.5 统计学分析

应用统计软件RevMan 5.3进行统计分析,通过 χ^2 检验行异质性分析:若 $I^2=0$,说明研究间变异由抽样误差造成; $I^2 \leq 50\%$ 视为有轻度异质性,采用固定效应模型, $I^2 > 50\%$ 视为有高度异质性,采用随机效应模型。对分类变量的效应量采用相对危险度(RR)及其95%可信区间(95%CI)表示。绘制森林图,绘制倒漏斗图对发表偏倚进行评估。

2 结果

2.1 文献筛选及纳入文献特征

检索得到相关文献73篇,排除重复文献后剩余46篇,初步阅读题目及摘要筛选出丹珍头痛胶囊治疗偏头痛的11篇RCTs。根据纳入与排除标准,阅读全文,最终纳入9篇RCTs^[9-17],共891例患者。其中,单独用丹珍头痛胶囊与单用氟桂利嗪对比研究的文献6篇^[9, 11, 13-15, 17],在常规西药基础上加用丹珍头痛胶囊对比常规西药的文献3篇^[10, 12, 16]。只有4篇^[10, 13, 15, 17]文献对不良反应进行描述。纳入文献的Jadad评分均为1~2分。纳入文献的基本特征见表1。

2.2 Meta分析结果

以总有效率为评价指标,对纳入的9篇文献进行Meta分析,结果提示异质性检验 $I^2=0$, $P=0.51$,故采用固定效应模型,合并RR值为1.26[95%CI(1.19, 1.35)],差异有统计学意义($P < 0.001$),即丹珍头痛胶囊治疗偏头痛的总有效率可能高于西药组,总有效率的森林图见图1。

2.3 亚组分析

根据干预措施的不同进行亚组分析,结果提示单独应用丹珍头痛胶囊比单独使用常规西药治疗

偏头痛的总有效率更高,差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 在单独使用常规西药基础上加用丹珍头痛胶囊,可提高治疗的总有效率 ($P = 0.0003$),丹珍

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Characteristics of publications included in the meta-analysis

纳入研究	组别	n/例	干预措施	疗程	结局指标	不良反应	Jada 评分
杜佩凤 ^[9]	对照	55	盐酸氟桂利嗪胶囊 10 mg/d	4 周	发作次数、头痛程度、头痛持续时间及伴随症状、总有效率	未描述	1
2011	治疗	67	丹珍头痛胶囊 3 粒, 3 次/d				
杨姜德 ^[10]	对照	63	加巴喷丁胶囊 300 mg, 3 次/d	4 周	总有效率	眩晕、嗜睡、体质	1
2015	治疗	63	丹珍头痛胶囊 3 粒, 3 次/d; 加巴喷丁胶囊 300 mg, 3 次/d			量增加、恶心、 呕吐、药疹	
王勇军 ^[11]	对照	34	盐酸氟桂利嗪胶囊 10 mg/d	2 周	总有效率、偏头痛评分	未描述	2
2017	治疗	34	丹珍头痛胶囊 3 粒, 3 次/d				
王 敏 ^[12]	对照	30	盐酸氟桂利嗪胶囊 10 mg/d	4 周	总有效率	未描述	1
2014	治疗	40	丹珍头痛胶囊 4 粒, 3 次/d; 盐酸氟桂利嗪胶囊 10 mg/d				
程青格 ^[13]	对照	40	盐酸氟桂利嗪胶囊 10 mg/d	1 个月	视觉线性模拟量表评分, 总有效率	治疗组无, 对照	1
2017	治疗	40	丹珍头痛胶囊 3 粒, 3 次/d			组少量头胀困倦	
郭桂珍 ^[14]	对照	47	盐酸氟桂利嗪胶囊 10 mg/d	1 周	总有效率	未描述	1
2010	治疗	70	丹珍头痛胶囊 3 粒, 3 次/d				
顾 超 ^[15]	对照	24	盐酸氟桂利嗪胶囊 10 mg/d	1 个月	总有效率、头痛程度、发作频率等	月经过多、头痛	2
2016	治疗	24	丹珍头痛胶囊 3 粒, 3 次/d				
马 勇 ^[16]	对照	34	盐酸氟桂利嗪胶囊 10 mg/d	20 天	总有效率	未描述	1
2016	治疗	34	丹珍头痛胶囊 3 粒, 3 次/d; 盐酸氟桂利嗪胶囊 10 mg/d				
高明达 ^[17]	对照	90	盐酸氟桂利嗪胶囊 10 mg/d	1 个月	头痛程度、发作频率及伴随	月经过多、头晕	1
2011	治疗	102	丹珍头痛胶囊 3 粒, 3 次/d		症状、总有效率		

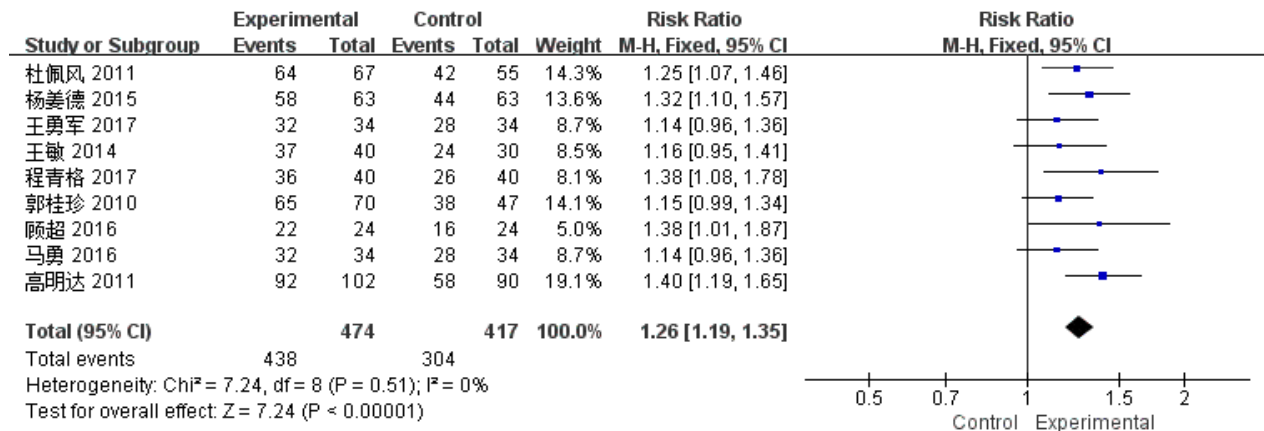


图 1 丹珍头痛胶囊治疗偏头痛总有效率的森林图

Fig. 1 Forest plots for total effective rate of Danzhen headache capsules in treating migraine

头痛胶囊治疗偏头痛的总有效率高于氟桂利嗪 ($P < 0.001$) 和加巴喷丁 ($P = 0.002$)。但是, 因为加巴喷丁亚组仅有 1 篇文献, 缺乏具有相应亚组特点的文献与其合并, 故无法进行异质性检验, 因此该结果应谨慎解读。见表 2。

2.4 不良反应

所纳入文献中仅有 4 篇报道了不良反应, 且对肝肾功能及血尿常规指标进行监测。其中治疗组共出现月经过多 4 例、眩晕及嗜睡 3 例、体质量增加 2 例、恶心及呕吐 2 例、药疹 1 例。对照组未出现月经过多的病例, 但共出现头晕 3 例、头痛 3 例、眩晕及嗜睡 4 例、体质量增加 1 例、恶心及呕吐 3 例、药疹 1 例, 并有少量头胀困倦患者。总体上来看, 治疗组不良反应发生较少, 且停药后可恢复正常, 监测的肝肾功能及血尿常规指标均未见异常。

2.5 发表偏倚

采用倒漏斗图识别发表偏倚, 结果显示双侧稍有不称, 见图 2。提示可能存在潜在的发表偏倚, 可能原因有阳性试验结果的研究更易发表; 研究间干预措施不尽相同; 纳入文献质量偏低, 缺少大样本、高质量研究等。

表 2 亚组分析结果

Table 2 Results of subgroup analysis

干预措施	文献数	总效应量		异质性检验	
		RR(95%CI)	P 值	$I^2/\%$	P 值
单纯用药	6	1.28(1.19, 1.39)	<0.001	6	0.38
联合用药	3	1.22(1.10, 1.36)	0.000 3	0	0.46
盐酸氟桂利嗪	8	1.26(1.17, 1.34)	<0.001	0	0.46
加巴喷丁	1	1.32(1.10, 1.57)	0.002	—	—

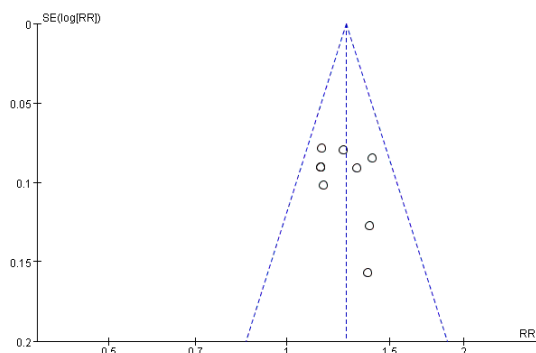


图 2 总有效率的倒漏斗图

Fig. 2 Funnel plots for total effective rate of treatment

3 讨论

偏头痛多为偏侧搏动样头痛, 程度较为剧烈, 可持续约 4~72 小时, 通常还伴有恶心、呕吐、畏声、畏光等症状, 且常反复发作, 严重影响患者的工作、学习和生活质量, 并加重患者及社会的经济负担。最新版《中国偏头痛防治指南》指出, 我国对偏头痛患者的预防性治疗仍不充分, 就诊率低, 且存在镇痛药物过度使用等不足, 同时指出中药治疗偏头痛的疗效及安全性已得到广泛认同^[5]。故本 Meta 分析旨在评价中药丹珍头痛胶囊在治疗偏头痛方面的疗效及安全性, 从而为临床治疗偏头痛提供循证学的依据。

根据丹珍头痛胶囊治疗偏头痛的 9 篇 RCTs 进行 Meta 分析, 结果提示丹珍头痛胶囊治疗偏头痛的疗效优于常规西药组。亚组分析结果显示单独应用丹珍头痛胶囊比单独用常规西药的总有效率更高, 在常规西药基础上加用丹珍头痛胶囊可提高治疗的总有效率。丹珍头痛胶囊治疗偏头痛的疗效优于盐酸氟桂利嗪胶囊。不良反应方面, 治疗组仅少量病例出现月经过多、眩晕及嗜睡、恶心及呕吐、体质量增加和药疹, 且较常规西药组的不良反应例数少, 所有的不良反应停药后均消失, 监测肝肾功能及血尿常规的文献均未报道异常。

本研究通过设定严格的纳入与排除标准, 筛选出符合相关标准的文献, 对其进行质量评价后进行合并分析, 并对潜在的发表偏倚进行评估, 以尽最大可能保证最终结论的准确性。但以下因素可能影响结论的可靠性: (1) 纳入的 RCTs 文献存在大多未明确说明所采用的随机化分组方法、是否使用盲法等不足, 故最终 Modified Jadad 评分在 1~2 分之间, 质量较低; (2) 倒漏斗图分析结果提示可能存在潜在的发表偏倚, 原因之一是未能得到未公开发表的文献; (3) 纳入文献样本量较少。

丹珍头痛胶囊的中药成分针对偏头痛属于中医理论中的肝风上扰、肝阳上亢、瘀血阻络等病机辨证施治, 组方中的高原丹参具有祛痰止痛、活血调经作用, 川芎、当归、鸡血藤、熟地黄、白芍养血活血、滋肾养肝、舒筋活络, 助高原丹参活血通经而止痛; 夏枯草、菊花、珍珠母、钩藤、蒺藜可清肝潜阳、息风止痉、清热泻火、镇静安神; 细辛有温经散寒、开窍止痛的功效^[12, 18]。同时, 实验研究证实丹参有改善微循环、清除自由基等药理作用; 白芍、川芎、钩藤有镇静、抗炎等药理作用,

钩藤还可抑制周围血管扩张;细辛有局部麻醉及止痛作用;组方内诸药合用,具有缓解脑局部小动脉痉挛和缺血、减轻血管炎症、稳定神经元细胞膜、提高痛阈等药理作用^[6, 17]。提示丹珍头痛胶囊在治疗偏头痛方面可能较单纯的止痛等治疗更具优势。

本研究结果提示丹珍头痛胶囊治疗偏头痛的疗效可能优于常规西药,在常规西药基础上联合丹珍头痛胶囊可提高疗效,且无明显的不良反应。然而,为提高结论的可靠性,需要更多设计严格、规范、大样本、多中心、高质量的 RCTs,以进一步评估丹珍头痛胶囊治疗偏头痛的疗效及安全性。

参考文献

- [1] Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide [J]. Cephalalgia, 2007, 27(3): 193-210.
- [2] 于生元. 从宏观到微观认识头痛 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(1): 2-4.
- [3] Collaborators I P. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability or 310 diseases and injuries, 1990—2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. Lancet, 2016, 388(10053): 1545-1602.
- [4] 张月战, 徐 峰. 偏头痛共病的发病机制研究进展 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(3): 360-364.
- [5] 中华医学会疼痛学分会头面痛学组, 中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会. 中国偏头痛防治指南 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(10): 721-727.
- [6] 曹明芳. 丹珍头痛胶囊治疗头痛 200 例临床观察 [J]. 医学信息, 2010, 5(11): 3296-3296.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002, 105-109.
- [8] Jadad AR, Moore R A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? [J]. Controlled Clinical Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [9] 杜佩凤. 丹珍头痛胶囊治疗和预防偏头痛疗效观察 [J]. 中国社区医师, 2011, 13(15): 174-174.
- [10] 杨姜德, 徐挺兰, 魏秋意. 丹珍头痛胶囊联合加巴喷丁治疗偏头痛的效果观察 [J]. 中国当代医药, 2015, 22(26): 152-154.
- [11] 王勇军, 罗金寿, 程雪莲, 等. 丹珍头痛胶囊合盐酸氟桂利嗪胶囊治疗偏头痛的效果分析 [J]. 保健文汇, 2017(3): 146-146.
- [12] 王 敏, 张凯杰. 丹珍头痛胶囊合盐酸氟桂利嗪胶囊治疗偏头痛 40 例 [J]. 现代中药研究与实践, 2014, 28(6): 85-86.
- [13] 程青格, 杨玉峰, 慕同禄. 丹珍头痛胶囊治疗偏头痛的临床疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(3): 130-131.
- [14] 郭桂珍. 丹珍头痛胶囊治疗偏头痛的临床疗效分析 [J]. 中国社区医师, 2010, 12(24): 118-119.
- [15] 顾 超, 沈 婷, 袁灿兴. 丹珍头痛胶囊治疗偏头痛临床观察研究 [J]. 医药论坛杂志, 2016, 37(10): 121-123.
- [16] 马 勇, 薛俊玲, 任丽萍. 丹珍头痛胶囊治疗偏头痛的疗效分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(41): 8239-8240.
- [17] 高明达, 李灵芝. 丹珍头痛胶囊治疗偏头痛 102 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(21): 33-33.
- [18] 孙秋来. 丹珍头痛胶囊治疗紧张型头痛 32 例 [J]. 中医药导报, 2012, 18(10): 101-101.