

· 临床研究 ·

盐酸氟桂利嗪联合电针治疗偏头痛患者的疗效
及相关机制探讨

谢谢 晏莉 张贤梅 谢萍

武汉市第三医院中医科, 武汉 430006

通信作者: 晏莉, Email: 353628957@qq.com

【摘要】 目的 观察盐酸氟桂利嗪联合电针治疗偏头痛急性发作期患者的疗效并探讨相关作用机制。**方法** 采用随机数字表法将 120 例偏头痛急性发作期患者分为观察组及对照组, 每组 60 例。对照组患者每晚睡前口服盐酸氟桂利嗪胶囊 5 mg, 观察组患者在此基础上辅以电针治疗, 每日治疗 1 次, 2 组患者均连续治疗 1 周。于治疗前、治疗后记录对比 2 组患者偏头痛缓解情况及中医证候积分, 并比较 2 组患者临床疗效结果; 同时检测 2 组患者血清中 5-羟色胺(5-HT)、血管内皮素-1(ET-1)及降钙素基因相关酶(CGRP)含量变化。**结果** 治疗后观察组患者总有效率(90.00%)明显优于对照组总有效率(78.33%, $P<0.05$)。治疗后 2 组患者偏头痛相关症状及中医证候积分均有不同程度改善, 且以观察组的改善幅度较显著($P<0.05$)。治疗后 2 组患者血清中 ET-1、CGRP 含量均明显下降, 5-HT 含量均明显升高, 并且上述指标变化幅度均以观察组较显著, 与对照组间差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 盐酸氟桂利嗪联合电针治疗能显著改善偏头痛急性发作期患者头痛相关症状, 其作用机制可能与降低血清中 ET-1、CGRP 含量、增加 5-HT 含量有关。

【关键词】 偏头痛; 盐酸氟桂利嗪; 电针; 5-羟色胺; 血管内皮素-1; 降钙素基因相关肽

基金项目: 武汉市卫生与健康委员会立项课题(WZ21Q04)

Funding: Project of Wuhan City Health Commission(WZ21Q04)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.09.012

有研究表明, 偏头痛与血管收缩及血管活性物质 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、血管内皮素-1(endothelin-1, ET-1)含量变化密切相关^[1]。当三叉神经节受到刺激时, 由神经末梢释放的降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)是一种有效的动脉血管扩张剂^[2], 可调节痛觉感受及维持神经源性炎症反应, 从而导致外周及中枢痛觉过敏, 诱发偏头痛相关症状^[3], 因此许多学者认为 CGRP 是诱导偏头痛发作的重要因子之一^[4]。盐酸氟桂利嗪是一种非特异性钙拮抗剂, 也是治疗偏头痛的常见药物之一, 能改善偏头痛患者脑血流供给, 抑制血管痉挛收缩, 减少局部血小板聚集, 进而缓解头痛症状, 但不良反应较多, 不推荐长期使用^[5]。近年来有大量临床研究发现, 针刺、电针、推拿等物理干预对偏头痛患者具有一定疗效, 且不良反应相对较少^[6]。基于此, 本研究在口服盐酸氟桂利嗪基础上辅以电针治疗偏头痛患者, 获得满意康复疗效。

对象与方法

一、对象与分组

患者纳入标准包括: 均符合第 5 届全国颅脑超声学术会议^[7]及《中药新药临床研究指导原则》中关于偏头痛的诊断标准^[8]; 患者症状典型, 头痛呈间歇性反复发作; 患者神志清醒, 智力正常, 对本研究知晓并签署知情同意书, 能积极配合医护人员进行相关治疗; 对治疗药物盐酸氟桂利嗪无过敏史。患者排除标准包括: 患急性心脑血管疾病; 颅脑有占位性病变; 因外伤、青光眼、中耳炎等其它原因引起头痛发作; 患有恶性肿瘤或体内免疫功能紊乱; 肝、肾功能衰竭; 处于妊娠期等。本研究同

时经武汉市第三医院伦理学委员会审批(编号 WHSYY2021-009)。采用随机数字表法将符合上述标准的 120 例偏头痛急性发作期患者分为观察组及对照组, 每组 60 例。对照组共有男 18 例, 女 42 例; 年龄(36.4±5.1)岁; 偏头痛病程(3.2±0.9)年。观察组共有男 15 例, 女 45 例; 年龄(35.9±4.9)岁; 偏头痛病程(3.3±0.8)年。2 组患者在性别、年龄、病程方面组间差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

二、治疗方法

对照组患者口服盐酸氟桂利嗪胶囊(国药准字: H1093003), 每次 5 mg, 每晚 1 次, 连续服用 1 周。观察组患者在此基础上辅以电针干预, 治疗时患者保持常规仰卧位, 取穴太阳、风池、率谷、外关、头维等, 上述穴位经消毒后采用 30 号 1.5 寸一次性毫针刺, 得气后接通扬州产 G91-A 型电针治疗仪, 选择连续波, 设置电针频率 4 Hz, 电流强度 0.1~1.0 mA, 以患者能耐受为度, 治疗 30 min 后起针, 每天治疗 1 次, 连续治疗 1 周。

三、疗效评估方法

于治疗前、治疗 1 周后对 2 组患者进行疗效评定, 具体评定内容包括以下方面。

1. 偏头痛及头痛相关症状评估: 采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评定患者疼痛程度, 同时记录患者治疗前、后头痛发作次数(每周累计次数)及持续时间(每周累计时间)。采用中医证候总积分标准对患者偏头痛症状进行评定, 评定内容主要包括疼痛类型、部位、伴随症状、舌质、脉象共 5 个方面, 满分 33 分, 得分越低表示患者症状越轻微^[9-10]。

2. 血清学指标检测: 抽取患者空腹外周静脉血 2 ml, 经离心

(4000 r/min) 8 min 后提取血清储存于-20 ℃冰箱内备用。取制备好的血清标本,采用酶联免疫吸附法检测 5-HT、ET-1 及 CGRP 含量,相关检测试剂盒均购自美国赛默飞世尔公司。

3.总体疗效评价:选用《中医证候诊断疗效标准》中的尼莫地平法,疗效指数=(治疗前中医证候总积分-治疗后中医证候总积分)/治疗前中医证候总积分×100%。临床痊愈:疗程结束后患者无偏头痛症状,疗效指数≥90%;显效:疗效指数>50%;有效:疗效指数≥20%;无效:疗效指数<20%^[11]。总有效率=(临床痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

4.安全性评价:具体评价内容包括基本生命体征、是否出现针刺相关反应(如晕针、滞针、断针及局部血肿等)及与药物相关的胃肠道不适、皮肤过敏等情况。

四、统计学方法

采用 SPSS 22.0 版统计学软件包进行数据分析,符合正态分布且方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、治疗前、后 2 组患者偏头痛及头痛相关症状比较

治疗后 2 组患者偏头痛发作次数、持续时间及头痛 VAS 评分均较治疗前明显好转(*P*<0.05),并且上述指标均以观察组患者的改善幅度较显著,与对照组间差异均具有统计意义(*P*<0.05),具体数据见表 1。

表 1 治疗前、后 2 组患者偏头痛发作次数、持续时间及头痛程度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	头痛发作次数 (次/周)	头痛持续时间 (小时/周)	头痛 VAS 评分 (分)
观察组				
治疗前	60	5.14±0.52	64.25±6.34	8.72±1.62
治疗后	60	0.83±0.36 ^{ab}	16.48±5.40 ^{ab}	2.61±0.54 ^{ab}
对照组				
治疗前	60	4.99±0.79	61.99±7.16	9.03±1.49
治疗后	60	1.38±0.67 ^a	27.54±6.08 ^a	4.77±0.73 ^a

注:与组内治疗前比较,^a*P*<0.05;与对照组治疗后比较,^b*P*<0.05

二、治疗前、后 2 组患者中医证候总积分比较

治疗前观察组、对照组中医证候总积分分别为(21.37±5.62)分和(20.98±6.74)分,组间差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后 2 组患者中医证候总积分均显著降低(*P*<0.05),并且观察组治疗后中医证候总积分[(5.16±2.33)分]亦显著低于对照组水平[(8.79±4.68)分],组间差异具有统计学意义(*P*<0.05)。

三、治疗后 2 组患者临床疗效结果比较

治疗后 2 组患者临床疗效结果详见表 2,表中数据显示观察组患者总有效率(90.0%)明显优于对照组(78.3%),组间差异具有统计学意义(*P*<0.05)。

表 2 治疗后 2 组患者临床疗效结果比较[例(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	60	17(28.3)	22(36.7)	15(25.0)	6(10.0)	54(90.0) ^a
对照组	60	10(10.0)	21(35.0)	16(53.3)	13(21.7)	47(78.3)

注:与对照组比较,^a*P*<0.05

四、治疗前、后 2 组患者 5-HT、ET-1 及 CGRP 含量比较

治疗前 2 组患者 5-HT、ET-1 及 CGRP 含量组间差异均无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后 2 组患者 CGRP 及 ET-1 含量均较治疗前明显降低(*P*<0.05),5-HT 含量均较治疗前显著升高(*P*<0.05);并且上述指标均以观察组患者的变化幅度较显著,与对照组间差异均具有统计学意义(*P*<0.05),具体数据见表 3。

表 3 治疗前、后 2 组患者 5-HT、ET-1 及 CGRP 含量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CGRP (ng/L)	5-HT (μmol/L)	ET-1 (ng/L)
观察组				
治疗前	60	20.63±4.51	104.56±15.41	78.85±10.27
治疗后	60	10.42±2.13 ^{ab}	152.33±18.65 ^{ab}	53.61±8.24 ^{ab}
对照组				
治疗前	60	21.12±4.11	101.82±16.37	80.53±9.32
治疗后	60	14.56±2.63 ^a	129.45±17.84 ^a	68.33±8.75 ^a

注:与组内治疗前比较,^a*P*<0.05;与对照组治疗后比较,^b*P*<0.05

五、安全性评价

治疗期间观察组有 1 例患者因紧张出现滞针,经手法调整后患者可继续配合后续治疗;研究期间 2 组患者均未出现严重不良反应。

讨 论

盐酸氟桂利嗪可抑制血管痉挛,对因血管收缩物质引起的持续性血管痉挛具有持久的缓解作用。有研究表明,联合采用盐酸氟桂利嗪及尼莫地平治疗偏头痛患者具有较好疗效,但尼莫地平会导致患者血压下降,且该副反应程度与药物剂量具有正相关性,同时还会诱发肝炎、皮肤刺痛、胃肠道出血、血小板减少等并发症并导致病情加重,故临床亟待改进针对偏头痛患者的治疗手段^[12]。

目前有大量研究报道,电针具有疏肝利胆、通经止痛功效,对偏头痛患者具有一定改善作用。本研究在药物干预基础上辅以电针治疗偏头痛患者,所选取太阳穴在经络学上被称为“经外奇穴”,电针刺激该穴具有止痛醒脑、振奋精神、消除疲劳等功效;风池穴归属于足少阳胆经,是足少阳、阳维之会穴,电针刺激该穴可化水湿之气为阳热风气疏散于各处,具有疏通经脉等功效;率谷穴归属于足少阳胆经,电针刺激该穴具有疏经通络、清利头窍功效,是治疗头痛的要穴;外关穴为八脉交会穴,电针刺激该穴具有止痛活血、通经活络功效;头维穴归属于足阳明胃经,是足阳明、足少阳之会穴,电针刺激该穴具有清头明目、止痛镇痉、安神利窍功效。经上述联合治疗后发现该组患者偏头痛 VAS 评分及疼痛相关症状均较对照组明显缓解,且 2 组患者不良反应发生率组间差异无统计学意义(*P*>0.05),表明盐酸氟桂利嗪联合电针治疗能显著缓解偏头痛患者头痛症状,且该联合疗法的治疗安全性较好。

另外还有学者发现,偏头痛发作与患者三叉神经末梢释放的一些血管活性物质(如 5-HT、ET-1、CGRP 等)含量变化密切相关,如偏头痛急性发作时可激活 5-HT、加速血小板聚集,引起颅内血管剧烈收缩,当血浆中 5-HT 明显下降时可引起血管扩张性头痛,因此偏头痛患者血浆中 5-HT 水平通常较正常人明显偏低;ET-1 是重要的血管收缩因子,当组织缺血、缺氧时释放

增加,其水平升高可引起脑血管痉挛并诱发偏头痛。本研究观察组患者经治疗后其血清中 ET-1、CGRP 含量均显著低于对照组,5-HT 含量则显著高于对照组,表明盐酸氟桂利嗪联合电针治疗能显著改善偏头痛患者脑部微循环,加速 5-HT、ET-1 及 CGRP 等致痛物质转运,进而达到缓解疼痛目的。

综上所述,盐酸氟桂利嗪与电针联用可增强镇痛、行气化痰功效,进一步缓解偏头痛患者相关症状,其作用机制可能与降低血清中 ET-1 及 CGRP 含量、提高 5-HT 水平有关,该联合疗法值得临床推广、应用。需要指出的是,本研究还存在诸多不足,包括样本量较小、观察时间偏短、未进行远期疗效随访等,后续研究将针对上述不足进一步完善。

参 考 文 献

- [1] Deen M, Hougaard A, Hansen HD, et al. Migraine is associated with high brain 5-HT levels as indexed by 5-HT₄ receptor binding [J]. Cephalalgia, 2019, 39 (4): 526-532. DOI: 10. 1177/0333102418793642.
- [2] Warfvinge K, Edvinsson L. Distribution of CGRP and CGRP receptor components in the rat brain [J]. Cephalalgia, 2019, 39 (3): 342-353. DOI: 10.1177/0333102417728873.
- [3] Piechal A, Domitrz I, Kurkowska JJ, et al. Are antimigraine drugs that influence CGRP levels justified [J]. Pharmacol Rep, 2019, 71 (4): 624-635. DOI: 10.1016/j.pharep.2019.03.002.

- [4] Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, et al. CGRP and the trigeminal system in migraine [J]. Headache, 2019, 59 (5): 659-681. DOI: 10.1111/head.13529.
- [5] 邓凯峰,李雪,陆惠玲,等.针刺对偏头痛患者疼痛及脑血流动力学的影响:随机对照研究[J].中国针灸,2021,41(2):115-120. DOI: 10.13703/j.0255-2930.20200223-0007.
- [6] 高纪林,董长勇,颜义,等.元胡止痛方联合温针灸对偏头痛急性发作患者 5-HT、ET-1 的影响[J].中国中医急症,2020,11(29):1996-1998. DOI:10.3969/j.issn.1004-745X.2020.11.031.
- [7] 中国超声医学工程学会颅脑超声委员会.全国第五届颅脑超声诊断学术会议纪要[J].中国超声医学杂志,2002,18(9):719-719.
- [8] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2001:163-167.
- [9] 师帅,李雪,李虹霖,等.风池穴穴位埋线治疗偏头痛临床观察及安全性评价[J].中医医学报,2021,49(1):65-68. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.210015.
- [10] 王彰禹,吴雅文.苓桂术甘汤加减治疗痰浊型偏头痛的疗效观察[J].中国处方药,2021,19(12):119-121.
- [11] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:20.
- [12] 刘丽华.盐酸氟桂利嗪联合尼莫地平治疗偏头痛的临床效果观察[J].中国保健营养,2019,29(33):270.

(修回日期:2023-08-25)

(本文编辑:易 浩)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会期刊管理部关于一稿两投和重复发表问题的处理原则

一稿两投(一稿多投)是指同样的文稿或实质性内容相同的文稿投寄给两个或两个以上的媒体。重复发表是指同样的文稿或实质性内容相同的文稿在两个或两个以上的媒体发表,无论是印刷版媒体还是电子媒体。

中华医学会系列期刊作为我国重要的医学信息源期刊,原则上不接受一稿两投或重复发表的论文,读者在这些期刊上所阅读的论文基本上都是原始的、首发的,除非声明是按作者和编辑的意图重新发表的。这一立场符合中国和国际版权法、道德规范及资源使用的成本效益原则。但这一政策并不妨碍下列论文向中华医学会系列期刊投稿:(1)已经被其他刊物退稿的论文;(2)发表初步报告后再发表完整的论文,如已在其他刊物或专业学术会议的文章汇编上发表过摘要;(3)在专业学术会议上宣读过,但并未在其他刊物或会议汇编上全文发表或准备全文发表。因此,作者在向中华医学会系列期刊投稿时,必须就以前是否投寄过或发表过同样或类似的文稿向编辑部作充分的说明,以免造成一稿两投或重复发表。如果文稿中部分内容已经发表,作者应在新的文稿中明确指出有关内容并列出相应的参考文献,同时将以前发表的文稿寄给编辑部,以便编辑部决定如何处理新的文稿。

如果出现一稿两投现象,且作者在投稿时没有作这方面的说明,编辑部将立即退稿;如果编辑部在发表前没有了解一稿两投的情况而造成重复发表,编辑部将在本刊发表有关该文稿系重复发表的声明。对于一稿两投或重复发表的情况,编辑部将向作者所在单位和该领域的其他科技期刊进行通报,同时,中华医学会系列期刊两年内将拒绝接受该论文第一作者所撰写的其他文稿。

作者向中华医学会系列期刊投稿并收到编辑部回执后 3 个月未接到退稿,则表明该稿件仍在处理中,如果作者欲投寄其他刊物,应事先与编辑部联系并征得编辑部的同意。作者向大众媒体、政府机构或生产厂商初步报告已被中华医学会系列期刊录用但尚未发表的论文的科学内容,是违反中华医学会系列期刊政策的,除非该论文报道的内容涉及到治疗方面的重大突破或对大众健康的严重危害,如药物、疫苗、其他生物制品、医疗器械等的严重副作用。在上述情况下提前透露文稿的内容,不影响该论文的发表,但应事先与编辑部讨论并征得同意。