

引用:黄剑涛,车雄宇,龚秋玲. 息痛贴剂治疗偏头痛瘀血阻络证 41 例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2024,40(4):6-9,26.

息痛贴剂治疗偏头痛瘀血阻络证 41 例临床观察

黄剑涛,车雄宇,龚秋玲

(常德市第一中医医院,湖南 常德,415000)

[摘要] 目的:观察息痛贴剂对瘀血阻络证偏头痛患者的临床疗效及降钙素基因相关肽(CGRP)、一氧化氮(NO)的影响。方法:经由随机途径将 135 例患者分为 3 组,每组各 45 例。对照 1 组采用息痛贴剂治疗,对照 2 组采用苯甲酸利扎曲普坦治疗,治疗组采用息痛贴剂联合苯甲酸利扎曲普坦治疗,疗程均为 1 周。比较 3 组治疗前后疼痛程度[采用疼痛数字分级法(NPIS)进行评价]及血清 CGRP、NO 水平,比较 3 组止痛起效时间及持续时间,评价综合疗效。结果:观察过程中脱落 14 例,其中治疗组 4 例、对照 1 组 5 例、对照 2 组 5 例,最终完成研究方案者 121 例。总有效率治疗组为 87.80%(36/41),对照 1 组为 82.50%(33/40),对照 2 组为 62.50%(25/40),治疗组及对照 1 组均高于对照 2 组,差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。治疗后,治疗组及对照 1 组血清 CGRP、NO 水平及止痛起效时间、止痛持续时间均优于对照 2 组,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组与对照 1 组各项指标差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:息痛贴剂对偏头痛患者具有良好的镇痛作用,可缩短止痛起效时间、延长止痛持续时间,其镇痛机制可能与其能降低 CGRP、NO 的活性有关。

[关键词] 偏头痛;瘀血阻络证;息痛贴剂;苯甲酸利扎曲普坦

[中图分类号] R255.9 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.04.002

Clinical effect of Xitong patch in treatment of migraine with blood stasis obstructing the collaterals: An analysis of 41 cases

HUANG Jiantao, CHE Xiongyu, GONG Qiuling

(Changde first traditional Chinese medicine Hospital, Changde 415000, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect of Xitong patch in the treatment of migraine with blood stasis obstructing the collaterals and its effect on calcitonin gene-related peptide (CGRP) and nitric oxide (NO). Methods: A total of 135 patients were randomly divided into control group 1, control group 2, and treatment group, with 45 patients in each group. The patients in the control group 1 received Xitong patch, those in the control group 2 received rizatriptan benzoate, and those in the treatment group received Xitong patch combined with rizatriptan benzoate, with a course of treatment of 1 week. The three groups were compared in terms of the degree of pain based on numerical pain intensity scale (NPIS) and serum levels of CGRP and NO before and after treatment, as well as the onset time and duration of pain-relieving treatment, and overall response was evaluated. Results: A total of 14 patients were lost to follow-up, with 4 patients in the treatment group, 5 in the control group 1, and 5 in the control group 2, and finally 121 patients completed the treatment. The treatment group had a significantly higher overall response rate than the control groups 1 and 2 [87.80% (36/41) vs 82.50% (33/40) and 62.50% (25/40), $P<0.01$ or $P<0.05$]. Compared with the control group 2, the treatment group and the control group 1 had significantly better serum levels of CGRP and NO and onset time and duration of pain-relieving treatment ($P<0.05$),

基金项目:湖南省中医药科研计划重点项目(2021039)

第一作者:黄剑涛,男,医学硕士,主治医师,研究方向:中西医结合治疗脑病

通信作者:车雄宇,男,医学硕士,主任医师,研究方向:中西医结合治疗脑病, E-mail: 13973631920@126.com

and there were no significant differences in these indices between the treatment group and the control group 1 ($P>0.05$). Conclusion: Xitong patch has a good analgesic effect in patients with migraine and can shorten the onset time of pain-relieving treatment and prolong the duration of pain-relieving treatment, possibly by reducing the activity of CGRP and NO.

[Keywords] migraine; blood stasis obstructing the collaterals; Xitong patch; rizatriptan benzoate

偏头痛临床主要表现为中-重度发作性搏动性头痛,合并或未合并先兆症状,大多合并恶心/呕吐、畏声畏光等表现^[1-3]。根据2016全球数据研究显示,偏头痛是第二大常见的神经系统失能性疾病^[4]。其不仅自身存在危害性,还会引发其他病症,如脑白质病变、后循环无症状性脑梗死、认知功能下降等^[5]。西药治疗偏头痛多存在一定不良反应,以致患者依从性差、临床疗效减退。中医外治法因药物未通过胃肠道吸收,药物不会直接影响胃肠道与肝肾功能,体现出一定的安全性。本研究基于中医辨证论治理论,创制息痛贴剂治疗偏头痛瘀血阻络证患者,观察其临床疗效及对降钙素基因相关肽(CGRP)、一氧化氮(NO)的影响,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 研究病例为2021年1月1日至2022年12月31日通过招募的偏头痛瘀血阻络证患者,共入组135位患者,按照随机信封法分为治疗组、对照1组和对照2组,每组各45例,研究过程中脱落14例,其中治疗组4例、对照1组5例、对照2组5例,最终完成研究方案121例。治疗组41例中,男10例,女31例;平均年龄37.44岁;平均病程(171.98±156.04)个月;对照1组40例中,男8例,女32例;平均年龄36.88岁;平均病程(130.90±48.11)个月;对照2组40例中,男10例,女30例;平均年龄38.55岁;平均病程(129.55±21.354)个月。3组基本资料比较,组间差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究由常德市第一中医医院伦理委员会批准实施(审查意见号:2021-002-01)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《国际头痛分类第三版(2018年发布)》^[6]及《中国偏头痛防治指南》^[7]制定。无先兆偏头痛的诊断标准:A.满足标准B~D的头痛至少发作5次;B.发作持续4h至3d(未行干预或干预未见效);C.头痛应满足以下4个特征中的任意2个或以上:①偏侧分布;②疼痛为中度或重度;③搏动性;④头痛使日常活动无法进

行或日常活动会加剧头痛(包括行走或登楼);D.头痛发作时伴下述症状1项或1项以上:①恶心与/或呕吐;②畏声与畏光。有先兆偏头痛的诊断标准:A.至少有2次发作符合B~D。B.可有或无发作次数≥2次且完全可逆的1个或若干先兆症状:①感觉;②视觉;③言语与(或)语言;④视网膜;⑤脑干;⑥运动;C.以下4项特征中满足2项或2项以上:①1种或1种以上先兆症状逐步进展≥5min与/或2种或若干种症状先后发生;②所有先兆症状皆持续5~60min;③1类或超过1类的先兆症状呈单侧出现;④先兆伴头痛或头痛见于先兆出现的60min内;D.无更为有力的证据支持为其他ICHD-3的头痛疾患,头痛致因非其他疾患。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中医内科学》^[8]及《中药新药临床研究指导原则》^[9]制定头痛瘀血阻络证的辨证标准。主症:偏侧头痛,反复频发,缠绵难愈;次症:痛如锥疼如刺,痛位多固定,夜间为甚;舌脉:脉涩或细或沉,舌红紫兼暗,常见瘀点、瘀斑分布,苔薄白或薄黄。主症联合1项或1项以上的次症,参照舌脉,即可明确辨证。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断及中医辨证标准;2)处于急性发作期;3)疼痛数字分级法(NPIS)评分≥4分;4)年龄16~70岁;5)认知功能正常,能够正常阐述自身病情,临床观察期间可积极配合,且可对自身疼痛程度做出准确评价;6)不存在药物滥用经历;7)磁共振检查(MR)或颅脑CT未检出和头痛有关的病灶;8)自愿接受该临床试验,且签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)近7d内进行过中药、止痛药治疗;2)处于月经、妊娠或哺乳期的女性;3)对中西药物所含任一成分以及贴剂敷料存在过敏反应;4)局部皮肤破溃;5)心、肾、肝、脑功能重度障碍;6)临床观察过程中因故退出。

2 治疗方法

2.1 对照1组 采用息痛贴剂治疗。息痛贴剂处方由川芎、白芷、薄荷、细辛、全蝎、蜈蚣6味药按比例配制而成,将2.65kg药材粉碎成细粉经120目

筛选后备用;电加热至 170℃ 熔融 10 kg 热熔压敏胶直至完全熔化,分次加入药粉并不断搅拌至其均匀分散于热熔胶中,待温度下降至 100℃ 后加入氮酮 0.2 kg,搅拌均匀后保温,上机涂料成型,滚切机上切片,装贴膏药托,包装。给予息痛贴剂贴敷痛侧太阳穴及风池穴。外敷时注意先清洁穴位皮肤,贴敷时间 6~8 h,连用 3 d。

2.2 对照 2 组 采用苯甲酸利扎曲普坦治疗。苯甲酸利扎曲普坦胶囊(四川梓潼宫药业,批准文号:国药准字 H20060352,规格:5 mg/粒)口服,1 片/次,1 次/d,连服 3 d。

2.3 治疗组 采用息痛贴剂与苯甲酸利扎曲普坦联合治疗。药物及使用方法同上。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)疼痛程度。采用 NPIS 评分进行疼痛程度评价,用 0~10 共 11 位数来代表不同程度的疼痛,疼痛程度越高评分越高^[10]。2)血清 CGRP、NO 浓度。采用酶联免疫吸附法(ELISA)对 3 组干预前后血清 CGRP 与 NO 水平进行测定。上述指标在治疗结束 4 d 后进行。3)止痛起效时间及持续时间。观察患者经治疗后止痛起效时间与持续时间,以“小时”为单位记录。

3.2 疗效标准 采用癌痛常用评估标准^[11],为此次研究的临床疗效评估标准。CR(完全缓解):干预后睡眠异常被完全纠正、疼痛消失、NPIS 评分降幅>8 分;PR(明显缓解):干预后睡眠无干扰、疼痛大幅减轻、5 分<NPIS 评分降幅达<7 分;MR(轻度缓解):干预后睡眠受影响、疼痛轻微缓解、3 分<NPIS 评分降幅<4 分;NR(无效):干预后睡眠受极大影响、疼痛未见减轻、NPIS 评分降幅<2 分。

3.3 统计学方法 数据分析通过 SPSS 27.0 软件完成。计数数值实施秩和检验或 χ^2 检验;计量数值的呈现形式为均数±标准差($\bar{x}\pm s$),与正态分布、方差齐性相符,行方差分析,皆采取双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 3 组综合疗效比较 总有效率治疗组为 87.80%,对照 1 组为 82.50%,对照 2 组合为 62.50%。3 组组间比较,差异有统计学意义($\chi^2=8.278,P=0.016$);治疗组与对照 1 组比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.451,P=0.502$);治疗组与对照

2 组比较,差异无统计学意义($\chi^2=6.972,P=0.008$);对照 1、2 组比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.013,P=0.045$)。(见表 1)

表 1 3 组综合疗效比较[例(%)]

组别	例数	基本痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	41	12(29.27)	17(41.46)	7(17.07)	5(12.20)	36(87.80)
对照 1 组	40	10(25.00)	14(35.00)	9(22.50)	7(17.50)	33(82.50)
对照 2 组	40	9(22.50)	10(25.00)	6(15.00)	15(37.50)	25(62.50)

3.4.2 3 组治疗前后血清 CGRP、NO 表达比较 与治疗前比较,治疗后 3 组血清 CGRP、NO 表达均下降($P<0.05$),治疗组 and 对照 1 组均低于对照 2 组($P<0.01$),治疗组于与照 1 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见表 2)

表 2 3 组治疗前后血清 CGRP、NO 表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间节点	CGRP/ng·L ⁻¹	NO/μmol·L ⁻¹
治疗组	41	治疗前	15.13±6.38	213.80±116.32
		治疗后	6.66±4.42	98.94±48.05
对照 1 组	40	治疗前	17.13±10.07	189.85±71.45
		治疗后	7.54±3.06	93.44±42.98
对照 2 组	40	治疗前	16.02±8.60	224.62±113.72
		治疗后	11.21±5.38	147.92±81.48

注:CGRP:治疗后 3 组整体比较, $\chi^2=-26.988,P<0.01$;治疗组与对照 1 组比较, $Z=-1.953,P=0.051$;治疗组与对照 2 组比较, $Z=-4.074,P<0.01$;对照 1 组与对照 2 组比较, $Z=-3.250,P=0.001$ 。NO:治疗后 3 组整体比较, $\chi^2=15.484,P<0.01$;治疗组与对照 1 组比较, $Z=-0.170,P=0.865$;治疗组与对照 2 组比较, $Z=-3.075,P=0.002$;对照 1 组与对照 2 组比较, $Z=-3.041,P=0.002$ 。

3.4.3 3 组止痛起效时间及持续时间比较 治疗组及对照 1 组止痛起效时间、止痛持续时间均优于对照 2 组,差异具有统计学意义($P<0.05$),治疗组与对照 1 组组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见表 3)

表 3 3 组止痛起效时间及持续时间比较($\bar{x}\pm s,h$)

组别	例数	起效时间	持续时间
治疗组	41	0.55±0.15	25.76±14.07
对照 1 组	40	0.60±0.19	21.45±7.56
对照 2 组	40	1.45±0.39	11.33±2.82

注:起效时间:3 组整体比较, $\chi^2=103.828,P<0.01$,治疗组与对照 1 组比较, $Z=-1.509,P=0.131$;治疗组与对照 2 组比较, $Z=-7.797,P<0.01$;对照 1 组与对照 2 组比较, $Z=-7.757,P<0.01$ 。止痛持续时间:3 组整体比较, $\chi^2=51.262,P<0.01$,治疗组与对照 1 组比较, $Z=-1.031,P=0.302$;治疗组与对照 2 组比较, $Z=-6.660,P<0.01$;对照 1 组与对照 2 组比较, $Z=-6.539,P<0.01$ 。

4 讨 论

目前,偏头痛的发病机制可能与遗传、免疫、内分泌、神经递质、血管因素等有关,相关学说主要涉及免疫因素、血管源学说、多种生化因素致痛假说、神经源学说、脑的兴奋性假说、三叉神经血管反射学说、遗传因素致痛假说、皮层扩散性抑制学说等。三叉神经血管反射学说认为体内外各类因素对三叉神经血管系统施以刺激,随后被激活。在脑膜内,三叉神经主导的血管周围传入神经产生 CGRP,此产物结合相关受体,由此释放效能。对血管平滑肌(VSM) CGRP 受体施以作用, CGRP 能够对血管舒张施以介导;对内皮 CGRP 受体施以作用, CGRP 能够介导 NO 刺激内皮,由此导致血管舒张;或者经由 NO 对 VSM 细胞施以作用,由此间接释放舒张血管效能。在三叉神经节(TG)内,三叉神经传入神经生成 CGRP,经由对相应受体施以作用,使得 TG 神经元敏化。TG 神经元的 CGRP 会向 TG 胶质细胞处继续扩散,将后者激活,神经胶质细胞(Neuroglia)反之可进一步促发 TG 神经元内 CGRP,产生 TG 中神经元-Neuroglia 炎症环路。TG 内一级神经元终末向三叉神经尾侧核投射。三叉神经脊束尾核神经元纤维向丘脑投射,再向脑的高级中枢传递,导致疼痛的出现,即偏头痛^[13]。

偏头痛在中医学中被称为“偏头风”“头风”“头痛”等,病因涉及风、虚、寒、瘀、湿、痰、热、火、气^[14]。课题组根据中医辨证论治理论,提出此类偏头痛患者应治宜活血化瘀、通络止痛,选择具有活血化瘀类中药拟定“息痛方”,为减轻药物经口服药带来的胃肠道反应,按照中医穴位贴敷外治方法和技术,研制出了息痛贴剂。该贴剂由川芎、白芷、薄荷、细辛、全蝎、蜈蚣等中药组成。方中川芎可消除血瘀、血风,且上行头目,为君药。白芷、细辛祛风寒除湿、通窍止痛,为臣药;加用全蝎、蜈蚣通络止痛,促药物通经走窜和开窍活络之功效,联合薄荷活血通络止痛、透皮引经。上述诸药配伍,共奏活血化瘀、通络止痛的功效。药理研究表明,川芎药理效能以镇痛、细胞保护、抗凝血与抗氧化能力等为主^[15],在抗偏头痛方面,川芎起效部位以乙酸乙酯部位为主^[16]。白芷可对炎症、痉挛等相关信号途径施以介导,发挥镇痛作用^[17]。细辛的药理功能为抗炎、镇痛等^[18]。细辛所含单体甲基丁香酚也具备明显镇痛抗炎效能,其镇痛机制和激动 γ -氨基丁酸

A 型受体与下调 NO 水平有关^[19]。全蝎具有显著的抗肿瘤、抗凝、镇痛抗炎等多种活性。全蝎所含脂肪酸(FA)可使静脉血栓的形成受抑,降低动脉粥样硬化(AS)速度,释放抗凝血效能^[20]。蜈蚣的药理功能包括抗肿瘤、抗菌、抗凝、抗炎、镇痛与抗心肌缺血等^[21]。徐龙生等^[22]报道蜈蚣水提物能明显缓解热板、醋酸诱导的小鼠疼痛。薄荷可对中枢神经系统(CNS)施以刺激,发挥发汗解热、镇静镇痛作用^[23]。此外,薄荷醇和薄荷脑能够增强外用皮肤制剂的透皮渗透作用,从而有助于皮肤更为有效地吸收利用上述药物。

本研究结果显示,3 组患者治疗后在临床疗效、止痛起效时间及止痛持续时间、CGRP 及 NO 表达方面,治疗组及对照 1 组均优于对照 2 组,治疗组与对照 1 组无显著差异。可见,息痛贴剂对偏头痛瘀血阻络证患者具有良好的镇痛作用,可缩短止痛起效时间、延长止痛持续时间;通过检测血清中 CGRP 及 NO 表达,其镇痛机制有可能与抑制三叉神经血管系统上 CGRP 的释放、降低 NO 浓度,进而抑制神经源性炎症或减轻血管舒张而减轻疼痛。息痛贴剂基于中医理论,遵循整体观念与辨证论治原则,参考药物自身性能,辨证施药,贴敷相关腧穴,对穴位施以刺激,能够活血清瘀、通络镇痛,促进相应穴位药物吸收及药物药理效能的释放。息痛贴剂临床应用价值良好,值得对其进行深入开发。

参考文献

- [1] YU S, LIU R, ZHAO G, et al. The prevalence and burden of primary headaches in china: A population-based door-to-door survey [J]. Headache, 2012, 52(4): 582-591.
- [2] 任骥, 王嗣嵩, 熊建平, 等. 偏头痛非药物治疗研究进展 [J]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2021, 11(1): 31-34.
- [3] 樊志丽, 嵇冰. 偏头痛的中医防治研究进展 [J]. 内蒙古中医药, 2022, 41(9): 141-142.
- [4] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. Lancet, 2017, 390: 1211-1259.
- [5] 林燕, 张文, 武陈涛. 偏头痛患者脑血管病一级预防证据评价 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15(1): 33-38.
- [6] 周冀英, 贺维. 头痛的诊断思路与方法: 《国际头痛分类第三版》的应用 [J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(7): 773-776.