

舒天宁冲剂治疗偏头痛的临床与实验研究*

胡志强¹ 宋立公² 梅 彤¹

内容提要 目的 运用中医学理论结合现代研究,对偏头痛的病因病机和治疗进行探讨,以寻求治疗偏头痛的新思路及有效药物。方法 90 例偏头痛患者分为 3 组,舒天宁组给以舒天宁冲剂 9g,每天 3 次。复方羊角组给予复方羊角胶囊 5 粒,口服,每天 3 次。西比灵组给予西比灵胶囊 5mg,口服,每天 1 次。共治疗 28 天。观察疼痛程度、持续时间、发作频度,计算其头痛指数。并分别于治疗前和观察结束时进行经颅多普勒(TCD)检测和血清 β 内啡肽(β -EP)和血清神经肽 Y(NPY)检测。慢性疼痛 SD 大鼠实验中,测定生理盐水组及各用药组对脑 NPY、下丘脑 β -EP 的影响。结果 舒天宁组显效率 56.67%,总有效率 90.00%。与西比灵组比较差异有显著性($P < 0.05$),与复方羊角组比较,差异无显著性($P > 0.05$)。各用药组均能升高大鼠下丘脑 β -EP 含量,降低 NPY 含量,与生理盐水组比较,差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 舒天宁冲剂可有效改善颅内血管的机能状态,能升高血浆 β -EP 水平,降低血浆 NPY 含量,缓解血管的紧张状态。

关键词 偏头痛 舒天宁冲剂 临床研究 实验研究

Clinical and Experimental Study on Treatment of Migraine with Shutianning Granule HU Zhi-qiang, SONG Li-gong, MEI Tong *Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan (250014)*

Objective: To explore the cause and pathogenesis of migraine based on TCM theory and modern researches to seek for new thinking and effective drugs in treating migraine. **Methods:** Ninety patients with migraine were divided into three groups, the treated group treated with Shutianning Granule (STNG) 9 g, three times a day, the control A group treated with composite Yangjiao capsule, 5 capsules each time, three times a day and the control B group treated with flunarizine hydrochloride capsule, 5 mg, once a day. The treatment lasted for 28 days to observe the degree, lasting time and frequency of pain attack, and the headache index was calculated. Transcranial Doppler examination, serum β evoked potential (β -EP) and neuropeptide (NPY) determination were also performed before and after treatment. In the experimental study, effect of treatment of cerebral NPY and β -EP were tested in SD rats with chronic pain in the treated or the control groups. **Results:** In the treated group, the markedly effective rate was 56.67% and the total effective rate was 90.00%, significant difference was shown in comparison with those in the control B group ($P < 0.05$), but with no difference in comparison with those in the control A group. Cerebral β -EP level was raised and plasma NPY level was lowered in all the three treated groups. Compared with the normal saline group, there was significant difference ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** STNG could improve the cerebrovascular function effectively, raise plasma β -EP level, lower plasma NPY level and alleviate vascular tension in patients with migraine.

Key words migraine, Shutianning Granule, clinical study, experimental study

偏头痛是神经内科常见病和多发病,发病率高,难以根治。舒天宁冲剂具有平肝熄风、化痰祛瘀、通络止痛之功效,用之治疗偏头痛,经临床和实验验证,具有较好疗效。现报告如下。

临 床 研 究

1 病例选择 西医诊断标准参照 1998 年国际头痛学会制定的偏头痛诊断标准^[1]中的非先兆型偏头痛。中医诊断标准参照《头风诊断与疗效评定标准》^[2],综合风火候、风痰候和风瘀候的特点,确立为风火痰瘀证型。入选病例共 90 例,按随机数字表随机分舒天宁冲剂治疗组(简称舒天宁组)30 例,复方羊角胶

* 山东省卫生厅中医药科技发展项目(No. 98D08)

1. 山东中医药大学附属医院神经内科(济南 250014); 2. 山东省潍坊市中医院中内科

囊对照组(简称复方羊角组)30 例,西比灵对照组(简称西比灵组)30 例。3 组年龄、病程、头痛指数经 t 检验,差异均无显著性($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别		年龄(岁)	病程(年)	头痛指数
		男	女			
舒天宁	30	9	21	39.83±19.54	8.43±8.56	29.51±10.30
复方羊角	30	12	18	38.92±20.23	7.84±8.80	28.46±9.60
西比灵	30	10	20	39.12±20.11	8.20±8.32	29.91±9.70

注:头痛指数计算中,分别记录治疗前 1 周内和治疗 28 天后 1 周内疼痛程度、持续时间,各项分别计分。

2 治疗方法 舒天宁组给予舒天宁冲剂(由天麻 12g 卷柏 12g 栀子 12g 川芎 15g 白芷 15g 枳实 12g 珍珠母 15g 经加工提取,浓缩为颗粒剂,每包 9g)9g,口服每天 3 次。复方羊角组给予复方羊角胶囊(由羊角、川芎、白芷、制首乌组成,由内蒙古赤峰中药厂生产,每粒 0.25g,批号:19990504)5 粒,口服,每天 3 次。西比灵组给予西比灵胶囊(由正大青春宝药业有限公司生产,每粒 5mg,生产批号:9901002)5mg,口服,每天 1 次,疗程均为 28 天(本实验用药均为成药,包装固定,且病例均来自门诊,故采用单盲设计;医师处方固定,均为头痛协定药物,具体药物由分诊护士按随机表分配)。

3 观察指标及方法 (1)头痛指数:分别记录治疗前 1 周内和治疗 28 天后 1 周疼痛程度、持续时间各项计分。疼痛的程度:采用目前国际上临床较为通用的直观模拟标尺法(VAS):受试者在一把 10cm 长,一端标不痛,另一端标最痛的尺子,指出受试者的疼痛程度。计分方法为 ≤ 2 cm 为 1 分; > 2 cm,但 ≤ 4 cm 为 2 分; > 4 cm,但 ≤ 6 cm 为 3 分; > 6 cm,但 ≤ 8 cm 计 4 分; > 8 cm,但 ≤ 10 cm 者计 5 分。疼痛持续时间计分法⁽²⁾:数分钟到 2h(含 2h)计 1 分;2~6h(含 6h)计 2 分;6~24h(含 24h)计 3 分;24~72h(含 72h)者计 4 分; > 72 h 者计 5 分。计算其头痛指数:头痛指数等于每次发作的疼痛计分乘以每次疼痛持续时间计分之积相加⁽²⁾。(2)舒天宁组分别于治疗前和观察结束时进行经颅多普勒(TCD)检测大脑前、中、后动脉血流速度及脉动指数。(3)各组于治疗前和观察结束时进行血清 β 内啡肽(β -EP)和血清神经肽 Y(NPY)检测。

4 统计学方法 计量资料采用 t 检验,组间比较采用方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。

5 结果

5.1 疗效评定标准 参照文献⁽²⁾方法,计算疗效百分数。疗效百分数=(治疗前头痛指数-治疗后头痛指数)/治疗前头痛指数 $\times 100\%$;基本恢复:疗效百

分数为 $\geq 90\%$;显效:疗效百分数 $< 90\%$,但 $\geq 55\%$;有效:疗效百分数为 $< 55\%$,但 $\geq 20\%$;无效:疗效百分数 $< 20\%$ 。

5.2 3 组总疗效比较 舒天宁组显效 17 例,有效 10 例,无效 3 例,显效率为 56.67%,总有效率为 90.00%;复方羊角组显效 16 例,有效 12 例,无效 2 例,显效率为 53.33%,总有效率为 93.33%;西比灵组显效 9 例,有效 11 例,无效 10 例,显效率为 30.00%,总有效率为 66.67%。舒天宁组与复方羊角组比较,显效率和总有效率差异无显著性($P>0.05$)。与西比灵比较,差异有显著性($P<0.05$)。

5.3 3 组治疗前后头痛改善情况比较 见表 2。治疗后,舒天宁组与复方羊角组比较差异无显著性($P>0.05$),与西比灵组比较,差异有显著性($P<0.05$)。复方羊角组与西比灵组比较,差异亦有显著性($P<0.05$)。舒天宁组疗效优于西比灵组。

5.4 30 例服用舒天宁冲剂患者治疗前后 TCD 检测结果比较 见表 3。舒天宁冲剂能显著降低颅内各动脉平均血流速度($P<0.05$ 或 $P<0.01$)及脉动指数($P<0.05$)。提示本药可以改善颅内血管紧张度和动脉功能性狭窄,从而表现出对颅内血管机能的良性调节作用。

5.5 3 组治疗前后血清 β -EP、NPY 检测结果比较 见表 4。3 组治疗后血清 β -EP 均升高,NPY 均下降,与治疗前比较差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<$

表 2 3 组治疗前后头痛改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	头痛指数	
		治疗前	治疗后
舒天宁	30	29.51±10.30	7.36±4.32*
复方羊角	30	28.46±9.60	7.31±6.30*
西比灵	30	29.91±9.70	10.01±6.03

注:与西比灵组治疗后比较,* $P<0.05$

表 3 舒天宁组治疗前后 TCD 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

		血流速度 (cm/s)			脉动指数
	大脑前动脉	大脑中动脉	大脑后动脉		
治疗前左	61.86 ± 19.82	73.34 ± 20.36	52.27 ± 16.74	0.708 ± 0.150	
	右 70.07 ± 20.58	83.20 ± 20.47	55.81 ± 18.71	0.741 ± 0.234	
治疗后左	51.71 ± 7.38 *	61.80 ± 8.77 **	44.57 ± 8.28 *	0.597 ± 0.220 *	
	右 52.07 ± 7.10 **	62.03 ± 9.04 **	44.79 ± 7.71 *	0.673 ± 0.094 *	

注:与治疗前同侧比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 4 3 组治疗前后血清 β -EP 及 NPY 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	β -EP(ng/L)	NPY(ng/L)
舒天宁	30	治疗前 244.6±32.4	190.6±32.4
		治疗后 292.1±43.0*	142.3±33.0**△
复方羊角	30	治疗前 236.9±40.3	179.8±40.3
		治疗后 282.7±49.1*	140.9±29.1**△
西比灵	30	治疗前 250.7±42.0	186.4±42.0
		治疗后 299.7±57.2*	167.4±37.2**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与西比灵组治疗后比较,△ $P<0.01$

0.01)。治疗后舒天宁组与复方羊角组比较,β-EP、NPY 差异均无显著性($P>0.05$);与西比灵组比较,舒天宁组及复方羊角组 NPY 差异均有显著性($P<0.01$)。

实验研究

1 动物 SD 大鼠 50 只,雌雄不拘,体重 200~250g,由山东医科大学动物实验中心提供。

2 药物 各药物组成同临床观察用药,购自山东中医药大学附属医院中药房。参照《中医科研设计与统计方法》中大鼠与人的体表面积比值表,计算实验大鼠的剂量为成人剂量的 0.018 倍。其中舒天宁冲剂以正常剂量 2 倍为小剂量组,以正常剂量 5 倍为大剂量组。即舒天宁冲剂以每 27g(3 包)加水 125ml 配成 0.2160g/ml 的混悬液,作为小剂量组应用;以每 27g(3 包)加水 100ml 配成 0.2700g/ml 的混悬液,作为大剂量组。以复方羊角胶囊 24 粒(6g)加 104ml 水,配成 0.0578g/ml 的溶液。以西比灵 2 粒(10mg)加 133ml 水配成 0.0750mg/ml 的溶液。

3 试剂及仪器 ¹²⁵I-β-内啡肽及 NPY 放射免疫测定药盒均购自解放军第二军医大学;FJ-2103 γ 免疫计数仪为西安二六二厂出品。

4 方法

4.1 造模及给药方法 大鼠腹腔注射 0.6% 醋酸 1ml/100g,每天 1 次,造成慢性疼痛模型⁽³⁾。随机分成 5 组,即生理盐水组、舒天宁冲剂大剂量组、舒天宁冲剂小剂量组、复方羊角胶囊组、西比灵组,并分别连续灌胃,每次 6ml(舒天宁冲剂大剂量组每日 2 次,其他各组每天 1 次),第 10 天时灌胃 30min 后,迅速断头,剖颅取大鼠全脑。分别将下丘脑、脑剩余部分匀浆离心。按试剂盒说明书的步骤,采用 γ 免疫计数仪测定下丘脑中 β-EP 和脑剩余部分 NPY 含量。

4.2 统计学方法 采用 *t* 检验,组间比较用方差分析。

表 5 各组大鼠脑 β-EP 及 NPY 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	脑 NPY(pg/g)	下丘脑 β-EP(pg/g)
生理盐水	10	674.9 ± 139.6	389.79 ± 215.74
舒天宁冲剂大剂量	10	439.9 ± 115.9 **	532.69 ± 194.59 * △
舒天宁冲剂小剂量	10	472.1 ± 109.6 **	520.78 ± 164.56 * △
复方羊角胶囊	10	469.4 ± 123.1 **	533.24 ± 186.25 * △
西比灵	10	420.5 ± 112.1 **	480.47 ± 147.21 *

注:与生理盐水组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与西比灵组比较,△ $P<0.05$

5 各组大鼠脑 β-EP、NPY 的测定结果比较 见表 5。各用药组均能升高大鼠下丘脑 β-EP 含量,降低 NPY 含量,与生理盐水组比较,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。舒天宁大、小剂量组及复方羊角胶囊组与西比灵组比较,β-EP 差异有显著性($P<0.05$),NPY 差异无显著性($P>0.05$)。

讨论

偏头痛属中医学“头风病”范畴,头风病之病机主要责之于肝失疏泄、风火上扰、痰瘀阻络。肝失疏泄为发病基础,风火上扰为始动因素,痰瘀阻滞、络脉失和为病理变化。据此确立“平肝熄风、化痰祛瘀、通络止痛”为头风病的基本治法。所用药物为舒天宁冲剂,由天麻、川芎、白芷、珍珠母、栀子等组成。

有研究表明,偏头痛患者在发病间歇期,血浆和脑脊液 β-EP 含量明显低于正常对照组,而在发作期下降更显著⁽⁴⁾。本实验结果提示,舒天宁冲剂确能升高给予疼痛刺激的大鼠下丘脑 β-EP 的含量。临床观察表明,舒天宁冲剂与复方羊角胶囊、西比灵均能升高血浆 β-EP 水平,目前尚未见西比灵与 β-EP 关系的相关报道,故还无法推测舒天宁冲剂影响 β-EP 水平的途径。

NPY 是一种广泛存在于中枢和周围神经系统内的活性肽。临床观察表明,偏头痛患者血浆 NPY 明显高于正常对照组⁽⁵⁾。本结果也显示,舒天宁冲剂能明显降低患者血浆 NPY 含量,缓解血管的紧张状态,其作用机理目前尚不清楚,结合 TCD 检测结果,舒天宁冲剂可有效改善颅内血管的机能状态,使其趋于正常。结合本研究对 NPY 的观察,考虑可能是通过减少 NPY 释放而减轻血管平滑肌的痉挛。

参考文献

1. 史玉泉.实用神经病学,第 2 版.上海:上海科学技术出版社,1995:1085—1090.

2. 国家中医药管理局全国脑病急症协作组.头风诊断与疗效评定标准.北京中医学院学报 1993;16(3):69.

3. 石海,李凤新,富丽霞.镇痛药实验模型的几点思考.沈阳药科大学学报 2000;16(17):23.

4. 杨晓苏,杨期东.偏头痛患者血浆 β-EP 含量研究.临床神经病学杂志 1996;9(1):28—30.

5. 张志坚,吴秀丽,慕容慎行,等.偏头痛患者血浆中神经肽 Y 含量的观察.中国临床神经科学 1999;7(3):154—155.

(收稿 2001-12-04 修回 2002-05-08)