

·临床研究·

尼麦角林联合氟桂利嗪治疗偏头痛的疗效观察

刘大鹏^a, 许哲鑫^b, 吴博^c

作者单位
辽宁省健康产业集团
阜新矿总医院
a. 全科病房, b. 神经外科, c. 消化内科
辽宁 阜新 123000
收稿日期
2020-09-08
通讯作者
刘大鹏
ldp19810528@163.com

摘要 目的:研究尼麦角林联合氟桂利嗪对偏头痛患者的疗效。方法:偏头痛患者96例,随机分为对照组和观察组,每组48例。2组给予口服氟桂利嗪片,观察组另予口服尼麦角林片,2组均治疗1月。分别于治疗前、后,采用视觉模拟评分法(VAS)对所有患者进行疼痛评分;采用经颅多普勒超声仪(TCD)检查双侧大脑主要动脉的平均血流速率(Vm);检测血清5-羟色胺(5-HT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-1 β (IL-1 β)的水平;观察治疗期间发生的不良反应,并比较总有效率。结果:治疗后观察组的总有效率显著高于对照组($P<0.01$)。2组的VAS评分均显著减低($P<0.01$),且观察组低于对照组($P<0.01$)。2组的血流动力学指标均显著改善($P<0.01$),且观察组优于对照组($P<0.01$);2组血清5-HT的表达水平均显著提高、TNF- α 和IL-1 β 表达水平均显著降低($P<0.01$),且观察组改善的幅度大于对照组($P<0.01$);2组不良反应率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:尼麦角林联合氟桂利嗪可提高对偏头痛的疗效。

关键词 尼麦角林;氟桂利嗪;偏头痛;脑血流动力学;5-羟色胺;炎症因子

中图分类号 R741;R741.05 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200933

本文引用格式:刘大鹏, 许哲鑫, 吴博. 尼麦角林联合氟桂利嗪治疗偏头痛的疗效观察[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(3): 168-170.

偏头痛是常见的反复发作性慢性神经血管性疾病,临床表现为单侧或双侧搏动性头痛^[1,2]。偏头痛已被世界卫生组织列为全球第3大最常见疾病和第2大神经系统致残疾病^[3,4]。偏头痛急性期的常见治疗药物包括非甾体抗炎药、曲坦类、麦角生物碱类、阿片类、抗癫痫药及三环类抗抑郁药等^[5]。氟桂利嗪为选择性钙通道阻断剂,可有效阻断因钙超载引起的脑组织缺血与神经细胞结构破坏,缓解脑血管平滑肌痉挛,增加脑部血流量,抑制组织释放致痛物质,为临床预防偏头痛发生的首选药物^[6]。尼麦角林为 α 1受体拮抗剂,可通过舒张脑部血管而增加血流,同时还具有促进胆碱能及儿茶酚胺神经递质的作用,广泛应用于偏头痛的治疗^[7]。偏头痛的发病机制尚不明确,目前研究主要认为有血管学说、神经学说和三叉神经血管学说^[8,9]。因此,本研究将尼麦角林联合氟桂利嗪用于偏头痛的治疗,观察其对脑血流动力学及血清5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年6月至2020年6月我院收治的偏头痛患者96例,纳入标准:符合《中国偏头痛防治指南》^[10]中的相关诊断标准;年龄18~65周岁;病程 $\geq$ 6月,且入组前3月发作频率 $\geq$ 2次/月;神志清醒,认知功能正常,可配合完成治疗;患者自愿参与本研究,并签署知情同意书。排除标准:在入组前2周内服用过抗抑郁药物、抗癫痫药物、麦角类药物或 β 受体阻滞剂等;伴严重脑部器质性病变或其他精神障碍;因脑外伤、高血压或其他颅内病变导致头痛;妊娠及哺乳期女性;严重肝肾功能不全;对试验药物

过敏。全部患者采用随机数字表法分为2组,每组48例:①对照组,男15例(31.25%),女33例(68.75%);平均年龄(38.14 $\pm$ 5.83)岁;体质指数(body mass index, BMI)(23.97 $\pm$ 3.86)kg/m²;分型为先兆型16例(33.33%),无先兆型32例(66.67%);疼痛程度为轻度14例(29.17%),中度21例(43.75%),重度13例(27.08%);病程(3.35 $\pm$ 1.02)年。②观察组,男17例(35.42%),女31例(64.58%);平均年龄(38.38 $\pm$ 4.96)岁, BMI(24.03 $\pm$ 3.52)kg/m²;分型为先兆型15例(31.25%),无先兆型33例(68.75%);疼痛程度为轻度13例(27.08%),中度23例(47.92%),重度12例(25.00%);病程(3.51 $\pm$ 1.09)年。2组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 2组均给予口服盐酸氟桂利嗪片(哈药集团制药六厂,规格5 mg,国药准字H10920064)5 mg, 1次/d,睡前服用;观察组另给予尼麦角林片(辉瑞制药有限公司,规格10 mg,国药准字H20054470)10 mg, 3次/d。2组均连续治疗1月,评价其疗效。

1.2.2 疗效评价标准 痊愈:治疗后头痛等症状完全消失;显效:治疗后头痛等症状明显缓解,发作频率和持续时间均明显减少;有效:治疗后疼痛等症状有所改善,发作频率和持续时间有所减少;无效:治疗后病情未见改善甚至加重。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数 $\times$ 100%。

1.2.3 指标观察 ①疼痛评分:分别于治疗前后采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)对所有患者进行疼痛评分,根据疼痛程度给予0~10分,评分越高,表示疼痛越剧烈。②脑血流动力学:分别于治疗前后采用经颅多普勒超声仪(transcranial doppler, TCD)(德国EME公司,型号

TC2000)检查所有患者双侧大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)、大脑前动脉(anterior cerebral artery, ACA)、大脑后动脉(posterior cerebral artery, PCA)和基底动脉(basilar artery, BA)的血流信号,记录各条动脉的平均血流速率(mean velocity, Vm)。③血清 5-HT、TNF- α 和 IL-1 β 的水平检测:分别于治疗前后清晨抽取患者空腹外周血 4 mL, 5 000 rpm 离心 15 min 分离血清,采用荧光分光法(试剂盒购自重庆赛维药业有限公司)测定血清中 5-HT 的表达水平,采用酶联免疫吸附法(ELISA)(全自动酶联免疫分析仪购自美国 BioTek 公司,试剂盒购自美国 BioTSZ 公司)检测血清中 TNF- α 和 IL-1 β 的表达水平。④安全性评价:观察 2 组治疗期间发生的不良反应。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件处理数据。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验;计数资料以率表示, χ^2 检验;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组疗效比较

对照组痊愈 6 例(12.50%),显效 12 例(25.00%),有效 17 例(35.42%),无效 13 例(27.08%),总有效率为 72.92%;观察组痊愈 11 例(22.92%),显效 19 例(39.58%),有效 13 例(27.08%),无效 5 例(10.42%),总有效率为 89.58%;2 组总有效率差异有统计学意义($\chi^2=4.376, P=0.036$)。

2.2 2 组 VAS 评分比较

治疗前 2 组的 VAS 评分差异无统计学意义(*P* > 0.05);治疗后 2 组的 VAS 评分均降低,有显著性差异(*P* < 0.01),且观察组的 VAS 评分低于对照组,有显著性差异(*P* < 0.01),见表 1。

2.3 脑血流动力学指标

治疗前 2 组各条脑动脉的 Vm 差异无统计学意义(*P* > 0.05);治疗后 2 组的 MCA、ACA、PCA 和 BA 的 Vm 均显著下降,均有显著性差异(均 *P* < 0.01),观察组均低于对照组,均有显著性差异(均 *P* < 0.01),见表 2。

2.4 血清 5-HT、TNF- α 和 IL-1 β 的表达水平

治疗前 2 组的血清 5-HT、TNF- α 和 IL-1 β 的水平差异无统计

表 1 2 组的 VAS 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	48	7.53 $\pm$ 1.98	4.45 $\pm$ 1.14	13.143	<0.001
观察组	48	7.27 $\pm$ 2.03	3.52 $\pm$ 0.74	8.392	<0.001
<i>t</i> 值		−0.635	−4.741		
<i>P</i> 值		0.527	<0.001		

学意义(*P* > 0.05);治疗后 2 组的血清 5-HT 的水平升高、TNF- α 和 IL-1 β 的水平降低,均有显著性差异(均 *P* < 0.01);与对照组治疗后相比,观察组治疗后 5-HT 的表达水平较高、TNF- α 和 IL-1 β 的水平较低,均有显著性差异(均 *P* < 0.01),见表 3。

2.5 不良反应

治疗期间,对照组发生倦怠 2 例(4.17%),嗜睡 1 例(2.08%),恶心呕吐 2 例(4.17%),腹泻 0 例,便秘 1 例(2.08%),总发生率 12.50%;观察组发生倦怠 3 例(6.25%),嗜睡 2 例(4.17%),恶心呕吐 2 例(4.17%),腹泻 1 例(2.08%),便秘 1 例(2.08%),总发生率 18.75%。2 组的不良反应总发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.711, P=0.399$)。

3 讨论

偏头痛的病因尚不明确,可能与遗传、内分泌、代谢、饮食及精神因素等有关。我国偏头痛的发病率约为 0.98%,女性高于男性,近年来发病率呈明显上升的趋势^[11,12]。氟桂利嗪为选择性钙通道阻断剂,是治疗偏头痛的常用药物之一^[13]。尼麦角林是半合成麦角碱衍生物,具有促进脑组织新陈代谢、脑细胞蛋白合成、神经递质代谢及降低血小板聚集等多种作用^[14]。尼麦角林还可抑制 5-HT 的释放,具有抗焦虑、抗抑郁的作用^[15]。本研究结果显示,尼麦角林联合氟桂利嗪治疗偏头痛疗效优于单用氟桂利嗪,与既往研究结果相似^[16,17]。

血管学说是被广泛接受的偏头痛发病机制学说,偏头痛发作期间颅内血管痉挛或高灌注可引起 MCA、BA 等的血流速率明显增快^[18]。本研究中,2 组患者治疗后脑血流动力学相关指标均显著改善,且联合治疗的改善程度更高,提示尼麦角林联合氟桂利嗪治疗偏头痛的机制可能与改善脑血流动力学有关,与既往研究结果相似^[19,20]。

表 2 2 组脑动脉 Vm 比较(cm/s, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MCA		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	ACA		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	48	79.18 $\pm$ 10.78	69.09 $\pm$ 8.98	−4.982	<0.001	66.65 $\pm$ 9.82	45.13 $\pm$ 6.32	−12.767	<0.001
观察组	48	79.23 $\pm$ 10.62	61.49 $\pm$ 7.92	−9.277	<0.001	66.54 $\pm$ 9.63	34.34 $\pm$ 4.23	−21.210	<0.001
<i>t</i> 值		0.023	−4.398			−0.055	−9.830		
<i>P</i> 值		0.982	<0.001			0.956	<0.001		

组别	PCA		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	BA		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	56.18 $\pm$ 8.18	45.89 $\pm$ 6.28	−6.913	<0.001	47.35 $\pm$ 6.71	35.53 $\pm$ 5.42	−9.494	<0.001
观察组	56.53 $\pm$ 7.62	35.79 $\pm$ 5.42	−15.366	<0.001	47.54 $\pm$ 6.33	23.86 $\pm$ 5.75	−19.184	<0.001
<i>t</i> 值	0.217	−8.435			0.143	−10.232		
<i>P</i> 值	0.829	<0.001			0.887	<0.001		

表3 2组血清5-HT、TNF-α和IL-1β水平比较(̄x±s)

组别	例数	5-HT/(μg/L)		t值	P值	TNF-α/(pg/mL)		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	48	79.84±11.48	89.13±13.11	3.694	<0.001	8.33±2.73	6.53±1.95	-3.717	<0.001
观察组	48	80.23±11.38	98.91±14.63	6.928	<0.001	8.27±2.61	4.48±1.56	-8.636	<0.001
t值		0.167	3.449			-0.110	-5.687		
P值		0.868	0.001			0.913	<0.001		

组别	IL-1β/(pg/mL)		t值	P值
	治疗前	治疗后		
对照组	14.56±3.13	10.69±3.05	-6.135	<0.001
观察组	14.31±3.69	8.14±2.24	-9.903	<0.001
t值	-0.358	-4.669		
P值	0.721	<0.001		

三叉神经血管学说认为,偏头痛的主要病理机制是MAPK/NF-κB通路介导的神经源性炎症反应,偏头痛的发病过程可伴诸多炎症介质的释放,进而激活感觉传入纤维转导痛觉信号^[21]。研究^[22,23]表明,TNF-α、IL-1β等多种炎症因子在神经源性炎症性疼痛的发生发展中起重要作用。TNF-α、IL-1β等炎症因子与相应受体结合后,可活化IκBα,导致IκBα从NF-κB中脱落,使得NF-κB被激活,而活化后的NF-κB可由细胞质转移至细胞核内,作用于NF-κB结合增强子元件,从而介导细胞转录,并进一步激活钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等,这类神经肽具有扩张血管、促进血浆外渗和组织水肿等作用,导致神经无菌性炎症反应和疼痛发生^[24]。梁晓瑜等^[25]的研究表明,采用针灸四关穴治疗偏头痛后,患者血清CGRP、TNF-α、COX-2、IL-1β及iNOS的表达水平均显著降低,而β-内啡肽(β-endorphin,β-EP)和5-HT的表达水平显著升高,提示针灸治疗偏头痛的机制可能与抑制NF-κB信号通路介导的炎症反应有关。方珣等^[26]的研究亦表明,应用自拟中药经验方联合氟桂利嗪可有效减轻患者的头痛程度,其机制可能与改善脑部血流循环、激发5-HT介导的血管内皮调节功能以缓解痉挛及减轻炎症反应有关。本研究结果同样显示,治疗后患者血清5-HT的表达水平显著升高、TNF-α和IL-1β的表达水平显著降低。

综上所述,本研究表明,尼麦角林联合氟桂利嗪可提高对偏头痛的疗效,其作用机制可能与改善脑部血流动力学和减轻MAPK/NF-κB通路介导的神经源性炎症反应有关。

参考文献

[1] Stubberud A, Linde M. Digital Technology and Mobile Health in Behavioral Migraine Therapy: a Narrative Review[J]. Curr Pain Headache Rep, 2018, 22: e66.
[2] Cook C, Newberry B. Emergency Department Use of Intravenous Prochlorperazine for Acute Migraine[J]. Adv Emerg Nurs J, 2018, 40: 148-154.
[3] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet Neurol, 2019, 18: 459-480.
[4] Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, et al. Migraine is first cause of disability

in under 50s: will health politicians now take notice?[J]. J Headache Pain, 2018, 19: e17.
[5] 董雪佳, 江名芳. 偏头痛药物治疗新进展[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53: 385-390.
[6] 田甜, 李世容, 胡晓, 等. 头痛宁胶囊联合氟桂利嗪治疗偏头痛有效性及安全性的临床随机对照试验的Meta分析[J]. 现代预防医学, 2018, 45: 2481-2490.
[7] 周艳丽, 孙斌, 钱婀娜, 等. 尼麦角林对偏头痛患者脑血流动力学与血浆5-羟色胺的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20: 30-33.
[8] Xia Y, Gao W, Wang H, et al. Characterization of tradition Chinese medicine(TCM) starch for potential cosmetics industry application[J]. Starch, 2013, 65: 367-373.
[9] Lee MK, Han SR, Park MK, et al. Behavioral evidence for the differential regulation of p-p38 MAPK and p-NF-κ B in rats with trigeminal neuropathic pain[J]. Mol Pain, 2011, 7: 1-11.
[10] 中华医学会疼痛学分会头痛学组. 中国偏头痛防治指南[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22: 721-727.
[11] 李伟, 刘睿婷, 陈春富. 偏头痛的非头痛症状研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51: 154-157.
[12] 文亚, 王丹, 范刚启. 针刺治疗急性期偏头痛的穴位选择[J]. 中国针灸, 2018, 38: 1183-1188.
[13] Karsan N, Palethorpe D, Rattanawong W, et al. Flunarizine in migraine-related headache prevention: Results from 200 patients treated in the UK[J]. Eur J Neurology, 2018, 25: 811-817.
[14] 刘玲, 熊念, 王涛. 尼麦角林的临床研究进展及应用[J]. 卒中与神经疾病, 2013, 20: 118-120.
[15] 梅俊华, 罗利俊, 陈国华, 等. 尼麦角林治疗偏头痛的疗效及对神经心理因素的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17: 3-5.
[16] 闫秀峰. 川芎清脑颗粒联合氟桂利嗪对偏头痛患者的疗效观察[J]. 中医临床研究, 2016, 8: 92-93.
[17] 刘得伟, 张东风, 张艳华. 尼麦角林与丙戊酸钠对偏头痛患者疗效对比研究[J]. 交通医学, 2020, 34: 173-174, 177.
[18] 王志平, 熊英琼. 中西医结合治疗典型偏头痛患者的疗效及其对脑血流的影响[J]. 医学信息, 2016, 29: 42-43.
[19] 刘四新, 李迎微. 通络熄风法治疗偏头痛88例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2015, 21: 5-6.
[20] 徐涛, 商旭华. 阿司匹林联合氟桂利嗪治疗偏头痛的疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20: 61-62.
[21] 李霖, 王小莹, 李楠, 等. 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和核转录因子-κB(NF-κB)通路在偏头痛发病机制中的研究状况[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35: 153-156.
[22] Jin MC, Nho KJ, Kim HS, et al. An ethyl acetate fraction derived from Houttuynia cordata extract inhibits the production of inflammatory markers by suppressing NF-KB and MAPK activation in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages[J]. BMC Complem Ahem M, 2014, 14: e234.
[23] 郭少清. 不同时期和不同亚型偏头痛患者血浆NF-κB和IL-6变化研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38: 869-871.
[24] 李凤金, 霍金海, 张树明, 等. 川菊止痛胶囊对偏头痛大鼠脑组织NF-κB信号通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35: 133-137.
[25] 梁晓瑜, 张中平, 谭景斐. 基于核转录因子κB信号通路探讨针灸四关穴治疗偏头痛的机制[J]. 世界中医药, 2020, 15: 1205-1209.
[26] 方珣, 曾科学. 自拟疏肝开窍饮经验方联合盐酸氟桂利嗪片治疗偏头痛患者的临床效果及对外周血CGRP、5-HT、TNF-α水平的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45: 2569-2572.

(本文编辑:王晶)