

对弥漫型的疗效远远不如肢端型,弥漫型的总有效率仅为 44.44%(硬化期患者仅为 33.33%),其原因不清楚,推测可能与受累皮肤太广泛、单位皮肤相对用药量较低有关,故有学者建议通过受累面积大小来调节 EDTA 的剂量似乎更为合理。

EDTA 治疗 SSc 的主要机制是 EDTA 能络合重金属离子包括铜、铅、镉和锰等。SSc 的特征性病理改变是局限或弥漫性皮肤胶原纤维增多及细胞外基质成分的沉积,EDTA 通过络合单胺氧化酶的辅基——铜离子,使单胺氧化酶不能发挥胶原转化为胶原纤维的作用;EDTA 还与钙离子络合,使蛋白胶原内的二硫键解聚,从而抑制蛋白胶原的合成,使皮肤得以软化。后来的研究还发现,EDTA 有扩张血管、抑制血小板聚集及改善微循环的作用<sup>[3]</sup>,这使皮肤的供血、营养和弹性增加,有利于缓解症状。临床研究还证实,EDTA 除使皮肤变软外,还可使皮下钙质沉积缩小或消失、指端溃疡愈合及缓解雷诺现象等。

EDTA 毒性低,在工业上可利用它能络合金属离子的属性,作为食品添加剂使用。本组患者出现不良反应的机率仅为 4.65%,表现为乏力、头晕、头痛、轻度肝功能损害、面部针刺样麻木感及血钙下降。为减少它的不良反应,避免短时间内与具有重要生理作用的钙离子大量结合,应注意静滴速度要慢,500mL 液体静滴时间不得少于 2h。静滴时,应注意 EDTA 不能渗漏到血管外,以免引起局部组织的坏死。另外,EDTA 不适于孕妇使用,因它可通过

破坏参与 DNA 复制的酶类而抑制 DNA 的合成,并使 DNA 快速修补过程受抑,引起致突变作用,尤其是在与化学致突变剂合用时<sup>[4]</sup>。

EDTA 起效快,近期疗效肯定,不良反应较少,但主要适合于肢端型患者。其远期疗效如何及对内脏纤维化有无治疗作用等有待于进一步的研究。对弥漫型的疗效还需更多的病例数来证实。因 EDTA 只能静脉应用,临床上如与慢作用药物口服药物如青霉胺等配合使用可能更有利于系统性硬化症的长期稳定。

**[作者简介]** 刘湘源(1968-),男,副主任医师。主要从事类风湿关节炎及系统性红斑狼疮的研究。联系电话:(010)66936651,E-mail:liu-xiangyuan@263.net。

### [参 考 文 献]

- [1] Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis[J] *Arthritis Rheum*, 1980, 23: 581-586.
- [2] Medsger TA. Systemic sclerosis and localized scleroderma In: Schumacher HR, eds Primer on the rheumatic diseases[M]. Atlanta: Arthritis Foundation, 1988. 111-128.
- [3] Chappell LT, Janson M. EDTA chelation therapy in the treatment of vascular disease[J]. *J Cardiovasc Nurs*, 1996, 10(3): 78-86.
- [4] Heindorff K, Aurich O, Michaelis A, et al. Genetic toxicology of ethylenediamine tetracetic acid[J] *Mutat Res*, 1983, 115 (2): 149-173.

(收稿日期:2001-05-08)

## 养血清脑颗粒治疗紧张型头痛的临床研究

王新德<sup>1</sup>, 匡培根<sup>2</sup>, 罗盛<sup>1</sup>, 贾建平<sup>3</sup>, 杨志杰<sup>4</sup>, 周宝玉<sup>5</sup>, 余华峰<sup>6</sup>, 常蜀英<sup>7</sup>, 马维雅<sup>8</sup>

(1 卫生部北京医院神经科, 北京 100730; 2 解放军总医院神经科, 北京 100853; 3 首都

医科大学附属宣武医院神经科, 北京 100053; 4 北京大学第三临床医院神经科, 北京

100083; 5 中日友好医院神经科, 北京 100029; 6 同仁医院神经科, 北京 100730;

7 空军总医院神经科, 北京 100036; 8 武警总医院神经科, 北京 100039)

**[摘要]** **目的:**研究养血清脑颗粒治疗紧张型头痛的疗效及安全性。**方法:**112 例紧张型头痛患者随机分为治疗组和安慰剂组各 56 例。治疗组给予养血清脑颗粒 4.0g, tid, 疗程 30d; 对照组给予安慰剂。**结果:**① 治疗 10d 以上时, 治疗组和安慰剂组头痛发作次数分别为  $(1.71 \pm 2.03)$  和  $(2.82 \pm 3.16)$  次,  $P < 0.05$ ; 持续时间分别为  $(11.45 \pm 23.46)$  和  $(24.80 \pm 36.14)$  h,  $P < 0.001$ 。治疗 20d 以上时, 2 组头痛发作次数分别为  $(0.91 \pm 1.67)$  和  $(2.45 \pm 3.24)$  次,  $P < 0.05$ , 持续时间分别为  $(5.79 \pm 18.52)$  和  $(21.91 \pm 46.65)$  h,  $P < 0.01$ 。② 治疗组中头痛消失时间随每次发作而明显缩短, 而安慰剂组不明显 ( $P < 0.01 \sim 0.03$ )。③ 治疗组的显效率为 30.9%, 而安慰剂组为 5.9% ( $P < 0.001$ )。④ 治疗组和安慰剂组的不良反应发生率分别为 5.45% 和 3.64%。**结论:**养血清脑颗粒对紧张型头痛有较明显的疗效, 可减少头痛的发作次数、持续时间和缩短头痛消失时间, 是一种治疗紧张型头痛的有效药物。

[关键词] 紧张型头痛;养血清脑颗粒;临床疗效

[中图分类号] R971;R969.4 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3734(2001)07-0532-03

## A clinical study of the efficacy and safety of Yangxueqingnao granule in treatment of tonic headache

WANG Xin-de<sup>1</sup>, KUANG Pei-geng<sup>2</sup>, LUO Sheng<sup>1</sup>, JIA Jian-ping<sup>3</sup>, YANG Zhi-jie<sup>4</sup>,  
ZHOU Bao-yu<sup>5</sup>, YU Hua-feng<sup>6</sup>, CHANG Shu-ying<sup>7</sup>, MA Wei-ya<sup>8</sup>

(1 Department of Neurology, Beijing Hospital, Ministry of Public Health, Beijing 100730, China; 2 Department of Neurology, The General Hospital of PLA, Beijing 100853, China; 3 Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Beijing 100053, China; 4 The Third Clinical Hospital of Beijing University, Beijing 100083, China; 5 Department of Neurology, Sino-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 6 Department of Neurology, Tongren Hospital, Beijing 100730, China; 7 Department of Neurology, The General Hospital of PLA Air Force, Beijing 100036, China; 8 Department of Neurology, The General Hospital of Armed Police Force, Beijing 100039, China)

[Abstract] **Objective:** To study the efficacy and safety of Yangxueqingnao granule in treatment of tonic headache. **Methods:** 112 patients with tonic headache were randomly and equally divided to receive three times daily of 4.0g Yangxueqingnao granule or three times daily of placebo for 30d. **Results:** (1) After more than 10d treatment, the number of headache was  $(1.71 \pm 2.03)$  for active arm and  $(2.82 \pm 3.16)$  for control arm,  $P < 0.05$ ; the duration of attack was  $(11.45 \pm 23.46)$ h for active arm and  $(24.80 \pm 36.14)$ h for control arm,  $P < 0.001$ . After more than 20d treatment, the number of attacks for active and control arm was  $(0.91 \pm 1.67)$  and  $(2.45 \pm 3.24)$  respectively,  $P < 0.05$ , the duration of attack for active and control arm was  $(5.79 \pm 18.52)$  and  $(21.91 \pm 46.65)$ h respectively,  $P < 0.01$ . (2) The time for disappearance of headache was shorten increasingly with incidence of attacks and no such effect was observed in the control arm. (3) The effective rate for active and control arm was 30.9% and 5.9% respectively ( $P < 0.001$ ). (4) The incidence of adverse events for active and control arm was 5.45% and 3.64% respectively. **Conclusion:** Yangxueqingnao granule is very effective for treatment of tonic headache, it can reduce the number of headache attacks and the duration of headaches and shorten the time for disappearance of headache.

[Key words] tonic headache; Yangxueqingnao granule; clinical efficacy

养血清脑颗粒主要成分为当归、川芎、白芍、细辛等,具有明显的滋阴补血、平肝潜阳、活血通络、解除头晕、制止头痛的作用。2000年7月~10月,卫生部北京医院、解放军总医院、首都医科大学附属宣武医院等8所医院神经内科对其进行了多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验,现将结果报道如下。

### 资料和方法

#### 1 病例选择

112例患者随机分为治疗组和安慰剂组各56例,实际完成各55例。2组患者一般资料相似,具可比性。

入组标准:头痛有10次以上的发作,且每次疼痛持续30min~7d,有压紧或扎紧感、轻到中度头痛、双侧性、上下楼或适度活动不加重4个特征中的2个;不伴恶心、呕吐、畏光、畏声。

排除标准:有其他疾病引起的头痛,有急性或难以控制的疾病及严重心、肝、肾功能异常,孕妇、低血压、过敏体质和/或有药物过敏史,3个月内参加过其他试验者。

#### 2 用药方法

治疗组给予养血清脑颗粒(天津天士力制药股份有限公司,批号:20000305)4.0g, tid, 疗程30d。对照组给予等量的安慰剂。

### 3 疗效评定标准

**3.1 疼痛程度分级** 0 级:不痛;轻度:头痛,不影响工作及日常生活;中度:头痛,影响工作及日常生活;重度:头痛,影响工作及日常生活,并须卧床休息。

**3.2 量表测定法** 数字分级法(NRS):0~10 的数字代表不同程度的疼痛,0 为无痛,10 为最剧烈的疼痛,让患者自己圈出一个最能代表疼痛的数字。1~3 为轻度,4~6 为中度,7~10 为重度。

### 4 统计方法

应用 SPSS 软件进行统计分析。

## 结果

#### 1 用药不同时期发作情况比较

见表 1。从表 1 可以看出,用药后治疗组患者发作次数及持续时间均明显减少,安慰剂组患者发作次数和持续时间也稍有减少,在 1d 以上时 2 组发作次数和持续时间比较无显著意义( $P$  值各为 0.48 和 0.10),而 10d 和 20d 以上时  $P$  值有统计学意义。

表 1 用药不同时期发作情况比较

时 间/d	治疗组	安慰剂组	Z	P
1~10d 的发作次数	3.45±2.97	3.15±3.07	0.70	0.48
持续时间/h	21.54±29.63	32.80±43.73	1.64	0.10
10~20d 的发作次数	1.71±2.03	2.82±3.16	2.02	0.04
持续时间/h	11.45±23.46	24.80±36.14	3.57	<0.001
20d 以上的发作次数	0.91±1.67	2.45±3.24	2.35	0.02
持续时间/h	5.79±18.52	21.91±46.65	3.12	0.002
用药后总发作次数	6.07±5.91	8.20±8.95	1.70	0.28
用药后总发作时间/h	38.79±67.84	79.51±121.12	3.18	0.002

#### 2 服药后不同发作次数中疼痛消失时间比较

见表 2。在治疗组中疼痛消失时间随每次发作而缩短,而安慰剂组则不明显,2 组比较  $P<0.01\sim 0.03$ ,仅第 4 次发作时  $P=0.07$ 。

表 2 服药后不同发作次数疼痛消失时间比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

发作次数	治疗组/h	安慰剂组/h	Z	P
第 1 次	7.35±6.98	14.20±18.79	2.47	0.01
第 2 次	7.07±8.72	13.83±18.80	2.47	0.01
第 3 次	6.34±5.47	14.05±18.08	2.12	0.03
第 4 次	5.09±4.14	13.24±19.25	1.80	0.07
第 5 次	4.25±3.39	13.66±19.15	2.30	0.02

#### 3 2 组疗效比较

见表 3。

表 3 2 组疗效比较

组 别	显效		有效		无效		总有效	
	n	%	n	%	n	%	n	%
治疗组(n=55)	17	30.9	35	63.6	3	5.5	52	94.5
安慰剂组(n=54)	3	5.6	17	31.5	34	62.9	20	37.1

2 组的显效、有效和无效例数比较经秩和检验

有显著性差异( $P<0.01$ ),2 组总有效率经卡方检验也有显著性差异( $P<0.01$ )。

### 4 不良反应

治疗组和安慰剂组不良反应的发生例数分别 3 例(5.45%)和 2 例(3.64%)。治疗组不良反应主要表现为胃痛、胃不适和头晕,安慰剂组主要表现为腹胀、口干。2 组用药前后体检和实验室检查均无显著性改变。

## 讨 论

动物实验表明,养血清脑颗粒对小鼠电刺激和辐射热所导致的疼痛有缓解作用。

紧张型头痛原称为紧张性头痛、肌收缩性头痛、功能性头痛或神经性头痛。具体分为发作性紧张型头痛和慢性紧张型头痛<sup>[1-4]</sup>。

本研究用养血清脑颗粒观察治疗组和安慰剂对照组用药后不同时期发作情况、总发作次数和总发作时间、不同发作次数中疼痛消失时间的变化。结果发现:① 发作次数和持续时间明显减少。② 治疗前后总发作次数和总发作时间明显减少( $P<0.001$ )。③ 服药后不同发作次数中疼痛消失时间随每次发作而明显缩短( $P<0.01\sim 0.03$ )。

总之,养血清脑颗粒治疗紧张型头痛疗效确切,不良反应小,值得临床推广使用。

**致谢:**高平、蔡晓杰(卫生部北京医院神经内科);陈清棠(北京大学第一临床医院神经内科);赵宜(北京大学第一临床医院医学统计室);谢汝萍、徐颖(北京大学第三临床医院神经内科);薛爽、金鑫(中日友好医院神经内科);王默力(首都医科大学附属宣武医院神经内科);李众(同仁医院神经内科);李革新(空军总医院神经内科);徐波(武警总医院)。

**【作者简介】**王新德(1925-),男,教授,主任医师。研究方向:临床神经病学、脑血管病、帕金森病、老年神经病学和神经心理学等。联系电话:(010)65132266-3206。

### [参 考 文 献]

- [1] Toole JF. Cerebral vasculars disorders[M]. 4th edition. Philadelphia; Lippincott, William & Wilkins. 1998. 8-11
- [2] 史玉泉. 实用神经病学[M]. 第 2 版. 上海:上海科学技术出版社,1994. 1076-1090.
- [3] 陈曼娥. 紧张性头痛[J]. 中国疼痛医学杂志,2000,6(2 增刊): 6-7.
- [4] 郭述苏. 慢性紧张头痛[J]. 中国疼痛医学杂志,2000,6(2 增刊): 8-9.

(收稿日期:2001-04-10)