

· 论著 ·

# 养血清脑颗粒预防和治疗偏头痛的 临床研究

罗盛 王新德 匡培根 贾建平  
杨志杰 周宝玉 余华峰 常蜀英 马维雅

**【摘要】** 目的 研究养血清脑颗粒(主要成分为当归、川芎、白芍、细辛等)治疗偏头痛的疗效及其不良反应。方法 112 例偏头痛患者,男性 42 例,女性 70 例,年龄 19~75 岁,平均年龄为(38.1±9.8)岁,进行了多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究。结果 (1)养血清脑颗粒对偏头痛的治疗中治疗组比安慰剂组较明显地减少总发作次数(分别为 3.1±2.5 和 4.2±2.7,  $Z=2.16$ ,  $P=0.03$ )和总发作时间(h)分别为 31.0±48.0 和 51.2±73.8,  $Z=2.86$ ,  $P=0.004$ )。 (2)治疗组和安慰剂组总发作次数减少率(%)分别为 4.9±0.3 和 3.0±0.5, 两组比较差异有显著意义( $Z=5.76$ ,  $P<0.001$ )。 (3)治疗组和安慰剂组中偏头痛伴随症状,如恶心、呕吐、畏光、怕声的观察表明无明显差异。 (4)治疗组发生不良反应 3 例(5.4%),安慰剂组 1 例(1.8%)。 (5)血尿常规和血生化检查治疗前后无特殊改变。结论 养血清脑颗粒可用于治疗偏头痛,可减少偏头痛的发作次数和缩短发作时间,但对偏头痛发作过程中出现的伴随症状的作用不明显。

**【关键词】** 偏头痛; 中药治疗

**A clinical study of Yangxueqingnaokeli in preventive treatment of migraine** LUO Sheng\*, WANG Xinde, KUANG Peigen, et al. \* Department of Neurology, Beijing Hospital, Beijing, 100730, China

**【Abstract】** Objective To investigate the therapeutic efficacy and adverse-events of Yangxueqingnaokeli (main composition includes Chinese angelica, ligusticum wallichii, Paeonia lactiflora, Asarum sieboldii, etc) in patients with migraine. Methods One hundred and twelve patients with migraine with an average age of 38.1±9.8 years (ranging from 19~75) were investigated in a multicenter, double-blind, randomized, controlled and perspective study. Results (1) The total number and total duration of migraine attacks were markedly decreased in therapeutic group of Yangxueqingnaokeli than those in placebo group, 3.1±2.5 and 4.2±2.7 ( $Z=2.16$ ,  $P=0.03$ ); 31.0±48.0 and 51.2±73.8 ( $Z=2.86$ ,  $P=0.004$ ), respectively. (2) The total decrease rate of migraine attacks (%) of therapeutic group and placebo group were 4.9±0.3 and 3.0±0.5 ( $Z=5.76$ ,  $P<0.001$ ), respectively. It has marked statistical difference ( $P<0.001$ ). (3) There were no significant difference of therapeutic effect on associated symptoms of migraine such as nausea, vomiting, photophobia and phonophobia between the therapeutic group and placebo group. (4) The adverse-events occurred in 3 patients of therapeutic group(5.4%) and in one patient of placebo group(1.8%). (5) There were no noticeable changes in blood and urine routine examination and blood chemistry. Conclusions Yangxueqingnaokeli is an effective drug for therapy of patients with migraine. It can decrease the number of attacks of migraine and also shorten the duration of migraine attacks, but it has no therapeutic effect on the associated symptoms of migraine.

**【Key words】** Migraine; Drug therapy(TCD)

养血清脑颗粒是由天津天士力制药股份有限公司生产的国家三类新药,其主要成分为当归、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 月至

2001 年 2 月由卫生部北京医院、解放军总医院、宣武医院、中日友好医院、北京大学第三医院、同仁医院、空军总医院、武警总医院等 8 所医院神经内科进行多中心、随机、双盲、安慰剂对照,观察了 56 对偏头痛患者的疗效及其不良反应。双盲随机表由北京大学第一医院医学统计室设计和控制,并进行终末揭盲和统计。

## 资料和方法

1. 一般资料:112 例中男性 42 例,女性 70 例

作者单位:100730 北京医院神经内科(罗盛、王新德);解放军总医院医院神经内科(匡培根);宣武医院神经内科(贾建平);北京大学第三临床医院神经内科(杨志杰);中日友好医院神经内科(周宝玉);同仁医院神经内科(余华峰);空军总医院神经内科(常蜀英);武警总医院神经内科(马维雅)

表 1 治疗前治疗组与安慰剂组一般资料比较(例数)

例数	性别		年龄(岁)		家族史		外伤史		用药史		
	男	女	$\bar{x}$	s	有	无	有	无	有	无	
治疗组	56	22	34	38.5	8.6	17	39	1	55	48	8
安慰剂组	56	20	36	37.6	11.0	20	36	7	49	49	7
$\chi^2$ 值	0.15		$t=0.46$		0.36		4.85		0.08		
P 值	0.70		0.65		0.55		0.03		0.78		

  

例数	先兆		抽烟史		过敏史		合并用药		
	有	无	有	无	有	无	有	无	
治疗组	56	24	32	10	46	1	55	10	46
安慰剂组	56	30	26	13	43	5	51	19	36
$\chi^2$ 值	1.29		0.49		2.82		4.00		
P 值	0.26		0.48		0.09		0.05		

(其中 1 例中断试验, 2 例间断服药), 年龄 19 ~ 75 岁, 平均年龄(38.1 ± 9.8)岁。

2. 入组标准: (1) 患者自愿参加, 在知情同意书上签字。(2) 有 5 次以上的发作。(3) 每次疼痛持续时间 4 ~ 72 h。(4) 具有下列之中两个特征: ①单侧; ②搏动性; ③中或重度头痛; ④上下楼或类似活动加重。(5) 至少具有下列的一项: ①恶心和(或)呕吐; ②畏光和怕声。(6) 具有下列条件之一: ①发作频率 > 3 次/月; ②疼痛程度严重, 影响工作学习; ③以往止痛药物治疗无效或不良反应严重。以上 6 项中任何一项是“否”, 就不能入组。

3. 排除标准: (1) 其他疾病引起头痛; (2) 调查者认为患者有急性或难以控制疾病, 严重心、肝、肾功能异常; (3) 孕妇; (4) 低血压患者; (5) 过敏体质和(或)药物过敏史; (6) 患者 3 个月内曾参加了其他药物实验。

4. 药品和给药方法: (1) 养血清脑颗粒, 4.0 g/包, 制成 8 粒胶囊。安慰剂制成同样外包装、同样质地的胶囊。由天津天士力制药股份有限公司提供。(2) 入组时开始服用 3 次/d, 8 粒/次。连续 30 d 给药或遵医嘱。

5. 研究期间合并给药: 尽可能不用其他治疗药物, 如镇痛剂、镇静剂、钙离子拮抗剂、麦角胺制剂等; 疼痛严重时, 允许加用其他急性治疗药物, 将所服用药物的名称、剂量、服用时间、疗效详细记录。

6. 疗效评定指标: (1) 疼痛程度分级法 0 级(0 分): 不痛; 轻度(1 分): 头痛, 不影响工作及日常生活; 中度(2 分): 头痛, 影响工作及日常生活; 重度(3 分)头痛, 影响工作及日常生活, 并需要卧床休息。(2) 量表测定法: 数字分级法(NRS, 0 ~ 10 分): 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, 1 ~ 3 为轻度, 4 ~ 6 为中度, 7 ~ 10 为重度。让患者自己圈出一个最能代表疼痛的数字。总评分最高为 13 分, 最低为 0 分。

7. 双盲随意设定: (1) 采用随机排列区组法产生随机表; (2) 根据随机表进行双盲随机平行对照设计方案进行临床验证。

8. 统计方法: (1) 应用 SPSS 软件进行统计分析; (2) 根据资料性质、特点, 分别用  $t$  检验、秩和检验、 $\chi^2$  检验及精确概率法(EXACT-probabilities method)进行统计学处理。

## 结 果

1. 一般资料: 受试患者治疗组和安慰剂组 11 项一般资料的比较中除外伤史治疗组 1 例(1.8%)、安慰剂组 7 例(12.5%),  $P < 0.03$  外余差异皆无统计学意义, 说明两组有可比性, 见表 1。

2. 治疗前受试者偏头痛的伴随症状发生率: 治疗组和安慰剂组偏头痛的治疗前伴随症状, 如恶心、呕吐、畏光经比较差异均无显著意义, 仅治疗组怕声的发生率高于安慰剂组, 其差异有显著意义,  $P < 0.05$ , 见表 2。

3. 治疗前受试者血压和头痛的发作频率及持续时间, 见表 3。

表 2 治疗前治疗组与安慰剂组偏头痛伴随症状发生率比较(例数)

例数*	恶心	呕吐	畏光	怕声
治疗组	53	39(73.6)	23(43.4)	26(49.1)
安慰剂组	54	42(79.3)	16(29.6)	19(35.2)
$\chi^2$ 值	0.47	2.19	2.11	4.70
P 值	0.49	0.14	0.15	0.03

\* 出现伴随症状的总例数; ( ) 内为百分数

表 3 治疗前治疗组与安慰剂组头痛的发作频率及持续时间( $\bar{x} \pm s$ )

	上月发作频率(次)	每次持续时间(h)	先兆持续时间(h)	治前 1 个月总发作(次)	总发作持续时间(h)
治疗组 <sup>△</sup>	7.1 ± 9.0	19.7 ± 26.8	39.9 ± 64.8	7.1 ± 9.0	7.1 ± 9.0
安慰剂组 <sup>△</sup>	4.7 ± 3.2	15.9 ± 22.6	18.0 ± 17.4	4.8 ± 3.2	4.8 ± 3.2
$\chi^2$ 值	1.61	1.02		1.72	1.74
P 值*	0.11	0.31		0.08	0.08

\* P 为秩和检验;△ 治疗组除先兆持续时间例数为 37 例(安慰剂组 26 例)外,余均为 56 例(安慰剂组 55 例)

4. 治疗组和安慰剂组治疗后偏头痛改善的情况比较:(1)治后 10~20 d 和 20 d 以上头痛发作次数和持续时间及用药后总发作次数和总发作时间治疗组均低于安慰剂组,经检验均有统计学意义。治疗后 1~10 d 虽尚无统计学意义( $P > 0.10$ ),但治疗组发作次数及持续时间亦有低于安慰剂组倾向,见表 4。(2)两组治疗后不同发作次数伴随症状消失情况的比较:除服药后第一次发作治疗组的呕吐消失优于安慰剂组,两组比较差异有显著意义( $P < 0.05$ )

外,其余伴随症状及以后各次头痛发作时的伴随症状的消失治疗组多数虽有优于安慰剂组的倾向,但均无统计学意义,见表 5。

5. 两组治疗后疗效比较:治疗组总有效率为 78.6%,安慰剂组为 18.5%,两组比较差异均有非常显著意义( $P < 0.01$ )。治疗组的疗效优于安慰剂组(表 6)。

6. 不良反应:治疗组与安慰剂组不良反应的发生例数分别为 3 例(5.5%)和(1.8%)。治疗组中 1

表 4 治疗后不同时期治疗组与安慰剂组发作情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

	≥1 d		≥10 d		≥20 d	
	发作次数(次)	持续时间(h)	发作次数(次)	持续时间(h)	发作次数(次)	持续时间(h)
治疗组	1.6 ± 1.3	19.1 ± 31.0	0.8 ± 1.0	6.4 ± 14.0	0.6 ± 0.9	5.5 ± 14.9
安慰剂组	1.9 ± 1.2	23.4 ± 34.0	1.2 ± 1.0	15.3 ± 27.1	1.1 ± 1.1	12.5 ± 18.8
Z 值	0.89	1.59	2.30	2.87	2.85	3.28
P 值 <sup>△</sup>	0.37	0.11	0.02	0.005	0.01	0.001

	用药后总发作次	用药后总发作时间(h)	用药前后总发作次数*	用药前后总持续时间(h)*	总发作次数减少率 <sup>△</sup>
治疗组	3.1 ± 2.5	31.0 ± 48.0	4.0 ± 7.3	69.4 ± 106.7	49.0 ± 0.3
安慰剂组	4.2 ± 2.7	51.2 ± 73.8	0.5 ± 2.3	16.9 ± 64.3	3.0 ± 0.5
Z 值	2.16	2.86	5.71	5.03	5.76
P 值	0.03	0.004	0.000 1	0.000 1	0.000 1

\* 治前总发作情况与治后总发作情况差值;△ 总发作次数减少率 = (服药前总发作次数 - 服药后总发作次数) / 服药前总次数 × 100%;

\*\* P 为秩和检验

表 5 治疗组与安慰剂组服药后伴随症状消失的比较(例数)

	第一次				第二次				第三次			
	恶心	呕吐	畏光	怕声	恶心	呕吐	畏光	怕声	恶心	呕吐	畏光	怕声
治疗组	33**/49*	17/49	20/49	8/49	18/34	7/30	11/34	4/34	10/14	2/14	2/14	0/14
安慰剂组	39**/53*	9/53	15/53	6/53	28/39	8/38	8/38	3/38	8/15	2/4	2/5	2/4
$\chi^2$ 值	0.48	4.21	1.77	0.54	2.78	0.002	1.18	0.26	0.65	0.33	0.84	3.56
P 值	0.49	0.04	0.18	0.46	0.10	0.96	0.28	0.61	0.42	0.57	0.36	0.06

\* 阳性例数, \*\* 阳性例数中症状消失例数

表 6 服药后两组疗效比较(例数)

	例数	显效*	有效	无效	Z 值	P 值	总有效**	$\chi^2$ 值	P 值
治疗组	56	14(25.0)	30(53.6)	12(21.4)	6.00	0.000 1	44(78.6)	39.67	< 0.001
安慰剂组	54 <sup>△</sup>	3(5.6)	7(13.0)	44(81.5)			10(18.5)		

注:( )内为百分数; \* 总评分减少 < 30.0% 为无效, 30.0% ~ 70.0% 为有效, > 70.0% 为显效; \*\* 总有效率 = 显效率 + 有效率; △ 安慰剂组总数为 56 例,其中 1 例中途退出,另 1 例服药前(1 个月内)总发作次数为 0,故 54 例进入指标分析

例面部小痤疮,观察 2 周后消失,未停药,2 例出现轻、中度胃痛、胃胀,间断服药后消失。安慰剂组中有 1 例用药 5d 后出现重度胸闷、恶心而中断治疗。

7. 治疗前后体检变化比较:治疗前后体检变化对比包括体温、脉搏、呼吸、血压和体重皆无明显的变化。

8. 治疗前后实验室检查变化比较:包括血常规、心、肝、肾功能测定皆无明显的变化。

## 讨 论

偏头痛是一种反复发作的头痛,呈一侧或两侧疼痛,发作时常伴有恶心、呕吐。少数典型发作前有视觉、感觉、运动等先兆,有时有家族史<sup>[1]</sup>,1986 年全国 29 省市的调查患病率 985.2/10 万/年<sup>[2]</sup>。偏头痛的发病机制一直有两个学说的争论,即血管学说和神经学说,但目前更倾向于三叉神经血管学说。该学说认为当过多的内外刺激可引起血管扩张,当血管扩张时伤害性刺激促使三叉神经末梢释出血管活性肽类物质,如 P 物质、钙基因相关肽及神经激肽,引起神经源性炎症<sup>[3-6]</sup>。偏头痛在我国流行病学调查虽然未发现死亡率,但其频繁的发作会严重影响患者的身心健康、日常生活和工作。因此,从祖国医学中探索治疗偏头痛的药物是一个有前途的途径。养血清脑颗粒具有滋阴补血、平肝潜阳、活血通络的作用。其前期动物实验表明可有颈动脉血流增加,软脑膜毛细血管点数增多,血管口径变大,并可使家兔离体动脉对抗去甲肾上腺素引起的收缩,经镇痛实验表明,可使小鼠对电刺激和辐射热导致的疼痛有缓解作用。

我们采用分层随机方法分组使治疗组与安慰剂组两组患者在一般情况,如性别、年龄、偏头痛家族史、止痛药物史、发作前有无先兆、抽烟史、过敏史、合并用药等方面基本相似;治前头痛发作频率和持续时间亦相似。仅外伤史,安慰剂组 7 例(12.5%),治疗组 1 例(1.8%),差异有统计学意义,分析结果说明两组患者各因素基本均衡,使治疗组效果的分析具有可比性。

观察养血清脑颗粒组与安慰剂组用药后的疗效,用药后总发作次数、总发作时间、疼痛减轻、消失时间、总发作次数减少率,服药后与服药前比较,发作减少的次数及有效率的对比分析,养血清脑颗粒的效果均优于安慰剂组,且有统计学意义。治疗组和安慰剂组发生不良反应分别为 3 例(5.4%)和 1

例(1.8%),治疗组 56 例皆完成观察,而安慰剂组有 1 例中断治疗。治疗组和安慰剂组皆未发现明显的体格和实验室检查异常。因此,养血清脑颗粒可以用来治疗偏头痛,实验结果提示对预防偏头痛发作疗效更好,可以减少偏头痛的发作次数和缩短发作时间,但对偏头痛发作过程中出现的伴随症状的治疗作用不甚明显。由于本实验为一小样本、短期的预防治疗偏头痛的观察,结果提示养血清脑颗粒在预防治疗偏头痛方面有初步的疗效,因此,我们将继续进行大样本、长期的临床观察以肯定其治疗价值。

## 参 考 文 献

- 1 Headache Classification Committee. Headache classification committee of the international headache society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia*, 1988, 8: Suppl 7, 1-5.
- 2 冯而娟. 偏头痛的流行病学. 见:李世倬,程学铭,王文志,等,主编. 神经系统疾病流行病学. 北京:人民卫生出版社,2000. 157-181.
- 3 匡培根,吴卫平. 偏头痛发病机理及治疗与预防的新进展. *中国疼痛医学杂志*, 2000, 6: 1-4.
- 4 Toole JF. *Cerebral vasculars disorders*. 4th ed. Philadelphia: William & Wilkins, 1998. 8-10.
- 5 Welch KMA, Tatemichi TK, Mohr JP. Migraine and stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, et al, eds. *Stroke-pathophysiology, diagnosis, and management*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1998. 845-862.
- 6 Rossor MN. Headache, stupor, coma. In: Walton J. *Brain's disease of the nervous system*. 10 th ed, Oxford: Oxford University Press, 1993. 127-134.

(收稿日期:2001-05-10)

(本文编辑:陈秀华)

## 中华医学会全国脑血管疾病学术研讨会征文通知

中华医学会《中华神经科杂志》拟定于 2002 年下半年召开全国脑血管疾病学术研讨会,地点尚未确定。现开始征文。征文内容包括:脑血管疾病的流行病学、脑血管疾病的基础研究和临床研究、脑血管疾病的外科治疗、脑血管疾病的放射诊断、脑血管疾病的介入治疗、脑血管疾病的基因诊断和治疗及脑血管疾病的药物治疗等。凡与上述内容有关、未在公开刊物上发表过的论文均可投稿。来稿请附 1000 字左右的摘要及全文各一份。摘要请另页打印、附软盘。作者姓名、单位及邮政编码一定要写清楚。并请附单位介绍信及 20 元审稿费。来稿请寄:北京东四西大街 42 号《中华神经科杂志》李文慧收。邮政编码:100710。收稿截止日期:2002 年 6 月 30 日,以邮戳为准。会议颁发论文证书及国家级继续教育学分证书。

《中华神经科杂志》编辑委员会