

川芎清脑颗粒治疗偏头痛(风湿蒙蔽,瘀血阻滞证)的临床观察

黎明全¹ 艾春玲¹ 张杰文² 宋芷珩³ 赵冬雪³ 杨伟民⁴ 赵志鸿⁵ 周德生⁶

(1 长春中医药大学第一附属医院脑病科, 长春, 130021; 2 河南省人民医院神经内科, 郑州, 450003; 3 中国医科大学附属盛京医院神经内科, 沈阳, 110022; 4 郑州大学第一附属医院神经内科, 郑州, 450052; 5 湖南省人民医院神经内科, 长沙, 410005; 6 湖南中医药大学第一附属医院脑病科, 长沙, 410021)

摘要 目的:观察川芎清脑颗粒治疗偏头痛(风湿蒙蔽,瘀血阻滞证)临床疗效特点及安全性。方法:选择偏头痛经中医辨证为风湿蒙蔽,瘀血阻滞证患者 496 例,采用多中心,大样本,观察性研究方法,疗程为 2 周。观察头痛发作次数,起效时间,头痛发作程度等方面的改善率。结果:481 例偏头痛患者经过川芎清脑颗粒治疗 2 周后,头痛发作次数未见明显变化,但头痛发作程度(VAS 评分)及头痛发作天数均低于治疗前水平,且差异有统计学意义($P < 0.05$);病程 ≤ 4 年的患者,停药 2 个月后无头痛发作累积百分比 $> 70\%$;患者服药第 5 天,药物累积起效率为 54.1%;评价期内,药物平均起效时间为 2.36 h;且患者服用止痛药暴露程度明显减少,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:川芎清脑颗粒可显著减轻患者头痛发作程度,具有起效时间短的特点,且无明显不良反应,安全性好,值得在临床中推广。

关键词 川芎清脑颗粒;偏头痛;临床研究

Clinical Observation of Chuanxiong Qingnao Granules in Treatment of Migraine

Li Mingquan¹, Ai Chunling¹, Zhang Jiewen², Song Zhiheng³, Zhao Dongxue³, Yang Weimin⁴, Zhao Zhihong⁵, Zhou Desheng⁶

(1 Department of Encephalopathy, the First Affiliated Hospital of Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130021, China; 2 Neurology Department of Henan Province People's Hospital, Zhengzhou 450003, China; 3 Department of Neurology, Shengjing Hospital affiliated to China Medical University, Shenyang 110022, China; 4 Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 5 Department of Neurology, Hunan People's Hospital, Changsha 410005, China; 6 Department of Encephalopathy, the First affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410021, China)

Abstract Objective: To observe the therapeutic effect and safety of Chuanxiong Qingnao Granules in the treatment of migraine with wind wetness and blood stasis syndrome. **Methods:** A total of 496 patients diagnosed with migraine with wind wetness and blood stasis syndrome were included in this research by the method of observational study. A multicenter, large sample, observational study was conducted for 2 weeks to observe the improvement rate of headache onset, onset time, headache attack and so on. **Results:** after two weeks' treatment, the 481 patients of migraine treated with Chuanxiong Qingnao Granules had no obvious change in headache frequency, but degree of headache (VAS score) and headache days became lower than before treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); Follow-up duration patients with 4 years or less showed that the non-onset percent of the patents who had the disease more than four years' patients was $> 70\%$ after stopping treatment for two weeks. Drugs' accumulated effective rate was 54.1% after five day's treatment; The period of evaluation, drug average effective time was 2.36 hours; And the amount of patients who took painkillers were significantly reduced, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Chuanxiong Qingnao Granules can significantly reduce the symptom of headache, it also takes less time to become effective, and it has no obvious adverse reaction and good safety, which is worth of popularization in clinical practice.

Key Words Chuanxiong Qingnao Granules; Migraine; Clinical effect

中图分类号: R259; R255.2 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.01.018

偏头痛是一种反复发作的一侧或两侧搏动性头痛,是临床常见的原发性头痛^[1]。流行病学显示,我国偏头痛的患病率为 985.2/10 万,年发病率为 79.17/10 万^[2],并且发病率逐年上升。中医辨证治

疗是我国偏头痛治疗的特色,川芎清脑颗粒是在中医理论指导下,针对偏头痛最常见的风湿蒙蔽,瘀血阻滞证研制而成的中药复方,具有祛风胜湿,活血止痛的功效。因此,我们选用川芎清脑颗粒为观察药,

采用多中心,大样本观察性研究方法,客观评价中药川芎清脑颗粒治疗偏头痛(风湿蒙蔽,瘀血阻滞证)临床疗效特点及安全性。

1 资料与方法

1.1 病例来源 2014年3月至2015年5月在长春中医药大学附属医院、中国医科大学附属盛京医院、河南省人民医院、郑州大学第一附属医院、湖南省人民医院、湖南中医药大学第一附属医院6家医院就诊的患者。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照2004年国际头痛协会 ICHD-Ⅲ标准制定^[3];中医辨证参照《中药新药临床研究指导原则》(2002年版)^[4]和《中医内科学》教材第7版制定^[5]辨为风湿蒙蔽,瘀血阻滞证。

1.3 纳入标准 符合西医偏头痛诊断标准;符合中医辨证为头痛风湿蒙蔽,瘀血阻滞证诊断标准;疼痛VAS≥4分,影响工作学习;近3个月以来,每月发作次数2~6次的偏头痛均可入选,两次头痛发作之间应间隔48 h以上;年龄在18~75岁之间,至少有1年的偏头痛病史,首次头痛发作年龄≤50岁;患者知情同意,并签署了知情同意书;患者在入组前必须已停用其他偏头痛预防药物3个月以上。

1.4 排除标准 虽有头痛,但作为其他病的1个症状表现;特殊类型的偏头痛,如眼肌麻痹型偏头痛等类型;其他类型的头痛如紧张型头痛等;长期服止痛药或止痛药依赖者;近3个月以来每月服用止痛药达10 d以上者;合并重度心肺功能不全,肝、肾、造血系统等严重原发性疾病,精神疾病患者;怀疑或有乙醇、药物滥用病史;妊娠或哺乳期妇女;过敏体质以及对本药已知成分过敏者;1个月内参加过其他临床试验的患者;入组前3个月内使用过避孕药的女性;符合中国精神疾病诊断标准 CCMD-3 原发性焦虑症及原发性抑郁症者。

1.5 一般资料 自2014年3月至2015年5月,共观察符合纳入标准的偏头痛患者496例,男155人,女341人,年龄在18~73岁,平均年龄(38.46±12.22)岁。病程12~24个月占42.9%,24~36个月12.9%,36~48个月占12.7%,大于48个月占31.5%。疾病分型为有先兆型115例,占23.2%,无先兆型381例,占76.8%。剔除11例,脱落4例。

其中因疗效不佳脱落1例,失访3例。最终481例纳入疗效分析。

1.6 治疗方法 符合纳入条件的偏头痛患者481例,采用多中心,大样本,前后自身对照研究方法进行观察,疗程为2周,停药后随访2个月。川芎清脑颗粒由川芎、当归、防风、白芷、麦冬、细辛、羌活、独活、苍术、菊花、蔓荆子、黄芩、甘草、生姜等14味中药配伍而成(济川药业集团有限公司提供,国药准字Z20060177),10 g/袋。用法:冲服,1袋/次,3次/d。要求患者在观察期间坚持服药,药物发放2周,患者每天记录头痛日记卡。

1.7 观察指标 主要评价指标:1)分析患者治疗前后头痛发作次数;2)头痛VAS评分;3)药物起效时间。

次要评价指标:1)分析患者2周内出现头痛发作天数;2)在评价期内发作时的平均头痛程度(每天的VAS评分);3)止痛药暴露程度评价;4)中医症状疗效评定。

1.8 疗效判定标准 疗效判定标准参照2007年1月欧盟 EMEA 发布的《偏头痛治疗药物临床研究指南》及《中药新药临床研究指导原则》“中药新药治疗偏头痛临床研究指导原则”^[4]的标准制订。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 17.0 进行统计学分析,采用 *t* 检验,方差分析, Wilcoxon 秩和检验、重复测量方差分析或协方差分析检验治疗前后的主要评价指标及次要评价指标是否有显著的差异。定量描述主要评价指标(药物起效时间)。所有的统计检验均采用双侧检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后头痛发作次数的比较 经川芎清脑颗粒治疗2周后,481例偏头痛患者治疗1周与治疗前比较,治疗2周与治疗1周比较,治疗2周与治疗前比较,头痛发作次数相当,差异均无统计学意义(*P*≥0.05)。结果见表1。随访期内(停药2个月后)389例患者无头痛发作,有效率达80%;且病程为1至2年的患者在随访期内无头痛发作有效百分比为45.2%,病程≤4年的患者,随访期内无头痛发作累积百分比>70%。结果见表2。

表1 治疗前后头痛发作次数与头痛程度的比较

时间 指标	治疗1周与治疗前比较		治疗2周与治疗前比较		治疗2周与治疗1周比较	
	统计量	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值	统计量	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
头痛发作次数(次/周)	-0.515		0.506	-0.607		0.544
头痛程度(481例)	-10.468		0.000	-16.616		0.000
					-11.705	0.000

2.2 治疗前后头痛程度(VAS)评分的比较 经川芎清脑颗粒治疗 2 周后,481 例偏头痛患者治疗 1 周与治疗 2 周,患者头痛程度(VAS 评分)均低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗 2 周头痛程度(VAS 评分)低于治疗 1 周,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示川芎清脑颗粒能显著改善偏头痛患者头痛程度。结果见表 1。

表 2 随访期内(停药 2 个月后)患者无头痛发作与病程的描述分析

指标	起效例数	有效百分比(%)	累计百分比(%)
病程 1~2 年	176	45.2	45.2
病程 2~3 年	45	11.6	56.8
病程 3~4 年	53	13.6	70.4
病程 4~5 年	34	8.7	79.2
病程 5~6 年	28	7.2	86.4
病程 6~7 年	11	2.8	89.2
病程 7~8 年	7	1.8	91.0
病程 8~9 年	35	9.0	100.0
合计	389	100.0	——

2.3 川芎清脑颗粒评价期内药物起效时间 经川芎清脑颗粒治疗第 5 天起,服药后累计起效百分比>50%。服药后药物起效时间的区间为 1.40~2.6 h,平均药物起效时间为 2.36 h。见表 3、表 4。

2.4 患者 2 周内头痛发作天数分析 经川芎清脑

颗粒治疗第 2 周与治疗第 1 周比较,患者的头痛发作天数前后改善差异有统计学意义($P<0.05$),提示治疗 2 周头痛发作天数低于治疗 1 周的发作天数。见表 5。

表 3 治疗各时点药物是否起效的描述分析

指标	起效例数	起效百分比(%)	累计百分比(%)
是否起效-第 1 天	229	18.41	18.41
是否起效-第 2 天	146	11.74	30.15
是否起效-第 3 天	117	9.41	39.55
是否起效-第 4 天	105	8.44	47.99
是否起效-第 5 天	76	6.11	54.10
是否起效-第 6 天	81	6.51	60.61
是否起效-第 7 天	64	5.14	65.76
是否起效-第 8 天	77	6.19	71.95
是否起效-第 9 天	101	8.12	80.07
是否起效-第 10 天	79	6.35	86.42
是否起效-第 11 天	50	4.02	90.44
是否起效-第 12 天	46	3.70	94.13
是否起效-第 13 天	47	3.78	97.91
是否起效-第 14 天	26	2.09	100.00

表 4 评价期内平均药物起效时间(h)的描述分析

指标	有效例数	均值	标准差	中位数	最大值	最小值
平均起效时间	1244	2.3599	1.3229	2	7	1

表 5 治疗 2 周内头痛发作天数的描述

指标	总数	缺失	均值	标准差	中位数	最大值	最小值	统计量	P 值
头痛发作天数-1 周(天/周)	481	0	1.82	1.211	2	7	0	-12.995	0.000
头痛发作天数-2 周(天/周)	481	0	0.90	0.771	1	7	0		

表 6 评价期内 VAS 评分与治疗前比较

项目	均值	统计量	P 值
VAS 评分-治疗前	4.35	—	—
VAS 评分-第 1 天	4.51	-0.986	0.324
VAS 评分-第 2 天	3.95	-3.685	0.000
VAS 评分-第 3 天	3.93	-3.466	0.001
VAS 评分-第 4 天	3.73	-6.086	0.000
VAS 评分-第 5 天	3.42	-5.620	0.000
VAS 评分-第 6 天	3.47	-6.138	0.000
VAS 评分-第 7 天	3.46	-5.510	0.000
VAS 评分-第 8 天	3.17	-6.126	0.000
VAS 评分-第 9 天	3.07	-7.721	0.000
VAS 评分-第 10 天	3.33	-5.658	0.000
VAS 评分-第 11 天	2.87	-5.358	0.000
VAS 评分-第 12 天	3.15	-4.898	0.000
VAS 评分-第 13 天	2.52	-5.838	0.000
VAS 评分-第 14 天	2.15	-4.914	0.000
VAS 评分-评价期平均分	3.4053	-3.181	0.001

2.5 评价期内发作时的平均头痛程度 经川芎清脑颗粒治疗后,评价期内发作时的平均头痛程度(VAS 评分)为 3.4053 分,患者平均 VAS 评分与治疗前比较,自治疗第 2 天起,VAS 评分低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

2.6 止痛药暴露程度评价 经川芎清脑颗粒治疗第 2 周与治疗第 1 周比较,患者使用止痛药次数差异有统计学意义($P<0.05$),提示治疗第 2 周患者服用止痛药次数低于治疗第 1 周。治疗第 2 周与治疗第 1 周比较,服用止痛药的患者人数减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 7。

2.7 治疗前后中医证候积分比较 经川芎清脑颗粒治疗评价期内,患者中医症状量表前后总体疗效分析比较,治疗 2 周有效率高于治疗 1 周,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 8。

2.8 治疗前服用止痛药情况 481 例患者中,治疗

前服用止痛药患者为 198 例, 其中 160 例患者治疗过程中停用止痛药, 38 例持续服用; 治疗前未服用止痛药患者为 283 例, 其中 261 例治疗过程中仍未服用止痛药, 22 例患者治疗过程中服用了止痛药。

治疗前服用止痛药, 治疗过程中停用止痛药患者为 160 例, 治疗 2 周与治疗前比较, 患者头痛发作次数显著减少, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 9)。患者服用川芎清脑颗粒 2 周后与治疗前服用

止痛药比较, 头痛程度 (VAS 评分) 减轻 (表 10、表 11), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

治疗前及评价期内均未服用止痛药患者为 261 例, 治疗 1 周与治疗前比较, 治疗 2 周与治疗前比较, 治疗 2 周与治疗 1 周比较, 头痛程度均明显减轻, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 停药 2 个月与治疗前比较, 停药 2 个月与治疗 1 周比较, 停药 2 个月与治疗 2 周比较, 头痛程度均明显减轻, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 10 ~ 表 12。

表 7 评价期内患者使用止痛药次数及人数的比较

指标	总数	患者数	均值	标准差	中位数	最大值	最小值	统计量	<i>P</i>
服用止痛药次数-1 周(次/周)	481	55	1.91	1.590	1	7	1	-2.214	0.027
服用止痛药次数-2 周(次/周)	481	19	1.37	0.684	1	3	1		
服用止痛药人数-1 周	481	84	12.00	12.64	6	38	3	-2.371	0.018
服用止痛药人数-2 周	481	25	3.57	4.39	3	12	0		

表 8 评价期内中医症状量表总体疗效分析

指标	有效	无效	合计	有效率%	卡方值	<i>P</i>	有效率差值的 95% 可信区间
中医症状评分-治疗 1 周	48	433	481	10.0	154.448	0.000	(0.1094, 0.1533)
中医症状评分-治疗 2 周	221	260	481	45.9			

表 9 治疗前服用止痛药患者头痛发作次数的描述

指标	总数	缺失	均值	标准差	中位数	最大值	最小值	统计量	<i>P</i>
头痛发作次数-治疗前(次/周)	160	0	0.83	0.339	0.75	1.50	0.50	-3.141	0.002
头痛发作次数-2 周(次/周)	160	0	0.74	0.828	1.00	6	0		

表 10 治疗前服药止痛药(160 例)与未服用止痛药(261 例)患者 VAS 评分的描述

指标	总数	缺失	均值	标准差	中位数	最大值	最小值
VAS-治疗前	160	0	4.53	0.909	4	8	4
VAS-1 周	160	0	3.82	1.353	4	9	0
VAS-2 周	160	0	2.83	1.418	2	6	0
停药 2 个月未随访	160	0	0.92	0.783	1	4	0
VAS-治疗前	261	0	4.23	0.635	4	8	4
VAS-1 周	261	0	3.63	1.104	4	6	0
VAS-2 周	261	0	2.57	1.329	2	6	0
停药 2 个月未随访	261	0	0.99	0.691	1	3	0

表 11 治疗前服用止痛药(160 例)与未服用止痛药(261 例)患者 VAS 评分的比较

时间 指标	治疗 1 周与治疗前比较		治疗 2 周与治疗前比较		治疗 2 周与治疗 1 周比较	
	统计量	<i>Z</i> 值	<i>P</i>	统计量	<i>Z</i> 值	<i>P</i>
头痛程度(160 例)	-6.152		0.000	-9.316		0.000
头痛程度(261 例)	-7.899		0.000	-12.164		0.000

表 12 停药 2 个月后头痛程度(VAS)评分的比较

指标	停药 2 个月与治疗前比较		停药 2 个月与治疗 1 周比较		停药 2 个月与治疗 2 周比较	
	统计量	<i>Z</i> 值	<i>P</i>	统计量	<i>Z</i> 值	<i>P</i>
头痛程度	-14.379		0.000	-13.981		0.000

2.9 不良反应 试验过程中出现 8 例不良事件,主要症状见胸部不适、胃部不适、腹痛、嗜睡、头晕、恶心、眼睛干涩,7 例为轻度不良事件,1 例为中度不良事件,未出现重度或严重不良反应/不良事件病例报告。均未采取相应治疗措施,症状均缓解。

3 讨论

偏头痛是一种功能性疾病,其病因及发病机制目前尚未完全阐明,许多学者支持血管源性假说,但同时也认为与遗传、内分泌、精神情绪等因素有关。其机制与大脑皮质的兴奋度相关,交感神经兴奋时,释放大去甲肾上腺素,导致大脑局部血管痉挛、收缩,造成远侧端缺血及三磷酸腺苷、花生四烯酸、5-羟色胺及儿茶酚胺等释放。这些物质的释放会促使血小板的聚积,导致颅内血管产生强烈收缩,血流急剧减少,偏头痛发作^[6]。

目前,国内外对偏头痛的治疗尚无有效的办法。近年来现代医学从微观探究偏头痛的发病机制,试图从发病机制上来反推偏头痛治疗方法,但疗效却不尽人意,结果仍是无法解决发病中的错综病机。偏头痛患者对于药物依赖现象越来越明显,常导致药物依赖性头痛,加重原来的病情,使病情复杂化,因此迫切需要寻求更佳的治疗方法。中医学从宏观角度解释病因病机。中医古籍尽管对偏头痛无专门论述,但历代医家将其归为“头风”“首风”“脑风”等范畴,发病原因为风、火、痰、瘀阻滞经络,五脏精华之血,六腑清阳之气不能上注于头目所致^[7]。其核心病机为“瘀血阻滞、风湿蒙蔽”,所以,在此病机指导下用药,从活血祛风的角度采用川芎清脑颗粒,并取得了肯定的临床疗效^[8]。

川芎清脑颗粒源自明代龚廷贤所著《寿世保元》清上蠲痛汤,主要由川芎、防风、当归、白芷、羌活、细辛、菊花和麦冬等中药组成,其中川芎活血通络、祛风止痛,防风、当归、白芷具有活血止痛作用,具有协同作用,加强川芎效果,羌活、细辛、菊花也均可祛风通络,另配伍麦冬滋阴生津,防止温燥伤

阴^[9]。本研究所纳入偏头痛患者中医证候主要表现为风湿蒙蔽,瘀血阻滞证,采用川芎清脑颗粒治疗此种证型的偏头痛患者,方证相符。481 例偏头痛患者经过川芎清脑颗粒治疗 2 周后,患者头痛发作次数与治疗前比较无差异,但头痛程度(VAS 评分)低于治疗前水平;且患者服用止痛药暴露程度明显减少。病程 ≤ 4 年的患者,随访期内无头痛发作累积百分比 $> 70\%$ 。

现代药理研究表明,川芎清脑颗粒还具有降低血液黏度,减少血小板聚集及扩张血管的作用,有效调节血液流变学指标,改善脑组织微循环和缺血缺氧状态,已达到治疗偏头痛的目的^[10]。

本研究发现,川芎清脑颗粒可显著减轻头痛发作程度,还具有起效时间短的特点,且无明显不良反应,安全性好,值得在临床中推广,但其远期效果还有待进一步观察探讨。

参考文献

- [1] 王雄治, 罗祖明. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 248-253.
- [2] 郭述苏, 薛广波, 王笑中, 等. 中国偏头痛流行病学调查[J]. 临床神经病学杂志, 1991, 4(2): 65-69.
- [3] Manzoni GC, Torelli P. Headache classification: criticism and suggestions[J]. Neurol Sci, 2004, 25(3): 67.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 105.
- [5] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 7 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 288.
- [6] 王世琳, 吴凤刚. 艾司西酞普兰联合氟桂利嗪治疗偏头痛 80 例临床研究[J]. 天津药学, 2011, 23(2): 47-48.
- [7] 李燕梅, 王新志. 川芎清脑颗粒治疗偏头痛 56 例[J]. 中医杂志, 2012, 53(4): 339-340.
- [8] 高云涛. 川芎清脑颗粒对偏头痛患者血液流变学及疗效的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(5): 117-118.
- [9] 邹春盛, 刘慧英. 川芎清脑颗粒治疗偏头痛临床疗效观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(5): 365-366.
- [10] 高建春. 川芎清脑颗粒联合盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛的疗效及对血液流变学的影响[J]. 中国医药指南, 2013, 11(19): 668-669.

(2016-12-26 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 70 页)

- [10] 康乐, 李辉, 张晓东, 等. 中西医结合治疗慢性肾小球肾炎临床研究[J]. 中医学报, 2014, 30(2): 125-127.
- [11] 罗学文, 杨太旺, 关建国. 中西医结合治疗慢性肾小球肾炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(31): 49-50.
- [12] 杨红芽. 中西医结合治疗慢性肾小球肾炎临床研究[J]. 中医学报, 2014, 30(6): 129-130.

- [13] 徐武敏. 中西医结合治疗慢性肾小球肾炎临床观察[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(2): 80-81.
- [14] 徐太静, 李建军, 丁一, 等. 中西医结合治疗慢性肾小球肾炎的临床研究[J]. 成都中医药大学学报, 2014, 57(4): 68-70.
- [15] 华琼, 巩峰. 中西医结合芝麻慢性肾小球肾炎 45 例[J]. 中医研究, 2014, 27(6): 37-39.

(2016-12-10 收稿 责任编辑: 徐颖)