

# 中药穴位贴敷治疗偏头痛随机对照试验的系统评价

姚钰宁 周 波 曹克刚

(北京中医药大学东直门医院脑病二科,北京,100700)

**摘要** 目的:系统地对中药穴位贴敷疗法治疗偏头痛的疗效和安全性进行评价。方法:计算机检索中、外文数据库中,从建库至2018年11月的中药穴位贴敷治疗偏头痛随机对照试验,按照纳入标准和排除标准筛选文献后,对纳入的试验进行方法学质量评价,对疗效进行综合分析。结果:共计纳入2项研究,总样本量175例,纳入的RCT方法学质量较差。研究显示,中药穴位贴敷在偏头痛程度的缓解、发作频率的减少及发作时间的缩短等方面可能存在优势。结论:中药穴位贴敷在偏头痛的防治中可能存在优势,但目前不具备相关的高质量研究。

**关键词** 穴位贴敷;偏头痛;系统评价

## Systematic Review of Randomized Controlled Trials of Acupoint Application with Chinese Herbal Medicine in the Treatment of Migraine

Yao Yu'ning, Zhou Bo, Cao Kegang

(The Second Department of Encephalopathy, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**Abstract Objective:** To systematically evaluate the efficacy and safety of acupoint application with Chinese herbal medicine in the treatment of migraine. **Methods:** Randomized controlled trials (RCTs) of acupoint application with Chinese herbal medicine in the treatment of migraine were retrieved from Chinese and foreign databases till November 2018. After screening literature according to inclusion criteria and exclusion criteria, methodological quality of the included trials was evaluated and the curative effect was comprehensively analyzed. **Results:** A total of 175 cases were included in 2 studies, and the methodological quality of the included RCTs was relatively poor. The studies showed that acupoint application with Chinese herbal medicine may have advantages in relieving migraine, reducing attack frequency and shortening attack time. **Conclusion:** Acupoint application with Chinese herbal medicine may have advantages in the prevention and treatment of migraine, but there is no relevant high-quality research at present.

**Key Words** Acupoint application; Migraine; Systematic review

中图分类号:R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.11.023

偏头痛是一种反复发作的一侧或两侧搏动性头痛,为临床常见的特发性头痛。疼痛一般持续4~72 h,可出现视觉、感觉、运动障碍及情绪紊乱等伴发症状,常具有家族遗传史<sup>[1]</sup>。据统计,中国偏头痛的患病率为9.3%,女性与男性之比约为3:1<sup>[2]</sup>。全球每年因偏头痛而造成的经济损失可高达130亿美元<sup>[3]</sup>。偏头痛发病率高,反复难愈,同时与脑梗死等多种疾病密切相关,严重影响着人类健康和生命质量<sup>[4]</sup>。偏头痛除疾病本身外还可导致脑白质病变、认知功能下降、后循环无症状性脑梗死等损害。此外,偏头痛还可与多种疾病共患,诸如焦虑、抑郁等<sup>[5]</sup>。因此,偏头痛的防治是目前备受国内外医学界普遍关注的重要课题。

2018年,国际头痛协会发表了《国际头痛疾患分类第3版(正式版)》<sup>[6]</sup>,将其分为:无先兆的偏头痛、先兆偏头痛等6种类型。但国际上对于偏头痛发病原因和机制迄今尚未完全明确,目前对偏头痛

的产生理论主要有以下4个方面<sup>[7]</sup>:神经生物学说(血管源学说<sup>[8]</sup>、三叉神经血管反射学说<sup>[9]</sup>、皮层扩布性抑制学说<sup>[10]</sup>)、血管活性物质<sup>[11]</sup>、NF-κB及炎症反应因子<sup>[12]</sup>及c-fos基因的作用。美国于2012年发布了《成人发作性偏头痛药物防治循证指南》<sup>[13]</sup>,认为在偏头痛的防治上,以快速止痛,减少头痛再发,恢复患者的正常生活状态为发作期主要治疗目标,以降低偏头痛发作的频率、减轻偏头痛发作的程度、减少偏头痛所致失能、增加急性发作期治疗效果为缓解期主要治疗目标,但实际上治疗效果欠理想,药物不良反应较多甚至诱发加重头痛,还存在镇痛药物过度使用的情况,目前虽然存在舒马坦透皮贴<sup>[14]</sup>等外用药物,但用药成本高,使现代医学治疗偏头痛面临困境。

偏头痛属于中医学“头痛”“首风”“偏头痛”“偏头风”等范畴<sup>[15]</sup>。头痛一证首载于《黄帝内经》,对于偏头痛的病因病机及治疗,根据历代医家经验主

要将其归因为风、火、痰、瘀、虚等。2016 年,中华医学会疼痛学分会发布了《中国偏头痛防治指南》<sup>[16]</sup>,治疗原则及药物选用基本遵照国际观点,同时将中药、针灸、推拿作为替代疗法予以推荐。中医药治疗手段虽然具有一定疗效并避免了不良反应,但药物或针灸治疗需要专业的医师进行辨证施治,对专业技术要求较高,患者可及性较差。

穴位贴敷疗法最早见于《五十二病方》<sup>[17]</sup>,清代名医徐灵胎云:“用膏贴之,闭塞其气,使药性从毛孔而入其腠理,通经贯络,或提而出之,或攻而散之,较之服药尤有力,此至妙之法也”。目前穴位贴敷疗法仍被广泛地研究与应用<sup>[18]</sup>。穴位贴敷具有安全简便,不良反应小,无药物依赖,患者可及性强的特点,但目前在国际上并未得到公认,因此,本研究将通过系统综述的方法,对中药穴位贴敷疗法治疗偏头痛的疗效和安全性进行评价,为临床提供相关循证医学证据。

## 1 资料与方法

**1.1 文献检索** 在美国国立医学图书馆(PubMed)、Cochrane 图书馆、Cochrane CEN-TRAL 数据库(The Cochrane Central Register of Controlled Trials)、中国知网数据库(CNKI)、万方数据库、重庆维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)中检索从各个数据库自建库起至 2018 年 11 月发表的文献资料,不限文献的发表类型及语种。中文检索词:偏头痛;贴敷、敷贴、脐贴、足贴、头贴、足心疗法、涌泉疗法、天灸、自灸、贴剂。英文检索词:migraine、cephalagra、hemicrania; point application、acupoint application、acupoints sticking、acupuncture point paste。

### 1.2 纳入标准

**1.2.1 研究类型** 随机对照试验(RCT)。

**1.2.2 研究对象** 偏头痛患者(发作期或缓解期)。

**1.2.3 干预措施** 观察组:中药穴位贴敷治疗或中药穴位贴敷+基础治疗(非中药贴敷)。对照组:贴敷安慰剂、口服中药或西药、针刺或与观察组一致的基础治疗;结局指标:参照《中药新药临床研究指导原则》中相关疗效标准或《偏头痛临床试验指南》(第 3 版)<sup>[18]</sup>拟定。

**1.2.4 质量评价方法** 本研究由 2 名研究人员根据 Cochrane 协作网评价标准<sup>[19]</sup>进行方法学评价,分为“高偏倚风险”“偏倚风险不确定”“低偏倚风险”,评价内容包括:随机序列的产生,随机隐匿,研究者和受试者的盲法,统计分析和结局评价者的盲法,结

局数据的完整性和选择性报道结局。如出现研究人员之间评价不一致,则进行讨论或请求第三方参与解决。

**1.3 排除标准** 排除半随机对照试验,排除研究不同药物之间比较的穴位贴敷试验、在不同时机下进行穴位贴敷研究的试验及对不同证型或不同疾病进行穴位贴敷治疗研究的试验。

**1.4 诊断标准** 诊断标准参照 2018 年发布的《国际头痛疾病分类》第 3 版<sup>[5]</sup>或对应发表时间的其他版本中的偏头痛诊断标准。

**1.5 资料提取** 由 2 名研究人员先根据纳入标准各自独立进行资料筛选提取,如有不一致情况进行讨论或请求第 3 人参与讨论解决。提取的资料主要包括:研究方法(包括:随机分组方法、随机隐匿、盲法及施盲对象、诊断标准、分组情况及样本量、观察组和对照组干预措施、疗程、随访)、纳入病例的基本信息(包括:年龄、性别)、结局和不良事件等。

**1.6 统计分析** 采用 RevMan5.3 分析软件进行分析。首先以  $\chi^2$  检验进行异质性分析,对具有同质性( $I^2 < 50\%$ ,  $P \geq 0.1$ )的研究,使用固定效应模型进行 Meta 分析,若通过  $\chi^2$  检验得出试验存在显著异质性( $I^2 \geq 50\%$ ,  $P < 0.1$ ),则采用随机效应模型,对于不能合并的资料采用定性描述,计数资料采用相对危险度(RR)表示,计量资料采用权重的均数差(WMD)表示。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果** 在数据库中根据检索策略,初步检索文献共 78 篇,通过对文献摘要的阅读,排除重复文献 23 篇。通过对筛选出的 55 篇文献全文的阅读,排除不符合纳入标准的文献 53 篇,纳入文献 2 篇。文献筛选过程见图 1。

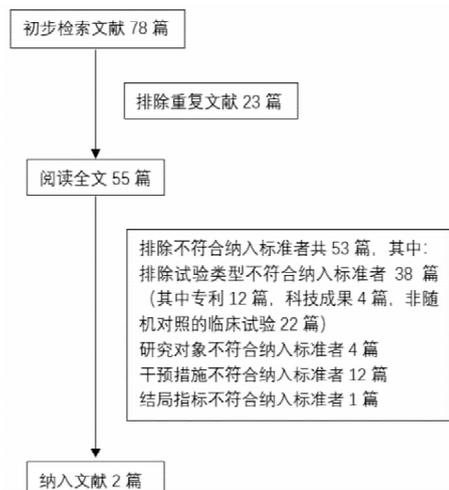


图 1 文献检索流程及排除理由

2.2 纳入研究的特征 本研究共纳入 RCT2 项<sup>[20-21]</sup>,总样本量为 175,纳入文献的具体特征如表 1 所示。纳入的 2 项研究均使用了合国际头痛协会制定的《国际头痛疾病分类》中的偏头痛诊断标准。纳入的 2 项研究均未注明发作期或缓解期。2 项 RCT 平均样本量为 87.5 例(69~106 例),没有研究报道样本量估算方法。其中 1 项研究纳入患者病程为 6 个月至 40 年,1 项研究未说明病程<sup>[21]</sup>。1 项 RCT 的干预措施为中药贴敷对照阳性药,1 项 RCT 的干预措施为在常规药物治疗基础上的空白对照<sup>[21]</sup>。二者贴敷的中药组成成分、穴位选择及贴敷时间各不相同,但在药物组成上,2 项研究都使用了

冰片、薄荷(油)。在结局指标上,2 项 RCT 均采用《中药新药临床研究指导原则》中评分标准中的部分结局指标,2 项研究均未报道随访。其中 1 项研究出现 1 例皮肤过敏<sup>[21]</sup>并对恶心呕吐等不良反应进行比较,另一项研究未提及不良反应观察。

2.3 纳入研究的方法学质量评价 本研究对纳入的 2 项研究根据 Cochrane 协作网推荐的评价方法进行方法学质量评价。本研究纳入的 2 项 RCT 均未设盲,且只在文中说明进行了随机分组,但未具体说明随机序列的产生及随机隐匿方法;1 项研究<sup>[21]</sup>报道失访情况,未采用意向性治疗分析;对于选择性报道结局,参照《中药新药临床研究指导原则》中相关

表 1 纳入 RCT 特征表

研究作者年份	样本量(男/女)		年龄(岁)		病程		
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	
黄年平 2014 <sup>[20]</sup>	68(27/41)	38(16/22)	18~55 (32.5±5.6)	19~57 (31.5±6.2)	6 个月至 40 年 (<1 年 16 例, 1~10 年 38 例, >10 年 14 例)	6 个月至 39 年 (<1 年 9 例, 1~10 年 21 例, >10 年 8 例)	
万梅 2018 <sup>[21]</sup>	35(未说明)	34(未说明)	未说明	未说明	未说明	未说明	
研究作者年份	贴敷药物		贴敷穴位		贴敷时间	纳入病例时间	观察时间
黄年平 2014 <sup>[20]</sup>	白芷 12.5 g, 干蝎 5 g, 土鳖虫 5 g, 僵蚕 5 g, 冰片 1.5 g(后兑), 薄荷 2.5 g, 防风 5 g, 蜈蚣 7.5 g(蜂蜜调)		双侧太阳穴		未说明	2012 年 8 月至 2014 年 3 月	14 d
万梅 2018 <sup>[21]</sup>	川芎、细辛、白芷、冰片(薄荷油调)		天牖穴、风池穴		于夜间贴敷 3~4 h, 连用 3 d	2017 年 3 月至 2017 年 12 月	7 d

表 2 纳入研究穴位贴敷疗效表

研究作者年份	干预措施	对照措施	结局指标	相对获益(95% CI)
黄年平 2014 <sup>[20]</sup>	中药贴敷	用盐酸氟桂利嗪胶囊(西安杨森制药厂生产)5~10 mg,于睡前口服	头痛程度脑血流量  止痛起效时间(h) 止痛持续时间(h) 疼痛对患者的影响(治疗后评分差):	二者均参与有效性评分,但评分方法未注明  WMD-0.68[-0.87,-0.94]* WMD-0.10[-0.54,0.34]
万梅 2018 <sup>[21]</sup>	中药贴敷 + 指南用药	按《中国偏头痛防治指南》选药原则选择用药	一般活动 情绪 工作 与他人关系 睡眠 生活情趣	WMD 0.70[-1.42,2.82]* WMD 1.05[-1.55,3.65]* WMD 0.84[-1.52,3.20]* WMD 1.49[0.40,2.69]* WMD 1.06[-0.20,2.32]* WMD 0.04[-1.23,1.31]

注:观察组疗效优于对照组,\*P<0.05

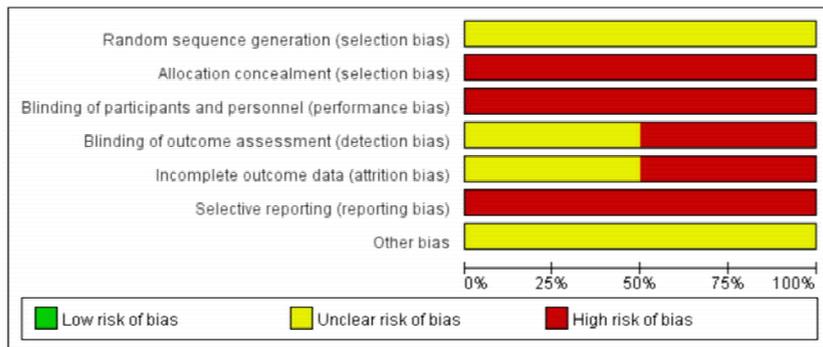


图 2 偏倚风险图

疗效标准或《偏头痛临床试验指南》(第 3 版),本研究认为应考虑头痛程度及时间相关性指标,但是有 1 项研究<sup>[20]</sup>没有报道这一结局,而在另一项 RCT 中,仅统计贴敷适应的头痛程度人群,未比较组间头痛程度缓解差异,因此本研究认为该研究存在选择性结局报道偏倚。评价后认为本研究纳入的 2 项 RCT 属于高偏倚风险。见图 2。

#### 2.4 中药贴敷治疗偏头痛的疗效评价

通过对纳入的 2 项研究的特征分析,发现再药物组成、穴位的选择、对照措施及结局指标几方面均存在不同,所以不采用 Meta 分析,只进行对研究特征的定性描述。见表 2。

**2.4.1 头痛缓解程度、脑血流图** 1 项 RCT<sup>[20]</sup>中虽然将头痛缓解程度及脑血流图的改变作为结局指标纳入了有效性的评价,但在有效性的划分中并未提及具体划分方法。头痛程度的无改善、改善、明显改善或头痛的消失,虽提及以 VAS 评分评价,但未设置划分方式。血流图的改善或无改善也没有明确指标。但通过作者的评价,提出穴位贴敷观察组的治愈率为 61.77%,总有效率 98.53%,对照组的治愈率 31.58%,总有效率 84.21%,二者差异有统计学意义。提示该研究中穴位贴敷在头痛程度的缓解和脑血流图的改善上优于盐酸氟桂利嗪胶囊。

**2.4.2 止痛起效时间** 另一项 RCT<sup>[21]</sup>中将止痛起效时间作为一项结局指标,提示在基础治疗上,使用穴位贴敷者的止痛起效时间较不使用者短(平均 0.68 h)。

**2.4.3 止痛持续时间** 同上研究中<sup>[21]</sup>,认为是否在基础治疗上加用穴位贴敷治疗的止痛持续时间基本一致。

**2.4.4 头痛对患者的影响** 同上研究中<sup>[21]</sup>,从一般活动、情绪、工作、与他人关系、睡眠及生活情趣 6 个方面评价头痛对患者的影响,从评分差异上看,该研究认为,除生活情趣方面无明显改善外,其他 5 个方面中,加用穴位贴敷均较未使用者有较明显改善。

### 3 讨论

**3.1 机制探讨** 《黄帝内经》载“寒气入经而稽迟,泣而不行,客于脉外则血少,客于脉中则气不通,故卒然而痛”。阐释了痛证发病的基本病机,提出寒邪阻滞经脉在疼痛发病过程中的重要影响,而寒邪中于经络,气血涩而不行,形成瘀血,进一步阻滞经脉,不通而痛。而头为诸阳之会,风邪易袭阳位,使风邪成为偏头痛发病的另一重要因素。《理瀹骈文》:“外治之理,即内治之理,外治之药,亦即内治

之药,所异者法耳”。中药贴敷的给药是以经络学说为基础,于体表腧穴给药,经皮肤吸收,并刺激穴位,激发经气,疏通气血,从而对脏腑功能进行调节,从而达到扶正祛邪的目的<sup>[22]</sup>。

本研究纳入的 2 篇研究均以祛风活血,通经活络为组方特点,贴敷于头部腧穴,针对病机以近部取穴的方式治疗偏头痛。但在贴敷治疗偏头痛的研究方面,纳入的 2 篇研究在选穴用药上虽趋于一致,但选穴策略及组方基于古代文献研究或研究者个人经验,提示了当前仍不具有对偏头痛系统的选穴研究及组方研究,对偏头痛的贴敷治疗进行系统的评价和规范。

#### 3.2 结果分析

本系统评价表明,中药贴敷在偏头痛的防治过程中可能存在加大头痛缓解程度、缩短止痛起效时间、延长止痛持续时间、减轻头痛对患者的影响,改善脑血流图表现的优势。但纳入本研究的 RCT 数量少、方法学质量差,故目前尚缺少高质量文献对中药穴位贴敷在偏头痛防治过程中的优势形成证据。本研究纳入的 RCT 在方法学上主要存在以下问题。

**3.2.1 试验设计方面** 1) 本研究纳入的 RCT 均未报道随机分组方法,且未采用随机隐匿。在样本量的设置上,2 项研究均未说明样本量的计算方式。在盲法上,纳入的研究均未对受试者、研究者及数据分析者进行设盲的报道。这种不严谨的随机对照试验将产生更大的选择性偏倚,减低试验结果的可信性。2) 在诊断、纳排标准及结局指标的拟定上,1 项研究未提及纳排标准,仅提出诊断标准。这可能导致不适宜进行临床研究的患者被纳入试验,造成偏倚。值得关注的是,两项研究在患者的纳入上,均未以偏头痛的发作期和缓解期为依据进行筛选,目前《中药新药临床研究指导原则》中虽未对二者进行划分,但国际《偏头痛临床试验指南》(第 3 版)中已经对二者临床研究的差别加以区分,本研究认为,区分发作期和缓解期的偏头痛治疗手段及目标均有差异,在临床研究中若将二者区分研究,能更加具有针对性地设置疗效评价指标,使得临床研究能更加确切地提供循证证据,指导临床治疗。而由于纳入患者群体的模糊,造成了结局指标设置的不完善:纳入的 2 项研究在结局指标的设置上均不完整,虽结合国内《中药新药临床研究指导原则》拟定,但并未进行其提供的尼莫地平法评分,本研究认为这种结局指标不完善现状的原因也部分在于国内临床研究指导原则中未对发作期及缓解期进行区分,从而导致

评分项目多,使临床研究者难以完成全部结局指标的观察并完善评分。所以本研究建议偏头痛的临床疗效研究,应参考《偏头痛临床试验指南》(第3版)进行纳排标准及结局指标的拟定,从而提高研究的可行性、特异性和规范性。3)在观察时间及随访的设置上,纳入的2项研究,观察时间均较短,未设置远期随访,使药物疗效评价局限于使用药物的短时间内,无法对中药贴敷对偏头痛的长期疗效进行评价。

3.2.2 安全性评价及不良反应方面 有1项研究进行了安全性评价及不良反映研究,另一项研究未报道。在药物的临床研究中,对药物安全性的评价和不良反应的研究在指导药物应用上具有重要地位,中药贴敷作为外用药物,虽然具有安全性较高的优势,但也存在过敏等不良反应,应在研究中予以关注报道。

3.2.3 失访报道及随访方面 本研究纳入的2项研究中有1项研究有失访报道,但未进行意向性研究,另一项未进行相关报道。且2项研究均未提及随访,实际上,在偏头痛的临床研究中,偏头痛的发作随访式必要的,在《偏头痛临床试验指南》(第3版)中要求缓解期偏头痛患者应随访1个月或以上,本研究纳入的2篇RCT均为达到该标准。

3.2.4 研究报道方面 在对贴敷等对临床操作具有一定要求的干预手段的研究中,使用具体方法、时间、操作规范等干预方式的详细报道将提高研究的质量和临床意义,本研纳入的研究中有1项未对贴敷时间进行报道,这将对临床的重复试验造成障碍。

综上所述,根据本研究结果并不能得出中药穴位贴敷在偏头痛的防治中具有疗效的确切结论,本研究认为对中药穴位贴敷在发作期及缓解期进行对照阳性口服药物、阳性外用药物均有临床意义,但尚需更多高质量的大样本多中心的随机对照双盲临床试验进一步证明。

#### 参考文献

[1] 王丹,于生元. 雌激素对偏头痛影响的研究[J]. 中国现代药物应用,2015,9(5):251-253.

[2] 于生元. 从宏观到微观认识头痛[J]. 中国疼痛医学杂志,2014,20(1):2-4.

[3] Lipton R B, Diamond S, Reed M, et al. American migraine study[J]. Headache, 2000, 40(2):416.

[4] 林燕,张文武,陈涛,等. 偏头痛患者脑血管病一级预防证据评价[J]. 中国现代神经疾病杂志,2015,15(1):33-38.

[5] 罗国刚,马玉青,苟静,等. 偏头痛患者伴发焦虑/抑郁及功能残疾的临床研究[J]. 中国神经精神疾病杂志,2012,38(8):477-481.

[6] International Headache society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition [J]. Cephalalgia, 2018, 38(1):1-211.

[7] 谭亮,樊光辉. 偏头痛发病机制的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志,2012,17(9):571-573.

[8] Yu S, He M, Liu R, et al. Headache yesterday in China: A new approach to estimating the burden of headache, applied in a general-population survey in China [J]. Cephalalgia, 2013, 33:1211-1217.

[9] Moskowitz MA. Basic mechanisms in vascular headache [J]. Neurol Clin, 1990, 8(4):801-815.

[10] Leao AA. Spreading depression [J]. Funct Neurol, 1986, 1(4):363-366.

[11] Rami Burstein, Michael F. Cutrer. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack Clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine [J]. Brain, 2000, 123:70.

[12] Qian Zheng, Li Yang, Li-Ming Tan, et al. Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy Syndrome [J]. Chinese Medical Journal, 2015, 128(15):5421.

[13] American Academy of Neurology, American Headache Society. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults; Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society [J]. Neurology, 2012, 78(17):1337-1345.

[14] 范鸣. NuPute 公司开发出用于治疗偏头痛的新型舒马坦透皮贴剂 Zelix [J]. 药学进展, 2011, 35(4):193.

[15] 谷峰. 中医“头痛”病名考辨 [J]. 吉林中医药, 2012, 32(9):959-960.

[16] Peer Tfelt-Hansen, Joel Valiente Pascual, Nabih Ramadan, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third edition. A guide for investigators [J]. Cephalalgia January 2012, 32(1):6-38.

[17] 张艳宏. 穴位贴敷疗法的理论基础及目前应用现状 [J]. 甘肃中医, 2007, 18(2):1-3.

[18] 周炜,王丽平,张树源. 穴位贴敷疗法的临床应用 [J]. 中国针灸, 2006, 26(12):899-903.

[19] Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5. 0. 2 [EB/OL]. [2017-03-18]. <http://www.cochrane-handbook.org>.

[20] 黄年平. 通络止痛膏穴位贴敷治疗偏头痛疗效观察 [J]. 中医学报, 2014, 7(40):208.

[21] 万梅. 罂粟贴剂制备及运用传统中医和现代医学理论治疗偏头痛临床初步观察 [D]. 武汉:湖北中医药大学, 2018.

[22] 陈玉状,原嘉民,徐福平,等. 中药穴位贴敷治疗原发性失眠疗效及安全性的系统评价与 Meta 分析 [J]. 重庆医学, 2019, 48(3):432-437.