

〔文章编号〕 1007-0893(2023)09-0052-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.09.015

加味通窍活血汤联合氟桂利嗪治疗前庭性偏头痛临床疗效

郭锦桥 卢春茜^{*}

(北京市密云区中医医院, 北京 101500)

〔摘要〕 目的: 探讨加味通窍活血汤联合氟桂利嗪对前庭性偏头痛(VM)的治疗作用。方法: 选取北京市密云区中医医院2021年7月至2022年6月期间收治的72例VM患者, 随机分为对照组与观察组, 各36例。两组患者均给予盐酸氟桂利嗪胶囊治疗, 观察组患者给予加味通窍活血汤联合盐酸氟桂利嗪胶囊治疗, 比较两组患者治疗效果。结果: 观察组患者总有效率为91.7%, 高于对照组的77.8%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者血清一氧化氮(NO)、降钙素基因相关肽(CGRP)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平均有不同程度下降, 血清5-羟色胺(5-HT)均有不同程度升高, 且治疗后观察组患者血清NO、CGRP、MMP-9水平低于对照组, 血清5-HT高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者眩晕残疾程度评定量表(DHI)、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS)、眩晕视觉模拟评分法(VAS)、头痛VAS评分均有不同程度下降, 且治疗后观察组患者DHI、PSQI、SAS、SDS、头痛VAS、眩晕VAS评分均低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者眩晕发作频率、眩晕持续时间、头痛发作频率、头痛持续时间均有不同程度减少, 且治疗后观察组患者眩晕发作频率、眩晕持续时间、头痛发作频率、头痛持续时间均少于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者不良反应发生率为2.8%, 低于对照组的11.1%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 加味通窍活血汤联合氟桂利嗪对VM发病机制相关血清因子具有明显干预、改善作用, 减轻焦虑、抑郁及睡眠障碍程度, 有效提高临床疗效。

〔关键词〕 前庭性偏头痛; 加味通窍活血汤; 氟桂利嗪胶囊

〔中图分类号〕 R 747.2 〔文献标识码〕 B

前庭性偏头痛(vestibular migraine, VM)为临床上较常见的一种发作性眩晕伴头痛性疾病, 占偏头痛发病率的比例可达21%, 是临床最常见的发作性眩晕疾病, 女性发病率显著高于男性, 中老年女性可达60%, 约占眩晕专科门诊就诊人数的19.3%^[1], 其合并焦虑、抑郁状态比率高达50%~60%^[2], 随着VM患病时间的延长, 患者常伴有睡眠障碍^[3], 严重影响患者的工作与生活。VM治疗药物包括急性发作期药物及预防性药物, 氟桂利嗪为钙离子拮抗剂, 是目前临床上治疗VM的一线用药。研究证实^[4]氟桂利嗪等治疗VM常用药物副作用较大、不良反应较多, 且长期服用有明显依赖性。本研究表明加味通窍活血汤联合氟桂利嗪治疗VM较单独应用氟桂利嗪临床疗效显著, 并能降低其副作用及不良反应, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取北京市密云区中医医院2021年7月至2022年

6月期间收治的72例VM患者, 随机分为对照组与观察组, 各36例。观察组年龄22~70岁, 平均年龄(46.83 ± 15.27)岁, 男性17例, 女性19例, 病程3~32个月, 平均病程(14.83 ± 6.82)个月; 对照组年龄21~72岁, 平均年龄(47.26 ± 13.17)岁, 男性16例, 女性20例, 病程3~35个月; 平均病程(15.59 ± 7.51)个月。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

(1) 符合VM诊断标准^[5]; (2) 均对本研究知情同意; (3) 依从性好, 能够客观评价疗效; (4) 符合中医痰阻脑络证辨证分型, 辨证分型标准参照《实用中医内科学》^[6]制定: 头晕目眩猝然起病, 视物旋转或晃动, 重者可伴恶心呕吐, 伴头痛, 痛如针刺, 位置固定或跳痛, 或伴畏光、畏声, 或视觉先兆, 或伴耳鸣、耳胀、耳聋, 症状反复发作, 逐渐加重。舌质紫黯或淡黯, 或伴瘀斑、瘀点, 或舌下络脉於紫, 脉细涩。

〔收稿日期〕 2023-03-13

〔作者简介〕 郭锦桥, 男, 副主任医师, 主要研究方向是中医脑病。

〔*通信作者〕 卢春茜 (E-mail: 13716559087@163.com; Tel: 13716559087)

1.2.2 排除标准 (1) 经检查诊断为耳石性眩晕、梅尼埃病、前庭神经炎、后循环缺血、紧张性头痛、高血压头痛等其他眩晕、头痛性疾病者；(2) 经头颅计算机断层扫描 (computed tomography, CT)、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 证实合并脑梗死、脑出血、脑外伤、脑动脉瘤及动脉、静脉畸形的病例；(3) 合并眼、耳疾病及呼吸、心血管、肿瘤、消化等系统严重疾病者；(4) 诊断为精神疾病、癫痫、帕金森病的病例；(5) 妊娠、哺乳期妇女；(6) 对中草药成分及氟桂利嗪胶囊过敏者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 根据《前庭性偏头痛诊治专家共识 (2018)》^[7] 予以规范的治疗方案包括：(1) 要求改善生活方式 (①治疗期间避免劳累、情绪波动、熬夜。②忌吸烟、饮酒及喝咖啡、食用辛辣、浓茶等刺激性食物。③避免强烈的声光刺激及进入具有强烈声光刺激的场所)。(2) 给与前庭康复训练 (①系统练习：头眼练习、视靶训练、静态平衡练习、动态平衡练习；②患者于家中进行一般性康复 Cawthorne-Cooksey 练习)。(3) 口服盐酸氟桂利嗪胶囊 (西安杨森制药有限公司, 国药准字 H10930003) 治疗, 1 次·d⁻¹, 10 mg·次⁻¹。治疗 4 周。

1.3.2 观察组 在对照组基础上予以加味通窍活血汤治疗, 组方: 川芎 9 g, 赤芍 9 g, 桃仁 9 g, 红花 9 g, 老葱 6 g, 鲜姜 (切碎) 6 g, 大枣 (去核) 9 g, 麝香 0.15 g, 黄酒 250 mL, 柴胡 9 g, 牡丹皮 9 g, 当归 9 g, 天麻 9 g, 制远志 9 g, 煅磁石 15 g。1 剂·d⁻¹, 由北京市密云区中医医院中药房煎药室代煎, 余药煎好后麝香入药汁, 煎取 400 mL, 早晚饭后温服 200 mL, 治疗 4 周。

1.4 观察指标

(1) 两组患者于治疗前后均进行相关量表评分: 眩晕残疾程度评定量表 (dizziness handicap inventory, DHI)、头痛疼痛视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分及眩晕 VAS 评分、匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI)、焦虑自评量表 (self-rating anxiety scale, SAS) 及抑郁自评量表 (self-rating depression scale, SDS) 评分；(2) 治疗前后以酶联免疫吸附法测定两组患者血清一氧化氮 (nitric oxide, NO)、检测基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 水平；(3) 记录患者诊疗过程中不良反应情况: 记录治疗期间眩晕 (头痛) 发作频率 (次·周⁻¹)、发作持续时间 (h)。(4) 安全性评估: 两组患者治疗前后均进行听力检查、前庭功能检查、头颅 CT 或 MRI、心电

图、血尿常规、肝肾功能、电解质、心肌酶等相关检查, 治疗结束后随访 3 个月。

1.5 疗效判定

参照《中药新药临床研究指导原则》^[8] 制定中医症状评分标准, 根据中医症状评分下降率制定临床疗效判定标准, 以眩晕、头痛为主症, 根据主症程度分为轻, 中, 重三级, 分别记 3, 6, 9 分。以恶心欲吐、畏光、畏声、耳鸣 (耳胀、耳聋) 为次要症状, 分为无, 轻, 中, 重四级, 分别记 0, 1, 2, 3 分。每名入组病例均经脑病科门诊 2 名医师分别进行中医症状评分, 所记分数取平均值后记为该病例所得分数。中医症状评分下降率 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 × 100%。中医症状评分下降率 ≥ 80% 为临床控制; 50% ≤ 中医症状评分下降率 < 80% 为显效; 20% ≤ 中医症状评分下降率 < 50% 为有效; 中医症状评分下降率 < 20% 为无效。总有效率 = (临床控制 + 显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中医临床疗效比较

观察组患者总有效率为 91.7% (33/36), 高于对照组的 77.8% (28/36), 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 两组患者中医临床疗效比较 (n = 36, n (%))

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效
对照组	2(5.6)	11(30.6)	15(41.7)	8(22.2)	28(77.8)
观察组	7(19.4)	16(44.4)	10(27.8)	3(8.3)	33(91.7) ^a

注: 与对照组比较, ^a*P* < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后血清 NO、5-HT、CGRP、MMP-9 水平比较

治疗后两组患者血清 NO、CGRP、MMP-9 水平均有不同程度下降, 血清 5-HT 均有不同程度升高, 且治疗后观察组患者血清 NO、CGRP、MMP-9 水平低于对照组, 血清 5-HT 高于对照组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 2。

2.3 两组患者治疗前后各项评分比较

治疗后两组患者 DHI、PSQI、SAS、SDS、眩晕 VAS、头痛 VAS 评分均有不同程度下降, 且治疗后观察组患者 DHI、PSQI、SAS、SDS、眩晕 VAS、头痛 VAS 评分均低于对照组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 3。

表2 两组患者治疗前后血清 NO、5-HT、CGRP、MMP-9 水平比较 (n = 36, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	5-HT/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	CGRP/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	MMP-9/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	NO/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
对照组	治疗前	76.14 ± 17.52	78.82 ± 9.76	229.86 ± 27.83	153.34 ± 31.92
	治疗后	92.19 ± 19.76 ^b	66.47 ± 7.83 ^b	173.56 ± 25.81 ^b	104.39 ± 35.82 ^b
观察组	治疗前	75.98 ± 18.36	78.31 ± 10.25	231.57 ± 31.79	156.48 ± 28.71
	治疗后	103.15 ± 21.43 ^{bc}	57.59 ± 7.58 ^{bc}	159.71 ± 20.74 ^{bc}	91.19 ± 18.51 ^{bc}

注：5-HT — 5-羟色胺；CGRP — 降钙素基因相关肽；MMP-9 — 基质金属蛋白酶-9；NO — 一氧化氮。与同组治疗前比较，^bP < 0.05；与对照组治疗后比较，^cP < 0.05。

表3 两组患者治疗前后各项评分比较 (n = 36, $\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	DHI	PSQI	SAS	SDS	眩晕VAS	头痛VAS
对照组	治疗前	69.72 ± 10.61	14.93 ± 3.72	64.45 ± 8.08	67.90 ± 9.28	7.48 ± 1.43	2.34 ± 1.38
	治疗后	43.28 ± 7.51 ^d	11.65 ± 3.14 ^d	55.20 ± 5.93 ^d	56.87 ± 4.53 ^d	3.89 ± 0.94 ^d	2.07 ± 0.94 ^d
观察组	治疗前	70.85 ± 11.24	15.27 ± 3.61	63.81 ± 9.73	68.17 ± 10.93	7.51 ± 1.82	2.32 ± 1.25
	治疗后	35.00 ± 6.73 ^{de}	8.94 ± 2.16 ^{de}	47.70 ± 6.38 ^{de}	50.02 ± 3.27 ^{de}	2.21 ± 0.36 ^{de}	1.29 ± 0.30 ^{de}

注：DHI — 眩晕残疾程度评定量表；PSQI — 匹兹堡睡眠质量指数；SAS — 焦虑自评量表；SDS — 抑郁自评量表；VAS — 视觉模拟评分法。

与同组治疗前比较，^dP < 0.05；与对照组治疗后比较，^eP < 0.05。

2.4 两组患者治疗前后眩晕（头痛）发作频率、眩晕（头痛）持续时间比较

治疗后两组患者眩晕发作频率、眩晕持续时间、头痛发作频率、头痛持续时间均有不同程度减少，且治疗后观察组患者眩晕发作频率、眩晕持续时间、头痛发作频率、头痛持续时间均少于对照组，差异具有统计学意义 (P < 0.05)，见表4。

表4 两组患者治疗前后眩晕（头痛）发作频率、眩晕（头痛）持续时间比较 (n = 36, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	眩晕发作频率 / 次·周 ⁻¹	眩晕持续时间 / h	头痛发作频率 / 次·周 ⁻¹	头痛持续时间 / h
对照组	治疗前	1.59 ± 0.39	2.26 ± 1.58	2.34 ± 1.38	3.31 ± 1.28
	治疗后	0.71 ± 0.26 ^f	1.49 ± 0.27 ^f	2.07 ± 0.94 ^f	1.96 ± 0.43 ^f
观察组	治疗前	1.61 ± 0.34	2.19 ± 1.30	2.32 ± 1.25	3.25 ± 1.17
	治疗后	0.43 ± 0.12 ^g	0.83 ± 0.11 ^g	1.29 ± 0.3 ^g	1.42 ± 0.29 ^g

注：与同组治疗前比较，^fP < 0.05；与对照组治疗后比较，^gP < 0.05。

2.5 两组患者不良反应发生率比较

观察组患者不良反应发生率为2.8%，低于对照组的11.1%，差异具有统计学意义 (P < 0.05)，见表5。两组患者不良反应均症状轻微，未做特殊治疗处理，自行缓解，继续相关治疗。两组患者治疗前后辅助检查：头颅CT或MRI、心电图、血常规、肝肾功能、电解质、心肌酶等未见明显异常。

表5 两组患者不良反应发生率比较 (n = 36, 例)

组别	恶心	肌痛	口干	总发生率/%
对照组	1	1	2	11.1
观察组	1	0	0	2.8 ^h

注：与对照组比较，^hP < 0.05。

3 讨论

目前临床上把VM归属于偏头痛变异分支型，其病理生理机制尚不完全明确，目前存在中枢感知信号整合异常假说、皮质扩散抑制等假说。日常生活工作中睡眠障碍、劳累、情绪波动及刺激性食物等可诱发VM发生^[9]，VM主要临床表现为前庭症状如自发性眩晕、位置性眩晕等，部分患者仅表现为轻度听力减退、耳鸣、耳部胀满感，畏声或畏光，或有视觉先兆，大多伴有头痛。就每次发作而言前庭症状表现较单一，随着疾病迁延加重，多数患者会出现多种前庭症状，头痛的发作特征波动也较大。VM很容易合并精神心理障碍及睡眠障碍，约半数VM患者存在焦虑、抑郁、睡眠障碍，针对焦虑、抑郁、睡眠障碍积极治疗可明显改善VM患者眩晕、头痛症状^[10]。分析两组患者治疗后PSQI、SAS、SDS评分结果，说明观察组应用加味通窍活血汤联合氟桂利嗪能够降低VM患者焦虑抑郁程度、改善其睡眠质量，较对照组效果显著。

有研究发现^[11]血清NO、5-HT、CGRP、MMP-9参与了VM的发生、发展过程。5-HT是存在于神经突触及大脑皮层的一种抑制性神经递质^[12]，VM患者血清5-HT水平较低导致兴奋、抑制神经通路失衡，间接激活了三叉神经相关血管系统，引起血管过度扩张及炎症反应。CGRP的释放能够激活三叉神经节神经元、舒张脑血管平滑肌、释放神经肽，血管的过度扩张会出现血管内皮炎症，并使颅内外血管通透性的增加。血清NO水平升高，引起脑血管舒缩功能障碍，引起血管痉挛，导致了偏头痛的发生并加重偏头痛的症状^[13]。血清MMP-9可导致血-脑屏障微小损伤^[14]，其参与了神经炎症反应过程，促进了偏头痛的发生和发展。偏头痛的发生发展过程导致前庭功能

障碍引起各种眩晕症状。临床通过监测血清 NO、5-HT、CGRP、MMP-9 水平来判断 VM 病情进展。研究结果表明观察组患者应用加味通窍活血汤联合氟桂利嗪通过降低 VM 患者血清 NO、MMP-9、CGRP 水平、升高血清 5-HT 水平干预 VM 发生、发展机制,减轻颅内血管炎症、抑制血管痉挛、使兴奋抑制神经通路达到动态平衡,从而使 VM 患者主要症状指标:眩晕(头痛)VAS 评分、眩晕(头痛)发作频率、眩晕(头痛)持续时间在治疗后得到明显改善,使 VM 患者眩晕残疾程度明显降低,改善程度显著优于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

VM 主要症状为眩晕、头痛,故近代中医临床治疗多把其归属于中医眩晕病、头痛病范畴辨证论治。清代王清任所撰《医林改错》拟通窍活血汤治头面四肢、周身血脉血瘀之证。《医林改错评注》中云:“方中赤芍、川芎行血活血,桃仁、红花活血通络,葱、姜通阳,麝香开窍,黄酒通络,佐以大枣缓和芳香辛窜药物之性。其中麝香味辛性温,功专开窍通闭,解毒活血,因而用为要药,与姜、葱、黄酒配伍更能通络开窍,通利气血运行的道路,从而使赤芍、川芎、桃仁、红花更能发挥其活血通络的作用”。目前临床上 VM 患者,合并焦虑抑郁及睡眠障碍的患者愈发常见,根据笔者眩晕头痛门诊治疗经验,在通窍活血汤基础上:当归补血活血、通经止痛;牡丹皮清热凉血、活血祛瘀;应用天麻熄风止痉,为治疗眩晕之要药;柴胡疏肝解郁;制远志安神解郁、宁心定志;煅磁石滋阴潜阳、镇静安神、聪耳抑聋。现代药理研究表明^[15]川芎具有抗抑郁、缓解脑血管痉挛、改善脑循环作用,同时可通过抗炎、抗氧化及细胞保护作用缓解头痛症状。赤芍、牡丹皮具有镇痛镇静、改善微循环、抗血栓的作用,同时还能够保护神经细胞、抗抑郁改善学习记忆。桃仁、红花具有抗血小板聚集、抗血栓、抗凝血作用,增加心脑血管供血。大枣具有抗疲劳、镇静安眠的作用。麝香具有兴奋中枢、抗脑缺血、缺氧作用。研究表明^[16]柴胡有效成分柴胡皂苷具有明显镇静、镇痛、抗癫痫的作用,临床上对改善焦虑抑郁、睡眠障碍效果显著。当归具有促进造血功能、改善血流变、降血脂、抗动脉粥样硬化作用,可改善循环抗心脑血管缺血。天麻素具有显著镇静、脑保护作用,能够抑制前庭外侧多突触神经元传导产生抗眩晕效果。制远志、煅磁石有效成分可镇静、阵痛、改善睡眠。加味通窍活血汤全方共奏活血通瘀、通窍止痛、熄风定眩、安神解郁之功。研究结果表明加味通窍活血汤联合氟桂利嗪能够明显降低眩晕、头痛等中医症状评分,中医临床疗效

显著高于对照组。

〔参考文献〕

- (1) 贵永堃, 豆朋宇, 王昊亮, 等. 盐酸氟桂利嗪胶囊与氢溴酸樟柳碱片治疗前庭性偏头痛的疗效及对焦虑抑郁影响的对比研究(J). 2020, 20(11): 1307-1311.
- (2) 蒋子栋. 关注前庭性偏头痛(J). 中华医学杂志, 2016, 96(5): 321-323.
- (3) 王理想, 张道培, 宋艳坤, 等. 前庭性偏头痛与睡眠障碍共病机制的研究进展(J). 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 36(2): 149-152.
- (4) 刘寅, 吴彤, 董晗硕, 等. 柴连定眩颗粒治疗前庭性偏头痛肝胃不和证伴焦虑、抑郁状态临床研究(J). 河北中医, 2020, 42(8): 1166-1174.
- (5) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition(beta version)(J). Cephalalgia, 2013, 33(9): 629-808.
- (6) 王永炎, 严世芸. 实用中医内科学(M). 上海: 上海科学技术出版社, 2009: 430-441.
- (7) 中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍学组, 中国医药教育协会眩晕专业委员会, 中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会. 前庭性偏头痛诊治专家共识(2018)(J). 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(7): 481-488.
- (8) 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)(M). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 90-105.
- (9) 中国卒中学会卒中与眩晕分会, 中国医师协会神经内科医师分会眩晕专业委员会. 前庭性偏头痛诊疗多学科专家共识(J). 中华内科杂志, 2019, 58(2): 102-107.
- (10) 申园, 朱翠婷, 李一青, 等. 良性阵发性位置性眩晕与前庭性偏头痛患者焦虑抑郁状态比较研究(J). 中国卒中杂志, 2019, 14(8): 756-759.
- (11) 许晓辉, 段智慧, 蔡卫卫, 等. 前庭性偏头痛患者血清 5-HT、NO、MMP-9 及 CGR 的检测及临床意义(J). 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(3): 409-502.
- (12) 林淑琴, 谢国民, 王海峰, 等. 佐米曲坦联合盐酸氟桂利嗪治疗前庭性偏头痛的疗效及对血清 5-HT、CGRP 的影响(J). 现代实用医学, 2019, 31(9): 1168-1170.
- (13) 霍希利, 李艳梅, 赵景明, 等. 前庭性偏头痛患者 5-羟色胺、一氧化氮、基质金属蛋白酶-9、降钙素基因相关肽的临床意义分析(J). 中国临床医生杂志, 2022, 50(1): 62-64.
- (14) 张皓, 周颖祯. 脑出血大鼠相关蛋白表达与脑组织水肿和神经功能缺损关系的研究(J). 中南医学科学杂志, 2020, 48(6): 584-587.
- (15) 冉春龙, 赵欣杰, 李文辉, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨川芎治疗紧张型头痛潜在分子机制(J). 中国药理学通报, 2022, 38(1): 140-147.
- (16) 张耀峰. 中药柴胡皂苷药理作用的研究进展(J). 中医临床研究, 2020, 12(33): 120-121.