

new evidence adds heat to the debate[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2012, 25(5): 577-583.

- [24] Esmende SM, Daniels AH, Palumbo MA. Spinal cord compression after percutaneous kyphoplasty for metastatic compression fracture[J]. *Spine J*, 2013, 13(7): 831-832.
- [25] Itshayek E, Miller P, Barzilay Y, et al. Vertebral augmentation in the treatment of vertebral compression fractures: review and new insights from recent studies[J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(6): 786-791.
- [26] Mackiewicz-Wysocka M, Pankowska M, Wysocki PJ. Pro-

gress in the treatment of bone metastases in cancer patients[J]. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2012, 21(6): 785-795.

- [27] Eastley N, Newey M, Ashford RU. Skeletal metastases - the role of the orthopaedic and spinal surgeon[J]. *Surg Oncol*, 2012, 21(3): 216-222.
- [28] 常乔宛, 李赵. 抗肿瘤骨水泥的制备及性能研究进展[J]. *材料导报*, 2013, 27(7): 134-137.

(收稿日期: 2013-10-23 修回日期: 2014-01-14)

· 综 述 ·

“天然”药物在偏头痛中的应用

于 琨 综述, 周冀英[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016)

关键词: 偏头痛; 植物; 矿物质; 维生素; 综述

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.16.045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)16-2086-03

偏头痛是极为常见的临床症状, 目前已有多种药物用于偏头痛的治疗及预防, 如曲普坦类、麦角胺类、非甾体类抗炎药等。由于偏头痛的类型多样, 其发病机制未明, 传统药物的疗效并不能令人完全满意, 其药物产生的不良反应及随之而来的药物依赖亦让人担忧。除此之外, 对于药物选用受到各种人群的限制, 如老人、儿童、孕妇, 寻求更“天然”的药物显得更为重要。已用于偏头痛防治的“天然”药物主要可分为草本植物、矿物质、维生素、脂类、蛋白质类, 本文使用 alternative therapy、complementary therapy、headache、migraine、riboflavin、magnesium、feverfew、butterbur(petasites hybridus root)、头痛、偏头痛、替代治疗、小白菊、蜂斗菜、核黄素(维生素 B₂)等关键词在 Pubmed、CNKI 中国知网、high Wire Press、大医网等数据库进行检索, 对近年来各种“天然”药物在头痛防治的应用进行综述如下。

1 草本植物

中草药治疗头痛在我国历史悠久, 但主要采用的是对症方药, 而非单药治疗, 国内尚缺乏对单一植物成分治疗偏头痛的有力证据。国外治疗偏头痛亦有使用草本植物的先例, 目前主要应用的是蜂斗菜、小白菊及银杏的相应提取物。

1.1 蜂斗菜 蜂斗叶植物用于头痛的治疗已有几千年的历史, 该植物叶、根茎中含有佛术烷型倍半萜, 主要为蜂斗菜素和异蜂斗菜素, 已知这两种化合物具解痉、止痛、抗炎(抑制白三烯的合成)作用, 但该植物叶、根茎中含有具肝毒性和致癌性的吡咯双烷类生物碱, 故多使用蜂斗叶植物的标准提取物 Petadolex (蜂斗菜)^[1-2]。

一项成人随机对照研究显示服用蜂斗菜 4 个月(50 mg/次, 2 次/天)可有效减少偏头痛的发作频率及偏头痛的发作天数。但另一项类似随机对照试验认为, 蜂斗菜治疗有效但有效剂量不同, 75 mg 组较安慰剂组更有效, 且在使用 3 个月后可达最佳效果, 而 50 mg 组较安慰剂组差异无统计学意义^[3]。研

究过程中发现的主要不良反应为轻微的消化道症状, 如呃逆, 无严重的不良反应发生^[3-4]。在偏头痛儿童及青少年的研究中, 一项随机对照研究表明依年龄给予每天 50~150 mg 蜂斗菜后, 绝大多数患儿症状得到改善, 但另一项类似研究认为短期内(8 周内)蜂斗菜不优于安慰剂组, 但长期随访(治疗后 6 个月)提示蜂斗菜对症状有改善。故考虑蜂斗菜的使用需较长的疗程才能起效^[5-6]。针对孕妇的安全用药尚缺乏相关证据。2012 年的循证指南《非甾体类抗炎药和其他辅助治疗预防成人发作性偏头痛》中认为蜂斗菜对偏头痛预防治疗有效, 并作为 A 级推荐应用于偏头痛患者, 以降低偏头痛发作频率及严重程度^[7]。

1.2 小白菊 菊蒿类植物中的小白菊是一种有名的用于偏头痛预防治疗的中草药, 其治疗偏头痛的作用可能与其叶中所含的小白菊内酯有关^[2, 8-9]。小白菊可抑制血小板聚集、减少血小板及血小板中血清素释放^[10]。近 30 年间关于小白菊的疗效争论不休, 一项分析认为尚无足够证据证明小白菊在偏头痛治疗中比安慰剂更有效。小白菊治疗矛盾的结论可能与小白菊内酯提取物的多效性及提取方法有关^[11-12]。在一种新型、稳定的小白菊提取物 MIG-99 提取成功后, 一项 147 人的多中心随机双盲剂量反应(0.28, 6.25, 18.75 mg, 1 天 3 次)对照研究显示: MIG-99 对偏头痛的治疗较安慰剂组无统计学意义上的改善, 亦未观察到剂量与疗效的关系, 仅在预试验中观察到 6.25 mg(1 天 3 次)有效。MIG-99 的不良反应发生率与安慰剂组无差异, 但随后关于 6.25 mg(1 天 3 次)使用剂量的进一步研究提示: MIG-99 较安慰剂组有效且疗效显著^[13]。目前仍需更多的研究证实 MIG-99 的作用。小白菊具有收缩子宫的作用, 故不能用于治疗孕妇偏头痛^[14], 其主要不良反应为胃肠道症状、口腔溃疡、关节疼痛及过敏反应。在最新的循证指南中小白菊是偏头痛预防的 B 级推荐, 认为其对偏头痛预防可能有效^[7]。

另有研究表明对无先兆偏头痛患者每日 2 次使用小白菊(300 mg)加白柳(300 mg)进行为期 12 周的治疗后,其头痛发作频率、程度均有明显改善,且无严重不良反应^[15]。

1.3 银杏 银杏中含有的银杏苦内酯,对钙通道具有调节作用并能清除自由基、调节中枢神经系统谷氨酸盐的代谢、降低脑中抗血小板活性物质的水平。一项针对儿童无先兆偏头痛的研究表明每日予含 80 mg 银杏苦内酯制剂口服 6 个月后患儿的头痛发作频率、程度、头痛持续时间均有明显改善。试验未发现严重不良反应^[16]。成人应用银杏苦内酯的疗效尚缺乏相关证据。我国关于银杏叶提取物(银杏达莫注射液,主要成分为银杏黄酮苷)的多项随机对照研究提示其对儿童及成人偏头痛有明显疗效^[17]。

2 矿物质

镁剂:近年来的研究表明镁的缺乏与皮层扩散抑制、神经递质释放、血小板聚集、血管收缩有关,其浓度也对血清素受体、NO 的合成与释放、炎症介质等各种与偏头痛相关的受体及介质产生影响^[18]。一项关于 270 名妇女的研究表明,镁的浓度降低在月经相关性偏头痛的妇女中更为普遍,而偏头痛发作期镁在血清、血浆、细胞内的浓度是否降低存在争议,但有研究表明在成人及儿童偏头痛患者中,发作期红细胞中镁的浓度有所降低,这或许可作为判断患者是否缺乏镁的标准^[4]。

镁剂的治疗主要分为口服及静脉注射两种补给方法。两项关于经期偏头痛妇女的随机对照研究表明每日镁剂口服,患者的头痛发作频率及程度均较安慰剂有明显改善,但也有类似研究显示镁剂对偏头痛治疗的阴性结果,可能与研究者采用了吸收率较低的镁剂有关(在治疗组中有半数患者存在腹泻症状)^[18]。国内随机双盲对照研究认为,丙戊酸镁的疗效同国外众多丙戊酸盐的临床试验结论基本一致,但总有效率高于国外样本量相近的丙戊酸钠药物试验指标,可能与镁剂有关^[19]。口服镁剂主要的不良反应是腹泻。镁剂主要在肾脏代谢,故有肾脏疾病的患者较其他患者更易产生高镁中毒。镁中毒主要影响肌肉收缩,可致心衰、呼吸麻痹及死亡^[20-21]。对于静脉注射镁剂用于急性偏头痛的治疗存在争议,有研究表明临床症状与镁浓度关系密切,随后的研究证实对低浓度镁的患者注射 1 g 硫酸镁后可迅速缓解头痛症状^[22]。另一项含 30 例中重度偏头痛患者的随机对照试验得到了相似的结论,且在 24 h 内治疗组无偏头痛再次发作。我国的类似研究结论一致^[23]。其主要不良反应为注射期面色潮红、颈部烧灼感,但未影响患者的继续参与治疗。有 2 项随机对照研究表明,在急诊情况下镁剂在终止发作的作用并不优于安慰剂^[24]。镁剂在妊娠高血压疾病中有广泛使用,故镁剂在孕妇的使用中无特殊毒性忧虑。欧洲神经病学联盟认为口服给药可作为孕期妇女的偏头痛预防用药。在循证指南中,镁剂已作为成人发作性偏头痛的 B 级推荐用药^[7]。

3 维生素

核黄素:核黄素(维生素 B₂)为人体内黄酶类辅基的重要组成部分,在生物氧化还原中发挥递氢作用,可提高脑细胞线粒体的能量潜能,但其治疗偏头痛的机制尚不明确。欧洲曾报道大剂量核黄素有防治偏头痛的作用,最新的循证指南认为核黄素对预防成人发作性偏头痛可能有效,并作为 B 级推荐^[7]。我国的一项关于 152 例偏头痛患者的随机对照试验研究表明予偏头痛患者 100 mg,1 天 2 次共 4 周治疗后能显著减少头痛

发作频率、缩短发作持续时间^[25]。其不良反应主要为上腹部不适,未经特殊处理后可自行好转^[26]。目前尚缺乏大剂量核黄素对妊娠期及哺乳期妇女的长期安全性及有效性的评估。

4 脂 类

ω -3:EPA 是属于 ω -3 的一种多不饱和脂肪酸,有少量研究表明在饮食中添加 EPA 可降低头痛的发作频率及程度,其作用原理可能与降低前列腺素及血清素水平有关。目前尚无 EPA 的每日推荐剂量,但每日 600 mg(分 3 次服用)的 EPA 可用于偏头痛的预防治疗。深海鱼类,如鲑鱼、金枪鱼、马鲛鱼、鲱鱼,富含 EPA,但糖尿病患者及中风高危人群及有出血倾向的人群不建议服用。一项针对儿童反复发作性偏头痛的交叉试验研究显示,每日予 2 粒 ω -3 胶囊(含 EPA 378 mg)2 个月后有有效^[27]。另一项随机试验评估了 ω -3(3 g,每天 2 次)与安慰剂的疗效,在研究的最后 4 周(第 4 个月),二者的头痛平均发作次数无明显差异,但治疗组总的发作次数较少,此试验有较强的安慰剂效应,故仍需更多相关研究。其主要不良反应为暖气等消化道症状^[28]。国内尚缺乏类似研究。

5 蛋白质类

辅酶 Q10:CoQ10 存在于细胞膜上,在电子传递及能量代谢中起重要作用。一项随机双盲试验表明,予 3×100 mg/d 治疗 4 个月后较安慰剂在减少偏头痛发作频率中明显有效。另有研究表明,在偏头痛的儿童及青少年中普遍存在 CoQ10 缺乏,液态制剂补充后头痛的相关临床症状有明显改善^[29]。在孕妇治疗中,CoQ10 可能降低头痛的分级,但若将其作为孕期偏头痛的主要预防治疗药予物的相关证据较少^[30]。

6 展 望

头痛的发生机制不明,天然植物的某些成分对缓解症状有一定疗效,而某些营养素的缺乏可能影响头痛的发生,补充后头痛症状有所缓解,但其作用机制尚待发现。“天然”药物在头痛的防治中有其独特的一面,但需更多的相关研究探讨其安全性、有效性。

参考文献:

- [1] Christina SE, Alexander M. Alternative headache treatments: nutraceuticals, behavioral and physical treatments [J]. *Headache*, 2011, 51(3): 469-483.
- [2] James P. Natural supplements for migraine prevention: butterbur and feverfew [J]. *Dynamic Chiropractic*, 2010, 28(19): 54885.
- [3] Sutherland A, Sweet BV. Butterbur: An alternative therapy for migraine prevention [J]. *Am J Health-Sys Ph*, 2010, 67(9): 705-711.
- [4] Sun-Edelstein C, Mauskop A. Foods and supplements in the management of migraine headaches [J]. *Clin J Pain*, 2009, 25(5): 446-452.
- [5] Oelkers-Ax R, Leins A, Parzer P, et al. Butterbur root extract and music therapy in the prevention of childhood migraine: an explorative study [J]. *Eur J Pain*, 2008, 12(3): 301-313.
- [6] Raymond P, Ulrich D. Migraine prevention in children and adolescents: results of an open study with a special butterbur root extract [J]. *Headache*, 2005, 45(3): 196-203.

- [7] Holland S, Silberstein SD, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments 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): 1346-1353.
- [8] 韩琨景, 丁杨, 杨万山. 小白菊提取物的药理作用[J]. *医学综述*, 2012, 18(11): 1735-1736.
- [9] Walsh EL, Ashe S, Walsh JJ. Nature's migraine treatment; isolation and structure elucidation of parthenolide from *tanacetum parthenium* [J]. *J Chem Educ*, 2011, 89(1): 134-137.
- [10] Majdi M, Liu Q, Karimzadeh G, et al. Biosynthesis and localization of parthenolide in glandular trichomes of feverfew [J]. *Phytochemistry*, 2011, 72(14): 1739-1750.
- [11] Cady RK, Goldstein J, Nett R, et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of sublingual feverfew and ginger (LipiGestic™ M) in the treatment of migraine [J]. *Headache*, 2011, 51(7): 1078-1086.
- [12] 柯洪琴, 罗东青, 刘春霞, 等. 小白菊内酯及其类似物的药理学研究进展[J]. *中国药师*, 2011, 14(5): 639-641.
- [13] Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, et al. Efficacy and safety of 6.25 mg tid feverfew CO₂-extract (MIG-99) in migraine prevention randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study [J]. *Cephalalgia*, 2005, 25(11): 1031-1041.
- [14] Ferro EC, Biagini AP, da Silva EF, et al. The combined effect of acupuncture and *Tanacetum parthenium* on quality of life in women with headache; randomised study [J]. *Acupunct Med*, 2012, 30(4): 252-257.
- [15] Morris L. Herbal treatment of headache [J]. *Headache*, 2012, 52 Suppl 2: S76-80.
- [16] Maria E, Maria R, Antonio P, et al. Nutraceutical preparations in childhood migraine prophylaxis; effects on headache outcomes including disability and behaviour [J]. *Neurol Sci*, 2012, 33(6): 1365-1368.
- [17] 胡能, 何静. 银杏达莫注射液治疗儿童偏头痛发作期疗效观察 [J]. *吉林医学*, 2011, 32(19): 3961-3962.
- [18] Taylor FR. Nutraceuticals and headache: the biological basis [J]. *Headache*, 2011, 51(3): 484-501.
- [19] 杨晓苏, 杨期东, 谭利民, 等. 丙戊酸镁防治偏头痛的随机双盲对照研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2005, 25(7): 649-651.
- [20] Pardutz A, Vecsei L. Should magnesium be given to every migraineur? No [J]. *J Neural Transm*, 2012, 119(5): 581-585.
- [21] Mauskop A, Varughese J. Why all migraine patients should be treated with magnesium [J]. *J Neural Transm*, 2012, 119(5): 575-579.
- [22] Evans RW, Talor FR. "Natural" or alternative medications for migraine prevention [J]. *Headache*, 2006, 46(6): 1012-1018.
- [23] 于挺敏, 姚刚. 镁与偏头痛 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2008, 14(1): 39-41.
- [24] Cete Y, Dora B, Ertan C, et al. A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the emergency department [J]. *Cephalalgia*, 2005, 25(3): 199-204.
- [25] 吴白甫, 张志勇, 王赞杰, 等. 大剂量核黄素防治偏头痛临床观察 [J]. *现代医药卫生*, 2006, 22(24): 3745-3746.
- [26] Nierenberg AA, Kansky C, Brennan BP, et al. Mitochondrial modulators for bipolar disorder: A pathophysiologically informed paradigm for new drug development [J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2013, 47(1): 26-42.
- [27] Sun-Edelstein C, Mauskop A. Alternative headache treatments: nutraceuticals, behavioral and physical treatments [J]. *Headache*, 2011, 51(3): 469-483.
- [28] Lok A, Assies J, Koeter MWJ, et al. Sustained medically unexplained physical symptoms in euthymic patients with recurrent depression: Predictive value for recurrence and associations with omega 3-and 6 fatty acids and 5-HTTLPR? [J]. *J Affect Disord*, 2012, 136(3): 604-611.
- [29] Slater SK, Nelson TD, Kabbouche MA, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover, add-on study of CoEnzyme Q10 in the prevention of pediatric and adolescent migraine [J]. *Cephalalgia*, 2011, 31(8): 897-905.
- [30] Gisella Airola, Gianni Allais, Ilaria Castagnoli Gabellari, et al. Non-pharmacological management of migraine during pregnancy [J]. *Neurol Sci*, 2010, 31 Suppl 1: S63-65.

(收稿日期: 2013-10-15 修回日期: 2014-01-27)

医学统计工作的基本内容

按工作性质及其先后顺序, 可将医学统计工作分为实验设计、收集资料、整理资料、分析资料。实验设计是开展某项医学研究工作的关键, 包括医学专业设计和统计学设计, 医学专业设计的内容包括研究对象纳入和排除标准、样本含量、获取样本的方法、分组原则、观察(检测)指标、统计方法等。收集资料的方法包括各种试验、检测或调查, 要求资料完整、准确、及时、有足够数量、具有代表性和可比性等。整理资料包括原始资料的检查与核对、对资料进行分组与汇总等。分析资料即对资料进行统计学分析, 包括进行统计描述和统计推断。