

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.23.001

头痛宁治疗伴卒中相关危险因素头痛的疗效观察*

何增柳,董兰真,谭戈[△]

(重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆 400016)

摘要:目的 探讨头痛宁胶囊治疗伴卒中相关危险因素头痛的疗效。方法 选取 60 例伴卒中相关危险因素头痛患者,分为治疗组和对照组各 30 例,治疗组给予常规治疗及头痛宁胶囊,对照组只给予常规治疗。结果 治疗 4 周后,治疗组的头痛缓解率为 93%,对照组的头痛缓解率为 63%,两组患者在头痛的发作频率、持续时间及疼痛程度方面比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 加用头痛宁胶囊对伴卒中相关危险因素头痛患者疗效更佳。

关键词:头痛;卒中;头痛宁胶囊

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)23-2977-03

Effect of Toutongning capsule for treatment of headache with stroke-associated risk factors*

He Zengliu, Dong Lanzhen, Tan Ge[△]

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of Toutongning capsule for treatment of headache with stroke-associated risk factors. Methods 60 cases of headache patients with stroke-associated risk factors were selected and divided into the treatment group and the control group, 30 cases in each group. The treatment group were given conventional therapy plus Toutongning capsule while the control group were given conventional therapy only. Results After 4 weeks, the remission rate of treatment group was 93% and that of the control group was 63%. The attack frequency, duration and degree between the two groups showed statistically significant difference ($P < 0.05$). Conclusion Additional Toutongning capsule has a better effect for treatment of headache with stroke-associated risk factors.

Key words: headache; stroke; Toutongning capsule

头痛是神经系统疾病最常见的表现之一,病因多种多样,流行病学观察表明头痛患者患卒中的风险明显高于健康对照组^[1]。研究显示 3%~57%的头痛与卒中关系密切,称为卒中相关性头痛^[2],其中,原发性偏头痛中有先兆偏头痛患者较无先兆者卒中危险性更大^[3],尤其是年轻妇女^[4-5]。约 20%~50%脑卒中患者在发生卒中前有头痛,因此,临床上以反复发作性头痛为主诉就诊的患者,如果同时合并有卒中相关危险因素,其发生卒中的危险性则更高。为了降低这类患者的卒中风险,防治头痛和控制卒中相关危险因素是临床工作的重要组成部分。但是,目前部分防治头痛的药物长期使用,反而会增加脑卒中的危险,如血管收缩剂等^[6]。步长头痛宁胶囊由天麻、土茯苓、制何首乌、当归、防风、全蝎等制成,具有平肝和络、祛风止痛之功效。通过调节 5-羟色胺受体功能,阻断脑膜血管的异常扩张,抑制血小板聚集,达到缓解头痛的功效,作为纯中药制剂,临床应用未出现明显的不良反应和药物依赖性^[7]。本研究旨在观察头痛宁胶囊对伴卒中危险因素的头痛患者的疗效,同时观察头痛宁是否对卒中危险因素有改善作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 9 月至 2013 年 9 月来本院神经内科头痛门诊就诊的患者中,选取符合条件的受试者 60 例,分为治疗组和对照组各 30 例。

1.2 纳入标准 (1)年龄大于 45 岁的新发头痛,男女各半;(2)以头痛为主诉,伴有卒中相关性危险因素,如高血压、高血

糖、高血脂、吸烟、饮酒、肥胖等;(3)头痛病程大于等于 3 个月;(4)患者知情同意。

1.3 排除标准 (1)年龄小于或等于 45 岁;(2)颅内占位性病变者及眼、耳、鼻源性头痛者;(3)非卒中性原因或无卒中危险因素者;(4)明确诊断的原发性头痛患者;(5)入组前 3 个月内服用过三环类和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂者;有镇痛、镇静催眠药物、乙醇滥服者;(6)合并慢性肝肾疾病及肝肾功能损害者及其他可能对药物观察产生影响者;(7)妊娠妇女及准备受孕者;(8)精神异常或其他疾病不能合作者。

1.4 研究方法 所有患者治疗前、后均进行头痛病史采集及卒中相关危险因素的采集。头痛病史采集包括:(1)头痛发作频率:嘱患者回忆治疗前 4 周头痛发作次数,以日记形式记录用药后 4 周每周头痛发作次数。(2)头痛严重程度分级:嘱患者对治疗前 4 周内最严重一次头痛程度进行打分,0~10 分疼痛强度分级法评分,并以日记形式给服药后每次头痛发作疼痛程度打分。①0 分:无或几乎无疼痛症状;②1~3 分:轻度头痛,不影响正常活动;③4~6 分:中度头痛,头痛发作时影响正常工作但还能坚持;④7~9 分:重度头痛,头痛发作时不能坚持工作,必须卧床休息。(3)头痛持续时间:记录用药前 4 周内头痛发作平均持续时间,并以日记形式记录治疗后每次头痛发作持续时间。(4)头痛伴随症状:记录服药前 4 周内头痛发作是否有伴随症状,并以日记形式记录每次头痛发作时有无伴随症状,如恶心、呕吐、畏光、畏声等。(5)加重及缓解因素、服用

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30970988);国家临床重点专科建设项目资助(卫办医政函[2012]649 号);教育部高等学校博士学位点专项科研基金联合资助课题(20115503120008);2013 年重庆市科技惠民计划基金资助项目(cstc2013jcsfB10001-2)。作者简介:何增柳(1988—),硕士,主要从事神经病学头痛方面的研究。△ 通讯作者,Tel:15923358116;E-mail:titot@sina.com。

止痛药情况等。卒中危险因素采集,包括高血压、高血糖、脂代谢异常、吸烟史等。

两组患者均给予常规治疗,包括抗血小板治疗(阿司匹林)、控制血压、血糖、血脂及急性止痛治疗;治疗组加服头痛宁胶囊,每日 3 次,一次 3 粒,观察一个疗程 28 d。服药前、后分别进行头痛程度分级,记录头痛发作频率、头痛持续时间及急性止痛药服用情况。治疗组与对照组在用药前年龄、性别、头痛情况(病程、频率、疼痛程度、持续时间)及卒中相关性危险因素等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性(表 1、2)。

表 1 两组患者治疗前临床资料比较($n=30$)

项目	治疗组	对照组	P
男/女	15/15	15/15	1.000
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	58.23 \pm 7.99	59.67 \pm 9.69	0.534
病程($\bar{x}\pm s$,年)	7.93 \pm 9.59	11.14 \pm 12.82	0.277
发病频率($\bar{x}\pm s$,d/月)	20.22 \pm 10.39	20.00 \pm 10.53	0.944
疼痛程度($\bar{x}\pm s$,分)	5.37 \pm 1.73	4.57 \pm 1.52	0.128
轻度(1~3分)	4	6	
中度(4~6分)	18	21	
重度(7~9分)	8	3	
持续时间			0.859
<1 min	4	2	
1~10 min	1	3	
10 min~1 h	6	5	
1~4 h	4	8	
4~72 h	9	6	
>72 h	2	2	
单侧/双侧	6/24	1/29	0.044
胀痛昏痛	19	17	0.598
搏动性头痛	11	6	0.152
伴随症状			
恶心、呕吐	10	10	1.000
畏光、畏声	17	18	0.793
头晕、耳鸣	19	8	0.004
眼红、流泪、出汗	2	0	0.150
活动加重	16	14	0.606
诱发因素			
情绪波动	6	2	0.129
天气变化	10	9	0.781
睡眠障碍	8	4	0.197
睡眠情况			0.672
好	13	15	
差	9	8	
家族史			0.718
有	5	4	
无	25	26	

1.5 诊断标准 高血压的诊断标准:在安静状态下收缩压大于或等于 140 mm Hg 或(和)舒张压大于或等于 90 mm Hg,不同时间点测量 3 次以上。高脂血症的诊断标准:总胆固醇大于 5.7 mmol/L,总三酰甘油大于 1.7 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇大于 3.36 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇小于 1.73 mmol/L。高血糖的诊断标准:空腹血糖大于或等于 7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖大于或等于 11.1 mmol/L。饮酒史或者吸烟史是指曾经有过饮酒或者吸烟持续 1 年以上,且平均每天吸烟 10 支以上或者饮酒 100 g 以上,不管现在是否已经戒烟或者戒酒。肥胖的标准:体质指数(BMI)=体质量(kg)除以身高的平方(m²),体质指数大于 28 kg/m² 为肥胖。

1.6 疗效指标 对两组患者治疗前、后头痛发作频率、严重程度分级与头痛持续时间进行记录和比较分析,并观察治疗前、后卒中相关危险因素(血压、血糖、血脂)的控制情况。头痛缓解:每月头痛天数较前下降 50% 及以上。好转:头痛发作频率、严重程度分级、持续时间较前下降超过 50% 及以上。高血压、高血糖、高血脂患者的检查结果的各项指标中只要有一项较治疗前降低视为下降。

1.7 统计学处理 所有数据采用 SPSS16.0 统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较均采用两独立样本 t 检验;治疗前、后的比较采用配对样本的 t 检验;计数资料均采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗 4 周后头痛情况比较 治疗组与对照组经过 4 周的治疗后,治疗组的头痛缓解率为 93%(28/30),对照组的头痛缓解率为 63%(19/30),两组在头痛的发作频率、持续时间及疼痛程度方面比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组患者卒中危险因素比较($n=30$)

相关因素	治疗组	对照组	χ^2	P
高血压			0.317	0.573
是	20	22		
否	10	8		
高脂血症			0.067	0.796
是	15	16		
否	15	14		
高血糖			1.667	0.197
是	4	8		
否	26	22		
吸烟史			0.077	0.781
是	9	10		
否	21	20		
饮酒史			0.577	0.448
是	5	3		
否	25	27		
体质指数(kg/m ²)			0.000	1.000
>28	2	2		
≤28	28	28		

表 3 两组患者治疗 4 周后头痛情况的比较 (n=30)

头痛情况	治疗组	对照组	χ^2	P
发作频率			7.954	0.005
好转	28	19		
无好转	2	11		
持续时间			5.963	0.015
好转	27	19		
无好转	3	11		
疼痛程度			5.963	0.015
好转	27	19		
无好转	3	11		

2.2 两组患者治疗前、后卒中相关性危险因素比较 治疗组与对照组在经过 4 周的治疗后,两组的血压、血糖、血脂有所下降,以血压降低较明显;组间比较以治疗组下降更为明显,但是两组间比较差异无统计学意义(P>0.05),见表 4。

表 4 两组患者治疗前、后卒中相关危险因素的比较 (n=30)

卒中相关危险因素	治疗组	对照组	P
收缩压($\bar{x}\pm s$,mm Hg) Δ	22.2 \pm 18.08	13.00 \pm 15.96	0.210
舒张压($\bar{x}\pm s$,mm Hg) Δ	12.7 \pm 13.57	4.31 \pm 7.06	0.068
血脂变化			0.962
下降	1	1	
未降	14	15	
血糖变化			1.000
下降	1	2	
未降	3	6	

Δ :治疗前一治疗后。

2.3 不良反应 治疗组 30 例患者使用头痛宁胶囊,29 例患者未诉任何药物不良反应;仅 1 例患者诉有胃肠道刺激反应。

3 讨 论

头痛是神经内科门诊患者最常见的主诉之一。长期发作性头痛一般为原发性,而新近发生或加重的持续性头痛更可能是继发于其他系统性疾病^[8],如高血压急症、高脂血症、糖尿病等。头痛与这些代谢异常经常并存,但其中的因果关系并不十分明确^[9]。不少研究已经发现头痛与脑血管病之间有明显的相关性,严重的头痛病史可以被认为是脑卒中的危险因素之一^[10]。这可能与头痛和卒中相关危险因素(如高血压、高血脂、糖尿病等)之间的密切关系有关^[11]。而且,一些预防和治疗头痛的药物均会增加头痛患者发生缺血性卒中的风险^[11-12],例如阿米替林是预防偏头痛发作的常用药物,可是长期使用阿米替林会导致体质量增加,瘦素蛋白抵抗,可能由此导致头痛患者患心脑血管疾病的概率增加^[13]。因此,有人建议,对于头痛伴有卒中相关危险因素的患者,除了控制相关危险因素外,针对头痛正确的治疗可以有效减少患者今后发生卒中的风险。与防治头痛的一般药物相比较,头痛宁胶囊能有效改善头痛,而且目前尚未发现这类中成药会增加头痛患者发生

卒中的概率。

本研究结果显示,对于伴有卒中相关危险因素的头痛,不同于原发性头痛,这类头痛的特点有所不同。本研究发现这类头痛多为双侧,中度疼痛,胀痛、昏痛为主,可呈搏动性,持续时间较长,病程多呈慢性化(大于 15 d/月),可伴有恶心、呕吐、畏光、畏声、头晕等,大多由天气变化或睡眠障碍诱发,50% 可因活动加重,15% 患者有头痛家族史。在给予常规抗血小板,控制血压、血糖、血脂后,约 63% 的患者头痛可有不同程度的缓解,服用止痛药的次数也减少。由此可见,部分患者的头痛可能是继发性的,这些代谢性异常可能以头痛为首要表现症状。2013 年出版的第 3 版国际头痛诊断分类标准中,继发性头痛包括了高血压性头痛^[14],但是并未见高血脂或者高血糖引起的头痛,一般认为高血脂或者高血糖不会直接导致头痛,可能是通过介导神经血管损伤而导致的头痛^[15]。

在常规治疗(控制血压、血糖、血脂)的基础上,加用头痛宁胶囊对头痛进行治疗,患者的头痛缓解率更高(约 93%),而且在减少头痛发作频率、发作时间及疼痛程度上均优于对照组(P<0.05)。对于有卒中相关危险因素的头痛患者,同时治疗头痛与控制相关危险因素是相得益彰的做法,值得临床推广应用。头痛宁胶囊属于纯中药制剂,多数研究并未见明显的不良反应。本研究 30 例患者中只有 1 例患者诉有胃肠道刺激反应,因为该患者同时服用阿司匹林,不能确定该不良反应是否由头痛宁胶囊引起。

总之,加用头痛宁胶囊对伴有卒中相关危险因素的头痛患者疗效更佳。

参考文献:

- [1] 石志敏,包婧.头痛与脑卒中关系探讨[J].疑难病杂志,2008,7(1):43-44.
- [2] Jørgensen HS, Jespersen HF, Nakayama H, et al. Headache in stroke; the Copenhagen Stroke Study[J]. Neurology, 1994, 44(10): 1793-1797.
- [3] Stang PE, Carson AP, Rose KM, et al. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke; the Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. Neurology, 2005, 10(64): 1573-1577.
- [4] Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, et al. Case-control study of migraine and risk of ischemic stroke in young women[J]. BMJ, 1995, 310(6983): 830-833.
- [5] Chang CL, Donaghy M, Poulter N. World health organization collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception migraine and stroke in young women: case-control study[J]. BMJ, 1999, 318(7157): 13-18.
- [6] Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, et al. Evidence for a vascular factor in migraine[J]. Ann Neurol, 2011, 69(4): 635-645.
- [7] 马娟,刘宁,陈军,等.头痛宁胶囊治疗偏头痛临床观察[J].西部医学,2013,25(2):259-262.
- [8] 王维治,王化冰.临床神经病学[M].北京:人民卫生出版社,2005:84-85.

对身材或者说骨骼发育的影响主要是通过其对生长板软骨细胞直接发挥作用所致,雌激素和其受体是青春期身高突增和骨骺愈合的关键因素,直接影响到终身高的形成^[8-9]。若雌激素受体失活的男性患者,在青春期无身高突增表现,但由于雌激素未促使骨骺闭合,在成人期长骨仍可以持续生长。但进一步的作用机制,或者说在生长板局部微环境中,雌激素怎样调控以及影响哪些生长因子,还有待进一步研究。高浓度的雌激素可以促进骨骺快速融合,从而影响成年终身高,因此,关注身高就必须关注雌激素及其生物学效应。

雌激素包括 α 和 β 两种亚型。ER α 基因突变对女性成年终身高有较大影响^[8-9]。雌激素主要与 ER α 相结合进而调节一系列基因的表达,发挥其重要的生理效应。因此,雌激素的最终效应不仅取决于雌激素本身的分泌与代谢,还与 ER α 的表达与功能密切相关,其分子结构或功能的异常都将影响雌激素对靶器官的作用,导致骨骼成熟度的差异,从而影响终身高^[10]。因此,本研究就 ER α 基因位点进行分析,以期发现在 ISS 发生过程中可能存在的因素,进而能够影响和改变这个因素,而推动 ISS 的治疗能更进一步。雌激素受体 ER α 在机体内广泛表达,表明其具有重要的生理及病理意义^[10-11]。ER α 介导的基因转录辅助调节因子是参与调控 ER α 功能的蛋白,通过组蛋白修饰和染色质重塑来调控核受体的生物学功能,此亦是目前公认的调控转录的重要机制之一^[12-13]。雌激素受体 α 基因不同的单核苷酸序列在基因转录水平存在着差异,从而影响着 ISS 的发生,为进一步明确多基因病 ISS 的病因,提供相关参考位点;同时为在此位点基因水平异常的 ISS 治疗提供理论依据和新思路,即通过调节 ER α 基因位点转录水平是否可成为未来治疗 ISS 的一种新兴手段,值得更深一步研究。

矮小发生是下丘脑-垂体-生长激素轴及 IGF-1、软骨系统及局部激素共同作用的结果,多层面、多因素影响导致目前尚无明确病因的 ISS 的发生^[14],是临床医师治疗的难点,也是研究和关注的热点。本研究以雌激素受体基因位点 rs6557177 切入点,发现不同单核苷酸序列与 ISS 存在关联,提示等位基因 T 可能为矮小的保护性基因,可降低矮小风险,T 携带者患病风险降低(OR=0.624)。同时编码这些位点的基因的蛋白及功能也值得进一步的研究,更多样本量的研究亦是进一步探讨病因的必要保证。

参考文献:

[1] Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation

[J]. Growth Horm IGF Res, 2008, 18(2):89-110.

- [2] Ziv E, Hu D. Genetic variation in insulin/IGF-1 signaling pathways and longevity[J]. Ageing Res Rev, 2011, 10(2):201-204.
- [3] Weedon MN, Lettre G, Freathy RM, et al. A common variant of HMG2 is associated with adult and childhood height in the general population[J]. Nat Genet, 2007, 39(10):1245-1250.
- [4] 曾畿生, 王德芬.《现代儿科内分泌学》[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2001:55-61.
- [5] Lettre G. Genetic regulation of adult stature[J]. Current Opinion in Pediatrics, 2009, 21(4):515-522.
- [6] Perola M, Lennard TW. Genome-wide association approaches for identifying loci for human height genes[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol, 2011, 25(1):19-23.
- [7] Ko JM, Park JY, Yoo HW. Common exon 3 polymorphism of the GH receptor(GHR) gene and effect of GH therapy on growth in Korean children with idiopathic short stature(ISS)[J]. Clin Endocrinol, 2009, 70(1):82-87.
- [8] 杨玉, 柯江维, 杨利, 等. 雌激素受体 α 基因多态性与性早熟女童指数的关系[J]. 南昌大学学报, 2011, 51(6):34-36.
- [9] 杨玉, 杨利, 柯江维, 等. 性早熟女孩骨龄与雌激素受体基因多态性的相关性[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(18):3277-3279.
- [10] 张岚, 郭豫杰, 鲁维飞, 等. 雌激素受体研究进展[J]. 上海畜牧兽医通讯, 2006, 12(5):10-11.
- [11] 樊官伟, 何俊. 雌激素及其受体信号转导途径的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(3):266-267.
- [12] 谈智, 王庭槐. 雌激素作用分子机制研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(10):1422-1426.
- [13] Greene GE, Jason B, Caplan AL, et al. Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA[J]. Science, 2006, 51(10):231-234.
- [14] 黄慧, 杨玉, 王伟, 等. 特发性矮小患儿胰岛素样生长因子受体基因单核苷酸多态性研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(12):955-958.

(收稿日期:2014-03-08 修回日期:2014-05-24)

(上接第 2979 页)

- [9] Sachdev A, Marmura MJ. Metabolic syndrome and migraine [J]. Front Neurol, 2012, 3:161. doi: 10.3389/fneur.2012.00161. ecollection 2012.
- [10] Welch KM, Levine SR. Migraine-related stroke in the context of the international headache society classification of head pain[J]. Arch Neurol, 1990, 47(4):458-462.
- [11] 潘飞豹, 周冀英. 偏头痛与脑卒中:复杂的关联[J]. 重庆医学, 2013, 42(22):2665-2667.
- [12] 李舜伟, 李焰生. 中国偏头痛诊断治疗指南[J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(2):65-86.

- [13] 郑安海, 周冀英. 阿米替林预防性治疗偏头痛的研究进展[J]. 重庆医学, 2013, 42(24):2925-2928.
- [14] 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.
- [15] 魏国平. 发作期偏头痛与高血脂的相关性研究[J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(11):1834-1835.

(收稿日期:2014-01-18 修回日期:2014-04-17)