

# 盐酸氟桂利嗪联合阿司匹林对偏头痛患者临床症状及血管活性因子的影响

张 伟,李爱红

(淄博矿业集团有限责任公司中心医院神经外科,山东 淄博 255120)

**摘 要:** 偏头痛发作与血小板功能及血管舒缩功能异常密切相关,本研究探讨盐酸氟桂利嗪联合阿司匹林联合治疗对偏头痛患者临床症状及血管活性因子的影响。将116例偏头痛患者分为观察组和对照组(每组各58例),对照组给予盐酸氟桂利嗪胶囊治疗,观察组采用盐酸氟桂利嗪联合阿司匹林口服。治疗4个月后,观察组有效率明显高于对照组;疼痛程度、头痛发作频率、头痛持续时间均明显低于对照组;血清内皮素-1、一氧化氮等血管活性因子指标与对照组比较改善更为明显。从结果可以看出,盐酸氟桂利嗪联合阿司匹林治疗偏头痛,可能通过提高血管活性因子的表达水平来提高治疗效果,对改善偏头痛患者的生活质量具有重要意义。

**关键词:** 偏头痛; 盐酸氟桂利嗪; 阿司匹林; 临床症状; 血管活性因子

**中图分类号:**R747.2 **文献标识码:**A

偏头痛是以一侧头痛为主的搏动性头痛疾病,多见于女性患者,可伴有视觉、感觉、运动、情绪紊乱及胃肠道等植物神经紊乱症状<sup>[1]</sup>。疼痛呈间断性、反复发作,病程长、疼痛程度剧烈,常规止痛药效果不佳,严重影响患者的生活质量。目前偏头痛具体发病机制至今尚未完全明确<sup>[2]</sup>,较一致的观点是偏头痛发作与血管活性因子异常释放作用于脑血管,造成颅内血管舒缩功能失调有关<sup>[3]</sup>。阿司匹林具有解热镇痛作用,氟桂利嗪可通过改善脑、椎动脉供血不足来预防偏头痛。本文采取前后对照研究的方法,探讨盐酸氟桂利嗪联合阿司匹林联合治疗对偏头痛患者临床症状及血管活性因子的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2013年9月~2015年9月就诊的116例偏头痛患者为研究对象,根据入院时间分为观察组和对照组,各58例,观察组男19例,女39例;年龄29~68岁,平均 $42.70 \pm 5.63$ 岁;偏头痛病程2~8年,平均 $4.95 \pm 0.72$ 年;普通型偏头痛37例,典型偏头痛21例。对照组男22例,女36例;年龄31~68岁,平均 $42.67 \pm 5.54$ 岁;偏头痛病程2~8年,平均 $4.92 \pm 0.68$ 年;普通型偏头痛35例,典型偏头痛23例。两组性别、年龄、病程、类型等一般

资料比较无统计学意义。纳入标准:①符合2013年国际头痛协会(international headache society, IHS)发布“国际头痛疾病分类第3版(ICHD-III beta版)”偏头痛分类和诊断标准<sup>[4]</sup>;②入组时均处于偏头痛发作期;③有正常认知行为能力,可准确描述疼痛部位、疼痛程度与持续时间;④经医院伦理委员会批准,告知研究事项后签署知情同意书。排除标准:①脑卒中、颅内占位性病变、颈椎病所致偏头痛;②合并全身感染性疾病者;③严重心、肺、肝及肾功能异常者;④孕妇、哺乳期妇女;⑤对研究药物过敏者。

**1.2 治疗方法** 对照组给予盐酸氟桂利嗪胶囊(上海复旦复华药业有限公司,批准文号:国药准字H31021207;规格5mg)10mg,1次/天,每晚顿服。观察组给予盐酸氟桂利嗪联合阿司匹林肠溶片治疗,盐酸氟桂利嗪胶囊生产厂家、服用方法同对照组,拜阿司匹灵阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,批准文号:国药准字J20130078,规格100mg\*30s)100mg,1次/天,饭前用适量水送服。两组治疗疗程均为4个月,观察期内不用其他防治偏头痛的药物。

**1.3 观察指标与检测方法** ①临床症状。治疗4个月后,比较两组患者疼痛程度、头痛发作频率及头痛持续时间。头痛程度评估采用疼痛数字评定法(numerical rating scale, NRS),0为无痛,1~3分为轻度疼痛,4~6分为中度疼痛,7~10为重度疼痛。头痛发作频率及头痛持续时间均以“月”为计量单

位。②血管活性因子。治疗前、治疗 4 个月后,采用两组空腹静脉血 4 mL,3000 r/min 离心 10 min(离心半径 3 cm)取血清待检,采用日立全自动生化分析仪 7600 检测内皮素-1(endothelin-1,ET-1)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、降钙素基因相关肽(calcium gene related peptide, CGRP)表达水平。检测方法:ET-1 采用放射免疫法,试剂购自解放军总医院科技开发中心放射免疫技术研究所;NO 测定采用硝酸还原酶法,试剂盒购自南京建成生物工程研究所;5-HT 测定采用荧光分光法;CGRP 测定采用 ELISA 法,试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司。

**1.4 疗效判断** 参照欧洲神经科学协会联盟(European Federation of Neurological Societies, EFNS)标准<sup>[5]</sup>拟定偏头痛疗效判断标准,显效:用药 24 h 内头痛消失,且持续时间>48 h;有效:用药 24 h 内头痛程度明显减轻,持续时间>48 h;无效:用药 72 h 内头痛无明显缓解。有效率为显效、有效所占总例数的百分比。

**1.5 统计学分析** 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,计量资料和计数资料数据分别用  $\bar{x} \pm s$  及百分率(%)表示,组间比较采用 *t* 检验及卡方( $\chi^2$ )检验,以  $P < 0.05$  判定差异有显著性。

## 2 结 果

**2.1 临床疗效** 观察组总有效率 91.38%,明显高于对照组 77.59% ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较(例,%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	58	31(53.45)	22(37.93)	5(8.62)	53(91.38)
对照组	58	21(36.21)	24(41.38)	13(22.41)	45(77.59)
$\chi^2$					4.209
<i>P</i>					0.028

**2.2 临床症状** 观察组疼痛程度、头痛发作频率、头痛持续时间均明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 血管活性因子水平** 治疗前,两组患者 ET-1 等血管血清因子水平比较无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗后,两组血管活性因子水平均明显改善,观察组患者的 ET-1、CGRP 水平明显低于对照组,NO、5-HT 明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组疼痛程度、头痛发作频率、头痛持续时间比较

组别	n	疼痛程度(分)	头痛发作频率(次/月)	头痛持续时间(h/月)
观察组	58	2.08±0.47	3.91±0.43	31.26±5.71
对照组	58	2.42±0.58	4.25±0.68	35.49±6.82
<i>t</i>		3.468	3.218	2.766
<i>P</i>		0.030	0.032	0.036

表 3 两组治疗前后血管活性因子水平比较( $n=58$ )

组别	时间	ET-1(ng/L)	NO( $\mu$ mol/L)	5-HT( $\mu$ g/L)	CGRP(ng/L)
观察组	治疗前	88.93±10.26	47.51±7.92	74.23±13.25	18.36±4.18
	治疗后	65.28±7.95 <sup>ab</sup>	80.63±12.52 <sup>ab</sup>	96.72±16.38 <sup>ab</sup>	12.07±2.85 <sup>ab</sup>
对照组	治疗前	90.14±10.83	47.06±8.13	73.71±14.63	18.97±4.25
	治疗后	71.34±8.62 <sup>a</sup>	74.91±11.36 <sup>a</sup>	88.05±15.24 <sup>a</sup>	14.64±3.02 <sup>a</sup>

与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

## 3 讨 论

偏头痛是临床常见病,常表现为单侧或双侧搏动性头痛,呈反复周期性或无规律性发作,可伴有恶心、呕吐、烦躁不安等植物神经功能紊乱症状,或合并视物模糊、黑蒙、视幻觉等视觉症状及眩晕等基底动脉缺血的症状,严重者可能并发偏身麻木、轻瘫及言语障碍,但头部及颈椎 CT、MRI 检查常无实质性阳性病灶。根据偏头痛的发病特点,临床一般将其分为发作前期、发作期及缓解期,发作间歇期患者神经及精神均正常,发作期则出现不同程度的搏动性头痛。

偏头痛发病原因与血小板功能及血管舒缩异常密切相关<sup>[6]</sup>。在发作前血小板聚集加强,释放出大量的 5-HT 和花生四烯酸,使血栓烷素 A<sub>2</sub>(Thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)、酪胺酸及儿茶酚胺浓度增高,引起颅内血管收缩,致脑血流量下降,局部脑组织缺血缺氧。在发作期血浆中儿茶酚胺下降,血管活性物质增多,大量缓激肽类致痛物渗出,导致颅内外血管扩张头痛发作<sup>[7]</sup>。盐酸氟桂利嗪为选择性钙离子拮抗剂,可有效调节细胞内钙的水平,抑制血管平滑肌的过度收缩,阻断偏头痛发作时颅内外动脉扩张的过程,从而预防偏头痛发作<sup>[8]</sup>。阿司匹林可使血小板的环氧酶乙酰化,阻止 TXA<sub>2</sub> 的合成,抑制血小板聚集和血小板因子释放,从而发挥镇痛作用<sup>[9]</sup>。姚万青,等<sup>[10]</sup>通过对 62 例偏头痛患者的随机对照研究报道,盐酸氟桂利嗪联合阿司匹林、氟

哌噻吨利曲辛治疗可减少头痛发作次数与持续时间,减轻头痛程度,本文研究结果也支持这一观点,这也可以从两组临床疗效比较中得到证实。

有研究认为,偏头痛的病程与患者血液中血管活性因子的异常波动有关<sup>[11]</sup>。血管活性因子异常释放作用于脑血管,造成颅内血管舒缩功能失调。ET-1由血管内皮细胞分泌,在缺血缺氧时释放增加,能促进血管内皮收缩因子的释放,引起血管收缩,是偏头痛发作血管收缩期的重要参与因素<sup>[12]</sup>。NO是一种强效内皮源性血管舒张因子,能引起血管平滑肌松弛、血管扩张。在偏头痛的先兆期,血小板聚集性增加,5-HT升高;发作期5-HT耗竭,颅外动脉扩张,脑血流增加,即出现剧烈头痛,同时,5-HT可使激肽、前列腺素等游离进一步加重头痛症状<sup>[13]</sup>。CGRP是一种内源性的舒血管活性多肽,也是三叉神经活性的标志因子<sup>[14]</sup>。某些因素引起CGRP大量释放,使脑血管过度扩张,血浆蛋白渗出,产生无菌性炎症,进而导致偏头痛<sup>[15]</sup>。本文中,观察组患者的ET-1、CGRP水平明显低于对照组,NO、5-HT明显高于对照组,提示盐酸氟桂利嗪联合阿司匹林可调节血管活性因子紊乱状态。

本文研究结果表明,盐酸氟桂利嗪联合阿司匹林有助于改善偏头痛患者临床症状,提高治疗效果,可能与调节偏头痛患者血管活性因子表达水平有关。本文研究的局限包括:样本对象来源于同一家医院、缺乏对血管活性因子的动态观察,可能存在地域上与时间上的偏倚,需要今后扩大样本展开更进步的研究。

#### 参考文献:

[1] VAN DER AUWERA S, TEUMER A, HERTEL J, et al. The inverse link between genetic risk for schizophrenia and migraine through NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor activation via D-serine [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, 26(9): 1507-15.

- [2] 刘素君,洪灿,刘红雨,等.经胸超声心动图造影在评估偏头痛患者右向左分流中的应用价值[J].*中南医学科学杂志*,2017,45(1):64-7.
- [3] 郭倩瑶,郭建生,刘顶鼎,等.芎麻汤不同提取物对硝酸甘油偏头痛模型大鼠血浆NO、CGRP、5-HT、ET含量的影响[J].*西安交通大学学报(医学版)*,2013,34(3):393-6.
- [4] INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. The international classification of headache disorders.3rd edition (beta version) [J]. *Cephalalgia*,2013, 33(9): 629-808.
- [5] EVERS S, AFRA A, GOADSBY PJ, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force [J]. *Eur J Neurol*, 2009, 16(9):968-81.
- [6] 谢娜,李美艺,张颜波,等.偏头痛实验动物模型研究进展[J].*中华神经医学杂志*,2012,11(2):208-10.
- [7] MACCA AL. The Treatment of migraine headache in the presence of selective serotonin reuptake inhibitor use: pharmacokinetic considerations [J]. *J Neurosci Nurs*, 2015, 47(4): 235-8.
- [8] 杜鹤蛟,赵小兰.阿司匹林、盐酸氟桂利嗪联合葛根素葡萄糖注射液治疗椎基底动脉供血不足的临床观察[J].*中国药房*,2014,25(40):3778-80.
- [9] 何平.小剂量阿司匹林片对盐酸氟桂利嗪药代动力学的影响[J].*中国药事*,2010,24(1):33-4.
- [10] 姚万青,戚素文,朱佩华,等.联合氟哌噻吨美利曲辛治疗偏头痛的临床观察[J].*脑与神经疾病杂志*,2015,23(1):40-3.
- [11] 袁博博.偏头痛实验动物模型的研究现状[J].*医学综述*,2011,17(10):1447-50.
- [12] 吴琴,梅方超,左芳.偏头痛患者血浆内皮素和氧化低密度脂蛋白水平的研究[J].*检验医学与临床*,2012,9(6):682-3.
- [13] 门凌,张洪钦.治偏痛胶囊治疗偏头痛的疗效及对血浆5-羟色胺的影响[J].*中国实验方剂学杂志*,2013,19(13):336-9.
- [14] 张金璐,陈新林,吕海侠,等.c-Jun氨基末端激酶信号通路参与电刺激大鼠三叉神经节偏头痛模型降钙素基因相关肽表达调控[J].*西安交通大学学报(医学版)*,2016,37(1):28-32.
- [15] WEI SH, FAN PC, KUO PH, et al. Calcitonin gene-related peptide and size of the atrial septal defect in new-onset migraine after transcatheter closure: results of a preliminary study [J]. *Headache*, 2012, 52(6): 985-92.

(本文编辑:秦旭平)