

逐瘀活络方联合 A 型肉毒毒素 治疗瘀阻脑络型三叉神经痛临床分析

张鹏, 杨福兵, 刘丛, 李兴华*, 康东
(四川医科大学 附属第一医院, 四川 泸州 646000)

[摘要] **目的:**探讨逐瘀活络方联合 A 型肉毒毒素治疗三叉神经痛 (PTN) 瘀阻脑络型的疗效以及对血清 5-羟色胺 (5-HT), C-反应蛋白 (CRP) 和同型半胱氨酸 (HCY) 含量的影响。**方法:**选择四川医科大学附属第一医院收治的 PTN 瘀阻脑络型患者共 130 例, 参照数字表法随机分为对照组和治疗组, 每组均 65 例; 对照组给予 A 型肉毒毒素局部多点注射治疗, 2.5 ~ 5.0 U/每点, 每次注射总量为 40 ~ 150 U。治疗组在对照组基础上给予逐瘀活络方治疗。比较两组患者生存质量评分和视觉模拟评分 (VAS); 分析两组疗后临床疗效; 检测两组血清 5-HT, CRP 和 HCY 含量。**结果:**治疗后, 治疗组生存质量各指标评分均明显低于对照组 ($P < 0.01$); 治疗组患者临床总有效率为 93.85%, 高于对照组的 80% ($P < 0.05$); 治疗后 2, 4 周, 治疗组 VAS 评分分别低于对照组 ($P < 0.01$); 治疗后, 治疗组患者血清 5-HT 含量明显高于对照组, CRP 和 HCY 含量显著低于对照组, 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论:**在西药 A 型肉毒毒素治疗基础上, 逐瘀活络方治疗 PTN 瘀阻脑络证可明显改善患者生存质量, 降低 VAS 评分, 提高临床治疗效果, 上调血清 5-HT 水平及下调血清 CRP 和 HCY 水平可能是其作用机制之一。

[关键词] 逐瘀活络方; A 型肉毒毒素; 三叉神经痛; 瘀阻脑络型

[中图分类号] R745.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)07-0195-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2016070195

Clinical Analysis of Zhuyu Huoluo Detection Combined with Botulinum Toxin A in Treating Trigeminal Neuralgia with Blood Stasis Resistance Type

ZHANG Peng, YANG Fu-bing, LIU Cong, LI Xing-hua*, KANG Dong
(The First Hospital Affiliated to Sichuan Medical University, Luzhou 646000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of Zhuyu Huoluo detection combined with botulinum toxin A in treating primary trigeminal neuralgia (PTN) (blood stasis resistance type) and observe its effect on levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), C-reactin protein (CRP) and homocysteic acid (HCY) in serum. **Method:** One hundred and thirty eligible PTN cases in our hospital were randomly divided into control group and treatment group (65 cases of each group) by random number table. Patients of control group were treated with botulinum toxin A local multipoint injection (2.5 - 5.0 U/point, 40 - 150 U/time). Based on the treatment of control group, patients in treatment group were also treated with Zhuyu Huoluo detection. Scores of survival quality and visual analogue scale (VAS) were compared between two groups. Clinical efficacy was analyzed after treatment between both groups. Levels of 5-HT, CRP and HCY in serum were detected in two groups. **Result:** Scores of survival quality in treatment group were significantly lower than those in control group after treatment ($P < 0.01$). Clinical total effective rate of treatment group was 93.85%, higher than 80% in control group ($P < 0.05$). VAS scores in treatment group were significantly lower than those in control group after treatment of 2 and 4 weeks ($P < 0.01$). Level of 5-HT in serum of treatment group was significantly higher than that of control group after treatment while CRP and HCY levels were significantly lower than those in control group ($P < 0.01$).

[收稿日期] 20150917(007)

[基金项目] 四川省卫生计生项目(201102542)

[第一作者] 张鹏, 硕士, 医师, 从事神经外科临床研究, Tel:15282102748, E-mail:374996515@qq.com

[通讯作者] *李兴华, 主任医师, 从事神经外科临床研究, Tel:13608254186, E-mail:357695149@qq.com

Conclusion: On the basis of western medicine treatment of botulinum toxin A, Zhuyu Huoluo detection in treating PTN of blood stasis resistance type could obviously improve survival quality, decrease VAS scores and improve clinical efficacy, and its mechanism may be associated with reducing levels of HCY and CRP and increasing 5-HT level in serum.

[Key words] Zhuyu Huoluo detection; botulinum toxin A; primary trigeminal neuralgia; blood stasis resistance type

原发性三叉神经痛(PTN)为颅神经疾病或神经源性疼痛中常见神经痛,以面部三叉神经支配部位的反复发作性剧烈神经痛为其主要表现;由于该病治愈困难,且易反复发作,常可持续数月甚至数年,给患者的工作和家庭生活造成严重影响^[1]。目前,西医临床治疗方法主要包括有手术治疗和药物治疗,如射频热凝术、微血管解压术、卡马西平以及最近的 A 型肉毒毒素等^[2]。以上疗法均取得一定治疗效果,然而仍有一些患者在单纯使用上述治疗后未能获得理想疗效,且部分患者在疗后存在疾病反复;因此,如何提高 PTN 的疗效仍是目前面临的医学难题^[3]。

近年,中医药治疗 PTN 取得较大进展,尤其是针刺疗法对 PTN 的治疗效果已得到国内外学者较为一致的肯定^[4-5]。笔者结合多年临床研究经验,同时借鉴以往研究成果,针对 PTN 瘀阻脑络型患者的具体病证特点,在西药 A 型肉毒毒素治疗基础上,依据辨证施治和辨病相结合原则给予逐瘀活络方联合治疗,收效明显。逐瘀活络方为《医林改错》卷上古方通窍活血汤加减化裁而成,具有活血通窍之功效;笔者依据患者的具体病机给予加减治疗,旨在观察其对瘀阻脑络型 PTN 的治疗效果,且对其作用的可能机制进行了分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 PTN 患者共 130 例,均四川医科大学附属第一医院 2012 年 1 月—2013 年 6 月神经外科收治病例,参照数字表法随机分为对照组和治疗组,每组均 65 例;对照组男 28 例,女 37 例;年龄 35~63 岁,平均(44.79±5.02)岁;病程 1~4.5 年,平均(2.77±0.31)年;合并高血压 12 例,糖尿病 8 例,高血脂 13 例;左侧疼痛 30 例,右侧疼痛 35 例。治疗组男 31 例,女 34 例;年龄 33~62 岁,平均(43.90±5.11)岁;病程 1.5~4 年,平均(2.68±0.29)年;合并高血压 11 例,糖尿病 7 例,高血脂 13 例;左侧疼痛 29 例,右侧疼痛 36 例。两组患者一般资料比较无统计学差异,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 PTN 诊断标准 依据 2004 年国际头痛学会

分类委员会制定 PTN 诊断标准^[6];①突然发作性额部疼痛,持续时间小于 2 min;②疼痛特点:沿三叉神经散布,疼痛剧烈,为突发、尖锐、刀刺样或烧灼样等表现,发作后,患者如常,具有痉挛发作间歇期;③检查可排除神经系统异常症状和引起面痛的其他原因;④刺激扳机点可引起疼痛,或因日常活动导致;⑤头颅核磁共振成像(MRI)检查除外颅内肿瘤,血管畸形等继发性病因。

1.2.2 瘀阻脑络证型诊断标准 依据《中医内科常见病诊疗指南·中医疾病部分》^[7]制定标准,主证:头痛反复,经久不愈,痛处固定,痛如锥刺。次证:舌紫暗或有瘀斑,苔薄白,脉细弦或细涩。

1.3 纳入标准 ①符合 PTN 诊断标准者;②符合瘀阻脑络证诊断标准;③年龄 30~65 岁;④近期未采取中药制剂治疗者;⑤疼痛视觉模拟评分(VAS)≥4 分;⑥所有患者知情,且签署知情同意协议书。

1.4 排除标准 ①妊娠或哺乳期妇女;②继发性 PTN 者;③合并严重心脑血管,肝肾功能障碍,内分泌等系统严重疾病者;④对针刺治疗过敏者;⑤精神疾病者;⑥参与其他临床试验者。

1.5 治疗方法 对照组予 A 型肉毒毒素(兰州生物制品研究所,国药准字 S10970037)治疗,100 U/支,用 0.9% 氯化钠注射液稀释成 25 U·mL⁻¹,依据三叉神经的分布在疼痛最明显区域以及扳机点采取多点注射,2.5~5.0 U/每点,每次注射总量为 40~150 U。

治疗组在对照组基础上给予逐瘀活络方治疗;方药组成:麝香 0.15 g^{包煎},赤芍 10 g,川芎 12 g,桃仁 9 g,红花 9 g,老葱 3 根^{切碎},木香 10 g,香附 10 g,全蝎 9 g,土鳖虫 9 g,秦艽 10 g,当归 9 g,甘草 10 g;1 剂/d,常规水煮分 2 次内服;疗程均为 4 周。

1.6 观察指标 ①两组生存质量评分参照《欧洲五维健康量表(EQ-5D)中文版应用介绍》^[8]制定标准;评价指标包括行动能力,自己照顾自己能力,日常活动能力,疼痛或不舒服,焦虑或抑郁 5 个方面,每个指标按 3 个水平记分为:没有任何困难(0 分),有些困难(2 分),有极度困难(4 分)。②两组治疗

前后疼痛发作评价采用视觉模拟评分 (VAS)^[9] 法评价,于治疗前及治疗后 2,4 周进行疼痛评分,分值范围 0~10 分,0 分为无痛,10 分为最难以忍受的疼痛。③ 两组血清 5-羟色胺 (5-HT), C-反应蛋白 (CRP) 和同型半胱氨酸 (HCY) 含量测定均采取酶联免疫吸附 (ELISA) 法,于治疗前后检测,5-HT 试剂盒 (上海乔羽生物科技有限公司,批号 QY-MB11534); CRP 试剂盒 (博奥派克生物公司,批号 pro-335); HCY 试剂盒 (上海古朵生物科技有限公司,批号 GD-G-11465)。

1.7 疗效评判标准^[10] 临床控制:疼痛消除,面部感觉等功能恢复正常,随访 3 个月以上未见复发病例;显效:疼痛消除,但 3 个月内复发、发作频率比

之前减少 $\geq 50\%$;有效:疼痛发作频率比之前减少 25%~50%;无效:疼痛发作频率比之前减少 $\leq 25\%$ 。

$$\text{总有效率} = (\text{临床控制} + \text{显效} + \text{有效}) \text{病例数} / \text{总病例数} \times 100\%$$

1.8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件包处理,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量数据,组间比较用 t 检验,用 χ^2 检验处理计数数据, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者生存质量积分比较 两组患者治疗后生存质量各指标评分比治疗前均显著降低 ($P < 0.01$);治疗后,治疗组生存质量各指标评分均明显低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组患者生存质量积分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

Table 1 Comparison of scores of survival quality between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

组别	时间	行动能力	照顾自己能力	日常活动能力	疼痛或不舒服	焦虑或抑郁
对照	治疗前	3.01 ± 0.34	2.95 ± 0.31	2.99 ± 0.32	3.05 ± 0.34	2.96 ± 0.32
	治疗后	1.53 ± 0.17 ¹⁾	1.50 ± 0.18 ¹⁾	1.52 ± 0.17 ¹⁾	1.51 ± 0.17 ¹⁾	1.52 ± 0.19 ¹⁾
治疗	治疗前	2.98 ± 0.32	2.99 ± 0.33	2.97 ± 0.34	3.03 ± 0.32	2.98 ± 0.34
	治疗后	0.74 ± 0.10 ^{1,2)}	0.72 ± 0.09 ^{1,2)}	0.70 ± 0.08 ^{1,2)}	0.73 ± 0.09 ^{1,2)}	0.69 ± 0.08 ^{1,2)}

注:本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3,4 同)。

2.2 两组患者临床疗效比较 治疗组患者临床总有效率为 93.85%,对照组为 80%,治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 ($n = 65$)

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups

($n = 65$)

组别	临床控制 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	10	21	21	13	80
治疗	17	25	19	4	93.85 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后 VAS 评分比较 两组治疗后 VAS 评价比治疗前均明显降低 ($P < 0.01$);治疗后 2,4 周,治疗组 VAS 评分低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

Table 3 Comparison of VAS scores between two groups pre-post treatment ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

组别	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周
对照	7.27 ± 0.79	4.62 ± 0.49 ¹⁾	3.71 ± 0.34 ¹⁾
治疗	7.19 ± 0.77	3.88 ± 0.41 ^{1,2)}	2.05 ± 0.22 ^{1,2)}

2.4 两组患者治疗前后血清 5-HT, HCY, CRP 含量比较 两组患者治疗后血清 5-HT 含量比治疗前均显

著提高,CRP 和 HCY 水平显著降低 ($P < 0.01$);治疗后,治疗组患者血清 5-HT 含量显著高于对照组,CRP 和 HCY 含量显著低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清 5-HT, HCY 和 CRP 含量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

Table 4 Comparison of levels of 5-HT, HCY, and CRP in serum between two groups pre-post treatment ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

组别	时间	5-HT/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	HCY/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	CRP/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	38.31 ± 3.90	22.49 ± 2.51	3.96 ± 0.43
	治疗后	60.27 ± 6.57 ¹⁾	16.32 ± 1.87 ¹⁾	2.25 ± 0.26 ¹⁾
治疗	治疗前	38.68 ± 3.97	22.63 ± 2.66	3.91 ± 0.45
	治疗后	75.82 ± 7.72 ^{1,2)}	11.26 ± 1.27 ^{1,2)}	1.14 ± 0.13 ^{1,2)}

3 讨论

PTN 的病因和发病机制存在周围学说和中枢学说等争议;目前较多观点认为 PTN 是多种因素刺激三叉神经局部脱髓鞘,诱发异位冲动,周围轴索纤维形成伪突触或短路;因此,轻度痛觉刺激以及中枢传出冲动均可经短路传入冲动,各种冲动叠加导致三叉神经痛发作。A 型肉毒毒素作为肉毒杆菌分泌毒素,可阻止兴奋型神经介质,临床常用于肢体疼痛,肌肉痉挛,偏头痛,角弓反张等治疗;研究发现,A 型肉毒毒素治疗 PTN 可促进疾病恢复,且不良反应小,对青、老年患者均有效^[11-12]。

PTN 在中医学辨证归属于头风、偏头痛、面痛等病范畴,认为外感六淫之邪或情志内伤,侵入阳明经,病初在经在气,久病则入血入络,引起气滞血凝,面部气血运行失畅,“瘀则生痛,痛则不通”;该病病位在巅,且具风的特点,故“瘀”与“风”是其辨证的关键;临床治疗需治血与治风同步进行。

逐瘀活络方中麝香芳香走窜,散结通窍,老葱通阳散结,二药相伍可开窍通阳;川芎气香升散,长于止痛,尤能上行头目,善治少阳、厥阴经头痛,发挥活血行气,祛风止痛;桃仁、红花、赤芍活血化瘀通络;木香、香附入肝经,升散行滞,合用可行气止痛;秦艽祛风通络;全蝎息风镇痉,通络止痛;土鳖虫破坚结,通经,化瘀止痛;当归活血养血,与川芎相伍可使血足而筋自荣,络通则风易散,寓有“治风先治血,血行风自灭”之意;甘草调和诸药。因此,全药配伍,发挥活血通窍,祛风通络以及行气止痛之效。

本次结果显示,在 A 型肉毒毒素治疗基础上,逐瘀活络方能够显著改善患者临床症状,减少 VAS 评分;疗后患者的总有效率治疗组明显高于对照组;因此,临床应用逐瘀活络方治疗 PTN 瘀阻脑络证具有较好治疗效果。

研究发现,体内 5-HT, HCY 和 CRP 水平与 PTN 的发生和病程密切相关。中枢性 5-HT 能够提高痛阈,通过上调三叉神经痛大鼠的痛阈值,减少疼痛发作频次,延长疼痛的潜伏期缩短疼痛时间,从而起到治疗效果^[13]。CRP 即是机体在炎症反应时的重要标志物,也是多种疾病下炎症反应发生发展的重要评价指标^[14]。以往研究显示,CRP 在三叉神经疾病患者体内显著升高^[15]。HCY 为含细胞毒性的含硫氨基酸;体内 HCY 含量升高能够异常激活核转录因子- κ B(NF- κ B),经 NF- κ B 信号通路促进肿瘤坏死因子(TNF),白细胞介素(IL)-1, IL-2 等炎症因子合成和分泌整点,扩张脑膜血管,进而形成脑血管的炎症反应,诱导偏头痛发生^[16]。本研究显示,逐瘀活络方联合 A 型肉毒毒素治疗可明显提高患者血清 5-HT 含量。提示二者治疗 PTN 瘀阻脑络证可改善血清 5-HT, HCY 和 CRP 含量。

综上,在 A 型肉毒毒素治疗基础上采用逐瘀活络方治疗 PTN 瘀阻脑络证可改善患者临床症状,降低 VAS 评分,上调血清 5-HT 水平而下调 HCY 和 CRP 水平可能与其治疗作用密切相关。

[参考文献]

[1] 王晏雯,刘小利,舒勤奋,等.白脉软膏联合卡马西平片治疗原发性三叉神经痛 40 例临床观察[J]. 中

杂志,2015,56(10):863-866.

[2] 张波.罗哌卡因联合 A 型肉毒毒素治疗三叉神经痛疗效分析[J]. 中国医药科学,2012,2(4):91-93.

[3] 康鹏,王双义,肖文林,等.三叉神经痛的诊断和治疗进展[J]. 中华临床医师杂志,2013,7(24):11816-11820.

[4] Yang J X, Zhang J P, Yu J C, et al. Clinical research of primary trigeminal neuralgia treated with electroacupuncture at qi streets acupoints combined with spinal regulation therapy [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2014, 34(8):763-768.

[5] Elder W, Glickman-Simon R. Acupuncture and migraine prophylaxis, probiotics and C. Difficile-associated diarrhea, preventive group counseling and postpartum depression, black cohosh and menopausal symptoms, deep needling electroacupuncture and trigeminal neuralgia [J]. Explore (NY), 2013, 9(3):188-191.

[6] Olesen J, Steiner T J. The international classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II) [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(6):808-811.

[7] 中华中医药学. 中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分 [M]. 北京:中国中医药出版社,2008:126-128.

[8] 李明晖,罗南. 欧洲五维健康量表(EQ-5D)中文版应用介绍 [J]. 中国药物经济学, 2009(1):49-57.

[9] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. 中华关节外科杂志, 2014, 8(2):273.

[10] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 北京:人民卫生出版社,1995:203.

[11] 邵建锋,张琪林,罗蔚锋,等. A 型肉毒毒素治疗老年人原发性难治性三叉神经痛的疗效观察 [J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(1):44-45.

[12] Wu C J, Lian Y J, Zheng Y K, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia; results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Cephalalgia, 2012, 32(6):443-450.

[13] Wang X, Liang H, Zhou C, et al. Sensitization induces hypersensitivity in trigeminal nerve [J]. Clin Exp Allergy, 2012, 42(11):1638-1642.

[14] Alexandrov P N, Kruck T P, Lukiw W J. Nanomolar aluminum induces expression of the inflammatory systemic biomarker C-reactive protein (CRP) in human brain microvessel endothelial cells (hBMECs) [J]. J Inorg Biochem, 2015, 152:210-213.

[15] Misterska-Skóra M, Sebastian A, Dzięgiel P, et al. Inclusion body myositis associated with Sjögren's syndrome [J]. Rheumatol Int, 2013, 33(12):3083-3086.

[16] Abushik P A, Niitykoski M, Giniatullina R, et al. The role of NMDA and mGluR5 receptors in calcium mobilization and neurotoxicity of homocysteine in trigeminal and cortical neurons and glial cells [J]. J Neurochem, 2014, 129(2):264-274.

[责任编辑 张丰丰]