

## 天舒胶囊预防性治疗偏头痛

柳于介<sup>1,6</sup>, 萧伟<sup>1\*</sup>, 刘福友<sup>2</sup>, 郭家奎<sup>3</sup>, 方正龙<sup>4</sup>, 王健<sup>5</sup>

- (1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏连云港 222001; 2. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072;  
3. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150; 4. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200021;  
5. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032; 6. 南京中医药大学药学院, 南京 210023)

**[摘要]** **目的:** 探讨天舒胶囊预防性治疗偏头痛的有效性及安全性。**方法:** 采用多中心分层区组随机、双盲、阳性药平行对照研究。600例偏头痛患者分成3组, 试验组口服天舒胶囊每次4粒, 每日3次; 对照组1口服盐酸氟桂利嗪胶囊, 每次2粒, 每日2次; 对照组2口服元胡止痛胶囊每次4粒, 每日3次。治疗时间均为12周。初诊首日(入组时)、第4, 8, 12周末各随访1次, 记录患者头痛发作的次数、持续时间、患者头痛程度视觉模拟(VAS)评分、中医证候以及不良事件的发生情况。**结果:** 治疗12周末与治疗前相比, 天舒胶囊改善偏头痛(瘀血挟肝阳上亢证)的头痛疗效、中医证候疗效, 减少头痛发作频率方面与盐酸氟桂利嗪胶囊疗效相当, 并明显优于元胡止痛胶囊。天舒胶囊服药后不良反应发生率明显低于盐酸氟桂利嗪胶囊, 并与元胡止痛胶囊相当。**结论:** 天舒胶囊是一种安全性较好, 能有效治疗和预防偏头痛发作的药物。

**[关键词]** 偏头痛; 天舒胶囊; 预防; 发作频率

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)10-0311-05

**[doi]** 10.11653/syjf2013100311

## Clinical Research of Prophylactic Treatment of Migraine on Tianshu Capsule

LIU Yu-jie<sup>1,6</sup>, XIAO Wei<sup>1\*</sup>, LIU Fu-you<sup>2</sup>, GUO Jia-kui<sup>3</sup>, FANG Zheng-long<sup>4</sup>, WANG Jian<sup>5</sup>

(1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd, Lianyungang 222001, China;

2. Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China;

3. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China;

4. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China;

5. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China;

6. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the efficacy and safety of Tianshu capsule in prophylactic treatment of migraine. **Method:** A multicenter stratified block randomized, double blind, positive drug parallel controlled clinical trials were conducted. 600 cases of migraine patients were divided into three groups, the treatment group was treated with oral Tianshu capsule 4 pills, tid; the control group was treated with oral sibelium capsules 2 pills, bid; the other control group was treated with oral Yuanhu Zhitong capsule 4 pills, tid. The treatment time was 12 weeks. Headache frequency, duration, VAS score of headache severity, symptom and adverse events of patients were recorded in follow-up study respectively on the First day, fourth weeks, eighth weeks, Twelfth weekend. **Result:** After 12 weeks treatment, Tianshu capsule improved the efficacy on relieving headache and TCM syndromes (syndrome of blood stasis mingled with hyperactivity of liver Yang), reduced headache frequency compared with those before treatment The curative effect was equivalent with flunarizine hydrochloride capsules, better than Yuanhu Zhitong capsule control group. The incidence of adverse reactions was equivalent with Yuanhu

**[收稿日期]** 20121018(009)

**[第一作者]** 柳于介, 高级工程师, 从事药物临床研究和再评价工作, E-mail: lyj-nj@163.com

**[通讯作者]** \* 萧伟, 博士, 研究员级高级工程师, 从事中药新剂型的研究与开发, E-mail: wzhhz-nj@tom.com

Zhitong capsule control group, lower than flunarizine hydrochloride. **Conclusion:** Tianshu capsule is the effective and safety drug for treatment and prevention of migraine.

[ **Key words** ] migraine; Tianshu capsule; prevent; seizure frequency

天舒胶囊组方源于刘完素《宣明论方》,处方由川芎、天麻组成,具有活血平肝之功效,临床用于治疗瘀血所致的偏头痛,症见头痛日久,痛有定处,或兼有头晕,夜寐不安。已经完成的动物实验结果显示,天舒胶囊具有降压、减少血管阻力和增加动脉血流量的作用,对血栓形成也有一定的抑制作用,同时具有一定的镇静、镇痛作用。临床上尚未发现有明显不良反应。

2009 年 6 月至 2010 年 2 月,按照国家中药品种保护审评委员会关于中药保护品种延长保护期的临床试验要求,作者组织开展了天舒胶囊治疗偏头痛(瘀血挟肝阳上亢证)的临床疗效及安全性进行临床再评价研究。临床试验数据统计分析工作由南京医科大学协助完成。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 采用多中心随机、双盲双模拟、阳性药平行对照方法设试验组和对照组,其中天舒胶囊组 360 例,盐酸氟桂利嗪胶囊对照组 120 例,元胡止痛胶囊对照组 120 例。实际完成病例 579 例。其中天舒胶囊组(试验组,下同)346 例,盐酸氟桂利嗪胶囊组(对照组 1,下同)116 例,元胡止痛胶囊组(对照组 2,下同)117 例。其中男性 178 例(试验组 110 例,对照组 1 为 29 例,对照组 2 为 39 例),女性 401 例(试验组 236 例,对照组 1 为 87 例,对照组 2 为 278 例),男女比例约为 1:2.25,年龄为 18~65 岁。3 组病人在性别、年龄、病程、本次就诊头痛发作情况等一般资料方面,组间比较差异均无统计学意义。

**1.2 入选标准** ①符合偏头痛诊断标准国际分类标准(ICHD-II);②年龄在 18~65 岁;③病程时间大于 3 个月;④就诊前 3 个月头痛发作平均每月 $\geq 3$ 次;⑤中度、重度疼痛,影响工作学习;⑥符合中医辨证为瘀血挟肝阳上亢证者(主症:头刺痛或胀痛。次症:心烦易怒,目赤,口苦,痛有定处,恶心呕吐,畏光,畏声,面红,夜寐不安。舌象:舌质紫黯或有瘀斑、瘀点,苔薄白,或舌暗红,苔黄。脉象:脉沉细或细涩;脉弦或弦数)。

**1.3 治疗方法** 试验组口服天舒胶囊(0.54 g/粒,由江苏康缘药业股份有限公司生产,每次 4 粒,每日 3 次);对照组 1 口服盐酸氟桂利嗪胶囊(西比灵胶囊,5 mg/粒,由西安杨森制药有限公司生产,每次 2

粒,每日 2 次)+盐酸氟桂利嗪胶囊模拟剂(5 mg/粒,由江苏康缘药业股份有限公司生产,每次 2 粒,每日 2 次);对照组 2 口服元胡止痛胶囊(0.3 g/粒,由浙江康恩贝制药股份有限公司生产,每次 4 粒,每日 3 次)。

**1.4 疗程** 治疗时间为 12 周,痊愈病例停药 4 周后随访。

**1.5 疗效评价** 初诊首日(入组时)、第 4 周、第 8 周、第 12 周末各随访 1 次,记录患者头痛发作的次数、持续时间、患者头痛程度 VAS 评分、中医证候、不良事件的发生情况。

**1.6 统计分析** 所有统计分析将采用 SAS 9.1.3 统计分析软件编程计算。除主要指标的非劣效性检验外,其他所有的统计学检验均采用双侧检验, $P \leq 0.05$  为差别有统计意义,可信区间采用 95% 的可信度。

## 2 结果

**2.1 头痛疗效** 治疗 12 周后试验组头痛总有效率为 94.51%,对照组 1 总有效率为 93.97%,对照组 2 总有效率为 68.38%。

试验组天舒胶囊与对照组 1 头痛疗效总有效率的非劣效性检验,非劣效性界值为 10%,FAS 分析两总有效率之差的 97.5% CI 下限为 -1.99%,PPS 分析两总有效率之差的 97.5% CI 下限为 -0.83%,表明天舒胶囊组疗效非劣于盐酸氟桂利嗪胶囊组;试验组天舒胶囊与对照组 2 头痛疗效总有效率的比较, $P < 0.000 1$ ,说明天舒胶囊组疗效优于元胡止痛胶囊组。

**2.2 中医证候疗效** 治疗 12 周后试验组头痛中医证候总有效率为 93.93%,对照组 1 总有效率为 90.52%,对照组 2 总有效率为 64.96%。

试验组天舒胶囊与对照组 1 中医证候疗效的非劣效性检验,非劣效性界值为 10%,FAS 分析 2 总有效率之差的 97.5% CI 下限为 0.40%,PPS 分析两总有效率之差的 97.5% CI 下限为 2.27%,表明天舒胶囊组中医证候疗效非劣于盐酸氟桂利嗪胶囊组;试验组天舒胶囊与对照组 2 中医证候疗效总有效率的比较, $P < 0.000 1$ ,说明天舒胶囊组疗效优于元胡止痛胶囊组。

**2.3 头痛发作频率疗效** 治疗 12 周后,试验组头

痛发作总有效率为 91.91%,对照组 1 总有效率为 90.52%,对照组 2 总有效率为 66.67%。

试验组天舒胶囊与对照组 1 头痛发作频率疗效非劣效性检验,非劣效性界值为 10%,FAS 分析两总有效率之差的 97.5% CI 下限为 -1.70%,PPS 分析两总有效率之差的 97.5% CI 下限为 -0.56%,表明天舒胶囊组减少头痛发作频率疗效非劣于盐酸氟桂利嗪胶囊组,试验组天舒胶囊与对照组 2 发作频率疗效比较, $P < 0.000 1$ ,表明天舒胶囊组减少头痛发作频率疗效优于元胡止痛胶囊组。

3 组用药后第 0 周至 12 周头痛发作次数减分变化明显,如图 1。

**2.4 用药后头痛发作变化情况** 3 组治疗前后头痛频率、VAS 评分平均值、VAS 评分最高值进行组内比较,结果显示差别均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

对 3 组治疗前后头痛频率、VAS 评分平均值、VAS 评分最高值进行组间比较,显示 3 组间差异均

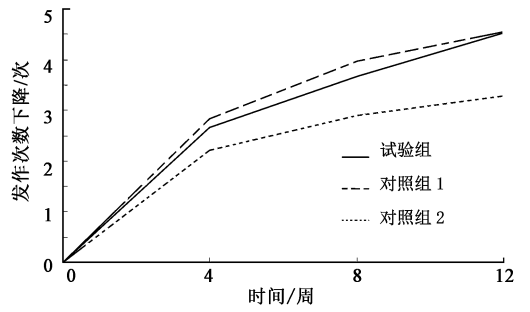


图 1 用药后头痛发作总次数的下降

有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明 3 组改善偏头痛的疗效差异有统计学意义,见表 1。

**2.5 中医证候总积分变化** 对 3 组病人用药后中医证候总积分下降值、下降率进行组间比较,分析显示 3 组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明 3 组改善偏头痛瘀血挟肝阳上亢证证候差异有统计学意义,见表 2~3。

表 1 3 组病人用药 9~12 周后头痛发作情况的比较

项目	组别	n	疗前-疗后 ( $\bar{x} \pm s$ )	组内前后比较		组间比较	
				统计量/s	P	统计量/H	P
头痛频率	试验	337	4.52 ± 3.98	26 621.50	<0.000 1	29.66	<0.000 1
	对照 1	114	4.56 ± 5.44	3 045.00	<0.000 1		
	对照 2	110	3.29 ± 4.41	2 412.50	<0.000 1		
VAS 评分平均值	试验	337	3.34 ± 1.99	26 937.00	<0.000 1	30.52	<0.000 1
	对照 1	114	3.12 ± 1.92	3 068.50	<0.000 1		
	对照 2	110	2.13 ± 1.94	2 426.50	<0.000 1		
VAS 评分最高值	试验	337	4.45 ± 2.18	27 580.00	<0.000 1	27.16	<0.000 1
	对照 1	114	4.25 ± 2.23	3 158.00	<0.000 1		
	对照 2	110	3.24 ± 2.17	2 821.00	<0.000 1		

表 2 3 组病人用药 12 周后中医证候总积分下降值的比较

组别	病例数	疗前-疗后 $\bar{x} \pm s$ (95% CI)	组内比较		组间比较	
			统计量 t	P	统计量 F	P
试验	346	13.79 ± 5.41 (13.22, 14.36)	47.45	<0.000 1	35.75	0.000 0
对照 1	116	12.86 ± 5.71 (11.81, 13.91)	24.28	<0.000 1	-	-
对照 2	117	9.20 ± 5.80 (8.13, 10.26)	17.15	<0.000 1	-	-

表 3 3 组病人用药 12 周后中医证候总积分下降率的比较

组别	病例数	下降率/% $\bar{x} \pm s$ (95% CI)	组内比较		组间比较	
			统计量 t	P	统计量 F	P
试验	346	67.33 ± 24.33 (64.76, 69.91)	51.48	<0.000 1	41.72	0.000 0
对照 1	116	62.62 ± 24.80 (58.06, 67.18)	27.20	<0.000 1	-	-
对照 2	117	45.14 ± 27.70 (40.07, 50.22)	17.63	<0.000 1	-	-

**2.6 不良事件发生情况** 3 组病人用药后, 试验组天舒胶囊不良事件发生率 3.76%, 对照组盐酸氟桂利嗪胶囊 16.38%, 对照组元胡止痛胶囊 5.98%, 不良反应发生率试验组天舒胶囊 1.73%, 对照组盐酸氟桂利嗪胶囊 14.66%, 对照组元胡止痛胶囊 5.13%。

天舒胶囊组不良反应症状为 1 例耳鸣, 2 例胃脘痛, 1 例血小板异常, 1 例转氨酶异常, 1 例胃肠道反应; 盐酸氟桂利嗪胶囊组不良反应症状为 3 例头晕, 7 例嗜睡, 2 例乏力, 1 例困倦, 1 例疲惫, 1 例疲乏, 1 例下颌关节强直, 1 例胃肠不适; 元胡止痛胶囊组不良反应症状为 1 例胸闷, 1 例腹泻, 2 例皮疹, 1 例胃肠不适, 1 例胃脘胀痛。

天舒胶囊组与盐酸氟桂利嗪胶囊组不良事件和不良反应发生率比较差异有统计学意义, 说明天舒胶囊组的不良事件和不良反应的发生率明显低于盐酸氟桂利嗪胶囊组。天舒胶囊组与元胡止痛胶囊组不良事件和不良反应发生率比较差异无统计学意义, 说明两组间不良事件和不良反应发生率相当。

### 3 讨论

偏头痛是一种反复发作的头痛疾病, 通常伴有恶心、呕吐、光和/或声恐惧。对于成人患者, 头痛发作可以持续 4~72 h。成年患者的一年发病率约为 15%, 儿童和青少年的发病率约为 5%。女性患者的发病率是男性患者的 3 倍, 并且大多数患者的年龄介于 20~50 岁, 50 岁之后的发病率下降。在一般工作人群中, 据估计每 1 000 个劳动者中, 每年因偏头痛而损失的工作时间接近 6 个工作日。国际头痛协会(IHS)根据最新的证据将头痛性疾病的分类和诊断标准于 2004 年(修订版 ICHD II)发表, 其中偏头痛被分为无先兆偏头痛、先兆偏头痛等 6 种亚型, 各亚型进一步被分成多个派生型<sup>[1]</sup>。

随着对偏头痛发病机制的不断认识, 目前神经血管机制已代替了血管源性机制, 偏头痛的治疗分为急性期治疗及预防性治疗。对于偏头痛发病频率较高的患者, 除了对其进行急性期治疗以终止或缩短病程外, 还应进行预防性治疗减少其发作次数、减轻疼痛程度等<sup>[2]</sup>。

天舒胶囊处方大川芎方是治疗偏头痛的经典中药复方, 其效应部位组(群)在醇提等制备过程中, 重点富集了治疗偏头痛的活性部位, 尤其是挥发油类成分。研究证实天舒胶囊效应部位组可以下调由硝酸甘油诱发的 NO, NOS, CGRP 大量生成的水平, 可以上调由硝酸甘油诱发的  $\beta$ -EP 的生成减少的水

平, 使之趋于生理状态下的平衡水平<sup>[3]</sup>, 即在一定程度上平衡了与疼痛有关的神经递质及血管活性物质水平, 从而减轻偏头痛症状<sup>[4]</sup>。神经源性炎症模型研究也已经证实 CGRP 不仅能调节脑血流并介导硬脑膜神经源性炎症, 而且在偏头痛的病理生理中起关键作用<sup>[5]</sup>。5-HT 做为神经递质和体液介质, 在偏头痛发病过程中对神经与血管均有影响, 表现为 5-HT 代谢紊乱<sup>[6]</sup>, 川芎、天麻能减少正常状态下的皮层扩展性抑制(CSD)发作次数, 并可以缩短 5-HT 导致的 CSD 持续时间的异常延长<sup>[7]</sup>。天麻醇提取部位和川芎醇提取部位抗血小板释放 5-HT 作用和阻滞血管内皮细胞钙通道的作用是天舒胶囊治疗作用的重要物质基础, 洋川芎内酯类化合物既是川芎脑靶向作用的物质基础, 同时也是抗偏头痛的药效物质基础<sup>[8]</sup>。有研究结果表明天舒胶囊能通过减少神经细胞凋亡, 降低血清 CK-BB 水平, 减轻脑缺血再灌注急性期神经缺失症状, 对大鼠脑缺血再灌注损伤具有一定保护作用。其作用机制可能与川芎嗪、天麻素钙通道阻滞作用, 降低细胞内钙超载, 稳定神经元细胞膜, 改善微循环, 减少神经细胞凋亡以及缺血坏死有关<sup>[9]</sup>。

天舒胶囊为中药复方制剂, 具有多途径多靶点的治疗优势, 主要通过血管平滑肌的解痉作用以及抑制头痛时血管活性物质的激活, 影响血浆中 5-HT 的水平及镇痛递质  $\beta$ -EP 的表达等多途径发挥对偏头痛的治疗作用, 单独或联合使用在临床上得到了一定的认可, 且服用安全性高<sup>[4]</sup>。有学者使用天舒胶囊与西比灵合用治疗偏头痛患者, 较单用疗效显著, 且患者 TCD 改善明显, 无明显副作用<sup>[10]</sup>, 联合使用天舒胶囊、妥泰治疗偏头痛的头痛频率、头痛持续时间及头痛程度评分均比治疗前减少明显, 有显著性差异<sup>[11]</sup>。本研究证实, 天舒胶囊不仅能整体调节患者头痛发作程度, 还能预防减少疼痛发作次数, 作用较为持久缓和, 长期服用不良反应发生率低, 安全性良好, 在治疗瘀血阻络、肝阳上亢所致的偏头痛方面与同类药物比较具有一定优势, 值得临床应用。

### [参考文献]

- [1] 竹岛多贺夫. 偏头痛的分类和诊断标准[J]. 日本医学介绍, 2007, 28(1): 8.
- [2] 于生元, 董钊, 李焰生, 等. 盐酸氟桂利嗪预防性治疗偏头痛的疗效和安全性[J]. 中国疼痛医学杂志, 2007, 13(4): 201.

# 中西医结合非手术治疗阑尾炎性包块

高原<sup>1\*</sup>, 孔隽<sup>2</sup>

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 天津市南开医院第四外科, 天津 300100)

**[摘要]** **目的:**探讨中西医结合治疗阑尾炎性包块的疗效及在临床治疗中的应用价值。**方法:**2011 年 1 月至 2012 年 5 月我科阑尾炎性包块患者 68 例,按不同治疗方法随机分为对照组(35 例)和治疗组(33 例),对照组采用单纯西药(静脉滴注头孢类抗生素加奥硝唑)治疗,治疗组在西药治疗同时配合中药(生大黄、丹皮各 15 g、冬瓜仁、蒲公英各 30 g、川楝子、木香、甘草各 9 g、金银花 60 g、桃仁、赤芍各 12 g)。每日 1 剂,早晚 2 次口服。另用外治法,芙蓉散(芙蓉叶、黄柏、泽兰、大黄、黄芩、冰片)以黄酒(酒精过敏者改用白醋)为引,调成糊状局部外敷包块处,外盖塑料薄膜以防蒸发,每日 1 次)治疗,观察两组治疗后平均住院时间、体温恢复正常时间、疼痛缓解时间、平均肠道功能恢复时间。**结果:**治疗组平均住院时间、体温恢复正常时间、疼痛缓解时间、平均肠道功能恢复时间明显优于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:**中西医结合治疗能明显缓解阑尾炎性包块患者临床症状,缩短住院时间,中西医结合是治疗阑尾炎性包块的较好方法。

**[关键词]** 中西医结合; 阑尾炎性包块; 非手术治疗

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)10-0315-03

**[doi]** 10.11653/syfj2013100315

## Clinical Research of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine in Treating Appendixmass

GAO Yuan<sup>1\*</sup>, KONG Di<sup>2</sup>

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;  
2. Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the clinical effect of integrated traditional Chinese medicine and western medicine on the treatment of appendixmass. **Method:** A total of 68 patients suffering from appendixmass were treated, 35 were treated by traditional Chinese medicine combined with western medicine (the treatment group), 33 patients were treated only by western medicine (the control group). **Result:** The results showed that

**[收稿日期]** 20120625(007)

**[通讯作者]** \*高原, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合外科研究, Tel:022-27435232, 15122117126, E-mail: wjxiong1208@126.com

- [ 3 ] 孙兰. 天舒胶囊效应部位组对硝酸甘油致大鼠偏头痛的影响[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2012, 14(2):4.
- [ 4 ] 范秀凤, 郭澄. 天舒胶囊治疗偏头痛的作用机制与临床应用[J]. 中国药师, 2011, 14(10):1530.
- [ 5 ] 张洪涛. 补阳还五汤对偏头痛患者血浆 CGRP 和 ET 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2):247.
- [ 6 ] 曾贵荣. 芎麻汤不同提取物对小鼠偏头痛模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24):164.
- [ 7 ] 杨洪军, 边宝林, 王永炎. 5-羟色胺对皮层扩展性抑制的影响及大川芎丸的干预作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(1): 22.
- [ 8 ] 沈岚. HPLC-DAD-MSn 联用技术表征大川芎方效应组分中主要化学成分[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7):134.
- [ 9 ] 毛伦林. 天舒胶囊对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 12(8):148.
- [ 10 ] 宗翠娉. 天舒胶囊和西比灵治疗偏头痛 120 例疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(8):1472.
- [ 11 ] 陈文武, 方建. 天舒胶囊合用妥泰治疗偏头痛的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2007, 10(4):117.

[责任编辑 邹晓翠]