

补阳还五汤对偏头痛患者血浆 CGRP 和 ET 的影响

张洪涛*, 张淑玲

(郑州人民医院脑科医院, 郑州 450000)

[摘要] 目的:观察补阳还五汤对偏头痛患者血浆降钙素基因相关肽(CGRP)和内皮素(ET)的影响。方法:72例偏头痛患者随机分为两组,西药组36例,口服尼莫地平20~40mg,每日3次;急性发作期加服麦角胺咖啡因片1~2片/次。中药组36例,给予补阳还五汤,每日1剂,水煎分早晚服。两组均连续治疗3个月。治疗前、后监测偏头痛发作频率、持续时间、严重程度、药物的不良反应、CGRP和ET的水平,并与36例正常人对照。结果:中药组的总有效率显著高于西药组($P < 0.05$);两组偏头痛患者均较正常人ET明显增高(均 $P < 0.01$),CGRP明显降低(均 $P < 0.01$);西药组和中药组均可降低ET水平、偏头痛积分,提高CGRP水平(均 $P < 0.01$),但中药组比西药组作用更明显(均 $P < 0.01$)。服用补阳还五汤未发生明显的不良的反应。结论:补阳还五汤能通过调节血管活性物质CGRP,ET水平,改善血管的异常舒缩状况,从而达到缓解偏头痛的作用。

[关键词] 补阳还五汤; 偏头痛; 降钙素基因相关肽; 血管内皮素

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)02-0311-04

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20121107.1344.013.html>

[网络出版时间] 2012-11-7 13:44

Influence of Buyang Huanwu Decoction on Endothelin and Calcitonin Gene-related Peptide in Patients with Migraine

ZHANG Hong-tao*, ZHANG Shu-ling

(Department of Neurology, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the influence of Buyang Huanwu decoction on endothelin (ET) and

[收稿日期] 20120830(506)

[通讯作者] *张洪涛,主治医师,从事神经内科临床和科研工作, Tel:13526676180, E-mail:zhanghongtaozs@163.com

[参考文献]

[1] 张红莲. 复方益母胶囊配合暖宫贴促进产后子宫复旧36例观察[J]. 河南中医, 2007, 27(9): 52.

[2] 乐杰. 妇产科学. [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 77.

[3] 李春梅, 刘婷, 王若光, 等. 产后子宫复旧不良的中西医结合研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2008, 28(6): 13.

[4] 李晓勤, 张瑛, 孙江川, 等. 剖宫产与自然分娩子宫复旧情况的比较[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(5): 640.

[5] 弋花妮, 黄晓戈, 康燕. 不同分娩喂养方式对子宫复旧的影响[J]. 山东医药, 2005, 45(18): 52.

[6] 谢莉莉, 刘光谱. 艾灸的治疗作用卸机理研究进展[J]. 针灸临床杂志, 2000, 16(5): 55.

[7] 王春香, 龙梅, 陈桂莲. 子宫复原汤治疗子宫复旧68

例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 289.

[8] 赵丁, 刘伟娜, 王伟, 等. 益母草提取物对小鼠体外子宫收缩功能的影响[J]. 医药导报, 2008, 27(6): 640.

[9] 洪敏, 余黎, 马骋, 等. 生化汤提取物对离体及产后子宫活动的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2003, 19(3): 154.

[10] 陈君丽, 王红珊. 生化汤的提取工艺及药理实验研究[J]. 临床医学工程, 2009, 16(4): 50.

[11] 宋金春, 曾俊芬, 王玉广, 等. 生化汤对大鼠血液流变性的影响[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(24): 1856.

[12] 唐照亮, 宋小鸽, 袁静, 等. 艾灸对寒凝血瘀证大鼠活血化瘀作用的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2000, 6(4): 43.

[13] 邓海燕, 曾晶, 查亚萍. 益气化瘀方对产后子宫复旧不全模型大鼠(TNF- α), IL-1, 6-K-PGF $_{1\alpha}$, TXB $_2$ 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(10): 196.

[责任编辑 何伟]

calcitonin gene-related peptide (CGRP) in patients with migraine. **Method:** Seventy two patients with migraine were divided into 2 groups randomly, 36 patients in western medicine group were treated by Nimodipine tablets 20-40 mg once, 3 times a day, To add ergotamine caffeine 1-2 tablets once in acute seizure phase. 36 patients in Chinese medicine group were treated by Buyang Huanwu decoction, take a decoction a day, divided into morning and evening. Patients had received continuous treatment for three months. Migraine frequency, duration, severity, adverse drug reactions and the concentration of plasma CGRP and ET were monitored before and after treatment. And comparative study with 36 cases of normal. **Result:** The total efficiency of traditional Chinese medicine group was significantly higher than that of the western medicine group ($P < 0.05$); ET in patients with migraine was significantly higher than those of normal people (all $P < 0.01$), CGRP in patients with migraine was significantly lower than those of normal people (all $P < 0.01$); ET concentration, migraine scores were significantly lower and CGRP concentration were significantly increased patients than before treatment (all $P < 0.01$); However, the role of traditional Chinese medicine group is more obvious than the western medicine group (all $P < 0.01$); Buyang Huanwu decoction has no significant adverse reactions. **Conclusion:** Buyang Huanwu decoction eliminate migraine by regulate vasoactive substances CGRP, ET level and improve the condition of abnormal systolic and diastolic blood vessels.

[**Key words**] Buyang Huanwu decoction; migraine; calcitonin gene-related peptide; endothelin

血浆内皮素 (endothelin, ET)、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 是目前已知具有较强收缩血管和舒张血管活性的神经多肽^[1]。目前已见补阳还五汤治疗偏头痛对血液流变学指标影响的报道^[2],但对偏头痛患者 ET, CGRP 水平影响的报道较少。本文观察了偏头痛患者血浆 ET, CGRP 水平的变化及补阳还五汤的调节作用,旨在进一步探讨中药补阳还五汤治疗偏头痛有效的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择来自本院神经内科门诊 2011 年 3 月至 2012 年 3 月确诊为偏头痛患者 72 例,按照随机数字表法分为两组:西药组 36 例,其中男 10 例,女 26 例;年龄 (32.7 ± 13.5) 岁;病程 (2.7 ± 1.5) 年;头痛严重程度:Ⅱ级 21 例,Ⅲ级 15 例;头痛发作频率 (4.8 ± 2.5) 次/月;头痛持续时间 (16.7 ± 11.5) h/月。中药组 36 例,其中男 9 例,女 27 例;年龄 (33.2 ± 12.9) 岁;病程 (2.5 ± 1.6) 年;头痛严重程度:Ⅱ级 22 例,Ⅲ级 14 例;头痛发作频率 (4.6 ± 2.6) 次/月;头痛持续时间 (17.0 ± 12.3) h/月。两组患者性别、年龄、病程、头痛严重程度分级、头痛发作频率及头痛持续时间等方面比较均无显著差异,具有可比性。另外选择同上述患者年龄段及性别比例相近的本院健康体检者 36 例作为正常组,其中男 10 例,女 26 例;年龄 (32.9 ± 13.2) 岁。

偏头痛严重程度按 2004 年国际头痛学会 (International Headache Society, IHS) 分为四级:0 级

(不痛);Ⅰ级(轻度头痛):发作时头痛轻微,不伴植物神经反应,日常活动不受影响;Ⅱ级(中度头痛):头痛较重,伴有轻微植物神经反应,日常活动受影响,但不必卧床休息;Ⅲ级(重度头痛):头痛发作时植物神经反应明显,必须卧床。

1.2 诊断和纳入标准 参照 IHS 所制订的偏头痛诊断标准^[3]:①头痛病史在 1 年以上,反复发作 5 次以上或近 2 个月内发作 3 次以上,发作持续 4 ~ 72 h;②头痛以单侧为主,或先一侧后扩展至两侧,呈搏动性跳痛或刺痛、胀痛,发作间歇期间无头痛;③伴随以下症状之一:恶心和(或)呕吐;畏光、畏声;眼前暗点、闪光;④在入组时均处于偏头痛发作期;⑤头部 CT, MRI 正常;⑥患者自愿参加并签知情同意书。

1.3 排除标准 ①脑肿瘤、脑出血、脑梗死、脑外伤、颅内感染、高血压、动脉炎及五官科疾病引起的头痛;②语言及智能障碍;③入组前 7 d 服用镇静剂、止痛剂及偏头痛预防性药物者;④未按要求治疗、复查的患者。

1.4 治疗方法

1.4.1 西药组 给予尼莫地平片(天津市中央药业有限公司)20 ~ 40 mg, 3 次/d;急性发作期服用麦角胺咖啡因片(哈尔滨泰华药业股份有限公司),在出现先兆时立即服用 1 ~ 2 片,单次剂量不超过 2 片。

1.4.2 中药组 给予补阳还五汤加味治疗,药物组成:黄芪 30 g,川芎 30 g,桃仁 12 g,当归尾 12 g,地

龙 12 g,赤芍 12 g,红花 12 g。辨证加减:肝阳上亢者加天麻 10 g,石决明 25 g,栀子 10 g,牛膝 8 g;痰浊上扰者加厚朴 10 g,陈皮 10 g,石菖蒲 15 g,茯苓 10 g,白蒺藜 10 g;气血亏虚者重用黄芪 50 g,加党参 15 g,细辛 4 g,酸枣仁 10 g,蔓荆子 10 g;阴阳两虚者加杜仲 10 g,枸杞子 12 g,制附片(先煎)3 g,细辛 4 g。上药加水 500 mL,文火煎至 150 mL,每天 1 剂,水煎分 2 次服。

两组疗程均为 3 个月。治疗期间不用任何其他止痛剂、镇静剂,工作生活习惯不变化,并暂停服用牛奶、蛋类食品、酸、冷、辛辣及海鲜食物。

1.5 检测项目及方法

1.5.1 偏头痛发作频率、持续时间、严重程度及伴随症状 偏头痛评分标准^[4]:采用计分法重点观察,分别记录治疗前 1 个月和治疗 3 个月中最后 1 个月的头痛发作次数、头痛程度、头痛持续时间及伴随症状。①头痛发作次数:每月发作 0~6 次,分别计 0~6 分;超过 6 次以上,均计 6 分。②头痛程度:无疼痛发作计 0 分;轻度疼痛,计 2 分;中度疼痛,计 4 分;重度疼痛,计 6 分。③头痛持续时间:<12 h,计 2 分;12~48 h,计 4 分;>48 h,计 6 分;④伴随症状:伴有恶心呕吐畏光畏声等 4 项中的 1 项计 1 分,2 项计 2 分,3 项及 3 项以上计 3 分。

1.5.2 血浆 CGRP 和 ET 水平 于清晨空腹采肘静脉血 5 mL,分别置于含 10% 乙二胺四乙酸二钠(EDTA-Na₂)30 μL 和抑肽酶 40 μL 的试管中混匀,4 ℃ 3 000 r·min⁻¹离心 10 min。分离血浆置冰箱 -20 ℃ 待检。CGRP,ET 采用放射免疫法测定,使用 SN-682B 智能放射免疫 γ 测量仪(中科院上海原子核研究所日环仪器一厂)进行测定,试剂盒由北京东雅生物技术研究所提供,按说明书由专人严格操作。正常组测定血浆 CGRP 和 ET 水平 1 次,两组患者治疗前、后分别测定血浆 CGRP 和 ET 水平各 1 次。

1.5.3 肝肾功能、血电解质、血尿常规 治疗前、后各测 1 次。

1.6 疗效评定标准^[5] ①临床控制:疗程结束无发作性偏头痛症状,停药 1 个月不发病;②显效:治疗后积分减少 >50%;③有效:治疗后积分减少 20%~50%;④无效:治疗后积分减少 <20%。

积分减少率 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 × 100%

1.7 统计学处理 采用 SPSS 12.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数

资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有显著意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 中药组的总有效率显著高于西药组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组偏头痛患者疗效比较($n = 36$)

组别	临床控制 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
中药	15	10	7	4	88.9 ¹⁾
西药	8	8	9	11	69.4

注:与西药组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 3 组血浆 ET, CGRP 水平、偏头痛积分比较 治疗前两组偏头痛患者与正常人比较 ET 水平明显增高(均 $P < 0.01$),CGRP 水平明显降低(均 $P < 0.01$);治疗后西药组和中药组均可降低 ET 水平和偏头痛积分,提高 CGRP 水平(均 $P < 0.01$),但中药组的作用比西药组更明显(均 $P < 0.01$)。见表 2。

表 2 3 组治疗前后血浆 ET, CGRP 水平、偏头痛积分比较($\bar{x} \pm s, n = 36$)

组别	时间	ET/ng·L ⁻¹	CGRP/ng·L ⁻¹	偏头痛积分/分
中药	治疗前	87.5 ± 11.3 ¹⁾	18.1 ± 7.4 ¹⁾	6.5 ± 3.4
	治疗后	51.6 ± 9.8 ^{2,3)}	46.3 ± 9.0 ^{2,3)}	1.7 ± 1.0 ^{2,3)}
西药	治疗前	85.3 ± 12.6 ¹⁾	17.7 ± 6.9 ¹⁾	6.5 ± 3.2
	治疗后	63.7 ± 10.4 ²⁾	33.7 ± 8.8 ²⁾	4.4 ± 2.8 ²⁾
正常		33.7 ± 8.4	46.3 ± 8.8	-

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与治疗前比较²⁾ $P < 0.01$;与西药组比较³⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 不良反应 中药组未发生明显的不良反应;西药组出现头晕、头痛、面潮红伴血压下降 5 例,出现上腹不适、恶心、呕吐 3 例,困倦乏力 3 例,发生不良反应的程度与药物剂量有关,尼莫地平减量每次 20 mg 后缓解,均未停药。西药组的不良反应发生率显著高于中药组($P < 0.01$)。

3 讨论

偏头痛是一类有家族发病倾向的周期性发作的疾病,是一种由于血管收缩舒张功能障碍引起的发作性头痛,表现为偏侧搏动性头痛,伴恶心、呕吐及发作前可有视觉症状。病程长,发作时患者痛苦难忍。西药(麦角胺、阿片类药、曲普坦类药等)半衰期较短,只能暂时抑制血管平滑肌的收缩或扩张,缓解临床症状,但长期服用西药止痛易使患者产生依赖性,可引起药源性头痛,并且会导致发作期治疗药物的不断升

级。不良反应较多,且易复发,疗效欠佳。

本病属于祖国医学的“偏头风”范畴。中医认为:头为诸阳之会,手足三阳经皆循头面,五脏精华之血、六腑清阳之气皆上注聚汇于头。气血凝滞导致清阳不升、精血不养,气虚血瘀、不通则痛为偏头痛主要病机。治疗当以益气活血、祛瘀通络、理气止痛为主。补阳还五汤是益气活血化瘀的代表方剂,方中重用生黄芪大补元气,气行则血行,为君药;当归尾长于活血,兼能养血,因而有化瘀而不伤血之妙,为臣药;辅以赤芍、川芎、红花、桃仁等活血祛瘀之品,祛瘀而不伤正;地龙长于通经活络。诸药合用,使气旺血行、瘀退络通。现代药理研究表明,黄芪能改善血液流变性,抑制血小板聚集,对免疫功能有双向调节作用;活血化瘀类药物赤芍、当归、桃仁、红花能抗血小板聚集、抗凝,降低血黏度、改善微循环;川芎主含生物碱川芎嗪,能通过血脑屏障,舒张血管、缓解血管痉挛^[6],还通过影响单胺类递质的释放,缓解神经源性炎症而改善偏头痛的症状^[7];地龙主要成分蚓激酶具有抗凝和纤溶作用^[8]。补阳还五汤可通过配伍、随症加减,不但能改善血液流变性,而且还能调节血管活性,从多角度、多层次灵活调节,充分显示中药汤剂多途径、多靶点的整合效应,既能针对病症加以治疗,又能改善身体的整体状况^[9]。

ET 是内皮细胞分泌的 21 肽血管活性物质,具有强烈的缩血管作用,是组织缺血缺氧时释放的一种内源性致病因子。CGRP 是由 37 个氨基酸组成的由降钙素基因表达的生物活性多肽,具有强烈的舒张血管的作用,广泛分布于神经和心血管系统,同时对交感神经兴奋,对侧支循环开放具有促进作用。在一种新的神经源性炎症模型中已证实 CGRP 能调节脑血流并介导硬脑膜的神经源性炎症,从而在偏头痛的病理生理中起关键作用^[10]。ET 与 CGRP 是两种对血管舒缩功能调控作用完全相反的不同神经肽,两者在体内对血管产生生物拮抗效应,又呈相关性,正常情况下相对稳定,维持动态平衡^[11]。

本研究结果显示,两组偏头痛患者均较正常人 ET 明显增高,CGRP 明显降低,推测 CGRP 水平下降和 ET 水平升高促使脑血管的痉挛,是偏头痛的发病机制之一,这与大川芎方动物实验研究相一致^[12]。补阳还五汤治疗后患者血浆 ET 含量明显下降,CGRP 含量明显上升,同时偏头痛症状明显减轻,表明口服补阳还五汤能缓解偏头痛症状,可能是

通过调节 ET, CGRP, 改善血管内皮功能,解除血管痉挛来实现的,这与邢燕玲等的临床观察相一致^[13]。

综上,中药组的总有效率显著高于西药组,中药组比西药组更显著地降低 ET 水平、偏头痛积分,提高 CGRP 水平,中药组的不良反应发生率显著低于西药组,说明了补阳还五汤具有“高效低毒”的独特优势。值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 梁鹏,潘亚文,徐高峰,等. 颅底肿瘤术后血浆内皮素-1、降钙素基因相关肽的动态变化及其脑血管痉挛的相关性[J]. 西安交通大学学报:医学版,2008,29(5):566.
- [2] 孙智霞. 三虫补阳还五汤对急性脑梗死患者临床及血液流变学指标的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(12):234.
- [3] Jes Olesen, Marie-Germaine Boussier, Hans-Christoph Diener, et al. The international classification of headache disorders 2nd edition [M]. Cephalalgia, 2004, <http://www.docin.com/p-441938813.html>.
- [4] 张秀玲. 头痛宁胶囊治疗偏头痛 120 例临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2010,8(7):814.
- [5] 钟广伟,李炜,罗艳红,等. 针刺肝胆经穴治疗偏头痛:多中心随机对照研究[J]. 中国针灸,2009,29(4):259.
- [6] 曾贵荣,马丽,郭建生,等. 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):162.
- [7] 杨胜,张定堃,苏柘僮,等. 川芎-白芷药对不同配比不同剂型对偏头痛动物模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(14):225.
- [8] 刘秀艳. 地龙的药理研究[J]. 辽宁中医杂志,2008,35(1):106.
- [9] 杨金颖,陈虎虎,肖婷婷,等. 中药治疗血管神经性头痛的研究进展[J]. 中草药,2012,43(3):607.
- [10] 申崇标,曾照芳. 降钙素基因相关肽与偏头痛关系的研究[J]. 生物信息学,2010,8(1):57.
- [11] 冯斌,韩树生,王丽萍,等. 急性颅脑损伤患者 TNF、ET 及 CGRP 含量变化及意义[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2007,6(6):520.
- [12] 郑琴,魏韶锋,伍振峰,等. 大川芎方对偏头痛大鼠模型血浆中 CGRP 及 ET 的影响[J]. 中药药理与临床,2011,27(4):3.
- [13] 邢燕玲,焦扬. 中药内服配合艾灸对椎动脉型颈椎病患者血浆内皮素及降钙素基因相关肽含量的影响[J]. 时珍国医国药,2008,19(1):185.

[责任编辑 何伟]