

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000417

伴有卒中相关危险因素的头颅患者口服甲磺酸双氢麦角毒碱片的双盲对照研究

刘博文¹, 谭 戈²

(重庆医科大学附属第一医院 1. 金山医院内科, 重庆 401122; 2. 神经内科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨甲磺酸双氢麦角毒碱片是否具有改善伴有卒中相关危险因素患者头痛病情的作用;观察患者健康相关生活质量(health-related quality of life, HRQoL)的变化。**方法:**将伴有卒中相关危险因素的头颅患者随机分为 2 组:试验组给予口服甲磺酸双氢麦角毒碱片(简称双氢麦角碱片);对照组给予口服安慰剂。采用简要头痛日记记录头痛病情(头痛频率、头痛持续时间及疼痛程度及急性止痛药物的使用情况)。采用 SF-36 健康调查量表评估患者治疗期间 HRQoL 的变化,观察时间为 4 周。**结果:**共有 77 例患者完成试验,试验组 53 例,对照组 24 例。试验组和对照组患者 HRQoL 以及头痛病情均较给药前不同程度改善,且试验组优于对照组。其中,心理综合得分、情感职能和躯体综合得分差异较大[效应量(effect size, ES)分别为:0.76:0.56、0.56:0.40、0.68:0.57],急性止痛药用量更少(ES 0.65:0.43)。**结论:**双氢麦角碱片能明显改善伴有卒中相关危险因素的头颅患者 HRQoL,减轻头痛病情,减少急性止痛药的使用。

【关键词】头痛;卒中;甲磺酸双氢麦角毒碱**【中图分类号】**R741.05**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-06-03

Double-blind controlled study of using oral mesylate dihydroergotamine tablets in headache sufferers with stroke-related risk factors

Liu Bowen¹, Tan Ge²

(1. Department of Internal Medicine, Jinshan Hospital; 2. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To discuss whether dihydroergotamine can improve the condition of headache sufferers with stroke-related risk factors and to observe changes of health-related quality of life(HRQoL) in patients. **Methods:** The patients with headache were randomly divided into two groups. Experimental group received oral dihydroergotamine tablets while the control group received oral placebo. The brief diary was used to record patient's condition of headache(including headache frequency, headache duration and degree of pain and the use of acute pain medication). **Results:** A total of 77 patients completed the study, 53 patients in experimental group and 24 patients in control group. HRQoL and headache condition were improved to varying degrees among patients in both experimental group and control group, and the effect was much better in experiment group than in control group. The comprehensive mental score and the comprehensive emotional and physical score were quite different between two groups(effective size: 0.76 vs. 0.56, 0.56 vs. 0.40, 0.68 vs. 0.57). The dosage of analgesic was different between two groups(effective size: 0.65 vs. 0.43). **Conclusion:** Dihydroergotamine can improve the patient's condition and HRQoL score of headache sufferers with stroke-related risk factors, using less acute analgesic.

【Key words】headache; stroke; dihydroergotamine

作者介绍: 刘博文, Email: noblemandoctor@163.com,

研究方向: 头痛的基础与临床。

通信作者: 谭 戈, Email: titot@sina.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 30970988); 国家临床

重点专科资助项目(编号: 卫办医政函[2012]649号)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000417.html>

头痛既是临床最常见症状之一,也是神经内科一大类疾病。自其在头痛的国际分类标准第二版发布以来,头痛的诊断、治疗和预防的研究有了突飞猛进的发展,但其临床诊治仍有待提高^[1]。流行病学研究发现,头痛患者卒中的风险明显高于正常对照组^[2-3]。反复发作性头痛且合并有卒中相关危险因素的患者,其发生卒中的危险性则更高^[3-4]。对卒中危险因素的干预是脑血管病防治的关键。因此在临床工作,对于这类患者,防治头痛和控制卒中相关危险因素应该并重。然而,国内外现有的相关研究往往集中在调查头痛与卒中的流行性学关系,其发生机制尚不明确^[5],对于临床这类病人诊治的研究更是罕见报道。

麦角类制剂(主要指麦角毒碱、麦角胺和麦角新碱)用于头痛的治疗已经近 90 年,是治疗偏头痛的主要药物之一^[6]。临床上还常用于改善与老年化有关的精神退化,急慢性脑血管病后遗症的功能、智力减退的症状、轻中度血管性痴呆^[7]。在头痛治疗方面以治疗血管性头痛为主,用于偏头痛发作的治疗早已被各国写进指南^[6],而在头痛的预防治疗方面研究较少。研究显示双氢麦角碱具有改变脑的神经传递,对多巴胺受体有激动效应对肾上腺受体有阻断效应,改善受损细胞代谢功能,并缩短脑循环时间^[8-9]。因此有理由推测双氢麦角碱可能同时具有减轻头痛病情以及改善患者疾病相关生活质量的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

于 2013 年 3 月至 2013 年 8 月期间,在重庆医科大学附属第一医院神经内科门诊就诊的患者中,采用连续登记入组法,登记入组头痛为主诉就诊的患者。

1.1.1 入组标准 (1)年龄>45 岁;(2)自愿参加并填写知情同意书;(3)能定期随访;(4)并且合并卒中危险因素(包括高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、肥胖、脑卒中家族史)。

1.1.2 排除标准 (1)孕妇及哺乳期妇女;(2)有严重肝肾疾病及其他系统性疾病、恶性肿瘤、精神病、癫痫患者;(3)滥用药物及酒精依赖病史者;(4)颅内占位性病变者及眼、耳、鼻源性头痛者;(5)需立即收住入院者;(6)丛集性头痛患者;(7)口语及书面交流明显障碍者。本试验研究符合赫尔辛基宣言,患者中途有权自动退出试验。

1.2 研究方法

1.2.1 病史采集及人口学资料 采用半结构化面谈方式采集患者入组前 4 周内的头痛病史,包括:头痛的主要部位、主要性质、疼痛程度、平均持续时间、伴随症状、发作频率(记录前 4 周内头痛的总天数)、急性止痛药服用情况、缓解方式等。其中:疼痛程度记录患者前 4 周内头痛的痛总体严重程度,由患者按 11 分法自评。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;⑤10 分:平生经历过的最严重头痛^[10]。

患者的人口学资料及既往史、卒中相关危险因素等在病史采集时一并完成,并对患者进行编号,号码为 1~90。

1.2.2 量表填写 患者在完成病史采集和人口学资料后,自助填写 1 份 SF-36 健康调查量表。该表全称:36 项简明医疗结局健康调查表(medical outcome survey 36-item short-form health survey),是在 1988 年 Stewart 研制的医疗结局研究量表(medical outcomes study-short form, MOS-SF)的基础上,由美国波士顿健康研究所发展而来。1991 年浙江大学医学院社会医学教研室翻译研制了中文版的 SF-36。该量表被广泛应用于普通人群的生存质量测定、临床试验效果评价以及卫生政策评估等领域。SF-36 从生理机能、生理职能、躯体疼痛、一般健康状况、精力、社会功能、情感职能以及心理健康 8 个方面描述过去 4 个星期被调查者的健康相关生活质量^[11]。

1.2.3 分组及处理 由专门实验助手将试验药品甲磺酸双氢麦角毒碱片(喜得镇,天津华津制药有限公司提供,批号:120816,室温保存)60 份,安慰剂(安慰剂片剂,由天津华津制药有限公司提供,批号:120813,室温保存)30 份进行随机编号(1~90)并保密。由试验者按相应患者编号给药;体质量 ≥ 50 kg 者给予 2 mg/次,每日 3 次;体质量 < 50 kg 者给予 1 mg/次,每日 3 次。1 周为一疗程,总疗程由门诊医生根据病情决定。本研究所给患者试验药品及安慰剂为额外给药,即不干预临床诊疗,2 组患者均接受门诊医生常规诊疗。

1.2.4 试验观察 由患者填写简明格式化头痛日记,包括每次头痛发生的时间、主要部位、疼痛程度评分、伴随症状、持续时间、急性止痛药使用情况等。并在第 4 周末再次填写 1 份 SF-36 健康调查量表。

1.3 统计处理

所有数据采用 SPSS 19.0 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。计数资料用数字或百分比表示,采用卡方检验比较。采用重复测量设计的方差分析对治疗前后进行比较,以效应量(effect size, ES)来衡量治疗前后变化的大小,ES 的值是由试验前测量值之差除以基线水平的标准误得到(0.2~为较小改变,0.5~为中等改变,0.8~1.0 为较大改变)^[12]。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 人口学及头痛基本情况的组间比较

试验组入组 60 例,退出 7 例,均为患者自动要求退出。对照组入组 30 例,退出 6 例,均为患者自动要求退出。试验期间 2 组患者均未报告不良反应。在完成了研究的 77 例患者中,偏头痛 31 例,紧张型头痛 26 例,其他类型头痛 20 例,头痛分类在 2 组间无统计学差异。试验组与对照组在年龄、性别、入组前 4 周头痛情况(频率、平均疼痛程度、持续时间、止痛要使用)无统计学差异,2 组间有可比性(见表 1)。

2.2 卒中相关性危险因素的组间比较

试验组和对照组比较,卒中相关危险因素差异无统计学

意义(见表 2)。

2.3 试验前后头痛病情以及健康相关生活质量(health-related quality of life,HRQoL)的变化

试验组和对照组患者 SF-36 各维度评分(换算成百分制)以及头痛病情(头痛频率、平均疼痛程度、平均持续时间)均较给药前不同程度改善。试验组有 9 个项目显示试验前后有中等以上改变(ES 大于 0.5),而相应的对照对照组为 8 个(见表 3 和表 4)。

2.4 2 组间 ES 大小的比较

按 ES 比较,试验组试验前后的改变在大多数项目较对照组更明显,2 组在头痛病情及 HRQoL 的各具体项目中的 ES 得分详见表 3 及表 4。其中,心理综合得分、情感职能和躯体综合得分差异较大,见图 1。

表 1 试验组与对照组人口学及头痛基本情况比较

Tab.1 Comparison on demographic and basic information of headache between experimental group and control group

项 目	性别(男/女)	年龄(岁)	平均头痛频率(d/4周)	平均疼痛程度(11分法)	平均持续时间(h)	止痛药使用(剂)
试验组	25/28	53.43 ± 6.44	8.43 ± 3.14	5.38 ± 1.27	6.69 ± 3.21	5.81 ± 2.46
对照组	11/13	55.16 ± 6.81	8.83 ± 2.94	4.87 ± 1.11	6.43 ± 3.64	6.41 ± 2.67
χ^2 值	0.012	-1.975	-0.663	1.336	0.873	-1.126
P 值	0.995	0.424	0.356	0.217	0.662	0.705

表 2 试验组和对对照卒中相关危险因素比较

Tab.2 Comparison on stroke-related risk factors between experimental group and control group

项 目	血脂异常(例)	高血压病(例)	糖尿病(例)	吸烟(例)	超重(BMI>25,例)	卒中家族史(例)
试验组(n=53)	17	22	14	7	13	11
对照组(n=24)	9	10	5	3	6	4
χ^2 值	0.220	0.000	0.281	0.007	0.002	0.178
P 值	0.719	0.542	0.335	0.121	0.674	0.163

表 3 试验组患者 HRQoL 以及头痛病情变化情况

Tab.3 Changes of HRQoL and headache in experimental group

项 目	入组时均值	第 4 周末均值	F(P) 值	ES
头痛病情:				
头痛频率(d)	8.43 ± 3.14	2.13 ± 1.03	17.61(0.002)	0.91
平均疼痛程度(11分法)	5.38 ± 1.27	3.47 ± 0.74	6.15(0.018)	0.67
平均持续时间(h)	6.69 ± 3.21	1.63 ± 0.27	19.58(0.000)	0.94
止痛药使用(剂)	5.81 ± 2.46	2.31 ± 0.72	7.57(0.003)	0.65
SF-36:				
生理功能	82.3 ± 4.92	83.7 ± 4.16	0.38(0.557)	0.12
生理职能	38.6 ± 5.71	43.5 ± 4.09	0.42(0.542)	0.36
躯体疼痛	40.4 ± 3.24	75.5 ± 3.72	13.32(0.013)	0.71
总体健康	39.6 ± 2.90	56.8 ± 3.19	6.46(0.008)	0.66
活力	43.1 ± 2.73	54.2 ± 3.04	4.21(0.017)	0.62
社会功能	72.6 ± 5.13	74.2 ± 4.38	1.37(0.192)	0.17
情感职能	41.9 ± 3.73	52.6 ± 5.01	8.78(0.005)	0.56
精神健康	58.3 ± 4.62	63.7 ± 4.13	1.38(0.084)	0.39
躯体综合得分	42.6 ± 2.79	50.5 ± 3.83	6.38(0.000)	0.68
心理综合得分	38.1 ± 3.16	53.5 ± 6.01	7.44(0.003)	0.76

表 4 对照组患者 HRQoL 以及头痛病情变化情况。
Tab.4 Changes of HRQoL and headache condition in control group

项 目	入组时均值	第 4 周末均值	<i>F</i> (<i>P</i>) 值	ES
头痛病情:				
头痛频率 (d)	8.83 ± 2.94	2.62 ± 1.74	14.16 (0.003)	0.82
平均疼痛程度 (11 分法)	4.87 ± 1.11	3.48 ± 0.83	2.61 (0.011)	0.59
平均持续时间 (h)	6.43 ± 3.64	1.46 ± 0.24	18.14 (0.000)	0.87
止痛药使用 (剂)	6.41 ± 2.67	4.83 ± 2.38	4.53 (0.017)	0.43
SF-36:				
生理功能	83.1 ± 5.27	84.0 ± 5.14	0.41 (0.509)	0.14
生理职能	37.2 ± 5.04	40.3 ± 4.13	0.51 (0.443)	0.42
躯体疼痛	43.1 ± 3.42	74.9 ± 3.26	9.35 (0.013)	0.64
总体健康	39.1 ± 3.11	50.4 ± 2.93	3.62 (0.004)	0.59
活力	42.2 ± 2.63	47.3 ± 2.95	2.21 (0.017)	0.55
社会功能	70.9 ± 5.13	73.1 ± 4.06	1.72 (0.102)	0.13
情感职能	42.3 ± 3.37	46.9 ± 4.13	3.07 (0.016)	0.40
精神健康	58.6 ± 4.21	62.8 ± 4.01	1.06 (0.105)	0.33
躯体综合得分	44.1 ± 3.16	49.7 ± 3.83	5.03 (0.003)	0.57
心理综合得分	37.4 ± 4.02	49.1 ± 5.14	4.46 (0.007)	0.56

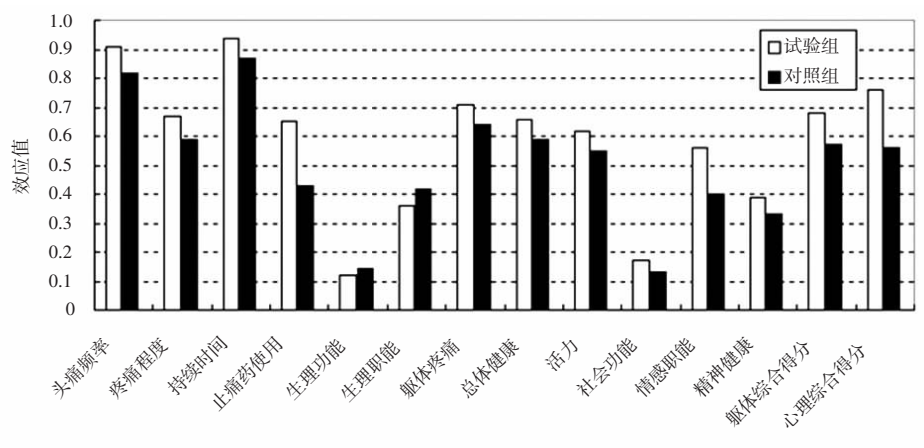


图 1 2 组间效应量大小的比较
Fig.1 Comparison of the effect size between the two groups

3 讨 论

头痛与卒中同为神经内科常见病,在中老年人群中发病率更高,前者为最常见的临床症状之一,后者是最致死和致残的疾病之一^[13-14]。两者都严重影响人类健康,更重要的是两者均严重影响患者的心理和躯体的功能,使患者的生活质量明显下降。而研究显示头痛与卒中及卒中相关危险因素又有着密切联系^[2-3]。Maino 等^[15]发现伴发头痛的腔隙性脑梗死和短暂性脑缺血发作患者再次出现心脑血管事件的风险较无头痛患者升高。Tentschert 等^[16]的研究表明,

既往有后循环区域卒中的患者易患头痛。

早在 90 年前麦角类药物就开始被用于治疗头痛,目前是偏头痛治疗的一线治疗药物^[6]。但是麦角碱类在头痛的治疗中仍存在争议。一方面有不少临床 RCT 试验证明麦角碱治疗偏头痛有效且有较好耐受性,但 Tfelt-Hansen 等^[16]进行的 2 项 TCT 试验结果显示二氢麦角碱的疗效并不优于安慰剂。Saxena 和 Silberstein 等进行的 RCT 试验发现二氢麦角碱治疗偏头痛时其疗效虽较曲普坦稍差,但其治疗后头痛的复发率却较曲普坦低^[17]。

本研究在门诊患者中进行,患者在接受门诊常规诊疗外,服用双氢麦角碱片或其安慰剂。研究发

现,试验组和对照组的头痛病情均有减轻,HRQoL 有提高。但在对 2 组变化的效应量进行比较后发现,试验组的改善幅度明显高于对照组。结合文献资料和临床观察,推测其机制可能为其组份与多种生物胺有相似之处,可与 5-羟色胺和 α 肾上腺素受体作用,从而产生短暂调节血管收缩作用或调节神经功能的作用,从而改善头痛和认知^[6-9]。在临床上麦角类药物除治疗头痛外,还具有改善急慢性脑血管病后遗症的功能、智力减退的症状、轻中度血管性痴呆的作用^[7],这些效应也可能是在本研究中所观察到的头痛患者病情及 HRQoL 的原因之一。

双氢麦角碱具有减少伴有卒中相关危险因素患者的头痛频率、疼痛程度,减少急性止痛药的使用;同时患者的 HRQoL 得到更为明显的改善。因此,其适合伴有卒中相关危险因素的头痛患者。但基于临床药物研究的复杂性和临床工作的谨慎性,本研究的结果是否适合在临床大规模推广,尚待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Yu S,Zhang M,Zhou J,et al.Headache care in China[J].Headache, 2014,54(4):601-609.
- [2] 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.
- [3] Stang PE,Carson AP,Rose KM,et al.Headache,cerebrovascular symptoms,and stroke:the Atherosclerosis risk in communities study[J].Neurology,2005,64(9):1573-1577.
- [4] Tentschert S,Wimmer R,Greisenegger S,et al.Headache at stroke onset in 2 196 patients with ischemic stroke or transient ischemic attack[J].Stroke,2005,36(2):e1-e3.
- [5] Jousilahti P,Tuomilehto J,Rastenyte D,et al.Headache and the risk of stroke;a prospective observational cohort study among 35,056 Finnish men and women[J].Arch Intern Med,2003,163(9):1058-1062.
- [6] Tfelt-Hansen PC,Koehler PJ. History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward[J].Cephalalgia, 2008,28(8):877-886.
- [7] Tfelt-Hansen P.Ergotamine,dihydroergotamine;current uses and problems[J].Curr Med Res Opin,2001,17(s1):30-34.
- [8] Silberstein SD,McCroory DC.Ergotamine and dihydroergotamine: history, pharmacology, and efficacy[J].Headache,2003,43(2):144-166.
- [9] Görnemann T,Jähnichen S,Schurad B,et al.Pharmacological properties of a wide array of ergolines at functional $\alpha(1)$ -adrenoceptor subtypes[J].Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol,2008,376(5):321-330.
- [10] Kwong WJ,Pathak DS.Validation of the eleven-point pain scale in the measurement of migraine headache pain[J].Cephalalgia,2007,27(4):336-342.
- [11] 李 鲁,王红妹,沈 毅.SF-36 健康调查量表中文版的研制及其性能测试[J].中华预防医学杂志,2002,36(2):109-113.
- [12] Norman GR,Startford P,Regehr G.Methodological problems in the retrospective computation of responsiveness to change:the lesson of Cronbach[J].J Clin Epidemiol,1997,50(8):869-879.
- [13] Mitsias P,Ramadan NM.Headache in ischemic cerebrovascular disease.Part I:clinical Features[J].Cephalalgia,1992,12(5):269-274.
- [14] Kunkel RS.Headaches in older patients:special problems and concerns[J].Cleve Clinic J Med,2006,73(10):922-928.
- [15] Maino A,Algra A,Koudstaal PJ,et al.Concomitant headache influences long term prognosis after acute cerebral ischemia of noncardioembolic origin[J].Stroke,2013,44(9):2446-2450.
- [16] Tfelt-Hansen PC. Triptans and ergot alkaloids in the acute treatment of migraine:similarities and differences[J].Expert Rev Neurother, 2013,13(9):961-963.
- [17] Saper JR,Silberstein S.Pharmacology of dihydroergotamine and evidence for efficacy and safety in migraine[J].Headache,2006,46(s4): 171-181.

(责任编辑:冉明会)

《重庆医科大学学报》
在线投稿网址:cyxb.alljournals.ac.cn