中图分类号：R969.4；R971⁺.43　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2023)12－0094－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2023.12.023

川芎定痛胶囊联合文拉法辛治疗慢性偏头痛并抑郁障碍临床观察*

王玲娇，郭智敏，宋　洋，王毅奇，李　宁，于　静，周春华△，高媛媛

（河北医科大学第一医院，河北 石家庄　050031）

摘要：目的　探讨川芎定痛胶囊联合文拉法辛治疗慢性偏头痛并抑郁障碍的临床疗效。**方法**　选取医院2018年9月至2021年2月收治的慢性偏头痛并抑郁障碍患者120例，按随机数字表法分为对照组和观察组，各60例。两组患者均口服盐酸文拉法辛缓释胶囊，观察组患者加服川芎定痛胶囊，两组均连续治疗8周。**结果**　观察组总有效率为86.67%，显著高于对照组的68.33%（$P<0.05$）。治疗4周、8周后，观察组患者偏头痛综合积分、汉密尔顿抑郁量表评分、头痛影响测评量表－6评分、匹兹堡睡眠质量指数评分、偏头痛特异性生活质量评分均显著低于对照组，且观察组治疗8周时均显著低于其治疗4周时（$P<0.01$）；观察组与对照组不良反应发生率相当（6.67%比5.00%，$P=1.00$）。**结论**　川芎定痛胶囊联合文拉法辛治疗慢性偏头痛并抑郁障碍，可缓解偏头痛，减轻抑郁程度，改善睡眠及生活质量。

关键词：川芎定痛胶囊；文拉法辛；慢性偏头痛；抑郁障碍；临床疗效

Clinical Observation of Chuanxiong Dingtong Capsules Combined with Venlafaxine in the Treatment of Chronic Migraine with Depressive Disorder

WANG Lingjiao, GUO Zhimin, SONG Yang, WANG Yiqi, LI Ning, YU Jing, ZHOU Chunhua, GAO Yuanyuan

(The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China　050031)

Abstract: Objective　To investigate the clinical efficacy of Chuanxiong Dingtong Capsules combined with venlafaxine in the treatment of chronic migraine with depressive disorder. **Methods**　A total of 120 patients with chronic migraine and depressive disorder admitted to the hospital from September 2018 to February 2021 were selected and divided into the control group and the observation group by the random number table method, with 60 patients in each group. The patients in the two groups were treated with Venlafaxine Hydrochloride Sustained－Release Capsules orally, on this basis, the patients in the observation group were treated with Chuanxiong Dingtong Capsules orally. Both groups were treated continuously for eight weeks. **Results**　The total effective rate in the observation group was 86.67%, which was significantly higher than 68.33% in the control group ($P<0.05$). After four and eight weeks of treatment, the comprehensive score of migraine, the scores of Hamilton Depression Scale (HAMD), Headache Impact Test－6 (HIT－6), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and Migraine－Specific Quality－of－Life Questionnaire (MSQ) in the observation group were significantly lower than those in the control group, and those in the observation group after eight weeks of treatment were significantly lower than those after four weeks of treatment ($P<0.01$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (6.67% *vs.* 5.00%, $P=1.00$). **Conclusion**　Chuanxiong Dingtong Capsules combined with venlafaxine in the treatment of chronic migraine with depressive disorder can alleviate migraine and depression, improve sleep and quality of life in patients.

Key words: Chuanxiong Dingtong Capsules; venlafaxine; chronic migraine; depressive disorder; clinical efficacy

慢性偏头痛约占偏头痛总数的20%，且与抑郁障碍相关。有研究显示，慢性偏头痛并抑郁障碍可能增加头痛发作频率和自杀倾向，不仅影响患者的生活质量和预后，而且增大了治疗难度[1－2]。目前，国内外指南针对慢性偏头痛伴抑郁障碍的药物治疗尚无统一方案。中药治疗偏头痛具有依赖性小、副作用少、有多重疗效等特点，且临床疗效确切[3]。川芎定痛胶囊为我院院内制剂，由川芎、白芷等药材组方，具有安神止痛功效，对慢性偏头痛并抑郁障碍有良好疗效。本研究中探讨了川芎定痛胶囊联合文拉法辛治疗慢性偏头痛并抑郁障碍的临床疗效。现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

纳入标准：符合《国际头痛疾患分类》（第3版）中慢性偏头痛及《头风病证候诊断标准》[4]中郁证诊断标准，按《实用中医内科学》诊断为偏头痛抑郁症共病肝气郁结证；汉密尔顿抑郁量表（HAMD）评分8～35分；年龄18～65岁；近1个月内未服过预防偏头痛类药物及抗焦

*基金项目：河北省中医药管理局科研计划项目[Z2022014]。

第一作者：王玲娇，女，硕士，副主任药师，研究方向为临床药学，（电子信箱）327239256@qq.com。

△通信作者：周春华，男，博士，主任药师，研究方向为临床药学，（电子信箱）zhouchunhua80@126.com。

虑、抗抑郁药物。本研究经医院医学伦理委员会批准，患者及其家属签署知情同意书。

排除标准：症状性偏头痛、紧张型头痛、丛集性头痛或其他原发性头痛；对本研究拟用药物过敏或存在禁忌；较严重的全身系统性疾病如心血管病、急性传染病等；脑器质性病变、癫痫或药物滥用导致的精神障碍；近期计划妊娠，妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组：选取医院2018年9月至2021年2月收治的慢性偏头痛并抑郁障碍患者120例，按随机数字表法分为观察组和对照组，各60例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较（$n = 60$）

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 60$)

组别	性别（男/女，例）	年龄（$\bar{X} \pm s$，岁）	身高（$\bar{X} \pm s$，cm）	体质量（$\bar{X} \pm s$，kg）	病程（$\bar{X} \pm s$，年）
观察组	26/34	49.10±12.85	166.28±8.24	58.57±8.25	6.87±3.25
对照组	22/38	49.82±11.25	164.78±8.91	58.55±8.44	6.98±3.01
χ^2/t值	0.556	0.325	-0.957	-0.011	0.204
P值	0.456	0.746	0.340	0.991	0.839

1.2 方法

两组患者均予盐酸文拉法辛缓释胶囊（Pfizer Ireland Pharmaceuticals，国药准字J20160078，规格为每粒75 mg）口服，每次75 mg，每日1次。观察组患者加服川芎定痛胶囊（河北医科大学第一医院，冀药制字Z05000005，规格为每粒0.5 g），每次2 g，每日3次。两组患者均连续治疗8周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标：观察时间点均为治疗前及治疗4周后、8周后。1）疼痛程度。记录患者偏头痛的发作次数、程度分级、持续时间、伴随状况和其余状况的得分，以总得分为偏头痛综合积分[5]，分数越低表明疼痛程度越轻。2）抑郁障碍程度[6]。以HAMD量表评估，包括抑郁情况、感到罪恶感、自杀倾向等24个项目，评分越高表明抑郁障碍程度越重。3）失能程度。以头痛影响测评量表-6（HIT-6）[7]评估，包括6个问题，均计6～13分，并根据头痛影响程度分为无或轻度影响（36～49分）、中度影响（50～55分）、显著影响（56～59分）、严重影响（60～78分），分值越高表明失能程度越重。4）睡眠质量。以匹兹堡睡眠质量指数（PSQI）[8]评估，其中有18个自评条目，含睡眠质量、入睡时间、睡眠持续时间、睡眠效率、睡眠障碍、助眠药物使用情况和日间功能障碍七部分问题，每个部分按0～3级计分，满分21分，分值越高表明睡眠质量越差。5）生活质量[9]。采用偏头痛特异性生活质量量表（MSQ V2.1）评估，包括功能限制、功能障碍和情感功能等维度，分数越低表明生活质量越高。

疗效判定[10]：痊愈，偏头痛症状消失且停药1个月内未复发；显效，偏头痛症状明显减轻，偏头痛综合积分降幅>50%；有效，偏头痛症状减轻，20%<偏头痛综合积分降幅≤50%；无效，偏头痛症状未明显改善，偏头痛综合积分降幅≤20%。偏头痛综合积分降幅（%）=（治疗前分值-治疗后分值）/治疗前分值×100%。总有效=痊愈+显效+有效。

安全性：治疗前后检测患者的血常规、尿常规及肝肾功能，并采用美国国家精神卫生研究院（NIMH）制定的副反应量表（TESS）评估不良事件发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以$\bar{X} \pm s$表示，行t检验；计数资料以率（%）表示，行χ^2检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。两组患者均未出现血常规、尿常规异常及肝肾功能损害情况。观察组出现感觉异常、头晕伴恶心、头晕伴多汗、嗜睡各1例，对照组出现腹泻、嗜睡、食欲减退各1例。两组患者不良反应发生率无显著差异（6.67%比5.00%，$\chi^2 = 0.395$，$P = 1.00$）。

3 讨论

中医认为，偏头痛的重要内因是阳郁，重要外因是风邪侵袭阳位，根本原因是各种致病因素相互作用所致经络不通，其中与之关系最密切的是肝郁化火、肝阳偏亢、肝经风火上扰[11-12]；抑郁症的病机主要为肝气郁结，从而引起肝木乘土、肝损及肾，最终导致机体气机不和[13]。现代医学中，慢性偏头痛伴抑郁障碍的机制

表2 两组患者临床疗效比较[例（%），$n = 60$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 60$]

组别	痊愈		显效		有效		无效		总有效	
	治疗4周	治疗8周	治疗4周	治疗8周	治疗4周	治疗8周	治疗4周	治疗8周	治疗4周	治疗8周
观察组	0(0)	0(0)	4(6.67)	9(15.00)	34(56.67)	43(71.67)	22(36.67)	8(13.33)	38(63.33)	52(86.67)
对照组	0(0)	0(0)	1(1.67)	3(5.00)	26(43.33)	38(63.33)	33(55.00)	19(31.67)	27(45.00)	41(68.33)
χ^2值									4.062	5.783
P值									0.044	0.016

表3 两组患者偏头痛综合积分及HAMD,HIT-6,PSQI评分比较($\overline{X} \pm s$,分,$n = 60$)

Tab. 3 Comparison of comprehensive score of migraine, HAMD, HIT-6 and PSQI scores between the two groups ($\overline{X} \pm s$, point, $n = 60$)

组别	偏头痛综合积分			HAMD			HIT-6			PSQI		
	治疗前	治疗4周	治疗8周	治疗前	治疗4周	治疗8周	治疗前	治疗4周	治疗8周	治疗前	治疗4周	治疗8周
观察组	21.75±2.35	15.72±3.09	12.52±2.55##	26.28±2.63	17.92±4.15	12.63±4.64##	62.77±6.45	53.05±5.44	44.43±4.90##	16.58±2.37	11.32±2.64	6.37±2.48##
对照组	22.03±2.03	18.30±2.63	15.47±2.75	26.98±2.14	20.80±3.26	18.13±3.16	64.42±5.14	56.42±5.13	49.60±4.28	17.33±1.94	14.50±2.05	10.73±1.90
t值	0.708	4.938	6.093	1.598	4.233	7.586	1.549	3.487	6.149	1.899	7.373	10.810
P值	0.48	<0.01	<0.01	0.113	<0.01	<0.01	0.124	0.001	<0.01	0.06	<0.01	<0.01

注:与治疗4周比较,#$P < 0.05$,##$P < 0.01$。表4同。

Note: Compared with those after four weeks of treatment, #$P < 0.05$, ##$P < 0.01$ (for Tab. 3 - 4).

表4 两组患者MSQ评分比较($\overline{X} \pm s$,分,$n = 60$)

Tab. 4 Comparison of MSQ score between the two groups ($\overline{X} \pm s$, point, $n = 60$)

组别	功能限制			功能障碍			情感功能			总分		
	治疗前	治疗4周	治疗8周	治疗前	治疗4周	治疗8周	治疗前	治疗4周	治疗8周	治疗前	治疗4周	治疗8周
观察组	29.60±4.50	22.27±3.85	14.72±3.84##	16.97±2.15	11.38±2.79	6.98±2.46##	13.20±1.64	9.13±1.93	4.85±1.89##	59.77±5.74	42.78±5.73	26.55±6.10##
对照组	29.72±4.48	24.10±3.98	17.67±3.56	17.22±2.10	13.27±2.37	9.48±1.98	13.27±1.74	10.48±1.67	7.07±2.07	60.20±5.95	47.85±5.26	34.22±5.16
t值	0.142	2.565	4.361	0.644	3.987	6.134	0.215	4.099	6.114	0.406	5.044	7.430
P值	0.887	0.012	<0.01	0.521	<0.01	<0.01	0.83	<0.01	<0.01	0.685	<0.01	<0.01

有遗传影响、单胺类功能障碍、卵巢激素和下丘脑-垂体-肾上腺轴失调、下丘脑-垂体-性腺(HPG)轴失调、神经递质紊乱等[14-15]。关于慢性偏头痛伴抑郁障碍的治疗,目前国内外指南尚无统一方法。

川芎定痛胶囊为医院中药复方制剂[16],组方中,川芎归肝胆和心包经,有活血行气、祛风止痛功效,主要用于镇痛、抗炎、抗抑郁等[17];全蝎归肝经,有平肝熄风、入络搜风止痛功效,可镇痛抗炎、增强免疫力等[18];两药共为君药。延胡索归肝、脾经,有活血散瘀、理气止痛功效,用于镇痛镇静、心血管保护等[19];绞股蓝归脾经,有益气健脾、养心安神功效,对多种神经系统疾病具有良好的保护效应,可缓解头痛患者精神紧张及减轻疼痛程度;两药共为臣药,可显著提高疗效[20]。白芷芳香行气止痛,细辛辛温散寒止痛,可治"头痛脑动",两药相伍善治偏头痛[21-22],共为佐药[13,18,23]。诸药配伍,可达到调和气血、平肝熄风、活络安神止痛的效果。

慢性偏头痛与抑郁具有双向转换关系,文拉法辛不仅是抑郁症的一线用药,也是我国偏头痛防治指南中推荐的B级预防用药。其作用机制为抑制5-羟色胺及去甲肾上腺素的再摄取,升高前后突触间隙的5-羟色胺及去甲肾上腺素的浓度[24]。本研究中,治疗4周及8周后,观察组患者偏头痛综合积分及HAMD,HIT-6,PSQI,MSQ评分均显著低于对照组。表明联合用药较单用文拉法辛疗效更好,且治疗8周时效果更佳。此外,两组不良反应发生率相当。但由于本研究临床样本量较小,样本误差较大,故联合用药的有效性、安全性仍待随机对照大样本试验进一步论证。

综上所述,川芎定痛胶囊联合文拉法辛治疗慢性偏头痛并抑郁障碍,可缓解偏头痛,减轻抑郁障碍程度,改善睡眠及生活质量。

参考文献

[1] BLAAUW BA, DYB G, HAGEN K, et al. The relationship of anxiety, depression and behavioral problems with recurrent headache in late adolescence - a Young - HUNT follow - up study[J]. Journal of Headache and Pain, 2015, 16: 10.

[2] AMIRI S, BEHNEZHAD S, AZAD E. Migraine headache and depression in adults: a systematic Review and Meta - analysis[J]. Neuropsychiatrie, 2019, 33(3): 131 - 140.

[3] WOLDEAMANUEL Y, COWAN R. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: a systematic review and meta - analysis of community - based studies involving 6 million participants[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2017, 372: 307 - 315.

[4] 国家中医药管理局脑病急症科研协作组. 头风病证候诊断标准[J]. 北京中医药大学学报, 1997, 20(4): 48 - 49.

[5] 叶茂斌, 郭章宝, 叶 飞. 潜阳安神汤对偏头痛伴焦虑抑郁状态患者临床疗效及炎性细胞因子影响动态研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(9): 203 - 206.

[6] 杨 燕, 叶姜兰, 谢育花. 认知行为治疗合并抗抑郁药对抑郁症残留症状的影响[J]. 河北医药, 2019, 41(15): 2250 - 2253.

[7] PRYSE W. Evaluating migraine disability: the headache impact test instrument in context[J]. Canadian Journal of Neurological Sciences, 2002, 29(2): S11 - S15.

[8] LEE S, KANG Y, CHO S. Subjective cognitive decline in patients with migraine and its relationship with depression, anxiety, and sleep quality[J]. Journal of Headache and Pain, 2017, 18(1): 1 - 8.