

· 论 著 ·

发作间隙期脑血流动力学改变对偏头痛 预防性治疗效果的影响

周克英¹, 文飞球¹, 王玉珍², 邝润娇², 陈霆¹, 杨春何¹

(暨南大学医学院附属第二医院 深圳市人民医院 1. 儿科; 2. 神经内科, 广东 深圳 518020)

[摘 要] 目的 部分偏头痛发作间隙期存在脑血流动力学改变,但其对偏头痛治疗效果的影响尚不清楚,该文旨在探讨发作间隙期脑血流动力学改变与偏头痛预防性治疗效果的关系。方法 52例偏头痛患者在发作间隙期先进行经颅多普勒(TCD)检查,分为TCD正常组与异常组,各组再随机给予西比灵或赛庚啶预防治疗,采用Bussone头痛评分评估治疗效果。结果 TCD异常患儿治疗4个月后西比灵组头痛指数低于赛庚啶组 5.69 ± 4.15 vs 15.92 ± 10.52 ,差异有显著性($P < 0.05$);而TCD正常的患儿治疗4个月后赛庚啶组头痛指数低于西比灵组 6.43 ± 6.62 vs 17.46 ± 11.62 ,差异有极显著性($P < 0.01$)。结论 针对发作间隙期脑血流动力学改变选用不同药物预防偏头痛,可能起到提高疗效、减少副反应、降低成本的作用。 [中国当代儿科杂志, 2004, 6(3): 207-210]

[关 键 词] 偏头痛;西比灵;赛庚啶;儿童

[中图分类号] R747.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2004)03-0207-04

Influence of cerebral hemodynamics changes during headache-free periods on the efficacy of migraine prophylaxis

Ke-Ying ZHOU, Fei-Qiu WEN, Yu-Zhen WANG, Run-Jiao KUANG, Tin CHEN, Chun-He YANG. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital of Jinan University Medical College, Shenzhen, Guangdong 518020, China (Email: keyingzhou@163.com)

Abstract: Objective This study aims to investigate the influence of cerebral hemodynamic changes during headache-free periods on the efficacy of migraine prophylaxis. **Methods** Fifty-two children with migraine were given a TCD test during headache-free periods and then Normal TCD and Abnormal TCD groups were selected according to the TCD findings. Each group was randomly given either flunarizine or cyproheptadine treatment. The efficacy was evaluated with Bussone scores after 4 months of treatment. **Results** Bussone scores of patients treated with flunarizine were significantly lower than those of patients treated with cyproheptadine in the Abnormal TCD group (5.69 ± 4.15 vs 15.92 ± 10.52 ; $P < 0.05$). In the Normal TCD group, the patients treated with cyproheptadine had lower Bussone scores than those treated with flunarizine (6.43 ± 6.62 vs 17.46 ± 11.62 ; $P < 0.01$). **Conclusions** The efficacy of migraine prophylaxis may be improved by selecting rational drugs based on cerebral hemodynamics changes during headache-free periods.

[Chin J Contemp Pediatr, 2004, 6(3): 207-210]

Key words: Migraine; Flunarizine; Cyproheptadine; Child

偏头痛是小儿头痛的常见原因之一,有报道其发病率为学龄儿童的4%~10%^[1,2]。近年来,对偏头痛的基础及临床进行了大量研究,但其发病机制目前尚不十分清楚,以神经血管学说^[3,4]及血管源学说^[5]为主要观点。利用经颅多普勒(TCD)等技术对偏头痛患者脑血流动力学状态变化的研究显示,

部分患者发作间隙期亦存在脑血流动力学异常^[6,7]。本研究观察发作间隙期TCD异常和正常者对西比灵和赛庚啶治疗的反应,探讨发作间隙期脑血流动力学改变对偏头痛不同预防性治疗方法效果的影响及机制。

[收稿日期] 2004-03-03; [修回日期] 2004-03-23

[作者简介] 周克英(1964-),男,博士,儿科副主任医师。主攻方向:小儿神经系统疾病。

[通讯作者] 周克英,广东省深圳市暨南大学医学院附属第二医院儿科,邮编:518020。

1 资料与方法

1.1 一般资料

52例偏头痛患儿均系本院2001年1月至2003年7月小儿神经专科门诊病人,符合小儿偏头痛诊断标准^[8]。男32例,女20例;年龄6~13岁,平均年龄 9.7 ± 2.1 岁。普通型偏头痛44例,典型偏头痛2例,基底动脉型偏头痛6例。病程3个月至3年,平均病程 1.5 ± 0.8 年。每月发作2~7次,平均 4.33 ± 1.68 次。全部患儿神经系统检查、头颅CT或MRI检查无

异常。排除其它器质性疾病引起的头痛。

1.2 TCD检测方法

患儿均在头痛发作间隙期接受TCD检查,采用德国EME2020彩色双通道TCD,2MHz脉冲探头,先取坐位,低头伏案,经枕骨大孔窗检测双侧椎动脉(VA)、基底动脉(BA),再取仰卧位,以双侧颞窗检测大脑中、前、后动脉(MCA、ACA、PCA)。根据血流方向、取样深度、声束角度、音频特点及波型确定所检动脉。由电脑自动进行快速傅立叶变换,即时显示血流速度。52例患儿中25例正常,27例血流速度有异常变化,异常检测结果见表1。

表1 27例偏头痛患儿间隙期脑血流速度异常变化情况
Table 1 Hemodynamic changes during headache-free periods in 27 children with migraine

异常类型	例数(%)	血管条数	血管分布				
			MCA	ACA	PCA	VA	BA
增快	17(63)	38	9	7	1	10	11
减慢	1(4)	1	0	0	0	1	0
不对称	2(7)	2	0	2	0	0	0
增快伴不对称	7(26)	10	4	3	0	3	0

1.3 分组方法

根据间隙期TCD有无脑血流动力学改变,首先分为TCD异常组与TCD正常组,各组再随机分为西比灵治疗组与赛庚啉治疗组,分别给予西比灵或赛庚啉治疗。TCD异常组西比灵治疗13人,赛庚啉治疗14人,TCD正常组西比灵治疗13人,赛庚啉治疗12人。各治疗组间的性别构成比与年龄分布差异无显著性($P>0.05$),各组治疗前Bussone头痛指数评分^[9]比较差异无显著性($P>0.05$)。

1.4 治疗方法

西比灵治疗组每晚睡前口服西比灵胶囊:体重 $<30\text{ kg}$ 者 2.5 mg/次 ,体重 $>30\text{ kg}$ 者 5 mg/次 。赛庚啉治疗组口服赛庚啉片:体重 $<30\text{ kg}$ 者 $4\sim6\text{ mg/d}$, $>30\text{ kg}$ 者 $6\sim9\text{ mg/d}$,分2~3次服用,两组疗程均为4个月。

1.5 疗效判断方法

1.5.1 头痛指数 按照Bussone评分与公式将头痛强度分为5级:0分为无头痛,1分为轻度头痛,2分为中度头痛,3分为重度头痛,4分为剧烈头痛。头痛指数计算公式:叠加的头痛时数 $\times$ 头痛强度。

1.5.2 疗效评价 以治疗前1个月的平均每月发作频度、发作持续时间及头痛指数为基础值,与4个月后的上述指标进行比较来评价疗效。

1.6 统计学处理

计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间均数比较用 t 或 t' 检验,多样本间均数比较用方差分析,计数资料采用四格表确切概率法或 χ^2 检验。所有数据均在计算机上用SPSS 10.0及InStat 2.04软件包进行分析。

2 结果

2.1 头痛发作频度

各组治疗后与治疗前比较,头痛发作频度均显著减少($P<0.01$),TCD正常患儿治疗4个月后赛庚啉组头痛发作频度显著低于西比灵组($P<0.05$),而TCD异常患儿治疗4个月后赛庚啉组头痛发作频度与西比灵组比较差异无显著性($P>0.05$),见表2。

2.2 头痛发作持续时间

各组治疗后与治疗前比较头痛发作持续时间均显著减少($P<0.01$),TCD异常患儿治疗4个月后西比灵组头痛发作持续时间显著低于赛庚啉组($P<0.05$),而TCD正常患儿治疗4个月后赛庚啉组头痛发作持续时间显著低于西比灵组($P<0.01$),见表3。

表 2 治疗前与治疗后各组头痛发作频度比较(次/月)

Table 2 Frequencies of headache attacks before and after treatment (times/month, $\bar{x} \pm s$)						
时间	TCD 正常		TCD 异常		F	P
	赛庚啉组(n=14)	西比灵组(n=13)	赛庚啉组(n=12)	西比灵组(n=13)		
治疗前	4.29±1.73	4.38±1.85	3.92±1.68	4.69±1.55	0.8194	>0.05
治疗后	0.93±0.83 ^a	1.85±0.90	1.75±0.75	1.54±0.88	3.2380	<0.05
t	6.552	4.434	4.086	6.372		
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

注: a 与 TCD 正常西比灵组治疗后比较(q 检验) P < 0.05

表 3 治疗前与治疗后各组头痛发作持续时间比较(小时/月)

Table 3 Time of headache attacks before and after treatment (hours/month, $\bar{x} \pm s$)						
时间	TCD 正常		TCD 异常		F	P
	赛庚啉组(n=14)	西比灵组(n=13)	赛庚啉组(n=12)	西比灵组(n=13)		
治疗前	21.64±10.43	23.77±9.96	22.33±9.53	25.15±12.10	0.2889	>0.05
治疗后	2.36±2.13 ^a	6.62±3.66	6.08±3.68	2.85±2.30 ^b	6.9390	<0.01
t	6.777	5.827	5.510	6.528		
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

注: a 与 TCD 正常西比灵组治疗后比较(q 检验) P < 0.01; b 与 TCD 异常赛庚啉组治疗后比较(q 检验) P < 0.05

2.3 头痛指数

各组治疗后与治疗前比较头痛指数均显著降低(P < 0.01),TCD 异常患儿治疗 4 个月后西比灵组头痛指数显著低于赛庚啉组(P < 0.05),而 TCD 正常患儿治疗 4 个月后赛庚啉组头痛指数显著低于西比灵组(P < 0.01)。

表 4 治疗前与治疗后各组头痛指数比较

Table 4 Bussone scores of headache before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)						
时间	TCD 正常		TCD 异常		F	P
	赛庚啉组(n=14)	西比灵组(n=13)	赛庚啉组(n=12)	西比灵组(n=13)		
治疗前	64.64±32.70	66.08±30.46	69.17±34.88	71.54±31.37	0.1219	>0.05
治疗后	6.43±6.62 ^a	17.46±11.62	15.92±10.52	5.69±4.15 ^b	6.5960	<0.01
t	6.528	5.377	5.063	5.270		
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

注: a 与 TCD 正常西比灵组治疗后比较(q 检验) P < 0.01; b 与 TCD 异常赛庚啉组治疗后比较(q 检验) P < 0.05

2.4 副作用

西比灵治疗 26 例,8 例(31%)出现副作用,其中嗜睡 5 例(19%),食欲增加 3 例(12%)。赛庚啉治疗 26 例,7 例(27%)出现副作用,其中嗜睡 3 例(11%),乏力 2 例(8%),口干 2 例(8%)。上述不良反应于服药 1 月或减量后均消失。血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心电图检查均未见异常。

3 讨论

偏头痛是一种神经血管疾病,其发病机制目前尚无一致结论,神经血管系统和中枢神经系统内源

性镇痛功能缺陷及过多内外刺激是引起偏头痛的主要因素。偏头痛发作过程中发生一系列生化改变,血小板凝集性增高,5-羟色胺释放过多,引起脑血管收缩而呈现先兆症状,之后,血小板凝集性下降,5-羟色胺明显减少,颅外血管扩张而致偏头痛发作^[10,11]。近年来,人们对于偏头痛的研究不再局限于发作期,有研究^[12]显示偏头痛发作间隙期存在脑血流速度异常,曾林等^[7]对发作间隙期偏头痛患儿进行 TCD 检查,并与正常儿童对照,发现大脑前、中动脉、椎动脉、基底动脉平均血流速度升高,与对照组比较差异有显著性。故针对发作间隙期脑血流速度改变给予不同预防性治疗,有可能取得较好的

效果。

西比灵是一种新型选择性钙通道阻滞剂,能抑制病理性过量钙离子而不影响正常钙离子向细胞内的流入,能通过血脑屏障,可抑制脑血管收缩,提高脑细胞对缺氧的耐受性,并可对抗5-羟色胺及组胺的病理作用^[13~15]。赛庚啶预防偏头痛发作是由于其对脑内5-羟色胺受体有高度亲和力,对中缝核5-羟色胺能神经元产生抑制作用,且具有较强的抗组胺作用,可降低疼痛血管敏感性^[16,17]。赛庚啶还能促进蛋氨酸脑啡肽分泌使对疼痛的抑制增强^[18]。

本研究结果显示西比灵与赛庚啶对偏头痛均有一定预防治疗效果,而对于发作间隙期TCD异常患儿西比灵预防效果优于赛庚啶,主要表现在减少头痛发作持续时间;发作间隙期TCD正常患儿赛庚啶预防效果优于西比灵,主要表现在减少头痛发作频度与持续时间。其机理可能是由于西比灵扩血管作用较强,缓解发作间隙期存在的脑血管痉挛,并减轻发作时的脑血管收缩与扩张幅度;而赛庚啶由于其5-羟色胺受体拮抗作用,能在早期部分阻断偏头痛发作的病理过程,减少发作次数。故针对发作间隙期脑血流动力学改变选用不同药物预防偏头痛,可能起到提高疗效、减少副反应、降低成本的作用。提倡偏头痛治疗前先行TCD检查,对发作间隙期有脑血管痉挛、脑血流速度增快者选用西比灵类治疗,而对无脑血管痉挛者,可选用赛庚啶类治疗。

[参 考 文 献]

- [1] Elser JM, Woody RC. Migraine headache in the infant and young child [J]. *Headache*, 1990, 30(6): 366-368.
- [2] Lewis DW. Migraine headaches in the adolescent [J]. *Adolesc Med*, 2002, 13(3): 413-432.
- [3] 杜艳芬,王纪佐. 偏头痛发病机制研究进展 [J]. *中国临床神经科学*, 2002, 10(3): 314-317.
- [4] Welch KM. Contemporary concepts of migraine pathogenesis [J]. *Neurology*, 2003, 61(8 Suppl 4): S2-8.
- [5] Friberg L. Cerebral blood flow changes in migraine: methods, observations and hypotheses [J]. *J Neurol*, 1991, 238 (Suppl 1): S12-17.
- [6] De-Benedittis G, Ferrari-Da-Passano C, Granata G, Lorenzetti A. CBF changes during headache-free periods and spontaneous/induced attacks in migraine with and without aura: a TCD and SPECT comparison study [J]. *J Neurosurg Sci*, 1999, 43(2): 141-147.
- [7] 曾林,于绪芳. 经颅多普勒检测儿童偏头痛的临床研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2000, 2(2): 107-108.
- [8] 熊兰,林庆. 小儿偏头痛及研究进展 [J]. *国外医学儿科学分册*, 1993, 20(3): 115-118.
- [9] Bussone G, Baldini S, D' Andrea G, Cananzi A, Frediani F, Caresia L, et al. Nimodipine versus flunarizine in common migraine: a controlled pilot trial [J]. *Headache*, 1987, 27(2): 76-79.
- [10] Chernyshev OY, Vein AM, Mathew NT, Kolosova OA, Kailasam J, Frolov A, et al. Blood flow velocity and pulsatility index differences in patients with unilateral migraine [J]. *Headache*, 2001, 41(7): 704-709.
- [11] Yarungumeli A, Comoglu S, Koz OG, Elhan AH, Kural G. Effects of betaxolol and flunarizine on visual fields and intraocular pressure in patients with migraine [J]. *Doc Ophthalmol*, 2003, 106(3): 265-270.
- [12] 张玉萍,康德. 普通型偏头痛发作期及发作间期TCD对照研究 [J]. *中华物理学与康复杂志*, 1999, 21(3): 156-157.
- [13] Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Ludin HP, Nappi G, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily [J]. *Cephalgia*, 2002, 22(3): 209-221.
- [14] Reveiz-Herault L, Cardona AF, Ospina EG, Carrillo P. Effectiveness of flunarizine in the prophylaxis of migraine: a meta-analytical review of the literature [J]. *Rev Neurol*, 2003, 36(10): 907-912.
- [15] Dora B, Balkan S, Terzan E. Normalization of high interictal cerebrovascular reactivity in migraine without aura by treatment with flunarizine [J]. *Headache*, 2003, 43(5): 464-469.
- [16] Rao BS, Das DG, Taraknath VR, Sarma Y. A double blind controlled study of propranolol and cyproheptadine in migraine prophylaxis [J]. *Neurol India*, 2000, 48(3): 223-226.
- [17] Honda M, Nishida T, Ono H. Tricyclic analogs cyclobenzaprine, amitriptyline and cyproheptadine inhibit the spinal reflex transmission through 5-HT (2) receptors [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 458(1-2): 91-99.
- [18] Ferrari MD, Odink J, Frolich M, Portielje JE, Bruyn GW. Methionine-enkephalin in migraine and tension headache. Differences between classic migraine, common migraine and tension headache, and changes during attacks [J]. *Headache*, 1990, 30(3): 160-164.

(本文编辑:段元冬)