

文拉法辛与托吡酯联合治疗慢性偏头痛 伴广泛性焦虑障碍的疗效分析

姚华珍¹, 张剑锋^{2*}

(1. 广州市增城区妇幼保健院药剂科; 2. 广州市增城区妇幼保健院神经科, 广东 广州 511300)

摘要: **目的** 探讨文拉法辛与托吡酯联合治疗慢性偏头痛 (CM) 伴广泛性焦虑障碍 (GAD) 的疗效及其对患者神经电生理功能、偏头痛程度、睡眠质量的影响。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2020 年 7 月广州市增城区妇幼保健院收治的 80 例 CM 伴 GAD 患者作为研究对象, 依照随机数字表法将其分为对照组 (40 例) 和观察组 (40 例)。给予对照组患者托吡酯治疗, 给予观察组患者文拉法辛联合托吡酯治疗, 两组患者治疗时间均为 6 个月。对比两组患者临床疗效, 治疗前后相关症状量表评分及头痛发作次数、神经电生理指标、偏头痛特异性生命质量问卷 V2.1 (MSQ V2.1) 评分, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 观察组患者临床总有效率显著高于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者的视觉模拟疼痛量表 (VAS)、匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI)、头痛影响测定-6 (HIT-6)、汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评分均显著降低, 且观察组患者 VAS、HIT-6、HAMA 评分均显著低于对照组; 治疗后两组患者每周头痛发作次数显著减少, 且观察组显著少于对照组; 治疗后两组患者神经电生理 P3a、P3b、N2 波幅均显著升高, 且观察组显著高于对照组; P3a、P3b、N2 潜伏期均显著缩短, 且观察组短于对照组; MSQ V2.1 评分中功能限制、功能丧失、情感功能评分均显著降低, 且观察组显著低于对照组 (均 $P < 0.05$); 两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 文拉法辛与托吡酯联合治疗 CM 伴 GAD, 可有效减轻患者头痛、焦虑症状, 有利于睡眠与生活质量的提升, 进而改善患者的神经功能, 且不增加不良反应, 应用安全性良好。

关键词: 慢性偏头痛; 广泛性焦虑障碍; 文拉法辛; 托吡酯; 神经电生理功能

中图分类号: R747.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.13.0141.04

慢性偏头痛 (chronic migraine, CM) 为偏头痛的常见类型, 患者常伴有焦虑、抑郁及睡眠障碍等表现; 广泛性焦虑障碍 (generalized anxiety disorder, GAD) 是以自主神经功能兴奋和过分警觉为特征的一种慢性焦虑障碍, 这种伴发的情感障碍会增加患者的头痛发作频率, 加重其疼痛程度, 容易导致头痛慢性化, 使头痛治疗更加复杂, 预后

更差^[1]。而目前, 针对 CM 伴 GAD 患者的发病机制, 临床尚无统一定论, 多认为与遗传、单胺类功能失调等因素有关, 在治疗上亦未有针对性特效药物。托吡酯作为国内治疗癫痫的常用药物, 可抑制由神经元持续去极化所反复激发的动作电位, 从而缓解患者症状^[2]。目前, 有研究采用托吡酯用于 CM 的防治, 且有较好的疗效^[3], 但针对合

作者简介: 姚华珍, 大学本科, 主管药师, 研究方向: 临床药学。

通信作者: 张剑锋, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 神经科。E-mail: nec1688@sina.com

- [3] 孙柳静, 王科峰, 朱喜山. 不同体位体外冲击波碎石术治疗输尿管上段结石的临床效果 [J]. 江苏医药, 2021, 47(6): 626-628.
- [4] 那彦群, 叶章群, 孙光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 187-189.
- [5] 章璟, 张鹤, 吕涛. 腔镜时代体外冲击波碎石术应用的再思考 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2021, 41(1): 156-159.
- [6] 吴建惠, 何屹, 吴晓鸣, 等. 超声实时监测并调整治疗通道在体外冲击波碎石中的应用价值 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2018, 33(11): 909-911.
- [7] 晋连超, 杨冰, 周哲, 等. 超声定位体外冲击波碎石术治疗泌尿系结石的临床效果 [J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(14): 76-77.
- [8] 彭华荣, 孙魁, 冯子驹. 经腹侧与经背侧超声定位在输尿管上段结石体外冲击波碎石术治疗中的效果比较 [J]. 临床外科杂志, 2019, 27(2): 126-128.
- [9] 吴文弼, 侯瑞鹏, 温丽芳, 等. 超声双探头联合定位法在体外冲击波碎石术中的应用 [J]. 西部中医药, 2015, 28(9): 131-133.
- [10] 王毅, 刘萃龙. 经腹侧超声定位与经背侧超声定位在输尿管上段结石体外冲击波碎石术中的应用比较 [J]. 海军医学杂志, 2018, 39(1): 62-65.
- [11] 张健, 王晨曦, 王国民, 等. ESWL 治疗输尿管上段结石的临床疗效及结石嵌顿对其影响的比较 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2015, 30(8): 723-725.
- [12] 胡芝娥. 超声定位体外冲击波碎石术治疗 153 例泌尿系结石的临床疗效 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(14): 90.
- [13] 吴晓鸣, 何屹, 张超宇, 等. 体外冲击波碎石治疗输尿管结石疗效及影响因素分析 [J]. 浙江临床医学, 2016, 18(4): 678-679.

并 GAD 的患者仍存在一定的治疗局限性,需要联合其他抗焦虑抑郁的药物,以提升患者治疗效果。文拉法辛为苯乙胺衍生物,可有效拮抗 5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取,从而起到抗抑郁、焦虑的作用^[4]。为此,本研究选取了 80 例 CM 伴 GAD 患者作为研究对象,采取文拉法辛与托吡酯联合治疗的方式,旨在探究其对患者的治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 7 月广州市增城区妇幼保健院收治的 80 例 CM 伴 GAD 患者作为研究对象,依照随机数字表法将其分为对照组(40 例)和观察组(40 例)。对照组患者中男性 24 例,女性 16 例;年龄 34~63 岁,平均(44.87±3.19)岁;CM 病程 4~15 个月,平均(8.95±1.10)个月;体质量指数(BMI)20~26 kg/m²,平均(22.94±1.34)kg/m²。观察组患者中男性 21 例,女性 19 例;年龄 36~67 岁,平均(45.92±3.76)岁;CM 病程 3~16 个月,平均(9.13±1.02)个月;BMI 21~25 kg/m²,平均(23.17±1.29)kg/m²。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可实施组间对比。纳入标准:符合《中国偏头痛防治指南》^[5]中的 CM 相关诊断标准;汉密尔顿焦虑量表(HAMA)^[6]评分 ≥ 14 分者;入组前 1 个月未接受 CM 预防治疗者等。排除标准:合并肝、肾功能严重障碍者;存在血液病、急性传染病者;既往存在焦虑、抑郁史者;合并其他精神类疾病或口服其他抗精神病药物者等。本研究已经广州市增城区妇幼保健院医学伦理委员会审核批准,且患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 给予两组患者心理疏导,并嘱患者保持健康的生活规律,缓解患者压力,以避免各种偏头痛诱因。在此基础上,给予对照组患者托吡酯片(西安杨森制药有限公司,国药准字 H20020555,规格:25 mg/片)口服治疗,第 1 周治疗剂量为 25 mg/次,1 次/d;第 2 周治疗剂量为 25 mg/次,2 次/d;第 3 周治疗剂量为早上 25 mg,晚上 50 mg;第 4 周治疗剂量为 50 mg/次,2 次/d,治疗过程中,可根据患者临床症状调整托吡酯片用量,每日最大口服剂量 <200 mg,持续治疗 6 个月。给予观察组患者盐酸文拉法辛胶囊(成都康弘药业集团股份有限公司,国药准字 H19980051,规格:25 mg/粒)联合托吡酯口服治疗,托吡酯服用剂量与方式同对照组,盐酸文拉法辛胶囊服用剂量为第 1~2 周口服 25 mg/次,2 次/d;第 3 周开始以 75 mg/次,1 次/d 方式服用,持续治疗 6 个月。两组患者均每周 1 次电话随访,每月 1 次门诊随访。

1.3 观察指标 ①观察两组患者治疗后的临床疗效,根据治疗前后 HAMA 减分率[(治疗前 HAMA 评分-治疗

后 HAMA 评分)/治疗前 HAMA 评分 $\times 100\%$]与症状改善情况进行评定,治愈:HAMA 减分率 $>75\%$,头痛症状消失;显效:HAMA 减分率为 25%~75%,头痛症状明显改善;无效:HAMA 减分率 $<25\%$,头痛症状无改善甚至加重。临床总有效率=治愈率+显效率。②记录并对比两组患者治疗前后临床相关症状量表评分与每周头痛发作次数,其中视觉模拟疼痛量表(VAS)^[7]评分分值范围为 0~10 分,分数越高表示疼痛越重;匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)^[8]评分分值范围为 0~21 分,分数越高表示睡眠质量越差;头痛影响测定-6(HIT-6)^[9]评分分值范围为 36~78 分,分数越高表示头痛影响日常生活越严重;HAMA 包括 14 个项目,分别采用 5 级评分法,以 0~4 分评价症状严重程度,分数越高表示焦虑症状越严重,同时记录患者每周头痛次数。③对比两组患者治疗前后神经电生理指标,分别采用肌电图/诱发电位仪实施听觉 Oddball 任务,标准刺激 1 000 Hz、90 dB,靶刺激 1 800 Hz、90 dB,持续时间均为 160 ms,分别记录两组患者 P3a、P3b、N2 的波幅与潜伏期。④对比两组患者治疗前后偏头痛特异性生命质量问卷 V2.1(MSQ V2.1)^[10]评分,共有 3 个维度,14 个条目,分别包括功能限制(7 条)、功能丧失(4 条)、情感功能(3 条),各项条目分别以 0~6 分 7 个等级评价,分值越高表明生活质量越差。⑤记录两组患者治疗期间的不良反应(头晕、恶心、感觉异常、嗜睡等)发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件分析数据,计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;本研究计量资料均经 S-W 法检验证实符合正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后,观察组患者临床总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	治愈	显效	无效	总有效
对照组	40	4(10.00)	25(62.50)	11(27.50)	29(72.50)
观察组	40	9(22.50)	27(67.50)	4(10.00)	36(90.00)
χ^2 值					4.021
P 值					<0.05

2.2 两组患者相关量表评分与头痛发作次数比较 与治疗前比,治疗后两组患者的 VAS、PSQI、HIT-6、HAMA 评分均显著降低,且观察组患者 VAS、HIT-6、HAMA 评分均显著低于对照组;治疗后两组患者每周头痛发作次数显著减少,且观察组显著少于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);而两组间 PSQI 评分比较,差异无统计学意义。

义 ($P>0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者神经电生理指标比较 与治疗前比, 治疗后两组患者 P3a、P3b、N2 波幅均显著升高, 且观察组显著高于对照组; P3a、P3b、N2 潜伏期均显著缩短, 且观察组显著短于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者 MSQ V2.1 评分比较 与治疗前比, 治疗后两组患者功能限制、功能丧失、情感功能评分均显著降低, 且观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较 对照组患者出现 1 例头晕, 2 例感觉异常, 其不良反应总发生率为 7.50% (3/40)。观察组患者出现 2 例头晕, 1 例恶心, 1 例感觉异常, 1 例嗜睡, 其不良反应总发生率为 12.50% (5/40),

两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.139$, $P>0.05$)。

3 讨论

CM 为偏头痛的常见类型, 该类患者常常合并睡眠障碍、烦躁、焦虑等, 给患者及其家庭带来巨大的精神、经济负担。而持续性头痛属于一种负性刺激, 再加上反复发作、病情迁延不愈, 可给患者造成巨大的心理负担, 从而出现焦虑心理; 同时, 焦虑症状的出现可加大 5-羟色胺等神经递质的紊乱, 导致神经中枢敏化程度增加, 从而影响患者的睡眠质量, 加重偏头痛症状, 形成恶性循环。目前, 临床对 CM 伴 GAD 的治疗尚无确切疗法, 当下有研究发现, 针对该类患者, 采用托吡酯和文拉法辛联合治疗能够减弱或消除偏头痛与焦虑症状, 最终达到有效控制病情的目的^[1]。故本研究采用了文拉法辛与托吡酯联合治疗 CM

表 2 两组患者相关量表评分与头痛发作次数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VAS 评分 (分)		PSQI 评分 (分)		HIT-6 评分 (分)		HAMA 评分 (分)		头痛发作次数 (次/周)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	5.36±1.25	2.87±1.13*	13.75±3.18	8.73±1.34*	59.73±11.89	46.55±9.35*	27.06±4.15	9.03±1.67*	4.38±1.19	1.37±0.46*
观察组	40	5.12±1.07	1.96±0.88*	14.09±3.64	8.56±1.58*	58.96±12.15	41.29±4.07*	28.57±5.73	5.36±1.26*	4.53±1.37	0.94±0.13*
<i>t</i> 值		0.922	4.018	0.445	0.519	0.286	3.262	1.350	11.095	0.523	5.689
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P<0.05$ 。VAS: 视觉模拟疼痛量表; PSQI: 匹兹堡睡眠质量指数; HIT-6: 头痛影响测定-6; HAMA: 汉密尔顿焦虑量表。

表 3 两组患者神经电生理指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	P3a 波幅 (μV)		P3a 潜伏期 (ms)		P3b 波幅 (μV)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	10.44±2.91	12.69±3.27*	272.41±22.05	261.33±19.54*	6.41±1.20	7.11±1.75*
观察组	40	10.37±2.76	14.52±4.63*	271.62±18.26	252.43±15.93*	6.43±1.15	8.03±2.04*
<i>t</i> 值		0.110	2.042	0.175	2.233	0.076	2.165
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	P3b 潜伏期 (ms)		N2 波幅 (μV)		N2 潜伏期 (ms)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	301.46±26.34	290.41±20.98*	3.47±1.09	5.94±1.51*	197.25±12.49	188.56±10.23*
观察组	40	302.27±28.96	274.67±23.19*	3.51±1.23	7.62±1.89*	197.68±11.63	182.37±8.78*
<i>t</i> 值		0.131	3.183	0.154	4.392	0.159	2.904
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P<0.05$ 。

表 4 两组患者 MSQ V2.1 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	功能限制		功能丧失		情感功能	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	26.72±6.04	14.67±2.25*	17.19±2.41	10.54±1.26*	11.95±1.94	6.57±1.18*
观察组	40	27.14±5.39	10.23±2.14*	17.23±3.19	6.81±1.13*	11.78±2.23	4.95±0.88*
<i>t</i> 值		0.328	9.043	0.063	13.938	0.364	6.960
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P<0.05$ 。MSQ V2.1: 偏头痛特异性生命质量问卷 V2.1。

伴GAD患者,发现两者联合治疗的总有效率可达90.00%,显著高于托吡酯单药治疗,证明了该方案的有效性和应用可行性。

托吡酯主要通过降低神经元的兴奋性,减少皮质扩散抑制和改善血管痉挛来减轻头痛程度;另外,其还能够阻断钙离子通道,使得 γ -氨基丁酸介导的氯离子流增加,提高患者偏头痛发作的阈值,而且其还可以阻断谷氨酸介导的神经传导,抑制神经的兴奋性,以此降低患者偏头痛发作频率^[12]。文拉法辛可通过有效抑制5-羟色胺受体和去甲肾上腺素的再摄取,从而提高两者在血清中的含量,加大中枢神经间隙去甲肾上腺素和5-羟色胺功能,降低机体 β -受体敏感性,进而发挥抗焦虑作用^[13]。梁军利等^[14]研究将上述两种药物联合使用治疗CM伴GAD患者,发现联合治疗后,患者的各项症状与体征改善情况均优于单用托吡酯治疗组。而本研究结果中,治疗后观察组患者VAS、HIT-6、HAMA评分及MSQ V2.1中功能限制、功能丧失、情感功能评分均显著低于对照组,且每周头痛发作次数显著少于对照组,从而表明文拉法辛与托吡酯联合治疗CM伴GAD患者,可有效降低患者头痛发作频率,减轻头痛程度,从而减少头痛对患者日常生活的影响,利于睡眠与生活质量的提升。

神经电生理指标可有效反映CM伴GAD患者的神经功能,且具有较高的敏感度和特异度,P3是目前临床上研究最多、应用最广泛的电位,其中P3a起源于颞顶叶皮质,反映患者的自动性注意;P3b起源于海马,可反映患者的主动性注意;而N2为反应抑制波,可反映患者从接受刺激到反应执行的时间^[15]。本研究结果显示,与对照组比较,治疗后观察组患者P3a、P3b、N2波幅均显著升高,潜伏期均显著缩短,提示托吡酯联合文拉法辛可有效改善CM伴GAD患者神经电生理功能,这可能与两者联合治疗可有效调节血液中单胺类神经递质水平有关。究其原因,CM伴GAD患者血液中5-羟色胺、去甲肾上腺素等单胺类神经递质水平会出现降低,托吡酯能够有效降低患者神经元的兴奋性,增加 γ -氨基丁酸,激活 γ -氨基丁酸受体,使氯离子进入神经元的内流增加,抑制中枢神经递质的作用,从而改善患者神经电生理;再配上具有独特神经药理作用的文拉法辛,可通过显著抑制5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取,提高血液中5-羟色胺和去甲肾上腺素水平,且其对腺体分泌、心血管的影响较小,故而加大对神经电生理的改善,进而改善患者的神经功能。同时,本研究还观察了两组患者治疗期间不良反应发生率发现,两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义,进一步证明了联合用药的安全性及可行性。

综上,文拉法辛与托吡酯联合治疗CM伴GAD,可有效减轻患者头痛、焦虑症状,有利于睡眠与生活质量的提升,进而改善患者的神经功能,且不增加不良反应,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 李现亮,李学龙,黎少君,等.成年偏头痛并发广泛性焦虑障碍治疗前后胼胝体磁共振弥散张量成像分析[J].临床医学工程,2019,26(9):1161-1162.
- [2] 张承军,陈小艳,罗松,等.托吡酯对癫痫患者血清NPY、BD-NF表达及临床效果分析[J].脑与神经疾病杂志,2018,26(4):243-246.
- [3] 宁晓明,邓惠慧,康成,等.度洛西汀联合托吡酯治疗慢性偏头痛伴焦虑抑郁的效果观察[J].广东医科大学学报,2020,38(3):361-364.
- [4] 陈景华.文拉法辛缓释剂与帕罗西汀治疗抑郁症伴发焦虑效果观察[J].现代中西医结合杂志,2015,24(27):3006-3008.
- [5] 中华医学会疼痛学分会头面痛学组,中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会.中国偏头痛防治指南[J].中国疼痛医学杂志,2016,22(10):721-727.
- [6] 侍成栋,潘永良.汉密尔顿抑郁及焦虑量表与正性负性情绪量表的相关性研究[J].全科护理,2019,17(2):140-142.
- [7] 孙兵,车晓明.视觉模拟评分法(VAS)[J].中华神经外科杂志,2012,28(6):645.
- [8] 路桃影,李艳,夏萍,等.匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析[J].重庆医学,2014,43(3):260-263.
- [9] 郑成全,刘建浩,张宇,等.半夏白术天麻汤加减联合针刺治疗偏头痛风痰上扰证的观察[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(3):111-116.
- [10] 刘博文,谭戈.偏头痛患者病情、残疾情况和生活质量的纵向研究[J].重庆医学,2014,43(23):2983-2985.
- [11] 蔡金乐,雷爱弟.托吡酯滴定联合文拉法辛治疗慢性偏头痛伴广泛性焦虑障碍的临床疗效[J].临床合理用药杂志,2021,14(36):108-110.
- [12] 李骏峰,王虹.托吡酯预防偏头痛发作研究进展[J].中国药业,2016,25(11):95-97.
- [13] 郭俊伟,翟红.宁心安神胶囊联合文拉法辛治疗广泛性焦虑症的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(11):2852-2856.
- [14] 梁军利,陆梦如,梁津瑜,等.托吡酯滴定联合文拉法辛治疗慢性偏头痛伴广泛性焦虑障碍的临床疗效及托吡酯有效剂量研究[J].中国全科医学,2021,24(2):243-247,252.
- [15] 曹静,王彩荣.度洛西汀联合养血清脑颗粒治疗慢性偏头痛合并抑郁焦虑障碍共病疗效及对血清单胺类神经递质和神经电生理的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(22):2479-2482.