

疏风清热法治疗偏头痛的 Meta 分析 *

李 霖^{1,2,4}, 周志焕^{2,3}, 付姝菲^{2,3}, 张 晗^{1,2,4△}

(1. 天津中医药大学中医药研究院, 天津 301617; 2. 天津中医药大学方剂学教育部重点实验室, 天津 301617;
3. 天津中医药大学中医学院, 天津 301617; 4. 天津中医药大学复方中药研究创新团队, 天津 301617)

摘要: 对疏风清热法治疗偏头痛的随机对照试验进行系统评价。通过对 CNKI、万方、PubMed、The Cochrane Library 等数据库进行检索, 收集整理疏散风热法治疗偏头痛的临床随机对照试验(RCT), 检索时间自建库至 2019 年 6 月。两名研究者独立完成文献筛选、资料提取及偏倚风险评价, 使用 Cochrane 5.2.3 推荐的工具进行偏倚风险评估, 采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。共纳入 8 个 RCT, 均报告了临床有效率, 提示疏风清热法疗效[RR=1.19, 95%CI(1.13, 1.26), $P<0.000\ 01$]优于单纯西药治疗; 有 2 个研究报道了 MCA 和 PCA 血流变化, 提示疏风清热法对 MCA 血流变化改善情况优于单纯西药治疗, PCA 血流变化改善情况[RR=-1.01, 95%CI(-2.65, 0.63), $P=0.23$]与单纯西药治疗比较未见显著差异; 有 3 个研究报告个别患者出现口干、腹泻、睡眠改变等不良反应, 3 个研究报告未发生不良事件。然而由于文献的数量和质量有限, 其临床疗效及安全性有待进一步验证。

关键词: 疏风清热法; 偏头痛; 系统评价; Meta 分析; 随机对照试验

中图分类号: R277.7

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)01-0043-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.01.007

Meta-analysis of Wind-dispersing and Heat-clearing Method for Migraine

LI Lin^{1,2,4}, ZHOU Zhihuan^{2,3}, FU Shufei^{2,3}, ZHANG Han^{1,2,4}

(1. Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

2. Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medical Formulae, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Tianjin 301617, China;

3. Chinese Medical College, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

4. Innovation Team of Research on Compound Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

ABSTRACT: Objective A systematic review of randomized controlled trials of migraine treatment with wind-dispersing and heat-clearing method. CNKI, Wanfang, PubMed, The Cochrane Library database were searched from the inception to June 2019. RCTs of wind-dispersing and heat-clearing method for migraine were collected. Two investigators independently screened the articles, extracted the data, and evaluated the risk of bias of the included studies. The risk assessment was based on the bias risk assessment tool recommended by Cochrane 5.2.3, and Meta-analysis was performed using RevMan5.3 software. 8 RCTs were included, all of which reported clinical efficacy, suggesting that the wind-dispersing and heat-clearing method [RR=1.19, 95% CI (1.13, 1.26), $P<0.000\ 01$] is more effective compared with using western medicine alone; two studies have reported blood flow changes of MCA And PCA, suggesting that the improvement of MCA blood flow changes by wind-dispersing and heat-clearing method is better than that of using western medicine alone, and the improvement of PCA blood flow changes[RR=-1.01, 95%CI(-2.65, 0.63), $P=0.23$] had no significant statistic difference compared with western medicine treatment alone. Three studies reported adverse reactions such as dry mouth, diarrhea, and sleep changes in individual patients, and three studies reported no adverse events. However, due to the limitations of the number and quality of studies included, its clinical efficacy and safety are subject to more high-quality studies.

KEY WORDS: wind-dispersing and heat-clearing method; migraine; systematic review; Meta-analysis; RCT

收稿日期: 2019-12-18

* 基金项目: 天津市教委科研计划项目(2018KJ007)

第一作者简介: 李霖(1990-), 女, 助理研究员, 博士, 研究方向: 中医药防治心脑血管疾病。

△通信作者: 张晗, E-mail: zhanghan0023@126.com

偏头痛是一种反复发作的慢性神经血管性疾病,临床主要表现为阵发的一侧或双侧搏动性或交替性剧烈头痛,可伴有恶心、呕吐、畏光和畏声等自主神经系统功能障碍^[1]。2016 年 WHO 全球疾病调查结果显示,偏头痛已位列全球严重致残疾病第 6 位,近十年来其发病率已上升 2 倍,严重危害人类健康^[2],与痴呆、偏瘫和严重精神类疾病类同^[3]。而在我国,偏头痛的患病率已高达 9.3%^[4]。偏头痛病因复杂,发病机制尚未阐明^[5],随着研究的不断深入,现有药物无法达到根治偏头痛的效果^[6-7],许多药物长期服用会导致反跳性头痛和恶心呕吐等消化道副作用^[8]。

中医药治疗偏头痛临床经验丰富,副作用较小,值得进一步挖掘和研究。偏头痛病因分为外感和内伤,风、火、痰、瘀、虚等常夹杂为患,错综复杂,病程迁延难愈^[9]。其中,风热上扰是临床常见的重要证型之一,运用疏风清热法具有良好的疗效,但尚未发现对此方法研究的系统分析和评价。因此本研究对现有相关临床试验的疗效和安全性进行评价,以期为后续临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 计算机检索 CNKI、万方、PubMed、the Cochrane Library 数据库公开发表的关于疏风清热法治疗偏头痛的临床研究文献,检索时限自建库至 2019 年 6 月。中文数据库以“偏头痛”“偏头痛”“疏风”“祛风”“清热”“散热”“风热”为检索词,进行组合检索;外文数据库以“Wind Dispersing”“clearing heat”“migraine”为检索词,进行组合检索。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①疏风清热法治疗偏头痛的临床随机对照试验研究。②干预措施:试验组为疏风清热法或疏风清热法联合西药常规治疗,对照组为西药常规治疗,且两组西药用药方案一致,疗程及用量不限。③结局指标包括有效性、脑血流变化情况、安全性指标。

排除标准:①不符合偏头痛的诊断标准;②试验组或对照组包含针灸、耳穴治疗、推拿、穴位敷贴等外治法;③动物细胞实验、理论分析、综述等研究类文献;④个案报道、经验总结等经验类文献;⑤重复发表、雷同文献。

1.3 文献筛选与资料提取 两名研究者根据纳入和

排除标准独立完成文献评阅、筛选后进行汇总,对存有争议的文献经讨论后决定是否纳入。预先制定资料提取表,提取内容包括:①文献基本信息(标题、作者、发表杂志、年份);②患者的基本情况、分组、干预措施、病程、疗程、随机和盲法的使用情况;③有效性及安全性指标等。

1.4 文献质量评价 纳入文献根据 Cochrane 5.2.3 推荐的评估工具进行偏倚风险评价,包括随机方法、分配隐藏、受试者及结果评价盲法、数据完整性、选择性报告、其他偏倚等。

1.5 统计学方法 采用 RevMan5.3 软件,对提取的数据进行统计学分析。采用相对危险度(Relative Risk,RR)及其 95%可信区间分析计数资料。采用 χ^2 检验分析各研究间异质性,结合 I^2 定量判断异质性大小。若 $I^2 < 30\%$ 则异质性较小, $30\% < I^2 < 50\%$ 则为中等度异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析;若 $I^2 > 50\%$ 则各研究结果之间为高度异质性,对异质性来源进行分析后,再亚组分析,若异质性来源不明确,则进行描述性分析。采用“漏斗图”评价文献是否存在发表性偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果 根据上述检索策略,共检索到中文文献 683 篇,英文文献 0 篇。经筛选后最终纳入 8 篇文献进行分析,均为随机对照研究。文献筛选流程见图 1。

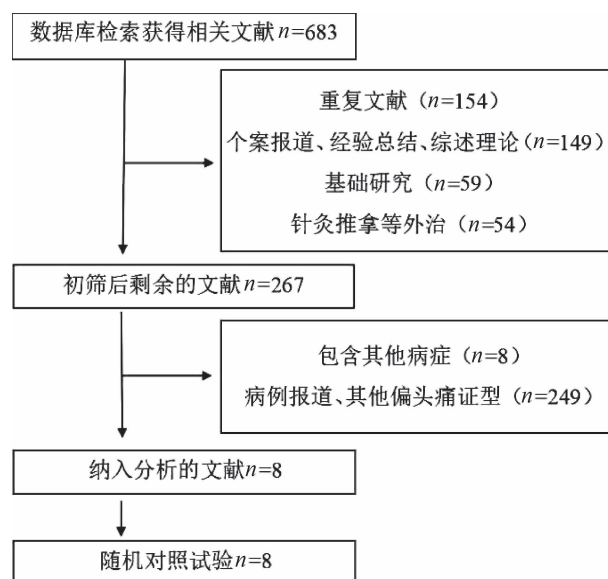


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入研究的一般特征 8 篇研究共纳入偏头痛患者 1 057 例,年龄范围在 16~67 岁之间,病程 1 个月至 18 年不等,各研究试验组均为疏风清热法治疗,对照组为常规西药治疗,疗程为 2 至 8 周,详见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数 T/C	年龄/岁		病程		干预措施		疗程	结局指标	
		T	C	T	C	T	C			
刘焕斌 ^[10]	108/108	18~55	16~50	3 月~22 年	-	自拟头风汤	柴胡、防风、菊花、荆芥、薄荷、羌活、白芷、川芎、草决明、黄芩、细辛、冰片	尼莫地平	4 周	①
贾 琦 ^[11]	60/60	32~58	26~55	5~15 年	3~12 年	自拟散偏止痛汤	柴胡、白芍、防风、菊花、羌活、半夏、山栀子、川芎、蔓荆子、延胡索、地龙、僵蚕、丹参、三七粉、甘草	尼莫地平	4 周	①⑧
张 慧 ^[12]	106/100	18~55	18~54	-	-	散偏痛胶囊	川芎、白芷、藁本、细辛、蔓荆子、柴胡、地龙、白芍、香附、白芥子	养血清脑颗粒	2 周	①②③⑧
胡桂林 ^[13]	40/40	18~55	19~60	6 月~10 年	6 月~12 年	散偏汤	川芎、白芍、柴胡、白芷、香附、地龙、黄芩、藁本、薄荷、羌活、甘草	盐酸氟桂利嗪胶囊	4 周	①⑧
戴忠良 ^[14]	95/95	18~63	21~57	1~16 年	1.5~18 年	祛风散热合剂	连翘、菊花、霜桑叶、黄芩、苏薄荷、苦丁茶、夏枯草、藁本、白芷、荷叶、鲜茅根	盐酸氟桂利嗪胶囊	4 周	①④⑥⑧
魏周科 ^[15]	57/53	31.3±4.9	31.3±4.9	5 月~19 年	5 月~19 年	清热散偏汤	川芎、白芍、生石膏、柴胡、白芷、香附、白芥子、蔓荆子、甘草	盐酸氟桂利嗪胶囊	8 周	①④⑤⑧
冀 绪 ^[16]	50/50	19~50	20~49	1 月~5 年	1.5 月~2 年	散偏汤	川芎、白芍、柴胡、香附、白芷、地龙、藁本、薄荷、黄芩、羌活、甘草	盐酸氟桂利嗪胶囊	4 周	①⑦⑧
曾广权 ^[17]	25/10	16~67	17~42	2~8 年	2~8 年	川芎止痛汤	细辛、全蝎、天麻、蔓荆子、白芷、白芥子、藁本、白芍、川芎、蜈蚣干	阿司匹林肠溶片	4 周	①

注:T. 试验组;C. 对照组;病名均为偏头痛;①临床治疗总有效率;②头痛程度;③治疗前后头痛伴随症状;④颅内动脉 MCA、ACA、PCA 血流速度;⑤颅内动脉 ICA 血流速度;⑥血清 β-EP、NPY 含量;⑦血清 ET、CGRP 含量;⑧不良反应

2.3 偏倚风险评价 所纳入的 8 个研究中,1 个研究^[14]使用的随机方法正确,评为 low risk;1 个研究未采用正确的随机方法,评为 high risk;其余 6 个研究未描述随机实施方法,评为 unclear risk。8 个研究均未提及分配隐藏及盲法,均无法获得试验设计,两项指标均评为 unclear risk。8 个研究均未发现数据不完整,评为 low risk。对纳入研究的偏倚风险进行总结评价,结果见图 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 临床治疗总有效率 8 个研究报告了疏风清热法治疗偏头痛的临床治疗总有效率,共纳入患者 1 057 例,其中治疗组 541 例,对照组 516 例。各研究之间同质性较好($I^2=27%$),采用固定效应模型进行研究。疏风清热法疗效优于常规西药治疗,差异有统计学意义[RR=1.19,95%CI(1.13,1.26), $P<0.000\ 01$],见图 3。

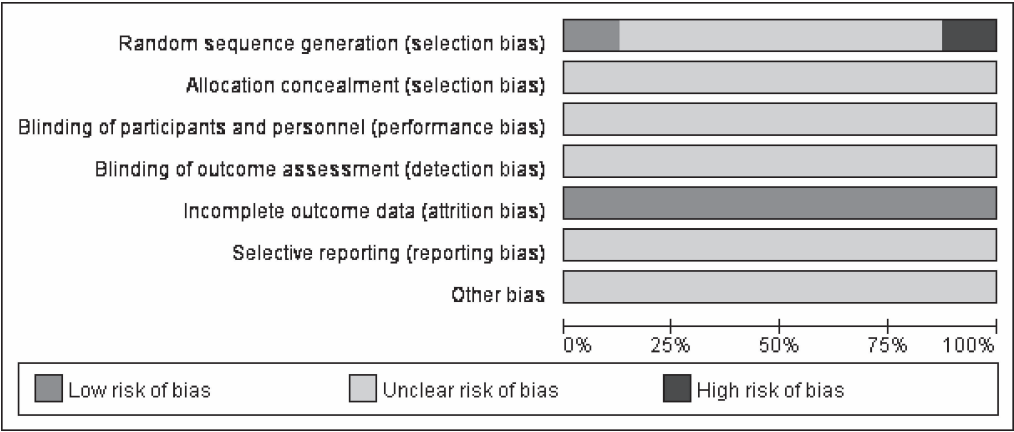


图 2 风险偏倚分析

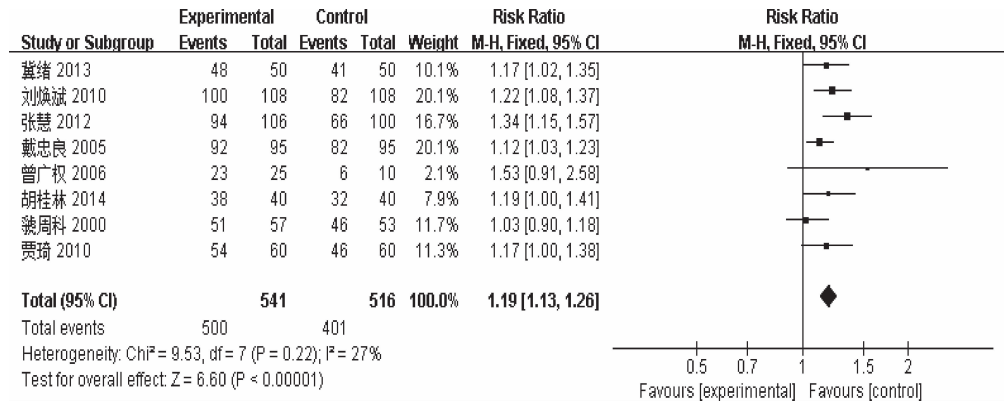


图 3 疏风清热法治疗偏头痛的总有效率 Meta 分析

2.4.2 脑血流速度改变情况 2 个研究报告了疏风清热法治疗偏头痛的大脑中动脉(MCA)、大脑后动脉(PCA)血流速度变化情况,共纳入患者 300 例,其中治疗组 152 例,对照组 148 例。分析结果显示 MCA 血流速度变化数据存在异质性($I^2=56\%$),不进行合并分析,2 个研究结果显示疏风清热法治疗偏头痛对

MCA 血流速度改善情况较单纯使用西药明显,差异有统计学意义,见图 4;PCA 血流速度变化数据同质性较好($I^2=0\%$),采用固定效应模型合并效应量。结果发现,疏风清热法治疗偏头痛后 PCA 血流速度改善情况与常规西药治疗未见显著性差异 [$RR=-1.01, 95\%CI(-2.65, 0.63), P=0.23$],见图 5。

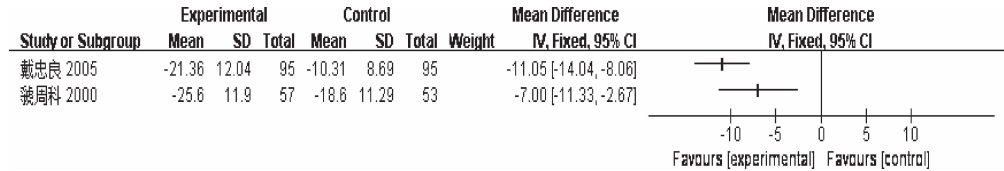


图 4 疏风清热法治疗偏头痛后 MCA 血流速度变化 Meta 分析

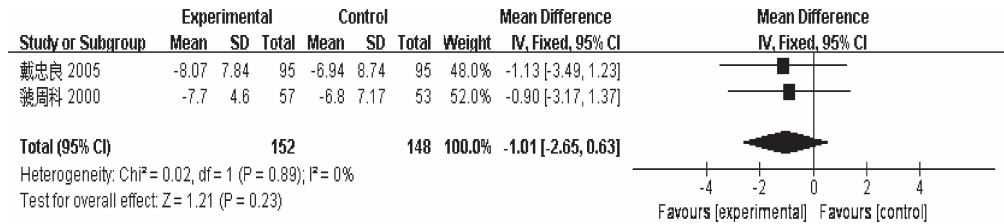


图 5 疏风清热法治疗偏头痛后 PCA 血流速度变化 Meta 分析

2.5 不良反应 8个研究当中有6个研究提供了不良反应相关信息,其中3个研究报告未发生不良事件。1个研究^[14]试验组5例出现轻度口干,2例睡眠改变,对照组15例出现口干,7例出现嗜睡、难醒等睡眠改变,6例有不同程度头昏,9例食欲改变;1个研究^[15]试验组出现2例大便溏软,对照组出现7例嗜睡、头晕,3例食欲增加;1个研究^[16]试验组出现4例腹胀、恶心、便溏,对照组出现3例头胀、恶心、口干。在对症处理后,上述不良反应均有所缓解,未对后续治疗造成影响。

2.6 发表偏倚 根据疏风清热法治疗偏头痛的总有效率制作漏斗图,结果显示漏斗图不对称,表明可能存在发表偏倚,见图6。

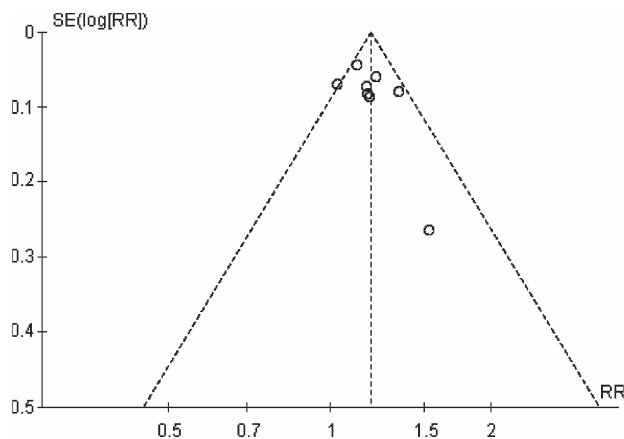


图6 疏风清热法治疗偏头痛的总有效率漏斗图

3 讨论

偏头痛病因总体分为外感和内伤,二者不仅可同时出现,而且也常伴随虚实夹杂。外感主要则之风邪,外风常挟寒、热、暑、湿等邪气上犯头部;内伤主要由脏腑功能失调、痰饮、瘀血等因素引动内风,上扰清窍^[18]。有学者认为^[19-20],风、火、痰、瘀、虚诸邪皆可化热,热极生风,风热上扰清窍导致偏头痛发生。在内伤所致偏头痛中,内风主要责之于肝,情志不畅,肝郁化火,火郁生风;或阳气亢逆,化生肝风内动;或肝肾阴虚,阴不制阳,阳亢化风;或肝血不足,血虚发热生风,导致偏头痛。但也常有两者同时出现,外风引动内风,或外风入里化热,或挟痰挟瘀,上扰清窍。因此,风热上扰是偏头痛的重要病因之一,在治疗中应当注重疏风清热法的应用。

疏风清热法重用风药,通过疏风散热,解除风热上扰所致头痛。本文纳入的8篇文献选方中辛凉解表药多以柴胡、菊花、蔓荆子、薄荷为主,重在疏散头面风热。若风重于热,则配伍白芷、藁本等解表祛风。厥阴风木,需以阴血濡养,常配伍白芍养血柔肝,川芎行气和血止痛。疏风清热法选用的风药多兼有引经作用,蔓荆子、羌活善治太阳经头痛;白芷善治阳明经头痛;柴胡、黄芩善治少阳经头痛;藁本善治厥阴经头痛。此外,肝风内动化火者加黄芩、夏枯草等清肝泻火、平肝熄风;血瘀较甚者,酌加地龙、蜈蚣等祛瘀通络。疏风清热法选方中以疏散外风为主兼以清肝泄肝火平息内风,以治风为主兼以养血活血通络,行气止痛,气血同调,共奏疏风清热、祛风止痛之效。

本研究纳入8项临床随机对照试验进行系统评价,发现疏风清热法治疗偏头痛的总有效率、MCA血流改善情况均优于单纯西药治疗,不良反应发生例数及症状少于单纯西药治疗,提示疏风清热法在临床应用中更安全有效。然而,本研究纳入的文献数量较少,整体文献质量不高,仅一项研究提及采用随机数字表法对病例进行分组,另有一个研究随机方法不规范,其他研究均未具体描述随机方法,导致结局指标数据的可靠性及可信度降低,影响有效性及安全性的评价。上述结论有待更多高质量研究的证实。随着今后疏风清热法治疗偏头痛的临床研究的不断开展,期待研究者重视临床试验设计和实施的规范性,提升研究的科学性和严谨性,为后续中医药治疗偏头痛提供高质量的试验依据。

参考文献:

- [1] 王丹,于生元. 雌激素对偏头痛影响的研究[J]. 中国现代药物应用,2015,9(5):251-253.
- [2] COLLABORATORS G B O D. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of Disease Study 2013 [J]. Lancet, 2015, 386 (9995): 743-800.
- [3] LEONARDI M, STEINER T J, SCHER A T, et al. The global burden of migraine: measuring disability in

- headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) [J]. Journal of Headache & Pain, 2005, 6(6): 429-440.
- [4] 于生元. 从宏观到微观认识头痛 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(1): 2-4.
- [5] LAMBERT G A, TRUONG L, ZAGAMI A S. Effect of cortical spreading depression on basal and evoked traffic in the trigeminovascular sensory system [J]. Cephalalgia An International Journal of Headache, 2011, 31 (14): 1439-1451.
- [6] SILBERSTEIN S D, HOLLAND S, FREITAG F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society [J]. Neurology, 2013, 80(9): 869.
- [7] WEATHERALL M W. Drug therapy in headache [J]. Clinical Medicine, 2015, 15(3): 273-279.
- [8] LABRUIJERE S, STOLK L, VERBIEST M, et al. Methylation of migraine-related genes in different tissues of the rat [J]. Plos One, 2014, 9(3): e87616.
- [9] 谢贤凯. 中西医结合对头疼与偏头痛的病因分析 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(5): 30-31.
- [10] 刘焕斌. 自拟头风汤治疗偏头痛 108 例 [J]. 陕西中医, 2010, 31(6): 675.
- [11] 贾琦, 薛志德. 散偏止痛汤治疗偏头痛 60 例 [J]. 陕西中医, 2010, 31(11): 1472-1473.
- [12] 张慧, 刘燕妮, 杨秀清. 散偏痛胶囊治疗偏头痛 106 例 [J]. 陕西中医, 2012, 33(10): 1300-1301.
- [13] 胡桂林. 散偏汤治疗偏头痛临床疗效观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(24): 5566-5567.
- [14] 戴忠良. 祛风散热合剂治疗偏头痛 95 例疗效观察 [J]. 湖南中医杂志, 2005, 21(2): 7-8.
- [15] 魏周科, 曹更生, 陈安莉. 清热散偏汤治偏头痛的疗效观察及其对颅内血管机能状态的影响 [J]. 陕西中医药大学学报, 2000, 23(5): 31-32.
- [16] 冀绪, 李炜, 李瑞杰, 等. 清热祛风活血止痛法治疗偏头痛 50 例临床研究 [J]. 河北中医, 2013, 35(1): 16-17.
- [17] 曾广权. 川芎止痛汤治疗偏头痛 25 例 [J]. 临床和实验医学杂志, 2006, 5(10): 1621.
- [18] 张为风, 卢宏明, 杨佃会. 从证素辨识偏头痛探赜 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(11): 2731-2732.
- [19] 刘静, 郭珍, 李蕾, 等. 杨秀清从风热论治偏头痛的经验 [J]. 现代中医药, 2008, 28(1): 3-5.
- [20] 吴玉斌. 头痛从风论治的理论研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2014.