

## 乙哌立松联合艾司西酞普兰对伴抑郁和(或)焦虑紧张型头痛的临床疗效

石炎川<sup>a</sup>, 杨妙雄<sup>a</sup>, 郭婷辉<sup>a</sup>, 黄小红<sup>b\*</sup>

(福建医科大学附属漳州市医院 a. 神经内科; b. 药学部, 福建 漳州 363000)

**【摘要】 目的:**探讨乙哌立松联合艾司西酞普兰对伴抑郁和(或)焦虑的紧张型头痛(tension-type headache, TTH)的有效性及安全性。**方法:**选取2014年1月至2017年12月在福建医科大学附属漳州市医院神经内科门诊就诊的伴抑郁和(或)焦虑TTH患者606例作为研究对象,按照随机数字表法随机分为单药组(艾司西酞普兰治疗)285例和联合组(乙哌立松联合艾司西酞普兰治疗)321例。治疗8周,用疼痛视觉模拟评分(VAS)卡尺、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评定疗效和安全性。**结果:**单药组及联合组患者同组内治疗前后的VAS、HAMD、HAMA评分比较,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );治疗8周后,联合组的VAS、HAMD、HAMA评分与单药组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。**结论:**乙哌立松联合艾司西酞普兰对伴抑郁和(或)焦虑状态的TTH疗效显著,在改善头痛和抑郁、焦虑情绪方面的疗效均优于单用艾司西酞普兰治疗,耐受性好,无明显不良反应。

**【关键词】**紧张型头痛;乙哌立松;艾司西酞普兰

**【中图分类号】**R741

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1672-3384(2018)06-0078-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.019

## Clinical efficacy of eperisone combined with escitalopram in treating tension-type headache with depression and anxiety

SHI Yan-chuan<sup>a</sup>, YANG Miao-xiong<sup>a</sup>, GUO Ting-hui<sup>a</sup>, HUANG Xiao-hong<sup>b\*</sup>

(a. Department of Neurology; b. Department of Pharmacy, Zhangzhou Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fujian Zhangzhou 363000, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the efficacy and safety of eperisone in combination with escitalopram for the treatment of tension-type headache (TTH) with depression and/or anxiety. **Methods:** Six hundreds and six patients of TTH with depression and/or anxiety were enrolled from a department of neurology, Zhangzhou Hospital Affiliated to Fujian Medical University from January 2014 to December 2017, and randomly divided into single drug group with 185 cases (escitalopram treatment) and combined group with 321 cases (eperisone combined with escitalopram treatment). After 8 weeks, the pain visual analogue scale (VAS) caliper, Hamilton depression rating scale (HAMD) and Hamilton anxiety scale (HAMA) were used to evaluate the curative efficacy and safety. **Results:** After treatment, the VAS, HAMD, and HAMA scores of both single drug group and combined group were significantly higher than those before ( $P < 0.01$ ); there was statistical significant difference of VAS, HAMD and HAMA score between the combined group and the single drug group after treatment ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Eperisone combined with escitalopram was valid and safe in the treatment of TTH with depression and/or anxiety, and was better than escitalopram single treatment. The research did not show obvious adverse reactions in the combined treatment group.

**【Key words】** tension-type headache; eperisone; escitalopram

近年来紧张型头痛(TTH)发病率呈现明显的上升趋势<sup>[1]</sup>。在我国18~65岁人群中,原发性头痛发病率为23.8%,其中最为常见的为TTH。患者常因头痛导致工作、学习效率降低,甚至严重影响

日常生活,导致患者出现焦虑、抑郁情绪,反过来进一步加重头痛症状,形成恶性循环。对TTH伴焦虑和(或)抑郁的治疗能够很大程度改善患者生活质量,减轻疾病负担。乙哌立松临床效果已经确

[收稿日期] 2018-02-26

[作者简介] 石炎川,男,副主任医师;研究方向:神经变性疾病;Tel: 13599685866; E-mail: shiyanchuan8966@163.com

[通讯作者] \*黄小红,女,副主任药师;研究方向:医院药学、临床药理学;Tel: 13860896656; E-mail: hxhsch@126.com

切,联合其他药物是否有更好的疗效还存在争议,本研究就艾司西酞普兰联合乙哌立松对伴有抑郁和(或)焦虑 TTH 的临床疗效报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

经漳州市医院伦理委员会批准,本研究选取2014年1月至2017年12月在福建医科大学附属漳州市医院神经内科门诊就诊的紧张型头痛患者606例为研究对象。入组标准:①所有患者均符合2004年《国际头痛学会分类修订版(ICH2 II)》的诊断标准;②汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分 $>8$ 分和(或)汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分 $>7$ 分,所有患者均经体格检查、头颅CT或磁共振成像(MRI)、颅多普勒超声(TCD)、脑电图等排除器质性疾病引起的头痛;③对本研究知情同意。排除标准:①高血压;②脑血管病;③颅内压异常;④颈部病变等所致的头痛。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组方法** 经计算机随机数字生成器产生随机序列号,纳入研究的606例患者随机分配到单药组285例(艾司西酞普兰治疗)和联合组321例(乙哌立松联合艾司西酞普兰治疗)。

**1.2.2 治疗方法** 单药组给予草酸艾司西酞普兰10 mg,每日晨间1次口服(厂家:西安杨森制药有限公司,国药准字:J20150119,规格:10 mg)。联合组在给予草酸艾司西酞普兰基础上(用法同单药组),每日3餐后口服乙哌立松50 mg(厂家:湖南亚大制药有限公司,国药准字:H20020170,规格:50mg)。两组患者治疗时间均为8周,治疗期间两组患者均不合用其他抗抑郁、止痛和非甾体类抗炎药物。治疗前及治疗8周末由专人分别观察记录,并根据量表进行评分。

**1.2.3 观察指标** ①头痛发作程度采用疼痛视觉模拟评分(VAS)卡尺:不痛为0分,极度疼痛为10分,轻度疼痛为1~3分,中度疼痛为4~6分,重度疼痛为7~9分,由患者把疼痛级别圈在相应的数字上。②HAMD及HAMA评分:HAMD $>8$ 分为抑郁状态,HAMA $>7$ 分为焦虑状态。③详细记录药物不良反应。

**1.2.4 统计学方法** 采用SPSS 16.0统计学软件进行数据分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )

描述,组间比较使用两独立样本 $t$ 检验;计数资料使用率或者构成比进行描述,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

单药组中男性106人,女性179人,平均年龄( $33.56 \pm 12.28$ )岁,病程为( $4.16 \pm 2.61$ )年,VAS基线评分( $6.38 \pm 1.26$ )分,HAMD基线评分( $15.23 \pm 2.73$ )分,HAMA基线评分( $13.33 \pm 2.35$ )分;联合组中男性138人,女性183人,平均年龄( $35.23 \pm 12.88$ )岁,病程为( $4.63 \pm 2.79$ )年,VAS基线评分( $6.51 \pm 1.21$ )分,HAMD基线评分( $15.39 \pm 2.66$ )分,HAMA基线评分( $13.61 \pm 2.32$ )分。单药组和联合组的患者在年龄、病程、性别,VAS、HAMD与HAMA基线评分等方面的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 两组患者治疗前后VAS、HAMD与HAMA量表评分比较

单药组及联合组患者同组内治疗前后的VAS、HAMD、HAMA评分比较,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。联合组治疗前VAS、HAMD、HAMA评分与单药组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );在治疗8周后,联合组VAS、HAMD及HAMA评分均明显低于单药组( $P < 0.01$ ),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组患者治疗前后VAS、HAMD与HAMA量表评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

指标	单药组( $n=285$ )		联合组( $n=321$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
VAS	$6.38 \pm 0.26$	$3.36 \pm 0.88^a$	$6.51 \pm 1.21$	$2.02 \pm 0.85^{ac}$
HAMD	$15.23 \pm 0.73$	$7.33 \pm 1.56^a$	$15.39 \pm 2.66$	$4.12 \pm 1.03^{ab}$
HAMA	$13.33 \pm 2.35$	$6.95 \pm 1.53^a$	$13.61 \pm 2.32$	$4.23 \pm 1.52^{ab}$

注:<sup>a</sup>与本组治疗前比较, $P < 0.01$ ;<sup>b</sup>与单药组比较, $P < 0.05$ ;<sup>c</sup> $P < 0.01$

### 2.3 两组患者出现不良反应的情况

两组患者在治疗期间均未出现严重的不良反应。单药组和联合组出现短暂的恶心、腹胀胃肠症状分别为16例(5.6%)和17例(5.3%);轻度嗜睡、疲惫分别为12例(4.2%)和14例(4.4%)。

### 3 讨论

TTH是临床最常见的头痛类型,流行病学统计数据表明<sup>[2]</sup>,成年人TTH终生患病率高达46%,女性多于男性,患者常伴有抑郁、焦虑情绪。TTH影响到了全球的0.5%~4.8%人口的生活和工作。TTH发病机制可能与多种因素有关,包括心理因素、中枢痛觉超敏、颅周肌肉收缩和肌筋膜炎及神经递质因素等<sup>[2-5]</sup>。临床观察资料发现抗焦虑、抗抑郁药对于TTH治疗均有效,尤其对于伴有焦虑、抑郁的TTH患者疗效更佳。本研究结果显示,艾司西酞普兰治疗TTH有效,艾司西酞普兰联合乙哌立松对伴有抑郁和(或)焦虑状态的TTH疗效显著,在改善头痛和抑郁、焦虑情绪方面疗效均优于单用艾司西酞普兰治疗。两组患者对于药物均有良好的耐受性,在治疗期间均未出现严重的不良反应。

乙哌立松临床上广泛应用于肌肉松弛,属于中枢性肌松剂,其药理作用广泛,对肌梭传入纤维 $\alpha$ 有抑制作用,同时对于 $\gamma$ -运动神经元自发反射和脊髓内多突触反射拮抗运动有关的中间神经元也有明显的抑制作用,临床上能起到缓解骨骼肌紧张状态的作用,还能提高肌肉疼痛阈值;通过阻抗钙离子直接作用于血管平滑肌,扩张血管,增加血流量,从而促进局部疼痛物质吸收,起到缓解疼痛的作用。乙哌立松药物说明书没有将TTH作为适应证,但其可改善颈肩综合征、肩周炎、腰腿痛等疾病的肌紧张状态,TTH患者常伴有颈枕部肌肉疼痛,查体可发现其紧张度增加、压痛阈值降低,因此从理论上讲,松弛颈枕肌肉紧张度和纠正中枢神经系统中间神经元的功能失调应该有助于缓解症状,目前临床上也常将其作为TTH急性期的首选治疗药物之一。研究表明<sup>[6]</sup>,中枢神经传导通路的敏感化和痛觉抑制通路的功能障碍,在TTH尤其是慢性TTH的发生发展中有重要作用;头痛的发生还跟遗传、环境以及社会心理因素有关。

国内有关于盐酸乙哌立松与舍曲林联合治疗慢性紧张型头痛的报道,有效率达92.50%<sup>[7]</sup>;另有类似报道其治疗有效率达94.12%<sup>[8]</sup>。有研究指出<sup>[9]</sup>,大多抗精神类药物如黛力新、阿米替林等药物对于TTH患者头痛症状的改善有明显的效果,其原因主要是TTH患者与情感障碍患者的发病机制在某些方面存在一定的相似性。艾司西酞普兰和舍曲

林均为SSRI类药物,两者作用机制相似,临床上广泛用于治疗焦虑、抑郁状态,通过抑制5-HT再摄取,增加5-HT含量而发挥抗抑郁、抗焦虑的双重作用,从而改善头痛症状。研究发现<sup>[10]</sup>,艾司西酞普兰能有效改善抑郁患者的睡眠质量和抑郁状态,提高患者的生活质量。该药物在TTH患者中能改善患者焦虑抑郁状态,阻断焦虑抑郁和头痛之间的恶性循环,同时能改善大多数TTH的睡眠障碍,起到良好的临床疗效。本研究证实艾司西酞普兰可以有效缓解TTH的头痛症状,联合应用乙哌立松治疗临床疗效更加显著,有服药方便、不良反应少、依从性好等优点,是值得临床推广的一种较好的治疗TTH的方法。

偏头痛的治疗固然重要,但预防也同样重要,约38%的患者因中到重度头痛严重影响到生活质量,需考虑预防治疗<sup>[11]</sup>。经皮眶上神经刺激(transcutaneous supraorbital nerve stimulation, tSNS)属无创性技术。研究显示<sup>[12]</sup>:tSNS治疗组偏头痛发作的平均天数显著减少,50%反应率(每个月头痛天数减少 $\geq 50\%$ )为38.2%。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)通过去极化或超极化的方式调节大脑皮质的兴奋性,理论上可用于偏头痛预防。一项随机对照研究证实兴奋性rTMS刺激运动皮质对偏头痛预防安全有效<sup>[13]</sup>。偏头痛的治疗应该治疗与预防齐头并进,以达到提高临床疗效、改善患者生活质量的目的。

### 【参考文献】

- [1] 何丽萍,栗兵霞,吕燕,等.紧张性头痛患者的负性情绪调查[J].中西医结合心脑血管病杂志,2010,8(2):252-253.
- [2] Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide[J]. Cephalgia, 2007, 27(3):193-210.
- [3] 唐太峰.盐酸乙哌立松联合曲舍林治疗慢性紧张型头痛疗效[J].贵州医科大学学报,2016,41(9):1082-1084.
- [4] Palaciosceña M, Fernándezmuñoz J J, Castaldo M, et al. The association of headache frequency with pain interference and the burden of disease is mediated by depression and sleep quality, but not anxiety, in chronic tension type headache[J]. J Headache Pain, 2017, 18(1):19.

(下转第85页)

- 损伤的临床疗效[J].贵州医科大学学报, 2017, 42(8):983-986.
- [6] 王枫涛,江成平.神经节苷脂对新生儿缺血缺氧性脑病的疗效及对血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 及白介素-6的影响[J].神经损伤与功能重建, 2015, 10(4):283-285.
- [7] 罗秀玲,戴欣钰,冯艳琴.单唾液酸四己糖神经节苷脂钠穴位注射联合针刺对新生儿缺血缺氧性脑病 RCBF 及 CK-BB 的影响[J].中国中医急症, 2016, 25(3):400-402.
- [8] 王文广,王斌,胡颖杰,等.MRI 与 CT 对新生儿缺血缺氧性脑病诊断价值的分析[J].中国妇幼保健, 2015, 4(28):639-641.
- [9] Burd I, Welling J, Kannan G, et al.Excitotoxicity as a Common Mechanism for Fetal Neuronal Injury with Hypoxia and Intrauterine Inflammation[J].Adv Pharmacol, 2016(76):85-101.
- [10] Sosunov S A, Ameer X, Niatsetskeya Z V, et al.Isoflurane anesthesia initiated at the onset of reperfusion attenuates oxidative and hypoxic-ischemic brain injury[J].Plos One, 2015, 10(3):e0120456.
- [11] 朱骏,赵建华.神经节苷脂联合神经生长因子对小儿脑损伤患者神经行为功能及临床疗效的影响[J].临床和实验医学杂志, 2017, 16(1):82-85.
- [12] Xiong M, Li J, Ma S M, et al.Effects of hypothermia on oligodendrocyte precursor cell proliferation, differentiation and maturation following hypoxia ischemia in vivo and in vitro[J].Exp Neurol, 2013(247):720-729.
- [13] 朱娟,沙米村,乔继冰,等.高压氧对缺血缺氧性脑病新生儿 IL-1p,IL-6,TNF- $\alpha$ 、Hcy、hs-CRP 及其远期预后的影响[J].广东医学, 2016, 37(20):3092-3094.
- [14] 唐国红,雷克竞.鼠神经生长因子联合神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床观察[J].中国药房, 2017, 28(17):2384-2388.
- [15] Massaro A N, Jeromin A, Kadom N, et al.Serum biomarkers of MRI brain injury in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with whole-body hypothermia: a pilot study[J].Pediatr Crit Care Med, 2013, 14(3):310-317.
- [16] 陈小娟,冯茂露,梁煜潮.促红细胞生成素联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的效果[J].广东医学, 2017, 38(05):784-785, 789.
- [17] 张春晖,陆春梅,胡姿平.促红细胞生成素及神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效比较[J].实用临床医学, 2014, 15(10):76-79.

# (上接第 80 页)

- [5] Jeanetta C R, Rachel E D, Todd A S.Tension-type headache and sleep[J].Curr Neurol Neurosci Rep, 2015, 15(6):250-253.
- [6] Rossi P, Vollono C, Valeriani M, et al.The contribution of clinical neurophysiology to the comprehensive of the tension-type headache machanisms [J]. Clin Neurophysiol, 2011, 122 (6): 1075-1085.
- [7] 张金环,吕燕利,侯新平.盐酸乙哌立松联合舍曲林治疗慢性紧张型头痛疗效及安全性观察[J].世界最新医学信息文摘, 2017, 17(4):113-114.
- [8] 张磊.盐酸舍曲林联合乙哌立松治疗慢性紧张型头痛的临床疗效及安全性分析[J].北方药学, 2017, 14(7):132-133.
- [9] 李志强,张建平,赵明,等.乙哌立松联合都梁软胶囊治疗慢性紧张型头痛 50 例疗效分析[J].中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(14):33-34.
- [10] 邱慧敏,寇国桢,魏明燕,等.艾司西酞普兰结合心理干预对围绝经患者生活质量的影响分析[J].国际精神病学杂志, 2017, 44(4):704-707.
- [11] Yu S, Liu R, Zhao G, et al.The prevalence and burden of primary headaches in China:a population-based door-to-door survey [J]. Headache, 2012, 52(4):582-591.
- [12] Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, et al.Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator:a randomized controlled trial[J].Neurology, 2013, 80(8):697-704.
- [13] Misra U K, Kalita J, Bhoi S K.High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis:a randomized, placebo-controlled study[J].J Neurol, 2013, 260(11):2793-2801.