

四物汤加减治疗原发性血管性头痛的临床与实验研究

周超凡 于智敏 张静楷 中国中医研究院基础理论研究所
来艳芳 中国北京丰台区卫生局科教科

头痛很难下一个明确的定义，就部位而言，一般指头部上半部白眼眶以上至枕下区的疼痛。然而，根据《最新国际头痛学会头面部分类法》，则将头面痛合并分类：如颅神经痛、神经干痛、传入性痛等13大类，128小类，如偏头痛、紧张性头痛、与血管有关的头痛等等。然而以原发性血管性头痛（又称为偏头痛）为最常见，也是国内外研究的重点。据上海医科大学《实用内科学》第8版称，原发性血管性头痛一般人群中发病率为5%，据国内外流行病学调查，中国的原发性血管性头痛患病率为985.2/10万。原发性血管性头痛以20~40岁为发病高峰，40岁后逐渐减少。然而，40岁后，其他性质头痛的发病率则大大增加。

作者近10年来一直潜心于头面痛，特别是原发性血管性头痛的研究，现将有关研究情况报告如下：

1 原发性血管性头痛的发病特点：

- 1.1 原发性血管性头痛发作时以一侧头部出现突发性疼痛并伴有头皮血管跳动为特征，同时伴有恶心、呕吐等症状。本病发作时难以忍受，缓解后宛如常人，是一种常见病、多发病。
- 1.2 原发性血管性头痛在知识分子中发病率高，一般人群中发病率低；在女性中发病率高，在男性中发病率低。（男：女=1：3.5）
- 1.3 女性患者多在月经来潮前期发作，在妊娠期、哺乳期几乎不发作。
- 1.4 本病有一定的遗传倾向，以母女遗传较多，母子遗传较少。

2 原发性血管性头痛的发病机理：

- 2.1 现代医学观点：现代医学对本病的发病有二大假说，即血管原性机能假说和神经原性假说。由此对人体内的5-羟色胺、内啡肽、P物质、局部脑血流等诸多因素有所探讨，治疗也围绕着这些进行，主要药物有5-羟色胺拮抗剂、麦角胺类制剂、 β -受体阻滞剂、血小板凝集剂、钙离子拮抗剂以及糖皮质激素等。目前尤对于钙离子拮抗剂作为预防药物较为关注，但仍存在疗效不佳、治愈率低、复发率高的问题。
- 2.2 中国医学观点：中医认为，本病多由于风、火、痰、瘀、虚等多种原因导致。风寒、风热、瘀血、痰湿、肝肾阴虚等导致的“不通则痛”是其立论依据，治疗上也就多从疏风散寒、疏风清热、化痰除

湿、活血化瘀、滋补肝肾等途径入手，辨证论治，可以取得较好疗效。

3 原发性血管性头痛的临床研究:

3.1 原发性血管性头痛的临床观察:

3.1.1 临床观察:

近10年来,我们在临床上应用本方治疗原发性血管性头痛2000多例,随机抽取临床资料完整的100例进行总结.100例患者均为1985~1995年门诊患者,其中男性28例,女性72例,年龄最小的16岁,最大的69岁;病程最短的2个月,最长的60年;有家族史者42例,其中女性35例,占83.3%.中医辨证分型血瘀型29例,血虚型28例,风寒型22例,阳亢型11例,痰湿型10例。

3.1.2 原发性血管性头痛的诊断标准:

参考中华人民共和国国家中医药管理局医政司脑病急症协作组制订的《头风急证诊疗规范》(试行)进行诊断。

- 1) 主症: 反复发作性头痛, 病程在6个月以上或至少有5次发作;
 - (1) 疼痛部位多在头部一侧额、颞、前额、巅顶, 或左或右, 辗转发作, 或呈全头痛;
 - (2) 疼痛的性质多为跳痛、刺痛、昏痛、隐痛、钝痛或头痛如裂;
 - (3) 头痛每次发作或持续数分钟、数小时、数天, 也有持续数天以上者, 可自行缓解;
- 2) 急性或亚急性起病, 起止无常;
- 3) 病发可有诱因, 未发前常有先兆症状;
- 4) 经神经系统检查及理化CT、MRI、DSA检查可以排除颅脑外伤与脑内器质性病变引起者;
- 5) 具有主症(1)、(2)、(3)及2)、4)项, 再结合第3)项即可确诊。

3.1.3 原发性血管性头痛的辨证标准:

- 1) 风寒阻络, 气滞血瘀型: 头痛目眩, 眼眶疼痛, 四肢发凉, 并以眶上、眶后、额部、颞部为主, 部分患者也有巅顶、后枕跳痛或抽痛, 甚至恶心呕吐, 口不渴, 颈项不利, 累及后背, 舌质淡红, 苔薄白, 脉弦紧。
- 2) 当风寒阻络, 兼有气滞血瘀时, 还可见头痛如针刺, 疼痛固定不移, 两肋胀痛, 或左或右, 妇女月经不调, 或有血块, 伴腹痛, 舌质紫暗, 或有瘀斑瘀点, 脉弦涩或细涩。

3.2 原发性血管性头痛的治疗方法:

3.2.1 基本药物组成: 当归 白芍 川芎 地黄 白芷 香附 延胡索

方意分析：四物汤虽然是一首补血名方，但我们在临床上体会，本方也是治疗原发性血管性头痛的重要方剂，药理学研究表明，本方具有镇痛，镇静，改善血液循环，促进造血，抗组织胺，增加耐缺氧能力，改善微循环，抑制血小板凝集，降低全血浓度的做用。其单味药川芎是治疗头痛的要药，其味薄气雄，性最疏通，能行血中之气，引诸药上行头目，直达病所，可为引经报使药；其含有的挥发油，阿魏酸，川芎嗪，川芎内酯等，有镇静，解痉，扩血管的做用；白芍养血柔肝，缓急止痛，其主要成分芍药甙对中枢神经的不同部位都有抑制作用；当归养血活血，其挥发油正丁烯内酯，香柠檬内酯等具有增加外周血流量，降低血管阻力，降低血小板凝集，解痉，扩血管等作用；熟地养血活血，其主要成分梓醇类物质能作用于中枢神经系统，具有显著的镇静作用，此外，还能促进红细胞，血小板的恢复，有显著的生血作用。白芷去风散寒，止痛，有效成分能兴奋血管运动中枢，调节血管舒缩功能；延胡索活血行气止痛，延胡索乙素能镇静，镇痛，安定；香附理气止痛，还具有中枢镇静和止痛作用。有了这些传统中药理论和现代药理学基础故能取得较好疗效。

3. 2. 2 加减法：原发性血管性头痛或痛于头部两侧，或痛于巅顶，或痛于前额，或痛于后脑连颈项部，部位不同，所属经络也就不同，临床用药就有不同的加减法。

- 1) 根据疼痛部位加减：痛于前额，或连及眉棱骨者，重用白芷；痛于两侧，加入柴胡、龙胆草或黄芩；痛于巅顶，加入防风、藁本；痛于颞部连眼眶处，重用川芎，加入蔓荆子；痛于后脑连及颈项处，加入葛根、羌活；痛连齿龈，甚则面部肌肉抽搐痉挛者，加入蝉蜕、石膏；鼻渊头痛，痛连目系者，加入细辛、辛夷、鹅不食草；
- 2) 辨证论治加减用药：风寒头痛，疼痛连及项背，畏风怕寒，遇风寒加重者，加入荆芥，防风；风热头痛，头痛而胀，甚则头痛欲裂，兼有发热恶风，面红目赤，口渴欲饮，加入薄荷，栀子，金银花，菊花；风湿头痛，头痛如裹，肢体困倦；纳呆胸闷者，加入羌活，清半夏，威灵仙；肝阳上亢，头痛而眩晕，心烦易怒，烦劳或恼怒时加重者，加入天麻，钩藤，生石决明；肝火上扰，头胀痛而烦躁易怒，目赤肿痛，耳鸣或耳聋，加入夏枯草，龙胆草，决明子；肝郁气滞，头部胀痛不舒，或流窜作痛者，加入柴胡，香附，郁金；痰浊上犯，头昏如裹，呕吐痰涎，胸腔滞闷，加入清半夏，陈皮，茯苓；瘀血阻络

者，加入桃仁，红花，乳香，没药；肝寒犯胃，头部抽痛，干呕，吐涎沫，胸脘满闷，吞酸嘈杂，加入吴茱萸，干姜，厚朴，砂仁；肝肾阴虚，头部隐痛或空痛，面色憔悴，咽喉干痛，潮热盗汗，五心烦热，眼目干涩，腰膝酸软，男子遗精，女子梦交者，加入女贞子，旱莲草，熟地，山萸肉；气血虚弱，头痛绵绵，神疲乏力，心悸怔忡，面色苍白，加入党参，黄芪，熟地；久病入络，一身尽痛，兼有关节疼痛者，加入全蝎，蜈蚣；

- 3) 根据临床症状加减用药：恶心呕吐者，加入清半夏；食欲不振者，加入鸡内金；腹泻加入白扁豆，薏米；羞明怕光，加入夏枯草，密蒙花；头皮触痛，加入香附；高血压，眩晕，加入天麻，钩藤；晕厥加入天南星，葛根；失眠加入酸枣仁，夜交藤；忧郁加入香附，合欢皮；抽搐加入全蝎，蜈蚣；月经不调，痛经，加入乌药，琥珀；月经不调，闭经，加入仙茅，仙灵脾；经血色淡，量多，加入黄芪，党参，白术；血块多者加入三棱，莪术；带下量多者，加入薏米，党参，白术；带下腥臭者加入黄柏，苦参，椿皮；月经期水肿者，加入益母草，茯苓，泽泻；情绪激动，心烦，加入莲子心，栀子；心火旺盛，加入黄连；相火旺动，加入黄柏，知母；暑热烦闷，加入莲子心，薄荷；颈椎不适，加入葛根，羌活；脑电图有改变者，加入天麻，钩藤，全蝎；脑血流量减少者，加入葛根，羌活，制天南星；鼻渊头痛，加入辛夷，鹅不食草；

3.3 疗效评定方法：

3.3.1 采用计分法：从疼痛的程度、持续时间，发作频度的情况计分；

3.3.2 疼痛程度分级：头痛程度的分级是由头痛的程度，每月发作次数，每次发作的持续时间三个指标来综和评定的，但由于到了具体患者身上，各项指标的改变不一样，但是，凡积分在3分以内（含3分）的，为轻度；积分在3-6分（含6分）的为中度；积分在6分以上的为重度。

- 1) 轻度：疼痛可以忍受，但不影响活动者 1分。
一个月内发作1-2次者 1分；
每次发作时间在1小时（含1小时）之内者， 1分。
- 2) 中度：疼痛较重，不易忍受，但不必停止活动者， 2分；
一个月内发作3-4次者， 2分；
每次发作时间在1-2小时（含2小时）者， 2分；

- 3) 重度: 疼痛剧烈, 影响饮食, 睡眠, 需要卧床休息者, 部分患者伴有恶心, 呕吐, 心慌等症状, 不能参加活动者, 3分;
一个月以内发做5次以上者, 3分;
每次发做时间持续2个小时以上者, 3分。

3.4 疗效判定标准:

原发性血管性头痛为复发性头痛, 多种因素都可以引起复发, 其疗效判定标准和其他头痛应有所区别, 根据原发性血管性头痛的临床特点, 制定本病的疗效判断标准如下:

- 3.4.1 临床治愈: 头痛消失, 停药三个月以上未复发者;
3.4.2 显效: 头痛减轻, 从重度转为中度或从中度转到轻度者, 积分均减1分; 每次发做次数从5次以上减到3次或从3次减到2次者, 积分均减1分; 每次发做次数从3小时以上减到3小时以内, 或从3小时减到1小时者, 积分均减1分;
3.4.3 无效: 头痛程度, 发做次数, 持续时间无明显改善, 积分总数减少不满3分, 甚至加重者, 为无效;

** 注: 1) 凡总积分在3分以内者为轻度; 3-6分(含6分)为中度; 6分以上为重度;
2) 显效的总积分必需减少6分(含6分)以上方为显效;
有效的总积分必需减少3分(含3分)以上方为有效。

3.5 治疗结果:

显效55例, 占55%; 有效39例, 占39%; 无效6例, 占6%; 总有效率为94%。在经治的5种症型中, 以血瘀, 血虚型效果最好, 以下依次是风寒, 阳亢, 痰湿。

4 实验研究:

根据原发型血管型头痛的临床表现, 我们对四物汤加减基本方做了药效学研究, 选择了本方对小鼠的镇痛, 镇静, 改善小鼠软脑膜微循环作用和对麻醉犬脑血流量, 脑血管阻力, 血压, 心率, 心电图影响等实验, 以证明其药效。

- 4.1 本方对小鼠醋酸扭体反应有明显的的作用, 可使扭体反应次数明显减少, 证明有明显的镇痛作用 ($p < 0.001$)。
4.2 本方对辐射热源引起的大鼠尾部疼痛有明显的镇痛作用; ($p < 0.001$)
4.3 本方能明显抑制小鼠自发活动, 各给药组均有明显的镇静作用, ($p < 0.001$)
4.4 本方与异戊巴比妥钠有协同作用, 能延长异戊巴比妥钠的睡眠时间。 ($p < 0.001$)

- 4.5 本方对小鼠软脑膜微循环有明显作用，可改善小鼠软脑膜微循环，各给药组均能使小鼠软脑膜毛细血管网交点作用增强加；(p<0.001)
- 4.6 本方能明显增加麻醉犬脑血流量，明显降低脑血管阻力，大剂量组能明显降低血压，减慢心率，各给药组对心电图均无明显影响。

综合上述实验结果，本方有明显的镇静，镇痛，改善小鼠软脑膜微循环，明显增加麻醉犬脑血流量，降低脑血管阻力的作用。同时，也有降低血压和减慢心率的作用。以上结果为临床应用取得较好疗效提供了药效学根据。

另外，经过对本方进行急性毒性试验，长期毒性试验，各剂量组的各项检测指标均无异常改变。表明本方在临床应用时有较大的安全性。

5 小 结

本文对四物汤加减方治疗原发性血管性头痛的临床应用做了广泛的研究，发现四物汤在原发性血管性头痛的治疗上有较高的疗效，特别是通过加减法，可以治疗各种类型的头痛。在此基础上，我们对本方进行了实验研究，动物实验表明，本方具有较好的镇静，镇痛，改善血液循环，松弛血管，降低血压，增加脑血流量，降低脑血管阻力，增加耐缺氧能力，改善微循环，抑制血小板凝集，降低全血浓度的作用，另外，还有促进造血，抗组织胺，抗炎等作用。由此可以看出，本方具有较好的临床疗效和广泛的开发应用前景加强对本方的药效学，制剂学等基础医药学方面的研究，进而开发出一种新的，治疗原发性血管性头痛的药物，则是我们目前正在深入研究探讨的问题。