

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

宁晓明¹, 邓惠慧¹, 康成¹, 高庆春² [1. 广东医科大学附属第三医院(佛山市顺德区龙江医院)神经内科, 广东佛山 528318; 2. 广州医科大学附属第二医院神经内科, 广东广州 510260]

摘要: **目的** 观察度洛西汀联合托吡酯治疗慢性偏头痛伴焦虑抑郁的临床疗效。**方法** 70例慢性偏头痛伴焦虑抑郁患者随机分为治疗组和对照组, 均予氟桂利嗪胶囊、托吡酯治疗12周, 治疗组加用度洛西汀。比较两组头痛程度、持续时间、每月发生频率、偏头痛残疾程度评估问卷(MIDAS)、头痛影响测定量表-6(HIT-6)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分、疗效。**结果** 治疗组头痛程度、持续时间和每月发作频率、MIDAS、HIT-6、HAMA、HAMD、PSQI评分均低于对照组, 而疗效优于对照组($P<0.05$)。**结论** 度洛西汀联合托吡酯治疗慢性偏头痛伴焦虑抑郁有显著疗效, 明显提高患者的生活质量。

关键词: 度洛西汀; 托吡酯; 慢性偏头痛; 焦虑; 抑郁

中图分类号: R 747.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)03-0361-04

Therapeutic effect of duloxetine and topiramate on chronic migraine with anxiety and depression

NING Xiao-ming¹, DENG Hui-hui¹, KANG Cheng¹, GAO Qing-chun² (1. Department of Neurology, Third Affiliated Hospital of Guangdong Medical University & Longjiang Hospital of Shunde District, Foshan 528318, China; 2. Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Medical University, Guangzhou 510260, China)

Abstract: **Objective** To observe the therapeutic effects of duloxetine and topiramate on chronic migraine with anxiety and depression. **Methods** Seventy patients with chronic migraine with anxiety and depression were treated with flunarizine and topiramate with (treatment group) or without (control group) duloxetine for 12 weeks. Clinical efficacy, degree, duration and frequency of migraine, MIDAS, HIT-6, Hamilton anxiety scale (HAMA), Hamilton depression rating scale (HAMD), and Pittsburgh sleep quality index (PSQI) were compared between two groups. **Results** Compared with control group, degree, duration and frequency of migraine, MIDAS, HIT-6, HAMA, HAMD, and PSQI were lower, while clinical efficacy was better in treatment group ($P<0.05$). **Conclusion** Combined duloxetine and topiramate are effective for chronic migraine with anxiety and depression by improving quality of life.

Key words: duloxetine; topiramate; chronic migraine; anxiety; depression

偏头痛是神经系统常见病、多发病,尤其是偏头痛慢性化,多伴随焦虑、抑郁和睡眠障碍^[1],并引起恶性循环,造成患者精神心理较大的负担。鉴于偏头痛的发病机理尚未明确,目前无特异治疗,笔者使用度洛西汀联合托吡酯治疗慢性偏头痛伴焦虑抑郁患者,取得满意的疗效,现报道如下:

1 资料和方法

1.1 病例与分组

根据国际头痛分类的偏头痛诊断标准^[2]和下列入排标准选取在我院神经内科门诊2017年1月至2019年10月首次诊断为慢性偏头痛患者。纳入标准:(1)年龄 >18 岁;(2)病程 >3 个月,头痛 ≥ 15 d;(3)至少有5次发作符合无先兆偏头痛的诊断标准;(4)符合无先兆偏头痛的疼痛及伴随症状标准;(5)签署知情同意书。排除标准:(1)头部有占位病变或脑血管畸形;(2)药物过敏;(3)孕妇或哺乳期患者;(4)药源性头痛;(5)精神障碍;(6)存在器质性病变或肝肾功能障碍。入选70例,随机分为对照组和治疗组,每组35例。对照组男10例,女25例;年龄22~60岁,平均 (39.5 ± 11.2) 岁;平均病程 (40.6 ± 15.5) 周;教育程度:初中文化20例,高中以上文化15例;有家族史12例。治疗组男8例,女27例;年龄20~60岁,平均 $(38.6 \pm$

基金项目: 佛山市科技局医学类科技攻关项目(No.2018A B002283)

收稿日期: 2019-12-23; 修订日期: 2020-03-05

作者简介: 宁晓明(1979-),男,本科,副主任医师

10.8)岁;平均病程(41.8 ± 16.6)周;教育程度:初中文化21例,高中以上文化14例;有家族史的10例。两组患者的性别、年龄、病程、教育程度和家族史方面的差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究得到广东医科大学附属第三医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 用药方法 对照组:给予盐酸氟桂利嗪胶囊(西比灵,西安杨森制药有限公司)5 mg 每晚1次;托吡酯片(妥泰,西安杨森制药有限公司)25 mg, 2次/d。治疗组:在对照组的基础上加用盐酸度洛西汀胶囊(欣百达,美国礼来制药有限公司)60 mg, 1次/d。两组疗程均为12周。两组在头痛发作明显时,临时服用布洛芬或利扎曲普坦。

1.2.2 评价指标和疗效评定标准 治疗前和治疗后第12周末进行偏头痛量表评分,包括MIDAS、HIT-6、头痛持续时间、每月发作频率、HAMA、HAMD、PSQI。头痛程度视觉模拟评分标准:轻度(0~3.5分)、中度(3.6~6.5分)、重度(6.6~10分)。头痛分级标准^[3]:(1)Ⅰ级,无头痛;(2)Ⅱ级:轻度头痛,对日常生活和工作不影响;(3)Ⅲ级:中度头痛,但对日

常生活和工作不影响;(4)Ⅳ级:重度头痛,对日常生活和工作明显影响。治疗12周后根据国际头痛协会2004年制定的疗效评定标准:治愈,头痛症状和伴随症状完全缓解;显效,头痛发作分级下降2级,且伴随症状减轻,或头痛发作频率减少,或头痛发作持续时间下降66.7%;有效,头痛发作分级下降1级,且伴随症状减轻,或头痛发作频率减少,或头痛发作持续时间下降不足66.7%;无效,头痛发作分级下降小于1级,或头痛发作加重,或头痛发作持续时间下降不足33.3%。

1.3 统计学处理

采用SPSS22.0统计软件包,所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间或治疗前后比较采用 t 或配对 t 检验,单向有序计数资料采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 头痛发作指标

治疗后第12周末,两组头痛程度、持续时间和每月发作频率评分较治疗前下降,且以治疗组更为显著($P < 0.05$),见表1。

表1 两组头痛程度、持续时间和发作频率比较

($\bar{x} \pm s$, $n=35$)

组别	头痛程度/分		持续时间/h		发作次数/(次/月)	
	治疗前	治疗12周	治疗前	治疗12周	治疗前	治疗12周
治疗组	7.7 ± 0.9	3.4 ± 0.7^{ab}	7.5 ± 2.4	2.3 ± 1.2^{ab}	4.8 ± 0.7	1.7 ± 0.5^{ab}
对照组	7.6 ± 0.8	5.1 ± 0.9^a	7.3 ± 2.2	3.8 ± 1.5^a	4.7 ± 0.6	2.8 ± 0.6^a

与同组治疗前比较:^a $P < 0.05$;与同期对照组比较:^b $P < 0.05$

2.2 MIDAS和HIT-6评分

治疗后第12周末,两组MIDAS和HIT-6评分较治疗前下降,且以治疗组更为显著($P < 0.05$),见表2。

2.3 焦虑抑郁评分

治疗后第12周末,两组HAMA、HAMD、PSQI评分较治疗前下降,且以治疗组更为显著($P < 0.05$),见表3。

2.4 头痛分级

治疗12周末,治疗组头痛改善程度优于对照组

($P < 0.05$),见表4。

表2 两组MIDAS和HIT-6比较

($\bar{x} \pm s$, 分, $n=35$)

组别	MIDAS		HIT-6	
	治疗前	治疗12周	治疗前	治疗12周
治疗组	21.3 ± 5.2	6.6 ± 2.8^{ab}	68.7 ± 6.9	40.5 ± 8.5^{ab}
对照组	20.8 ± 5.1	12.2 ± 3.4^a	68.3 ± 6.6	53.2 ± 9.4^a

与同组治疗前比较:^a $P < 0.05$;与同期对照组比较:

^b $P < 0.05$

表3 两组HAMA、HAMD、PSQI指标比较

($\bar{x} \pm s$, 分, $n=35$)

组别	HAMA		HAMD		PSQI	
	治疗前	治疗12周	治疗前	治疗12周	治疗前	治疗12周
治疗组	24.1 ± 8.3	6.6 ± 2.2^{ab}	31.2 ± 8.3	8.3 ± 2.8^{ab}	10.6 ± 3.5	5.2 ± 2.7^{ab}
对照组	23.4 ± 7.8	12.8 ± 3.5^a	30.6 ± 8.1	14.4 ± 3.9^a	9.8 ± 3.4	7.3 ± 3.1^a

与同组治疗前比较:^a $P < 0.05$;与同期对照组比较:^b $P < 0.05$

表4 2组患者头痛分级比较 (例)

组别	n	治疗前				治疗12周			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
治疗组	35	0	7	13	15	9	16	8	2
对照组	35	0	9	12	14	5	13	11	6

治疗12周后两组比较: $P<0.05$

2.5 临床疗效

治疗组临床疗效优于对照组($P<0.05$),见表5。

表5 2组临床疗效比较 (例)

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	35	8	17	7	3	91.4 ^a
对照组	35	4	14	9	8	77.1

与对照组比较^a $P<0.05$

2.6 不良反应

治疗组出现不良反应5例,对照组4例,差异无统计学意义($P>0.05$)。主要表现为轻度头晕、胃肠道反应和疲乏,症状逐渐减轻,且均能接受持续治疗。

3 讨论

偏头痛是神经内科常见的神经血管慢性病,且反复发作,不规范治疗更易造成偏头痛慢性化。我国慢性偏头痛发病率为1%~2%,女性发病率比男性明显高。慢性偏头痛患者常常超过50%时间伴有头痛不适,70%以上的因头痛发作对日常工作和生活造成严重影响,甚至需卧床休息,同时对睡眠质量也有较大的影响,常常伴随各种焦虑抑郁症状。调查显示,在慢性偏头痛患者中,约74%存在抑郁和约80%存在焦虑^[3],临床上可通过各种相关心理量表评估患者的神经心理状况^[4]。抑郁焦虑和失眠是疾病独立危险因素^[5],也是偏头痛发作的重要诱因,从而造成偏头痛慢性化和恶性循环。目前慢性偏头痛的发生机理尚未明确,普遍认为与脑的兴奋性增加、脑血管痉挛、内源性疼痛抑制障碍和三叉神经功能紊乱等有关^[6]。本研究从慢性偏头痛的发生机制入手,针对相关环节联合用药,采用托吡酯和氟桂利嗪治疗的基础上联合度洛西汀治疗慢性偏头痛伴焦虑抑郁及睡眠障碍。

在美国《2012年成人发作性偏头痛药物防治循证指南》和中国《2011年中国偏头痛诊断治疗指南》对偏头痛的预防建议中,托吡酯被列为A级推荐。托吡酯起效快,耐受性好,且不增加体重,可作为偏头痛的预防一线用药。最近在一项关于托吡酯防治偏头痛的系统评价结果显示,托吡酯在减少

头痛发作频率、严重程度、持续时间、发作天数方面均优于丙戊酸钠,在减少头痛发作频率方面优于普萘洛尔,在减少头痛发作频率、持续时间方面与氟桂利嗪的疗效相似^[7]。而国内不少临床实验也指出西比灵联合托吡酯治疗偏头痛效果优于单独使用西比灵^[8]。本研究中两组慢性偏头痛伴焦虑抑郁及睡眠障碍患者均使用小剂量托吡酯治疗,经过12周治疗,两组慢性偏头痛患者头痛发作疼痛程度、发作次数和持续时间均明显减轻和缩短,MIDAS和HIT-6评分较治疗前明显下降,提示托吡酯能有效缓解慢性偏头痛的症状,与文献^[8]结果一致。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,其药理机制:(1)时间依赖阻断电压门钠离子通道,增加GABA介导的氯离子流;(2)阻断兴奋氨基酸的传递,提高电压门钙离子通道能力;(3)抑制扩散性抑制的产生和拓展。

此外,大量研究表明偏头痛、焦虑抑郁及睡眠障碍与5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)的水平密切相关^[9-10],具有共同的生化基础,提高5-HT和NE的水平有助于慢性偏头痛的治疗。度洛西汀为高效的5-HT和NE再摄取的双通道抑制剂,可显著提高脑组织5-HT和NE水平,降低机体对疼痛的敏感性,提高机体对疼痛的耐受力,从而快速缓解头痛、肌痛等躯体症状,同时也改善患者的焦虑抑郁症状。Young等^[11]的研究显示用大剂量度洛西汀预防偏头痛可能对非抑郁症患者有效。本研究结果也表明,经过12周治疗后,治疗组患者的HAMA、HAMD、PSQI评分较对照组显著下降,MIDAS和HIT-6评分减低数值明显大于对照组,头痛的改善程度及临床有效率优于对照组,表明度洛西汀联合托吡酯能有效改善慢性偏头痛的焦虑抑郁症状和睡眠质量,提高患者生活质量。

参考文献:

- [1] PETROVICS-BALOG A, MAJLATH Z, MELINDA L, et al. The effect of psychiatric comorbidities and stress-coping strategies on perceived quality of life in migraine[J]. Ideggyogy Sz, 2019, 72(11-12): 397-404.
- [2] 头面学科组. 中国偏头痛诊断治疗指南[J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(2): 65-68.
- [3] 胡蕊, 宋志领, 张雁, 等. 度洛西汀防治慢性偏头痛伴焦虑抑郁障碍的疗效分析[J]. 河北医药, 2016, 38(21): 3241-3243.
- [4] 张丽华, 朱榆红, 李燕, 等. 用多种神经心理量表测验偏头痛患者神经心理变化[J]. 广东医学, 2008, 29(12): 2024-

- 2026.
- [5] 车雁芳, 蔡春生. 帕金森认知功能障碍评估及危险因素分析[J]. 广东医科大学学报, 2017, 35(2): 112-115.
- [6] SUZUKI N. Mechanism of chronification of migraine [J]. Rinsho Shinkeigaku, 2011, 51(11): 1146.
- [7] 蔡佳, 贺娟, 徐贵丽. 托吡酯防治偏头痛的系统评价[J]. 西南国防医药, 2017, 27(10): 1101-1103.
- [8] 张艺凡. 托吡酯联合西比灵治疗偏头痛的疗效观察[J]. 临床合理用药, 2015, 8(12): 45-46.
- [9] 熊开菊, 王慧. 盐酸度洛西汀治疗偏头痛伴抑郁焦虑症状的效果评价[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(9): 129-133.
- [10] 赵斌, 朱玉媛, 王世凤, 等. 偏头痛患者精神状态异常与血浆5-HT水平的关系[J]. 中国康复, 2010, 25(3): 193-194.
- [11] YOUNG W B, BRADLEY K C, ANJUM, et al. Duloxetine prophylaxis for episodic migraine in person without depression: a prospective study[J]. Headache, 2013, 53(9): 1430-1437.

深圳地区新生儿先天性甲状腺功能减低症的筛查分析

周 逵¹, 李海飞², 李素丽² (1. 北京大学深圳医院, 广东深圳 518036; 2. 南方医科大学深圳附属深圳市妇幼保健院, 广东深圳 518048)

摘要: **目的** 了解深圳地区新生儿先天性甲状腺功能减低症(CH)的筛查情况。**方法** 采用酶免疫荧光分析法筛查深圳地区2016年1月至2019年11月出生的110 284例新生儿血清促甲状腺激素(TSH)水平, 疑似CH者测定血清游离甲状腺素(FT4)和TSH水平。**结果** CH初筛阳性365例(0.33%), 确诊102例(0.09%)。低或巨大体质量儿CH检出率均明显高于正常体质量儿, 早产儿和过期产儿CH检出率也较足月产儿明显升高, 多胎儿CH检出率亦高于单胎儿($P<0.05$)。**结论** 早产儿、低或巨大体质量儿、多胎新生儿应进行CH筛查。

关键词: 先天性甲状腺功能减低症; 新生儿

中图分类号: R 581.2; R 722.11

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)03-0364-03

Neonatal screening of congenital hypothyroidism in Shenzhen city

ZHOU Kui¹, LI Hai-fei², LI Su-li² (1. Shenzhen Hospital of Peking University, Shenzhen 518036, China; 2. Shenzhen Women and Children Hospital, Nanfang Medical University, Shenzhen 518048, China)

Abstract: **Objective** To screen the congenital hypothyroidism (CH) among newborns in Shenzhen city. **Methods** From January 2016 to November 2019, blood level of thyroid stimulating hormone (TSH) was determined by enzyme immuno-fluorescence in 110 284 newborns born in Shenzhen city. Serum levels of free thyroxine (FT4) and TSH were further detected in suspected CH cases. **Results** Of 110 284 neonates, positive screening and definite diagnosis of CH occurred in 365 (0.33%) and 102 (0.09%) cases. Detection rate of CH in low birth weight neonates and macrosomia, premature/postterm neonates, and multiple fetuses was higher than that in normal birth weight, full-term, and single neonates, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** CH screening should be made in premature and low birth weight neonates, macrosomia, and multiple fetuses.

Key words: congenital hypothyroidism; neonate

先天性甲状腺功能减低症(CH)是一种较为常见的新生儿内分泌疾病, 主要是由于某些病因引起的

胚胎期下丘脑-垂体-甲状腺轴的发生、发育和功能代谢出现异常, 导致患儿血中甲状腺激素水平下降。该病的早期临床症状缺乏特异性, 若没有及时给予药物治疗, 将可能导致患儿神经和生长发育障碍, 因此早期诊断并及时有效的治疗尤为重要^[1]。近20年来因为新生儿疾病筛查项目的常规开展, CH的检出率在我国有所上升^[2-3]。开展新生儿先天性、

基金项目: 深圳市科技计划项目(No. JCYJ201604271909 59898)

收稿日期: 2020-01-03; **修订日期:** 2020-03-27

作者简介: 周 逵(1982-), 女, 学士, 主管技师