

## • 论著 •

## 黛力新联合氟桂利嗪防治偏头痛的 Meta 分析

乌欣蔚 杨晓苏

中南大学湘雅医院神经内科 湖南省长沙市 410008

**摘要:** 目的 系统评价黛力新(氟哌噻吨美利曲辛)联合氟桂利嗪防治偏头痛的有效性和安全性。方法 计算机检索 Embase、Pubmed、Cochrane 图书馆临床对照试验资料库、CNKI、维普及万方数据库,纳入黛力新联合氟桂利嗪防治偏头痛的随机对照试验文献(randomized controlled trials, RCT),按 Cochrane 系统评价的方法评价纳入研究质量,并使用 RevMan 5.1 软件对纳入研究进行 Meta 分析。结果 最终纳入符合条件的文献 10 篇,包括 932 例患者。Meta 分析结果显示,黛力新联合氟桂利嗪组与氟桂利嗪组比较差异有统计学意义[OR = 4.23, 95% CI (2.90, 6.17),  $P < 0.00001$ ]。联合用药的不良反应与单独使用氟桂利嗪无明显差异[OR = 1.14, 95% CI (0.58, 2.26),  $P = 0.70$ ]。结论 现有限研究表明,黛力新联合氟桂利嗪防治偏头痛效果优于与单纯使用氟桂利嗪,且安全性良好。但本系统评价纳入文献数量有限,质量较低,尚需开展更多设计合理、执行严格的多中心大样本的随机对照试验验证其疗效及安全性。

**关键词:** 黛力新; 氟桂利嗪; 偏头痛; Meta 分析

## Flupentixol and melitracen combined with flunarizine for preventing and treating migraine: a meta-analysis

WU Xin-Wei, YANG Xiao-Su. Department of Neurology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China

Corresponding author: YANG Xiao-Su, E-mail: sjnk\_xy@aliyun.com

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of flupentixol and melitracen combined with flunarizine for preventing and treating migraine. **Methods** Controlled clinical trials from Embase, PubMed, and Cochrane Library, CNKI, VIP, and Wanfang Data were searched, and randomized controlled trials (RCTs) of flupentixol and melitracen combined with flunarizine for preventing and treating migraine were included. The quality of the included studies was assessed by Cochrane systematic reviews, and a meta-analysis was carried out on the included studies with RevMan 5.1 software. **Results** Ten studies were included, involving 932 patients. Meta-analysis showed that there was a significant difference between the group using flupentixol and melitracen combined with flunarizine and the group using flunarizine alone for migraine [OR = 4.23, 95% CI (2.90, 6.17),  $P < 0.00001$ ]. The adverse events of the two groups showed no significant differences [OR = 1.14, 95% CI (0.58, 2.26),  $P = 0.70$ ]. **Conclusions** Limited studies show that flupentixol and melitracen combined with flunarizine has better efficacy compared with using flunarizine alone, and the safety is satisfactory as well. However, the included studies is limited in quantity and poor in quality, and therefore multi-centered and large-scale RCTs with rational design and strict execution are needed to validate its efficacy and safety.

**Key words:** flupentixol and melitracen; flunarizine; migraine; meta-analysis

偏头痛是临床常见的原发性头痛,其特征是发作性,多为偏侧、中重度搏动样头痛,可伴有恶心、呕吐,反复发作,严重影响患者的工作和生活。有研究认为,偏头痛是一种心身疾病,多合并焦虑、抑郁等情绪障碍,而情绪障碍又可使偏头痛诱

发或/和加重,且影响偏头痛的防治效果。氟桂利嗪为 2006 年欧洲神经病协会联盟(European Federation of Neurological Societies, EFNS)偏头痛药物治疗指南推荐的惟一钙通道阻滞剂<sup>[1]</sup>,它能阻滞血管平滑肌钙离子跨膜内流,使脑血管扩张;并能抑制

收稿日期:2014-10-14;修回日期:2014-12-03

作者简介:乌欣蔚(1989-),女,在读研究生。

通讯作者:杨晓苏(1956-),女,医学博士,科副主任,主要从事头痛、痴呆、平山病等方面的研究。E-mail: sjnk\_xy@aliyun.com。

血小板聚集和 5-HT 释放,从而缓解疼痛。黛力新是二盐酸三氟噻吨与盐酸四甲蒹丙胺的合剂,其中二盐酸三氟噻吨通过作用于突触前膜多巴胺自身调节受体( $D_2$ 受体),促进多巴胺的合成与释放,使突触间隙中多巴胺的含量增加;盐酸四甲蒹丙胺可抑制突触前膜对 5-HT 的再摄取作用,从而提高突触间隙 5-HT 的含量,缓解焦虑、抑郁症状。黛力新治疗偏头痛的具体机制尚不清楚,其可能通过激活 5-HT 受体,打断使血管扩张刺激放大的恶性循环;也可能减少三叉神经疼痛中继核向中枢传递冲动。另外,其抗抑郁、抗焦虑的作用也可在一种程度上缓解偏头痛的发作。近年来关于黛力新联合氟桂利嗪治疗偏头痛的临床随机试验越来越多,但其有效性与安全性却缺乏相应的评价。本文从循证医学角度出发,对多个采用黛力新联合氟桂利嗪治疗偏头痛的独立研究结果进行 Meta 分析,为临床用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

①研究设计:为随机对照试验;②试验对象:符合国际头痛协会制定的偏头痛诊断标准的有或无先兆偏头痛患者;③干预措施:试验组采用黛力新联合氟桂利嗪治疗,对照组单独使用氟桂利嗪治疗;④结局指标:主要结局指标为总有效率,根据中国偏头痛诊断治疗指南,偏头痛发作频率降低 50% 以上可认为是预防性治疗有效<sup>[2]</sup>;次要结局指标包括头痛程度评分、头痛发作频率、焦虑及抑郁评分等。

### 1.2 排除标准

①单纯描述性研究,无对照的临床试验;②原始文献试验设计不严谨;③重复发表或数据不详的文献。

### 1.3 检索策略

以黛力新、氟桂利嗪、西比灵、偏头痛为中文检索词检索中国期刊全文数据库、万方数据库、维普中文科技期刊数据库;以 flupentixol and melitracen、flupenthixol melitracen、flunarizine、Sibelium、migraine 为英文检索词检索 Medline 数据库、EMBASE 及 Cochrane 图书馆。相关数据库均检索至 2013 年 11 月。

### 1.4 数据提取及文献质量评估

由 2 位研究者独立阅读所获文献,按照纳入标

准排除不符合的文献,并交叉核对,如有分歧讨论决定是否纳入,必要时交由第三方仲裁。纳入的文献质量评价采用 Cochrane Handbook 5.10 推荐的“偏倚风险评估”标准,包括以下 6 个方面:①随机分配方法是否正确;②是否实施隐藏分组;③对研究对象、治疗方案实施者、研究结果的测量和统计人员是否采用盲法;④研究结果数据是否完整;⑤是否存在选择性报告结果所致的偏倚;⑥是否存在其他偏倚来源。每个纳入的研究根据上述 6 个指标作出“是”或“否”或“不清楚”的评价。如果纳入研究的失访人数过多(超过 10%),应分析失访原因并行意向治疗分析(ITT)。

### 1.5 统计学方法

统计软件采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1。计数资料用优势比(OR)以及 95% 可信区间(confidence intervals, CI)表示。采用  $\chi^2$  检验定性评估统计学异质性,检验水准  $\alpha = 0.10$ 。同时采用  $I^2$  定量分析异质性大小,检验水准设为 50%。如各亚组间无统计学异质性( $P > 0.10$ ,  $I^2 < 50\%$ ),采用固定效应模型;若存在统计学异质性( $P < 0.10$ ,  $I^2 > 50\%$ )时,分析异质性产生的原因,并使用亚组分析或敏感性分析处理;对仍无法消除统计学异质性但从临床意义上看可以合并的文献用随机效应模型合并。异质性源于低质量研究,进行敏感性分析以检测结果的稳定性。如果各组间异质性具体,则采用描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果及纳入研究基本情况

初检到相关文献 291 篇,均为中文,通过阅读文题和摘要排除与研究目的不相关的文献,得到 25 篇文献。进一步阅读全文排除不符合纳入标准以及排除未设立对照的临床总结和回顾性研究及包含重复数据资料的文献后,最后有 10 篇随机对照试验的文献符合纳入标准而进入研究范围,见表 1。

### 2.2 纳入研究的方法学质量评价

所纳入研究均对试验组和对照组的报告基线相似;所纳入的 10 个研究均采用随机分组,有 3 个研究<sup>[7,9,11]</sup>采用按就诊顺序的半随机的方法,其余研究未描述。10 个研究的隐藏分组及是否采用盲法均为“不清楚”,研究结果数据是否完整均为“是”,是否存在选择性报告结果所致的偏倚、是否存在其他偏倚来源及 ITT 均为“否”。

表1 纳入研究的基线特征

纳入分析	病例数 (试验组/对照组)	试验组干预措施	对照组干预措施	疗程	评价指标
林忠荣 2007 <sup>[3]</sup>	44/44	黛力新 1 片 qd(早上) + 氟桂利嗪 10 mg qn	氟桂利嗪 10 mg qn	8 周	总有效率、头痛发作次数及持续时间
吴照东 2008 <sup>[4]</sup>	50/50	黛力新 1 片 bid(早上中午) + 氟桂利嗪 5 mg qn	氟桂利嗪 5 mg qn	4 周	总有效率
周艳丽 2009 <sup>[5]</sup>	40/40	黛力新 1 片 bid(早上中午) + 氟桂利嗪 10 mg qn	氟桂利嗪 10 mg qn	12 周	总有效率
贾京花 2009 <sup>[6]</sup>	50/50	黛力新 1 片 bid(早上中午) + 氟桂利嗪 10 mg qn	氟桂利嗪 10 mg qn	4 周	总有效率
邱志勇 2010 <sup>[7]</sup>	20/20	黛力新 1 片 bid(早上中午) + 氟桂利嗪 10 mg qn	氟桂利嗪 10 mg qn	12 周	总有效率、汉密尔顿抑量表 HAMD 评分 + 汉密尔顿焦虑量表 HAMA 评分
陈旭 2011 <sup>[8]</sup>	40/40	黛力新 1 片 bid(早上中午) + 氟桂利嗪 10 mg qn	氟桂利嗪 10 mg qn	8 周	总有效率
刘若华 2011 <sup>[9]</sup>	40/40	黛力新 1 片 bid(早上中午) + 氟桂利嗪 5 mg qn	氟桂利嗪 5 mg qn	4 周	总有效率
温春水 2011 <sup>[10]</sup>	30/30	黛力新 1 片 bid(早上中午) + 氟桂利嗪 5 mg qn	氟桂利嗪 5 mg qn	6 周	总有效率
黄亚海 2012 <sup>[11]</sup>	25/25	黛力新 1 片 bid(早上中午) + 氟桂利嗪 10 mg qn	氟桂利嗪 10 mg qn	8 周	总有效率
于英莲 2012 <sup>[12]</sup>	80/80	黛力新 1-2 片 bid(早上中午) + 氟桂利嗪 10 mg qn	氟桂利嗪 10 mg qn	6 周	总有效率

### 2.3 疗效分析

本研究将黛力新联合氟桂利嗪治疗偏头痛的总有效率作为结局指标,纳入的 10 篇文献中,有 1 篇<sup>[3]</sup>以总有效率、头痛发作次数及持续时间作为结局指标;1 篇<sup>[7]</sup>以总有效率、HAMD 及 HAMA 评分作为结局指标;其余 8 篇文献仅以总有效率作为结局指标。各研究间差异无统计学意义 ( $P = 0.96 > 0.10$ ,  $I^2 = 0\% < 50\%$ ),因此均采用固定效应模型。合计有效率黛力新联合氟桂利嗪组为 89.7% (374/417),氟桂利嗪组为 67.5% (280/415)。Meta 分析结果显示,黛力新联合氟桂利嗪组与氟桂利嗪组比较差异有统计学意义 [OR = 4.23, 95% CI (2.90, 6.17),  $P < 0.00001$ ],治疗组优于对照组,即黛力新联合氟桂利嗪治疗偏头痛优于单纯使用氟桂利嗪。见图 1。

### 2.4 敏感性分析

敏感性分析用来分析研究结论的稳定性如何,可增加 Meta 分析的可信度。本文选用随机效应模型进行分析,结果显示黛力新联合氟桂利嗪组与氟桂利嗪组比较有显著性差异 [OR = 4.08, 95% CI (2.79, 5.99),  $P < 0.00001$ ],提示治疗组优于对照组,与固定效应模型分析结果一致,说明结果

稳定性良好。见图 2。

### 2.5 安全性分析

纳入的 10 篇文献中,有 3 个研究<sup>[3,4,11]</sup>未报道是否出现不良反应,1 个研究<sup>[9]</sup>未发生不良反应,另有 1 个研究<sup>[12]</sup>虽提及不良反应,但未将治疗组和对照组分开描述。有 5 篇报道了具体不良反应例数,治疗组共有 22 例次,发生率为 12.36%,主要为嗜睡、口干、乏力、多觉、头晕、体重增加、恶心呕吐等;对照组共有 19 例次,发生率为 10.80%,主要为乏力、多觉、恶心呕吐、嗜睡、头晕等。通过异质性检验未发现明显偏倚 ( $P = 0.94 > 0.10$ ,  $I^2 = 0\% < 50\%$ ),采用固定效应模型分析显示,黛力新联合氟桂利嗪治疗偏头痛的不良事件发生率与单独使用氟桂利嗪无明显差异 [OR = 1.14, 95% CI (0.58, 2.26),  $P = 0.70$ ]。随机效应模型和固定效应模型分析的结果基本一致,提示结果稳定性良好。见图 3。

### 2.6 文章潜在的发表偏倚

由于纳入本研究的文献质量较低,故采用倒漏斗图进行分析,结果显示分布对称性较差,说明纳入研究存在发表偏倚。见图 4。

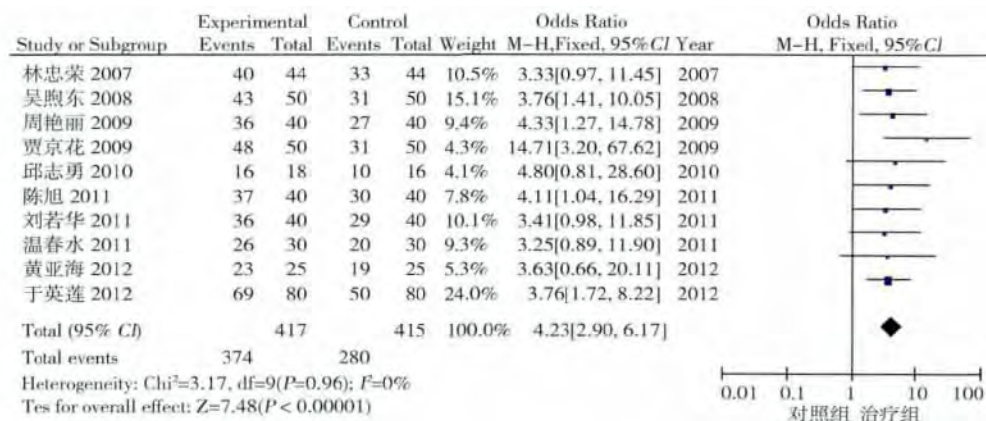


图 1 黛力新联合氟桂利嗪治疗偏头痛总有效率的森林图(固定效应模型)

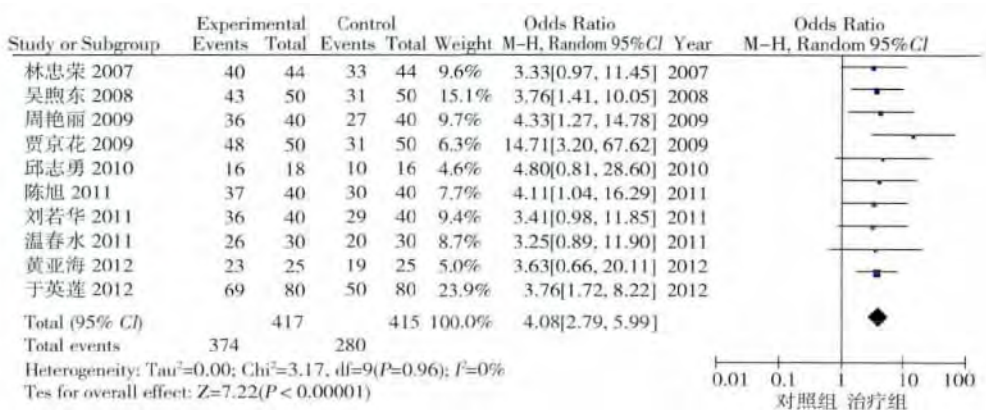


图 2 黛力新联合氟桂利嗪治疗偏头痛总有效率的森林图(随机效应模型)

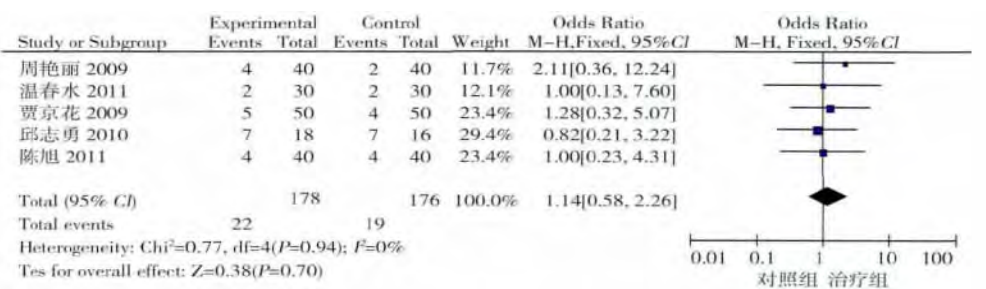


图 3 黛力新联合氟桂利嗪治疗偏头痛不良反应的森林图

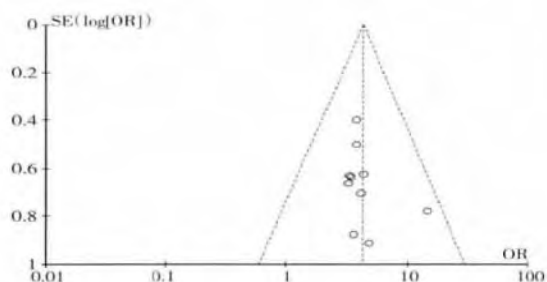


图 4 患者总有效率漏斗图

### 3 讨论

偏头痛常合并焦虑、抑郁<sup>[13]</sup>, 研究显示, 偏头痛患者表现出焦虑、抑郁的风险是非偏头痛患者的 2~5 倍<sup>[14]</sup>。同时焦虑、抑郁也增加了偏头痛的患病风险, Victor 等<sup>[15]</sup> 研究发现, 焦虑患者合并偏头痛的风险较正常人群高 2.3 倍, 抑郁患者合并偏头痛的风险则高 2.2 倍, 故偏头痛患者心理状态的干预十分重要。根据 2006 年 EFNS 偏头痛药物治疗指南<sup>[1]</sup>, 偏头痛的预防性药物具有 A 级证据

的主要包括  $\beta$  受体阻滞剂、钙离子通道阻滞剂和抗癫痫剂。中国偏头痛诊断治疗指南<sup>[2]</sup> 则在预防性药物中增加了美国指南所推荐的第三代三环类抗抑郁药阿米替林。虽然黛力新虽未在推荐指南中出现,但其改善焦虑、抑郁症状的作用得到了临床医生的广泛认可,越来越多的临床医师选择氟桂利嗪与黛力新联用来防治偏头痛。

Meta 分析显示菱形标识位于无效线右侧(图1),说明黛力新联合氟桂利嗪治疗偏头痛疗效优于单纯使用氟桂利嗪。安全性分析显示,不良事件发生率在治疗组与对照组无明显差异。联合用药的主要不良反应均为轻到中度,且多在继续用药一段时间或减小剂量后消失或自行缓解。

Meta 分析结果的可信度取决于纳入试验的质量。本文纳入的 10 篇 RCT 研究质量普遍较低,多数研究样本量不足 50 例;所纳入的 10 个研究有 3 个研究<sup>[7,9,11]</sup> 采用按就诊顺序的半随机的方法,其余研究未描述。隐藏分组及盲法均未提及。且纳入各研究的疗程、剂量、随访时间不同,也可能会对研究结果带来影响。另外,从漏斗图可以看出,部分文献存在一定的发表偏倚,也降低了结论的可靠性。10 个研究中仅有 1 个研究<sup>[7]</sup> 统计了患者在用药前后 HAMD 和 HAMA 评分。如能在联合用药前将偏头痛患者按照是否合并焦虑、抑郁分组,然后观察患者头痛及焦虑、抑郁缓解情况,可能对临床更有意义。

本文采用有效率为结局指标来反映治疗偏头痛的疗效,纳入的 10 个研究中有 1 篇文献<sup>[6]</sup> 除了有效率还描述了头痛发作次数及持续时间,其结果显示黛力新与氟桂利嗪合用可有效减少偏头痛发作次数、缩短头痛持续时间,其疗效较优于单独使用氟桂利嗪。

综上,黛力新联合氟桂利嗪治疗偏头痛效果优于单独使用氟桂利嗪,安全性良好,未见严重不良反应的报道。但 Meta 分析并不能代替多中心、大规模的 RCT。因此,在今后的药物临床研究应注重临床试验设计,应进一步开展多中心、随机双盲的

RCTs 来验证其疗效及安全性,为临床决策提供更加科学、合理的依据。

#### 参 考 文 献

- [1] Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*, 2006, 13(6): 560-572.
- [2] 李舜伟,李焰生,刘若卓,等. 中国偏头痛诊断治疗指南. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17(2): 65-86.
- [3] 林忠荣,林德琳. 黛力新联合西比灵治疗偏头痛疗效分析. *山东医药*, 2007, 47(13): 96.
- [4] 吴煦东,张微,张德新. 黛力新联合西比灵治疗偏头痛疗效观察. *实用中西医结合临床*, 2008, 8(6): 12-13.
- [5] 周艳丽,滕军放,徐桂英. 黛力新联合西比灵治疗偏头痛的临床观察. *中国实用神经疾病杂志*, 2009, 12(21): 94-95.
- [6] 贾京花,马长生. 黛力新联合西比灵治疗偏头痛 50 例疗效观察. *实用心脑血管病杂志*, 2009, 17(9): 791.
- [7] 邱志勇. 氟桂利嗪联用黛力新预防偏头痛疗效观察. *中国中医药咨讯*, 2010, 2(28): 150.
- [8] 陈旭,田贵儒. 黛力新联合西比灵治疗偏头痛临床疗效观察. *吉林医学*, 2011, 32(5): 894-895.
- [9] 刘若华. 黛力新联合西比灵治疗 40 例偏头痛的疗效评价. *中国卫生产业*, 2011, 8(1): 85.
- [10] 温春水. 黛力新与盐酸氟桂利嗪联用治疗偏头痛. *中国现代药物应用*, 2011, 5(24): 71-72.
- [11] 黄亚海,秦昇,周余攀. 盐酸氟桂利嗪联合黛力新片治疗偏头痛 25 例的体会. *医药前沿*, 2012, 2(11): 299.
- [12] 于英莲. 黛力新联合西比灵治疗偏头痛疗效观察. *吉林医学*, 2012, 33(11): 2318-2319.
- [13] 赵斌,章军建. 偏头痛与精神障碍. *国际神经病学与神经外科学杂志*, 2007, 34(5): 456-459.
- [14] Stam AH, de Vries B, Janssens AC, et al. Shared genetic factors in migraine and depression: evidence from a genetic isolate. *Neurology*, 2010, 74(4): 288-294.
- [15] Victor TW, Hu X, Campbell J, et al. Association between migraine, anxiety and depression. *Ceph Alalgia*, 2010, 30: 567-575.