- [8] Hornick JL, Fletcher CD. PEComa: what do we know so far[J]. *Histopathology*, 2006, 48(1): 75-82.
- [9] Martignoni G, Pea M, Reghellin D, et al. PEComa: the past, the present and the future [J]. *Virchows Arch*, 2008, 452(2): 119-132.
- [10] Bonetti F, Pea M, Martignoni G, et al. The perivascular epithelioid cell and related lesions[J]. *Adv Anat Pathol*, 1997, 4(6): 343-358.
- [11] Jungbluth AA, Busam KJ, Gerald WL, et al. A103: an anti-melan-a monoclonal antibody for the detection of malignant melanoma in paraffin-embedded tissues [J]. *Am J Surg Pathol*, 1998, 22(5): 595-602.
- [12] Bing Z, Yao Y, Pasha T, et al. p53 in pure epithelioid PEComa: an immunohistochemistry study and gene mutation analysis[J]. *Int J Surg Pathol*, 2012, 20(2): 115-122.
- [13] Mai KT, Belanger EC. Perivascular epithelioid cell tumour (PEComa) of the soft tissue[J]. *Pathology*, 2006, 38(5): 415-420.
- [14] Folpe AL, Kwiatkowski DJ. Perivascular epithelioid cell neoplasms: pathology and pathogenesis[J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(1): 1-15.
- [15] Righi A, Dimosthenous K, Rosai J. PEComa: another member of the MiT tumor family[J]. *Int J Surg Pathol*, 2008, 16(1): 16-20.
- [16] Adachi Y, Horie Y, Kitamura Y, et al. CD1a expression in PEComas[J]. *Pathol Int*, 2008, 58(3): 169-173.
- [17] Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, et al. Perivascular Epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin[J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(12): 1558-1575.
- [18] Italiano A, Delcambre C, Hostein I, et al. Treatment with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with malignant PEComa[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(5): 1135-1137.
- [19] Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5): 835-840.
- [20] 张淑红, 陆鸣, 张小琰, 等. 子宫血管周上皮样细胞肿瘤 2 例报道及文献复习[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2007, 23(6): 729-731.

(收稿日期: 2013-10-28 修回日期: 2014-01-16)

· 综 述 ·

椎体成形缓解脊柱转移瘤疼痛研究进展

杨 明 综述, 邓忠良 审校

(重庆医科大学附属第二医院骨科 400016)

关键词: 经皮椎体后凸成形术; 肿瘤; 转移; 疼痛

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2014. 16. 044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)16-2083-04

统计数据显示,我国每年新发肿瘤病例估计约为 312 万例^[1]。大约 30% 肿瘤患者会发生脊柱骨转移,发生脊柱椎体转移性骨肿瘤的患者平均生存期约 10 个月^[2]。患者的生存质量受到转移性肿瘤所致椎体破坏的严重影响,临床治疗主要通过缓解疼痛和重建脊柱稳定性,改善患者生存期质量。经皮椎体后凸成形术(PKP)作为脊柱微创技术,以其创伤小、并发症发生率低、疗效确切,在椎体转移性肿瘤治疗中得到了广泛应用。现查阅近年国内外相关文献,对 PKP 治疗椎体转移性骨肿瘤的最新进展做一综述。

1 PKP 应用概述

诊断和治疗的进步使得肿瘤患者生存期延长,并且随着生活水平的提高,患者对生存质量的要求也不断提高,使得临床医生对脊柱椎体转移性肿瘤临床症状的控制越来越具有挑战性。镇痛药物、化疗药物、激素、双磷酸盐及放射治疗等常不能持续镇痛或者不能缓解疼痛。开放性手术对肿瘤脊柱转移患者,具有高感染率、伤口愈合不良、剧烈的术后背部疼痛、恢复缓慢、住院时间长等诸多弊端^[3]。因此,微创技术经皮椎体成形术(PVP)和 PKP 对缓解肿瘤患者椎体骨转移引起的临床症状具有重要意义。由于 PVP 具有高骨水泥泄漏率,注入骨水泥压力较高,不适合转移性成骨性骨肿瘤,所以 PKP 更适合治

疗脊柱椎体转移性肿瘤引起的相关临床症状。

1997 年,矫形外科医生 Mark Reiley 博士,发明了可将扩张的球囊植入椎体,通过扩张球囊恢复椎体原有高度和改善后凸畸形的 PKP。1998 年美国食品药品监督管理局(FDA)正式批准 PKP 用于临床治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折。2002 年, Dudeney 等报道 PKP 治疗 18 例多发性骨髓瘤引起椎体压缩性骨折患者,并取得很好疗效。PKP 和 PVP 类似,施行 PKP 术时,患者在全身麻醉状态下,医生以影像设备作引导,经椎弓根或椎弓根外向椎体内插入穿刺针,然后通过扩张或收缩球囊在松质骨内形成腔隙,并尽可能使椎体终板复位,然后退出球囊,将部分固化的骨水泥(如:聚甲基丙烯酸甲酯)注入已扩张的腔隙,从而达到改善后凸畸形和缓解疼痛的治疗目的。

2 椎体转移性肿瘤的诊断

在椎体转移性肿瘤的诊治过程中,选择恰当的影像学技术对疾病的诊断、分期、预后评估,以及外科干预具有重要意义。现阶段最常用的影像学技术为,X 线平片、放射性同位素骨扫描、计算机断层扫描(CT)、核磁共振成像(MRI)。

X 线平片对椎体转移性肿瘤的诊断敏感性较低,但由于成本低为疾病筛查最佳手段。放射性同位素骨扫描对椎体转移

性肿瘤的诊断具有一定的敏感性,并且可了解全身骨转移情况,是疾病早期评价的重要手段。但因其特异性较低,需要其他手段辅助才能确诊疾病。CT 在椎体转移性肿瘤诊断中,敏感性明显优于平片,它可以对骨扫描疑似病灶进行精确定位分析,并且应用成本低、检测速度快,为疾病诊断和分期的最佳手段。近年许多研究^[4-5]报道了 MRI 对脊柱转移性肿瘤的诊断,其特异性和敏感性均强于同位素骨扫描,但因成本较高,耗时长并且对一些特殊患者不适合等,所以 CT 比 MRI 显得更具有实用性。PET-CT 已经被广泛用于各种恶性肿瘤的早期诊断。Uchida 等^[6]对 227 例可疑脊柱转移性肿瘤患者研究表明,氟去氧葡萄糖-电子发射断层扫描和骨扫描相比具有更高的敏感性和特异性。随着 CT 分辨率的提高,PET-CT 有逐步取代 CT 成像技术的趋势。虽然,结合病史、体格检查、实验室检查和影像学检查能发现并确诊 85% 的脊柱肿瘤,但仍然有部分病例的确诊需要骨组织病理活检。现阶段主要有两种活检手段,影像仪器导向的穿刺针取组织活检和术中取组织冰冻切片活检,都具有很好的安全性和有效性。椎体转移性肿瘤的诊断,以及明确是原发性肿瘤还是继发性肿瘤对治疗手段的选择极为重要。

3 适应证和禁忌证

适应证^[7-9]:椎体转移性肿瘤引起的疼痛剧烈,疼痛持续大于 1 个月,并且对镇痛药物、激素、双磷酸盐等药物耐受;有影像学资料证实存在椎体病理性骨折,并且疼痛局限在骨折水平;伴有骨坏死的椎体压缩性骨折;开放性手术前对椎体的加固或同内固定联合用于椎体的加固;因压缩性骨折或者溶骨性反应引起的相应椎体的难治性疼痛;存在压缩性骨折的可能性或者发生骨折将导致严重的功能障碍(如:不能行走、日常活动受限)。

绝对禁忌证^[8-9]:凝血功能障碍,有出血倾向;体质极度虚弱、严重心肺疾病,不能耐受手术或处于临终期;无症状的椎体压缩性骨折;药物对疼痛症状缓解明显;局部或全身感染;肿瘤导致脊髓受压;神经根受压引起剧烈疼痛但非椎体崩溃所致;骨水泥或造影剂过敏;孕妇。

随着人们对 PKP 术应用于缓解椎体转移性骨肿瘤相关症状研究的不断深入,在最大程度提高患者生存质量的前提下,提出相对禁忌证:椎体压缩性骨折伴后柱受累;脊柱前轴不稳;缺乏骨科和神经外科手术指征支持;椎体完全塌陷或塌陷大于 70%;有 5 处或以上的肿瘤转移灶;无症状的肿瘤突出到椎管或硬膜外;骨折碎片无症状的后移;伴随有椎管狭窄;伴随放射性疼痛。

4 缓解疼痛机制

PKP 对脊柱疼痛的缓解机制和 PVP 类似,人们对机制的认识分为 3 个阶段:第 1 阶段骨水泥成分的化学毒性作用;第 2 阶段骨水泥聚合过程放热产生的热坏死效应;第 3 阶段骨水泥的固化对骨折椎体的力学稳定作用。现阶段研究认为椎体成形维持椎体力学的稳定性是椎体成形术缓解疼痛的主要机制。

4.1 骨水泥成分的化学毒性 早期的研究表明骨水泥单体甲基丙烯酸酯甲酯具有细胞毒性和神经毒性,所以认为它具有破坏局部神经纤维,缓解疼痛的作用。然而,Nakano 等^[10]将无毒性的磷酸钙作为骨水泥对患者行椎体成形术,实验组和对照组相比也能很好地缓解患者的疼痛症状,所以作者认为骨水泥的化学毒性不是缓解患者疼痛的主要因素。

4.2 热坏死效应 Eriksson 等^[11]对兔的研究表明温度超过

50 ℃持续 1 min,将导致骨组织受热坏死。De Vrind 等^[12]报道温度维持在 45 ℃超过 30 min,将会导致大鼠坐骨神经损伤。因此,认为椎体成形术缓解疼痛的主要机制为甲基丙烯酸酯甲酯在聚合过程中放热使椎体神经末梢坏死。

4.3 力学稳定作用 Deramond 等^[13]对恒温 37 ℃水浴处理的尸体行 PVP 术发现,甲基丙烯酸酯甲酯在聚合过程中能够产生热量但椎管内的温度低于 41 ℃,所以认为疼痛的缓解不可能为椎体神经末梢坏死所致。Verlaan 等^[14]对羊腰椎行 PVP 术的研究发现,在骨水泥与骨组织相邻界面平均最高温度为 44.6 ℃,硬膜外腔为 37.0 ℃,椎间盘间隙为 37.5 ℃,这些温度都不足以导致局部组织的坏死。Anselmetti 等^[15]首次对腰椎骨质疏松性骨折患者研究发现,11 种不同的骨水泥单体在聚合过程释放的热量均不能使温度维持 45 ℃以上超过 30 min,所以作者认为骨水泥的聚合放热不会导致感觉神经的损伤。Wegener 等^[16]通过模拟人体环境,将椎体置于 37 ℃循环水浴中,行 PVP 术研究发现椎管内温度最高达 43.16 ℃,并且只能维持数秒。

综上所述,这些研究表明骨水泥单体的化学毒性和聚合放热效应都不能很好地解释椎体成形术缓解疼痛的主要机制^[17]。临床观察发现,患者在咳嗽、呼吸、打喷嚏和弯腰时可感觉到疼痛或疼痛加重。Antonacci 等^[18]研究发现骨质疏松患者会发生不同程度的微小骨小梁骨折和终板骨折。因此,认为椎体成形术在一定程度上稳定了微小骨折引起的终板微动和微小骨小梁的微动,得以迅速缓解疼痛。因此认为,改善和维持骨折椎体或已破坏的椎体力学稳定性为椎体成形术缓解脊柱疼痛的主要机制^[19]。

5 缓解疼痛的疗效

许多研究已经报道 PKP 可完全或部分缓解脊柱椎体转移性肿瘤引起的疼痛症状^[20]。总结近 3 年相关临床报道发现,PKP 能较好地改善患者的疼痛症状和功能状态。研究者们用于术前和术后评价疼痛程度的主要方法为视觉模拟评分(VAS)。Lykomitros 等^[21]报道 2 例经 PKP 治疗颈椎转移性肿瘤患者,术前患者 VAS 评分分别为 85 分和 95 分,术后下降为 30 分,同样 Karnofsky 评分术前为 40 分和 30 分,术后改善为 80 分和 70 分。Chen 等^[7]报道对 6 例脊柱转移性成骨性肿瘤患者行 PKP 术后,患者 VAS 术前评分(8.3±0.5)分,术后 3 d 评分下降为(1.8±0.8)分,术后 3 个月评分(1.3±0.5)分,最后一次随访评分(1.8±0.8)分。Zhang 等报道 13 例成骨性转移性脊柱骨肿瘤患者行 PKP 术后,患者 VAS 术前评分(8.5±0.5)分,术后 3 d 评分(2.0±0.8)分($P<0.01$),术后 1 个月评分(1.6±0.5)分,术后 3 个月评分(1.5±0.5)分,最后一次随访评分(2.2±0.7)分。Konig 等^[22]对 11 例溶骨性脊柱转移性肿瘤患者的前瞻性研究表明,行 PKP 术前患者平均 VAS 评分 7.5 分,术后 5 d 患者平均 VAS 评分低于 5 分,从患者入院直到死亡的随访表明,患者无论术后生存期的长短,行 PKP 术都能较好地缓解患者疼痛症状和改善生活质量。Jucka 等对 32 例多发性骨髓瘤引起的椎体压缩性骨折患者行 PKP 术,术前手术节段椎体平均 Genant 分级为 1.9,术后分级为 1.53($P<0.01$)。总的说来,PKP 术虽然对脊柱转移性肿瘤患者疼痛缓解有确切疗效,但手术者的经验、手术患者的一般情况,以及术前和术后管理等对疾病的治疗也至关重要。

6 并发症

PKP 用于椎体转移性肿瘤治疗的围术期及术后并发症主

要为:有症状的骨水泥泄漏、骨水泥栓塞、肺栓塞、血肿、动脉损伤、脊髓前动脉综合征、脊髓受压、神经根病变、感染、相邻椎体骨折、死亡等^[23]。其中最常见并发症为骨水泥渗漏,发生率约为 8.6%~33%。PKP 骨水泥渗漏发生率相对 PVP 减少约 50%。Panagiotis 等报道 1 例多发性脊柱转移性肿瘤患者行腰椎 PKP 术后发生左侧足背动脉栓塞,提示骨水泥栓塞在远端肢体也可能发生。Esmende 等^[24]报道 1 例胸椎转移性肿瘤椎体压缩性骨折患者在行 PKP 术时发生脊髓受压。

7 展 望

PKP 作为用一种微创技术,越来越多的医生将其运用于缓解脊柱椎体转移性肿瘤引起的疼痛症状,并且取得了很好的疗效^[25]。将 PKP 术、放射治疗、化疗药物及镇痛药物结合,在无创或微创的条件下,很好地改善了椎体转移性肿瘤患者局部疼痛症状和生活质量^[26-27]。随着人们对抗肿瘤骨水泥研究的不断深入,现阶段出现了含有磁性物质、缓释化疗药物和放射性物质的新型骨水泥,使得 PKP 术不仅能恢复椎体稳定性,并且加强了对局部肿瘤病灶的治疗作用^[28]。PKP 术作为现阶段并发症较少,应用较为广泛,疗效肯定的微创技术,在治疗脊柱转移性肿瘤方面具有广阔应用前景。但由于报道病例较少,患者的纳入和排除标准各异,不能很好地统计分析具体效益和评估其安全性。已经有研究表明,PKP 术应用于脊柱转移性肿瘤的治疗,并发症发生率远高于其对椎体压缩性骨折的治疗。所以,如何减少 PKP 术治疗椎体转移性肿瘤患者并发症,以及规范其适应证和禁忌证,将是脊柱微创治疗领域亟需解决的又一重大课题。

参考文献:

- [1] 赫捷,陈万青. 中国癌症登记年报[M]. 北京:军事医学科学出版社,2012.
- [2] Schneider F, Greineck F, Clausen S, et al. Development of a novel method for intraoperative radiotherapy during kyphoplasty for spinal metastases (Kypho-IORT)[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(4): 1114-1119.
- [3] Patel NP, Bircn BD, Dement SE, et al. The mini-open anterolateral approach for degenerative thoracolumbar disease[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010, 112(10): 853-857.
- [4] Lucic S, Nikoletic K, Peter A, et al. Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in bone metastasis detection: a comparative study[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2010, 67(6): 453-458.
- [5] Costelloe CM, Kundra V, Ma J, et al. Fast Dixon whole-body MRI for detecting distant cancer metastasis: a preliminary clinical study[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 35(2): 399-408.
- [6] Uchida K, Makajima H, Miyazaki T, et al. (18)F-FDG PET/CT for diagnosis of osteosclerotic and osteolytic vertebral metastatic lesions: comparison with bone scintigraphy[J]. *Asian Spine J*, 2013, 7(2): 96-103.
- [7] Chen G, Luo ZP, Zhang H, et al. Percutaneous kyphoplasty in the treatment of painful osteoblastic metastatic spinal lesions[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(7): 948-950.
- [8] Kassamali RH, Ganeshan A, Hoey ET, et al. Pain management in spinal metastases: the role of percutaneous vertebral augmentation[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(4): 782-786.
- [9] Tancioni F, Lorenzetti MA, Navarria P, et al. Percutaneous vertebral augmentation in metastatic disease: state of the art[J]. *J Support Oncol*, 2011, 9(1): 4-10.
- [10] Nakano M, Hirano N, Ishihara H, et al. Calcium phosphate cement-based vertebroplasty compared with conservative treatment for osteoporotic compression fractures: a matched case-control study[J]. *J Neurosurg Spine*, 2006, 4(2): 110-117.
- [11] Eriksson RA, Albrektsson T, Magnusson B, Magnusson. Assessment of bone viability after heat trauma. A histological, histochemical and vital microscopic study in the rabbit[J]. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 1984, 18(3): 261-268.
- [12] De Vrind HH, Wondergem J, Haveman J. Hyperthermia-induced damage to rat sciatic nerve assessed in vivo with functional methods and with electrophysiology[J]. *J Neurosci Methods*, 1992, 45(3): 165-174.
- [13] Deramond H, Wright NT, Belkott SM. Temperature elevation caused by bone cement polymerization during vertebroplasty[J]. *Bone*, 1999, 25 Suppl 2: S17-21.
- [14] Verlaan JJ, Oner FC, Verbout AJ, et al. Temperature elevation after vertebroplasty with polymethyl-methacrylate in the goat spine[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2003, 67(1): 581-585.
- [15] Anselmetti GC, Manca A, Kanika K, et al. Temperature measurement during polymerization of bone cement in percutaneous vertebroplasty: an in vivo study in humans[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2009, 32(3): 491-498.
- [16] Wegener B, Zolyniak N, Gülecüyüz MF, et al. Heat distribution of polymerisation temperature of bone cement on the spinal canal during vertebroplasty[J]. *Int Orthop*, 2012, 36(5): 1025-1030.
- [17] Rastogi R, Patel T, Swarm RA. Vertebral augmentation for compression fractures caused by malignant disease[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8(9): 1095-1102.
- [18] Antonacci MD, Mody DR, Rutz K, et al. A histologic study of fractured human vertebral bodies[J]. *J Spinal Disord Tech*, 2002, 15(2): 118-126.
- [19] Yimin Y, Zhiwei R, Wei M, et al. Current status of percutaneous vertebroplasty and percutaneous kyphoplasty - a review[J]. *Med Sci Monit*, 2013, 19: 826-836.
- [20] Gangi, A, Buy X. Percutaneous bone tumor management[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2010, 27(2): 124-136.
- [21] Lykomitros V, Anagnostidis KS, Alzeer Z, et al. Percutaneous anterolateral balloon kyphoplasty for metastatic lytic lesions of the cervical spine[J]. *Eur Spine J*, 2010, 19(11): 1948-1952.
- [22] Konig MA, Jehan S, Balamurali G, et al. Kyphoplasty for lytic tumour lesions of the spine: prospective follow-up of 11 cases from procedure to death[J]. *Eur Spine J*, 2012, 21(9): 1873-1879.
- [23] Asenjo JF, Rossel F. Vertebroplasty and kyphoplasty:

new evidence adds heat to the debate[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2012, 25(5): 577-583.

- [24] Esmende SM, Daniels AH, Palumbo MA. Spinal cord compression after percutaneous kyphoplasty for metastatic compression fracture[J]. *Spine J*, 2013, 13(7): 831-832.
- [25] Itshayek E, Miller P, Barzilay Y, et al. Vertebral augmentation in the treatment of vertebral compression fractures: review and new insights from recent studies[J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(6): 786-791.
- [26] Mackiewicz-Wysocka M, Pankowska M, Wysocki PJ. Pro-

gress in the treatment of bone metastases in cancer patients[J]. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2012, 21(6): 785-795.

- [27] Eastley N, Newey M, Ashford RU. Skeletal metastases - the role of the orthopaedic and spinal surgeon[J]. *Surg Oncol*, 2012, 21(3): 216-222.
- [28] 常乔宛, 李赵. 抗肿瘤骨水泥的制备及性能研究进展[J]. *材料导报*, 2013, 27(7): 134-137.

(收稿日期: 2013-10-23 修回日期: 2014-01-14)

· 综 述 ·

“天然”药物在偏头痛中的应用

于 琨 综述, 周冀英[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016)

关键词: 偏头痛; 植物; 矿物质; 维生素; 综述

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2014. 16. 045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)16-2086-03

偏头痛是极为常见的临床症状, 目前已有多种药物用于偏头痛的治疗及预防, 如曲普坦类、麦角胺类、非甾体类抗炎药等。由于偏头痛的类型多样, 其发病机制未明, 传统药物的疗效并不能令人完全满意, 其药物产生的不良反应及随之而来的药物依赖亦让人担忧。除此之外, 对于药物选用受到各种人群的限制, 如老人、儿童、孕妇, 寻求更“天然”的药物显得更为重要。已用于偏头痛防治的“天然”药物主要可分为草本植物、矿物质、维生素、脂类、蛋白质类, 本文使用 alternative therapy、complementary therapy、headache、migraine、riboflavin、magnesium、feverfew、butterbur (petasites hybridus root)、头痛、偏头痛、替代治疗、小白菊、蜂斗菜、核黄素 (维生素 B₂) 等关键词在 Pubmed、CNKI 中国知网、high Wire Press、大医网等数据库进行检索, 对近年来各种“天然”药物在头痛防治的应用进行综述如下。

1 草本植物

中草药治疗头痛在我国历史悠久, 但主要采用的是对症方药, 而非单药治疗, 国内尚缺乏对单一植物成分治疗偏头痛的有力证据。国外治疗偏头痛亦有使用草本植物的先例, 目前主要应用的是蜂斗菜、小白菊及银杏的相应提取物。

1.1 蜂斗菜 蜂斗叶植物用于头痛的治疗已有几千年的历史, 该植物叶、根茎中含有佛术烷型倍半萜, 主要为蜂斗菜素和异蜂斗菜素, 已知这两种化合物具解痉、止痛、抗炎 (抑制白三烯的合成) 作用, 但该植物叶、根茎中含有具肝毒性和致癌性的吡咯双烷类生物碱, 故多使用蜂斗叶植物的标准提取物 Petadolex (蜂斗菜)^[1-2]。

一项成人随机对照研究显示服用蜂斗菜 4 个月 (50 mg/次, 2 次/天) 可有效减少偏头痛的发作频率及偏头痛的发作天数。但另一项类似随机对照试验认为, 蜂斗菜治疗有效但有效剂量不同, 75 mg 组较安慰剂组更有效, 且在使用 3 个月后可达最佳效果, 而 50 mg 组较安慰剂组差异无统计学意义^[3]。研

究过程中发现的主要不良反应为轻微的消化道症状, 如呃逆, 无严重的不良反应发生^[3-4]。在偏头痛儿童及青少年的研究中, 一项随机对照研究表明依年龄给予每天 50~150 mg 蜂斗菜后, 绝大多数患儿症状得到改善, 但另一项类似研究认为短期内 (8 周内) 蜂斗菜不优于安慰剂组, 但长期随访 (治疗后 6 个月) 提示蜂斗菜对症状有改善。故考虑蜂斗菜的使用需较长的疗程才能起效^[5-6]。针对孕妇的安全用药尚缺乏相关证据。2012 年的循证指南《非甾体类抗炎药和其他辅助治疗预防成人发作性偏头痛》中认为蜂斗菜对偏头痛预防治疗有效, 并作为 A 级推荐应用于偏头痛患者, 以降低偏头痛发作频率及严重程度^[7]。

1.2 小白菊 菊蒿类植物中的小白菊是一种有名的用于偏头痛预防治疗的中草药, 其治疗偏头痛的作用可能与其叶中所含的小白菊内酯有关^[2, 8-9]。小白菊可抑制血小板聚集、减少血小板及血小板中血清素释放^[10]。近 30 年间关于小白菊的疗效争论不休, 一项分析认为尚无足够证据证明小白菊在偏头痛治疗中比安慰剂更有效。小白菊治疗矛盾的结论可能与小白菊内酯提取物的多效性及提取方法有关^[11-12]。在一种新型、稳定的小白菊提取物 MIG-99 提取成功后, 一项 147 人的多中心随机双盲剂量反应 (0.28, 6.25, 18.75 mg, 1 天 3 次) 对照研究显示: MIG-99 对偏头痛的治疗较安慰剂组无统计学意义上的改善, 亦未观察到剂量与疗效的关系, 仅在预试验中观察到 6.25 mg (1 天 3 次) 有效。MIG-99 的不良反应发生率与安慰剂组无差异, 但随后关于 6.25 mg (1 天 3 次) 使用剂量的进一步研究提示: MIG-99 较安慰剂组有效且疗效显著^[13]。目前仍需更多的研究证实 MIG-99 的作用。小白菊具有收缩子宫的作用, 故不能用于治疗孕妇偏头痛^[14], 其主要不良反应为胃肠道症状、口腔溃疡、关节疼痛及过敏反应。在最新的循证指南中小白菊是偏头痛预防的 B 级推荐, 认为其对偏头痛预防可能有效^[7]。