

阿司匹林在偏头痛的应用（连载之二）

M.J.Eadie(澳大利亚, 昆士兰大学医学系神经学和神经药理学教授)

麦角胺作为治疗偏头痛急性发作的主要药物已有许多年了。另一方面, 阿司匹林作为一种用于各种轻微疼痛的家用药品也很久了。

可以想象, 偏头痛患者有时试用阿司匹林治疗自己的头痛, 偶尔可能得到一定的成功。

然而不一定预见到, 一本广泛认为是正确记述当代神经学实践的著作会包含下列叙述: “说起来是一种经常而又丢丑的经验, 最新引用的麦角胺毕竟失败了, 而两片阿司匹林似乎可达预期目的”(Mathews, 1963)。

值得注意的是, Marcia Wilkinson 在一系列著作中叙述到伦敦“玛格丽特公主”偏头痛诊所治疗偏头痛经验时, 曾经鼓吹阿司匹林对急性发作的最初治疗胜过麦角胺(1975)。

在那个诊所里, 阿司匹林和胃复安并用, 据信胃复安能克服偏头痛所致的胃郁滞而促进口服阿司匹林的吸收。

偏头痛发作期间的血浆水杨酸盐浓度的数据以及疼痛缓解是与这种假设一致的(Volans, 1975)。

这些非常有经验的观察家的述评提示, 对进一步探索阿司匹林对偏头痛作用的细节是有意义的, 本文下述几节就是讨论阿司匹林在治疗偏头痛如何发挥作用, 然后再介绍阿司匹林治疗应用的临床及实验研究情况。

阿司匹林的作用

现在观点认为偏头痛是一种遗传性疾病, 主要临床表现与头部血管的口径发生变异有关。全部发作分为三期。

第一期 头皮与颅内动脉出现收缩。这一点在临床可能被忽视, 或者由于血管收缩所引起的局部脑血流减少可以形成一种脑功能先兆性、暂时性的改变。这时往往有视力改变或视力障碍。

第二期 颅内与头皮动脉扩张, 尽管头皮内小血管仍得保持收缩。随着脑血流改善, 先兆症状消失, 但动脉扩张所产生的头皮伸展, 可引起头痛。这种头痛至少是时间较长和发作较严重, 并可引起颈后肌肉的反射性收缩。

这些收缩的肌肉牵拉头皮深层, 更紧贴于头颅, 因此在偏头痛发作的第三期可能改变头痛的性质, 最终成为头痛后期的主要机理。

如果这些过程用分子水平的变化来表达, 就要进行一个课题, 探讨阿司匹林是如何发挥作用的。这似乎是5-羟色胺从循环中的血小板释放出来时, 伴随着偏头痛初期的血管收缩。接着释放的5-羟色胺发生代谢降解(由单胺氧化酶催化), 导致5-羟色胺耗竭而使血管收缩消失, 同时在偏头痛的第二期中血管确实扩张着。

第三期 肌肉收缩性头痛, 据认为是经反射机理而发生的神经传递。一般相信循环中5-羟色胺水平高会增加血管的通透性, 同时在偏头痛早期, 血管内分子泄漏到头皮血管周围组织, 引起局部的化学性炎症, 这多半是由于局部形成的前列腺素衍生物传递的。

这些二十烷酸类和九肽链的缓激肽一起刺激组织痛觉神经末梢, 产生一种神经冲动的流入物而传递痛感。

开始由Sicuteri (1976) 倡导的假设至今又发展了一种大半为推测性的理论。该理论认为,中枢神经系统也有5-羟色胺释放,随后即降解并出现5-羟色胺耗竭期。中枢神经5-羟色胺的耗竭,使来自外周的疼痛冲动向更高级神经中枢的传递加强,于是在那里痛觉产生。

这种发展的假设是令人感兴趣的,目前许多研究者正使之完善。然而在人类偏头痛中,目前看来没有什么实验证据能确定中枢神经5-羟色胺是耗竭的。

乙酰水杨酸盐(阿司匹林)和它的体内水解产物被称为环氧化酶(前列腺素合成酶)抑制剂。这种抑制使阿司匹林有助于缓解偏头痛,这是通过干扰前列腺素反应物质,消除促使偏头痛发作的头皮周围血管炎症反应。然而,这是阿司匹林干扰偏头痛生化机理的唯一可能途径吗?

近来对循环中血小板在偏头痛中的作用发生了兴趣(Hanington, 1978)。当然,有些人把血小板看作是认识偏头痛机理的关键。虽然没有就血小板释放其贮存的5-羟色胺“触发”(Trigger)偏头痛的生化因素进行详尽的研究,但是已经证明,在偏头痛发作时循环中血小板凝聚性增高。这种凝聚作用先于血小板5-羟色胺的释放。

血小板凝聚开始和维持是沿着一条“瀑布式”生化反应系列进行的,反应的顶点是由前体花生四烯酸衍生物形成的某些二十烷酸类(凝栓质、血栓素)。此瀑布的早期阶段受环氧化酶催化,而在血小板内的这种酶受阿司匹林不可逆地抑制。因此,阿司匹林能够阻断引起血小板释放5-羟色胺的生化序列。

在这种情况下,阿司匹林可以中止偏头痛是可信的。然而,如果阿司匹林的作用机理是通过这一途径在头痛阶段的先兆期或早期抑制偏头痛,那末阿司匹林在偏头痛发作出现时尽早地进入血循环是必要的。

临床观察

Ross—Lee, Eadie和Tyrrer (1982) 对口服阿司匹林在偏头痛发作中应用进行了回顾性研究。本组200例是连续抽自神经会诊病历。

剔除20例没有治疗或诊断上有错误的病例之后,有87例在偏头痛发作时曾建议应用可溶性阿司匹林,其余93例则用麦角胺(由不同途径给药)。

采用阿司匹林的病人比用麦角胺的病人年轻一些,但在个人资料或偏头痛的特性方面没有统计学的显著差异。通过随访和信访就可能确定87例中的61例病人,经推荐服用阿司匹林究竟发生什么变化。

27例(44%)病人反映阿司匹林对偏头痛发作通常有效或总是有效;另外15例(25%)显示此药有时有效。这样在随访的病例中69%用阿司匹林是有效的。

使作者有点惊奇的是,较低剂量阿司匹林(2片)所产生的疗效,至少常同建议采用4片的高剂量的效果同样有效。

阿司匹林的疗效与偏头痛病人的个体特征、家族史、病程、发作频率与严重程度、发作时出现恶心或呕吐都无关联,但是其疗效与有无先兆有关。

象作者承认的那样,这一研究在其实验设计不是没有缺陷。人们肯定不能从其发现引出结论说:几乎70%接受阿司匹林治疗偏头痛的病人会从该药获得好处。

不过该研究确已证实,具有先兆期偏头痛的病人,对阿司匹林的效应比发作时没有先兆期的病人要好。而且对于相当低剂量的阿司匹林就可能有效。

首先这些研究是与下述推论一致的,即阿司匹林通过干扰疾病的早期机理(可能是通过“抗血小板”效应)而对偏头痛发挥作用的。其次,则要进一步研究评价阿司匹林最小剂量能产生这样一种“抗血小板”作用的有关知识。

药物动力学研究

过去,研究者通常只是测量血浆中水杨酸盐浓度,据此作为偏头痛对阿司匹林药物动力学指标。

在下面概括的一些研究中,应用专一的高效液相色谱测定法(Cham、Ross—Lee Bochner和Imhoff, 1980)可同时测定血浆中未水解的阿司匹林与水杨酸衍生物物的浓度(在静脉取血时,立即向血中加入毒扁豆碱以抑制阿司匹林的水解)。

有一项研究最初计划在10例病人中,测定每人三次偏头痛发作时阿司匹林的药物动力学。所有发作均口服可溶性阿司匹林900mg,每个病人在一次发作单独给予;第二次发作时同服胃复安10mg;第三次发作时合并肌注胃复安10mg;

对每一受试者,治疗顺序是随机的。事实上很可能仅研究2例病人,每例均接受三种治疗。不过,若对30例病人每人一次发作进行阿司匹林的药理学研究也是可能的。

由于这三次治疗顺序给药是随机的,因此最终获得的血浆阿司匹林和水杨酸盐浓度与临床效应的数据是有效的,因为这三种治疗的每一种至少有10例(Ross—Lee, 1982)。

在偏头痛发作治疗中,口服胃复安加口服阿司匹林,在治疗的第一小时头痛的缓解趋向于好转,优于单用阿司匹林或阿司匹林加肌注胃复安。治疗1小时后,给予阿司匹林加胃复安两组的疼痛均较单用阿司匹林治疗者略轻。

应用阿司匹林加肌注胃复安的病人,峰血浆阿司匹林浓度高于口服阿司匹林加胃复安的病人,尽管后组病人的峰血浆阿司匹林浓度会高于单用阿司匹林的病人。给药后至少在2小时内,应用阿司匹林和胃复安两组病人中,血浆水杨酸盐浓度趋向高于单用阿司匹林的病人。

对数据的正式药物动力学分析,按一室

开放模型阐述得出的结论与从单纯血浆浓度数据推导的结果相似。

阿司匹林的吸收与消除动力学参数,无论是否给予胃复安都相当类似,但是阿司匹林吸收时滞延长了,如果单用阿司匹林治疗偏头痛发作,则峰血浆阿司匹林浓度和血浆浓度—时间曲线下面积降低了。因此,偏头痛发作时,阿司匹林转运至小肠的吸收面似乎减慢,这一缺点加用肌注或口服胃复安就可改善。

看来,足量的阿司匹林释入循环中与偏头痛缓解二者之间存在某些关联。这一发现连同临床主要结论就可表明,如果在偏头痛发作时尽早地采用相当小剂量的阿司匹林,若有先兆,最好就在先兆期内口服胃复安,那对解除偏头痛往往可获得预期效果。问题是多低剂量的阿司匹林才有效呢?

血小板凝聚

Ross—Lee等经过研究阐述了男人血浆阿司匹林和水杨酸盐浓度与抑制诱发血小板凝聚之间的关联。他们的发现简要地归纳为:

(1)口服阿司匹林后,血中一出现阿司匹林与水杨酸盐,血小板的凝聚立即受到抑制。下降了的血小板凝聚性从用药后至少持续24小时,在血浆阿司匹林水平已无法测出后可维持许多小时。

(2)尽管口服水杨酸钠产生的血浆水杨酸盐浓度象口服阿司匹林一样高,但并不抑制血小板的凝聚性。因此,抗血小板药是阿司匹林,而不是它的水解产物水杨酸盐。阿司匹林对血小板功能作用的持久性与对血小板环氧化酶的不可逆抑制是一致的。

(3)血浆阿司匹林平均浓度为0.25mg/L,足够使血小板凝聚性下降50%。在前述的研究中,若从峰血浆阿司匹林浓度与口服阿司匹林剂量之间的关系判断,按50mg的剂量级授予阿司匹林就可期望显著地降低血小板的凝聚性(还可能抑制血小板5-羟色胺的释放)。

因此,假设阿司匹林有益于治疗偏头痛主要是由于先干扰了血小板功能,那末当偏头痛发作时,只要发作初期吸收了一些未水解的阿司匹林,而应用大于一定剂量的阿司匹林也许没有多大好处。上述所有临床与实验资料与阿司匹林对偏头痛作用的解释是一致的。

偏头痛的预防

如果上述的阿司匹林对偏头痛作用的评价是正确的,并且记住阿司匹林对抗血小板作用的持久性,可以预期,每天定时投予阿司匹林一次或二次,阿司匹林可作为偏头痛的预防药。

O'Neill和Mann(1978)做了一次小规模的设计很好的实验,已经证明阿司匹林在偏头痛预防中优于安慰剂,有统计学的显著意义。

结论

阿司匹林通过干扰组织中前列腺素的合成,故在偏头痛发展的各阶段中都具有相当弱的镇痛作用。

然而,上述归纳的临床与实验资料若按照现行的偏头痛发病生化机理来阐述,不仅

会加强这些发病机理的生化概念,而且也可以认为阿司匹林对阻断偏头痛机理本身的早期化学相可以具有附加的、非常重要的作用。

如果善于应用这些知识,可以证明阿司匹林在阻止偏头痛发作初期的发展过程中有明显的治疗作用。如果按规律性或选择适当时机服药,对预防偏头痛随后的发作也是有用的。

当然,在偏头痛治疗中有关阿司匹林在临床所处的地位的知识并不完全新颖的。人类大脑皮层结构的权威、澳大利亚最著名的神经学家 Alfred Walter Campbell 在他去世前4年(即1933年),就根据他在悉尼的会诊实践中已经发现并记载了(Eadie 1980)偏头痛的治疗:“我们向那些皮包裹着阿司匹林片的年青妇女提出劝告:你们的药片并不象白糖那样洁净无关痛痒的。如果你们要减轻头痛,你们就应该服用适当的剂量,而且在先兆期就服用。”

[AJP《澳大利亚药学杂志》,64(755),147~149,1983(英文)]

石振武译 张紫洞校

· 动态 ·

医院药学术讨论会在无锡召开

全国性医院药学术讨论会今年4月1日至5日在江苏省无锡市召开。参加会议的主要有《中国医院药学杂志》的编委及北京、上海、天津、南京、武汉、成都等大医院和解放军医院的药学工作者。有几位药学界知名人士也出席了会议。会议就医院药学方向、知识结构、内容组成及如何提高业务水平、开创新局面等问题各抒己见热烈讨论。一致认为开展临床药学是密切医药护协作、提高医疗质量的基本环节,是医院药学工作的方向性问题,势在必行。根据我国具体情况,对医院制剂、药品检验、中药工作也应给予足够的重视。同时认为医院中的科学管理工作,如药品的筹划、供应和管理以及规范化准备工作、药学工作的配合与分工、在职干部培训、药学信息研究、计算机应用等,也必须纳入议事日程。这些工作的开展与否及其成效大小,对医院药学业务质量的提高,起着举足轻重的作用

会上不少同志在发言中指出,为了加速医院药学事业的发展,除采取多种措施加强在职药学干部的技术培训外,药学教育部门及各级卫生领导必须支持教育改革,使课程设置和教学内容适应不断发展的客观需要。同时全体医院药学工作者在各自的岗位上要积极努力,克服困难,创造条件,为加强合理用药和提高药疗质量而奋斗。

(张友仁)