

第一章 前言

頭痛的痛楚是許多人曾有過的經驗，工商時代忙碌的生活使頭痛的人增加，根據世界各國的調查，一般而言亞洲地區較低，而已開發工業國家有偏高的趨勢，在歐美地區的盛行率約 8-16%，香港約 1.5%，日本有 8.4%，台灣的盛行率是 9.1%¹。偏頭痛患者因頭痛表現較劇烈，在美國有 74%女性及 56%男性的偏頭痛患者，曾因嚴重的頭痛而一年中至少有一天無法工作，美國每年因為偏頭痛影響工作，導致一年間有 13 億美元的損失²，所以各國已經愈來愈正視偏頭痛的問題。

現代醫學對偏頭痛的發生機轉雖然尚未完全明瞭，但研究發現偏頭痛在頭痛發生前常先會出現腦幹活化的現象，血液 5-HT 濃度常隨著頭痛的進展而改變，推測 5-HT 的變化以及和許多不同接受器的結合，影響頭部血管的縮收或擴張有關。中醫偏頭痛的主因為：七情不舒致肝失疏泄，肝膽風火上擾³。逍遙散出自《和劑局方》，再加上梔子、丹皮可用來治療肝鬱氣滯化火，所以本研究採逍遙散加味，來評估偏頭痛的療效。

直到目前中醫藥對偏頭痛的療效尚未有客觀的研究報告，所以我們設計單盲安慰劑對照試驗，以病人頭痛日誌的頭痛頻率、頭痛時間、頭痛程度為主要評估標地，藉此評估中藥逍遙散加味對偏頭痛患者是否有明確的療效，希望提供廣大偏頭痛患者一個預防治療更好的選擇。



第二章 文獻探討

第一節 偏頭痛的現代醫學觀

1.1 偏頭痛的分類與診斷標準

偏頭痛是一種慢性頭痛,其特徵為發作性,且可能合併有噁心.嘔吐.畏光或怕吵等情形,有部分患者會伴有先兆徵狀.目前仍無客觀的指標或實驗診斷可明確定義偏頭痛,所以早期的偏頭痛研究對其定義往往有差異,直到國際頭痛協會 International Headache Society (IHS) 於 1988 年公佈一套診斷標準.

國際頭痛學會 偏頭痛分類

- 1.無預兆的偏頭痛
- 2.有預兆的偏頭痛
- 3.眼肌麻痺偏頭痛
- 4.視網膜偏頭痛
- 5.可能為偏頭痛前驅或相關症狀之孩童週期性症候群
- 6.具合併症的偏頭痛
- 7.偏頭痛不符合以上的診斷標準

無先兆偏頭痛診斷標準

- A.至少有 5 次能符合 B-D 項的發作
- B.頭痛發作持續 4- -72 小時
- C.頭痛至少具下列 2 項特徵
 - 1.單側
 - 2.搏動性
 - 3.程度中度或重度(日常生活受限或禁絕)
 - 4.上下樓梯或類似之日常生活會使頭痛加劇
- D.當頭痛發作時至少有下列 1 項情形
 - 1.惡心或嘔吐
 - 2.畏光或怕吵

先兆偏頭痛診斷標準

A. 除符合無預兆偏頭痛標準外須至少有 2 次能符合 B 項的發作

B. 至少有四項特徵中之三項：

1. 一次以上可完全恢復的預兆症狀顯示局部大腦皮質及(或)腦幹功能異常
2. 至少一種預兆症狀在 4 分鐘以上逐漸產生，或是二種以上症狀相繼發生
3. 預兆症狀持續不超過 60 分鐘，如果出現不止 1 種預兆症狀，其持續時間則亦隨比例增加
4. 頭痛在預兆後 60 分鐘內發生(也可在預兆前或同時發生)

1.2 偏頭痛的流行病學與影響

偏頭痛可以說是一種好發于女性的疾病，根據研究顯示男女盛行率比由 1:2 到 1:5 不等，大部分發生年齡在青春期 15 歲以後，50 歲之後就會漸漸緩解⁴，依照不同年齡來看在 15 歲以前兒童偏頭痛男女盛行率差異較小^{5,6}。按照全球各國盛行率研究來觀察，在已開發工業國家似乎有偏高的趨勢，於歐美地區盛行率約 8-16%，而亞洲地區較低，在香港估計約 1.5%的人口是偏頭痛患者，在沙烏地阿拉伯佔 2.6%，日本有 8.4%，馬來西亞有 9%^{5,7,8,9}，當然其中可能是文化因素或種族差異或研究方法不同所致。

偏頭痛發生時常常會合併有其他不適的症狀，Siberstein 對偏頭痛患者一份調查報告中發現約 90%有噁心，而有嘔吐者佔了偏頭痛患者 1/3；另外一份報告顯示搏動性頭痛佔 80%，活動加重頭痛為 76%，中重度頭痛 70%，偏側頭痛 70%，怕光 66%，怕吵 49%，嘔心 36%，嘔吐 18%¹⁰。台灣王博仁醫師在 1999 神經學年會，提出流行病學調查，對在頭痛門診收錄 940 偏頭痛病人分析：50.8%為無先兆偏頭痛(MO)，5%是有先兆偏頭痛(MA)，44.1%未完全滿足偏頭痛診斷標準的偏頭痛單側頭痛；MO 佔 57.3%活動加重頭痛：MO 佔 23%，MA 佔 37.5%，脈搏性頭痛：MO 佔 79%，MA 佔 3.3%；Nausea：MO 佔 79.3%，MA 佔 66.9%，Vomiting：MO 佔 43.1%，怕吵：MA 佔 50%；中度或嚴重頭痛：MO 佔 98.3%，MA 佔 91.6%¹¹。

偏頭痛患者每一個月發作的次數來看，Siberstein 調查報告為每月一次佔 22%，每月二次佔 22%，每月超過五次佔 25%；另外一份報告顯示每月二次以下佔 78%，每月超過五次只佔 10%¹⁰。

由於偏頭痛發作時帶給病人很大的痛楚，有許多研究報告針對工作的影響提出，據估計每年一女性偏頭痛病患需 5.6 天臥床休息，而男性偏頭痛

病患需 3.8 天臥床休息¹²。根據歐洲和加拿大人的研究提出有 13%到 43% 的偏頭痛病人在一年內曾因偏頭痛而無法工作^{13,14}，在美國有 74%女性及 56%男性偏頭痛病人曾因嚴重頭痛而至少一天無法工作，在美國職場上每年因偏頭痛而導致無法工作或影響工作效率所產生的損失達到 13 億美元¹⁵。

1.3 偏頭痛的遺傳研究

長久以來遺傳因素就被認為與偏頭痛的發生有關，這種想法在最近的基因研究得到支持。

Familial hemiplegic migraine (AD inherited)是一種偏頭痛少見的亞型，其特殊病徵是重複發作的頭痛與半側偏癱，相關基因在大部分家族被發現被定位於 chromosome 19, 少部分與 chromosome 1 有關，可見本少見疾病在遺傳上仍為多樣表現^{16,17}。

到目前許多研究的結果來看，單一基因遺傳的可能已被揚棄，比較被接受的是位於不同染色體位置的多基因遺傳。在一級血親的研究中發現：有先兆偏頭痛與遺傳較有關，而無先兆偏頭痛則和遺傳與環境相關。在雙胞胎的研究：偏頭痛同時發生在同卵雙胞的機會較異卵雙包為高，但未見有研究發現雙胞胎 100% 同時有著偏頭痛發生¹⁸。

1.4 種族差異與偏頭痛的關係

在非洲與亞洲國家的偏頭痛研究報告，一般都顯示盛行率較北美與歐洲為低，在香港估計約 1.5%的人口是偏頭痛患者，在沙烏地阿拉伯佔 2.6% ，在衣索比亞佔 3%，都較歐美國家低，日本有 8.4%，馬來西亞有 9%，較趨近歐美國家的情形^{5,7,8,9}，過去這些差異被認為與研究上的方法學的不同有關，但不同種族間文化、環境差異可能也會影響偏頭痛盛行率，目前有証據懷疑可能不同種族間的基因差異，會使其好發偏頭痛的機率不同。

Stewart et al 比較在美國偏頭痛的盛行率為白人 20.4% 黑人 16.2% 黃種人 9.2%¹⁹。這個結果似乎是暗示雖然文化和環境差異可能會影響偏頭痛盛行率，但不同種族間基因的差異，也同樣扮演重要的角色。

1.5 偏頭痛患者的人格特質

偏頭痛患者過去 50 年來，在傳統上易被臨床醫師認為有容易緊張、完美、不屈

服、常給自己設定一定要達成的目標或會有怨世忌俗與攻擊性等人格特質。的確，許多偏頭痛患者有容易緊張、完美與不屈服的特質，但卻有很多人具有相同特質但是卻並無偏頭痛的發生。近來有許多研究調查使用不同的問卷工具如：Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)、the Eysenck Personality Questionnaire 等其結果往往有出入^{20,21,22}。僅『神經質』此一特質，在偏頭痛患者中明顯較非偏頭痛患者為多是一致的，但這一項特質是使其容易罹患偏頭痛，或者是因有頭痛後才導致會有神經質仍然不清楚^{23,24}。

1.6 易與偏頭痛共同發生的疾病

『共病性』指不同疾病傾向於共同發生在一個病人身上。若這些疾病共同發生率，超過純粹因機會造成的機率便是共病性。共病性可以有幾種可能的解釋，第一種解釋為某一種疾病造成另外一種疾病；第二種解釋為這些情形是因有共同的基因或環境因子；第三種解釋是基因或環境因子會形成某種狀況來同時造成兩種疾病。

偏頭痛在目前被認為與下列疾病有著共病關聯：精神障礙、神經質、急性心肌梗塞、心絞痛、低血壓、腦中風、癲癇、潰瘍、過敏、高血壓等。偏頭痛與精神障礙的共病關聯有許多研究報告被提出，特別是重鬱症及焦慮障礙。Breslau 和 Davis 所作針對 1007 個年輕成人，隨機抽樣的前瞻性研究，發現有偏頭痛者在研究期間，被新診斷為重鬱症與恐慌症的機率明顯增加(重鬱症的勝算率=4.2，95%信賴區間 2.0-9.2；恐慌症的勝算率=12.8，95%信賴區間 4.1-39.8)²⁵；而在最近的研究針對重鬱症者曾經有過偏頭痛的發作危險比是 3.2(95%信賴區間 2.3-4.6)，偏頭痛患者曾經有過重鬱症發生危險比是 3.1(95%信賴區間 2.0-5.0)，這顯示偏頭痛與重鬱症有著雙向關聯，當有其中一個疾病時將增加患有另外一病的機會。Merikangas et al 也提出相似的研究結果，他們發現偏頭痛與重鬱症、躁鬱症、焦慮症、社交恐慌症有明顯相關，如果患者同時有焦慮症及重鬱症，將比單純只有焦慮症或重鬱症者更有可能患有偏頭痛²⁶。而 Merikangas et al 與 Breslau 所提出回溯性研究，在於同一病患中，焦慮症的發生會先於偏頭痛、重鬱症²⁶，亦即可能存在一種明確的症候群，其通常是在孩童期時先患有焦慮症，而在成人時期再有偏頭痛、憂鬱症的發作。在台灣的研​​究，台北榮總 204 位慢性每日頭痛病人中，重鬱症佔 51%、輕鬱症佔 13%、恐慌症佔 26%、廣泛焦慮症佔 6%²⁷。

研究共病性是有其重要，因若兩個疾病確定有共病性，則臨床工作者看到其一，就應該想到另外一個疾病，因此共病性的研究有助於可能隱藏疾病的發現，可及早治療，有時候共發的兩病也會相互影響，造成疾病癒後較差。所以 Silberstein 說

治療頭痛時，不能只是治療頭痛的這個病，而且必須治療患有頭痛的這個人²⁸。

1.7 偏頭痛的誘發因子

在某些偏頭痛患者的病史中，可以找到可能誘發頭痛的因子，當然偏頭痛的發作，在無其他外在環境刺激因子下，就存在一內在規律而發生，大約有 15%的偏頭痛病患認為這些所謂的誘發因子並不影響他們偏頭痛的發生，但大部分的人仍然認為，這些內生或外在的誘發因子會影響其頭痛的發作。

社會心理的狀況、各種的食物、物理性刺激或賀爾蒙的改變，甚至服用某些藥物都是常見的可能因素，最明顯的如：情緒因素如焦慮、挫折、生氣；生理因素如疲勞、睡眠障礙、月經或飢餓；飲酒或吃某些特定食物；甚至有一些報導強烈的陽光、氣味、等環境因素都可引發偏頭痛的發作^{29,30}。

1.8 偏頭痛的病理生理發生機轉

偏頭痛的致病機轉可分為以下幾點

1.8.1 三叉神經血管系統 Trigeminovascular system

1.8.2 血清素與血清素接受器 5-HT receptor & serotonin

1.8.3 偏頭痛發作中腦幹活化的角色 Brainstem activation specific to migraine headache

1.8.4 血液中活化生? 與偏頭痛 vasoactive peptides and migraine

1.8.5 一氧化氮與偏頭痛 Nitric Oxide involvement in migraine

1.8.6 偏頭痛發作時傳遞性展開的腦皮質電生理壓抑現象 Cortical spreading depression(CSD) and migraine

1.8.1 三叉神經血管系統 Trigeminovascular system

腦部在人體中是僅有少數的感覺神經支配，腦膜特別是硬腦膜是顱內最重要的疼痛知覺組織，刺激腦膜上的血管可以產生搏動性頭痛。在偏頭痛中，疼痛主要經由顱內血管(顱外血管也參與)上的感覺神經傳遞，大部分的感覺神經都來自三叉神經節所以說三叉神經血管系統是偏頭痛產生的最後共同徑路。三叉神經纖維主要支配同側前、中、後大腦血管、中腦膜動脈、硬腦膜；但少部分會到對側。椎基底動脈及部分硬腦膜神經支配來自上頸神經節。但三叉神經血管神經元如何啟動活化，及什麼物質激活血管旁的三叉神經血管知覺感受器仍然不清楚。

感覺神經纖維二大功能：

1. 傳遞疼痛訊息到腦幹—主要是三叉神經尾核
2. 釋放 vasoactive peptide 來觸發神經性發炎反應 (vasodilation、plasma extravasation、mast cell degranulation)

1.8.2 血清素與偏頭痛

serotonin (5-HT) 血清張力素，過去 30 多年在偏頭痛研究領域裡一直被廣泛的被探討，無論在生化、藥理及解剖學上，都有很多的證據被提出與偏頭痛發作有關。於人體內大約共有 10mg 的 5-HT，其中 90% 留在腸道黏膜的嗜酪細胞裡，其餘 10% 則大部份存於血小板內，僅少數被儲存在肥胖細胞與神經末梢³¹。5-HT 是血清中可縮收血管的物質，在肥胖細胞與神經末梢合成，並經主動運輸儲存於血小板中，其代謝物質為 5-HIAA (5-hydroxyindoleacetic acid) 由尿液排出。在偏頭痛發作前 3 個小時 5-HT 濃度會增為原來的 2 倍，發作時靜脈注射 5-HT 接受器致效劑可中止偏頭痛的發作。頭痛發作時 5-HT 代謝的作用？活性下降，且 5-HT 週轉變動減少，使得血液中 5-HT 增加，這個反應非單純血小板中 5-HT 的釋放，而是一種生理自我防衛的機轉；在不發作期間 5-HT 週轉變動增加，5-HT 血液中濃度下降。有幾項證據來支持 5-HT 在偏頭痛中扮演重要角色：

1.8.2-1 激活不同的腦內外血管上的 5-HT 接受器，會引起血管收縮或擴張。

1.8.2-2 5-HT 在內生性疼痛控制徑路顯示有重要角色，雖然仍不清楚其在中樞神經如何影響疼痛傳遞，但可以確定 serotonergic neuron 對疼痛的行為反應，及脊髓神經元與三叉神經核複體對有害刺激反應都有明顯的影響。一個尚未證明的假說是內生性疼痛控制系統參與偏頭痛發作與控制。

1.8.2-3 5-HT 藉活化特殊 5-HT 接受器來激活末梢疼痛知覺神經，它也會加強其他複體如 bradykinin、prostanoid 的疼痛知覺作用，而這些複體也都被認為可能作用於三叉神經血管的疼痛知覺接受系統。

1.8.2-4 靜脈注射 5-HT 可以減輕偏頭痛的症狀，現在認為這個效果是因 5-HT 會作用於三叉神經血管的疼痛知覺接受系統特殊的 5-HT 受體^{32,33}；靜脈注射 triptans 也得到相同的結果。

1.8.2-5 腦內的 5-HT 系統被認為與情緒、食慾及睡眠有關，而這些生理心理狀況當病人發生偏頭痛時將被打亂，但目前我們仍無直接的證據。

1.8.2-6 有人報告在偏頭痛患者於偏頭痛發作時，5-HT 的合成會增加，但此現象的重要性並未明瞭³⁴。

1.8.2-7 有些藥物會影響 5-HT 的釋放和吸收且引發頭痛，例如 reserpine，但 reserpine 在非偏頭痛患者僅少數會有頭痛反應³⁵。

表 2-1 Internation Union of Pharmacology Classification and Nomenclature for 5-HT Receptors (origin:Davidoff,Migraine,second edition 2002,p214)

Receptor Type	Subtype	Previous Name	Transduction Mechanism	Location
5-HT ₁	5-HT _{1A}	-	cAMP	Neuronal,mainly CNS
	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	cAMP	CNS blood vessels
	5-HT _{1C}			
	5-HT _{1D}	5-HT _{1D}	cAMP	CNS neurons, trigeminovascular neurons
	5-HT _{1E}		cAMP	CNS neurons
	5-HT _{1F}	5-HT ₆	cAMP	
5-HT ₂	5-HT _{2A}	5-HT ₂	PI	CNS neurons,blood vessels,platelets
	5-HT _{2B}	5-HT _{2F}	PI	CNS blood vessels
	5-HT _{2C}	5-HT _{1C}	PI	Choroid plexus
5-HT ₃		-	Directly coupled to cation channel	CNS+peripheral neurons
5-HT ₄		-	cAMP	CNS neurons+blood vessels
5-HT ₅				
5-HT ₆			cAMP	
5-HT ₇		5-HT _X	cAMP	CNS neurons+blood vessels

CNS.central nervous system; cAMP,negatively coupled to adenylyl cyclase with decreased production of cAMP; CAMP.positively coupled to adenylyl with consequent production of 3' 5' cyclic adenosine monophosphate; PI,increased phosphoinositide turnover ()

1.8.3 血清素接受器

現在認為是 5-HT 對腦部及腦膜血管作用，引發血管收縮或擴張，而這些不同的反應，可能是因不同血管部位與 5-HT 接受器的差異，雖然對 5-HT 接受器尚未有足夠的明瞭，但可就已知分子、生化、藥理來將其分為七大家族³⁶，共 14 個 5-HT 接受器（見表 1）。Humphrey 與他的夥伴當初就是確認了 5-HT receptor 與選擇性的血管收縮有關，而研發出 sumatriptan: 第一個 Triptans 類藥物^{37,38}。

在三叉神經血管上的 5-HT1 receptors 可能調節中樞痛覺傳遞,它的作用在 substance P、CGRP、PGE2 (于偏頭痛發生時出現)等末梢致炎物質出現之前。Triptans(5-HT1B/1D receptor 致效劑)可能作用于週邊,經由 5-HT1B receptor 來產生血管收縮;或作用于中樞 5-HT1D receptor,產生神經效應來抑制神經疼痛傳遞。活化血管內皮上的 5-HT2B receptor,致使 NO synthase 活性增加,釋放 NO 產生血管擴張。5-HT4 receptor 同樣是在血管內皮上,會產生血管擴張的作用。Methysergide、amitriptyline、propranolol 都是作用在 5-HT2B/7 receptor 上的拮抗劑來抑制血管的擴張³⁹。整體而言 5-HT 調整血管的收縮或擴張,是經由複雜的方式且跟 5-HT receptors 的亞型有關,其功能往往是相對的,在一研究中發現顱部血管對 5-HT 的反應,已知至少是依其所在血管支的區域位置,和先前的血管張力狀態來決定,甚至同一條動脈上的不同區段對 5-HT 會有不同的反應。

1.8.4 偏頭痛中特殊的腦幹活化現象

Weiller 發現 Positron emission tomographic (PET) 在無先兆偏頭痛者偏頭痛發作頭痛期,可以看到腦幹中央位置有血流增加腦幹活化的現象,雖然 PET 無法精細區分是哪些核被活化,但顯然頭痛部位對側的中腦背部大腦導水管旁灰質(periaqueductal gray, PAG),大約是 locus coeruleus 及 raphe nuclei 有血流增加情形⁴⁰。這種活化會在疼痛已被緩解後仍然可持續,但于非偏頭痛者由實驗誘發的頭痛中,不會有腦幹活化的現象。由各種證據解釋腦幹可能起動神經驅動性血管擴張,且與疼痛傳遞有關血管變化,和三叉神經第一分支受刺激有時間上的一致性。以 NO 激發的頭痛與自發偏頭痛在臨床及 PET 表現相同;在叢集性頭痛發作時下視丘被活化,與偏頭痛有共同疼痛的病理生理表現⁴¹。有研究發現除了腦幹活化,另外腦外的兩側顱內外血管也明顯強烈活化,另有其他腦部活化部位如兩側前後扣帶回、皮質前額葉、後島回、兩側小腦皮質、左視丘腦、上頂葉皮質、右輔助運動皮質、豆狀核等區也有輕度活化現象但其重要性不明。

刺激 locus coeruleus 及 raphe nuclei 會改變腦血流特別是 locus coeruleus 會經由軸索釋出正腎上腺素來引起同側腦血管的收縮,而如果造成枕葉血流減少則會形成所謂的先兆表現^{42,43}。

1.8.5 血液中活化胜？與偏頭痛

Moskowitz 與 Cutrer 曾提出一系列的實驗，去證明偏頭痛可能是一種無菌性的神經性發炎⁴⁴，三叉神經感覺 C-fiber 含有 substance P 及其他神經胜？包括 CGRP (Calcitonin gene-related peptide) 與 neurokinin，在三叉神經的近身端刺激感覺 C-fiber，會釋出 substance P 及其他神經胜？包括 CGRP、neurokinin 而產生神經性發炎。這些神經胜？作用到血管壁就會產生血管擴張、血漿滲出、無菌性的發炎等反應。電子顯微圖可以看到血管壁內側有血小板活化現象，因此偏頭痛發作時發生血小板活化，可能是神經性發炎引發的現象，這樣的神經性發炎也被認為是導致感覺神經纖維敏感度增高，使原先無關痛癢的刺激如血管搏動也會起反應⁴⁵。當使用 triptans 或 dihydroergotamine 都可使血漿蛋白滲出 (plasma protein extravasation PPE) 情形改善。且 PPE 可被 ergot alkaloids、indomethacin、acetylsalicylic acid、neurosteroids、substance P antagonist 所阻止，但實際上 substance P antagonist、neurosteroids、neurokinin-1 receptor antagonists 對偏頭痛治療並無效果，所以 substance P 及其他神經胜？在偏頭痛的重要性已被質疑^{46,47}。

1.8.6 一氧化氮與偏頭痛

NO 在體內經一氧化氮合成？的作用而生成，NOS (Nitric oxide synthase) 由氨基酸殘基組成，NOS 可以按其存在的細胞類型不同，分為三種類型：即神經型 NOS、血管內皮型 NOS、和誘導型 NOS。nNOS 存在於視網膜、蝶顎神經節的膽素激性神經元、腦與腦膜的血管外層神經纖維、大腦皮層、海馬垂體後葉、丘腦嗅球區粒細胞層、骨骼肌細胞、平滑肌細胞；iNOS 存在於肝細胞單核巨噬細胞、內皮細胞、成纖維細胞；eNOS 存在於血管內皮、支氣管內皮、海馬錐體細胞層^{48,49,50,51}。

給予正常人或偏頭痛患者 NTG 會造成顱內動脈的擴張，而造成一實驗性的偏頭痛 (NTG: denitrated to nitric oxide (NO) + vasoactive S-nitrosothiols) 另外使用 NOS 抑制劑，會減少膽素激性神經血管反應使血管收縮⁵²。可以減輕偏頭痛的嚴重度，這些證據表明 NO 在偏頭痛的病生理產生過程扮演重要角色。在尋找所謂的 endothelium-derived relaxing factor (EDRF)，發現 NO 不僅是血管旁的副交感神經所釋出的神經傳遞物質，且是重要的調節物質，它同時也能經由血管內皮及神經元來釋出 NO，是非常的不穩定和親脂性的自由基，其半生期僅不到 5 秒鐘，NO 很容易透過擴散的方式，通過細胞膜去活化

細胞內 isoform of guanylate cyclase 來達成增加 c-GMP 的合成與聚積的作用，最後增加胞內 c-GMP，且減少胞質中鈣離子濃度，以產生血管平滑肌鬆弛而使得血管擴張⁵³。

1.8.7 偏頭痛發作時腦血流改變與傳遞性展開的腦皮質壓抑現象

偏頭痛的發作共包括三個過程：起始期、發作期與消退期，從生物學的觀點看它如何開始與停止，是最有趣但卻最難理清的部分。雖然大部分的患者沒有偏頭痛先兆的表現，但這樣的經驗如閃光、感覺異常或其他的神經病徵等戲劇性變化就成為注意的焦點。偏頭痛先兆會伴有腦血流減低，以 2-3mm/min 速度橫過腦皮質⁵⁴，通常是由枕極前端的枕葉皮質開始，腦血流減低的區域會擴大到可能涵蓋整個大腦半球，由大血管分支區來看，這種現象與之無關，可能不是血管收縮引起，而且低血灌注前有高血灌注的情形，這樣的改變與傳遞性展開的腦皮質壓抑很相似。olesen 的研究團隊觀察到做頸動脈血管攝影可以誘發有先兆偏頭痛，且監測了一側腦半球的 254 區的局部血流，發現在頭痛先兆發生前的 5-15 分鐘前，腦血流會改變，包括了局部腦血流的減低，這僅限制於淺層的新皮質⁵⁵。SPECT(single-proton emission computed tomography)的技術可以看到這皮質與灰質在不同斷層上的局部血流變化，同樣 PET(positron emission tomography)也證明了偏頭痛時腦血流減低。Woods 就報導了一名 21 歲無先兆偏頭痛患者，用 PET 發現在僅有些微視覺模糊臨床幾乎無症狀下，也有傳遞性展開的腦血流減低現象，可見這血流變化于有或無先兆的偏頭痛者都能出現⁵⁶，然而頭痛可以在腦血流減少時開始出現^{57,58,59}。

且血流的改變會兩側同時發生，這讓頭痛是源自血流的不正常的論點很難被支持。我們不清楚以上所描述的血流改變在偏頭痛患者中有多普遍，且是否患者有模糊感覺或有任何奇怪的感覺在腦皮質的血流變化都會有相似的情形。有各種理由讓血管假說備受質疑：如它仍無法解釋偏頭痛發作前的預告現象；某些用來治療偏頭痛的藥對血管毫無作用；最近的血流研究仍找不到支持的證據；且大部分患者是沒有先兆表現的。

有先兆的偏頭痛腦皮質會有神經元過極化，電生理壓抑現象的生理改變為：胞外鉀離子快速升高使神經元活化再去極化，接著鈉離子和鈣離子進入胞內，水跟著流進胞內使得細胞腫脹，Glutamate(excitatory neurotransmitter)則是由胞內流向胞外的最主要陰離子⁶⁰。EEG 的表現是腦波變平，且皮質直流電位減低，甚至波形及頻率改變。體感覺誘發電位則變小或消失。

1.9 偏頭痛的藥物治療

偏頭痛的急性治療藥物：

1.NSAID： 大部分用於輕度到中度的偏頭痛，一般人最常用的是 aspirin 和 acetaminophen，在藥房通常可以買到含加咖啡因的複方，有的還加上 barbiturate 來加強療效，雖然有方便使用的好處，但也造成許多藥物濫用的問題。NSAID 作用的主要機轉是環氧化酶 (COX1 COX2) 來避免 prostaglandin 合成，COX1 原來是在恆常狀態被生成，可以幫助分泌胃粘液及維持腎臟血流的保護作用，COX1 抑制劑卻也因為這樣的因素而有許多的副作用。

2.ergotamine 與 dihydroergotamine(DHE)： 對於中重度的偏頭痛或當 NSAID 出現明顯的副作用時，麥角鹼類藥物通常被使用。口服 ergots 容易有噁心或嘔吐等腸道副作用，這主要是因對 dopamine receptor 有作用的緣故，值得注意的是當過量服用時，可能出現麥角中毒症，這中毒反應是因為血管收縮致腳抽筋，或引起腦脊髓病變的抽搐緊張，在麥角過敏者或每日服用者更容易發生。其他副作用為頭暈、腹絞痛、麻木等。Ergotamine 對於偏頭痛的療效仍有一些不同的看法，且對大多數的患者而言，新發展的 Triptans 因對 5-HT receptor 有專一性，有更好的療效與更少的副作用，Triptans 已經有凌駕其上的趨勢。DHE 雖然化學結構與 ergotamine 相似，但卻有明顯不同的地方，對偏頭痛效果較 ergotamine 差一些，但少有噁心或週邊血管收縮的副作用，所以被視為對嚴重的頭痛是既安全又有效的藥物，它的劑型尚有靜脈注射或皮下注射兩種劑型，可用于快速止痛。它的副作用主要是嘔吐，常見于靜脈注射時，其他偶有頭暈、精神不安、腹部不適等，最嚴重的問題是心血管障礙，所以有心血管疾病者不可服用。

3.選擇性 5-HT₁ 致效劑 (Triptans)： 第一個選擇性 5-HT₁ 致效劑是 sumatriptan，接著是 zolmitriptan、naratriptan、rizatriptan 和 almotriptan。Sumatriptan 是目前全球最廣泛使用的 Triptans 類藥物，其代謝主要是靠肝臟的 MAO-A，所以有服用 MAO 抑制劑的人絕不可使用。偏頭痛患者可藉此緩解急性頭痛，它的效率頗高：皮下注射 80%、口服 60% 有效，但仍有 1/3 的人有復發情形，尤其是長期頭痛者。副作用主要為頭暈、頭重、胸部壓迫感與倦怠等，有心血管疾病者仍不可服用。目前此類藥物最主要的問題是價格太貴，sumatriptan 在台灣健保局只允許每個月給兩顆。

偏頭痛的預防性治療藥物：

1. β -blocker：目前是最普遍使用於預防偏頭痛發作的藥物，而且若無其他不應使用的情況， β -blocker 可視為偏頭痛預防的第一線用藥。propranolol (Inderal) 及 metoprolol (Lopressor) 在過去有對照組的臨床研究中已證實有預防的效果，且美國 FDA 也給予認可^{61,62}。其他如 Atenolol、nadolol、timolol 等降血壓藥物也都被證實有效，以上 5 種藥物都可減少偏頭痛發生次數，但頭痛的強度與時間長短則不明顯。Inderal 是最多人使用的，但是也要注意它可能會有些許副作用，如四肢冰冷、拉肚子、警覺性減低、倦怠、噁心、腹脹等，且也會有造成性無能。30%的人會出現體重增加，另外如果病患同時有下列疾病時也要避免使用：氣喘、心臟衰竭、低血壓 (<90mmhg systolic)、心跳過慢與糖尿病等。

2. 鈣離子阻斷劑：其實這類藥物是一組化學結構不同的藥物，它們同時可作用於鈣離子通道，當細胞電荷改變時能阻止鈣離子的進入，總共有四大類 1. phenyl-alkylamines (verapamil) 2. dihydropyridine (Nifedipine nimodipine) 3. benzothiazepines (diltiazem) 4. piperazine derivatives (Flunarizine)。目前臨床有使用來預防偏頭痛的藥主要是 verapamil 及 Flunarizine，實際上這類藥物的效果大致都比 β -blocker 來得差，唯有 Flunarizine (sibelium) 在臨床上有很好的評價。在研究中發現有 30-60%的患者服用 Flunarizine 後可以得到改善，因為 Flunarizine 的療效佳，而且副作用不高，所以有些醫師將它當作偏頭痛預防治療的第一選擇，然而它的副作用仍需注意，如白天嗜睡、鎮靜劑作用、腸道症狀、眩暈、口乾、焦慮與惡夢等，其中長期使用容易造成體重增加，是值得注意的。且也有少數造成巴金森症、延遲性動作不能。

3. 抗憂鬱症藥：主要有三類 1. tricyclic antidepressants 2. monoamine oxidase inhibitors (MAOI) 3. selective serotonin (5-HT) reuptake inhibitors tricyclic antidepressants。特別是 amitriptyline 已證明對頻繁發作的偏頭痛，併有張力性頭痛的偏頭痛或慢性每日性頭痛等，都有改善作用。但是針對發作次數少的患者，效果卻不明顯。amitriptyline 被證實與 propranolol 對偏頭痛的預防一樣的有效。如果將這二種藥共用時，因其機轉不同，會有協同加成作用⁶³。TCA 藥物的抗偏頭痛效果與它抗憂鬱的作用，似乎不相關，但此類藥仍是更適合用於同時有憂鬱症或睡眠障礙的病人，副作用往往在一開始用藥時就會出現，且老年的病患會較容易發生，主要是清晨時有鎮靜作用，增加食慾、性慾減低或性無能等，有些人會每個月增加 3-5 磅的

體重。

MAOIs 基本上這類藥物在偏頭痛病人很少使用，主要是嚐試用於由偏頭痛輕型的、慢性每日性偏頭痛或慢性難治性偏頭痛或同時有憂鬱症、焦慮症的人，但要小心服用同時不可吃含有 tyramine 的食物。

SSRI：到目前這類藥對預防偏頭痛並未證實為很有效果，Fluoxetine (Prozac) 倒是被廣泛用於偏頭痛的預防治療，尤其是當病人有憂鬱症時，但是 sertraline (zoloft) 在研究評估中看來效果並不顯著。SSRI 比起 TCI 類藥物副作用是少了許多，較為一般人所接受，但仍有些人會有精神不安、焦慮、失眠、灼心感、食慾減少等副作用，有些男人會出現性無能，女性有無性高潮的情形。

4. 抗癲癇藥物：抗癲癇藥被用於偏頭痛的預防治療已經有許多年，Dilantin、Tegretal 都曾被使用。但實際上被 FDA 證實明顯有預防效果的是 Valproate，研究中發現它不僅對頭痛頻率可以減少，且也能減輕頭痛的嚴重度與頭痛發作時的時間長短，據不同的研究評估，它可使 40-80% 的病患減少一半的發作次數，所以 valproate (Depakine) 被視為與 propranolol 同等有效的偏頭痛預防用藥。隨後發展的抗癲癇新藥如 gabapentin (Neurotin) topiramate (Topamax)、Lamotrigine (Lamictal) 也都有研究證實為有效。Valproate 的副作用如嗜睡、頭暈、無力、噁心與嘔吐，可能在剛服用時會有部份人會出現，一般人在服用一段時間後可漸漸消退，有一半的人在服用時會有體重增加；肝功能原來不佳的人可能會有肝損傷的情形，另外有少數會有血小板減少症、白血球減少症與溶血性貧血等問題。

5. Anti—serotonergics：Methsergide 在 1960 年代，美國 FDA 就認可此藥對偏頭痛預防有效，事實上它是臨床上使用非常有效的藥，但是因為同時會有很明顯的副作用，使得許多醫師不喜歡處方，大約有近一半的人服藥後 1、2 天後就會抱怨腹部不適(如噁心、嘔吐、腹痛、拉肚子或便秘)另外也會造成嗜睡、頭暈、走路不穩或失眠等情形。Cyproheptadine 這是常見的抗組織胺 periactin，許多臨床醫師會使用這一類藥來預防偏頭痛，但研究的證據卻非常不足，因本藥易造成嗜睡，所以建議於睡前服用。

第二節 傳統中醫學對頭痛之釋名與病因病機歷史源流

一. 釋名：頭痛是以病人自覺頭部疼痛為主症的疾患，或全頭皆痛，亦可偏於某一局部。頭痛歷史醫籍命名較多，如頭風、真頭痛、腦風、首風、癩疾、雷頭風、偏頭痛等，但均是根據頭痛的發病原因，疼痛性質、部位、特點不同而命名的⁶⁴。

1. 頭痛：凡整個頭部，或頭的前額、頂部、頭頂、兩側發生疼痛者，均稱為頭痛。如《素問，平人氣象經》：「欲知寸口太過與不及，寸口之脈中手短者，曰頭痛。」
2. 頭風：出于《諸病源候論 頭面風侯》。《醫林繩墨》指頭痛經久不愈，時作時止者為頭風，《備急千金要方》謂頭痛感受風邪之症的總稱，包括頭痛、頭暈、口眼歪斜、頭癢多屑等各種症候。《証治准繩》以為頭痛頭風一病也。如醫書多分頭痛、頭風為二門，然一病也，但有新久去留之分耳。淺而近者名頭痛，其痛猝然而至，易于解散速安也。深而遠者為頭風，其痛作止不常，愈后愈蝕復發也。
3. 真頭痛 厥痛：出于《靈樞》。証見頭痛劇烈，引腦及癩，手足逆冷至肘膝關節。病情多屬危重，如《靈樞 厥病篇》：「真頭痛，頭痛甚、腦疼痛，手足青至節，死不治。」
《難經 六十難》
頭心之病，有厥痛，有真痛，何謂也？手三陽之脈，受風寒，伏留而不去者，則名厥頭痛。入連在腦者，名真頭痛。
4. 腦風、首風：出于《素問》。証見項背惡寒，腦戶穴局部冷感，惡風，頭部劇痛，痛連齒頰。《素問 風論》：「風氣循風府而上，則為腦風，新沐中風，則為首風。」
5. 癩疾：出于《素問》。泛指頭部的疾病，但多指各種頭痛。《素問 著至教論》：三陽獨至者，是三陽并至，并至如風雨，上為癩疾。《素問 方盛衰論篇》：氣上不下，頭痛癩疾。
6. 雷頭風：出于《素問病機氣宜保命集 大頭論》多由風邪外襲，或痰熱生風所致。証見頭痛時覺雷鳴之聲，頭面起核，或腫痛紅赤。
7. 厥陰頭痛：出于《蘭室秘藏 卷中》。証見頭痛項痛，干嘔，吐涎沫，四肢厥冷等。又指頭痛表現在厥陰經脈循行部位者，見《冷廬醫話 頭痛》。主症為痛在頭頂。
8. 厥逆頭痛：出于《蘭室秘藏 卷中》。《世醫得效方》又稱腦逆頭痛。証見頭痛連及齒痛。多因寒邪犯腦所致。

頭痛是臨床上常見的自覺症狀，若單獨出現者，即命名為頭痛病。若出現于多種急慢性疾病之中，即為伴隨症候。

二. 傳統中醫學對頭痛之病因病機歷史源流

(二) 內經論頭痛：內經認為頭痛的病因，不外外感與內傷兩類，病理為風寒外襲，或下虛上實，或腸胃功能失調，致使經氣逆上，干于清竅，不得遠行，壅遏而作痛。

《素問 五臟生成篇》：頭痛癩疾，下虛上實，過在足少陰巨陽，甚則入腎。”轉述了腎虛所致的頭痛。

《素問 奇病論》：“帝曰：人有病頭痛以數歲不已，此安得之？名曰何病？岐伯曰：當有所犯大寒，內至骨髓，髓者以腦為主，腦逆故令頭痛、齒亦痛，病名曰厥逆。”轉述了風寒外侵所致的頭痛。

《素問 臟氣法時論》「肝病者，氣逆則頭痛，耳聾不聰，頰腫。」

《素問 通評虛實論》：「頭痛耳鳴，九竅不利，腸胃之所生也。」指出了腸胃功能失調可引起頭痛。

(二)《難經》論頭痛：難經將厥頭痛與真頭痛加以鑑別。《難經 六十難》：“

頭心之病，有厥痛，有真痛，何謂也？然，手三陽之脈，受風寒，伏留而不去者，則名厥頭痛。入連在腦者，名真頭痛。

(三) 張仲景論頭痛：《傷寒經》中論及太陽、陽明、少陽、厥陰病均有頭痛之見証；后世醫家多據此分傷寒六經頭痛為外感頭痛。

仲景又在《金匱要略》之臟腑經絡先后篇、痙濕暍篇及嘔吐穢下利篇中論及頭痛，亦為后世醫家在雜病中論頭痛之依據。例如：

《傷寒論 辨太陽病上篇》

「太陽之為病，脈浮，頭項強痛而惡寒。太陽病，頭痛至七日以上自愈者，以行其經盡故也。」

《傷寒論 辨太陽病中篇》

「太陽病，頭痛，發熱，身疼，腰痛，骨節疼痛，惡風，無汗而喘者，麻黃湯主之。」

《傷寒論 辨太陽病下篇》

「太陽與少陽并病，頭項強痛，或眩暈，時如結胸，心下痞鞭者。當刺大椎、第一間、肺俞、肝俞。」

《傷寒論 辨陽明病篇》

「陽明病，反無汗而小便利，二三日嘔而咳，手足厥者，必苦頭痛；若不咳、不嘔、手足不厥者，頭不痛。」

(四) 后世醫家論頭痛

《諸病源候論 鬲痰風厥頭痛候》：「鬲痰者，謂痰水在于胸鬲之上，又犯大寒，使陽氣不行，令痰水結聚不散，而陰氣逆上，上與風痰相結，上沖于頭，即令頭痛，或數歲不已，久連腦痛，故云鬲痰風厥頭痛，若手足寒冷至節即死。」已認識到風痰相結，上沖于頭，可

致頭痛。

《三因極--病証方論 頭痛証治》，「頭者諸陽之首，凡頭痛者，乃足太陽受病，上連風府眉角而痛者，皆可藥愈。或上穿風府，陷入于泥丸宮者而痛者，是為真頭痛，不可以藥愈，夕發旦死，旦發夕死，責在根氣先絕也。原其所因，有中風寒暑濕而疼者，有氣血食飲厥而疼者，有五臟氣郁厥而疼者。治之之法，當先就其三因，三因既明，則所施無不切中。」轉述了真頭痛的成因，并指出治頭痛當詳究三因。

《証治要訣 頭痛》：諸頭痛，有因氣、因痰、因虛，及外感四氣或酒食所傷，或作勞失力，以致頭痛。

《東垣十書》將頭痛分為內傷頭痛和外感頭痛，根據症狀和病因的不同而有傷寒頭痛、溼熱頭痛、偏頭痛，真頭痛、氣虛頭痛、氣血俱虛頭痛、厥逆頭痛等。還在《內經》和《傷寒論》的基礎上加以發揮，補充了太陰頭痛和少陰頭痛，這樣便成為頭痛分經用藥的開始。

《丹溪心法 頭痛》：頭痛多主于痰，痛甚者火多。有可吐者，可下者。」故又有痰厥頭痛、氣滯頭痛之名。

《景岳全書 頭痛》：凡診頭痛者，當先審久暫，次辨表里，蓋暫痛言之，則有表邪者，此風寒外襲于經也，治宜疏散，最忌清降，有里邪者，此三陽之火積于內者，至宜清降，最忌升散；此治邪之法也。其有久痛者，則或發或愈，或以表虛者，微感則發，或以表虛于上，微熱則發，或以水虧于下，而虛火乘之則發，或以陽虛于上，而虛火乘之則發，或以陰虛以上，而陰寒勝之則發，又曰：「暫痛者，當重邪氣；久病者，當重元氣，此固其大綱也，然亦有暫痛而虛者，久痛而實者，又當因脈因證而詳辯之，不可執也，」轉述了久暫、表里、虛實、寒熱頭痛的鑑別，但不可拘泥，應加詳察。

《臨症指南醫案 頭痛》葉天士認為頭痛與厥陰肝經相關密切「頭維諸陽之會，與厥陰肝脈會于顛，諸陰寒邪不能上逆為陽氣窒塞，濁邪得以上據，厥陰風火，乃能逆上作痛，故頭痛一症，皆由清陽不升，火風乘虛上入所致。觀先生于頭痛治法，亦不外此，如陰虛蝕邪阻塞，氣血淤痺而為頭痛者，用蟲蟻搜逐血絡，宜通陽氣為主，如火風變動，與暑風邪氣上郁而為頭痛者，用鮮荷汁、苦丁茶、蔓荊、山？等，辛散轉清為主；如陰虛陽越而為頭痛者，用仲景復脈湯，甘麥大棗湯，加阿膠、白芍、牡蠣、鎮攝益虛、和陽熄風為主；如厥陰風木上觸，兼內風而為頭痛者，用首烏、柏仁、枳豆、甘菊、生芍、杞子輩，息肝風滋陰液為主。」

- 第三節 現代中醫學對偏頭痛之病因病機探討

邵明等整理 1980-1990 年眾多醫家的論述，提出偏頭痛的病因病機多傾向以下四點 1. 風邪外侵、情志不暢為發病誘因 2. 氣血虧虛為偏頭痛之根本 3. 瘀血為偏頭痛主要病機 4. 偏頭痛與“肝”功能失調密切相關⁶⁵。王足明認為偏頭痛屬內傷頭痛，其病因病機主要為：七情不舒致肝失疏泄，肝膽風火上擾。治療原則以辨經絡循行結合辨別臟腑寒熱虛實，關於引經用藥的選擇，運用按經絡循行頭面部位與頭痛位置來選用不同的引經藥：太陽經頭痛用羌活、白芷；陽明經頭痛用白芷、葛根、升麻；少陽經頭痛用柴胡、黃芩；厥陰經頭痛用吳茱萸⁶⁶。王永炎所提出的偏頭痛臨床分型 1. 血虛生熱風火上擾 2. 肝熱化火風火上擾 3. 肝火挾痰型 4. 肝腎陰虛型 5. 厥陰頭痛型⁶⁷ 王文明則從臨床實踐出發提出偏頭痛的發病機制是肝陽上亢肝風內動或肝火上炎致使氣血內亂充塞腦絡閉阻清竅而致⁶⁸。

第四節 偏頭痛現代之中醫治療與研究近況

一. 偏頭痛治療用藥：

邵明等統計近年來治療偏頭痛的用藥規律，藥物以：辛開、苦降、甘緩為原則，首選藥物以川芎、白芍、生地、當歸、桃仁、紅花、白芷、柴胡、半夏、茯苓、細辛為最多見。且重視伍用風藥，處方中伍用風藥約佔 64.8%，其中細辛佔 40.5%、白芷佔 43.2%，其他尚有蔓荊子、羌活、荊芥、防風。頭為諸陽之會，位居高巔，惟風藥輕揚易達病所，且本病多挾風邪，即是無風，也可引用做引經藥來配伍。又重視蟲類藥物，偏頭痛患者多久年不癒入絡成瘀，欲搜風通絡非蟲類藥不能奏效，約 41% 的處方中是有伍用蟲類藥物的，其中全蝎佔 24.3% 最多，其餘為地龍、僵蠶、蜈蚣⁶⁵。

治療偏頭痛王永炎強調重用川芎 15 克以上，且常常用至 30 克。川芎辛溫升散走竄力強，為血中氣藥，故可配伍赤芍，藉其酸苦微寒以斂川芎過散；另伍川牛膝藉其苦酸平以引血下行，抑川芎過於升竄。另須注意有些狀況是不可重用的情形，如有出血傾向、月經過多、心虛血少、驚悸怔忡、肺經氣弱或陰虛內熱內風旋動者等⁶⁹。

二. 偏頭痛治療主要用藥之藥理研究：

川芎：川芎性味辛溫，其歸經為入肝膽心包經，功效是活血行氣去風止痛，其氣芳香走竄，可上行頭目下行血海，乃治頭痛要藥。本草綱目稱為

「血中氣藥」⁷⁰，川芎藭的化學結構四甲基比萘 (tetramethylpyrazine, TMP) 是川芎的主要生物鹼，具有擴張血管、抑制血小板凝集作用，TMP 擴張血管作用具有部位差異，但對冠狀動脈與腦動脈舒張作用並不優於其他血管。TMP 對 PGF₂ 的收縮抑制，明顯大於其對於氯化鉀所造成的收縮抑制，且不具典型鈣拮抗劑特點。TMP 對受体中介的鈣離子釋放具一定抑制作用，可阻止缺氧時鈣離子內流，而直接發揮擴血管作用。TMP 臨床療效(如在缺血性腦病)可能是擴張血管及抑制血小板凝集兩種作用共同的結果⁷¹。川芎藭(Ligustrazine Lig) 可降低血漿 ET 水平，還可抑制內皮細胞產生 ET，抑制二氧化碳促內皮細胞釋放 ET 且可以維持 ET 與 NO 平衡；激活大電導鈣激活鉀通道(BKCa)，鈣激活鉀通道是細胞膜上一重要反饋裝置。Lig 可濃度依賴性激活 BKCa 縮短通道關閉時間及延長開放時間，讓細胞膜過極化使血管擴張⁷²。內皮素 ET 和舒血管因子一氧化氮 NO 都是由內皮細胞產生，缺血缺氧是 ET 釋放主要原因，TMP 是抑制 ET 效應的有效藥物：主要增強一氧化氮合成？NOS 以促進 NO 的釋放和活性。TMP 提高血小板內 CAMP/cGMP 比值，且抑制 TXA₂ 合成？及釋放 ADP、PF₄、 α -TG 但不影響 PGI₂ 生成。TMP 改變了氣喘豚鼠 TXA₂/6-keto-PGF_{1a} 的平衡，又可抑制血小板的聚集及釋放⁷³。

全蝎：性味辛平有毒，其歸經是肝經，功效為息風止痙，解毒散結，通絡止痛，成分含有毒蛋白--蠍毒，性質與蛇毒的神經毒類似，另含牛磺酸、三甲胺、軟脂酸、硬脂酸、卵磷脂、甜菜鹼、蠍酸等。藥理：抗驚厥，降壓，影響血管運動中樞 可擴張血管，鎮靜鎮痛。用量：2-5 克/日，內服中毒劑量為 30-60 克，常用量無明顯毒副作用⁷⁴。蠍毒是僅次于蛇毒的生物毒素，中國主要盛產東亞鉗蝎，蠍毒主要成分：三甲胺、甜菜鹼、牛磺酸、甘油酯、硬脂酸、鉍鹽。王起振用 HPLC 分離一鎮痛活性？SAP，發現它具有強鎮痛作用。李寧以蠍毒分離組分 A 來通過大鼠中腦導水管周圍灰質作用，發現具明顯中樞鎮痛作用(較嗎啡強 10 倍)。孔天翰以一步柱層析法分離出鎮痛活性？SV-IV，對多種急慢性疼痛均有強抑制作用及修復受損神經作用⁷⁵。

天麻：性味甘平無毒，其歸經是肝經，功效為息風止痙，平肝潛陽，成分含有天麻素(對經甲基苯 D 比喃葡萄糖?)，為天麻主要成份⁷⁶。天麻素拮抗高鉀去極化引起的腦血管收縮效應，又天麻素可通過拮抗 5-HT 對腦動脈條的收縮，發揮類似 methysergide 等 5-HT 拮抗劑的作用。目前有發展出天

麻素注射液，其用途為治療三叉神經痛、坐骨神經痛血管神經痛、腦外傷綜合症、癲癇、高血壓、眩暈與老年癡呆症等⁷⁷。

五．偏頭痛治療最新臨床研究：

頭風飲原名大川芎丸是金元醫家劉完素創立，方中藥物川芎可活血行氣，天麻能息風止痛。近代研究發現傷害性刺激誘發早快基因家族中 c-fos、c-jun 在 CNS 內會表達增強。Moskowitz 提出偏頭痛期間三叉神經尾核內部 c-fos 基因表達增強。Cristina 提出下丘腦室旁核 腦幹藍斑 臂旁核 c-fos 基因表達增強。成都中醫藥大學發表：頭風飲與麥角胺咖啡因片一樣能顯著抑制 c-fos、c-jun 的表達，可控制偏頭痛發作。頭風飲對實驗性偏頭痛動物模型 c-fos、c-jun 基因表達的影響，可能是通過激活升高血中單胺類神經遞質水平，收縮偏頭痛時強烈擴張的腦血管，阻滯鈣離子通道以抑制早快基因表達，併減輕 NO 神經毒性效應⁷⁸。頭痛發作時腦幹、丘腦、下丘腦中某些神經細胞分泌功能下降，給頭風膠囊藥液治療，各組動物血中 5-HT、NE 等上述部位單胺類神經遞質水平均能明顯改善，顯示頭風膠囊能營養機體有關神經元，促其控制的神經遞質物質生成增多，從而改善偏頭痛症狀⁷⁹。

第三章 材料與方法

第一節 研究對象 (study population)

在中國醫藥學院附設醫院中西合作醫療中心及北港附設醫院神經科門診，于神經科門診因為頭痛前來就診的病患，在神經科醫師或專職助理的指導下填寫頭痛基本資料表，並且最後經神經科專科醫師施予神經學理學檢查或必須的實驗室檢查(如腦波、電腦斷層、核磁共振掃描、血管攝影....等)後判定符合國際頭痛協會所建議無先兆型偏頭痛&先兆型偏頭痛(migraine with aura and migraine without aura)診斷的患者，每位患者作詳細病歷記錄。研究期間共有 370 位偏頭痛患者符合診斷標準，但參與本研究的有 55 位。

入組標準(inclusion criteria)：

- 1.(1)符合 International Headache society (IHS).Criteria 1.1 and 1.2 之偏頭痛患者。
- (2)頭痛的發作頻率 每個月至少 2 次(含 2 次)。
- (3) 頭痛時間超過一年。
- (4) 偏頭痛第一次發作年齡小於 50 歲。
- 2.年齡 12-60 歲之間。無男女限制。
- 3.患者須能清楚分辨頭痛與紀錄頭痛日誌。
- 4.經醫師解釋後自願參與試驗計畫，並需完成簽署同意書者。
- 5.服用偏頭痛預防性用藥需停藥 4 週(wash out period)才能進入本研究。

出組標準(exclusion criteria)：

- (1)頭痛因顱內腫瘤、血管性、代謝性、感染性等病變的患者。
- (2)高血壓、糖尿病、心臟病...等疾病的患者。
- (3)服用 migraine 預防性用藥(B-blocker 如 inderal , Ca-channel blocker 如 sibelium , 5-HT antagonist 如 Methysergide. Periactin ,Anti-depression 如 Amitriptyline ,Anti-convulsion drug 如 Depakine 等藥物的患者。
- (4)懷孕婦女。
- (5)無法正確完成頭痛日誌紀錄或藥物順從性不佳者。

第二節 研究設計 (study design)

本研究採用隨機單盲,安慰劑對照組八週的試驗法,以抽籤方式分為實驗組或對照組。本臨床試驗經中國醫藥學院附設醫院人體試驗委員會審查通過(附錄一),所有受試者都經詳細說明本研究的計畫內容和目的,並簽署同意書(附錄二)。

第三節 藥劑的製作和劑量及服用方式

1. 中藥製備中藥材委由 GMP 中藥廠做基源成份鑑定,並由 GMP 藥廠濃縮成粉劑以膠囊包裝。

本研究服用的逍遙散加味的成份與劑量如下,每 5 公克濃縮藥粉中含有

當歸	<i>Angelica sinensis</i> (oliv.) DIELS	1.8 公克
白芍	<i>Paeonia lactiflora</i> PALL.	1.8 公克
白?	<i>Atractylodes macrocephala</i> KOIDE.	2.0 公克
茯苓	<i>Poria cocos</i> (schw.) WOLF.	1.8 公克
山? 子	<i>Gardenia jasminoides</i> ELLIS.	0.8 公克
牡丹皮	<i>Paeonia suffruticosa</i> ANDR.	0.8 公克
薄荷	<i>Mentha canadensis</i> L.	0.6 公克
煨薑	<i>Zingiber officinale</i> ROSC.	1.0 公克
川芎	<i>Ligusticum chuanxiong</i> HORT.	9.0 公克

以上生藥製成浸膏 3.4 公克另加賦形劑澱粉 1.6 公克。

另外加上乾燥全蝎粉末 2.0 克混合成共 7 公克。將以上藥粉填充入 500mg 膠囊,可得約 15 個即一日的服用劑量。

安慰劑使用以焦糖染色之澱粉填充入 500mg 膠囊,外觀顏色與治療劑膠囊相同。

2. 實驗組:

採中藥治療以逍遙散加味。每日三次,每次服五個膠囊(500mg)。

給予為期八週的藥物治療,並給予適當衛教諮詢。

3. 對照組:

採安慰劑治療。每日三次每次服五個膠囊。

療程也為八週,並給予適當衛教諮詢。

第四節 評估方式(evaluation)

- 1.治療前期:由醫師及助理協助紀錄頭痛日誌四週並計算頭痛強度、頭痛時間、頭痛頻率及 Headache Index (H.I.) 來比較服用前後改善程度
- 2.治療期:患者服藥 8 週治療期間,由醫師及助理協助評估其頭痛強度、頭痛時間、頭痛頻率及頭痛指數 (Headache Index),以作為治療後改善程度的評估。
- 3.治療後期:停藥後的 4 週中,由醫師及助理協助評估其頭痛強度、頭痛時間、頭痛頻率及頭痛指數 (Headache Index),以作為治療斷藥後改善程度的評估。
- 4.其間病人若有嚴重難以忍受之頭痛,允許服用終止頭痛的藥物,但須記錄其使用之次數。

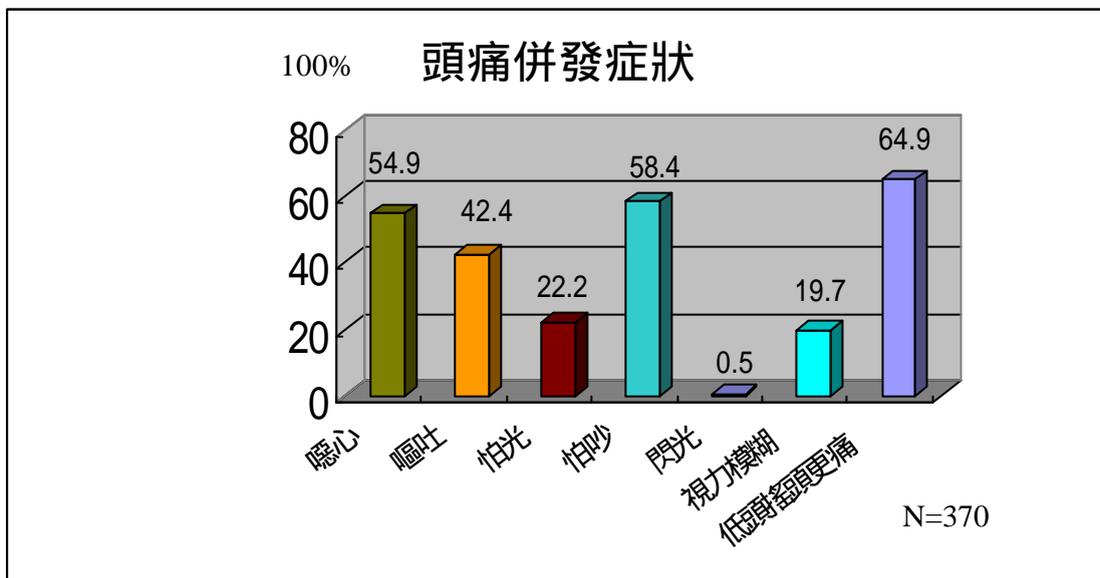
第五節 統計分析 (Statistical analysis)

本研究所有病人的數據都採用 SAS 8.2 的統計軟體作統計分析,比較實驗組與安慰組之研究起點觀察期、服藥前四周期間、服藥五~八周期間、治療後期的月頭痛日數(28 天計,以下同)、月頭痛時間、月頭痛程度、月服藥止痛次數、月頭痛指數(28 天當中所有天數的當日頭痛 時間 x 嚴重度)(Headache Index) 是否有顯著差別則採用 Student's t test 檢定或 Wilcoxon Rank Sums test 來檢定組內之變化。所有統計檢定將以雙邊 (two-sides), 及顯著水準為 0.05 之方式執行。

第四章 結果

本研究期間共有 370 位患者判定符合國際頭痛協會所建議偏頭痛診斷標準，其中 55 位病人經醫師說明解釋，志願參與試驗計畫，且完成簽署同意書進入本研究，其中男性 9 位，女性 49 位，年齡在 15~60 歲，平均 33.2 歲。實驗組男 5 位，女 22 位，平均 34.5 歲；對照組男 4 位，女 24 位，平均 31.9 歲。實驗組共有 27 人當中有 4 (14.8%) 人中途退出。對照組 28 人中有 5 (16.4%) 人中途退出。完成本實驗共男女 46 人。本研究實驗組 27 人中除了 2 人因認為頭痛反而加重而停止服藥，另安慰劑組則 28 人中 5 位病人都是頭痛未改善而拒絕繼續服藥外，並未發現有頭暈、嗜睡、腹痛、過敏等明顯副作用。

圖 4-1 偏頭痛併發的症狀分析



第一節 370 位偏頭痛患者基本資料表的分析

于神經科所判定符合偏頭痛診斷者的 370 人進行基本資料分析，其中男性 82 人女性 288 人，年齡 13~70 歲，平均 35.6 歲，偏頭痛時併發的症狀：血管搏動性頭痛的有 289 人(78.1%)，日常活動使疼痛加重者 240 人(64.9%)，怕吵有 216 人(58.4%)，噁心有 203 人(54.9%)，嘔吐有 157 人(42.4%)，怕光有 82 人(22.2%)，視力模糊有 73 人(19.7%)，閃光有 2 人(0.5%) (圖 4-1)；在誘發因子方面：患者認為與氣候變化相關者有 137 人(37.0%)，女性中月經前後易發作者 96 人(33.3%)，與失眠有關者 174 人(47.0%)，生氣有關者 177 人(47.8%)，壓力有關者 228 人(61.6%)，認為會受生氣或壓力等情緒因素誘發者 254 人(68.6%)

圖 4-2 偏頭痛誘發因子分析

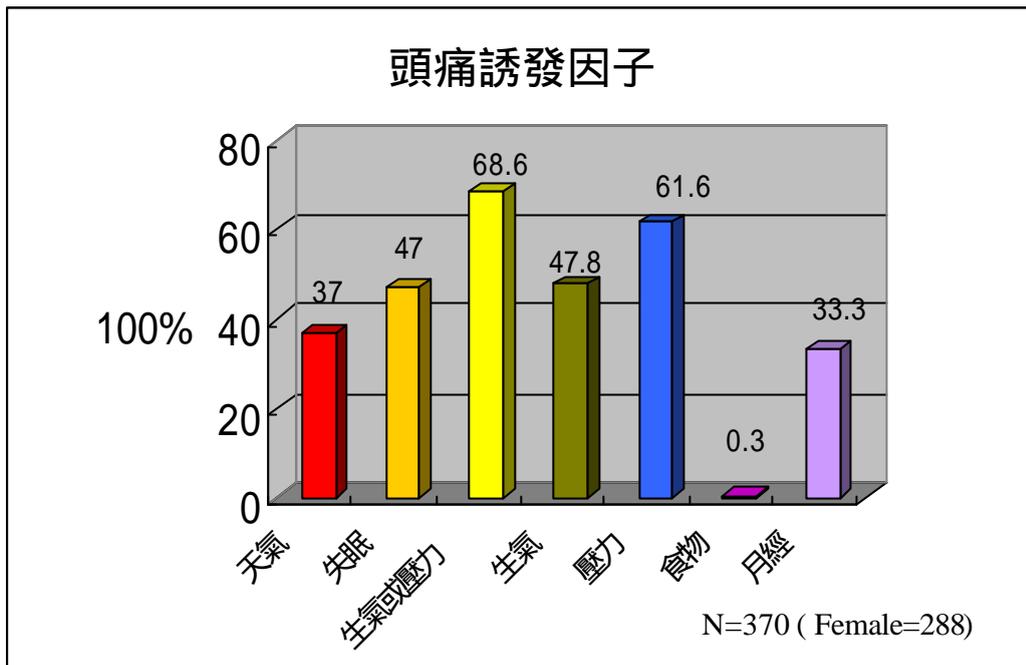
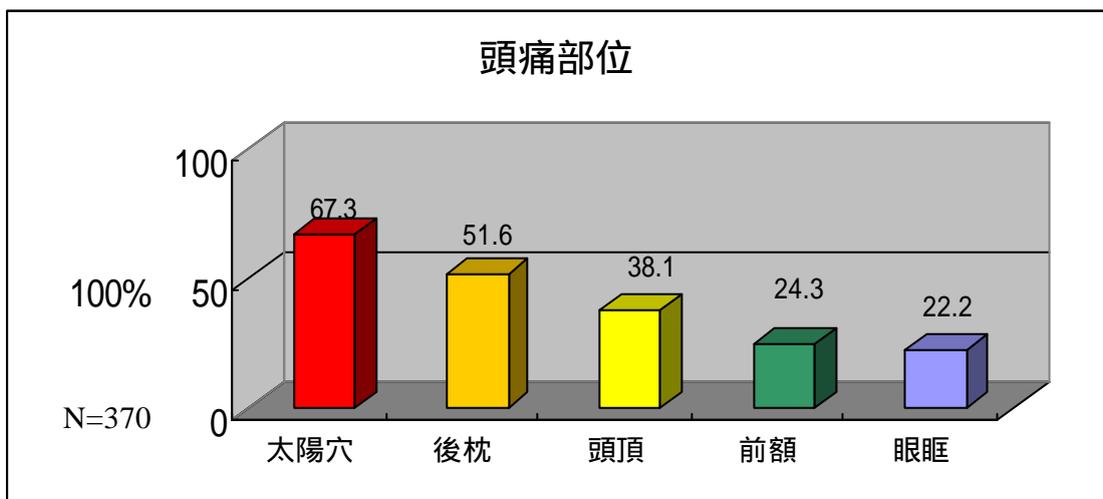


圖 4-3 偏頭痛好發部位分析



(圖 4-2)；在家族史的調查方面患者的父母或兄弟姊妹或子女也有偏頭痛者 201 人 (54.4%)。單側頭痛者 145 人(39.2%)，兩側頭痛者 225 人(60.8)，頭痛部位在前額 90 人(24.3%)，位於頭頂 141 人(38.1%)，位於太陽穴 249 人(67.3%)，位於後枕部 191 人(51.6%)，位於眼框 82 人(22.2%)(圖 4-3)。

第二節 逍遙散加味對偏頭痛患者的效應

在治療前期和治療期，逍遙散加味之實驗組與安慰劑之對照組兩組之間的頭痛頻率、頭痛強度、頭痛時間、服藥止痛次數、頭痛指數相似(all $P > 0.05$,表 4-1)。在治療後期，逍遙散加味組的頭痛日數比對照組減少($P < 0.05$,表 4-1)，但頭痛強度、頭痛時間、服藥止痛次數、頭痛指數兩者則相似。

表 4-1 逍遙散加味對偏頭痛患者的效應

評估指標	組別		組間差 (95%信賴區間)	t 值
	實驗組 均值 (標準差)	安慰劑組 均值 (標準差)		
治療前期(觀察四周)				
頭痛日數	13.96 (9.75)	12.50 (9.89)	1.46 (-3.85,6.78)	0.55
頭痛時間	75.59 (74.63)	87.78 (127.4)	-12.19 (-68.93,44.56)	-0.43
頭痛程度	52.61 (37.82)	44.46 (42.17)	8.147 (-13.54,29.84)	0.75
服藥止痛次數	5.19 (5.31)	7.46 (9.92)	-2.28 (-6.61,2.05)	-1.07
頭痛指數	356.51 (446.7)	385.44 (813.35)	-28.94 (-385.7,327.84)	-0.16
治療期(服藥前四周)				
頭痛日數	8.76 (6.65)	10.92 (8.37)	-2.16 (7.47,14.37)	-1.01
頭痛時間	43.74 (64.12)	51.80 (52.59)	-8.05 (-.39.72,23.61)	-0.41
頭痛程度	31.59 (29.94)	29.73 (33.35)	1.86 (-15.3,19.02)	0.22
服藥止痛次數	2.59 (4.2)	4.71 (11.2)	-2.12 (-6.73,2.49)	-0.94
頭痛指數	184.63 (338.84)	199.35 (314.68)	-14.72 (-191.5,162.05)	-0.17
治療期(服藥五~八周)				
頭痛日數	6.08 (6.28)	6.52 (6.49)	-0.44 (-4.00,3.12)	-0.25
頭痛時間	37.16 (81.22)	34.11 (42.89)	3.05 (-32.43,38.52)	0.17
頭痛程度	22.44(32.58)	25.44(34.43)	-3(-21.31,-15.31)	-0.33
服藥止痛次數	1.11 (2.52)	3.39 (8.17)	-2.28 (-5.58,1.01)	-1.41
頭痛指數	186.53 (283.97)	153.54 (257.51)	32.99 (-175.6,241.6)	0.31
治療後期(停藥四周)				
頭痛日數	2.41 (2.61)	5.37 (6.80)	-2.96 (-0.78,-0.15)	-2.11*
頭痛時間	13.17 (26.84)	27.21 (43.16)	-14.04 (-33.57,5.48)	-1.45
頭痛程度	8.41(15.54)	20.18(36.26)	-11.77(-26.96,3.42)	-1.57
服藥止痛次數	0.44 (1.28)	3.25 (9.26)	-2.81 (-6.41,0.80)	-1.59
頭痛指數	67.30 (197.16)	130.58 (284.07)	-63.29 (-196,69.43)	-0.96

* : P<0.05

治療前期:逍遙散加味治療前四週之頭痛日誌紀錄

治療期:逍遙散加味服藥八週之頭痛日誌紀錄

治療後期:逍遙散加味停藥四週內之頭痛日誌紀錄

第五章 討 論

雖然過去相關的研究很少提到情緒因素對偏頭痛影響的量化指標，但從本研究 370 位偏頭痛患者分析中發現，認為生氣會誘使頭痛發作的有 177 人，壓力緊張誘發頭痛的有 288 人，生氣或壓力會誘使頭痛發作的有 254 人(68.6%)，這些資料支持中醫所謂『七情不舒，致使肝失疏泄。』的偏頭痛的病機理論。Mathew 等(2000 年)指出壓力會誘發偏頭痛患者頭痛的比率有 66.7%⁸⁰。

中醫認為『風邪外襲』是頭痛的常見誘因。我們的研究發現 370 位偏頭痛患者中有 37%的病人認為天氣與頭痛有關，所以過去中醫對這類的頭痛有『頭風』的名稱。有研究報告認為氣候因素與頭痛發作有關的比率達 78%⁸¹，Wilson 在 1972 年就指出蘇格蘭地區的偏頭痛患者在暴風雨來臨時頭痛比較容易發作，以上這些論點與本研究一致。我們發現有些偏頭痛患者中有的對吹冷風敏感，有的是在大熱天易頭痛，一般是在氣候變化(變天)時容易誘發，我們推測可能是氣候變化導致憂鬱失眠，或氣壓改變影響了空氣陰陽離子比值的關係。

我們的結果顯示頭痛部位在太陽穴區域佔 67%，太陽穴屬於少陽膽經的循行部位，所以偏頭痛有三分之二的比率可以歸屬於中醫的少陽頭痛。另外，有 52%的病人有後枕部頭痛，推測與偏頭痛發作起源是來自腦幹有關。其中有許多人描述頭痛開始時，就從枕頸部位出現，然後疼痛再放射到其他的部位。中醫典籍常用“風池”穴來治療頭痛，以穴位的解剖而言，風池穴位於枕骨大孔旁，在延伸到延腦下緣的三叉神經脊髓核徑(Nucleus tract of spinal trigeminal nerve)上，兩者極為接近，這可用來說明為何針刺風池穴能治療偏頭痛的理由。

Mathew 等(2000 年)提出食物會誘發偏頭痛的比例為 37.9%，我們的結果顯示偏頭痛與飲食有關的僅佔 0.3%，這些差異可能來自於不同地區飲食文化差異或與患者的敏感度有關。

至於月經與偏頭痛發作的關係，我們的結果顯示女性患者中有 33.3%的人認為月經會誘發偏頭痛的頭痛發作；Mathew 等(2000 年)指出有關月經誘發偏頭痛的比例達 44.8%。中醫認為女子以肝為先天，因情緒因素會導致肝鬱化火、肝陽上亢的現象發生，所以經前容易鬱火上衝，這與女子偏頭痛的頭痛發作常於經前發生或加重不謀而合。

我們的結果顯示：屬於血管搏動性頭痛的有 289 人(78.1%)，日常活動會使疼痛加重的有 240 人(64.9%)，怕吵的有 216 人(58.4%)，噁心的有 203 人(54.9%)，嘔吐的有 157 人(42.4%)，怕光的有 82 人(22.2%)，視力模糊的有 73 人(19.7%)。Siberstein

等(2002年)對偏頭痛患者的調查報告中發現約90%有噁心,而有嘔吐者佔了偏頭痛患者1/3;另有報告指出搏動性頭痛佔80%,活動加重頭痛的佔76%,怕光的佔66%,怕吵的佔49%,嘔心的佔36%,嘔吐的佔18%¹⁰。台灣王博仁醫師在1999神經學年會對940位偏頭痛患者的分析發現活動加重頭痛在無先兆偏頭痛(MO)佔23%,先兆偏頭痛(MA)佔37.5%¹¹。

我們所收錄的370位偏頭痛群中,確定有先兆者僅有兩名,佔0.54%,遠比國外研究數據少,是否是種族遺傳或飲食因素的差異所造成的,有待進一步研究。

本研究的結果發現安慰劑組與實驗組兩組的頭痛日數、時間、嚴重程度、頭痛指數等,都有隨著治療而降低的趨勢,但兩者的作用相似,而於停藥後四週內下降的幅度則實驗組大於對照組,我們推測有幾種可能的原因:1.偏頭痛會受許多因素的影響而使發作加劇或減緩,病患常會在頭疼無法忍受時,亦即疼痛高峰期時才尋求治療,其病程有自然改善的可能。2.病人的期盼、病人與醫師的關係、病人被告知的訊息以及過去的經驗,都會影響結果,本研究中醫師皆與所有的病患保持良好關係,且依照病人需要予適當的衛教,這些都可能產生安慰劑效應而產生療效。3.安慰劑的設計也會影響病人的反應,膠囊大的效果比小的好,膠囊比藥丸有效,兩個膠囊比一個更容易減輕症狀,注射藥比口服有效,根據過去的經驗這樣的安慰劑效應便會比較明顯⁸²。本研究設計兩組都是一次服五個膠囊,且外觀是深褐色,安慰劑組仍會因受到暗示作用而得到效果。

過去的研究指出藥物如propranolol, valproate, amitriptyline, Methsergide等對偏頭痛的治療,在各項指標中最容易改善的是頭痛發生的頻率^{83, 84, 85},這與本研究的結果顯示逍遙散加味能改善治療後期的頭痛日數是一致的。逍遙散加味的組成是以加味道遙散附加全蠍和川芎而成,加味道遙散的主要作用是改善情緒因素所引發的肝鬱化火或肝陽上亢,這是偏頭痛的中醫主要病因病機。現代研究發現全蠍會影響血管運動中樞,擴張血管,在大鼠能經由中腦導水管周圍灰質(periaqueductal gray, PAG)產生中樞鎮痛作用。PAG被認為在調控對壓力狀況的行為反應上,扮演一個樞紐的角色,特別是對傷害性感覺方面的抑制⁸⁶。川芎自古即被視為治頭痛要藥,川芎的主要生物鹼是川芎素(Ligustrazine Lig)其化學結構為四甲基比嗪(tetramethylpyrazine, TMP),具有擴張血管、抑制血小板凝集作用。TMP能藉增強一氧化氮合成酶(NOS)促進Nitric Oxide(NO)的釋放和活性,來維持endothelin(ET)與NO平衡,同時它也能抑制內皮細胞產生ET。鈣激活鉀通道是細胞膜上一重要反饋裝置,川芎素可濃度依賴性地激活大電導鈣激活鉀通道(BKCa),以縮短通道關閉時間及延長開放時間,讓細胞膜過極化而使血管擴張。

第六章 結 論

由研究結果發現：逍遙散加味不能改善頭痛發作時的臨床症狀而能減少治療後期的發作日數因此推論逍遙散加味可用於偏頭痛預防治療。至於其改善的作用機轉，是有待進一步去探討的。情緒因素是偏頭痛的主要誘因與中醫的肝陽上亢肝鬱化火為偏頭痛的主要證型

查 中國醫藥

遙 散加川芎、

體 試驗委員會

此 致

行 政院衛生署

中國醫藥學院附設醫院臨床試驗受試同意書

試驗主題：中藥複方加味道遙散加川芎、全蝎對偏頭痛的治療評估

執行單位：北港附設醫院內科部
及中西合作醫療中心

電話：05.7837901-1301 04.2052121-7133

試驗主持人：施信安

職稱：神經科主任

(一) 試驗目的：

評估本中藥處方是否能夠為偏頭痛患者提供更為有效的治療

(二) 方法：

採單盲對照組隨機研究試驗方式進行

(三) 參與試驗可能獲得之效益：

- (1) 頭痛頻率減少
- (2) 頭痛程度減輕，且停藥後，效果仍可望持續。
- (3) 急性頭痛期，服用有立即止痛作用。
- (4) 不用額外負擔中藥費(一個療程約一萬元)

(四) 可能產生之副作用及危險：

皮膚癢疹，或其他過敏現象發生率約 1%。腸胃不適

(五)目前其他可能之療法及其說明：

目前西藥治療選擇常見為：

- (1) 止痛劑，如 panadol, Indomethacine、 Naprofen、 ketoprofen 可立即止痛，但會有腸胃刺激的問題，
- (2) 血管收縮劑 ergotamine 類如 cafergot . Bellergal。 可立即止痛，但有冠狀動脈疾病，末稍血管循環不良者避免使用、孕婦禁用。
- (3) Triptan 類 = > 新藥。
- (4) 其他抗憂鬱劑 .鎮定劑. Inderal 等。可預防再次頭痛發作。

自願受試者簽名(或法定代理人)：

主持人簽名：

日期：

日期：

(六)受試驗者的權利和責任：參加本臨床試驗受試驗者個人權益將受以下條件保護[依醫療法，受試者個人權益至少涵蓋下列兩項]：

- 1.本臨床試驗計畫之執行機構將維護受試者在試驗過程當中應得之權益。
- 2.受試驗者無須提出任何理由，即得隨時撤回同意，退出實驗。

試驗主持人簽名：

日期：

(七)本人已詳閱上列個項資料，有關本臨床試驗計畫之疑問業經試驗主持人詳細予以解釋，瞭解整個實驗狀況，並經過三天充份的考慮後，本人同意接受為此次臨床試驗之自願受試驗者。

自願受試驗者簽名(或法定代理人)：

日期：

身分證號碼：

電話：

見證人：

與受試者關係：

身分證號碼：

電話：

ABSTRACT

Migraine is a painful, disabling, and common disorder and undermine health-related quality of life for many people, many clinical drug trial had been proven to be effective for migraine prevention, such as propranolol valproate amitriptyline Methsergide ,but patients may complain of dizziness fatigue diarrhea and so on before the prophylactic efficacy occurred. Natural drug had been looked as less side effect since long ago. Among the Chinese herb drug , jia wei xiao yao san can improved the impairment livers function of free coursing and diminish liver fire flaming that attributed to emotion disturbance. So we designed this study to compare xiao yao san jia wei with placebo for use as prophylactic agent in Patients with migraine with or without aura. After screening, a 4-week baseline period was followed by 8-week, single blind treatment period, then 4-week drug discontinuous phase. During the 8-week treatment period, patients were given 5 500mg capsure of Xiao yao san jia wei or matching placebo. During the all course, patients diarized the frequency of attacks, duration and intensity of migraine bouts as the international headache society suggests. Abortive therapy was permitted if needed, but should be recorded.

370 patients were screened to be migraine with or without aura, only 55 patients agreed to entered the study, they were randomized to drug-treatment or placebo groups. The majority of these patients were women(46 [83.7%]) with the mean age of approximately 33.2 years-old. Nine patients discontinued prematurely(16.4%) from the study, including 4 (14.8%)of 27 Xiao yao san jia wei-treated patients and 5(16.4%) of 28 placebo-treated patients. At the last 4-week of stopping drug phase, the mean 4-week migraine-attack day was 2.4 for Xiao yao san jia wei-treated patients and 5.4 for placebo-treated patients($p < 0.05$), compared with 14.0 and 12.5 ,respectively, during the baseline period. Migraine turned to be more severe resulted in patient withdraw in 2 of 27 Xiao yao san jia wei-treated patients and 5 of for placebo-treated patients. No side effect as dizziness, diarrhea, drug allergy was complained in both groups. 228(68.6%) patients among the 370 migraine patients recognize emotion events can provoke bouts of migraine. The result approves of our hypothesis that most migraine patients

had vexation or stagnated liver energy so their manifestation pattern may be binding depression of liver qi or liver fire flaming upward.

The conclusion of this study: chinese herb drug Xiao yao san jia wei is an effective prophylactic agent and well tolerated for patients with migraine.

Keywords : aura, migraine, Xiao yao san jia wei, binding depression of liver qi , liver fire flaming upward.

施信安醫師個人簡歷

姓名：施信安 性別男 出生：54年10月2日

住址：台中市南屯區文新南五路330巷18-5號 電話：04-23869581

學經歷：

中國醫藥學院中醫學系(74.9~81.6)

彰化基督教醫院神經內科住院醫師 總醫師 (81.8~85.9)

中國醫藥學院附設醫院中西合作醫療中心住院醫師 (85.10~87.6)

中國醫藥學院附設醫院中西合作醫療中心備任主治醫師 (87.7~87.9)

中國醫藥學院北港附設醫院神經科主任 (87.10~90.12)

中國醫藥學院北港附設醫院中西合作醫療中心主任 (91.1迄今)

考試：

考試院中醫師考試及格(81.7)

考試院醫師考試及格 (82.3)

中華民國神經科專科醫師考試及格(86.4)