

# 加巴喷丁对偏头痛患者疼痛程度、心理状态、血浆 CGRP, PKC 水平的影响

冯瑞雪

**【摘要】 目的** 探讨加巴喷丁对偏头痛患者疼痛程度、心理状态、血浆降钙素基因相关肽(CGRP)及蛋白激酶 C(PKC)水平的影响。**方法** 选取本院 2017 年 3 月 - 2019 年 3 月收治的偏头痛( $n=200$  例)患者为研究对象,依据随机数字表法将入选患者分为观察组及对照组,每组各 100 例,其中对照组行氟桂利嗪治疗,观察组行加巴喷丁胶囊治疗,观察 2 组患者的疗效、治疗前后疼痛程度(VAS)、抑郁状态(SDS)、焦虑状态(SAS)评分、血浆 CGRP, PKC 水平,并检测大脑前动脉(ASA)、中动脉(MCA)及后动脉(PCA)的平均血流速度(VM)。**结果** 与对照组总有效率的 62.00% 比较,观察组的总有效率为 90.00%,2 组差异显著( $\chi^2=21.491, P<0.005$ );观察组的 VAS 评分为( $2.28 \pm 2.65$ )分,显著低于对照组的( $3.47 \pm 1.87$ )分( $P<0.005$ );观察组的 PKC 为( $42.59 \pm 8.59$ ),显著低于对照组的( $52.37 \pm 9.61$ )( $P<0.005$ );观察组的 CGRP 为( $58.37 \pm 6.65$ )ng/L,显著低于对照组的( $66.62 \pm 5.99$ )ng/L( $P<0.05$ );观察组的 ASA, MCA 及 PCA 的 VM, SAS 及 SDS 评分显著低于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 加巴喷丁治疗偏头痛具有较好的临床疗效,可显著缓解患者的疼痛程度、改善心理状态、降低 CGRP 及 PKC 水平,并显著改善患者的血流动力学指标。

**【关键词】** 加巴喷丁 偏头痛 疼痛程度 心理状态 血浆降钙素基因相关肽 蛋白激酶 C 血流动力学

**【中图分类号】** R747.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2020)05-0665-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.05.025

偏头痛为一种慢性神经血管性疾病,常发生于患者头部单侧或双侧,临床表现为恶心、呕吐、畏光、焦虑、抑郁等症状。偏头痛具有较高的发病率,在任何年龄段均有发生,发病率达 5%~20%,且女性发病率是男性发病率的 2~3 倍<sup>[1]</sup>,临床上需进行有效治疗,否则严重影响患者的生命质量。既往治疗偏头痛的方法为麦角咖啡因等治疗,但因其易产生不良反应而不被临床所应用<sup>[2]</sup>。氟桂利嗪可有效预防偏头痛,但易造成患者的负面情绪,易引发肥胖等副作用,且治疗效果欠佳<sup>[3]</sup>。加巴喷丁是一种治疗偏头痛的常见药物,在临床上应用广泛。有研究指出,作为信号转导通路,血浆降钙素基因相关肽(CGRP)及蛋白激酶 C(PKC)在偏头痛中枢敏感化信号转导中具有重要的地位<sup>[4]</sup>,而加巴喷丁在其中的作用还有待进一步的探讨。基于此,本研究选取本院收治的 200 例偏头痛患者为研究对象,旨在探讨加巴喷丁治疗偏头痛的疗效,并观察其对患者的疼痛程度、心理状态、CGRP, PKC 水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

取本院 2017 年 3 月 - 2019 年 3 月收治的偏头痛( $n=200$  例)患者为研究对象,依据随机数字表法将入选患者分为观察组及对照组,每组各 100 例。观察组中男 64 例,女 36 例;年龄 24~64 岁,平均年龄( $32.53 \pm 11.63$ )岁;病程 2~7 年,平均病程( $4.10 \pm 0.89$ )年;每月发作次数 4~9 次,平均每月发作( $5.63 \pm 1.63$ )次。对照组中男 62 例,女 38 例;年龄 23~65 岁,平均年龄( $32.65 \pm 11.71$ )岁;病程 3~8 年,平均病程( $4.20 \pm 0.96$ )年;每月发作次数 4~10 次,平均每月发作( $5.83 \pm 1.71$ )次。2 组患者基线资料如年龄、性别、病程均无明显差异( $P>0.05$ ),具有可比性。患者及其家属知情同意,并签署《知情同意书》。本研究经本院医院伦理委员会同意。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①与《中国偏头痛诊断治疗指南》的诊断标准相符合;②疼痛评价量表 $\geq 6$ 分;③病程在 2 个月以上;④发作频率每月 4 次以上。排除标准:①精神病者;②感染疾病者;③肿瘤患者;④脑血

管等疾病;⑤药物过敏所致的继发性头痛;⑥其他类型原发性头痛;⑦合并心肝肾等疾病;⑧血液系统疾病者;⑨不能耐受头痛者;⑩本实验药物过敏者。

1.3 治疗

对照组给予患者 10 mg/次的氟桂利嗪(规格 5 mg,国药准字 H41020068),口服 2 次/d,连续治疗 1 个月。

观察组给予患者加巴喷丁(国药准字 H20040527),口服,第 1 d 初始剂量 0.3 g;第 2 d 0.3 g/次,2 次/d;第 3 d 0.3 g/次,3 次/d;第 4 d 开始维持在 0.3 g/次,3 次/d,并依据患者的恢复情况进行调整,持续治疗 1 个月。

1.4 观察指标

观察 2 组患者治疗前、治疗 1 个月后疼痛程度、心理状态、血浆降钙素基因相关肽(CGRP)及蛋白激酶 C(PKC)及其血流动力学指标水平,其中①疼痛程度<sup>[5]</sup>:采用疼痛模拟视觉(VAS)评分对 2 组患者治疗前、治疗 1 个月后疼痛程度进行评价,总分 10 分,0 分为无痛,1~3 分为轻度疼痛,4~6 分为中度疼痛,7~10 分为重度疼痛,分数越高,疼痛程度越严重;②血流动力学指标:采用经颅多普勒超声对 2 组患者治疗前、治疗 1 个月后的血流动力学指标包括大脑前动脉(ASA)、中动脉(MCA)及后动脉(PCA)平均血流速度(VM)进行检测;③PKC 及 CGRP:抽取患者治疗前、治疗 1 个月后的空腹静脉血 2 mL,离心将血浆分离,采用酶联免疫吸附试验(试剂盒购自上海 elisa 生物技术有限公司)对患者的血浆 PKC 及 CGRP 水平进行检测;④心理状态:采用焦虑自评量表(SAS)对 2 组患者治疗前、治疗 1 个月后的焦虑情况进行评价,50 分为临界值,50~59 分为轻度焦虑,60~69 分为重度焦虑,70 分以上为重度焦虑;采用抑郁自评量表(SDS)对 2 组患者

治疗前、治疗 1 个月后的抑郁情况进行评价,53 分为临界值,53~59 分轻度抑郁,60~69 分为中度抑郁,70 分以上为重度抑郁。

1.5 疗效判定

偏头痛疗效判定标准如下<sup>[6]</sup>:停药 1 个月后疼痛等症状消失,未复发,为治愈;停药 1 个月后疼痛等症状显著改善,疼痛程度评分下降 45%以上,为显效;停药 1 个月后头痛缓解,头痛程度下降为 15%~45%,为有效;治疗后症状无改善,患者病情加重或头痛程度降低在 15%以下,为无效;(治愈+显效+有效)/100×100%=总有效率。

1.6 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件;其中血流动力学指标、SAS 评分、SDS 评分、VAS 评分、PKC 及 CGRP 指标水平以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验;计数资料以例数(*n*)或百分率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或秩和检验;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床效果比较

观察组患者的总有效率为 90.00%,显著高于对照组(62.00%)(*P*<0.05)(表 1)。

2.2 2 组患者 SAS,SDS 及 VAS 评分比较

治疗前 2 组患者 SAS,SDS 及 VAS 评分比较无明显差异(*P*>0.05)。治疗 1 个月后观察组患者的 VAS,SAS 及 SDS 评分显著低于对照组(*P*<0.05)(表 2)。

2.3 2 组患者 PKC 及 CGRP 水平比较

治疗前 2 组患者 PKC,CGRP 水平比较无明显差异(*P*>0.05);治疗 1 个月后观察组患者的 PKC、CGRP 水平显著低于对照组(*P*<0.05)(表 3)。

表 1 2 组疗效比较[n(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	100	60(60.00)	16(16.00)	14(14.00)	10(10.00)	90(90.00)*
对照组	100	40(40.00)	12(12.00)	10(10.00)	38(38.00)	62(62.00)

注:与对照组比较,\**P*<0.05

表 2 2 组患者 SAS,SDS 及 VAS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	例数	SAS 评分		SDS 评分		VAS 评分	
		治疗前	治疗 1 个月后	治疗前	治疗 1 个月后	治疗前	治疗 1 个月后
观察组	100	57.78±7.89	48.32±6.87*	61.29±6.88	51.63±6.39*	7.59±2.37	2.28±2.65*
对照组	100	57.79±7.98	51.32±7.70	61.36±6.93	59.69±9.32	7.66±2.47	3.47±1.87

注:与对照组比较,\**P*<0.05

表 3 2 组患者 PKC 及 CGRP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	PKC		CGRP(ng/L)	
		治疗前	治疗 1 个月后	治疗前	治疗 1 个月后
观察组	100	90.58 ± 15.23	42.59 ± 8.59*	30.28 ± 3.85	58.37 ± 6.65*
对照组	100	90.61 ± 15.33	52.37 ± 9.61	30.42 ± 3.88	66.62 ± 5.99

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

2.4 2 组患者血流动力学指标水平比较

治疗前 2 组患者血流动力学指标水平比较无明显差异( $P>0.05$ );治疗 1 个月后观察组患者的 ASA、MCA、PCA 的 VM 显著低于对照组( $P<0.05$ )(表 4)。

表 4 2 组患者血流动力学指标水平比较( $\bar{x} \pm s, n=100, \text{cm/s}$ )

组别		VM		
		ASA	MCA	PCA
观察组	治疗前	100.33 ± 15.63 $\Delta$	129.88 ± 19.48 $\Delta$	98.5 ± 13.15 $\Delta$
	治疗 1 个月后	80.57 ± 10.84* $\#$	105.79 ± 17.52* $\#$	60.49 ± 9.76* $\#$
对照组	治疗前	100.47 ± 15.75	129.94 ± 19.52	98.6 ± 13.21
	治疗 1 个月后	94.49 ± 12.49*	119.56 ± 17.81*	82.36 ± 11.37*

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组治疗前比较, $\Delta P>0.05$ ;与对照组治疗 1 个月后比较, $\# P<0.05$

3 讨论

偏头痛为原发性脑功能异常疾病,本病已被列为全世界致残的十大病种之一<sup>[7]</sup>,好发于女性。该病的发病机制极为复杂,目前学界还未有统一的共识;有学者认为偏头痛与遗传、嘈杂环境、睡眠障碍、疲劳过度等密切相关<sup>[8]</sup>;也有研究发现,患者由于血小板聚集功能显著增强,血小板聚集后会释放 5-羟色胺、三磷酸腺苷、肾上腺素等,上述物质再次造成血小板聚集,导致患者血管强烈收缩<sup>[9]</sup>,最终引发偏头痛。偏头痛虽然为一种功能紊乱性疾病,但其具有反复发作的特点,故需求有效治疗偏头痛的方法成为临床上所关注的问题。

氟桂利嗪是一种钙离子通道阻断剂<sup>[10]</sup>,可通过患者的血脑屏障,选择性地阻止胞外钙离子流至胞内,起到扩张血管的目的,可有效缓解血管痉挛,改善偏头痛<sup>[11]</sup>,但该药物副作用大,对患者预后具有一定的负面影响。加巴喷丁是一种  $\gamma$ -氨基丁酸的衍生物,是治疗神经源性疼痛安全可靠的药物,该药物的作用机制主要包括<sup>[12]</sup>①拮抗 N-甲基-D 天冬氨酸受体;②抑制钙离子通道;③可与 GABA 受体结合,增强神经抑制作用;④增加 GABA 的合成,减少 GABA 的降解,虽然加巴喷丁也具有一定的副作用

如头晕等,但副作用较轻,患者可以自行缓解。

自 1996 年起加巴喷丁就逐步应用于偏头痛的治疗中,是治疗偏头痛的理想治疗药物。本研究结果显示,观察组的总有效率要显著高于对照组。可见加巴喷丁在治疗偏头痛中有较高的临床价值。由于偏头痛具有反复发作的特点,这给患者造成了巨大的生理痛苦,进一步影响患者心理状态,焦虑、抑郁等负面情绪时有发生,特别是对于病程过长的患者来说,可能引发其抑郁、焦虑,这又会引发患者偏头痛,形成恶性循环<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,观察组的 VAS、SDS、SAS 评分显著低于对照组,提示加巴喷丁可有效缓解患者疼痛程度,其负面情绪也得到了显著地改善,可快速促进患者恢复健康。

有研究显示,在患者偏头痛发作后其血浆 CGRP 水平显著增高,可见 CGRP 在偏头痛中起到重要作用;同时相关研究也表示偏头痛发作后其 PKC 也在其中起到重要的作用,呈现增高趋势,故有效抑制 CGRP 及 PKC 水平是治疗偏头痛的关键<sup>[14]</sup>,本研究结果显示,观察组的 PKC 及 CGRP 水平显著低于对照组,提示加巴喷丁可有效抑制 PKC 及 CGRP 水平。本研究结果还显示,观察组的 ASA、MCA、PCA 的 VM 显著低于对照组,表明加巴喷丁可以有效改善患者的血流动力学指标,其原因在于加巴喷丁对钙离子内流产生了抑制作用,其减少了谷氨酸等兴奋性氨基酸和去甲肾上腺素的释放,有效抑制脑皮层血流量减少,改善其先兆神经功能缺损症状,能够有效缓解患者的疼痛程度、改善血流动力学及中枢敏感化<sup>[15]</sup>。

综上所述,加巴喷丁应用于偏头痛中具有较高的治疗价值,可显著缓解患者疼痛程度、消除负面情绪、降低 PKC 及 CGRP 水平、改善血流动力学指标,具有较高的临床价值,值得推广。

参 考 文 献

[1] 魏燕芳,吴永刚,郭勇军,等. 巨刺法治疗偏头痛(肝阳上亢证)的疗效及对 NO、5-HT 的影响[J]. 中国中医急症,2017,26(1):118-121.

[2] 吴积宝,李海鹏,夏明万,等. 表现为反复头痛、眩晕伴耳鸣的双侧海绵窦区硬脑膜动静脉瘘 1 例报道并文献复习[J]. 卒中与神经疾病,2017,24(6):552-554.

[3] 张玉玲,陈自光,李兴杰,等. 川芎清脑颗粒联合托吡酯治疗偏头痛的疗效观察[J]. 现代药物与临床,2019,34(6):1709-1712.

[4] 杜平,刘恩,陈柯宇,等. 通天口服液联合对乙酰氨基酚治疗偏头痛的临床研究[J]. 现代药物与临床,2019,34(6):1697-1700.

- [5] 王志军, 王志茹, 赵宁, 等. 小柴胡汤结合耳穴放血治疗偏头痛疗效观察[J]. 国际中医中药杂志, 2017, 39(10): 929-930.
- [6] Bo L, Liu RH, Wang LF. A meta-analysis of the preoperative use of gabapentinoids for the treatment of acute postoperative pain following spinal surgery [J]. *Medicine*, 2017, 96 (37): e8031.
- [7] 傅根莲, 孙利华, 刘晓霞. 耳穴压豆治疗偏头痛的研究进展[J]. 中华现代护理杂志, 2017, 23(35): 4554-4556.
- [8] Iftikhar IH, Alghothani L, Trotti LM. Gabapentin enacarbil, pregabalin and rosiglitone are equally effective in restless legs syndrome: a comparative meta-analysis [J]. *European Journal of Neurology*, 2017, 24(12): 1446.
- [9] 陶然, 杨晓苏, 韩敏. 女性偏头痛的相关研究进展[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(15): 1198-1200.
- [10] 鲁慧. 心理护理干预对偏头痛患者负性情绪的影响[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(z2): 290-292.
- [11] 陈敏, 黄宁静, 史美瑞, 等. 疏肝补肾泻火汤治疗月经性偏头痛的临床疗效[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(12): 1785-1788.
- [12] Marta S, Sarah RM, Lucy W. The use of brain functional magnetic resonance imaging to determine the mechanism of action of gabapentin in managing chronic pelvic pain in women: a pilot study [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(6): e026152.
- [13] 袁艳丽, 宋立婷, 焦来文. 威伐光与加巴喷丁对带状疱疹后神经痛疗效及 VAS 评分作用分析[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(5): 660-661 + 681.
- [14] Moore A, Derry S, Wiffen P. Gabapentin for chronic neuropathic pain [J]. *Am Fam Physician*, 2018, 319(8): 818.
- [15] 张家君, 张灿文, 胡冬梅, 等. 加巴喷丁对偏头痛病人发作期血浆降钙素基因相关肽、蛋白激酶 C 水平的影响[J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(12): 907-911.

(2020-04-14 收稿)

## (上接第 657 页)

- [4] 贾建平, 陈生弟. 神经病学. 第 7 版, 北京: 人民卫生出版社, 2014: 172-173.
- [5] Cohen JE, Rabinstein A, Gomori JM, et al. Capsular warning syndrome and crescendo lacunar strokes after atherosclerotic stenosis of the recurrent artery of Heubner [J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2012, 19(12): 1730-1733.
- [6] Camps-Renom P, Delgado-Mederos R, Martínez-Domeño A, et al. Clinical characteristics and outcome of the capsular warning syndrome: a multicenter study [J]. *International Journal of Stroke*, 2015, 10(4): 571-575.
- [7] Lee J, Albers GW, Marks MP, et al. Capsular warning syndrome caused by middle cerebral artery stenosis [J]. *J Neurol Sci*, 2010, 296(1/2): 115-120.
- [8] Tatsumi S, Yamamoto T. An autopsied case of an apparent pontine branch atheromatous disease [J]. *Eur Neurol*, 2010, 63(3): 184-185.
- [9] 许鑫, 魏亚芬, 杨丽丽, 等. 内囊预警综合征 18 例临床分析[J]. 中风与神经病学杂志, 2016, 33(7): 620-624.
- [10] Vivanco-Hidalgo MR, Rodríguez-Campello A, Ois A, et al. Thrombolysis in capsular warning syndrome [J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2008, 25(5): 508-510.
- [11] Christopher DF, Alberts MJ, Bernstein RA. Oral clopidogrel load in Aspirin-Resistant capsular warning syndrome [J]. *Neurocrit Care*, 2005, 2(2): 183-184.
- [12] 钱海蓉, 韩晓琛, 王志伟. 静脉溶栓后双重抗血小板聚集治疗内囊预警综合征一例 [J]. 中国脑血管病杂志, 2014, 11(4): 208-210.

(2020-03-21 收稿)

## (上接第 664 页)

- [7] Chen X, Wu Q, Tang L, et al. Quantitative assessment of lower limbs gross motor function in children with cerebral palsy based on surface EMG and inertial sensors [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2020, 58(1): 101-116.
- [8] 刘鹏, 宋福祥, 姜志梅, 等. 基于 ICF-CY 的 Peabody 精细运动发育量表的内容分析[J]. 中国康复理论与实践, 2016, 22(5): 601-604.
- [9] Celen YT, Gunbey C, Degerliyurt A, et al. Behavioral problems of preschool children with new-onset epilepsy and one-year follow-up-A prospective study [J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 92(4): 171-175.
- [10] 林丽辉, 周朝当, 刘纪洲, 等. MR 发病率较高地区与常态地区学龄儿童感觉统合失调调查 [J]. 临床心身疾病杂志, 2019, 25(1): 76-79.
- [11] 张平英, 黄方, 王丽, 等. 沙盘游戏结合康复训练对儿童语言迟缓的疗效分析[J]. 安徽医药, 2019, 23(12): 2432-2435.
- [12] 张会春, 尚清, 马彩云, 等. 针刺联合感觉统合训练、运动干预对孤独症儿童的效果 [J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(2): 371-376.
- [13] 刘倩倩. 感觉统合训练对脑损伤患儿神经功能恢复以及发育的影响分析[J]. 医药论坛杂志, 2019, 40(7): 97-100.
- [14] 林惠芳, 罗鑫刚, 彭文斌, 等. 多动症患儿在感统训练中的心理健康教育[J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25(22): 3665-3667.

(2020-05-28 收稿)