

## 加巴喷丁联合尼莫地平对偏头痛发作期患者的血流动力学状态及 PKC 的影响

郜锦英, 胡静

安康市人民医院神经内科, 陕西 安康 725000

**【摘要】** 目的 探讨加巴喷丁联合尼莫地平对偏头痛发作期患者血流动力学状态及蛋白激酶 C (PKC) 的影响。方法 选择安康市人民医院神经内科 2017 年 6 月至 2018 年 8 月收治的 100 例偏头痛发作期患者进行研究, 根据随机数表法将患者均分为对照组和观察组, 每组 50 例。对照组采用尼莫地平治疗, 观察组采用加巴喷丁联合尼莫地平治疗, 12 d 为一个疗程。比较两组患者治疗前后的血流动力学状态和 PKC 水平, 以及两组患者治疗后的疼痛评分 (VAS) 和不良反应情况。结果 治疗前, 观察组患者的左侧大脑中动脉 (LMCA)、右侧大脑前动脉 (RACA)、左大脑前动脉 (LACA)、右大脑后动脉 (RPCA)、左大脑后动脉 (LPCA)、右侧大脑中动脉 (RMCA) 的平均血流速度与对照组比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗后, 观察组患者的 LMCA、RACA、LACA、RPCA、LPCA 和 RMCA 的平均血流速度明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 治疗前, 两组患者的血浆 PKC 水平比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗后, 观察组患者的血浆 PKC 水平为  $(43.54\pm 8.56)$  mL, 明显低于对照组的  $(51.29\pm 9.57)$  mL, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 观察组患者治疗后的 VAS 评分为  $(0.51\pm 0.13)$  分, 明显低于对照组的  $(2.25\pm 0.16)$  分, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 观察组患者治疗后的不良反应发生率为 4.0%, 明显低于对照组的 16.0%, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。结论 加巴喷丁联合尼莫地平治疗偏头痛发作期患者能够明显降低患者的 PKC 水平, 改善血流动力学状态, 有效缓解偏头痛。

**【关键词】** 偏头痛; 发作期; 加巴喷丁; 尼莫地平; 血流动力学; 蛋白激酶 C

**【中图分类号】** R747.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)16-2056-03

**Effects of gabapentin combined with nimodipine on hemodynamics and protein kinase C in migraine attack.** GAO Jin-ying, HU Jing. Department of Neurology, Ankang People's Hospital, Ankang 725000, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of gabapentin combined with nimodipine on hemodynamics and protein kinase C (PKC) in patients with migraine attack. **Methods** A total of 100 patients with migraine attack in Department of Neurology, Ankang People's Hospital from June 2017 to August 2018 were selected and randomly divided into control group and observation group, with 50 patients in each group. The control group was treated with nimodipine, and the observation group was treated with gabapentin combined with nimodipine, with 12 days as a course of treatment. The hemodynamic status and PKC level before and after treatment, as well as the pain score (VAS score) and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** Before treatment, the average blood flow velocity of left middle cerebral artery (LMCA), right anterior cerebral artery (RACA), left anterior cerebral artery (LACA), right posterior cerebral artery (RPCA), left posterior cerebral artery (LPCA), and right middle cerebral artery (RMCA) in the observation group had no significant difference compared with those in the control group ( $P>0.05$ ); after treatment, the average blood flow velocity of LMCA, RACA, LACA, RPCA, LPCA, and RMCA in the observation group was significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). Before treatment, there was no significant difference in plasma PKC level between the two groups ( $P>0.05$ ); after treatment, the plasma PKC level of the observation group was  $(43.54\pm 8.56)$  mL, which was significantly lower than  $(51.29\pm 9.57)$  mL of the control group ( $P<0.05$ ). The VAS score of the observation group after treatment was  $(0.51\pm 0.13)$  points, which was significantly lower than  $(2.25\pm 0.16)$  points of the control group ( $P<0.05$ ). The incidence of adverse reactions after treatment in the observation group was 4.0%, which was significantly lower than 16.0% of the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Gabapentin combined with nimodipine in the treatment of migraine attack can significantly reduce the level of PKC, improve the hemodynamic status, and effectively relieve migraine.

**【Key words】** Migraine; Attack; Gabapentin; Nimodipine; Hemodynamics; Protein kinase

偏头痛是临床上常见的神经血管功能紊乱性疾病, 以搏动性疼痛为主, 持续时间 4~72 h<sup>[1]</sup>。偏头痛患者常伴有畏光、恶心呕吐等情况, 部分患者可合并脑

血管病, 给健康及生活带来了严重影响<sup>[2]</sup>。目前, 临床主要采用萘普生、布洛芬等药物治疗偏头痛, 虽然这些药物在临床上具有一定的疗效, 但副作用较大<sup>[3]</sup>。

通讯作者: 胡静, E-mail: wangaigaojin@163.com

近年来,尼莫地平逐渐被应用于临床治疗偏头痛当中,其是二氢吡啶类钙拮抗剂,能够扩展血管,增加脑血流量,但是不能标本兼治<sup>[4]</sup>。加巴喷丁是一种抗癫痫药,具有明显的止痛、抗癫痫、镇静等作用,与尼莫地平联合应用可有效减少偏头痛的发作次数,减轻疼痛程度<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨加巴喷丁联合尼莫地平对偏头痛发作期患者血流动力学状态及蛋白激酶C (protein kinase C, PKC)的影响,现将结果报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择安康市人民医院神经内科2017年6月至2018年8月收治的100例偏头痛发作期患者进行研究。纳入标准:①经诊断均为偏头痛发作期患者<sup>[6]</sup>;②持续发作时间均在5~72 h。排除标准:①患有严重的肝、肾功能衰竭者;②患有药物过敏者;③患有精神障碍不能配合治疗者。按照随机数表法将患者分为对照组和观察组各50例。对照组中男性25例,女性25例;年龄21~72岁,平均(48.52±3.65)岁;头痛位于双侧15例,左侧13例,右侧22例。观察组中男性23例,女性27例;年龄22~73岁,平均(48.66±3.64)岁;头痛位于双侧18例,左侧15例,右侧17例。两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者均知情并签署同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者采用尼莫地平(亚宝药业集团股份有限公司,国药准字H14022821,规格:20 mg)治疗。每次40 mg,3次/d,12 d为一个疗程,治疗一个疗程。观察组患者在对照组治疗的基础上采用加巴喷丁(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20030662,规格:0.1 g 10粒/板×5板/盒)治疗。第1天服用0.3 g,一次服完;第2天服用0.6 g,分两次服用完;

第3天服用0.9 g,分三次服用。12 d为一个疗程,治疗一个疗程。

1.3 观察指标与评价方法 比较两组患者治疗前和治疗后的血流动力学状态和PKC水平,以及治疗后的疼痛评分和不良反应发生情况。①血流动力学:分别在治疗前后采用经颅多普勒检测(TCD)测定患者的左侧大脑中动脉(LMCA)、右侧大脑前动脉(RACA)、左侧大脑前动脉(LACA)、右侧大脑后动脉(RPCA)、左侧大脑后动脉(LPCA)、右侧大脑中动脉(RMCA)的平均血流速度。②PKC:于治疗前后抽取两组患者5 mL静脉血,离心,取血浆备用,采用双抗体夹心ABC-ELISA法检测患者血浆蛋白激酶C (protein kinase C, PKC)水平。③疼痛评分:于治疗后采用视觉模拟评分(Visual Analogue Scale, VAS)评估患者的疼痛情况。无痛:0分;无明显感觉;轻度疼痛:1~3分,能够忍受;中度疼痛:4~6分,影响睡眠;重度疼痛:7~10分,较强烈的疼痛,剧烈难忍。

1.4 统计学方法 应用SPSS20.0统计软件进行数据分析,计量资料符合正态分布,以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采取 $t$ 检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者治疗前后的大脑动脉血流动力学状态比较 治疗前,两组患者的LMCA、RACA、LACA、RPCA、LPCA、RMCA平均血流速度与对照组比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者的LMCA、RACA、LACA、RPCA、LPCA、RMCA平均血流速度均明显低于治疗前,且观察组患者的LMCA、RACA、LACA、RPCA、LPCA、RMCA平均血流速度明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1和表2。

表1 两组患者治疗前后的左侧大脑动脉血流动力学状态比较(cm/s,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	LMCA		LACA		LPCA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	111.58±20.40	79.40±15.59 <sup>a</sup>	88.40±16.79	62.30±12.19 <sup>a</sup>	70.70±14.10	48.20±11.50 <sup>a</sup>
对照组	50	112.20±20.60	88.68±16.70 <sup>a</sup>	87.80±16.48	74.40±14.58 <sup>a</sup>	69.50±13.80	56.70±12.40 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.151	2.872	0.180	4.502	0.430	3.554
$P$ 值		0.880	0.005	0.857	<0.001	0.667	0.006

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表2 两组患者治疗前后的右侧大脑动脉血流动力学状态比较(cm/s,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	RPCA		RACA		RMCA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	69.80±13.83	48.70±11.68 <sup>a</sup>	87.90±16.46	61.56±12.30 <sup>a</sup>	111.6±20.50	80.32±15.80 <sup>a</sup>
对照组	50	68.90±13.75	57.25±12.76 <sup>a</sup>	87.69±16.20	75.30±15.09 <sup>a</sup>	110.4±20.10	89.58±17.50 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.326	3.495	0.064	4.990	0.295	2.777
$P$ 值		0.744	0.007	0.948	<0.001	0.768	0.006

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后的血浆PKC水平比较 治疗前,两组患者的血浆PKC水平比较差异无统计学意

义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者的血浆PKC水平明显低于治疗前,且观察组患者的血浆PKC水平明显低于对

对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

表3 两组患者治疗前后的血浆PKC水平比较( $\bar{x}\pm s$ , mL)

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	50	91.58±16.22	43.54±8.56 <sup>*</sup>
对照组	50	92.14±16.40	51.29±9.57 <sup>*</sup>
<i>t</i> 值		0.171	4.268
<i>P</i> 值		0.864	<0.01

注:与本组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗后的VAS评分比较 治疗后,观察组患者的VAS评分为(0.51±0.13)分,明显低于对照组的(2.25±0.16)分,差异有统计学意义( $t=59.681, P<0.05$ )。

2.4 两组患者治疗期间的不良反应比较 治疗期间,对照组患者出现肠胃不适5例、头晕3例,发生率为16.0%。观察组出现嗜睡2例,发生率为4.0%。观察组不良反应发生率明显低于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2=4.000, P<0.05$ )。

### 3 讨论

偏头痛是由于神经、血管性功能失调所引起的疾病,是一种反复发作性、以偏侧为主的活动性头痛,属于中医学头痛、头风等范畴<sup>[7]</sup>。目前,偏头痛在医学上的病因尚不明确,有部分偏头痛患者是属于神经递质调节紊乱而导致的头痛,并常伴有恶心、呕吐、畏光、畏声等症状。长期偏头痛可引起失眠、记忆力减退,精神心理障碍等并发症,严重影响患者的生活质量<sup>[8]</sup>。据报道,偏头痛患者比正常人更加容易出现大脑局部损伤,从而导致中风<sup>[9]</sup>。

加巴喷丁是一种抗癫痫药物,能够抑制脊髓后角神经元突触后的钙离子通道,从而起到持续镇痛作用<sup>[10]</sup>,常用作辅助药物。与其他药物相比,加巴喷丁可抗惊厥,抑制癫痫发作,长期疗效满意,并可以通过血液透析从血浆中清除,副作用少<sup>[11]</sup>。尼莫地平主要是用于脑血管疾病,如脑血管痉挛、脑卒中、脑供血不足、偏头痛等,且可有效扩张脑血管,降低血管痉挛引起的缺血性脑损伤,在临床上是治疗偏头痛患者的常见药物,使用的方式是口服给药<sup>[12]</sup>。但是,由于尼莫地平的半衰期较短,吸收率也比较差,使临床疗效受到了影响。因此,尼莫地平与加巴喷丁联合使用,可起到协同作用,促进谷氨酸的释放,抑制脑皮层血流量减少。

血流速度是指血液在心血管系统中流动的力学,本研究主要探讨了大脑动脉血流动力学状态。结果显示,采取加巴喷丁联合尼莫地平治疗患者的LMCA、RACA、LACA、RPCA、LPCA、RMCA平均血流速度明显低于采取单纯尼莫地平药物治疗的患者,说明采取加巴喷丁联合尼莫地平治疗能够改善偏头痛中枢敏感化患者脑血流速度。PKC是一种细胞质酶,被DAG甘油二酯和钙离子激活后能起到传递信号及放大信号的作用<sup>[13]</sup>,因此偏头痛患者在发作期的

PKC水平明显增加。本研究中,偏头痛患者治疗后的PKC水平明显低于治疗前,且使用加巴喷丁联合尼莫地平治疗患者的血浆PKC水平明显低于对照组,说明加巴喷丁联合尼莫地平能够减少偏头痛发作期患者血浆PKC水平,并可通过抑制PKC激活对偏头痛患者进行治疗。本研究中,采取加巴喷丁联合尼莫地平治疗患者一个疗程后的疼痛评分均明显低于采取单纯尼莫地平药物治疗的患者,说明加巴喷丁联合尼莫地平能够降低偏头痛患者发作期的疼痛评分,对偏头痛发作期治疗具有良好的效果。采取加巴喷丁联合尼莫地平治疗患者一个疗程后的不良反应明显低于对照组,说明采取加巴喷丁联合尼莫地平药物治疗具有安全性,能够有效降低不良反应的发生。

综上所述,加巴喷丁联合尼莫地平治疗能够改善患者的血流动力学状态,有效缓解偏头痛,值得临床应用。

### 参考文献

- [1] 陈尚超, 胡明艳. 氟桂利嗪联合尼莫地平治疗偏头痛的效果分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(58): 139-140.
- [2] 孟祥君, 郑颖. 氟桂利嗪联合尼莫地平治疗偏头痛的效果探究[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(12): 92-93.
- [3] PALACIOS-CENA M, GOMEZ-MAYORDOMO V, GARCIA-AZORIN D, et al. Dynamic pressure pain hypersensitivity as assessed by roller pressure algometry in episodic cluster headache [J]. Pain Physician, 2020, 23(2): 219-227.
- [4] 陈淑强. 加巴喷丁联合尼莫地平治疗偏头痛的临床效果[J]. 河南医学研究, 2019, 28(10): 1838-1840.
- [5] SCUTELNIC A, PRANGE U, JUNG S, et al. Syncope and twitching at the emergency department [J]. Am J Case Rep, 2019, 20: 1259-1263.
- [6] 马瑞, 王瑞彤, 狄子晖. 川芎茶调散加减联合加巴喷丁治疗原发性三叉神经痛的疗效以及对患者睡眠质量的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(8): 1641-1643.
- [7] 常建华, 张世平, 王臻, 等. 丙泊酚联合七氟烷对扁桃体切除术患儿麻醉苏醒期血流动力学及躁动情绪影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(7): 908-911.
- [8] KOWACS F, ROESLER CAP, PIOVESAN ÉJ, et al. Consensus of the Brazilian Headache Society on the treatment of chronic migraine [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2019, 77(7): 509-520.
- [9] 陈月秋, 石静萍. 经颅磁刺激在偏头痛的预防及治疗方面的应用[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(6): 451-455.
- [10] 李琴瑶, 杨红军. 偏头痛相关炎症因子的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(6): 456-459.
- [11] HANSEN JM, SCHANKIN CJ. Cerebral hemodynamics in the different phases of migraine and cluster headache [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39(4): 595-609.
- [12] 高军宁, 杨飞, 魏艳. 通窍活血汤结合腕踝针治疗偏头痛疗效观察[J]. 海南医学, 2019, 30(16): 2113-2116.
- [13] 张家君, 张灿文, 胡冬梅, 等. 加巴喷丁对偏头痛患者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.

(收稿日期:2020-01-08)