

# 左乙拉西坦单药治疗对偏头痛患者脑内神经递质的作用机制

仇晨峰, 吴伟林, 冯学问, 王琳琳(温岭市第一人民医院神经内科, 浙江 台州 317500)

**摘要:** 目的 探讨左乙拉西坦单药治疗对偏头痛患者脑内神经递质的作用机制。方法 选取2017年6月—2019年12月温岭市第一人民医院神经内科收治住院治疗的偏头痛患者157例,按照随机数字表法分为丙戊酸钠组( $n=64$ )和左乙拉西坦组( $n=93$ ),分别给予丙戊酸钠和左乙拉西坦口服治疗。比较2组患者偏头痛发作频率、持续时间、偏头痛程度,偏头痛残疾程度评估问卷(Migraine Disability Assessment, MIDAS)评分,血清5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)水平。以年龄 $\pm 3$ 岁匹配同期于医院进行体检后合格的健康人群作为对照组。磁共振波谱检查测定患者和健康人群前扣带回和后扣带回 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)含量。结果 与治疗前比较,丙戊酸钠组和左乙拉西坦组患者治疗1, 2, 3个月偏头痛发作频率显著降低,持续时间显著缩短,视觉模拟量表评分显著降低,且左乙拉西坦组效果优于丙戊酸钠组( $P<0.05$ );与治疗前比较,2组患者治疗3个月MIDAS评分显著降低,且左乙拉西坦组效果优于丙戊酸钠组( $P<0.05$ );与对照组比较,2组患者治疗前扣带回和后扣带回GABA含量明显升高,丙戊酸钠组治疗3个月前扣带回和后扣带回GABA含量显著升高( $P<0.05$ );与治疗前比较,丙戊酸钠组治疗3个月前扣带回和后扣带回GABA含量显著升高,左乙拉西坦组治疗3个月后扣带回GABA含量显著降低( $P<0.05$ );治疗3个月左乙拉西坦组前扣带回和后扣带回GABA含量显著低于丙戊酸钠组( $P<0.05$ );与治疗前比较,2组患者治疗1, 2, 3个月血清5-HT、DA和NE水平显著升高,且左乙拉西坦组效果优于丙戊酸钠组( $P<0.05$ )。结论 左乙拉西坦单药治疗偏头痛疗效确切,与传统抗癫痫药物比较,其机制可能并不是增加脑内GABA含量,而是通过增加血清单胺类神经递质分泌,但GABA有可能成为预测左乙拉西坦治疗偏头痛效果的指标。

**关键词:** 左乙拉西坦; 丙戊酸钠; 偏头痛;  $\gamma$ -氨基丁酸; 单胺类神经递质

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)14-1734-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.14.013

引用本文: 仇晨峰, 吴伟林, 冯学问, 等. 左乙拉西坦单药治疗对偏头痛患者脑内神经递质的作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(14): 1734-1738.

## Mechanism of Levetiracetam Monotherapy on Neurotransmitters in the Brain Regions of Migraine Patients

QIU Chenfeng, WU Weilin, FENG Xuewen, WANG Linlin(Department of Neurology, The First People's Hospital of Wenling, Taizhou 317500, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the mechanism of levetiracetam monotherapy on neurotransmitters in the brain regions of migraine patients. **METHODS** A total of 157 migraine patients in the First People's Hospital of Wenling from June 2017 to December 2019 were enrolled. Patients were divided into two groups by random number methods: sodium valproate group( $n=64$ ) and levetiracetam group( $n=93$ ), sodium valproate and levetiracetam were given orally. The frequency, duration and degree of migraine attack, Migraine Disability Assessment(MIDAS) Questionnaire scores, serum 5-hydroxytryptamine(5-HT), dopamine(DA) and norepinephrine(NE) levels were compared between groups. The healthy people with age  $\pm 3$  years who passed the physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The contents of  $\gamma$ -aminobutyric acid(GABA) in anterior cingulate gyrus and posterior cingulate gyrus were measured by Magnetic Resonance Spectroscopy. **RESULTS** Compared with before treatment, the frequency of migraine attack, duration and visual analogue scale(VAS) score of the two groups were significantly reduced after 1, 2 and 3 months of treatment, and the effect of levetiracetam group was better than that of sodium valproate group( $P<0.05$ ). Compared with before treatment, MIDAS scores of the two groups were significantly lower after 3 months of treatment, and the effect of levetiracetam group was better than that of sodium valproate group( $P<0.05$ ). Compared with the control group, the levels of GABA in the anterior cingulate gyrus and posterior cingulate gyrus of the two groups were significantly increased before treatment, and the levels of GABA in the anterior cingulate gyrus and posterior cingulate gyrus of the sodium valproate group were significantly increased 3 months after treatment ( $P<0.05$ ). Compared with before treatment, the content of GABA in cingulate gyrus and posterior cingulate gyrus of sodium

基金项目: 温岭市科技局科技计划项目(2016C311092)

作者简介: 仇晨峰, 男, 副主任医师 Tel: 15968690226 E-mail: ruyinxuelu@163.com

valproate group was significantly increased after 3 months of treatment, while the content of GABA in cingulate gyrus of levetiracetam group was significantly decreased( $P<0.05$ ). The content of GABA in anterior cingulate gyrus and posterior cingulate gyrus of levetiracetam group was significantly lower than that of sodium valproate group( $P<0.05$ ). Compared with before treatment, the serum levels of 5-HT, DA and NE in the two groups were significantly increased after 1 month, 2 months and 3 months of treatment, and the effect of levetiracetam group was better than that of sodium valproate group( $P<0.05$ ).

**CONCLUSION** Compared with traditional antiepileptic drugs, levetiracetam is effective in treating migraines. The mechanism may not be related to GABA content increase in brain but the increase in secretion of serum  $\gamma$ -amine neurotransmitters, but GABA may be an indicator to predict the efficacy of levetiracetam in treating migraines.

**KEYWORDS:** levetiracetam; sodium valproate; migraine;  $\gamma$ -aminobutyric acid; monoamine neurotransmitter

偏头痛为临床常见, 以一侧或双侧反复发作性头痛为主要表现的神经血管性疾病。既往多项研究证实, 抗癫痫药物在治疗和预防偏头痛中具有一定疗效<sup>[1]</sup>。但传统抗癫痫药多起效慢、复发率高, 且疗效有局限性<sup>[2]</sup>。 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)作为中枢神经系统关键抑制性神经递质, 参与了痛觉传导通路, 有抑制痛觉传导作用<sup>[3]</sup>。既往研究表明, 传统抗癫痫药主要通过增加脑内 GABA 含量来缓解偏头痛患者头痛症状, 但治疗的同时有可能加重癫痫症状<sup>[4]</sup>。因此, 寻求更高效、安全的抗癫痫药物对偏头痛治疗具有重要价值。左乙拉西坦是目前唯一具有预防癫痫发病的新型抗癫痫药物, 属于乙酰吡咯啉类化合物。有研究表明, 左乙拉西坦用于治疗偏头痛效果显著, 可有效缓解患者头痛程度并提高生活质量<sup>[5]</sup>。以往偏头痛大多认为与遗传、内分泌、环境及精神等因素有关<sup>[6]</sup>。近来研究发现, 中枢神经系统内兴奋性和抑制性递质受体的不平衡与偏头痛存在关联<sup>[7-8]</sup>。目前国内外对左乙拉西坦治疗偏头痛的机制报道尚少。本研究探讨了左乙拉西坦单药治疗对偏头痛患者脑内神经递质的作用机制, 旨在为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

将 2017 年 6 月—2019 年 12 月温岭市第一人民医院神经内科收治住院治疗的 157 例偏头痛患者作为偏头痛组。纳入标准: ①年龄 18~65 岁; ②符合《中国偏头痛防治指南》中偏头痛诊断标准<sup>[9]</sup>; ③病程>1 年; ④神经系统检查无阳性体征, 颅脑 CT 等影像学检查未见异常; ⑤近 3 个月内未服用精神类和血管活性药物; ⑥近 1 个月内未服用影响体内 GABA 代谢药物; ⑦无磁共振检查禁忌证。排除标准: ①入组前 1 个月内接受过止痛药等相关治疗者; ②合并重要脏器功能不全、恶性肿瘤、血液系统疾病、免疫系统疾病者; ③继发性偏头痛者; ④合并锥体外系疾病者; ⑤合并

精神或躯体障碍者; ⑥过敏体质或对左乙拉西坦、丙戊酸钠过敏者; ⑦避孕药服用史妇女、孕妇或哺乳期妇女; ⑧依从性差或中途退出本研究者。按照随机数字表法分为丙戊酸钠组和左乙拉西坦组。丙戊酸钠组 64 例, 男性 24 例, 女性 40 例, 年龄 18~47 岁, 平均年龄为(31.54±6.47)岁, 平均病程为(6.47±3.12)年, 平均身体质量指数(body mass index, BMI)为(22.12±1.34)kg·m<sup>-2</sup>; 偏头痛类型, 无先兆性 54 例, 先兆性 10 例; 偏头痛分级, 0 级 24 例, I 级 11 例, II 级 15 例, III 级 14 例。左乙拉西坦组 93 例, 男性 35 例, 女性 58 例, 年龄 17~46 岁, 平均年龄为(31.62±6.53)岁, 平均病程为(6.44±3.08)年, 平均 BMI 为(22.16±1.36)kg·m<sup>-2</sup>; 偏头痛类型, 无先兆性 78 例, 先兆性 15 例; 偏头痛分级, 0 级 35 例, I 级 17 例, II 级 23 例, III 级 18 例。以年龄±3 岁匹配同期于医院进行体检后合格的 26 例健康人群作为对照组, 男 10 例, 女 16 例, 年龄 17~42 岁, 平均年龄为(27.63±7.12)岁, 平均 BMI 为(22.24±1.37)kg·m<sup>-2</sup>。3 组性别、年龄和 BMI 比较, 差异无统计学意义。研究对象均知情同意且签署知情同意书, 研究经医院医学伦理协会批准, 批件号: KY-2017-2001-01。

### 1.2 方法

用药前 1 个月记录患者偏头痛发作频率、持续时间、程度, 做好用药相关宣教。入组后, 丙戊酸钠组患者给予丙戊酸钠缓释片(杭州赛诺菲制药有限公司, 国药准字 H20010595, 规格: 每片 500 mg), 口服, 每天 1 次, 每次 200 mg, 疗程为 3 个月; 左乙拉西坦组患者给予左乙拉西坦片(比利时 UCB 公司, 国药准字 J20160085, 规格: 0.5 g), 口服, 每天 1 次, 每次 0.25 g, 1 周后调整为每天 2 次, 每次 0.25 g, 疗程为 3 个月。

### 1.3 观察指标

记录治疗前、治疗 1 个月、2 个月和 3 个月偏头痛发作频率、持续时间。采用视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评估偏头痛程度, 画

— 10 cm 横线, 以 0 cm 代表无痛, 计作 0 分, 每增加 1 cm 代表疼痛加重, 分数相应增加 1 分, 以 10 cm 代表剧痛, 计作 10 分, 总分为 0~10 分。采用偏头痛残疾程度评估问卷(Migraine Disability Assessment, MIDAS)评估生活质量, 共包括 7 个亚量表, 35 个条目, 分别为躯体活动(12 个条目)、安全性(9 个条目)、情绪反应(4 个条目)、依赖性(3 个条目)、饮食(3 个条目)、担心用药(2 个条目)及药物不良反应(2 个条目), 采用 5 级评分制, 0=从来不会, 1=偶尔会, 2=有时会, 3=经常, 4=总是, 满分为 140 分。分数越高提示生活质量越差。治疗前和治疗 3 个月进行磁共振波谱检查, 测定时间为发作间期(偏头痛发作 72 h 后), 测定范围为前扣带回和后扣带回, 仪器为飞利浦公司 Achieva 3.0T TX 多源磁共振成像仪, 数据分析软件为 MATLAB 2010b 中的 Gannet 软件, 利用特殊高斯曲线拟合 GABA 波峰<sup>[10-11]</sup>, 将拟合误差<10% 的数据进行统计学分析。治疗前、治疗 1 个月、2 个月和 3 个月抽取患者外周静脉血, 分离血清和血浆, 采用双抗体夹心法测定血清 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)水平, 试剂盒由上海信裕生物工程有限公司提供, 仪器为美国伯乐 680 型酶标仪, 严格按照说明书操作, 结果由酶标仪分析所得。本研究中量表、影像学、实验室指标分别由同一培训合格人员测定, 分别由 2 名临床经验 3 年以上医师进行各结果的判读, 意见不统一时由神经内科主任医师参与判读, 结果以投票决定, 少数服从多数; 采用同一磁共振成像仪, 试剂盒采用同一批号。

#### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间采用独立样本 *t* 检验, 组内采用配对样本 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者治疗前后偏头痛发作频率、持续时间和疼痛程度比较

治疗前 2 组患者偏头痛发作频率、持续时间和 VAS 评分比较, 差异无统计学意义; 与治疗前比较, 2 组患者治疗 1, 2, 3 个月偏头痛发作频率显著降低, 持续时间显著缩短, VAS 评分显著降低, 且左乙拉西坦组效果优于丙戊酸钠组( $P <$

0.05), 结果见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后偏头痛发作频率、持续时间和疼痛程度比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of the frequency, duration and pain degree of migraine before and after treatment between the two groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	发作频率/次·月 <sup>-1</sup>	持续时间/h	VAS 评分/分
丙戊酸钠组 ( <i>n</i> =64)	治疗前	9.35±1.34	27.45±4.36	7.42±1.54
	治疗 1 个月	7.63±1.21 <sup>1)</sup>	18.32±3.64 <sup>1)</sup>	6.23±1.45 <sup>1)</sup>
	治疗 2 个月	5.47±1.02 <sup>1)</sup>	12.12±2.57 <sup>1)</sup>	4.56±1.32 <sup>1)</sup>
	治疗 3 个月	4.65±0.86 <sup>1)</sup>	8.24±1.89 <sup>1)</sup>	4.11±1.28 <sup>1)</sup>
左乙拉西坦组 ( <i>n</i> =93)	治疗前	9.32±1.36	27.38±4.45	7.38±1.57
	治疗 1 个月	7.13±1.18 <sup>1)2)</sup>	13.14±3.56 <sup>1)2)</sup>	4.56±1.42 <sup>1)2)</sup>
	治疗 2 个月	4.83±1.07 <sup>1)2)</sup>	10.13±2.52 <sup>1)2)</sup>	3.12±1.36 <sup>1)2)</sup>
	治疗 3 个月	3.42±0.78 <sup>1)2)</sup>	6.24±1.94 <sup>1)2)</sup>	2.54±1.23 <sup>1)2)</sup>

注: 与治疗前比较, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ ; 与丙戊酸钠组比较, <sup>2)</sup> $P < 0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ ; compared with sodium valproate group, <sup>2)</sup> $P < 0.05$ .

### 2.2 2 组患者治疗前后 MIDAS 评分比较

治疗前 2 组患者 MIDAS 评分比较差异无统计学意义; 与治疗前比较, 2 组患者治疗 3 个月 MIDAS 评分显著降低, 且左乙拉西坦组效果优于丙戊酸钠组( $P < 0.05$ ), 结果见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后 MIDAS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of the scores of MIDAS between the two groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗 3 个月
丙戊酸钠组	64	60.14±5.45	39.43±2.55 <sup>1)</sup>
左乙拉西坦组	93	59.40±5.73	32.12±2.30 <sup>1)2)</sup>

注: 与治疗前比较, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ ; 与丙戊酸钠组比较, <sup>2)</sup> $P < 0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ ; compared with sodium valproate group, <sup>2)</sup> $P < 0.05$ .

### 2.3 脑内 GABA 含量比较

与对照组比较, 2 组患者治疗前前扣带回和后扣带回 GABA 含量显著升高, 丙戊酸钠组治疗 3 个月前扣带回和后扣带回 GABA 含量显著升高( $P < 0.05$ ); 与治疗前比较, 丙戊酸钠组治疗 3 个月前扣带回和后扣带回 GABA 含量显著升高, 左乙拉西坦组治疗 3 个月后扣带回 GABA 含量显著降低( $P < 0.05$ ); 治疗 3 个月左乙拉西坦组前扣带回和后扣带回 GABA 含量显著低于丙戊酸钠组( $P < 0.05$ ), 结果见表 3。

表 3 脑内 GABA 含量比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of GABA content in brain between groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	前扣带回	后扣带回
丙戊酸钠组 (n=64)	治疗前	0.12±0.01 <sup>3)</sup>	0.09±0.01 <sup>3)</sup>
	治疗 3 个月	0.15±0.01 <sup>1)3)</sup>	0.12±0.01 <sup>1)3)</sup>
左乙拉西坦组 (n=93)	治疗前	0.13±0.02 <sup>3)</sup>	0.09±0.01 <sup>3)</sup>
	治疗 3 个月	0.12±0.04 <sup>2)</sup>	0.07±0.01 <sup>1)2)</sup>
对照组(n=26)		0.08±0.01	0.07±0.01

注: 与治疗前比较, <sup>1)</sup>P<0.05; 与丙戊酸钠组比较, <sup>2)</sup>P<0.05; 与对照组比较, <sup>3)</sup>P<0.05。

Note: Compared with before treatment, <sup>1)</sup>P<0.05; compared with sodium valproate group, <sup>2)</sup>P<0.05; compared with the control group, <sup>3)</sup>P<0.05.

## 2.4 2 组患者治疗前后血清单胺类神经递质含量比较

治疗前 2 组患者血清 5-HT、DA 和 NE 水平比较, 差异无统计学意义; 与治疗前比较, 2 组患者治疗 1, 2, 3 个月血清 5-HT、DA 和 NE 水平显著升高, 且左乙拉西坦组效果优于丙戊酸钠组 (P<0.05), 结果见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后血清单胺类神经递质含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of serum monoamine neurotransmitters between the two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	5-HT	DA	NE
丙戊酸钠组 (n=64)	治疗前	312.25±38.25	192.45±25.78	63.21±8.42
	治疗 1 个月	346.28±38.93 <sup>1)</sup>	211.32±26.14 <sup>1)</sup>	71.27±9.23 <sup>1)</sup>
	治疗 2 个月	397.31±41.24 <sup>1)</sup>	254.32±28.43 <sup>1)</sup>	96.45±10.48 <sup>1)</sup>
	治疗 3 个月	411.24±41.52 <sup>1)</sup>	286.27±29.38 <sup>1)</sup>	106.96±10.72 <sup>1)</sup>
左乙拉西坦组 (n=93)	治疗前	311.89±39.67	193.31±26.94	63.78±8.54
	治疗 1 个月	387.69±39.87 <sup>1)2)</sup>	224.36±28.83 <sup>1)2)</sup>	98.67±10.46 <sup>1)2)</sup>
	治疗 2 个月	435.28±42.15 <sup>1)2)</sup>	289.24±31.57 <sup>1)2)</sup>	115.82±12.54 <sup>1)2)</sup>
	治疗 3 个月	489.39±44.42 <sup>1)2)</sup>	324.52±32.54 <sup>1)2)</sup>	125.36±15.24 <sup>1)2)</sup>

注: 与治疗前比较, <sup>1)</sup>P<0.05; 与丙戊酸钠组比较, <sup>2)</sup>P<0.05。

Note: Compared with before treatment, <sup>1)</sup>P<0.05; compared with sodium valproate group, <sup>2)</sup>P<0.05.

## 3 讨论

偏头痛是临床常见的有家族发病倾向的慢性神经血管性疾病, 以女性多见。由于病因尚未明确, 因此治疗难度较大且易反复发作。临床上, 偏头痛的治疗包括急性止痛和预防性治疗。对于发作次数较少且不影响日常生活的患者可采取急性止痛, 例如服用止痛药; 而对于发作次数少, 但发作程度重的患者需采取预防性治疗,  $\beta$ 受体阻滞剂和抗癫痫药物为常用的偏头痛预防性药物。

GABA 为中枢神经系统关键抑制性神经递质。Amirmohseni 等<sup>[12]</sup>研究发现, 休息和电刺激过程中, 疼痛模型大鼠丘脑中显示出了较高浓度的 GABA。Aguila 等<sup>[13]</sup>研究发现, 偏头痛患者发作间期后扣带回 GABA 含量显著高于健康人, GABA 含量对偏头痛有很好的诊断准确性。另有研究也发现, 偏头痛患者脑内 GABA 含量与疼痛程度和中枢敏化评分具有显著正相关关系<sup>[14]</sup>。以上提示 GABA 与多种疼痛状态有关, 参与偏头痛发病, 且有望作为偏头痛的生物标记物。

丙戊酸钠为传统抗癫痫药物, 具有修复和营养神经、抑制神经兴奋作用。研究表明, 丙戊酸钠可有效缓解偏头痛持续状态患者疼痛症状, 改善病情, 减少不良反应<sup>[1]</sup>。左乙拉西坦为新型抗癫痫药物。王涛等<sup>[15]</sup>研究发现, 小剂量左乙拉西坦单药治疗既可有效降低难治性偏头痛患者偏头痛发作频率, 缩短持续时间, 缓解疼痛程度。本研究表明, 2 种药物在缩短偏头痛发作频率和持续时间、缓解疼痛症状以及提高生活质量上均显示出满意的疗效, 但左乙拉西坦显示更显著优势。扣带皮层在疼痛的上行感知及下行调制中都起着重要作用, 又分为前扣带回和后扣带回。前扣带回主要与躯体运动和感觉有关, 而后扣带回主要参与情感和自我评价等过程。本研究通过磁共振波谱检查测定患者和健康人群前扣带回和后扣带回 GABA 含量发现, 与对照组比较, 偏头痛患者前扣带回和后扣带回 GABA 含量显著升高, 符合以往研究结果<sup>[16-17]</sup>, 同时证实了 GABA 在偏头痛病理生理中的作用。传统抗癫痫药物主要通过增加 GABA 等抑制性神经递质含量、减少兴奋性神经递质含量、阻断 Na<sup>+</sup>和 Ca<sup>2+</sup>通道以及影响胞内信号传导达到预防偏头痛的作用<sup>[18]</sup>。本研究结果显示, 与治疗前比较, 丙戊酸钠组治疗 3 个月前扣带回和后扣带回 GABA 含量显著升高, 左乙拉西坦组治疗 3 个月后扣带回 GABA 含量显著降低, 符合以往研究结果, 治疗 3 个月左乙拉西坦组前扣带回和后扣带回 GABA 含量显著低于丙戊酸钠组, 提示与传统抗癫痫药物比较, 其机制可能并不是增加脑内 GABA 含量。单胺类神经递质同样也是脑内重要的神经递质, 这类递质介导的神经功能紊乱参与偏头痛的发作过程。谭向红等<sup>[19]</sup>将左乙拉西坦应用于治疗难治性癫痫发作部分患者发现, 其可显著升高患者血清 5-HT、DA 和 NE 水平,

以减轻患者神经损伤。张杰等<sup>[5]</sup>研究发现,左乙拉西坦可显著升高难治性偏头痛患者血清 5-HT 水平。本研究结果显示,与治疗前比较,2 组患者治疗 1 个月、2 个月和 3 个月血清 5-HT、DA 和 NE 水平显著升高,且左乙拉西坦组效果优于丙戊酸钠组,符合以往研究结果,提示左乙拉西坦可能通过增加血清单胺类神经递质分泌,改善脑部血管功能,进而缓解偏头痛症状。

综上所述,左乙拉西坦单药治疗偏头痛疗效确切,与传统抗癫痫药物比较,其机制可能并不是增加脑内 GABA 含量,而是通过增加血清单胺类神经递质分泌,但 GABA 有可能成为预测左乙拉西坦治疗偏头痛效果的指标。

## REFERENCES

- [1] 吕莲蓬. 丙戊酸钠治疗偏头痛持续状态的应用与有效性分析[J]. 健康前沿, 2017, 26(10): 182.
- [2] SUN W P, CAI Y H, LIN T, et al. Meta-analysis and trial sequential analysis of efficacy and safety of Toutongning combined with flunarizine versus flunarizine in the treatment of migraine[J]. China Pharm(中国药房), 2018, 29(7): 990-995.
- [3] SHEN Y L, CHENG O M. The gamma-aminobutyric acid mechanism of Parkinson's central pain[J]. Chin J Neurol(中华神经科杂志), 2018, 51(11): 918-923.
- [4] QI S, ZHENG S C, YU J D, et al. Recent advance in anti-epileptic drugs aggravating seizures and its mechanisms[J]. Chin J Neuromed(中华神经医学杂志), 2019, 18(7): 745-749.
- [5] ZHANG J, ZHANG F L. Effect of levetiracetam in the treatment of patients with refractory migraine[J]. Clin Res Pract(临床医学研究与实践), 2020, 5(6): 45-47.
- [6] 王栋, 陈春富. 偏头痛诱发因素与遗传[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46(1): 113-117.
- [7] WANG F, GAO L, WANG Y G. Mechanism of 5-hydroxytryptamine involved in migraine and its prospect[J]. J Guangdong Pharm Univ(广东药科大学学报), 2018, 34(2): 258-261.
- [8] 吴建坤, 牛争平. 左乙拉西坦对硝酸甘油致偏头痛大鼠高颈髓谷氨酸能和 GABA 能中间神经元的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(12): 1456-1460.
- [9] 中华医学会疼痛学分会头痛学组, 中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会. 中国偏头痛防治指南[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(10): 721-727.
- [10] EDDEN R A, PUTS N A, HARRIS A D, et al. Gannet: A batch-processing tool for the quantitative analysis of gamma-aminobutyric acid-edited MR spectroscopy spectra[J]. J Magn Reson Imaging, 2014, 40(6): 1445-1452.
- [11] BAI X, EDDEN R A E, GAO F, et al. Decreased  $\gamma$ -aminobutyric acid levels in the parietal region of patients with Alzheimer's disease[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 41(5): 1326-1331.
- [12] AMIRMOHSENI S, SEGELCKE D, REICHL S, et al. Characterization of incisional and inflammatory pain in rats using functional tools of MRI[J]. Neuroimage, 2016(127): 110-122.
- [13] AGUILA M E, LAGOPOULOS J, LEAVER A M, et al. Elevated levels of GABA+ in migraine detected using (1) H-MRS[J]. NMR Biomed, 2015, 28(7): 890-897.
- [14] AGUILA M R, REBBECK T, LEAVER A M, et al. The association between clinical characteristics of migraine and brain GABA levels: An exploratory study[J]. J Pain, 2016, 17(10): 1058-1067.
- [15] 王涛, 王枫. 小剂量左乙拉西坦单药与氟桂利嗪联合预防难治性偏头痛的疗效研究[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(21): 153-154, 161.
- [16] 宁艳哲, 邹忆怀, 李匡时, 等. 基于静息态 fMRI 对无先兆偏头痛病人疼痛主要相关脑网络的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(9): 1171-1174.
- [17] WU H F, BI X Y, MEI L Q, et al. Advances in neuroendocrine networks in the study of migraine comorbid depression[J]. Chin J Neurol(中华神经科杂志), 2019, 52(12): 1073-1077.
- [18] SONG Y L, HU Q Z, WU S Z. New progress in preventive drug therapy for migraine[J]. Chin J Neurol(中华神经科杂志), 2019, 52(4): 353-356.
- [19] TAN X H, SONG Z B, WANG H, et al. Influence of levetiracetam adjuvant therapy on serum nerve cell factors, apoptosis factors in refractory partial seizures patients[J]. J Hainan Med Univ(海南医学院学报), 2017, 23(11): 1575-1578.

收稿日期: 2020-06-16

(本文责编: 李艳芳)