

· 论 著 ·

奥卡西平和丙戊酸钠对成人部分性癫痫患者脑电图及相关血液学指标水平的影响

田 苗¹, 张 丽^{2△}, 徐 玉³, 范亚林¹

(1. 中国人民解放军白求恩国际和平医院急诊科, 河北石家庄 050082; 2. 保定市第一中心医院神经内科, 河北保定 071028; 3. 中国人民解放军白求恩国际和平医院神经内科, 河北石家庄 050082)

摘要: 目的 研究奥卡西平和丙戊酸钠对成人部分性癫痫患者脑电图及外周血同型半胱氨酸(Hcy)和不对称二甲基精氨酸(ADMA)水平的影响。方法 于 2014 年 5 月至 2015 年 5 月, 将 100 例成人部分性癫痫患者随机分为治疗组(奥卡西平治疗)和对照组(丙戊酸钠治疗), 每组各 50 例。观察治疗后患者脑电图指标、Hcy、ADMA、认知功能变化及不良反应发生情况。结果

治疗前, 两组患者脑电图指标检查结果比较差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组患者 α 波减少超过 0.5 Hz、 θ 波增多、 δ 波增多发生率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前, 两组患者血清 Hcy、ADMA 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组患者血清 Hcy、ADMA 水平均显著升高($P<0.05$)。治疗前, 两组患者简明精神状态检查量表(MMSE)评分比较差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 治疗组患者 MMSE 评分高于对照组($P<0.05$)。治疗组患者中, 出现皮疹 1 例、胃肠道不适 2 例, 均自行好转; 对照组患者中, 出现眩晕 3 例、皮疹 5 例、胃肠道不适 1 例, 均自行好转。结论 奥卡西平与丙戊酸钠对外周血 Hcy、ADMA 水平的影响类似; 与丙戊酸钠相比, 奥卡西平可显著改善癫痫患者认知功能。

关键词: 奥卡西平; 丙戊酸钠; 部分性癫痫; 脑电图; 同型半胱氨酸; 不对称二甲基精氨酸

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.11.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)11-1477-03

Effect of OXC and VPA on EEG, Hcy and ADMA in adult patients with partial epilepsy

TIAN Miao¹, ZHANG Li^{2△}, XU Yu³, FAN Yalin¹

(1. Emergency Department, Peace Hospital of PLA, Shijiazhuang, Hebei 050082, China;

2. Department of Neurology, the First Center Hospital of Baoding, Baoding, Hebei 071028, China;

3. Department of Neurology, Peace Hospital of PLA, Shijiazhuang, Hebei 050082, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of oxcarbazepine(OXC) and sodium valproate(VPA) on electroencephalogram(EEG) and peripheral blood levels of homocysteine(Hcy) and asymmetric dimethylarginine(ADMA) in adult patients with partial epilepsy. **Methods** From May. 2014 to May. 2015, a total of 100 patients with partial epilepsy were enrolled and randomly divided into treatment group(treated with OXC) and control group(treated with VPA), with 50 cases in each group. After treatment, changes of EEG indices, Hcy, ADMA, cognitive function and adverse reaction were analyzed. **Results** Before treatment, there was no significant difference of EEG indices between the two groups($P>0.05$). After treatment, the incidence rates of α wave decreasing more than 0.5 Hz, increasing of θ wave and increasing of δ wave were significantly different($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference of serum Hcy and ADMA levels between the two groups($P>0.05$). After treatment, serum Hcy and ADMA levels were both significantly increased($P<0.05$). Before treatment, Mini-mental State Examination(MMSE) scores of the two groups were without significant difference($P>0.05$). After treatment, MMSE score of treatment group was higher than that of control group($P<0.05$). In treatment group, there were 1 case of skin rash and 2 cases of gastrointestinal discomfort, which were self-improved. In control group, there were 3 cases of dizziness, 5 cases of skin rash and 1 case of gastrointestinal discomfort, which were self-improved. **Conclusion** The effects of OXC and VAP on peripheral blood levels of Hcy and ADMA could be similar, and compared with VAP, OXC could significantly improve cognitive function in patients with epilepsy.

Key words: oxcarbazepine; sodium valproate; partial epilepsy; electroencephalogram; homocysteine; asymmetric dimethylarginine

癫痫是常见的神经系统脑功能障碍综合征,发病机制尚未完全明确,主要特征为多因素引起的突然性、暂时性脑功能异常^[1]。即使坚持正规治疗,仍有 20% 的癫痫患者反复发作,而癫痫反复发作可破坏大脑认知功能^[2]。因此,在抗癫痫药物治疗过程中,应在抑制癫痫发作的同时,预防认知功能障碍,提高患者生活质量^[3]。多数癫痫患者需长期甚至终身用药,但癫痫发作时间不定,长期服用药物会产生不良反应,增加血栓发生风险^[4]。血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平异常增高是引起动脉粥样硬化和诱发脑血管疾病的主要危险因素^[5]。本研究分析

了抗癫痫药物奥卡西平及丙戊酸钠对成人部分性癫痫患者脑电图、血浆 Hcy、不对称二甲基精氨酸(ADMA)水平的影响,旨在为癫痫防治提供一定的临床依据。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 5 月至 2015 年 5 月笔者所在医院收治的成人部分性癫痫患者 100 例。患者纳入标准:经脑电图检查证实为癫痫,并存在癫痫病史;符合癫痫相关诊断标准;对本研究所使用的药物无过敏情况;能够配合本研究工作^[6]。患者

排除标准:合并心脏、肝脏、肾脏、甲状腺或血液系统疾病;近期有手术史、创伤史或感染病史;存在高尿酸血症病史;研究前 30 d 内接受抗癫痫药物或糖皮质激素治疗;对本研究所使用的药物过敏;存在精神病史、认知功能障碍或智力障碍;无法配合本研究工作。采用随机数表法将 100 例患者分为治疗组和对照组。治疗组患者 50 例,男 27 例、女 23 例;年龄 21~62 岁,平均(31.42±6.05)岁;病程 0.3~12 年,平均(6.07±1.22)年;原发性癫痫 21 例,继发性癫痫 29 例。对照组患者 50 例,男 25 例、女 25 例;年龄 22~60 岁,平均(32.53±4.27)岁;病程 0.5~13 年,平均(5.89±1.35)年;原发性癫痫 20 例,继发性癫痫 26 例。两组患者性别构成、年龄、病程、疾病类型等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究符合中国临床试验研究法规及赫尔辛基宣言,经过医院伦理委员会审批通过。所有研究对象于研究开始前按要求签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 患者治疗 治疗组患者使用奥卡西平(瑞士诺华公司,批号:H20140097)治疗,初始剂量 600 mg/d,每 7 天加量 600 mg,直至癫痫发作可控,维持剂量为 600~2 400 mg/d,每日 2 次。对照组患者使用丙戊酸钠[赛诺菲(杭州)制药有限公司,批号:J20080103]治疗,初始剂量 500 mg/d,7 d 后检测患者血药浓度,逐渐增至癫痫发作有效控制剂量,维持剂量为 750~1 000 mg/d,每日 2 次。两组患者均治疗半年,且治疗过程中

不再使用其他抗癫痫药物治疗。

1.2.2 观察指标 (1)脑电图指标:采用 TLC4000 型动态脑电图仪(秦皇岛市康泰医学系统有限公司)检测患者脑电图指标。在治疗前后,于患者清醒、安静状态下行蝶骨常规描记,同时进行睁闭眼、换气或睡眠描记,记录时间约为 20 min。(2)血液学指标:在治疗前后,采用常规方法采集患者外周血标本,分离血清进行 Hcy、ADMA 检测。Hcy 检测采用 BS-380/BS-390 型全自动生化分析仪及配套试剂(深圳迈瑞公司)。ADMA 检测采用高效液相色谱仪。所有操作均严格按照仪器及试剂说明书进行。(3)认知功能:于治疗前、治疗 3 个月后、治疗 6 个月后,采用简明精神状态检查量表(MMSE)对患者认知功能进行评估。所有评估均由经验丰富的医生在同一地点完成。(4)不良反应:观察并记录治疗过程中患者出现的不良反应。

1.3 统计学处理 采用 EpiData 软件进行数据双人输入及核实,采用 SPSS19.0 软件进行数据处理与统计学分析。计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用卡方检验;多分类有序变量组间比较采用秩和检验。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脑电图指标比较 治疗前,脑电图指标检测结果组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, α 波减少超过 0.5 Hz、 θ 波增多、 δ 波增多发生率组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前后脑电图指标比较见表 1。

表 1 治疗前后脑电图指标比较[n(%)]

组别	n	α 波减少超过 0.5 Hz		α 波增加超过 0.5 Hz		θ 波增多		δ 波增多	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	50	5(10.00)	22(44.00)	2(4.00)	7(14.00)	3(6.00)	16(32.00)	1(2.00)	16(32.00)
对照组	50	4(8.00)	6(12.00)	2(4.00)	5(10.00)	2(4.00)	3(6.00)	0(0.00)	0(0.00)
χ^2	—	0.363	5.311	0.652	4.333	0.894	8.410	0.784	8.148
P	—	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:—表示无数据。

2.2 血液学指标比较 治疗前,血清 Hcy、ADMA 水平组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清 Hcy、ADMA 水平均显著升高($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前后血液学指标比较见表 2。

表 2 治疗前后血液学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Hcy(μmol/L)		ADMA(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	50	9.41±2.22	15.50±3.14	1.02±0.29	1.45±0.41
对照组	50	9.75±2.17	16.45±3.69	1.03±0.27	1.57±0.59
t	—	0.136	0.378	0.689	0.228
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:—表示无数据。

2.3 认知功能比较 治疗前,MMSE 评分组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,治疗组患者 MMSE 评分显著高于对照组($P<0.05$)。MMSE 评分比较见表 3。

2.4 不良反应 治疗组患者治疗过程中,出现皮疹 1 例、胃肠道不适 2 例,均自行好转。对照组患者治疗过程中,出现眩晕 3 例、皮疹 5 例、胃肠道不适 1 例,均自行好转。

表 3 MMSE 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月
治疗组	50	27.66±2.14	24.10±1.79	27.20±1.99
对照组	50	27.31±2.50	27.04±1.97	25.32±1.76
t	—	0.382	4.122	3.752
P	—	>0.05	<0.05	<0.05

注:—表示无数据。

3 讨 论

癫痫为较常见疾病,病程持续时间长,致残率高,对患者身心健康影响较为严重,是重要的神经系统疾病之一^[7]。癫痫治疗主要采用药物治疗,但超过 20% 的患者产生不良反应或疗效较差,无法有效控制发病。丙戊酸钠是常用抗癫痫药物之一,作用机制主要为增加脑内抑制性神经介质 γ -氨基丁酸(GABA)浓度,提高突触后膜受体对 GABA 的敏感性,抑制神经元,从而发挥抗癫痫作用^[8]。新型抗癫痫药物的出现则为癫痫治疗提供了更为多样的选择。奥卡西平作为新型抗癫痫药物之一,作用机制主要为抑制电压敏感性 Na^+ 通道,抑制兴奋性突触后电位,减少谷氨酸水平的同时增加 K^+ 水平,调节电压激活的 Ca^{2+} 通道,从而降低钙流和抑制谷氨酸传导^[9]。

一氧化氮为血管活性物质之一,具有扩张血管、降低血小

板活性的功能,ADMA 则为内源性一氧化氮合酶抑制物,抑制一氧化氮合成,因此 ADMA 增多可导致内皮功能障碍,引起动脉粥样硬化^[10]。高同型半胱氨酸血症是心脑血管病的危险因素之一,其诱发动脉粥样硬化的机制可能为提高 ADMA 水平,抑制一氧化氮合成^[11]。抗癫痫药物导致外周血 Hcy 水平升高的机制尚未完全明确,目前主要认为与肝组织内酶含量及活性变化有关。此外,奥卡西平治疗也可提高癫痫患者外周血 ADMA 水平。因此,奥卡西平治疗可同时引起癫痫患者外周血 Hcy 和 ADMA 水平升高,进而存在诱发血栓的风险。ADMA 作为反映血管内皮功能障碍的指标之一,其外周血水平不受空腹、体力等其他因素的影响^[12]。因此,可通过同时检测外周血 Hcy 及 ADMA 水平评价癫痫患者脑血管情况。

本研究结果表明,经奥卡西平和丙戊酸钠治疗后,两组患者 α 波减少超过 0.5 Hz、 θ 波增多、 δ 波增多发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外,与治疗前相比,奥卡西平和丙戊酸钠治疗均可导致患者外周血 Hcy、ADMA 水平显著升高($P < 0.05$),提示奥卡西平和丙戊酸钠均不能降低心血管事件发生率。另有研究表明,随着抗癫痫药物治疗时间的延长,患者外周血 Hcy 水平逐渐升高^[13]。本研究随访时间为半年,时间较短,因此难以判断远期疗效,有待延长随访观察期以进一步研究。本研究显示,经奥卡西平治疗后,患者 MMSE 评分高于丙戊酸钠治疗的患者($P < 0.05$),表明除外 Hcy 水平升高的影响,与丙戊酸钠相比,奥卡西平对癫痫患者认知功能的改善更显著。奥卡西平治疗患者中,出现皮疹 1 例、胃肠道不适 2 例,均自行好转;丙戊酸钠治疗患者中,出现眩晕 3 例、皮疹 5 例、胃肠道不适 1 例,均自行好转。由此可见,虽然抗癫痫药物治疗有可能增加心血管事件发生率,但对患者认知功能具有一定的障碍作用,就短期疗效而言,利大于弊,因此合理使用抗癫痫药物十分重要。

综上所述,奥卡西平与丙戊酸钠对癫痫患者外周血 Hcy、ADMA 水平的影响类似;与丙戊酸钠相比,奥卡西平改善患者认知功能的效果更为明显。但本研究纳入的研究病例较少,未能完全排除其他因素的影响。因此,需扩大样本量和延长随访观察期,以进一步证实奥卡西平和丙戊酸钠对成人部分性癫痫患者脑电图及 Hcy 和 ADMA 水平的影响。

参考文献

- [1] 李晓裔,邵西仓,吴云,等. 成人部分性癫痫患者睡眠结构与听觉事件相关电位的特征及关系研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(28):3336-3338.
- [2] 张冬梅. 拉莫三嗪治疗新诊断的成人部分性癫痫的疗效及其对脑电活动的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(9):797-800.
- [3] 李晓裔,邵西仓,吴云,等. 成人部分性癫痫患者睡眠障碍特征分析[J]. 中国康复理论与实践, 2013, 19(12):1155-1158.
- [4] Salanova V, Witt T, Worth R, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy[J]. Neurology, 2015, 84(10):1017-1025.
- [5] 李哲,李健,李攀,等. 3 种抗癫痫新药对部分性癫痫患者的临床疗效及脑电的影响[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(17):1800-1801.
- [6] 王霆. 左乙拉西坦添加治疗成人癫痫部分性发作的效果观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(3):104-105.
- [7] Guerrini R, Rosati A, Bradshaw K, et al. Adjunctive zonisamide therapy in the long-term treatment of children with partial epilepsy: results of an open-label extension study of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Epilepsia, 2014, 55(4):568-578.
- [8] 夏敏,武士京,孔庆霞,等. 左乙拉西坦添加治疗成人难治性癫痫部分性发作的临床疗效和脑电图分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(2):168-170.
- [9] Baulac M, Brodie MJ, Patten A, et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial [J]. Lancet Neurol, 2012, 11(7):579-588.
- [10] 李昌,钟健,唐翠娥,等. 拉莫三嗪治疗成人部分性癫痫发作的疗效评价[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2013, 21(10):69-70.
- [11] 王丹,高颖,刘婷立,等. 抗癫痫新药瑞替加滨[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(5):467-469.
- [12] Jung J, Bouet R, Delpuech C, et al. The value of magnetoencephalography for seizure-onset zone localization in magnetic resonance imaging-negative partial epilepsy[J]. Brain, 2013, 136(10):3176-3186.
- [13] 吴英,许鑫,崔志堂,等. 左乙拉西坦治疗以肌阵挛-失神为发作形式的全面性癫痫一例[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(4):287-288.

(收稿日期:2016-11-13 修回日期:2017-01-19)

(上接第 1476 页)

- [7] Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern[J]. Lancet Infect Dis, 2008, 8(3):159-166.
- [8] Bush K. Alarming β -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae[J]. Curr Opin Microbiol, 2010, 13(5):558-564.
- [9] Caton R, Loza E, Aznar J, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms from intra abdominal infection and evolution of isolates with extended spectrum β -lactamases in the SMART study in Spain (2002-2010)

- [J]. Rev Esp Quimioter, 2011, 24(4):223-232.
- [10] 杨丽梅,靳海龙,郭艳玲,等. 结核患者合并金黄色葡萄球菌感染的耐药性分析[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(10):1843-1845.
- [11] 罗祥文,汤小燕. 金黄色葡萄球菌的临床分布及耐药性分析[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(3):422-424.
- [12] 杨丽梅,勾秀丽,郭艳玲,等. 肺结核患者合并肺部感染的病原菌分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(10):1201-1203.

(收稿日期:2016-12-02 修回日期:2017-02-24)