

依达拉奉联合丙戊酸钠对脑卒中后继发癫痫患者的临床疗效、神经元特异性烯醇化酶、炎症因子及不良反应的研究

齐智慧, 李东晓

鹤壁市人民医院神经内科, 河南省鹤壁市 458030

摘要: **目的** 探讨依达拉奉联合丙戊酸钠对脑卒中后继发癫痫(PSE)患者的神经元特异性烯醇化酶(NSE)、炎症因子及不良反应的影响及临床疗效。**方法** 选取我院2015年10月至2016年10月收治的100例PSE患者, 随机数字表法分为两组: 在常规治疗基础上, 对照组50例予丙戊酸钠; 观察组50例予丙戊酸钠联合依达拉奉。治疗1年后, 比较两组疗效、癫痫发作情况、NSE、炎症因子水平及安全性。**结果** 1年后观察组总有效率92.0%高于对照组的74.0% ($P < 0.05$)。癫痫发作次数和持续时间少于对照组 ($P < 0.05$)。1月末观察组NSE水平低于对照组 ($P < 0.05$); 在后续治疗中两组NSE水平无明显差异 ($P > 0.05$)。观察组的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2 (IL-2) 和 IL-8 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。两组不良反应发生率分别为24.0%和28.0%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 依达拉奉联合丙戊酸钠对PSE患者疗效显著, 可显著降低NSE和炎症因子水平, 且安全性较好。

关键词: 脑卒中后继发性癫痫; 依达拉奉; 丙戊酸钠; 神经元特异性烯醇化酶; 炎症因子

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.02.007

Clinical effect of edaravone combined with sodium valproate on clinical outcome, neuron-specific enolase, inflammatory factors, and adverse reactions in patients with post-stroke epilepsy

QI Zhi-Hui, LI Dong-Xiao. Department of Neurology, Hebi City People's Hospital, Hebi, Henan 458030, China

Corresponding author: QI Zhi-Hui, E-mail: liu0808chang@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of edaravone combined with sodium valproate in the treatment of post-stroke epilepsy (PSE) and its influence on neuron-specific enolase (NSE), inflammatory factors, and adverse reactions. **Methods** A total of 100 patients who were admitted to our hospital from October 2015 to October 2016 were enrolled and randomly divided into control group and observation group, with 50 patients in each group. In addition to conventional treatment, the patients in the control group were given sodium valproate, and those in the observation group were given sodium valproate combined with edaravone. After 1 year of treatment, the two groups were compared in terms of clinical outcome, seizure, NSE, inflammatory factors, and safety. **Results** After 1 year of treatment, the observation group had a significantly higher overall response rate than the control group (92.0% vs 74.0%, $P < 0.05$). The observation group had a significantly lower number of seizures and a significantly shorter duration of seizures than the control group ($P < 0.05$). After 1 month of treatment, the observation group had a significantly lower level of NSE than the control group ($P < 0.05$), while there was no significant difference between the two groups during the subsequent treatment ($P > 0.05$). The observation group had significantly lower levels of tumor necrosis factor- α , interleukin-2, and interleukin-8 than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups (24.0% vs 28.0%, $P > 0.05$). **Conclusions** Edaravone combined with sodium valproate has a marked clinical effect in patients with PSE and can significantly reduce the levels of NSE and inflammatory factors, with good safety.

Key words: post-stroke epilepsy; edaravone; sodium valproate; neuron-specific enolase; inflammatory factor

收稿日期: 2018-03-23; 修回日期: 2019-03-06

作者简介: 齐智慧 (1978-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 神经内科。E-mail: liu0808chang@163.com。

脑卒中是临床十分常见的疾病之一,其最常见的后遗症之一就是脑卒中后继发性癫痫 (post stroke epilepsy, PSE),也是老年脑卒中患者发生癫痫的最主要原因。其发生机制可能与脑卒中后引起脑神经元损伤后形成的局部病灶处发生神经元放电异常有关^[1-3]。神经元特异性烯醇化酶 (neuron specific enolase, NSE) 主要存在于神经细胞以及内分泌组织细胞中,研究表明,PSE 患者 NSE 水平明显升高,提示神经元损伤程度较高。

目前治疗该病常用的药物是丙戊酸钠,其可应用于各种类型的癫痫,但无修复神经的作用。依达拉奉可有效清除自由基,起到保护和修复神经元的作用^[4]。本研究旨在探讨两药联合对 PSE 患者 NSE、炎症因子的影响及疗效和安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象一般资料

选取我院 2015 年 10 月至 2016 年 10 月收治的 100 例 PSE 患者,随机数字表法分为两组,每组各 50 例。两组一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$),有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$n(\%)$; $\bar{x} \pm s$]

指标	观察组($n=50$)	对照组($n=50$)	χ^2/t	P
年龄(岁)	61.3 \pm 7.5	62.2 \pm 8.2	-0.573	0.568
男性	31(62.0)	34(68.0)	0.396	0.529
BMI(kg/m ²)	24.5 \pm 3.3	24.7 \pm 2.9	-0.322	0.748
癫痫病程(年)	4.7 \pm 1.3	4.5 \pm 0.9	0.894	0.373
SBP(mmHg)	132.1 \pm 10.4	134.7 \pm 10.8	-1.226	0.223
DBP(mmHg)	84.1 \pm 8.6	85.5 \pm 9.1	-0.791	0.431
脑卒中类型				
脑梗死	36(72.0)	32(64.0)	0.735	0.391
脑出血	14(28.0)	18(36.0)	0.735	0.391
癫痫发作类型				
单纯发作	13(26.0)	15(30.0)	0.198	0.656
全身强直痉挛发作	26(52.0)	23(46.0)	0.360	0.548
复杂发作	7(14.0)	9(18.0)	0.298	0.585
混合性发作	4(8.0)	3(6.0)	0.154	0.695

1.2 入选及排除标准

入选标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[5]及《内科学(第八版)》^[6]对癫痫的诊断标准;经 CT 或 MRI 确诊脑卒中;年龄 > 50 岁;腹部 B 超、心电图等检查结果无异常;无精神类疾病;患者或家属知情同意;本研究通过医院医学伦理委员会。

排除标准:患有原发性癫痫或相关病史;既往

有脑外伤、脑肿瘤、颅内感染等病史;认知功能障碍者;伴丙戊酸钠及依达拉奉等药物禁忌症者。

1.3 治疗方法

在改善微循环、降低颅内压、降血压、保护神经、抗凝及对症治疗等常规治疗基础上。对照组患者口服丙戊酸钠缓释片[赛诺非(杭州)制药有限公司,国药准字 H20010595,0.5 g/片],起始剂量为每日 15 ~ 20 mg/kg,连用 1 周;若效果不佳,调整为每日 20 ~ 30 mg/kg,每日 1 次。早发型 PSE 患者连用 3 个月,迟发型 PSE 患者连用 1 年。观察组在对照组基础上,予依达拉奉注射液(吉林省博大制药股份有限公司,国药准字 H20070051,10 ml:15 mg),0.5 mg/kg,配入 250 ml 生理盐水,静脉滴注,每日 2 次,持续用 1 周。每月门诊随访 1 次,密切随访 1 年。

1.4 观察指标

随访 1 年,观察两组患者总有效率、癫痫发作次数、发作持续时间、NSE 水平、炎症因子水平[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2 (IL-2)、IL-8]及药物不良反应。NSE 以及 TNF- α 、IL-2、IL-8 等均用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测,试剂盒由上海吉泰依科赛生物科技有限公司提供,操作按照说明书进行。

1.5 疗效评价

根据患者症状控制及改善情况,将疗效分为 4 级:完全控制:随访期间,患者未再有癫痫症状发作;显效:随访期间,癫痫发作次数较治疗前减少 75% 以上;有效:随访治疗期间,癫痫发作次数较治疗前少 50% ~ 75%;无效:患者癫痫发作次数改善情况低于治疗前 50%。总有效率 = (完全控制 + 显效 + 有效) / 总数 \times 100%。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计计算,计量资料均采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两独立样本间计量资料的比较采用成组 t 检验,治疗前后的比较采用配对 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验; $P < 0.05$,表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者总有效率比较

两组总有效率分别为 92.0% 和 74.0%,观察组明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表2 两组患者总有效率比较 [$n(\%)$]

组别	例数	完全控制	显效	有效	无效	总有效率
观察组	50	15(30.0)	23(46.0)	8(16.0)	4(8.0)	46(92.0)
对照组	50	12(24.0)	18(36.0)	7(14.0)	13(26.0)	37(74.0)
χ^2						5.741
P						0.016

2.2 两组患者治疗前后癫痫发作情况比较

治疗前,两组癫痫发作次数和发作持续时间差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组患者癫痫发作次数和发作持续时间均少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者癫痫发作情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	癫痫发作次数(次/年)		发作持续时间(min/次)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	2.71 \pm 0.21	0.83 \pm 0.07 *	4.51 \pm 0.58	2.56 \pm 0.19 *
对照组	50	2.68 \pm 0.19	1.22 \pm 0.11 *	4.46 \pm 0.56	3.11 \pm 0.25 *
t		0.749	-21.151	0.439	-12.385
P		0.456	<0.01	0.662	<0.01

注: *表示与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后NSE水平比较

两组患者治疗前NSE水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗1个月后,观察组表达水平低于对照组($P < 0.05$);后续治疗过程中,两组NSE水平无明显差异($P > 0.05$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后NSE水平比较 ($\mu\text{g/L}; \bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗6个月	治疗12个月
观察组	50	22.5 \pm 4.0	14.5 \pm 1.3 *	11.6 \pm 0.6 *	11.5 \pm 0.4 *	11.4 \pm 0.5 *
对照组	50	21.9 \pm 3.8	18.2 \pm 2.1 *	11.8 \pm 0.9 *	11.6 \pm 0.7 *	11.5 \pm 0.6 *
t		0.769	-10.593	-1.307	-0.877	-0.905
P		0.444	<0.01	0.194	0.383	0.367

注: *表示与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者血清炎症因子水平比较

两组患者治疗前TNF- α 、IL-2、IL-8等炎症因子的水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后

观察组炎症因子水平明显低于对照组($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组患者血清炎症因子水平比较 ($\mu\text{g/L}; \bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α		IL-2		IL-8	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	68.5 \pm 9.1	31.6 \pm 4.4 *	88.2 \pm 10.6	52.3 \pm 5.6 *	46.3 \pm 5.6	27.2 \pm 2.6 *
对照组	50	69.0 \pm 9.4	39.8 \pm 5.2 *	90.5 \pm 11.3	60.1 \pm 5.9 *	45.5 \pm 5.3	32.8 \pm 3.4 *
t		-0.270	-8.512	-1.050	-6.780	0.734	-9.251
P		0.788	<0.01	0.296	<0.01	0.465	<0.01

注: *表示与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者不良反应比较

对照组出现皮疹2例、嗜睡2例、恶心呕吐3例、头痛1例、感觉异常4例,不良反应总发生率为12/50(24.0%);观察组出现皮疹2例、嗜睡1例、失眠1例、恶心呕吐4例、肝功能异常2例、感觉异常4例,不良反应总发生率为14/50(28.0%)。两组不良反应总发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.208$, $P = 0.648$)。

3 讨论

PSE包括早发型和迟发型,早发型患者更为多见,是以出血性脑卒中为多,具有可逆性,癫痫发作症状会随着原发病的控制而得到显著的改善,因此早发型PSE可以针对癫痫症状治疗进行控制,其发生的机制目前尚不完全明确。迟发型PSE的发病机

制可能是由于脑卒中后引起脑神经元损伤,自身免疫细胞被激活进而释放出炎症因子,导致局部炎症因子失衡,最后引起病灶处局部神经元放电异常^[7]。另有研究表明,脑卒中会引起神经细胞的钠离子泵障碍,从而导致钠离子在细胞内蓄积,进而影响神经细胞膜稳定性,最后出现异常放电^[8]。癫痫的发作会加重脑部的缺氧,因此会加重患者的病情,若不及时有效的治疗,可严重影响患者的生命健康。

丙戊酸钠是临床常用的广谱抗癫痫药,可应用于各种类型的癫痫治疗。其作用机制目前没有定论,主要有以下几种。丙戊酸钠可以通过血脑屏障,进入中枢神经系统,阻断氨基丁酸转化酶和丁醛脱氢酶的活性,从而抑制神经元 γ -氨基丁酸的合成和释放,降低癫痫发作^[9,10]。丙戊酸钠还可

以明显降低已经激活性的钠离子内流,抑制神经元去极化,影响神经元离子通道,进而维持神经细胞膜的稳定性,抑制异常放电^[11]。但是其只能控制癫痫发作,不能起到修复神经的作用。

依达拉奉可以有效的清除急性脑梗死患者自由基,从而保护神经,改善患者预后^[12]。Zheng 等^[13]研究表明,依达拉奉对急性糖尿病中风患者的神经起到保护作用。

本研究表明,随访 1 年后,观察组总有效率高于对照组,且前者癫痫发作次数和发作持续时间低于后者,提示两药联合可以明显减少 PSE 患者癫痫发作次数,缩短癫痫发作持续时间。丙戊酸钠可以稳定细胞膜电位,从而抑制神经元细胞异常放电。脑卒中患者会产生大量自由基损伤神经细胞,导致神经元凋亡坏死,而依达拉奉具有清除自由基的作用,可有效改善梗死部位的局部脑血量,抑制脂质过氧化和脑神经元细胞及血管内皮细胞损伤,从而更加稳定神经元的细胞膜电位,减少癫痫的发生。本研究结果与其他相关研究结果一致^[14,15]。

NSE 是一种糖酵解途径的酶,主要存在于神经细胞以及内分泌组织细胞中,尤其是在脑组织中活性极高,该酶的异常表达与多种疾病有关,比如神经母细胞瘤以及神经元损伤相关性疾病等。NSE 的水平可用于评估神经细胞受损的程度,血液中的浓度越高,代表受损伤的程度越高。因此,NSE 可以用于治疗效果的评估,若 NSE 浓度降低,则提示神经损伤程度降低,神经元功能得到改善^[16]。本研究表明,1 月末观察组的 NSE 表达水平明显低于对照组,后续治疗过程中无明显差异。这提示依达拉奉联合丙戊酸钠治疗 PSE 患者,可以迅速降低 NSE 浓度,起到保护神经作用。依达拉奉有清除自由基的作用,可有效改善梗死部位的局部脑血量,抑制脂质过氧化,从而起到保护神经元的作用,神经元损伤和破坏减少后,释放进入血液的 NSE 自然就会降低。

炎症因子的水平也是评估治疗效果的重要指标。本研究表明,两组患者 TNF- α 、IL-2、IL-8 水平较治疗前明显降低,且观察组炎症因子水平降低较对照组更加显著。这提示依达拉奉联合丙戊酸钠可显著降低患者炎症因子水平及其对神经元的损伤。

综上所述,依达拉奉联合丙戊酸钠对 PSE 患者疗效显著,可以显著降低 NSE 和炎症因子水平,且不良反应差异不明显安全性较好,值得推广应用。尽管本研究取得了较为满意的效果,但本研究也存在一些不足,比如样本数量较少、缺少患者长期预

后情况等。总之,可进一步完善和改进研究方案,进一步证实研究结果。

参 考 文 献

- [1] 姜春蕾. 依达拉奉、丙戊酸钠联合治疗脑卒中后继发性癫痫的疗效[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(2): 114-117.
- [2] Zhao Y, Li X, Zhang K, et al. The Progress of Epilepsy after Stroke[J]. Curr Neuroparmacol, 2018, 16(1): 71-78.
- [3] 王晴, 卢祖能. 脑卒中后早期神经功能恶化[J]. 卒中与神经疾病, 2017, 24(1): 80-83.
- [4] 徐菲, 金平, 王玉. 脑卒中后癫痫发作的相关危险因素分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(2): 179-182.
- [5] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [6] 葛均波, 徐永健. 内科学(第 8 版)[D]. 人民卫生出版社, 2013, 1-944.
- [7] 杜蓉, 徐碧芝. 脑梗死患者继发性癫痫发生情况及高危因素调查[J]. 昆明医科大学学报, 2018, 43(4): 100-103.
- [8] 边淑芳, 王湘庆. 卒中后痫性发作及卒中后癫痫的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(3): 245-246; 249.
- [9] 赵岚青, 于航, 赵传胜. 卒中后早期痫性发作危险因素分析及卒中急性期治疗对早期痫性发作的影响[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45(5): 486-491.
- [10] Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy[J]. Neurochem Int, 2017, 107: 219-228.
- [11] 蔡来新, 李育新, 牟晓莉. 依达拉奉联合卡马西平治疗脑梗死后继发性癫痫的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6): 1002-1004.
- [12] 许长敏, 张小健, 刘晶晶. 急性缺血性脑卒中应用醒脑静注射液联合依达拉奉注射液治疗的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(13): 161-162.
- [13] Zheng J, Chen X. Edaravone offers neuroprotection for acute diabetic stroke patients[J]. Ir J Med Sci, 2016, 185(4): 819-824.
- [14] 胡浩, 郁金泰, 谭兰. 卒中后癫痫发病机制及临床特点的探讨[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(4): 336-339.
- [15] 邵俊峰, 陈伟观, 高志伟, 等. 脑血管病后癫痫的临床特征及危险因素分析[J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25(10): 607-610.
- [16] 郭育英, 廖海燕, 谢彩云, 等. 老年脑卒中患者癫痫发作的临床特点、脑电图表现及其危险因素分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(5): 507-511.