



电子、语音版

· 论 著 ·

丙戊酸镁联合拉莫三嗪用于难治性癫痫所致 精神障碍患者的疗效观察

姬金花¹, 刘峰昌¹, 王飞娟², 师媛³, 范凯¹

1. 西安市北方医院神经内科, 陕西 西安 710043

2. 陕西国际商贸学院, 陕西 西安 712046

3. 延安大学附属医院, 陕西 延安 716099

摘 要:目的 探讨丙戊酸镁联合拉莫三嗪用于难治性癫痫所致精神障碍患者的疗效。方法 选取2020年1月至2022年1月西安市北方医院神经内科收治的难治性癫痫所致精神障碍患者120例为研究对象,并将其分成对照组(59例)和试验组(61例)。对照组单纯予以丙戊酸镁治疗,试验组在对照组基础上联合拉莫三嗪治疗。比较2组临床治疗效果及血清白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6和外周血肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-2表达。结果 试验组治疗癫痫发作的总有效率(93.4%)较对照组(81.4%)高($P<0.05$)。试验组治疗精神障碍的总有效率(98.4%)较对照组(72.9%)高($P<0.05$)。治疗后1个月后,试验组的IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-2表达水平均低于对照组($P<0.05$)。结论 丙戊酸镁联合拉莫三嗪治疗难治性癫痫所致精神障碍疗效好,能有效调节血清IL-1 β 、IL-6及外周血TNF- α 表达。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(1): 40-43]

关键词:难治性癫痫;丙戊酸镁;拉莫三嗪;白细胞介素-1 β ;白细胞介素-6;肿瘤坏死因子- α ;白细胞介素-2

中图分类号:R742.1

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.01.007

Therapeutic effects of magnesium valproate plus lamotrigine in patients with mental disorders due to refractory epilepsy

Ji Jinhua¹, Liu Fengchang¹, Wang Feijuan², Shi Yuan³, Fan Kai¹

1. Department of Neurology, Xi'an North Hospital, Xi'an, Shaanxi 710043, China

2. Shaanxi International Business College, Xi'an, Shaanxi 712046, China

3. The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716099, China

Corresponding author: FAN Kai, Email: 281032088@qq.com

Abstract: **Objective** To explore the therapeutic effects of magnesium valproate plus lamotrigine in patients with mental disorders due to refractory epilepsy. **Methods** A total of 120 patients with mental disorders due to refractory epilepsy treated in the Xi'an North Hospital from January 2020 to January 2022 were included in this study. These patients were divided into control group (59 patients) and test group (61 patients). The control group received magnesium valproate, and the test group received magnesium valproate plus lamotrigine. The two groups were compared for response rate and expression of interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-6 (IL-6) in serum and tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-2 (IL-2) in peripheral blood. **Results** The overall response rate for epilepsy seizure was significantly higher in the test group than in the control group (93.4% vs 81.4%, $P<0.05$). The overall response rate for mental disorders was significantly higher in the test group than in the control group (98.4% vs 72.9%, $P<0.05$). At 1 month after treatment, the expression levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α , and IL-2 were significantly lower in the test group than in the control group

基金项目:陕西省教育厅2021年度青年创新团队建设科研计划项目(21JJP012)。

收稿日期:2023-07-26;修回日期:2023-12-23

作者简介:姬金花(1986—),女,硕士,主治医师,研究方向:头晕、癫痫。Email:jjinhua07@163.com。

通信作者:范凯(1983—),男,本科,主治医师,研究方向:脑血管病、癫痫和头晕。Email:281032088@qq.com。

($P<0.05$). **Conclusions** Magnesium valproate plus lamotrigine is effective in treating mental disorders due to refractory epilepsy and effectively regulates the expression of IL-1 β and IL-6 in serum and IL-2 and TNF- α in peripheral blood.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(1): 40-43]

Keywords: refractory epilepsy; magnesium valproate; lamotrigine; interleukin-1 β ; interleukin-6; tumor necrosis factor- α ; interleukin-2

据统计,难治性癫痫发病率占癫痫的20%~30%,虽然药物治疗能控制住多数难治性癫痫患者的病情发作,但依旧存在抗癫痫药物治疗效果反应差的案例^[1]。癫痫所致精神障碍属于常见的脑部疾病之一,现阶段,癫痫所致精神障碍的临床治疗主要选择药物治疗。丙戊酸镁和拉莫三嗪都是治疗癫痫的常见药物,二者多为合用方式,单用案例较少,尤其是丙戊酸镁更是如此。有研究认为,丙戊酸镁在难治性癫痫治疗方面具有较好的临床疗效和较高的安全性,但联合治疗方案仍有待研究^[2]。白细胞介素(interleukin, IL)家族的生物学功能极其多样化,不仅参与了免疫细胞的激活与调节,也参与了各种疾病的炎症反应,其家族成员如IL-1 β 、IL-6、IL-2在难治性癫痫的病变过程中多呈异常表达状态,丙戊酸镁联合拉莫三嗪对IL家族成员有极好的抑制作用。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)产生于巨噬细胞,在难治性癫痫中多呈过表达。有研究提示,单用或联用丙戊酸镁和拉莫三嗪可抑制、调节TNF- α 在癫痫中的异常表达^[3]。癫痫发病的免疫学机制研究认为,IL-1 β 和TNF- α 广泛参与癫痫疾病一些免疫反应^[4]。因此,本文旨在探讨丙戊酸镁联合拉莫三嗪治疗难治性癫痫所致精神障碍患者的临床疗效及对血清IL-1 β 、IL-6、IL-2、TNF- α 的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2020年1月至2022年1月西安市北方医院神经内科收治的120例难治性癫痫患者为研究对象。按年限回顾性分析原则分组,即2020年1月至2021年1月之间纳入的59例难治性癫痫患者为对照组,2021年2月至2022年1月纳入的61例难治性癫痫患者为试验组。其中对照组:男38例,女21例;年龄10~60岁,平均(48.52 \pm 5.72)岁;病程1~25年,平均(13.29 \pm 4.92)年;癫痫发作严重程度:轻度43例,中重度16例;共病焦虑障碍30例,抑郁障碍23例,类精神分裂症样症状6例。试验组:男40例,女21例;年龄10~60岁,平均(48.76 \pm 5.78)岁;病程1~25年,平均(13.85 \pm 4.72)年;癫痫发作严重程度:轻度48例,中重度13例;共病焦虑障碍34例,抑郁障碍22例,类精神分裂症样症状4例。

纳入标准:①符合《中国基因性全面性癫痫临床诊治实践指南》和《CCMD-3中国精神障碍分类与诊断标准》(第3版)中难治性癫痫和精神障碍的诊断标准^[5-6];②年

龄<75岁。

排除标准:①合并患有恶性肿瘤及家族血液病遗传病史;②在癫痫病诊断发病前就存在精神障碍及认知功能障碍;③合并心、脑、肺、肾等其他脏器功能异常;④合并凝血功能异常、内分泌异常;⑤对本研究所用药物过敏。

本研究符合《赫尔辛基宣言》自愿、保密、有益、公平原则等医学研究准则。获得所有患者及家属自愿签署知情同意书。

2组患者年龄、性别、病程、癫痫发作严重程度等一般基线资料对比差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 2组患者一般资料比较

项目	试验组 (n=61)	对照组 (n=59)	t/χ^2 值	P值
性别/例			0.104	0.824
男	40	38		
女	21	21		
年龄/岁; $(\bar{x}\pm s)$	48.76 \pm 5.78	48.52 \pm 5.72	0.982	0.732
病程/年; $(\bar{x}\pm s)$	12.76 \pm 5.01	13.29 \pm 4.92	0.382	0.998
癫痫发作严重程度/例			0.552	0.458
轻度	48	43		
中重度	13	16		
精神障碍/例			0.408	0.815
共病焦虑障碍	32	30		
抑郁障碍	21	23		
类精神分裂症	8	6		

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组 采用丙戊酸镁缓释片治疗。生产企业:湖南省湘中制药有限公司(批准文号:国药准字H20030537)。用法用量:经口温水吞服,250 mg/次,2次/d,连续服用4周为1个疗程。具体剂量根据难治性癫痫患者的病情严重程度、好转情况适量增减,均遵医嘱。

1.2.2 试验组 在对照组的基础上,联用拉莫三嗪(生产企业:GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.波兰;批准文号:国药准字H20160513)。用法用量:口服,初始剂量25 mg/次,1次/d,连服2周;调整剂量50 mg/次,1次/d,连服2周。最佳疗效时,最佳剂量维持在100~200 mg/d,每日1次或分2次服用,或遵医嘱。连续服用4周为1个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 参照 Engel 疗效分级与《临床诊疗指南:癫痫病分册》相关标准^[7]将临床疗效分成:治愈(Ⅰ级=癫痫发作完全消失或仅有先兆);显效(Ⅱ级=癫痫发作极少,≤3次/年);有效(Ⅲ级=癫痫发作>3年/次,但发作减少≥75%);无效(Ⅳ级=癫痫发作减少<75%)。总有效=(Ⅰ级+Ⅱ级+Ⅲ级)/总例数。

1.3.2 IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-2 表达检测 采用酶联免疫吸附试验法检测血清 IL-1β、IL-6 及外周血 TNF-α、IL-2 表达。

1.3.3 精神障碍 应用简明精神病量表(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)的评分分率,评价 2 组患者的精神障碍。BPRS 中所有项目采用 1~7 分的 7 级评分法,各级的标准分别为无症状、可疑或很轻、轻度、中度、偏重、重度、极重。量表有 18 个项目,包括情感沉闷、情感退缩、依赖或不合作、敌对性、运动紧张、不自主动作、警觉性减退、被动社交缺乏、情感不稳、焦虑等。

精神障碍治疗效果评估:治愈=减分率为 75% 及以上;显效=减分率在 50%~75% 之间;有效=减分率在 25%~50% 之间;无效=减分率在 25% 以下。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件对本研究获得的所有数据

进行分析处理。计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组癫痫发作治疗效果比较

试验组的治疗总有效率(93.4%)高于对照组(81.4%),差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 2组癫痫发作治疗效果比较

组别	例数	Ⅰ级/例	Ⅱ级/例	Ⅲ级/例	Ⅳ级/例	总有效率/例(%)
试验组	61	32	22	3	4	57(93.4)
对照组	59	21	20	7	11	48(81.4)
χ^2 值						4.006
P 值						0.045

2.2 2组治疗前后 IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-2 表达比较

试验组治疗后 1 个月的 IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-2 表达水平低于对照组($P < 0.05$),见表 3、表 4。

2.3 2组患者的精神障碍治疗效果比较

2 组患者的精神障碍治疗效果比较显示,试验组总有效率为 98.4%,对照组为 72.9%,试验组总有效率高于对照组($P < 0.05$),见表 5。

表 3 2组治疗前后 IL-1β 和 IL-6 表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-1β/(pg/mL)		IL-6/(pg/mL)	
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗前	治疗后 1 个月
试验组	61	18.03±2.36	12.42±1.35	36.42±4.57	28.12±3.21
对照组	59	17.31±2.34	15.12±2.27	36.42±4.89	31.42±3.56
t 值		1.678	7.949	0.012	5.336
P 值		0.759	0.005	0.578	0.019

表 4 2组治疗前后 TNF-α 和 IL-2 表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF-α/(μg/mL)		IL-2(mg/L)	
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗前	治疗后 1 个月
试验组	61	2.45±0.53	1.94±0.43	10.24±1.35	8.01±1.34
对照组	59	2.43±0.57	2.21±0.51	10.36±1.44	8.77±1.43
t 值		0.199	3.139	0.471	3.001
P 值		0.135	0.022	0.111	0.005

表 5 2组患者的精神障碍治疗效果比较

组别	例数	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/例(%)
试验组	61	39	19	2	1	60(98.4)
对照组	59	18	15	10	16	43(72.9)
χ^2 值						7.687
P 值						0.009

3 讨论

国际抗癫痫联盟发布的难治性癫痫共识认为,恰当的选药、足量的抗癫痫药治疗(单药或联合用药)是相对常见且疗效较好的一种干预方式,这种干预方式在随机、双盲、安慰剂对照等试验中的临床疗效及安全性较好,对改善难治性癫痫的预后起到了重要作用^[8]。而丙戊酸镁、拉莫三嗪作为2种单用、联合均有较好临床疗效与安全性的药物,在难治性癫痫治疗方面依旧备受青睐。

丙戊酸镁可治疗各种类型的癫痫。有研究结果证实,丙戊酸镁作为一种广谱无镇静作用的抗癫痫药物,能快速通过血脑屏障,通过抑制 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)转换酶和羟基丁酸脱氢酶对癫痫患者机体中谷氨酰胺脱氢酶的激活,使GABA转换酶代谢减少,而提高脑内GABA含量,继而提高脑组织抑制性神经递质表达。研究发现,丙戊酸镁对多个炎症反应因子的表达有抑制作用^[9]。

拉莫三嗪同样适合于各种癫痫病的治疗,其作用机制与抑制脑异常放电有关。研究发现,拉莫三嗪的有效成分通过阻断电压依赖性钠离子通道,而参与脑异常放电抑制^[10]。同时有研究佐证,拉莫三嗪通过谷氨酸相关的神经递质,可参与癫痫患者机体中谷氨酸和天冬氨酸过表达抑制^[11]。

本研究中,试验组治疗癫痫发作的临床总有效率为93.4%,较对照组治疗效果(81.4%)好。试验组治疗精神障碍的临床总有效率为98.4%,较对照组治疗效果(72.9%)好。同时,本研究发现,治疗后1个月后,试验组的IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-2表达水平显著低于对照组,提示丙戊酸镁联合拉莫三嗪可参与IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-2表达调节或抑制,与既往研究结果基本一致^[12]。因此,可以推测难治性癫痫发生与IL-1 β 、IL-6、IL-2和TNF- α 相关。丙戊酸镁联合拉莫三嗪可抑制炎症反应,改善免疫系统过激,促进机体功能抗癫痫能力^[13-16]。

综上所述,丙戊酸镁联合拉莫三嗪治疗难治性癫痫所致的精神障碍疗效好,能有效调节血清IL-1 β 、IL-6及外周血IL-2、TNF- α 表达,有较好的临床应用价值。但本研究依旧存在不足之处:一是样本纳入量偏少;二是未分析不同剂量(低、中、高)状态下的难治性癫痫患者联合干预后的IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-2表达;三是未统计Lennox-Gastaut综合征型癫痫的相关治疗数据。

参 考 文 献

[1] 王娜,曹青青,杨青松. 丙戊酸镁联合拉莫三嗪治疗难治性

癫痫的效果及对血清IL-1 β 及IL-6水平的影响[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2020, 29(4): 220-222.

[2] 王媛媛,李济世,刘的,等. 分析拉莫三嗪对难治性癫痫患儿的疗效及作用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(11): 1417-1420.

[3] 曾媛香,胡越. 迷走神经刺激术治疗儿童难治性癫痫的研究进展[J]. 癫痫杂志, 2021, 7(1): 49-53.

[4] 李超,郭旗. 细胞因子IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8和TNF- α 水平在癫痫患者外周血中的变化及其意义[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(3): 375-377, 385.

[5] 中国医师协会神经内科医师分会癫痫疾病专业委员会. 中国基因性全面性癫痫临床诊治实践指南[J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19(10): 973-976.

[6] 中华医学会精神科分会. CCMD-3中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 第3版, 济南: 山东科学技术出版社, 2001.

[7] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册[M]. 2版, 北京: 人民卫生出版社, 2015.

[8] 周峰,李伟荣. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗青年难治性部分性癫痫的疗效分析[J]. 医药前沿, 2019, 9(34): 48-49.

[9] 孙胜利. 拉莫三嗪与丙戊酸钠联合治疗老年难治性部分性癫痫患者的临床效果[J]. 河南医学研究, 2020, 29(30): 5652-5654.

[10] 向瑜. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠对青年难治性癫痫患者认知功能及癫痫发作频率的影响[J]. 菏泽医学专科学校学报, 2020, 32(3): 4-5, 21.

[11] 尹明姬,池永学,李今子. 拉莫三嗪对慢性癫痫大鼠海马PGP、MVP表达及氨基酸含量的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(9): 49-54.

[12] 章慧,郑东,方雅秀,等. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫的疗效及对患者认知功能及外周血NSE、MBP的影响[J]. 海南医学, 2022, 33(7): 872-874.

[13] 刘敏,魏文玺. 拉莫三嗪与丙戊酸钠对成年癫痫患者动脉粥样硬化的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2021, 21(15): 266-267.

[14] LEGRIEL S, BRESSON E, DEYE N, et al. Cardiac arrest in patients managed for convulsive status epilepticus: characteristics, predictors, and outcome[J]. Crit Care Med, 2018, 46(8): e751-e760.

[15] 龚潘,薛皎,杨志仙,等. 大剂量地西洋在伴睡眠中癫痫性电持续状态癫痫患儿中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(21): 1645-1648.

[16] LIU C, ZHENG Z, SHAO XQ, et al. Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation for hypothalamic hamartoma: electroclinical patterns and the relationship with surgical prognosis[J]. Epilepsy Behav, 2021, 118: 107957.

责任编辑: 龚学民