

拉莫三嗪与丙戊酸钠联合治疗癫痫的效果分析

庞雅文

(重庆市九龙坡区人民医院神经内科, 重庆 400050)

【摘要】目的 探讨拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗癫痫的效果, 以及对患者炎症因子水平的影响。**方法** 按照随机数字表法将重庆市九龙坡区人民医院于 2021 年 1 月至 2022 年 9 月期间入院治疗的 80 例癫痫患者分为对照组 (40 例, 丙戊酸钠单独治疗) 与联合组 (40 例, 拉莫三嗪与丙戊酸钠联合治疗), 两组患者均连续用药 6 个月。对比两组患者治疗前及治疗 3、6 个月后相关症状发作情况, 治疗前与治疗 3 个月后炎症因子水平, 治疗前与治疗 6 个月后生活质量与焦虑情况, 治疗期间不良反应发生情况。**结果** 与治疗前比, 治疗 3、6 个月后两组身体抽搐、行为 / 意识障碍等症发作患者占比均降低, 治疗 3、6 个月后联合组低于对照组, 且联合组治疗 6 个月后行为 / 意识障碍症状发作患者占比低于治疗 3 个月后; 与治疗前比, 治疗 3 个月后两组患者血清白细胞介素 -2 (IL-2)、白细胞介素 -6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 - α (TNF- α) 水平及治疗 6 个月后两组患者焦虑自评量表 (SAS) 评分均降低, 且联合组低于对照组; 治疗 6 个月后两组患者生活质量评定量表 -31 (QOLIE-31) 评分均升高, 联合组高于对照组; 联合组患者不良反应总发生率低于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 拉莫三嗪联合丙戊酸钠可有效抑制癫痫患者机体内炎症反应, 减少患者身体抽搐、行为 / 意识障碍等症发作, 缓解焦虑情绪, 提高生活质量, 且安全性较高, 利于患者病情恢复。

【关键词】 癫痫; 丙戊酸钠; 拉莫三嗪; 炎症反应; 焦虑; 生活质量

【中图分类号】 R742.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.13.0047.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.13.016

癫痫是临床中比较常见的神经内科疾病之一, 主要指由于人体脑部异常放电所导致的脑功能神经失调, 临床症状多表现为肢体抽搐、恶心、语言能力降低等, 对患者的日常生活影响较大。目前, 药物治疗是临床治疗癫痫的主要治疗方式之一, 丙戊酸钠与拉莫三嗪均是治疗癫痫的常用药, 其中丙戊酸钠是一种抗惊厥药物, 其通过作用于神经递质, 减少大脑异常放电的现象, 从而抑制癫痫的发作, 但丙戊酸钠的不良反应较多, 且用药前期容易对患者认知功能产生影响, 对于病情较重的患者难以取得理想效果^[1]; 拉莫三嗪是一种钠离子通道阻滞剂, 可以抑制神经细胞的异常放电, 并抑制谷氨酸的释放, 进而抑制其所介导的动作电位爆发, 发挥抗癫痫效果^[2]。基于此, 本研究旨在探讨拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗癫痫的应用效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将重庆市九龙坡区人民医院于 2021 年 1 月至 2022 年 9 月期间入院治疗的 80 例癫痫患者分为两组, 各 40 例。对照组患者中女性 19 例, 男性 21 例; 病因: 外伤、脑卒中、脑部感染、病因不明分别为 15、12、12、1 例; 年龄 21~79 岁, 平均 (38.24 \pm 8.78) 岁; 疾病类型: 全身性、局灶性癫痫分别为 12、28 例; 病程 6 个月~15.46 年, 平均 (5.22 \pm 1.23)

年。联合组患者中女性 20 例, 男性 20 例; 病因: 外伤、脑卒中、脑部感染、病因不明分别为 16、11、11、2 例; 年龄 20~78 岁, 平均 (38.35 \pm 8.60) 岁; 疾病类型: 全身性、局灶性癫痫分别为 11、29 例; 病程 4 个月~16.07 年, 平均 (5.70 \pm 1.59) 年。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可比。纳入标准: ①经临床检查确诊, 且符合《神经内科常见病诊疗学》^[3] 中癫痫的诊断标准者; ②表现为口吐白沫、面色苍白、四肢抽搐、不能自主控制头部或身体等; ③脑电图显示异常放电者等。排除标准: ①有先天代谢异常或严重精神疾病者; ②对丙戊酸钠、拉莫三嗪等药物过敏者; ③合并颅脑肿瘤、重要器官 (心、肝、肺、肾) 功能障碍者等。患者家属签署知情同意书, 且研究经院内医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 对照组患者口服丙戊酸钠缓释片 [赛诺菲 (杭州) 制药有限公司, 国药准字 H20010595, 规格: 0.5 g/片], 用药初期单次用药剂量为 0.5 g/次, 1 次/d, 随后根据患者的实际病情, 酌情增加至 0.5 g/次, 2 次/d, 每天最大剂量不超过 1 g, 连续用药 6 个月。联合组患者在对照组基础上联合拉莫三嗪片 (湖南三金制药有限公司, 国药准字 H20050596, 规格: 25 mg/片), 12.5 mg/d 为初始剂量, 服用 2 周后增加剂量至 25 mg/d, 再服用 2 周后再增加 1 倍剂量, 直至 200 mg/d, 1 次/d 或 2 次/d 服药, 并连续治疗 6 个月。

1.3 观察指标 ①相关症状发作情况,对比两组患者治疗前及治疗 3、6 个月后身体抽搐、行为 / 意识障碍等症状发生情况。②炎症因子,分别于治疗前、治疗 3 个月后,采集患者 3 mL 空腹静脉血,在室内静置 1 h 后常规离心(3 000 r/min,15 min)分离血清,并置于微型离心管中待检,以酶联免疫吸附法对白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平进行检测。③生活质量与焦虑情况,分别于治疗前、治疗 6 个月后使用生活质量评定量表-31(QOLIE-31)^[4](包括对发作的担忧、情绪健康、精力疲乏、认知功能、药物不良反应、社会功能、综合生活质量等 7 个方面,满分 100 分,分值与生活质量呈正相关)、焦虑自评量表(SAS)^[5]评分评估患者生活质量与焦虑情况,SAS 评分包括 20 个项目,采用 4 级评分法(1~4 分),得到各项总分后乘以 1.25 转化为百分制,满分 100 分,分值越高,焦虑情绪越严重。④不良反应,治疗期间对患者皮疹、胃肠道反应、嗜睡、乏力、头晕 / 头痛等发生情况进行记录。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据,计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;以 K-S 法检验证实计量资料均符合正态分布,且方差齐,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 t 检验,多时间点组间比较采用重复测量方差分析,两两比较采用 SNK- q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者相关症状发作情况比较 与治疗前比,治疗 3、6 个月后两组身体抽搐、行为 / 意识障碍等症状发作患者占比均降低,联合组低于对照组,且联合组治疗 6 个月后行为 / 意识障碍症状发作患者占比低于治疗 3 个月后,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者炎症因子水平比较 与治疗前比,治疗 3 个月后两组患者炎症因子水平均降低,且联合组降低幅度更大,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者 QOLIE-31、SAS 评分比较 与治疗前比,治疗 6 个月后两组患者 QOLIE-31 评分均升高,且联合组升高幅度更大;SAS 评分均降低,且联合组降低幅度更大,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 两组患者不良反应总发生率比较,联合组更低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

3 讨论

癫痫是一类发生在大脑内的复杂神经系统疾病,与大脑神经元突然异常放电导致的大脑功能障碍有关,属于慢

表 1 两组患者相关症状发作情况比较 [例 (%)]

组别	例数	身体抽搐			行为 / 意识障碍		
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
对照组	40	28(70.00)	15(37.50)*	9(22.50)*	25(62.50)	16(40.00)*	8(20.00)*
联合组	40	29(72.50)	5(12.50)*	0(0.00)*	26(65.00)	7(17.50)*	0(0.00)*#
χ^2 值		0.061	6.667	8.013	0.054	4.943	6.806
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$;与治疗 3 个月比,# $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-2($\mu\text{g/L}$)		IL-6(pg/mL)		TNF- α (ng/mL)	
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
对照组	40	14.37 \pm 1.29	11.62 \pm 2.20*	86.41 \pm 3.13	51.10 \pm 2.16*	6.05 \pm 1.43	4.01 \pm 1.80*
联合组	40	14.62 \pm 1.58	9.05 \pm 1.15*	86.42 \pm 3.15	45.88 \pm 2.22*	6.10 \pm 1.15	1.08 \pm 0.35*
t 值		0.775	6.548	0.014	10.659	0.172	10.106
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。IL-2:白细胞介素-2;IL-6:白细胞介素-6;TNF- α :肿瘤坏死因子- α 。

表 3 两组患者生活质量与焦虑情况评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	QOLIE-31 评分		SAS 评分	
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
对照组	40	65.36 \pm 1.88	76.89 \pm 2.17*	70.20 \pm 5.58	43.75 \pm 2.10*
联合组	40	65.04 \pm 1.63	89.68 \pm 2.49*	71.03 \pm 4.62	26.22 \pm 1.06*
t 值		0.813	24.491	0.725	47.131
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。QOLIE-31:生活质量评定量表-31;SAS:焦虑自评量表。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	皮疹	胃肠道反应	嗜睡	乏力	头晕 / 头痛	总发生
对照组	40	1(2.50)	1(2.50)	2(5.00)	3(7.50)	5(12.50)	12(30.00)
联合组	40	0(0.00)	0(0.00)	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	3(7.50)
χ^2 值							6.646
P 值							<0.05

性脑部疾病,通常需长期服药。临床治疗癫痫的药物种类较多,以丙戊酸钠缓释片、拉莫三嗪片等最为常见。丙戊酸钠缓释片主要通过促进脑内抑制性神经递质 γ -氨基丁酸的浓度进行增加来发挥抗癫痫作用;同时丙戊酸钠可作用于神经元突触后感受器,模拟并加强 γ -氨基丁酸的抑制作用;但相关研究中发现,丙戊酸钠在治疗期间所引发的不良反应较多,例如大部分患者在服用丙戊酸钠缓释片后,会出现乏力、嗜睡、头晕、恶心等情况,对患者康复信心及治疗依从度的影响较大,因此治疗效果存在较大的争议^[6]。

拉莫三嗪可通过减少钠离子内流来增加神经元的稳定性,从而起到镇静作用,缓解患者焦虑情绪,使患者情绪更加稳定,同时还可以抑制电刺激所导致的惊厥,缩短病灶、皮层及海马区兴奋后的放电时间,从而改善癫痫患者脑部异常代谢的情况,进而缓解癫痫症状^[7-8]。拉莫三嗪具有较高的电压依赖性 & 敏感性,其可有效调节癫痫患者谷氨酸递质的活性,而对神经元放电正常的人群不产生异常调节作用,故安全性较高;此外,拉莫三嗪与丙戊酸钠联用,可以相互协同,提高抗癫痫的治疗效果,同时作用机制也可以互补,从而减少各自不良反应的发生情况,提高治疗安全性^[9]。本研究结果显示,相比对照组,治疗 3、6 个月后联合组身体抽搐、行为 / 意识障碍等症状发作患者占比,治疗 6 个月后焦虑情况评分,治疗期间不良反应发生情况均降低,治疗 6 个月后生活质量评分升高,提示拉莫三嗪联合丙戊酸钠可有效缓解癫痫患者症状,抑制不良情绪,提高生活质量水平,且安全性较高。

IL-2 可以增加多巴胺神经元的活力,加快神经元的传导速度,提高神经元的兴奋强度,进而加快癫痫的发作速度;IL-6 水平升高会使神经元动作电位发生变化,加快细胞膜的去极化;TNF- α 水平升高能增强谷氨酸神经递质的兴奋性作用,提高中枢神经的兴奋性,加重癫痫患者病情。本研究中,治疗 3 个月后,较对照组,联合组患者血清炎症因子 (IL-2、IL-6、TNF- α) 水平均更低,提示拉莫三嗪联合丙戊酸钠可有效抑制癫痫患者机体内炎症反应情况,对患者恢复产生有利作用。可能是由于,拉莫三嗪作用于患者机体后,会对机体内谷氨酸诱导的动作电位爆发生抑制,进而稳定神经细胞电位;同时联合丙戊酸钠后,可有效延长药物的半衰期,降低血管通透性,从而减轻炎症因子对机体的损伤,控制病情发展。拉莫三嗪联合丙戊酸钠

的半衰期延长的原因有两方面,首先丙戊酸钠口服吸收快且完全,主要分布在细胞外液,在血中大部分与血浆蛋白结合,有着 90% 左右的血浆蛋白结合率,通过发挥上述作用对拉莫三嗪与血清蛋白的结合进行阻滞,提高血液中游离态拉莫三嗪的浓度;另一方面其还可通过竞争性地结合葡萄糖醛酸,减少拉莫三嗪与葡萄糖醛酸的结合,减慢拉莫三嗪在肝脏中的代谢速度,延长拉莫三嗪药物的半衰期^[10]。

综上,拉莫三嗪联合丙戊酸钠可有效抑制癫痫患者机体内炎症反应,减少患者身体抽搐、行为 / 意识障碍等症状发作,缓解焦虑情绪,提高生活质量,且安全性较高,利于患者病情恢复,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 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.

[2] 王卓媛,黄颖,苟小军,等.拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗癫痫疗效与安全性的系统评价[J].中国医院用药评价与分析,2021,21(11): 1371-1376.

[3] 曲艺.神经内科常见病诊疗学[M].昆明:云南科技出版社,2018: 422-433.

[4] 袁萍,靳利敏.FCC 模式对育龄期女性癫痫患者遵医行为及 QOLIE-31 评分的影响[J].首都食品与医药,2020,27(14): 119.

[5] 孙玉凤,李林贵,张文胜,等.抗癫痫药物与抑郁、焦虑对癫痫患者生活质量的影响研究[J].中国卫生事业管理,2011,28(4): 307-309.

[6] 孟庆林,苗爱亮,李俊,等.拉莫三嗪联合丙戊酸钠对初诊癫痫的临床疗效评价[J].中国医学创新,2021,18(34): 89-93.

[7] 钱悠悠.拉莫三嗪联合小剂量丙戊酸钠治疗初诊癫痫的疗效及对神经认知功能的影响[J].实用临床医药杂志,2020,24(2): 80-82, 86.

[8] 梁盼盼.拉莫三嗪与丙戊酸钠对癫痫患者认知功能及生活品质的影响[J].癫痫与神经电生理学杂志,2019,28(6): 355-357.

[9] 朱其祥,陈德忠.丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗老年癫痫的临床疗效及安全性观察[J].临床医学工程,2020,27(4): 461-462.

[10] 庄俊鸿,云天,王年臻,等.丙戊酸钠与拉莫三嗪联用对原发性癫痫患者外周血 TNF- α 、IL-2 的影响研究[J].河北医学,2018,24(6): 1007-1012.