

乌灵胶囊联合左乙拉西坦治疗老年癫痫的临床研究

许 莉¹, 卢娜利², 赵文斌¹, 张 鹏¹

1. 中国人民解放军联勤保障部队第 988 医院(焦作院区) 神经内科, 河南 焦作 454003

2. 中国人民解放军联勤保障部队第 988 医院 内镜中心, 河南 郑州 450000

摘 要: **目的** 探究乌灵胶囊联合左乙拉西坦治疗老年癫痫的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 3 月—2019 年 5 月中国人民解放军联勤保障部队第 988 医院收治的老年癫痫患者 103 例, 随机分为对照组(51 例)和治疗组(52 例)。对照组口服左乙拉西坦片, 初始剂量为 5 mg/(kg·次), 2 次/d, 连续治疗 1 周, 第 2 周增加至 10 mg/(kg·次), 第 3 周增加至 25 mg/(kg·次), 后维持该剂量。治疗组在对照组基础上口服乌灵胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 12 周。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率 94.23%显著高于对照组 80.39%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组阵挛发作频率、强直发作频率均较治疗前显著下降($P < 0.05$), 且治疗后治疗组癫痫发作频率显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组 MMSE 评分均较治疗前显著升高($P < 0.05$), 治疗后治疗组 MMSE 评分显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血尿酸较治疗前均显著升高, 但胱抑素 C(Cystatin C)水平较治疗前显著下降($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血尿酸高于对照组, 而 Cystatin C 低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组同型半胱氨酸(Hcy)、不对称二甲基精氨酸(ADMA)水平均较治疗前显著升高($P < 0.05$); 但治疗后 Hcy、ADMA 水平组间比较差异无统计学意义。**结论** 乌灵胶囊联合左乙拉西坦治疗老年癫痫具有较好的临床疗效, 改善患者认知功能, 但对降低 Hcy、ADMA 水平无明显作用, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 乌灵胶囊; 左乙拉西坦片; 癫痫; 认知功能; 血尿酸; 胱抑素 C; 同型半胱氨酸; 不对称二甲基精氨酸

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)10-1958-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.10.005

Clinical study on Wuling Capsules combined with levetiracetam in treatment of elderly epilepsy

XU Li¹, LU Na-li², ZHAO Wen-bin¹, ZHANG Peng¹

1 Department of Neurology, the 988th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force (Jiaozuo Branch), Jiaozuo 454003, China

2 Endoscopy Center, the 988th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Zhengzhou 450000, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of Wuling Capsules combined with levetiracetam in treatment of elderly epilepsy. **Methods** Patients (103 cases) with elderly epilepsy in the 988th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force from March 2018 to May 2019 were randomly divided into control group (51 cases) and treatment group (52 cases). Patients in the control group were *po* administered with Levetiracetam Tablets, the initial dosage was 5 mg/(kg·time), twice daily, followed by continuous treatment for 1 week, increasing to 10 mg/(kg·time) in the 2nd week, and 25 mg/(kg·time) in the 3rd week, followed by maintenance of the dosage. Patients in the treatment group were *po* administered with Wuling Capsules, 3 grains/time, three times daily. Patients in both groups were treated continuously for 12 weeks. **Results** After treatment, the total effective rate of 94.23% in the treatment group was significantly higher than 80.39% in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the frequency of clonic seizures and tonic seizures in both groups decreased significantly compared with that before treatment ($P < 0.05$), and the frequency of epileptic seizures in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, MMSE score of both groups was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$), and MMSE score of the treatment group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum uric acid level in

收稿日期: 2020-07-02

基金项目: 河南省科技研发专项项目(162102310201)

作者简介: 许 莉, 副主任医师, 研究方向为癫痫的诊治。E-mail: xjx19850101@163.com

both groups was significantly higher than that before treatment, but the level of Cystatin C was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$). After treatment, serum uric acid was higher than that in the control group, but Cystatin C was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of homocysteine (Hcy) and asymmetric dimethyl-arginine (ADMA) in both groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). However, after treatment, there was no statistically significant difference in Hcy and ADMA levels between two groups. **Conclusions** Wuling Capsules combined with levetiracetam has good clinical effect in treatment of elderly epilepsy, and can improved cognitive function of patients, but had no significant effect on reducing Hcy and ADMA levels, which has certain clinical application value.

Key words: Wuling Capsules; Levetiracetam Tablets; epilepsy; cognitive function; blood uric acid; Cystatin C; Hcy; ADMA

癫痫是由于脑神经异常放电引起的脑功能失调综合征,易反复发作,对患者认知功能产生影响。相关数据显示,癫痫患者认知功能障碍发生率在30%以上^[1]。癫痫以药物治疗为主,但长期使用抗癫痫药物可使机体血清同型半胱氨酸(Hcy)、不对称二甲基精氨酸(ADMA)水平升高,Hcy升高被认为是增加脑血栓事件发生的重要因素,ADMA参与动脉粥样硬化形成,Hcy升高可使ADMA水平升高^[2]。可见长期使用抗癫痫药物可损害患者心脑血管系统。胱抑素C为内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂,杜韵华等研究发现^[3],癫痫患者血清胱抑素C表达水平升高,在癫痫发病机制中可能具有神经保护作用。因此,在对癫痫患者进行治疗时应注重保护神经功能,改善患者认知功能。左乙拉西坦是治疗癫痫的有效药物之一,但其药物敏感性随着治疗时间延长呈现不同程度下降,尤其是老年癫痫患者表现更明显^[4]。乌灵胶囊是中成药制剂,以乌灵菌粉为主,研究表明,乌灵菌粉可抑制癫痫大鼠癫痫发作,改善认知功能^[5]。本研究中老年癫痫患者采用乌灵胶囊联合左乙拉西坦治疗,取得满意疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2018年3月—2019年5月中国人民解放军联勤保障部队第988医院收治的老年癫痫患者103例,其中,男61例,女42例;年龄37~68岁,平均 (49.27 ± 5.82) 岁;病程1~10年,平均病程 (4.32 ± 1.41) 年。

纳入标准:有癫痫发作史,并经脑电图检查确诊;对本研究药物耐受;无高同型半胱氨酸血症病史;患者均知情同意。

排除标准:合并血液系统疾病;合并心肝肾等脏器疾病;合并精神性疾病、恶性肿瘤;有自杀行为或者自杀企图。

1.2 药物

乌灵胶囊由浙江佐力药业股份有限公司生产,

规格0.33 g/粒,产品批号69020257499010;左乙拉西坦片由深圳信立泰药业股份有限公司生产,规格0.25 g/粒,产品批号20180024-5、20190005-1。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将所有患者分为对照组(51例)和治疗组(52例)。对照组男29例,女22例;年龄39~68岁,平均 (49.53 ± 5.60) 岁;病程2~10年,平均 (4.35 ± 1.47) 年。治疗组男32例,女20例;年龄37~66岁,平均 (48.86 ± 5.34) 岁;病程1~9年,平均 (4.28 ± 1.32) 年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义。

对照组口服左乙拉西坦片,初始剂量为5 mg/(kg·次),2次/d,连续治疗1周,第2周增加至10 mg/(kg·次),第3周增加至25 mg/(kg·次),后维持该剂量。治疗组在对照组基础上口服乌灵胶囊,3粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗12周。

1.4 临床疗效判断标准^[6]

显效:治疗后癫痫发作频率较治疗前下降75%以上;有效:治疗后癫痫发作频率较治疗前下降50%~75%;较差:治疗后癫痫发作次数较治疗前下降在25%及以上,但低于50%;无效:治疗后癫痫发作频率较治疗前下降不足25%。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 癫痫发作频率 观察并记录两组患者治疗前后每月阵挛发作频率、强直发作频率。

1.5.2 认知功能 简明精神状态检查量表(MMSE)评分:内容包括5个维度,即记忆力(3分)、定向力(10分)、回忆能力(3分)、注意力和计算力(5分)、语言能力(9分),总分为30,分值越低认知功能越差。

1.5.3 血尿酸与胱抑素C 治疗前后于患者空腹状态下采集3 mL静脉血,分离血清,采用全自动生化分析仪测定,操作方法遵照试剂盒说明书进行。

1.5.4 Hcy和ADMA 治疗前后于患者空腹状态下

采集 5 mL 静脉血, 检测血浆 Hcy、ADMA 水平, 以 16 000 r/min 离心 5 min 取上清液待测, 采用高效液相色谱法检测, 对照品购自 Sigma 公司, 操作严格按照说明书进行。

1.6 不良反应观察

观察并记录两组心慌、头晕、嗜睡、乏力等不良反应发生情况。

1.7 统计学处理

使用 SPSS 23.0 软件处理研究所得数据。计数资料如治疗总有效率以百分率表示, 采用 χ^2 检验; 以 $\bar{x} \pm s$ 描述阵挛发作频率、MMSE 评分、血尿酸、胱抑素 C、Hcy、ADMA 水平等计量资料, 采用两独立样本或配对样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率 94.23% 显著高于对照组 80.39%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组癫痫发作频率比较

治疗后, 两组阵挛发作频率、强直发作频率均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组癫痫发作频率显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 MMSE 评分比较

治疗后, 两组 MMSE 评分均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 治疗后治疗组 MMSE 评分显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血尿酸、胱抑素 C 水平比较

治疗后, 两组血尿酸较治疗前均显著升高, 但胱抑素 C 水平较治疗前显著下降 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血尿酸高于对照组, 而胱抑素 C 低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组 Hcy、ADMA 水平比较

治疗后, 两组 Hcy、ADMA 水平均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$); 但治疗后 Hcy、ADMA 水平组间比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	较差/例	无效/例	总有效率/%
对照	51	27	14	7	3	80.39
治疗	52	33	16	2	1	94.23*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组癫痫发作频率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on seizure frequency between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	阵挛发作频率/(次·月 ⁻¹)		强直发作频率/(次·月 ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	5.06 ± 1.89	3.21 ± 1.16*	6.13 ± 2.18	4.35 ± 1.27*
治疗	52	4.87 ± 1.25	1.02 ± 0.44*▲	5.87 ± 2.09	2.04 ± 0.78*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组认知功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on cognitive functions between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MMSE 评分	
		治疗前	治疗后
对照	51	20.56 ± 2.49	24.38 ± 1.77*
治疗	52	21.35 ± 2.08	27.43 ± 1.65*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血尿酸、胱抑素 C 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on blood uric acid and Cystatin C levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血尿酸/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)		胱抑素 C/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	353.51 $\pm$ 19.23	388.26 $\pm$ 15.54*	1.29 $\pm$ 0.34	1.21 $\pm$ 0.23*
治疗	52	356.73 $\pm$ 18.69	412.63 $\pm$ 16.87* [▲]	1.27 $\pm$ 0.37	1.12 $\pm$ 0.19* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组 Hcy、ADMA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on Hcy and ADMA levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Hcy/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)		ADMA/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	9.69 $\pm$ 2.14	15.71 $\pm$ 3.62*	1.09 $\pm$ 0.28	1.48 $\pm$ 0.47*
治疗	52	9.53 $\pm$ 2.08	16.56 $\pm$ 3.48*	1.04 $\pm$ 0.31	1.61 $\pm$ 0.52*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment

2.6 两组不良反应发生率比较

治疗过程中, 对照组心慌 3 例、头晕 4 例、嗜睡 3 例、乏力 1 例, 不良反应发生率为 21.57%。治疗组心慌 1 例、头晕 2 例、嗜睡 2 例、乏力 1 例, 发生率为 11.54%, 两组不良反应发生率差异无统计学意义。

3 讨论

癫痫主要症状为全身抽搐、意识模糊等, 长期控制不佳易导致中枢神经不可逆损伤。癫痫发作预防的关键在于采用抗癫痫药物抑制快速、同步的神经元放电, 从而减少癫痫发作频率。癫痫治疗的最终目的在于降低癫痫发作次数, 改善认知功能。左乙拉西坦是吡咯烷酮衍生物, 主要通过提高中枢神经的突触囊泡蛋白数量促进神经递质释放, 进而使大脑皮层正常放电。研究表明, 左乙拉西坦可更有效改善癫痫患者认知功能, 对骨代谢无明显影响^[7]。但不足之处在于左乙拉西坦药敏性随治疗周期延长呈进行性下降。

中医认为癫痫是由于先天因素、七情失调、脑部外伤等引起脏腑失调, 风阳内动所致。乌灵胶囊是国家 1 类新药, 具有补肾阴、养心安神、健脑益智功效。药理学研究发现, 乌灵胶囊能够通过提高大脑对谷氨酸和抑制性神经递质的摄取, 促进 γ -氨基丁酸 (GABA) 合成而发挥脑保护作用^[8]。同时该药还具有调节中枢神经机能, 改善记忆减退的作用。临床主要采用该药治疗心肾不交所致的焦虑、失眠、抑郁障碍等疾病^[9-10]。刘玉亭^[11]研究表明,

乌灵胶囊对丙戊酸钠治疗癫痫大鼠具有增效作用。乌灵菌粉可增强小鼠体内谷氨酸脱羧酶活性, 促进抑制性神经递质 γ -氨基丁酸合成, 从而发挥抗焦虑作用^[12]。本研究将乌灵胶囊联合左乙拉西坦用于老年癫痫治疗中, 结果显示治疗组治疗总有效率高于对照组, 癫痫发作频率明显少于对照组。提示乌灵胶囊可提高老年癫痫控制效果, 原因可能在于乌灵胶囊能够降低癫痫发作频率, 从而改善生活能力与认知水平。

研究指出, 尿酸在神经病变疾病中可发挥神经保护作用, 难治性癫痫患者尿酸水平低于非难治性患者^[13-14]。尿酸具有抗氧化, 降低大脑兴奋性的作用。胱抑素 C 在神经传导中发挥重要作用, 临床研究发现, 癫痫持续 24 h~8 个月之间海马、胶质细胞表达的胱抑素 C 水平增加^[15]。胱抑素 C 水平上调是由于机体引起反应所致, 可能是一种内在的可阻止疾病进展的神经保护机制。本研究中治疗后治疗组尿酸水平高于对照组, 胱抑素 C 水平低于对照组。提示乌灵胶囊联合左乙拉西坦可提高血尿酸水平, 降低胱抑素 C。现有研究表明, 胱抑素 C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 可能通过蛋白酶抑制和自噬途径发挥神经保护作用, 癫痫发生后, 神经细胞会释放胱抑素 C, 其中一部分会进入血液, 引起血中胱抑素 C 升高。当对患者施以相应药物治疗后, 神经受损情况抑制或改善, 释放胱抑素 C 减少, 因此反应在血清中的胱抑素 C 也呈减少趋势^[16]。乌灵胶囊治疗癫痫可能与保护海马神经元, 减少其损伤有

关,进而发挥调节血尿酸、胱抑素 C 水平的作用。本研究中治疗组 MMSE 评分高于对照组,提示乌灵胶囊可有效改善认知功能,与相关临床研究具有一致性^[17]。

Hcy 被认为与动脉粥样硬化相关,是引起脑血栓事件的高危因素。ADMA 为一氧化氮合酶抑制物,可降低血管活性物质一氧化氮合成。高 Hcy 血症参与动脉粥样硬化的机制可能与其引起 ADMA 升高有关,长期使用抗癫痫药物可使血浆中 Hcy 水平升高,可能是导致癫痫患者远期心血管疾病发生的危险因素^[18]。研究指出,高 Hcy 血症和癫痫伴认知功能障碍具有一定相关性,可能是癫痫伴认知功能障碍的危险因素^[19]。本研究结果显示,两组患者治疗后血浆中 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,提示抗癫痫治疗可导致血浆 Hcy、ADMA 水平升高,虽然乌灵胶囊与左乙拉西坦在抗癫痫治疗中均发挥一定作用,但乌灵胶囊在降低血浆 Hcy、ADMA 水平方面无显著疗效。

综上所述,乌灵胶囊联合左乙拉西坦治疗老年癫痫具有较好的临床疗效,改善患者认知功能,但对降低 Hcy、ADMA 水平无明显作用,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] McGinty R N, Costello D J, Mcnamara B, et al. Investment in epilepsy monitoring units improves patient care-experience in a regional neuroscience centre [J]. *Ir Med J*, 2017, 110(7): 601.
- [2] 郑力强. 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 Hcy 和 ADMA 水平的影响 [J]. *中国医刊*, 2018, 53(9): 37-39.
- [3] 杜韵华, 郭丽冰, 吴伟博, 等. 血尿酸水平、血清胱抑素 C、同型半胱氨酸与癫痫伴认知障碍的相关性研究 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2019, 40(14): 1732-1734.
- [4] Kanemura H, Sano F, Ohyama T, et al. Effect of levetiracetam monotherapy in nonlesional focal childhood epilepsy [J]. *Neuropediatrics*, 2018, 49(2): 135-141.
- [5] 李亚楠, 吴奕婷, 刘春香, 等. 乌灵胶囊联合卡马西平的抗癫痫作用以及对大鼠海马氨基酸含量的影响 [J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(5): 635-640.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 35-36.
- [7] Achilleas A, Paschalidou M, Garoufi A, et al. Short-term and long-term effects of levetiracetam monotherapy on homocysteine metabolism in children with epilepsy: A prospective study [J]. *J Clin Neurol*, 2019, 15(2): 149-151.
- [8] 涂铁佳, 朱燕芬, 陈理, 等. 更眠安汤与乌灵胶囊治疗肾阴虚型更年期失眠的临床对比研究 [J]. *河北中医药学报*, 2018, 131(2): 32-35.
- [9] 白承父, 刘文莉, 帖丽丽, 等. 乌灵胶囊辅助治疗对甲亢伴抑郁患者焦虑抑郁症状及睡眠质量的影响 [J]. *国际精神病学杂志*, 2017, 44(5): 880-883.
- [10] 李菊琴, 常琼. 乌灵胶囊联合安非他酮治疗老年抑郁症的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(12): 3153-3156.
- [11] 刘玉亭. 乌灵胶囊对丙戊酸钠治疗癫痫大鼠的增效作用研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [12] 刘星. 坦度螺酮与乌灵胶囊治疗癫痫共病焦虑的疗效比较及抗焦虑效果的多因素分析 [D]. 太原: 山西医科大学, 2018.
- [13] De Pergola G, Cortese F, Termine G, et al. Uric acid, metabolic syndrome and atherosclerosis: the chicken or the egg, which comes first? [J]. *Endocrine*, 2018, 18(3): 251-259.
- [14] 姜明, 胡洪涛, 闫欣, 等. 血清尿酸水平对癫痫与晕厥的鉴别诊断价值 [J]. *中国急救医学*, 2018, 38(5): 403-405.
- [15] 史剑飞, 卢北玲, 宁远征. 儿童癫痫患者血清胱抑素 C 表达水平及检测意义 [J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(10): 1393-1396.
- [16] 齐玉彦, 张淑岩, 沈鹏, 等. 胱抑素 C 与缺血性脑血管病的研究进展 [J]. *卒中与神经疾病*, 2018, 25(3): 329-331.
- [17] 齐向征. 乌灵胶囊联合帕罗西汀治疗癫痫合并抑郁症效果与安全性 [J]. *北方药学*, 2019, 16(3): 182-183.
- [18] Srinivasa Rao PVLN, Bitla A R. Simultaneous determination of arginine, citrulline, and asymmetric dimethylarginine in plasma by reverse-phase high-performance liquid chromatography [J]. *J Lab Physicians*, 2017, 9(4): 243-248.
- [19] 闻红斌. 血清 BDNF、IGF-1 及 Hcy 与癫痫患者认知功能损害关系研究 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2018, 37(10): 4547-4552.