癫痫平片联合拉莫三嗪治疗癫痫的临床研究

吴 军¹, 福 婷¹, 张光运²

1. 咸阳市中心医院 神经内科, 陕西 咸阳 712000

2. 第四军医大学西京医院 神经内科, 陕西 西安 710032

摘要: **目的** 探讨癫痫平片联合拉莫三嗪治疗癫痫的临床疗效。**方法** 选取2015年3月—2018年3月在咸阳市中心医院进行治疗的94例癫痫患者为研究对象, 根据用药的差别分为对照组(47例)和治疗组(47例)。对照组口服拉莫三嗪片, 初始剂量25 mg/次, 1次/d, 连服2周, 随后50 mg/次, 1次/d, 连服2周, 此后, 每1~2周增加剂量, 最大增加量为50~100 mg, 直至达到最佳疗效, 之后以100~200 mg/d剂量维持治疗, 1次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服癫痫平片, 1.8 g/次, 2次/d。两组均连续治疗12周。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后相关评分、癫痫发作次数和血清学指标的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为80.85%、95.74%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组SES评分、HAD评分、癫痫发作次数、痫样放电、累及导联数治疗前均显著降低, 但MoCA评分显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组SES评分、HAD评分、癫痫发作次数、痫样放电、累及导联数显著低于对照组, 但MoCA评分显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组白细胞介素-1 β (IL-1 β)、高迁移率族蛋白1(HMGB1)、同型半胱氨酸(Hcy)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)较治疗前均显著降低, 但B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)水平升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组IL-1 β 、HMGB1、Hcy、Bax水平低于对照组, 但Bcl-2水平高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 癫痫平片联合拉莫三嗪治疗癫痫具有较好的临床疗效, 能较好地控制癫痫发作, 降低机体炎症反应和神经细胞损伤, 改善患者焦虑、抑郁状态和认知功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 癫痫平片; 拉莫三嗪片; 癫痫; SES评分; HAD评分; MoCA评分; 癫痫发作次数; 白细胞介素-1 β ; 高迁移率族蛋白1

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)10-2491-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.005

Clinical study of Dianxianping Tablets combined with lamotrigine in treatment of epilepsy

WU Jun¹, FU Ting¹, ZHANG Guang-yuan²

1. Department of Neurology, Xianyang Central Hospital, Xianyang 712000, China

3. Department of Neurology, Xijing Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Dianxianping Tablets combined with lamotrigine in treatment of epilepsy. **Methods** Patients (94 cases) with epilepsy in Xianyang Central Hospital from March 2015 to March 2018 were divided into control (47 cases) and treatment (47 cases) groups according to the difference of treatment. Patients in the control group were *po* administered with Lamotrigine Tablets, initial dosage was 25 mg/time, once daily, and the drug was administered for two weeks; then 50 mg/time, once daily for two weeks. After that, the dosage was increased every 1 to 2 weeks, and the maximum incremental dosage was 50 to 100 mg until the optimal effect was achieved, and then maintained with the dosage of 100 to 200 mg/d, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Dianxianping Tablets on the basis of the control group, 1.8 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of related scores, seizures number and serological indicators in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group were 80.85% and 95.74%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$).

收稿日期: 2018-05-21

作者简介: 吴 军, 副主任医师, 研究方向是脑血管病、神经危重症、肌病、癫痫、神经系统变性疾病。

After treatment, SES score, HAD score, epileptic seizures numbers, epileptic discharge, and involved leads numbers were significantly decreased in two groups, but MoCA score was significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, SES score, HAD score, epileptic seizures numbers, epileptic discharge, and involved leads numbers in the treatment group were lower than those in the control group, but MoCA score was higher than that in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, IL-1 β , HMGB1, Hcy, and Bax were significantly decreased in two groups, but Bcl-2 was significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, IL-1 β , HMGB1, Hcy, and Bax in the treatment group were lower than those in the control group, but Bcl-2 was higher than that in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Dianxianping Tablet combined with lamotrigine has significant clinical effect in treatment of epilepsy, and can control epileptic seizure, also can reduce inflammatory response and nerve cell injury, and improve anxiety, depression and cognitive function, which has a certain clinical application value.

Key words: Dianxianping Tablets; Lamotrigine Tablets; epilepsy; epilepsy; SES score; HAD score; epileptic seizures numbers; IL-1 β ; HMGB1

癫痫是一种因脑神经元放电异常所导致的慢性反复发作的短暂脑功能失调综合征，是神经内科较为常见的一种神经系统疾病，患病率高，不仅对患者心理、认知功能造成影响，严重者可导致心力衰竭、心脏骤停而危及患者生命^[1]。临床主要给予药物进行控制病情发展，主要原则是单药治疗，虽然有一定的治疗效果，但对一部分患者来说仍无法控制病情，而药物相互联合治疗则备受关注。拉莫三嗪可通过阻滞电压依赖性钠离子通道降低钠离子内流进而使得神经元稳定性获得提高，同时可抑制病理性谷氨酸释放，从而发挥抗癫痫作用^[2]。癫痫平片具有豁痰开窍、半肝清热、熄风定痫的功效^[3]。基于上述药物作用，本研究对癫痫患者采用癫痫平片联合拉莫三嗪治疗，获得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 3 月—2018 年 3 月在咸阳市中心医院进行治疗的 94 例癫痫患者为研究对象，其中男 50 例，女 44 例；年龄 25~70 岁，平均(51.35±1.48)岁；病程 1~10 年，平均(4.75±0.63)年。

纳入标准 (1) 符合癫痫诊断标准^[4]；(2) 年龄均大于 18 岁者；(3) 均获得家属知情同意。

排除标准 (1) 伴有严重肝肾功能异常者；(2) 过敏体质者；(3) 伴有颅脑器质性病变者；(4) 近期经过系统治疗者；(5) 伴有精神疾病者；(6) 妊娠及哺乳期女性；(7) 未取得知情同意者。

1.2 药物

癫痫平片由四川诺迪康威光制药有限公司生产，规格 0.3 g/片，产品批号 150209、160307、170202、180107；拉莫三嗪片由三金集团湖南三金制药有限公司规格 25 mg/片，产品批号

150206、160305、170209、180104。

1.3 分组和治疗方法

根据用药差别将所有患者分为对照组和治疗组，每组各 47 例。其中对照组男 24 例，女 23 例；年龄 25~68 岁，平均(51.24±1.35)岁；病程 1~10 年，平均(4.62±0.57)年。治疗组男 26 例，女 21 例；年龄 25~70 岁，平均(51.48±1.53)岁；病程 1~10 年，平均(4.82±0.74)年。两组一般资料比较差异没有统计学意义，具有可比性。

对照组口服拉莫三嗪片，初始剂量 25 mg/次，1 次/d，连服 2 周，随后 50 mg/次，1 次/d，连服 2 周，此后，每 1~2 周增加剂量，最大增加量为 50~100 mg，直至达到最佳疗效，之后以 100~200 mg/d 剂量维持治疗，1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服癫痫平片，1.8 g/次，2 次/d。两组均连续治疗 12 周。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

完全控制：疗效百分数 $\geq 90\%$ ，癫痫不再发作；
显效：70% $\leq$ 疗效百分数 $< 90\%$ ，或发作频率减少 75%；
有效：40% $\leq$ 疗效百分数 $< 70\%$ ，或发作频率减少 50%；
效差：20% $\leq$ 疗效百分数 $< 40\%$ ，或发作频率减少在 25%~50%；
无效：疗效百分数 $< 20\%$ ，或发作频率减少 $< 25\%$ 。

疗效百分数 = (治疗后 MoCA 评分 - 治疗前 MoCA 评分) / 治疗后 MoCA 评分

总有效率 = (完全控制 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 各量表评分和癫痫发作次数 SES 量表评分采用 4 级评分制度^[6]，1 分为“非常符合”，2 分为“符合”，3 分为“不符合”，4 分为“很不符合”，总分为 40 分，分数越高则自尊水平越高。HAD 量表

评分包括14个项目^[7],其中焦虑、抑郁各占7项,每项以0~3分4级评定,分别计焦虑分和抑郁分,评分≤7分为无症状、8~10分为可疑、≥11分为确诊病例;MoCA量表评分^[8]包括视空间和执行能力、命名、注意、语言、抽象、延迟回忆及定向等多个方面,共计30分,得分越高认知功能越好。

1.5.2 脑电图评价 使用脑电图评价两组痫样放电与累及导联数。

1.5.3 血清学指标 取两组患者治疗前后清晨空腹肘静脉血2 mL,应用ELISA法检测白细胞介素-1β、高迁移率族蛋白1(HMGB1)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、同型半胱氨酸(Hcy)水平,所有操作均严格按照说明书进行。

1.6 不良反应

对比两组患者在治疗过程中胃肠道不适、皮疹、中毒性表皮坏死溶解征、激惹、头痛、震颤、共济失调及视力模糊等药物不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

使用统计学分析软件SPSS 19.0对研究数据进行统计学分析,两组SES评分、癫痫发作次数、HAD评分、MoCA评分,痫样放电与累及导联数,血清IL-1β、HMGB1、Bax、Bcl-2、HCY水平用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用t检验;临床疗效比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组完全控制13例,显效17例,

有效8例,总有效率是80.85%;治疗组完全控制24例,显效12例,有效9例,总有效率是95.74%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组相关评分和癫痫发作次数比较

治疗后,两组SES评分、HAD评分、癫痫发作次数较治疗前均显著降低,但MoCA评分显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组SES评分、HAD评分、癫痫发作次数显著低于对照组,但MoCA评分显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组痫样放电与累及导联数比较

治疗后,两组患者痫样放电、累及导联数均较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组痫样放电、累及导联数显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后,两组IL-1β、HMGB1、HCY、Bax较治疗前均显著降低,但Bcl-2水平升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组IL-1β、HMGB1、HCY、Bax水平低于对照组,但Bcl-2水平高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.5 不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	完全控制/例	显效/例	有效/例	效差/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	13	17	8	6	3	80.85
治疗	47	24	12	9	1	1	95.74*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组相关评分和癫痫发作次数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on related scores and seizures number between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SES 评分	HAD 评分	MoCA 评分	癫痫发作次数/(次·月 ⁻¹)
对照	47	治疗前	32.76 ± 2.38	15.76 ± 2.48	16.82 ± 3.35	5.57 ± 0.49
		治疗后	26.24 ± 1.84*	2.15 ± 1.04*	26.37 ± 4.75*	3.26 ± 0.34*
治疗	47	治疗前	32.73 ± 2.34	15.79 ± 2.46	16.85 ± 3.37	5.53 ± 0.47
		治疗后	21.82 ± 1.76*▲	4.94 ± 1.15*▲	22.52 ± 4.72*▲	1.62 ± 0.25*▲

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 两组痫样放电与累及导联数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on epileptic discharge and involved leads numbers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	痫样放电/(t/180 s)		累及导联数/(180 s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	47	14.56±2.41	8.37±1.24*	7.58±2.27	5.14±0.38*
治疗	47	14.52±2.38	5.16±1.15* [▲]	7.56±2.25	2.38±0.34* [▲]

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 两组血清学指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of two groups of serological indexes ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-1β/(pg·mL ⁻¹)	HMGB1/(μg·L ⁻¹)	Hcy/(μmol·L ⁻¹)	Bax/(pg·mL ⁻¹)	Bcl-2/(pg·mL ⁻¹)
对照	47	治疗前	219.37±32.65	8.62±1.49	9.28±1.08	36.48±2.39	23.79±2.39
		治疗后	172.35±19.53*	5.75±0.42*	6.75±0.36*	25.93±1.62*	28.47±2.32*
治疗	47	治疗前	219.34±32.63	8.65±1.47	9.25±1.06	36.43±2.37	23.75±2.36
		治疗后	132.53±19.48* [▲]	3.38±0.36* [▲]	4.12±0.25* [▲]	20.84±1.57* [▲]	36.63±2.47* [▲]

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

3 讨论

癫痫作为一种神经系统常见病,因异常神经放电部位的不同,可表现为感觉、运动、意识、精神、行为及自主神经等多个方面的异常。癫痫的反复发作不仅严重影响了患者的身体健康,更影响了患者在社交、职业、求学、心理健康等多个方面的正常生活,很多患者因癫痫而产生严重的羞耻感,久而久之造成癫痫患者精神与性格的改变,从而严重影响了癫痫患者的生活质量。所以,寻找积极有效治疗措施极为重要。

拉莫三嗪为新型抗癫痫药,可通过阻滞电压依赖性钠离子通道降低钠离子内流提高神经元稳定性,同时可抑制病理性谷氨酸释放,来发挥抗癫痫作用^[1]。癫痫平片由石菖蒲、猪牙皂、石膏、全蝎、磁石、柴胡、白芍、僵蚕、牡蛎、蜈蚣及硼砂制成的中药制剂,具有豁痰开窍、半肝清热、熄风定痫的功效^[3]。

IL-1β 是机体早期产生的一种促炎因子,可诱导炎症介质参与癫痫的发作和发展,过量表达可加重大脑海马损害^[9]。HMGB1 在脑组织中水平较高,当癫痫发作神经系统胶质细胞受到损伤时,会促使 HMGB1 大量释放入血,促进机体炎症反应,进而加重脑损害^[10]。Bax 是神经元凋亡因子,能够诱导细胞凋亡, Bcl-2 是抑制神经元凋亡因子,能够抑制细胞凋亡,两者均与癫痫发病有关^[11]。有研究指出, HCY 在癫痫发作时水平明显增高,其水平增高可加

重脑损害^[12]。本研究结果显示,和治疗前相比较,两组治疗后血清 IL-1β、HMGB1、Hcy、Bax 较治疗前均显著降低,而 Bcl-2 水平增加,同组治疗前后比较差异有统计学意义 (P<0.05); 治疗后,治疗组 IL-1β、HMGB1、Hcy、Bax 水平低于对照组,但 Bcl-2 水平高于对照组,两组比较差异具有统计学意义 (P<0.05)。说明癫痫患者采用癫痫平片联合拉莫三嗪治疗可有效降低机体炎症反应和神经细胞损伤。此外,经过治疗,对照组总有效率为 80.85%,显著低于治疗组 (95.74%),两组比较差异具有统计学意义 (P<0.05)。治疗后,两组 SES 评分、HAD 评分、癫痫发作次数较治疗前均显著降低,但 MoCA 评分显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义 (P<0.05); 治疗后,治疗组 SES 评分、HAD 评分、癫痫发作次数显著低于对照组,但 MoCA 评分显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义 (P<0.05)。和治疗前相比较,两组经治疗痫样放电与累及导联数都明显好转,且好转的程度属治疗组最明显 (P<0.05)。说明癫痫平片联合拉莫三嗪治疗癫痫效果明确。

综上所述,癫痫平片联合拉莫三嗪治疗癫痫具有较好的临床疗效,能较好地控制癫痫发作,降低机体炎症反应和神经细胞损伤,改善患者焦虑、抑郁状态和认知功能,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 丁晶,汪昕. 癫痫诊疗指南解读 [J]. 临床内科杂

- 志, 2016, 33(2): 142-144.
- [2] 唐荣福, 郭智慧. 抗癫痫新药:拉莫三嗪 [J]. 医药导报, 1993, 12(3): 128.
- [3] 李作吉, 王春波, 隋忠国, 等. 丙戊酸钠联合癫痫平序贯治疗癫痫的临床观察 [J]. 中国医药科学, 2014, 4(16): 58-60.
- [4] 陈阳美, 孙红斌, 王学峰. 癫痫治疗学 [M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2004: 148-158.
- [5] 刘炳林. 痫证诊断与疗效评定标准 [J]. 北京中医学院学报, 1993, 13(4): 783-784.
- [6] Greiner W, Klose K. Lebensqualita tsbewertung und utilities in der gesundheitso konomie [J]. *Zeitschrift Für Evidenz Fortbildung Und Qualit*, 2014, 108(2/3): 120-125.
- [7] 周 耀, 张 晗, 张欣宗, 等. 采用 HAD 量表评价不孕症妇女心理状态 [J]. 护理学杂志, 2005, 20(20): 65-66.
- [8] 王 盼, 张 熙, 周 波, 等. 蒙特利尔认知评价量表 (中文版) 在轻度认知损害诊断及进展过程中的作用 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12(2): 193-197.
- [9] 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.
- [10] 桂 兰, 康 靖, 吕丽英. 癫痫患儿血清 HMGB1、IL-2、INF- γ 水平变化及其意义 [J]. 山东医药, 2017, 57(11): 60-62.
- [11] Aanandhi M V, Bhattacharjee D, Ray A, *et al*. New avenue in the treatment of emporal lobe piles psybyclassical anti-epilep-tics: A hypothetical lestablishment of executioner Caspase 3 in-activation by molecular modeling [J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2015, 6(2): 65-74.
- [12] 郭微娟, 杨 柳, 武 东, 等. 癫痫患者血清 Hcy 代谢与神经细胞因子、凋亡分子含量的相关性 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(13): 1867-1869.