

艾司西酞普兰联合奥卡西平治疗癫痫合并抑郁疗效及对情绪状态和血清 5-HT_{1A} 受体、DA、TNF- α 的影响

卜豪英^{1,2} 李 玮² 王 冰^{2*}

1 河南大学医学院 2 河南省人民医院 河南郑州 450000

【摘要】目的 探讨艾司西酞普兰联合奥卡西平治疗癫痫合并抑郁疗效及对情绪状态和血清 5-羟色胺 1A (5-HT_{1A}) 受体、多巴胺 (DA)、肿瘤坏死因子 (TNF- α) 的影响。**方法** 选取 2015 年 7 月-2016 年 7 月于我院收治癫痫合并抑郁患者 126 例, 采用随机字母表法分为观察组与对照组, 对照组采用艾司西酞普兰治疗, 观察组在对照组基础上联合奥卡西平治疗, 观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后抑郁、焦虑情绪变化和血清 5-HT_{1A} 受体、DA、TNF- α 水平变化, 统计不良反应发生率。**结果** 观察组患者总有效率为 96.83% 显著高于对照组 77.78% ($P < 0.05$); 观察组抑郁评分 (HAMD) 与焦虑评分 (HAMA) 均显著低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组 5-HT_{1A}、DA 水平显著高于对照组, 而 TNF- α 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患者总不良反应发生率为 6.35% 显著低于对照组 23.81% ($P < 0.05$)。**结论** 艾司西酞普兰联合奥卡西平治疗癫痫合并抑郁患者疗效显著, 可明显缓解患者抑郁、焦虑临床症状, 提升 5-HT_{1A}、DA 水平, 抑制炎症因子水平, 且具有一定的安全性。

【关键词】 艾司西酞普兰; 奥卡西平; 癫痫; 抑郁; 情绪状态; 炎症因子水平; 不良反应

【中图分类号】 R742.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-0415 (2018) 09-002-03

【课题项目】 河南省科技厅项目, 项目名称: 抑郁症患者生活质量研究及治疗方案卫生经济学评价

癫痫为常见精神系统疾病之一, 主要因脑神经元异常放电导致, 且大部分患者多伴有抑郁症状, 临床表现有单纯部分发作, 复杂部分发作, 失神发作或癫痫持续状态等, 因癫痫是一种慢性疾病, 病程较长, 患者容易产生悲观心理, 对患者日常生活造成不良影响, 也加重家庭经济与精神负担, 故应对患者给予理解、支持和治疗^[1]。目前临床主要通过药物控制癫痫发作, 艾司西酞普兰为选择性 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 再摄取抑制, 具有改善抑郁状态的作用, 控制癫痫发作起到一定效果, 但长期服用存在一定毒副作用。经相关临床研究表明, 多种药物共同治疗可提升疗效, 奥卡西平作为新型神经性药物, 可控制癫痫发作^[2]。我院于 2015 年 7 月-2016 年 7 月采用艾司西酞普兰联合奥卡西平治疗癫痫合并抑郁症患者, 取得满意的效果, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 7 月-2016 年 7 月于我院收治癫痫合并抑郁患者 126 例, 纳入标准: (1) 所有患者经脑脊液检查, 神经影像学检查, 神经病理检查等临床检查符合中华医学会神经病学分会癫痫与脑电图学组制定的癫痫诊断标准^[3], 且汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分 > 17 分, 存在中度以上抑郁症状; (2) 年龄 21-69 岁; (3) 经本院伦理会批准, 患者及家属签订知情同意书。排除标准: (1) 合并严重心、肝、肾功能不全者; (2) 假性癫痫发作者以及无癫痫家族史者; (3) 合并其他中枢神经系统疾病者; (4) 近 3 个月内使用其他抗癫痫、抗抑郁药物者; (5) 药物禁忌症者; (6) 妊娠期以及哺乳期妇女; (7) 有自杀倾向者。采用随机数字表法将研究对象分为观察组与对照组, 每组 63 例。对照组男 39 例, 女 24 例;

年龄 25-67 岁, 平均年龄 (38.42 ± 4.76) 岁; 病程 3-19 年, 平均病程 (9.27 ± 2.83) 年; 抑郁程度: 中度抑郁 41 例, 重度抑郁 22 例。观察组男 33 例, 女 30 例; 年龄 21-69 岁, 平均年龄 (37.68 ± 4.93) 岁; 病程 2-17 年, 平均病程 (9.31 ± 2.74) 年; 抑郁程度: 中度抑郁 45 例, 重度抑郁 18 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

两组患者均给予抗癫痫常规治疗, 并每日检测血常规, 尿常规以及肝肾功能相关指标。基于常规治疗的同时, 对照组采用艾司西酞普兰 (生产厂家: 山东京卫制药有限公司, 生产批号: 20150518, 规格: 10mg/片) 治疗, 起始剂量为 10mg/次, 1 次/d, 1 周后可增至 20mg/d, 分早晚 2 次口服。观察组在对照组基础上联合奥卡西平 (商品名: 曲莱, 生产厂家: Novartis Pharma Schweiz AG, 生产批号: 20130115, 规格: 0.3g/片) 治疗, 起始剂量为 300mg/d, 2 次/d, 若无不良反应, 可维持剂量 1000-1500mg/d。所有患者均连续接受治疗 8 周。

1.3 观察指标

(1) 比较两组患者临床疗效。根据癫痫发作次数拟定疗效评定标准, 显效: 癫痫发作次数减少 $\geq 80\%$, 有效: 癫痫发作次数减少 $\geq 50\%$, 无效: 癫痫发作次数减少 $< 50\%$ 。

(2) 比较两组患者治疗前后抑郁以及焦虑评分, 分别采用汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Depression Scale, HAMD) 及汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton Anxiety Scale, HAMA) 评定^[4-5], 分值 ≤ 7 分无抑郁症状, 8-17 分为轻度抑郁, 18-24 分为中度抑郁, ≥ 25 分为重度抑郁; < 6 分无焦虑症状, 7-14 分为可能有焦虑, 15-21 为肯定有焦虑, 22-29 为肯定有明显焦虑, > 29 分为可能有严重焦虑。分值越高, 表示患者抑郁、焦虑症状越严重。(3) 比较两组患者 5-羟色胺 1A (5-hydroxytryptamine_{1A}, 5-HT_{1A}) 受体、多巴胺 (Dopamine, DA)、肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF- α)。采用高效液相色谱法检测脑脊液 DA 水平, 采用酶联免疫吸附剂测定 5-HT_{1A} 与 TNF- α 水平。(4) 观察并比较两组患者不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

统计学软件 SPSS18.0 处理, 计数资料以 “%” 描述, 计

作者简介: 卜豪英 (1984.07-), 女, 学历: 在读研究生, 职称: 住院医师, 研究方向: 眩晕及平衡障碍、脑血管病等。

李玮, 男, 主任医师, 神经内科副主任, 研究方向: 中枢神经感染性疾病。

* 通讯作者: 王冰 (1973.12-), 男, 主任医师, 研究方向: 眩晕及平衡障碍, 变性疾病, 脑血管病, 等。

量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 使用 χ^2 与 t 检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对比两组患者临床疗效

观察组患者总有效率为 96.83% 显著高于对照组 77.78% ($P < 0.05$), 详见表 1。

2.2 对比两组患者治疗前后 HAMD 与 HAMA

两组患者治疗前 HAMD 与 HAMA 比较差异无统计学意义 (P

> 0.05)。经治疗后, 观察组 HAMD 与 HAMA 均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 2。

表 1: 两组患者临床疗效比较 例 (%)

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组 (n=63)	21 (33.33)	28 (44.44)	14 (22.22)	49 (77.78)
观察组 (n=63)	47 (74.60)	14 (22.22)	2 (3.17)	61 (96.83)
χ^2		8.582		8.663
P		0.001		0.003

表 2: 两组患者 HAMD 与 HAMA 比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	HAMD		HAMA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=63)	27.58 $\pm$ 4.63	14.36 $\pm$ 2.85*	25.62 $\pm$ 3.17	10.41 $\pm$ 2.58*
观察组 (n=63)	28.91 $\pm$ 4.75	9.95 $\pm$ 1.41*	25.03 $\pm$ 3.42	8.26 $\pm$ 0.94*
t	1.591	11.008	1.004	6.125
P	0.114	0.000	0.317	0.000

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 对比两组患者治疗前后 5-HT1A、DA、TNF- α

两组患者治疗前 5-HT1A、DA、TNF- α 水平比较差异无统

计学意义 ($P > 0.05$)。经治疗后观察组 5-HT1A、DA 显著高于对照组, TNF- α 显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 3。

表 3: 两组患者治疗前后 5-HT1A、DA、TNF- α 比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	5-HT1A		DA		TNF- α	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=63)	43.74 $\pm$ 5.81	52.63 $\pm$ 6.49*	24.81 $\pm$ 3.64	32.92 $\pm$ 4.78*	16.86 $\pm$ 1.74	7.41 $\pm$ 0.95*
观察组 (n=63)	42.92 $\pm$ 5.63	60.47 $\pm$ 7.32*	23.56 $\pm$ 3.92	46.61 $\pm$ 5.36*	17.38 $\pm$ 1.89	5.38 $\pm$ 0.76*
t	0.804	6.361	1.855	15.130	1.607	13.244
P	0.423	0.000	0.066	0.000	0.111	0.000

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 对比两组患者不良反应

观察组患者总不良反应发生率为 6.35% 显著低于对照组 23.81%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 4。

表 4: 两组患者不良反应比较 例 (%)

组别	口干	上呼吸道感染	失眠	轻度躁狂	总不良反应发生率
对照组 (n=63)	6 (9.52)	4 (6.35)	3 (4.76)	2 (3.17)	15 (23.81)
观察组 (n=63)	1 (1.59)	1 (1.59)	1 (1.59)	0 (0.00)	4 (6.35)
χ^2			8.649		6.198
P			0.008		0.013

3 讨论

随着生活压力增大, 或因神经发育迟缓, 自闭症, 睡眠障碍等其他因素影响, 癫痫合并抑郁症发病率近年来呈不断增长趋势^[6]。癫痫发生机制主要因细胞外离子浓度异常, 增加神经元兴奋性, 轴突末梢放电也可增加神经元活动性, 又可因病灶处神经元减少, 导致患者癫痫发作, 发作时患者容易出现短暂性意识丧失, 严重降低患者的生活质量^[7-8]。对于治疗癫痫合并抑郁症患者而言, 其治疗目的不仅仅在于控制患者癫痫发作, 还应当改善抑郁状态, 以提高患者治疗依从性, 快速缓解焦虑、抑郁等负面情绪, 使患者精神状态恢复正常。

相关研究显示^[9], 5-HT1A 受体与癫痫合并抑郁症有密切联系, 临床所应用的艾司西酞普兰可抑制机体中枢神经系统中 5-HT 的再摄取, 并且对血小板上 5-HT 转运体蛋白具有较好的亲和性。同时, 由于该药物对去甲肾上腺素及 DA 的再摄取作用较弱, 且对 Na⁺、Cl⁻ 以及 Ca²⁺ 等多种离子通道无作用, 故具有较强选择性, 还可以明显增强血浆水平, 降低心率^[10-11]。因此, 临床治疗癫痫合并抑郁症患者具有一定疗效, 但长期服用所引起的口干, 恶心, 便秘等不良反应又阻碍患者康复进程, 需结合其他具有较好疗效的抗癫痫、抗抑郁药物提升患者治疗效果^[12]。

奥卡西平作为第二代抗癫痫药物, 且为卡马西平的代谢衍生物, 与第一代抗癫痫药物比较, 其具有较高的耐受性, 治疗效果显著, 药物代谢动力学良好等优点, 在治疗癫痫中得到广泛应用^[13-14]。奥卡西平自身无药物活性, 主要经机体中芳香酮代谢为 10-单羟基衍生物, 并且通过阻断电压敏感钠等离子通道, 防止神经元反复放电, 抑制神经细胞膜过度兴奋, 可发挥抗癫痫作用^[15]。另外, 还可以抑制因高压电激活的 Ca²⁺ 等通道, 阻断神经递质传递, 控制患者癫痫反复发作。由于奥卡西平与其他药物间交叉影响较小, 一般对联合药物的限制较少, 并且采用口服用药方式, 起效快, 吸收好, 能够在较短时间内达到血浆稳定浓度, 减少癫痫发作次数, 提高治疗效果^[16]。

本研究结果显示, 观察组患者总有效率为 96.83% 显著高于对照组 77.78%, 提示, 癫痫合并抑郁症患者应用艾司西酞普兰与奥卡西平联合治疗起到显著疗效, 使患者快速摆脱疾病困扰, 提升生活质量。经治疗后观察组患者 HAMD 与 HAMA 评分均显著低于对照组, 表明, 2 种药物联合可改善患者抑郁、焦虑症状, 从而树立治疗自信心, 积极参与治疗, 提升整体治疗效果。另为进一步探究该种治疗措施对患者血清 5-HT1A 受体、DA 以及 TNF- α 的影响, 对患者 5-HT1A、DA、TNF- α 进行检测,

其结果显示观察组 5-HT_{1A}、DA 显著高于对照组, TNF- α 显著低于对照组, 经大量临床研究结果证明, 抑制性神经递质失衡可致癫痫, 而血清 5-HT_{1A} 以及 DA 为中枢神经系统中重要神经递质, 在癫痫发作过程中具有重要作用^[17-18]。艾司西酞普兰与奥卡西平联用治疗可阻断去甲肾上腺素及 DA 再摄取, 改善单胺类递质以及炎症因子水平, 还可以通过改变动作电位传播的电压离子通道达到抗癫痫作用。此外, 观察组患者总不良反应发生率为 6.35% 显著低于对照组 23.81%, 可见, 2 种药物联合治疗可发挥协同作用, 可有效预防腹泻、便秘、乏力、嗜睡等不良反应, 而部分患者虽出现不良反应, 但症状较轻, 未经特殊治疗, 即可自行恢复, 尚未阻断治疗进程, 因此, 该种治疗措施具有较好的用药安全性。

综上所述, 艾司西酞普兰与奥卡西平联合治疗可改善癫痫合并抑郁症患者抑郁、焦虑负性情绪状态, 并使血清 5-HT_{1A}、DA、TNF- α 水平趋于正常, 用药安全, 具有确切治疗效果, 在临床治疗中具有重要意义, 可为治疗癫痫合并抑郁首先选择。但是本研究样本量较少, 结果可能存在偏差, 因此, 在后期临床研究中需增加样本量提高研究的精确性。

参考文献

- [1] Fisher R S, Cross J H, French J A, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4):522-530.
- [2] 宋秀娟, 朱文标, 平晶. 坦度螺酮联合奥卡西平治疗癫痫合并焦虑抑郁患者的症状改善观察及机制探讨[J]. *药物流行病学杂志*, 2017, 26(9):593-596.
- [3] 中华医学会神经病学分会癫痫与脑电图学组. 成人癫痫诊断和药物治疗规范(草案)[J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(10):875-877.
- [4] Hamilton M. A rating scale for depression.[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23(1):56.
- [5] Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating.[J]. *British Journal of Medical Psychology*, 1959, 32(1):50-55.
- [6] 何忠琼, 喻良, 蒋宇超, 等. 癫痫合并精神障碍神经影像学的研究进展[J]. *中国生物医学工程学报*, 2017, 36(3):342-347.

[7] Devinsky O, Hesdorffer D C, Thurman D J, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention.[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(10):1075-1088.

[8] 黄年平, 黄信全, 付棟, 等. 拉莫三嗪与丙戊酸钠治疗癫痫合并抑郁障碍患者的疗效比较[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(16):3125-3127.

[9] 张翠珍, 王培培, 蔡卫民. CYP2C19 及 ABCB1 基因多态性与艾司西酞普兰疗效的相关性研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(10):996-999.

[10] 田娟, 李娟娟, 李国, 等. 草酸艾司西酞普兰联合拉莫三嗪治疗儿童癫痫合并抑郁症的疗效及安全性[J]. *国际精神病学杂志*, 2017, 44(6):1051-1053.

[11] Brunoni A R, Moffa A H, Sampaiojunior B, et al. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression.[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(26):2523.

[12] 杨建权, 汪林涛, 赵斌杰, 等. 艾司西酞普兰与西酞普兰治疗癫痫合并抑郁障碍患者的对比研究[J]. *国际精神病学杂志*, 2016, 43(5):863-866.

[13] Castillo S M, Schmidt D B, White S, et al. WITHDRAWN: Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 11(11):CD002028.

[14] 李济世. 奥卡西平治疗癫痫对甲状腺激素水平影响的观察[J]. *贵州医药*, 2016, 40(7):728-730.

[15] 李志斌, 江慧敏, 肖华. 奥卡西平联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效及安全性[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(16):2734-2736.

[16] Kim J H, Lee S K, Loesch C, et al. Comparison of levetiracetam and oxcarbazepine monotherapy among Korean patients with newly diagnosed focal epilepsy: A long-term, randomized, open-label trial[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4):e70-e74.

[17] 袁捷, 宋江莉, 张虹, 等. 奥卡西平治疗对癫痫患者血清炎性因子、细胞间粘附分子 1 及免疫功能的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(11):1571-1574.

[18] 顾翠, 王继华, 杨美丽, 等. 奥卡西平治疗癫痫患者临床疗效分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2017, 45(4):47-49.

(上接第 1 页)

行手术操作, 放大鼻腔与鼻窦结构, 获取清晰的手术视野, 有利于清除细微的病变。术后放疗可降低癌细胞活性, 抑制其远处转移。对于上颌窦鳞癌患者而言, 是否能够控制原发病灶与预后效果具有紧密关系、在术前进行化疗可促进肿瘤体积的缩小, 提升肿瘤边界的明确性, 防止在手术中癌细胞出现种植与扩散, 减少手术后局部病灶复发或肿瘤发生远处转移^[4]。另外, 术前诱导中将化疗药物经颞浅动脉注入窦腔中, 由于颞浅动脉位于较浅位置, 解剖简单, 操作简便, 给患者造成的创伤小, 在插管后进行局部固定时方便, 可长期使用, 该方式可实现癌灶局部较高的药物浓度, 在促使原发灶肿瘤退缩上效果明显, 能够在上颌窦血管床被破坏前在血液循环的作用下输送化疗药物直达病灶, 发挥代谢作用将癌细胞杀灭^[5]。在药物通过循环进入机体时, 浓度将逐渐降低, 因此造成的副作用较少, 对手术区域皮肤损伤少, 皮瓣愈合难度低。术前诱导化疗、手术、术后放疗三者联合有利于完全切除肿瘤, 最大限度杀灭肿瘤细胞, 改善预后效果。

综合以上内容, 在上颌窦鳞癌治疗中通常采取手术为主

的方式, 在术前进行诱导化疗可促进患者预后效果的改善。在临床治疗中, 要根据患者实际情况制定整体治疗方案, 保证治疗方式的个性化与适用性。

参考文献

- [1] 孟超, 阎艾慧. 上颌窦鳞状细胞癌中 p16 蛋白表达研究[J]. *中国实用口腔科杂志*, 2016, 9(9):548-550.
- [2] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京. 中国协和医科大学出版社, 1999:18-19.
- [3] 胡月, 卢利, 姜菲菲, 等. MCM7 及 HPV 在上颌窦鳞状细胞癌中的表达及临床意义[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2017, 15(5):392-396.
- [4] 任婉丽, 权芳, 张鹏飞, 等. 上颌窦鳞状细胞癌不同治疗方式的临床疗效及预后分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(21):3419-3422.
- [5] 冀庆军, 丁伟, 柴伟, 等. 上颌窦恶性肿瘤侵及骨壁的 CT 影像与组织病理对比观察分析[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2017, 24(2):90-94.