



•临床与药物•

丙戊酸钠联合托吡酯治疗癫痫的疗效及其对炎症反应的影响研究

赵 义 (湘潭县人民医院神经内科 湖南湘潭县 411228)

摘要: **目的** 探讨丙戊酸钠联合托吡酯治疗癫痫的疗效及其对炎症反应的影响。**方法** 将2014年6月至2017年6月期间入住我院的83例癫痫初发患者按照随机数字法分为对照组(n=41)与观察组(n=42),对照组患者仅采用丙戊酸钠缓释片进行治疗,观察组在此基础上联合托吡酯进行治疗。比较两组临床疗效及其对患者血清相关炎症因子水平。**结果** (1)经治疗,观察组癫痫样放电总有效率为90.48%(38/42),显著高于对照组(75.61%,31/42)($P<0.05$);(2)经治疗,观察组癫痫发作频数总有效率为88.10%(37/42),显著高于对照组(65.85%,27/41)($P<0.05$);(3)观察组患者治疗后血清IL-2及TNF- α 水平均显著低于对照组患者治疗后(P 均 <0.05)。**结论** 丙戊酸钠联合托吡酯治疗癫痫的疗效显著,可能是通过降低血清IL-2及TNF- α 等炎症因子水平而发挥作用。

关键词: 丙戊酸钠 托吡酯 癫痫 炎症因子**中图分类号:** R742.1**文献标识码:** A**文章编号:** 1009-5187(2017)13-090-02

近年来,癫痫临床发病率呈现逐年升高的变化态势。该病作为临床上一种比较常见的中枢神经系统疾病,是由于多种病因而引起的一种慢性脑部疾病。癫痫或促使脑神经元产生反复性地超同步化放电反应,导致中枢神经系统功能出现短暂性失常反应^[1]。据WHO相关资料显示:癫痫病在中国、印度等发展中国家的患病率在7%左右。近年来,临床实验学结果表明:癫痫与机体累积的过量的氧自由基(OFR)存在显著的关联性^[2]。此外,还有相关研究结果表明:相关炎症因子(IL-2及TNF- α)与癫痫疾病的进展过程中发挥着十分重要的作用。癫痫疾病会对患者的生活质量产生非常大的不良影响,应该强化对患者进行必要的治疗。本研究主要探讨了丙戊酸钠联合托吡酯治疗癫痫的疗效及其对炎症反应的影响,现作如下报道:

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析了2014年6月至2017年6月期间入住我院的83例癫痫初发患者的临床资料,且未使用过其他抗癫痫药物。将其按照随机数字法分为对照组(n=41)与观察组(n=42),均符合1996年中华医学会第四届全国脑血管病学术会议制定的临床诊断标准,且均经脑电图诊断确诊。对如下几种情况的患者进行排除^[3]:(1)非癫痫发作性疾病;(2)酒精或者药物滥用者;(3)正在口服抗精神类疾病药物者;(4)合并严重的肝肾功能损伤。(5)服药过程中出现严重药物反应,不能坚持服药者排除出组。两组癫痫患者一般资料见下表1所示。由下表所示,两组癫痫患者一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表1 两组癫痫患者一般资料比较

组别	例数 (n)	性别比 (男/女)	年龄 (岁)	病程 (年)	类型		
					难治性 癫痫	复杂部分 性发作	部分继发全 面性发作
对照组	41	18/23	63.29±3.72	5.55±0.35	11	18	12
观察组	42	20/22	63.01±3.68	5.22±0.31	14	17	11

1.2 治疗方法

对照组患者仅采用丙戊酸钠缓释片(德巴金, Sanofi-Aventis France 生产, 中国分装, 进口药品分装批准文号: 国药准字 J20080103)进行治疗, 1g/d, 2次/d; 观察组在此基础上联合托吡酯(妥泰 25mg, 西安杨森制药有限公司生产, 国药准字 H20020555 号)进行治疗, 25mg/d, 2次/d, 用量以1~2/kg体重计。两组治疗时间均为6个月。

1.3 (1) 临床疗效。①放电疗效。以患者治疗前癫痫样次数作为基础, 对患者治疗12周后癫痫样放电减少次数进行统计。其中, 显效为放电次数减少程度 $>75\%$; 有效为次数减少程度在 $51\sim 75\%$ 范围内; 改善为放电次数减少程度在 $25\sim 50\%$ 范围内; 无效为次数减少程度 $<25\%$ 或者不降反增。②癫痫发作频数的疗效。与疗效评价方法一致, 同样以治疗前癫痫发作次数作为基数, 设为B。之后每隔四周为一个

周期对患者发作频数进行记录, 并设为A, 根据公式 $(A-B)/B \times 100\%$ 对其进行计算, 具体判定标准与放电疗效相同。临床总有效率(%)=显效率(%) + 有效率(%) + 改善率(%)。(3) 炎症因子水平测定。血清TNF- α 、IL-2及IL-6均采用ELISA法进行测定分析, 严格按照试剂盒中的说明书进行操作。

1.4 统计学方法

数据均以SPSS19.0软件进行统计分析, 计量与计数资料对比分别采用t及卡方检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比

经治疗, 观察组癫痫样放电总有效率为90.48%(38/42), 显著高于对照组(75.61%, 31/42)($P<0.05$)。见表2。

表2 两组癫痫样放电疗效比较[n(%)]

组别	例数(n)	显效	有效	改善	无效	总有效率
对照组	41	10(24.39)	12(29.27)	9(21.95)	10(24.39)	31(75.61)
观察组	42	16(38.10)	15(35.71)	7(16.67)	4(9.52)	38(90.48)*

注: * $P<0.05$, vs 对照组。

经治疗, 观察组癫痫发作频数总有效率为88.10%(37/42), 显著高于对照组(65.85%, 27/41)($P<0.05$)。见表3:

表3 两组癫痫发作频数疗效比较[n(%)]

组别	例数(n)	显效	有效	改善	无效	总有效率
对照组	41	9(21.95)	11(26.83)	7(17.07)	14(34.15)	27(65.85)
观察组	42	15(35.71)	14(33.33)	8(19.05)	5(11.90)	37(88.10)*

注: * $P<0.05$, vs 对照组。

2.2 两组患者治疗前后相关炎症因子水平对比

观察组患者治疗后血清IL-2及TNF- α 水平均显著低于对照组患者治疗后(P 均 <0.05)。见表4:

表4 两组患者治疗前后相关炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	时间	TNF- α (ng/mL)	IL-2 (ng/mL)
对照组 (n=37)	治疗前	4.62±0.73	9.12±1.09
	治疗后	2.89±0.52	5.66±0.89
	t值	4.342	4.552
	P值	0.033	0.031
观察组 (n=38)	治疗前	4.61±0.68	9.11±1.12
	治疗后	1.43±0.30*	4.56±0.52*
	t值	6.812	9.193
	P值	0.024	0.013

注意: * $P<0.05$, vs 对照组治疗后。



3 讨论

癫痫主要是由神经突然放电而造成的反复性发作的短暂性大脑功能失调,临床上主要表现为:运动、感觉以及意识行为等方面发生异常反应。由脑卒中造成的继发性癫痫在临床上非常常见,临床关于该病的发病率报道不一,国内多数研究者认为该病发病率在5%~15%。目前,人们将在脑卒中的同时或者卒中后两组之内发生的癫痫称为“脑卒中后早发性癫痫”。有的脑卒中患者,经过一定方法治疗会出现好转,遗留程度不同的偏瘫,说话不清晰等方面的后遗症,或者在发病后数月或者1年甚至2年多才发生癫痫症状,经检查未引起癫痫的其他病因,一般将此种脑卒中两周之后出现癫痫称为“脑卒中迟发性癫痫”^[4-5]。

本研究观察组主要采用了丙戊酸钠联合托吡酯对癫痫患者进行治疗,其中托吡酯是,其具有高效、广谱以及安全性高等方面的优点,具体作用机制为^[6]:(1)能够对Na⁺通道具有抑制性作用,对动作电位产生影响,从而干扰神经元反复性以及持续性的放电;(2)在钙离子通道中促进非L型电压门控通路产生电流,从而对癫痫具有治疗作用。此外,相关研究已证实,某些炎性因子,如IL-2及TNF- α 等细胞因子在癫痫发生、发作过程中扮演着十分重要的角色,而且临床研究还发现癫痫发作之后患者血清中的TNF- α 以及IL-2的表达迅速提高。多种脑细胞可合成以及分泌出大量的IL-2,其与IL-2受体之间相结合,从而发挥生物学功能。IL-2可通过提高神经元细胞内游离钙离子的表达水平,从而使得NMDAR1 mRNA表达水平提高,从而对神经

(上接第89页)

等。在DN早期,主要是肾小球高滤过、肾脏肥大、基膜增厚等病理变化,后来逐渐肾小球系膜细胞开始不断增生,最终导致肾小球硬化^[6]。

目前我国的DN发病率呈上升趋势,已成为仅次于各种肾小球肾炎的终末期肾脏病的第二位原因^[1]。由于其存在复杂的代谢紊乱,一旦发展到终末期肾脏病,往往比其他肾脏疾病的治疗更加棘手。在DN早期,病程的进展与其他疾病相比十分缓慢,此时不进行治疗,一旦发展至蛋白尿期,肾功能就会被损害,最后产生衰竭现象,病情无法得到逆转^[2],因此及时防治对于延缓糖尿病肾病意义重大。一般来说,DN的治疗要从以下几个方面着手:第一,控制蛋白摄入。这有赖于对日常生活饮食的节制,使用低蛋白食物,对降低UAER、稳定代谢有帮助,可由此延缓DN病症的进展。就临床患者而言,肾功能正常者与不正常者所接受的蛋白饮食限制有所不同,肾功能不正常者所能摄入的蛋白质应更低;第二,控制血糖。除了通过摄入蛋白质来延缓DN进程,血糖也是必须重视的一个因素。多吃蔬菜、饮食不要过饱等,皆是控制和降低血糖的办法,通常应该做到空腹血糖<6.1mmol/L,餐后血糖<mmol/L,糖化血红蛋白<6.2%^[8];第三,降低肾小球囊内压。使用血管紧张素II受体阻滞剂可有效降低肾小球囊内压,由于DN的病程特点,一般使用药剂的剂量会逐渐增加,甚至达到患者最大耐受量。可有效降低肾小球囊内压,由于DN的病程特点,一般使用药剂的剂量会逐渐增加,甚至达到患者最大耐受量。

肾小球囊内压是导致DN发生发展的重要因素之一,对其有效控制,是延缓DN的一个主要措施;第四,控制全身血压。这需要多种药物的综合应用;第五,控制高血脂。通常使用的药物是他汀类降脂药,对基膜和肾小球系膜细胞增生有所缓解。

中医理论认为,糖尿病肾病消渴日久,缠绵不愈。应采取益气养阴、益肾健脾、化湿清热之法,不可任由其耗气伤阴,导致气阴两虚,脾肾受损^[9]。肾炎舒颗粒由苍术、茯苓、白茅根、防己、生晒参、金银花、蒲公英、黄精、菟丝子、枸杞子等原材料制成,对DN的症状有很大的帮助作用。药方中的白茅根性寒味甘,入肺、胃、小肠经,为利水渗湿之物,具有凉血、清热、利尿的效用。生晒参益血复脉、

兴奋性功能起到调节与控制作用,最终诱使癫痫的发生。TNF- α 则属于一种具有多种生物学功能作用的细胞因子,主要是由巨噬细胞以及淋巴细胞合成、分泌的,它能够很好地控制与调节机体免疫系统功能状态。

综上所述,丙戊酸钠联合托吡酯治疗癫痫的疗效显著,可能是通过降低血清IL-2及TNF- α 等炎性因子水平而发挥作用。

参考文献

- [1]杨泳.托吡酯加药治疗丙戊酸控制不佳癫痫患者的临床观察[J].皖南医学院学报,2013,32(5):376-378.
- [2]孙俊岩.妥泰联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫的疗效分析[J].牡丹江医学院学报,2013,34(4):43-44.
- [3]陈秀敏.拉莫三嗪和丙戊酸钠联合治疗儿童难治性癫痫临床观察[J].中国病案,2011,12(3):63-64.
- [4]卢凤琴,张凯,蔡秀英,等.安神抗癫方联合卡马西平及丙戊酸钠治疗癫痫46例[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(23):201-204.
- [5]朱秀丽,舒晓丹,丁晶,等.老年癫痫患者脑电图检查与血清细胞因子水平及T淋巴细胞亚群的相关性[J].中国老年学杂志,2014,34(9):2372-2374.
- [6]任志斌,陈正听,金卫东,等.齐拉西酮联合心境稳定剂治疗双相障碍躁狂发作和混合发作[J].中国临床药理学与治疗学,2013,18(1):78-80.

养心安神、生津止渴、补肺定喘健脾止泻,常在近代中医中用作人参补气救脱。另外,黄精亦有健脾益肺之效,同时补气养阴,金银花、蒲公英抗炎补虚、清热解毒,苍术、茯苓、防己等化湿消浊,这些药物融为一体,正是DN所需的补肾养阴、清热化湿、健脾益肾的功效。但许多病例证明,仅凭中医药方对DN的治疗效果并不理想,而单纯的西医治疗也没有取得更好的疗效^[9],因此,对中西医相结合的道路的探寻,或许是我们接下去应该前进的方向,本研究的结果显示,肾炎舒颗粒联合氯沙坦对早期DN的治疗效果明显,能有效控制UAER,改善患者的肾功能。

参考文献

- [1]李斌,张跃,郭兵等.肾炎舒颗粒联合氯沙坦治疗早期糖尿病肾病的疗效及对血清炎症因子的影响[J].重庆医学,2015,44(34):4835-4837.
- [2]张晓丽,张金梅,武文斌等.肾炎舒颗粒对早期糖尿病肾病患者尿足细胞及肾小管功能的影响[J].山东医药,2016,56(33):75-77.
- [3]郭丽娟.肾炎舒颗粒联合氯沙坦治疗早期糖尿病肾病的疗效及对血清炎症因子的影响[J].临床医药文献电子杂志,2016,3(25):5093-5093,5096.
- [4]陈关芬,辛丽芹.糖尿病肾病与合并糖尿病的非糖尿病肾病患者临床特征及预后比较[J].山东医药,2016,56(46):59-61.
- [5]蔡文娟,李洋,门岚等.尿微量白蛋白/肌酐比值对糖尿病肾病早期诊断价值[J].中国实验诊断学,2013,17(9):1650-1653.
- [6]李青,张惠敏,费宇彤等.中西医结合治疗糖尿病肾病多中心前瞻性队列研究[J].中国中西医结合杂志,2012,32(3):317-321.
- [7]范世珍,陈安彬,林松青等.尿微量白蛋白在高血压和糖尿病肾病早期诊断中意义[J].中国实验诊断学,2013,17(2):304-306.
- [8]甘钦,黄欣,王涛等.糖尿病肾病大量蛋白尿患者的降蛋白用药分析[J].中国临床药理学杂志,2016,32(24):2300-2302.
- [9]钱力维,杨升杰,陈瑜瑜等.肾炎舒胶囊联合厄贝沙坦治疗早期糖尿病肾病35例[J].安徽中医学院学报,2012,31(3):29-31.
- [10]张浩,张国艳,牛效清等.氯沙坦对糖尿病肾病患者氧化应激的影响研究[J].当代医学,2011,17(24):4-6.