

· 论著 ·

丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗脑卒中后癫痫效果及对患者血NSE、IL-6和TNF- α 水平的影响

1. 北京和睦家医院神经内科 (北京 100011)

2. 北京市海淀区医院神经内科 (北京 100080)

原相丽¹ 史冬梅² 周正宏² 贾珂²

【摘要】目的 探讨丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗脑卒中后癫痫效果及对患者血NSE、IL-6和TNF- α 水平的影响。**方法** 选取2015年3月至2017年9月在我院进行治疗的脑卒中后癫痫患者162例, 采用随机数表法分为观察组(n=81)和对照组(n=81), 对照组采用丙戊酸钠治疗, 观察组在对照组基础上联合左乙拉西坦治疗, 观察两组疗效、神经递质NSE及炎症反应。**结果** 观察组治疗有效率96.30%较对照组83.95%高, 差异比较有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 两组血NSE、TNF- α 、IL-6水平均较治疗前有所降低, 且观察组血NSE、TNF- α 、IL-6水平均低于对照组, 比较有统计学差异($P < 0.05$); 观察组不良反应发生率3.70%低于对照组7.41%, 但比较无统计学差异($P > 0.05$)。**结论** 丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗脑卒中后癫痫效果较好, 能有效改善患者神经功能, 降低神经损伤, 降低炎症反应, 安全有效, 值得在临床推广。

【关键词】 丙戊酸钠; 左乙拉西坦; 脑卒中后癫痫; NSE; IL-6; TNF- α

【中图分类号】 R742.1; R743.32

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2019.05.001

Effects of Sodium Valproate Combined with Levetiracetam on Post-stroke Epilepsy and its Influence on Levels of Blood NSE, IL-6 and TNF- α

YUAN Xiang-li, SHI Dong-mei, ZHOU Zheng-hong, et al., Department of Neurology, Beijing United Family Hospital, Beijing 100011, China

[Abstract] **Objective** To explore the effects of sodium valproate combined with levetiracetam on post-stroke epilepsy and its influence on levels of blood NSE, IL-6 and TNF- α . **Methods** A total of 162 patients with post-stroke epilepsy who were treated in our hospital from March 2015 to September 2017 were selected and divided into observation group (n=81) and control group (n=81) according to the random number table method. Control group was treated with sodium valproate, and observation group was combined with levetiracetam on the basis of control group. The efficacy, neurotransmitter NSE and inflammatory response were observed in the two groups. **Results** The effective rate of treatment in observation group was higher than that in control group (96.30% vs 83.95%) ($P < 0.05$). After treatment, the levels of blood NSE, TNF- α and IL-6 in the two groups were lower than those before treatment, and the levels of blood NSE, TNF- α and IL-6 in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in observation group was lower than that in control group (3.70% vs 7.41%) ($P > 0.05$). **Conclusion** Sodium valproate combined with levetiracetam is effective in treating post-stroke epilepsy. And it can effectively improve neurological function, reduce nerve damage and reduce inflammatory response. It is safe and effective and worthy of clinical promotion.

[Key words] Sodium Valproate; Levetiracetam; Post-stroke Epilepsy; NSE; IL-6; TNF- α

脑卒中后癫痫是指患者没有癫痫病史, 脑卒中后出现的癫痫, 主要由大脑神经元突发性异常放电引起^[1]。脑卒中后癫痫会加重脑神经功能损伤, 影响患者恢复。发作次数少、临床症状轻的继发性患者可短期服用抗癫痫药物控制病情, 迟发型患者需长期用药控制病情。丙戊酸钠是一种不含氮的广谱抗癫痫药物, 对各型小发作、局限性发作癫痫均有不同程度对抗作用, 但对患者肝功能有一定程度的损伤, 不适

宜长期服用^[2]; 左乙拉西坦是新型一种新型抗癫痫的药, 可抑制海马癫痫样突发放电, 对正常神经元兴奋性无影响, 通常与突触囊泡(SV)-2A亚基结合, 调控神经递质的分泌, 解除负性结构, 选择性阻止癫痫样突发放电, 来控制癫痫发作^[3], 但两者联合治疗脑卒中后癫痫研究较少。本研究联合丙戊酸钠与左乙拉西坦治疗脑卒中后癫痫患者, 观察治疗效果, 结果如下。

作者简介: 原相丽, 女, 主治医师, 博士研究生, 主要研究方向: 为脑血管病、神经系统疾病

通讯作者: 原相丽

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年3月至2017年9月在我院进行治疗的脑卒中后癫痫患者162例, 纳入标准: (1) 均符合《癫痫诊疗指南解读》^[4]中相关诊断标准; (2) 未参与其他药物试验者; (3) 自愿参与本研究。排除标准: (1) 原发性癫痫者; (2) 对治疗过程所用药物过敏者; (3) 合并严重心肝肾功能不全者。均签署我院伦理委员会出具的知情同意书。采用随机数表法分为观察组和对照组各81例, 其中观察组男35例, 女46例, 年龄51~78岁, 平均年龄(64.51±2.57)岁, 对照组男36例, 女45例, 年龄50~79岁, 平均年龄(64.48±2.64)岁。两组在一般资料方面比较无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法 两组均给予降血压、抗凝、降血脂、脑神经保护剂等常规治疗, 对照组在此基础上给予丙戊酸钠片(国药准字H20093861, 生产单位: 湖南迪诺制药有限公司, 200mg)治疗, 温水送服, 15~20mg/d, 3次/d, 连续服用1w; 若症状未缓解则加至20~30mg/d, 3次/d。观察组在对照组治疗基础上联合比利时UCB Pharma S.A.公司提供的左乙拉西坦片(注册证号H20110410, 0.5g)治疗, 温水送服, 首次剂量0.25g/次, 2次/d, 1w后加至0.5g/d, 2次/d; 若症状未缓解则加至1.5g/次, 2次/d。两组均持续治疗6个月。

1.3 检测指标 (1) 比较两组治疗效果: 显效: 症状得到控制, 无癫痫发作或癫痫发作次数降低达80%以上; 有效: 症状得到一定缓解, 且癫痫发作次数降低50%~79%; 无效: 症状无明显改善, 癫痫发作次数降低<50%。有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。(2) 分别取两组治疗前后空腹静脉血, 采用酶联免疫吸附试验测定患者肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、神经元特异性烯醇化酶(NSE), 使用上海拜力生物科技有限公司提供的试剂盒, 严格按说明书操作。(3) 记录不良反应。

1.4 统计学方法 采用SPSS19.0软件处理数据, 计数资料以%表示, 采取 χ^2 检验, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 行t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效 观察组治疗有效率96.30%较对照组83.95%高, 比较有统计学差异($P<0.05$), 见表1。

2.2 两组血NSE、IL-6、TNF- α 水平比较 治疗前两组血NSE、IL-6、TNF- α 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后, 两组血NSE、TNF- α 、IL-6水平均较治疗前有所降低, 且观察组血NSE、TNF- α 、IL-6水平均低于对照组, 比较有统计学差异($P<0.05$), 见表2。

2.3 不良反应 观察组出现中度失眠1例, 呕吐2例, 对照组出现认知障碍2例, 中度失眠3例, 呕吐1例, 观察组不良反应发生率3.70%低于对照组7.41%, 但比较无统计学差异($\chi^2=1.059$, $P>0.05$)。

3 讨论

脑卒中通常会诱发癫痫发作, 癫痫会加重神经功能损伤, 若不及时控制则对中枢神经造成不可逆伤害, 严重者会增加死亡风险^[5]。因此应采用相应药物对脑卒中后癫痫患者进行治疗。丙戊酸钠作为一种广谱抗癫痫药物, 对多种不同因素引起的癫痫有良好的治疗效果, 但脑卒中后癫痫发作基质较为复杂, 常联合其他药物进行治疗, (下转第16页)

表1 两组疗效

组别	显效	有效	无效	有效率
观察组(n=81)	35	43	3	78(96.30%)
对照组(n=81)	26	42	13	68(83.95%)
χ^2 值				6.935
P值				0.008

表2 两组血NSE、IL-6、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NSE($\mu\text{g/L}$)		IL-6(pg/mL)		TNF- α (ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=81)	35.81±2.61	13.64±3.15*	37.86±5.10	11.65±3.07*	69.75±7.23	40.37±4.12*
对照组(n=81)	35.76±2.73	20.52±3.67*	37.93±5.06	16.17±3.14*	68.74±6.15	48.34±4.61*
t值	0.119	12.803	0.088	9.264	0.958	11.601
P值	0.905	0.000	0.930	0.000	0.340	0.000

注: 与治疗前比, * $P<0.05$

左乙拉西坦可通过与SV结合抑制神经元异常放电来达到治疗目的^[6], 本研究中两者联合治疗脑卒中后癫痫患者, 取得显著疗效。

本研究中, 观察组治疗有效率96.30%较对照组83.95%高, 表明丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗脑卒中后癫痫疗效优于单独采用丙戊酸钠治疗。可能是因为丙戊酸钠通过作用于 γ -氨基丁酸(GABA)代谢途径来增加GABA水平, 进一步对神经递质进行内源性抑制, 在降低神经元细胞异常放电的同时还可稳定细胞膜, 抑制 Ca^{2+} 内流, 能显著降低癫痫的发作; 研究^[7]表明, 左乙拉西坦可通过与SV亚基结合抑制神经元异常放电, 并进一步抑制有神经元放电激活的N型 Ca^{2+} 通道, 而N型 Ca^{2+} 通道是神经元异常放电的通道, 神经元异常放电得到抑制后可降低癫痫的发作, 达到治疗效果。两者联合用药可降低癫痫的发作, 提高治疗效果。研究^[8]表明, 癫痫患者多存在免疫功能异常, 病情发作时, 谷氨酸的兴奋作用会诱导巨噬细胞释放自由基, 细胞膜稳定性被破坏, 引起神经递质NSE及炎症因子IL-6、TNF- α 大量入体, 达到一定水平时可在患者血液中检测出。NSE是神经元损伤程度的敏感标志物, 损伤程度越大, NSE越多。本研究中, 两组治疗后血NSE、IL-6、TNF- α 水平均低于同组治疗前, 且观察组血NSE、IL-6、TNF- α 水平均低于对照组, 表明丙戊酸钠联合左乙拉西坦较丙戊酸钠单独用药更能

降低脑卒中后癫痫患者神经元损伤程度, 减少机体炎症反应。由于部分迟发性癫痫患者需长期用药, 会增加不良反应发生率, 本研究也发现, 观察组不良反应发生率3.70%低于对照组7.41%, 但无显著差异, 表明丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗脑卒中后癫痫不会增加不良反应。

综上所述, 丙戊酸钠联合左乙拉西坦可有效治疗脑卒中后癫痫患者, 更能改善患者脑神经功能, 降低损伤程度, 减少炎症反应, 安全有效。

参考文献

- [1] 陈家林,曾雪峰,陈丽,等.脑卒中后癫痫的临床特点及相关因素分析[J].西部医学,2017,29(8):1125-1128.
- [2] 姜春蕾.依达拉奉、丙戊酸钠联合治疗脑卒中后继发性癫痫的疗效[J].神经损伤与功能重建,2017,12(2):114-117.
- [3] 万令,雷华.左乙拉西坦添加治疗老年癫痫患者的临床观察[J].中国药房,2017,28(11):1516-1518.
- [4] 丁晶,汪昕.癫痫诊疗指南解读[J].临床内科杂志,2016,3(32):142-144.
- [5] 朱雷,王训,刘程桃,等.老年人脑卒中后继发癫痫的临床特点分析[J].蚌埠医学院学报,2017,42(5):625-627.
- [6] 林岚,王晓燕,杨淑,等.丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗脑卒中后癫痫的临床观察[J].中国药房,2016,27(33):4634-4637.
- [7] 宋淑玲,李艳捧,周相娟,等.丙戊酸钠缓释片与左乙拉西坦治疗脑卒中后癫痫的随机对照研究[J].实用临床医药杂志,2017,21(11):156-157,167.
- [8] 苏绮璇,侯小兵.左乙拉西坦对癫痫患者血清细胞因子及认知状态相关指标的影响[J].海南医学,2017,28(22):3648-3651.

【收稿日期】2018-06-08