

· 论著 ·

老年癫痫经丙戊酸联合拉莫三嗪治疗后认知功能、心理状态变化分析

张艳丽¹ 王亚兵^{2,*} 常留军³

1.中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院康复理疗科(河南 平顶山 467000)

2.中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院全科医学科(河南 平顶山 467000)

3.中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院神经内分泌科(河南 平顶山 467000)

【摘要】目的 分析老年癫痫患者经丙戊酸联合拉莫三嗪治疗后认知功能、心理状态变化。**方法** 选取76例中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院收治的老年癫痫患者进行研究,于2021年7月至2023年7月完成选例,根据随机数字表法将其分为两组,A组(38例,采用丙戊酸治疗)、B组(38例,采用丙戊酸+拉莫三嗪治疗)。两组均治疗6个月。比较两组各项临床指标。**结果** A组、B组进行比较,后者临床总有效率更高(治疗后);A组、B组比较,两组治疗后血清NSE水平、HAMA评分、HAMD评分均降低(相较于治疗前),而后者变化更明显;血清NGF、BDNF水平、MoCA评分均升高(相较于治疗前),而后者变化更明显,有差异($P<0.05$)。A组、B组比较,两组不良反应总发生率无差异($P>0.05$)。**结论** 丙戊酸联合拉莫三嗪治疗老年癫痫效果显著,可有效改善认知功能和心理状态,促进神经功能恢复,同时安全性良好。

【关键词】 癫痫;丙戊酸;拉莫三嗪;认知功能;心理状态**【中图分类号】** R742.1**【文献标识码】** A**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2024.11.011

Analysis of Cognitive Function and Psychological State Changes in Elderly Patients with Epilepsy after Treatment with Valproic Acid Combined with Lamotrigine

ZHANG Yan-li¹, WANG Ya-bing^{2,*}, CHANG Liu-jun³.

1.Department of Rehabilitation Physiotherapy, The 989th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army of China, Pingdingshan 467000, Henan Province, China

2.Department of General Medicine, The 989th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army of China, Pingdingshan 467000, Henan Province, China

3.Department of Neuroendocrine, The 989th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army of China, Pingdingshan 467000, Henan Province, China

Abstract: Objective To analyze the changes of cognitive function and psychological state in elderly patients with epilepsy after treatment with valproic acid combined with lamotrigine. **Methods** A total of 76 elderly patients with epilepsy admitted to No.989th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army hospital were selected for the study. The selection was completed from July 2021 to July 2023, and they were divided into two groups according to the random number table method. Group A (38 cases, treated with valproic acid) and group B (38 cases, treated with valproic acid + lamotrigine). Both groups were treated for 6 months. The clinical indexes of the two groups were compared. **Results** Compared with group A and group B, the total clinical effective rate of the latter was higher (after treatment); compared with group A and group B, the serum NSE level, HAMA score and HAMD score of the two groups decreased after treatment (compared with before treatment), while the latter changed more significantly; serum NGF, BDNF levels and MoCA scores increased (compared with before treatment), while the latter changed more significantly, with differences ($P<0.05$). There was no difference in the total incidence of adverse reactions between group A and group B ($P>0.05$). **Conclusion** Valproic acid combined with lamotrigine in the treatment of senile epilepsy have a significant effect, which can effectively improve cognitive function and psychological state, promote the recovery of neurological function, and have high safety.

Keywords: Epilepsy; Valproic Acid; Lamotrigine; Cognitive Function; Psychological State

老年癫痫是神经系统紊乱导致的脑部疾病,具有突发性、反复性,不同类型癫痫临床表现不一,主要包括肢体抽搐、嗅觉异常、口吐白沫等,若不进行有效干预,对患者身心健康造成严重困扰^[1-3]。现阶段,临床上尚未有特效药治疗老年癫痫,主要通过丙戊酸、拉莫三嗪等药物控制病情,其中丙戊酸抗癫痫作用得到普遍认可,但单纯使用丙戊酸整体效果不是特别理想。拉莫三嗪是钠离子通道阻滞剂,可稳定突触前膜,抑制神经元异常放电,缓解患者症状,常被用于癫痫的治疗^[4-5]。基于此,本研究旨在分析老年癫痫患者经丙戊酸联合拉莫三嗪治疗后认知功能、心理状态变化,现说明如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本次研究共纳入研究对象76例,均自中国人民解

放军联勤保障部队第九八九医院选取,于2021年7月至2023年7月完成选例,老年癫痫患者为此次研究对象,根据随机数字表法将其分为两组,其中A组(38例,丙戊酸治疗)、B组(38例,丙戊酸+拉莫三嗪治疗)。两组资料数据如下,A组年龄范围在65~77岁之间,(69.52 ± 2.17)岁为其平均年龄;男患者、女患者分别21例、17例;病程范围在1~3年之间,(2.15 ± 0.21)年为其平均病程;发作类型:简单部分发作、复杂部分发作、强直阵挛性发作分别为16例、12例、10例。B组年龄范围在65~76岁之间,(69.49 ± 2.15)岁为其平均年龄;男患者、女患者分别22例、16例;病程范围在1~4年之间,(2.17 ± 0.22)年为其平均病程;发作类型:简单部分发作、复杂部分发作、强直阵挛性发作分别为17例、12例、9例。整理上述一般资料,纳入统计学软件,计算可得 $P>0.05$,两组间没有明显差异,说明其并不对后续的组间比较

【第一作者】张艳丽,女,主治医师,研究方向:康复诊疗。E-mail: 18503973221@163.com

【通讯作者】王亚兵,女,主治医师,研究方向:全科等疾病诊疗。E-mail: 898513092@qq.com

及研究产生影响。诊断标准：将《2014年国际抗癫痫联盟癫痫新定义与议》^[6]中相关内容作为诊断依据。

纳入标准：与上述诊断标准相符，并经脑电图检查确诊；年龄≥63岁；听力、精神正常，可配合研究开展；颅内未发现结构性病变等。排除标准：存在颅脑手术史；合并颅内活动性病变；对本研究药物过敏等。本院医学伦理委员会审核批准本研究，患者和家属对本研究均知情同意。

1.2 方法 A组：口服丙戊酸钠片(规格：20 mg，国药准字H20093861)，厂家：湖南迪诺制药股份有限公司，剂量频次：1次/d，20 mg(kg·d)，每隔2周增加0.5 mg/kg，每日最大剂量控制在1000 mg以内。B组在丙戊酸钠片和A组一样，加用拉莫三嗪片(规格：25mg，国药准字H20050596)，厂家：三金集团湖南三金制药有限责任公司，剂量频次：初始剂量25 mg/d，1次/d，每隔2周增加50 mg/d，每日最大剂量控制在100 mg以内。两组均6个月治疗时间。

1.3 观察指标 (1)临床疗效。临床疗效^[6]评定：显效(治疗后，脑电图显示未见异常，癫痫发作次数减少幅度在75%以上)、有效(治疗后，脑电图显示有好转，癫痫发作次数减少幅度在50~75%)、无效(治疗后，脑电图显示未有变化，癫痫发作次数减少幅度<50%)，临床总有效=显效率+有效率。(2)在患者入院后接受治疗前和治疗后，在空腹状态下采集5 mL肘部静脉血，离心处理(10 min，3 000 r/min)得到血清，检测方法：酶联免疫吸附试验法，待测指标：神经元特异性烯醇化酶、神经生长因子、脑源性神经营养因子(英文简称分别为NSE、NGF、BDNF)。(3)在患者入院后接受治疗前和治疗后，利用蒙特利尔认知量表(MoCA)^[7]对

两组认知功能进行判定，最高30分，认知功能越好获得的分数则会越高；汉密尔顿焦虑量表(HAMA)^[8]对两组焦虑情绪进行判定：最高56分，汉密尔顿抑郁量表(HAMD)^[9]对两组抑郁情绪进行判定，最高52分，若焦虑、抑郁情况越厉害获得的分数则越高。(4)记录在治疗期间A组、B组不良反应发生情况(两组嗜睡、皮疹、恶心、呕吐)，并计算总发生率。

1.4 统计学方法 对各项指标进行深入分析，用到的软件是SPSS 26.0，计数资料(临床疗效、不良反应)、计量资料(血清NSE、NGF、BDNF、MoCA评分、HAMA评分、HAMD评分)分别采用[例(%)]、($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较予以 χ^2 、t检验， $P<0.05$ ，表明两组间数据存在着非常明显的差异，且具备统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 表1所示，治疗后，A、B两组总有效率进行比较，后者更高($P<0.05$)。

2.2 血清NSE、NGF、BDNF 表2所示，A组、B组治疗前、后血清NSE水平进行比较，均降低，组间比较，B组更低；血清NGF、BDNF水平比较，均升高，组间比较，B组更高，统计学差异显著($P<0.05$)。

2.3 MoCA评分、HAMA评分、HAMD评分 表3所示，A组、B组治疗前、后MoCA评分进行比较，均升高，组间比较，B组更高；HAMA评分、HAMD评分均降低，组间比较，B组均更低，统计学差异显著($P<0.05$)。

2.4 不良反应 表4所示，A、B组随访期间不良反应总发生率进行比较，无差异($P>0.05$)。

表1 两组临床疗效比较[例(%)]						
组别	例数	显效	有效	无效	总有效	
A组	38	19(50.00)	10(26.32)	9(23.68)	29(76.32)	
B组	38	28(73.68)	8(21.05)	2(5.26)	36(94.74)	
χ^2 值					5.208	
P值					0.022	

表2 两组血清NSE、NGF、BDNF水平比较							
组别	例数	NSE(μg/L)		NGF(pg/mL)		BDNF(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	38	13.10±1.35	9.25±1.13*	417.52±11.23	477.21±15.15*	96.94±8.12	126.85±10.24*
B组	38	12.96±1.37	7.12±1.10*	416.85±11.18	556.36±18.25*	97.12±8.15	185.89±12.26*
t值		0.449	8.326	0.261	20.571	0.096	22.784
P值		0.655	<0.001	0.795	<0.001	0.923	<0.001

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。

表3 两组MoCA评分、HAMA评分、HAMD评分比较(分)							
组别	例数	MoCA		HAMA		HAMD	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	38	16.84±1.27	20.16±2.24*	23.21±2.34	18.84±1.45*	22.12±2.15	15.61±1.28*
B组	38	16.62±1.31	24.54±2.45*	22.86±2.32	12.68±1.21*	21.96±2.13	10.32±1.15*
t值		0.743	8.133	0.655	21.107	0.326	18.951
P值		0.460	<0.001	0.515	<0.001	0.745	<0.001

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。

表4 两组不良反应比较[例(%)]

组别	例数	嗜睡	皮疹	恶心	呕吐	总发生
A组	38	1(2.63)	0(0.00)	1(2.63)	1(2.63)	3(7.89)
B组	38	1(2.63)	1(2.63)	2(5.26)	1(2.63)	5(13.16)
χ^2 值						0.140
P值						0.709

3 讨论

老年癫痫是神经科常见病，家族遗传、情绪波动、感染等多种因素均会在一定程度上增加该病的发生风险。丙戊酸对老年癫痫虽有一定疗效，但长时间使用药效不稳定，实际应用中存在局限性，需要寻找一种更加安全高效的方案以提高对老年癫痫的治疗效果^[10-11]。

分析本研究结果发现，治疗后，对比A、B两组总有效率，B组更高；A组、B组治疗后MoCA评分进行比较，B组更高；HAMA评分、HAMD评分比较，B组均更低，提示丙戊酸联合拉莫三嗪治疗老年癫痫效果显著，可有效改善认知功能和心理状态。分析原因可能为：拉莫三嗪能够有效稳定神经元膜电位，减少异常放电，缓解病情^[12-13]。同时丙戊酸是肝代谢抑制剂，拉莫三嗪和丙戊酸联合使用，可提高拉莫三嗪血药浓度，发挥协同作用，弥补单一用药的不足，增强抗癫痫效果，控制癫痫发作，使患者认知功能和不良心理状态得到有效改善^[14-15]。

分析本研究结果发现，A组、B组治疗后血清NSE水平进行比较，B组更低；血清NGF、BDNF水平比较，B组更高，提示丙戊酸联合拉莫三嗪治疗老年癫痫，可有效促进神经功能恢复。分析原因可能为，NSE是反映神经细胞受损情况的指标之一，神经元损伤时，NSE释放到细胞外进入血液，其水平越高则意味着患者癫痫病情越严重；NGF、BDNF是神经营养因子，能够维持神经系统正常功能和促进神经系统损伤修复，其水平在老年癫痫患者中呈低表达。拉莫三嗪能够稳定神经传导通路，改善脑部代谢，促进NGF、BDNF的合成分泌，抑制NSE的释放，促进神经元恢复，减轻神经功能损伤^[16-17]。此外，本研究结果显示，对比A、B组随访期间不良反应总发生率，差异不大，提示丙戊酸联合拉莫三嗪治疗老年癫痫不良反应虽有增加，但不会会病情造成明显影响，安全性良好。

综上，老年癫痫经丙戊酸联合拉莫三嗪治疗效果显著，可使认知功能和心理状态得到有效改善，促进神经功能恢复，同时安全性良好。但本研究存在取样地区单一、样本量较小等因素影响，部分结果可能存在一定偏差，后期需排除以上不足，并开展大样本多中心研究，以期研究结果更具说服力。

参考文献

[1] 连张旭, 来青伟, 胡朋, 等. 左乙拉西坦、拉莫三嗪、卡马西平治疗成人局灶性癫痫的疗效: 一项前瞻性研究[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41 (12): 2855-2861.

[2] 李胜开, 袁晓丹, 代海洋, 等. 多模态MRI在癫痫患者临床评估中的价值研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21 (2): 19-20, 37.

[3] 王平. 焦点解决团体心理辅导对癫痫患者自我认同感及心理韧性的影响分析[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28 (2): 28-29, 47.

[4] Ch á vez-Castillo CE, Medell ín-Garibay SE, Mil á n-Segovia RDC, et al. Dosing recommendations based on population pharmacokinetics of lamotrigine in mexican adult patients with epilepsy[J]. Pharm Sci, 2020, 109 (9): 2902-2908.

[5] 赵君. 小剂量丙戊酸联合拉莫三嗪治疗癫痫的疗效及安全性研究[J]. 山西医药杂志, 2020, 49 (5): 559-561.

[6] 秦兵, 吴逊, 徐纪文, 等. 2014年国际抗癫痫联盟癫痫新定义刍议[J]. 中华医学杂志, 2014, 94 (28): 2161-2164.

[7] 薛韬, 赵世刚, 曹志, 等. 托吡酯联合拉莫三嗪对癫痫患者认知功能和生活质量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20 (3): 515-518.

[8] 吴春芳, 朱百慧, 张悠然. 丙戊酸钠联合拉莫三嗪对癫痫患者焦虑、抑郁情绪的疗效[J]. 国际精神病学杂志, 2021, 48 (5): 847-850.

[9] 李燕楚, 王曼. 左乙拉西坦联合迷走神经刺激治疗老年癫痫合并抑郁患者的临床疗效及其对认知功能、炎症反应、神经递质的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (2): 120-123.

[10] 张晓旭, 陈子怡, 任瑞娜, 等. 癫痫患者丙戊酸与拉莫三嗪药代动力学相互作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37 (1): 66-69.

[11] 高唯一. 拉莫三嗪片联合左乙拉西坦片治疗癫痫部分性发作的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35 (23): 2999-3001, 3005.

[12] 庞雅文. 拉莫三嗪与丙戊酸钠联合治疗癫痫的效果分析[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7 (13): 47-49.

[13] Marson AG, Burnside G, Appleton R, et al. Lamotrigine versus levetiracetam or zonisamide for focal epilepsy and valproate versus levetiracetam for generalised and unclassified epilepsy: two SANAD II non-inferiority RCTs[J]. Health Technol Assess, 2021, 25 (75): 131-134.

[14] 章慧, 郑东, 方雅秀, 等. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫的疗效及对患者认知功能及外周血NSE、MBP的影响[J]. 海南医学, 2022, 33 (7): 872-874.

[15] 杨春梅, 陶黎. 丙戊酸联合拉莫三嗪治疗老年癫痫患者对认知功能及脑电图改善的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2022, 19 (2): 71-74.

[16] Kumar S, Goel RK. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and neurochemical investigations of lamotrigine-pentylentetrazole kindled mice to ascertain it as a reliable model for clinical drug-resistant epilepsy[J]. Animal Model Exp Med, 2020, 3 (3): 245-255.

[17] 陈劲松, 苏丰潇, 罗雅丽, 等. 拉莫三嗪联合托吡酯治疗癫痫患者的疗效及对血清S100B、TNF- α 、GFAP、NSE的影响[J]. 中国医师杂志, 2019, 21 (12): 1892-1894.

(收稿日期: 2024-05-25)
(校对编辑: 江丽华)