

本文引用:王艳,张晓鑫,杨清成. 丙戊酸钠和苯妥英钠联合治疗对难治性癫痫患者痫样放电及认知功能的影响[J]. 新乡医学院学报,2018,35(2):114-117. DOI:10.7683/xyxyxb.2018.02.008.

【临床研究】

丙戊酸钠和苯妥英钠联合治疗对难治性癫痫患者痫样放电及认知功能的影响

王 艳¹, 张晓鑫¹, 杨清成²

(1. 新乡医学院第三附属医院神经内二科,河南 新乡 453003;2. 安阳市人民医院神经内科,河南 安阳 455001)

摘要: **目的** 探讨丙戊酸钠和苯妥英钠联合治疗对难治性癫痫(RE)患者痫样放电及认知功能的影响。**方法** 选择2011年2月至2015年2月新乡医学院第三附属医院收治的213例RE患者为研究对象,根据治疗方法将患者分为苯妥英钠组、丙戊酸钠组和联合治疗组,每组71例。苯妥英钠组患者给予苯妥英钠治疗,丙戊酸钠组患者给予丙戊酸钠治疗,联合治疗组患者给予丙戊酸钠和苯妥英钠联合治疗;3组患者分别于治疗前及治疗6个月后进行脑电图检测及认知功能评分,并评定治疗效果,对3组患者脑电图改善情况、认知功能评分及临床疗效进行比较。**结果** 联合治疗组、苯妥英钠组和丙戊酸钠组患者治疗总有效率分别为80.28%(57/71)、60.56%(43/71)、59.15%(42/71),联合治疗组患者治疗总有效率显著高于苯妥英钠组和丙戊酸钠组($\chi^2=8.412, 9.596, P<0.05$),但苯妥英钠组与丙戊酸钠组患者治疗总有效率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.003, P>0.05$)。联合治疗组、苯妥英钠组和丙戊酸钠组患者脑电图总改善率分别为80.28%(57/71)、63.38%(45/71)、60.56%(43/71),联合治疗组患者脑电图总改善率显著高于苯妥英钠组和丙戊酸钠组($\chi^2=7.520, 8.412, P<0.05$),但苯妥英钠组与丙戊酸钠组患者脑电图总改善率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.070, P>0.05$)。治疗前3组患者总智商、语言智商、操作智商评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后3组患者总智商、语言智商、操作智商评分均显著高于治疗前($P<0.05$);治疗后,联合治疗组患者总智商、语言智商、操作智商评分均显著高于苯妥英钠组和丙戊酸钠组($P<0.05$),但苯妥英钠组与丙戊酸钠组患者总智商、语言智商、操作智商评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 苯妥英钠和丙戊酸钠联合治疗可有效控制RE患者痫样放电,改善认知功能,提高治疗效果。

关键词: 难治性癫痫;丙戊酸钠;苯妥英钠;痫样放电;认知功能

中图分类号: R742.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2018)02-0114-04

Effect of sodium valproate combined with phenytoin sodium on the epileptiform discharge and cognitive function in patients with refractory epilepsy

WANG Yan¹, ZHANG Xiao-xin¹, YANG Qing-cheng²

(1. Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China; 2. Department of Neurosurgery, the People's Hospital of Anyang City, Anyang 455001, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of sodium valproate combined with phenytoin sodium on the epileptiform discharge and cognitive function in patients with refractory epilepsy (RE). **Methods** A total of 213 patients with RE were selected from February 2011 to February 2015 in the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University. The patients were divided into phenytoin sodium group, sodium valproate group and combined treatment group according to the treatment methods, 71 cases in each group. The patients in the phenytoin sodium group were treated with phenytoin sodium, the patients in the sodium valproate group were treated with sodium valproate, and the patients in the combined treatment group were treated with phenytoin sodium and sodium valproate. The electroencephalogram and cognitive function score of the patients in the three groups were performed before treatment and six months after treatment, and the therapeutic effect was evaluated. The improvement of electroencephalogram, cognitive function score and clinical effect were compared among the three groups. **Results** The total effective rate in the combined treatment group, phenytoin sodium group and sodium valproate group was 80.28% (57/71), 60.56% (43/71) and 59.15% (42/71) respectively, the total effective rate in the combined treatment group was significantly higher than that in the phenytoin sodium group and sodium valproate group ($\chi^2=8.412, 9.596; P<0.05$), but there was no significant difference in the total effective rate between phenytoin sodium group and sodium valproate group ($\chi^2=$

DOI:10.7683/xyxyxb.2018.02.008

收稿日期:2017-07-03

作者简介:王 艳(1974-),女,河南原阳人,硕士,主治医师,研究方向:癫痫的诊断与治疗。

通信作者:杨清成(1964-),男,河南长垣人,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:脑血管病;E-mail:ay03728378@163.com。

0.003, $P>0.05$). The improvement rate of electroencephalogram in the combined treatment group, phenytoin sodium group and sodium valproate group was 80.28% (57/71), 63.38% (45/71) and 60.56% (43/71) respectively, the improvement rate of electroencephalogram in the combined treatment group was significantly higher than that in the phenytoin sodium group and sodium valproate group($\chi^2=7.520, 8.412; P<0.05$), but there was no significant difference in the improvement rate of electroencephalogram between phenytoin sodium group and sodium valproate group($\chi^2=0.070, P>0.05$). There was no significant difference in the scores of total intelligence quotient, language intelligence quotient and performance intelligence quotient in the three groups before treatment($P>0.05$). The scores of total intelligence quotient, language intelligence quotient and performance intelligence quotient after treatment were significantly higher than those before treatment in the three groups($P<0.05$). After treatment, the scores of total intelligence quotient, language intelligence quotient and performance intelligence quotient in the combined treatment group were significantly higher than those in the phenytoin sodium group and sodium valproate group($P>0.05$); but there was no significant difference in the scores of total intelligence quotient, language intelligence quotient and performance intelligence quotient between the phenytoin sodium group and sodium valproate group($P>0.05$).

Conclusion Phenytoin sodium combined with sodium valproate can effectively control the epileptiform discharge, improve the cognitive function and improve the therapeutic effect in RE patients.

Key words: refractory epilepsy; sodium valproate; phenytoin sodium; epileptiform discharge; cognitive function

癫痫是神经内科的常见疾病,其分类复杂,发病表现多样,临床诊断和治疗较为困难。难治性癫痫(refractory epilepsy, RE)有发病次数多、痫样放电多等特点,常规药物治疗效果不理想^[1]。RE的发病机制尚不完全清楚,很多治疗和研究均基于经验性的探索^[2]。研究显示,苯妥英钠联合丙戊酸钠治疗可有效控制RE患者的临床症状^[3]。本研究旨在观察丙戊酸钠和苯妥英钠联合治疗对RE患者痫样放电及认知功能的影响,为临床用药提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2011年2月至2015年2月新乡医学院第三附属医院神经内科收治的RE患者213例为研究对象,均符合2010年国际抗癫痫联盟制定的RE诊断标准^[3,4],且存在不同程度的脑电图异常。根据治疗方法将患者分为苯妥英钠组、丙戊酸钠组和联合治疗组,每组71例。苯妥英钠组:男38例,女33例;年龄20~49(44.48±5.39)岁;病程2~12(5.12±0.61)a;发作类型:精神运动性发作25例,强直痉挛性发作26例,失神发作20例。丙戊酸钠组:男36例,女35例;年龄21~48(45.11±5.17)岁;病程2~12(5.25±0.38)a;发作类型:精神运动性发作24例,强直痉挛性发作24例,失神发作23例。联合治疗组:男37例,女34例;年龄20~52(44.52±5.36)岁;病程2~13(5.25±0.54)a;发作类型:精神运动性发作27例,强直痉挛性发作25例,失神发作19例。3组患者的性别、年龄、病程及发作类型比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过医院伦理委员会批准,患者及其监护人均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 苯妥英钠组患者给予苯妥英钠片(上海信谊黄河制药有限公司,国药准字H31020130)治疗,开始时剂量100 mg,口服,每日2次,1~3周内增加至每日250~300 mg,分3次口服,每次最大剂量300 mg,每日最大剂量为500 mg。如发作频繁,第1天可给予12~15 mg·kg⁻¹,分2~3次口服;第2天开始给予100 mg或1.5~2.0 mg·kg⁻¹,口服,每日3次,直到调整至恰当剂量。丙戊酸钠组患者给予丙戊酸钠片(山东方明药业集团股份有限公司,国药准字H37022637)治疗,每日剂量为15 mg·kg⁻¹或600~1 200 mg,分2~3次口服。开始时每日5~10 mg·kg⁻¹,1周后递增,至能控制发作为止。当每日用量超过250 mg时应分次服用,以减少胃肠刺激,每日最大剂量不超过30 mg·kg⁻¹。联合治疗组患者给予苯妥英钠和丙戊酸钠联合治疗,苯妥英钠、丙戊酸钠的使用方法与苯妥英钠组和丙戊酸钠组相同。3组患者均连续治疗6个月。

1.3 观察指标

1.3.1 脑电图 3组患者分别于治疗前及治疗6个月后应用澳大利亚Compumedics Limited公司生产的E-Series EEG/PSG型多导睡眠生理脑电记录仪进行脑电图检测,以双耳为参照电极,选择双侧额区、中央区等记录电极,由2名技师统计痫样放电数目,计算放电指数,以放电指数减少率判断脑电图疗效,正常:无异常放电;改善:放电指数减少≥50%;无变化:放电指数减少<50%。正常率与改善率之和为总改善率。

1.3.2 认知功能评分 3组患者分别于治疗前及治疗6个月后采用中国修订的韦氏成人智力测验量

表进行总智商、语言智商和操作智商评分。量表包括言语测验和操作测验,言语测验包括知识、领悟、算术、相似性、数字广度及词汇等,操作测验包括数字符号、填图、木块图及图形拼排等,分值越高,认知行为越好。

1.3.3 疗效判定 3 组患者于治疗 6 个月后参照王莉^[5]拟定的疗效判断标准进行疗效评估。显效:癫痫发作频率减少 80% ~ 100%;有效:癫痫发作频率减少 60% ~ 79%;好转:癫痫发作频率减少 40% ~ 59%;无效:癫痫发作频率减少 <40%。显效率、有效率和好转率之和为总有效率。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两两比较采用 *t* 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者临床疗效比较 联合治疗组患者治疗后显效 12 例,有效 19 例,好转 26 例,无效 14 例,总有效率为 80.28% (57/71);苯妥英钠组患者治疗后显效 9 例,有效 18 例,好转 16 例,无效 28 例,总有效率为 60.56% (43/71);丙戊酸钠组患者治疗后显效 10 例,有效 16 例,好转 16 例,无效 29 例,总有效率为 59.15% (42/71);联合治疗组患者治疗总有效率显著高于苯妥英钠组和丙戊酸钠组 ($\chi^2 = 8.412, 9.596, P < 0.05$),但苯妥英钠组与丙戊酸钠组患者治疗总有效率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.003, P > 0.05$)。

2.2 3 组患者脑电图改善情况比较 联合治疗组患者脑电图正常 24 例,改善 33 例,无变化 14 例,总改善率为 80.28% (57/71);苯妥英钠组患者脑电图正常 20 例,改善 25 例,无变化 26 例,总改善率为 63.38% (45/71);丙戊酸钠组患者脑电图正常 21 例,改善 22 例,无变化 28 例,总改善率为 60.56% (43/71);联合治疗组患者脑电图总改善率显著高于苯妥英钠组和丙戊酸钠组 ($\chi^2 = 7.520, 8.412, P < 0.05$),但苯妥英钠组与丙戊酸钠组患者脑电图总改善率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.070, P > 0.05$)。

2.3 3 组患者认知功能评分比较 结果见表 1。治疗前 3 组患者总智商、语言智商、操作智商评分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后 3 组患者总智商、语言智商、操作智商评分均显著高于治疗前 ($P < 0.05$);治疗后联合治疗组患者总智商、语言智

商、操作智商评分均显著高于苯妥英钠组和丙戊酸钠组 ($P < 0.05$),但苯妥英钠组与丙戊酸钠组患者总智商、语言智商、操作智商评分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 3 组患者治疗前后认知功能评分比较

Tab. 1 Comparison of the score of cognitive function among the three groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	总智商	语言智商	操作智商
苯妥英钠组	71			
治疗前		74.62 ± 11.14	77.34 ± 3.72	78.12 ± 8.76
治疗后		93.75 ± 10.72 ^a	82.75 ± 9.84 ^a	97.64 ± 10.52 ^a
丙戊酸钠组	71			
治疗前		78.44 ± 10.85	76.17 ± 4.37	78.17 ± 6.81
治疗后		92.46 ± 10.81 ^a	103.51 ± 9.61 ^a	95.24 ± 10.37 ^a
联合治疗组	71			
治疗前		74.25 ± 11.12	76.57 ± 3.40	77.42 ± 8.96
治疗后		108.47 ± 12.52 ^{ab}	115.63 ± 11.74 ^{ab}	110.64 ± 11.12 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与苯妥英钠组和丙戊酸钠组比较^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

癫痫是一组致病机制不明、表现形式多样的神经系统综合征,不同类型的癫痫病变的神经元及信号通路不同,因此需要应用不同的药物进行治疗^[6]。RE 的发病率占癫痫患者的 20% ~ 30%,幼儿、青少年、中年人和老年人均可发病,发作形式包括精神运动性发作、强直痉挛性发作、失神发作等^[7]。RE 患者癫痫发作频繁,常规抗癫痫药物治疗效果欠佳^[8]。

苯妥英钠是一种广谱抗癫痫药,其适应证包括全身强直阵挛性发作、复杂部分性发作(精神运动性发作)、颞叶癫痫、单纯部分性发作(局限性发作)和癫痫持续状态,也适用于癫痫或其他原因导致的三叉神经痛、隐性营养不良性大疱性表皮松解、发作性舞蹈手足徐动症、发作性控制障碍(包括发怒、焦虑和失眠的兴奋过度等行为障碍)等。由于 RE 的发病机制复杂,应用广谱抗癫痫药苯妥英钠治疗 RE 虽然缺乏特异性,但也可获得一定的临床效果^[9]。丙戊酸钠对各种类型癫痫如小发作、肌阵挛性癫痫、局限性发作、大发作和混合型癫痫均有效,是一种特异性较高的抗癫痫药,其作用机制尚未完全阐明。丙戊酸钠能增加抑制性神经递质 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 的合成,并能减少 GABA 的降解,从而升高 GABA 水平,降低神经元兴奋性,抑制癫痫发作^[9]。动物实验证实,痫样放电可致认知功能障碍等相关神经生物学改变^[10]。苯妥

英钠作为一种传统经典的抗癫痫药,低剂量时主要是通过稳定神经细胞膜,阻止兴奋传递过程中钠离子通道开放,减少高频放电后突触易化而发挥抗癫痫作用^[11]。实验证明,丙戊酸钠有可能通过阻断受体抑制钠离子通道而影响神经细胞膜的兴奋性^[12]。本研究结果显示,联合治疗组患者治疗总有效率、脑电图总改善率显著高于苯妥英钠组和丙戊酸钠组,但苯妥英钠组与丙戊酸钠组患者治疗总有效率、脑电图总改善率比较差异无统计学意义;提示丙戊酸钠和苯妥英钠联合治疗可有效减少 RE 患者痫样放电,提高治疗效果。

RE 患者认知功能障碍的机制非常复杂,多种机制共同作用导致患者认知功能障碍的发生与发展^[13]。研究发现,癫痫发作会引起大鼠海马部位神经元变性,导致海马区出现神经元缺失,影响学习与记忆功能^[14]。有研究认为,癫痫患者认知功能障碍与 5-羟色胺、GABA 等神经递质异常密切相关^[15]。丙戊酸钠可增加神经递质 GABA 的合成,改善患者认知功能。本研究结果显示,3 组患者治疗后总智商、语言智商、操作智商评分均显著高于治疗前,治疗后联合治疗组患者总智商、语言智商、操作智商评分均显著高于苯妥英钠组和丙戊酸钠组;提示丙戊酸钠和苯妥英钠联合治疗可以更有效地改善 RE 患者的认知功能。

综上所述,苯妥英钠和丙戊酸钠联合治疗可有效减少 RE 患者痫样放电,改善认知功能,提高治疗效果。但是,RE 的治疗与康复是一个漫长的过程,本研究缺乏对远期疗效的评估,同时也未检测神经递质等生物化学指标,可能会对结论造成偏倚,有待于今后进一步研究。

参考文献:

[1] HALCXUK I, LIPA A, MITOSEK-SZEWCZYK K, *et al.* Evaluation of the effectiveness of add-on therapy with tiagabine and evaluation of cognitive functions after application of this therapy in patients with drug-resistant focal epilepsy: an observational study (GABI-EPI) [J]. *Wiad Lek*, 2015, 68 (4Pt2) : 680-689.

[2] 康丽霞,赵鑫,王家勤. 血丙戊酸钠水平对癫痫儿童红细胞及肝肾功能的影响[J]. 新乡医学院学报, 2017, 34 (7) : 590-591, 595.

[3] BERG A T, BERKOVIC S F, BRODIE M J, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009[J]. *Epilepsia*, 2010, 51 (4) : 678-685.

[4] 杨琳. 难治性癫痫的定义和治疗选择[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31 (12) : 887-890.

[5] 王莉. 左乙拉西坦在难治性癫痫患者治疗中的应用评价[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11 (5) : 75-76.

[6] 姚宝珍, 黄婷婷, 袁昊, 等. microRNA-34a 和 Notch1 信号通路在颞叶癫痫模型大鼠海马中的表达及作用机制[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32 (12) : 932-935.

[7] 肖曙芳, 李斌, 周琳, 等. 发热诱导的儿童难治性癫痫性脑病的救治及预后分析[J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23 (2) : 130-132.

[8] 沈文, 陈兰英, 谷婕, 等. 左乙拉西坦对难治性癫痫患者免疫功能及神经细胞因子的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42 (12) : 1456-1460.

[9] SHNGH E, PILLAI K K, MEHNDIRATTA M. Characterization of a lamotrigine-resistant kindled model of epilepsy in mice: evaluation of drug resistance mechanisms[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 115 (5) : 373-378.

[10] 王庆松, 杨世柏, 曹仁存, 等. 惊厥阈下电刺激诱发大鼠发作间痫样放电致认知功能障碍时相关神经生物学改变[J]. 中国临床康复, 2005, 32 (9) : 120-123.

[11] 苗露, 崔佳嵩, 王林, 等. 分析丙戊酸钠与苯妥英钠对癫痫全面性强直阵挛发作患者的疗效[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18 (5) : 112-113.

[12] HU X T, DONG Y, ZHANG X F, *et al.* Dopamine D2 receptor-activated Ca²⁺ signaling modulates voltage-sensitive sodium currents in rat nucleus accumbens neurons [J]. *J Neurophysiol*, 2005, 93 (3) : 1406-1417.

[13] 陈美丽, 白宇. 癫痫与认知功能关系的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18 (4) : 341-343.

[14] 徐志明, 杨佃旭, 金义超, 等. 耳甲腔电刺激对药物难治性癫痫大鼠发作及学习记忆影响的研究[J]. 立体定向和功能神经外科杂志, 2014, 27 (5) : 265-269.

[15] 杨怡. 5-羟色胺 1A 受体在颞叶癫痫中的作用及机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2013.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)