

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.23.015

免疫球蛋白联合抗癫痫药物治疗难治性癫痫临床研究*

胡明辉¹, 刘璐², 舞艳³

(1. 辽宁省铁岭市中心医院神经内科, 辽宁 铁岭 112000; 2. 辽宁省铁岭市妇婴医院新生儿科, 辽宁 铁岭 112000; 3. 辽宁省铁岭县中心医院妇产科, 辽宁 铁岭 112600)

摘要:目的 探讨免疫球蛋白联合抗癫痫药物治疗难治性癫痫(IE)的疗效,以及分析其对免疫球蛋白和T细胞亚群的影响。方法 选取辽宁省铁岭市中心医院2016年12月至2018年6月收治的IE患者123例,按随机数字表法分为对照组(61例)和研究组(62例)。两组患者均给予抗癫痫药物治疗,研究组患者联用免疫球蛋白,疗程均为3个月。结果 研究组临床总有效率为90.32%,显著高于对照组的77.05% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者的巴胺水平、5-羟色胺、去甲肾上腺素均高于治疗前 ($P < 0.05$),组间比较无显著差异 ($P > 0.05$);治疗后,研究组患者的IgG和IgA水平均高于治疗前,且研究组高于对照组 ($P < 0.05$),IgM水平治疗前后无显著差异 ($P > 0.05$);治疗后,两组患者的CD₃⁺, CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺均高于治疗前,CD₈⁺低于治疗前,且研究组上述指标改善情况均优于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,两组患者的个人情绪、担心发作、药物影响、感知功能、社会功能、健康水平及精神状态比较均高于治疗前,且研究组高于对照组 ($P < 0.05$);两组不良反应发生率无显著差异 ($\chi^2 = 1.992, P = 0.158$)。结论 免疫球蛋白联合抗癫痫药物治疗IE疗效确切,可减少癫痫发作次数,改善免疫球蛋白和T细胞亚群水平,提高机体免疫功能及神经递质水平,且安全性较高。

关键词:免疫球蛋白;抗癫痫药物;T细胞亚群;难治性癫痫;临床疗效

中图分类号:R969.4;R971+.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)23-0049-04

Clinical Study on Immunoglobulin Combined with Antiepileptic Drugs in the Treatment of Intractable Epilepsy

HU Minghui¹, LIU Lu², WU Yan³

(1. Department of Internal Medicine - Neurology, Tieling Central Hospital, Tieling, Liaoning, China 112000; 2. Department of Newborn Pediatrics, Tieling Maternal and Child Hospital, Tieling, Liaoning, China 112000; 3. Department of Gynecology and Obstetrics, Tieling County Central Hospital, Tieling, Liaoning, China 112600)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of immunoglobulin combined with antiepileptic drugs in the treatment of intractable epilepsy(IE) and its effect on immunoglobulin and T cell subsets. **Methods** Totally 123 patients with IE admitted to Tieling Central Hospital from December 2016 to June 2018 were selected and divided into the control group($n=61$) and the study group($n=62$) according to the random number table method. The patients in the two groups were treated with antiepileptic drugs, on this basis, the patients in the study group were treated with immunoglobulin. The course of treatment was 3 months. **Results** The total clinical effective rate of the study group was 90.32%, which was significantly higher than 77.05% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of dopamine, 5-hydroxytryptamine and noradrenaline in the two groups were higher than those before treatment ($P < 0.05$), but there was no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of IgG and IgA in the study group were higher than those before treatment, and those in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the level of IgM in the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). After treatment, the levels of CD₃⁺, CD₄⁺ and CD₄⁺/CD₈⁺ in the two groups were higher than those before treatment, while the level of CD₈⁺ in the two groups was lower than that before treatment, and the improvement of the above indexes in the study group was better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the individual mood, fear of seizures, drug effects, perception function, social function, health level and mental state of patients in the two groups were higher than those before treatment, and those in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2 = 1.992, P = 0.158$). **Conclusion** Immunoglobulin combined with antiepileptic drugs is effective in the treatment of IE, it can reduce the frequency of epileptic seizures and improve the levels of immunoglobulin and T cell subsets, and improve the immune function and neurotransmitter level of the body. It has high safety.

Key words: immunoglobulin; antiepileptic drugs; T cell subsets; intractable epilepsy; clinical efficacy

目前,治疗常采用药物治疗来控制癫痫发作,但有小部分患者对药物不敏感,病程迁延不愈,进一步发展为难治性癫痫(IE)^[1]。IE的发病机制较复杂且不明确,

用药方面也未达成共识,治疗较困难。癫痫患者受长期服用药物及自身疾病等多方面影响,体内的T淋巴细胞亚群及免疫球蛋白水平异常,出现细胞、体液免疫功能

*基金项目:辽宁省卫生和计划生育委员会科研课题[160103]。

第一作者:胡明辉,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为癫痫诊治,(电子信箱)mh198211@126.com。

紊乱、失衡现象^[2]。近年来,常用的新型抗癫痫药物有托吡酯、拉莫三嗪、丙戊酸钠、左乙拉西坦及奥卡西平等,但存在头昏、眼球震颤、嗜睡、乏力、腹泻、恶心、呕吐、共济失调、精神运动迟缓等不良反应。免疫球蛋白是一种人体免疫系统的重要组成部分,可有效排除外来抗原或与特异性抗体结合发挥免疫作用,静脉注射免疫球蛋白可改善IE患者的免疫功能,预后较佳^[3]。本研究中探讨了免疫球蛋白联合抗癫痫药物治疗IE的疗效,并分析了其对免疫球蛋白和T细胞亚群水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《神经病学》中难治性癫痫诊断标准^[4],并经头颅CT或MRI确诊;使用2种及以上抗癫痫药物且持续治疗2年以上仍无法控制发作;发作频率 ≥ 4 次/月;临床资料完整;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:其他颅内占位型病变;近期服用免疫抑制剂或激素;伴有心、肝、肾等严重器官病变;对本研究所用药物过敏;妊娠期或哺乳期;依从性差;恶性肿瘤;血液疾病。

病例选择与分组:选取铁岭市中心医院2016年12月至2018年6月收治的IE患者123例,按随机数字表法分为对照组(61例)和研究组(62例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	发作类型(例)		
				全面强直阵挛性发作	复杂部分发作	单纯部分发作
对照组($n=61$)	34/27	36.42 $\pm$ 7.29	3.35 $\pm$ 1.21	15	14	15
研究组($n=62$)	36/26	37.18 $\pm$ 7.46	3.69 $\pm$ 1.49	16	13	17
t/χ^2 值	0.068	0.126	1.388		0.089	
P 值	0.794	0.900	0.168		0.754	

1.2 方法

对照组患者给予常规抗癫痫药物治疗,口服托吡酯片(西安杨森制药有限公司,国药准字H20020557,规格为每片100mg),每次100mg,每日2次;丙戊酸钠片(仁和堂药业有限公司,国药准字H19983059,规格为每片0.2g)口服,每次0.2g,每日3次。研究组患者在对照组治疗基础上静脉注射免疫球蛋白(中科生物制药股份有限公司,国药准字S20023042,规格为每瓶300mg),300mg/d,5d为1个疗程。两组均治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

比较治疗前后神经递质水平变化,免疫球蛋白、T淋巴细胞亚群水平变化及生活质量。分别于治疗前后采集患者清晨空腹静脉血各5mL,置低温冰箱保存

待测,采用荧光分光光度计法检测血清多巴胺水平、5-羟色胺、去甲肾上腺素;采用免疫透射比浊法检测血浆免疫球蛋白(IgG, IgA, IgM)水平;采用Attune NxT型流式细胞仪检测外周血CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺水平,并计算CD4⁺/CD8⁺比值;所用试剂盒均购自北京晶美生物工程有限公司。采用癫痫患者生活质量-31(QOLIE-31)^[5]评价日常生活质量,包括个人情绪、担心发作、药物影响、感知功能、社会功能、健康水平及精神状态7个维度,每项100分,分值越高,患者的生活质量越好。比较两组治疗期间出现的头昏、眼球震颤、嗜睡、乏力、恶心、呕吐、共济失调、精神运动迟缓等不良反应。显效:癫痫发作次数减少不低于70%,临床症状基本、完全消失,体征改善显著;有效:癫痫发作次数减少为30%~70%,临床症状及体征有所改善;无效:癫痫发作次数减少未超过30%,临床症状、体征无变化^[4]。以前两者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据。计数资料以率(%)表示,行 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

结果见表2至表6。治疗期间,两组均未出现眼球震颤、共济失调、恶心、呕吐、精神运动迟缓等症状。对照组出现头昏、嗜睡各2例,乏力、腹泻各3例,不良反应发生率为16.39%(10/61);研究组出现头昏、嗜睡、乏力各1例,腹泻2例,不良反应发生率为8.06%(5/62)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=61$)	21(34.43)	26(42.62)	14(22.95)	47(77.05)
研究组($n=62$)	25(40.32)	31(50.00)	6(9.68)	56(90.32)*

注:与对照组相比, $\chi^2 = 3.979$,* $P = 0.046 < 0.05$ 。

表3 两组患者神经递质水平比较($\bar{X} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	5-羟色胺		去甲肾上腺素		多巴胺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=61$)	307.53 $\pm$ 43.27	474.45 $\pm$ 51.76*	63.14 $\pm$ 7.56	110.48 $\pm$ 13.40*	194.53 $\pm$ 31.27	291.30 $\pm$ 41.58*
研究组($n=62$)	311.46 $\pm$ 45.18	475.31 $\pm$ 52.43*	64.11 $\pm$ 7.32	113.41 $\pm$ 14.55*	192.41 $\pm$ 30.95	287.53 $\pm$ 42.57*
t 值	0.493	0.092	0.723	1.161	0.378	0.497
P 值	0.623	0.927	0.471	0.428	0.706	0.620

注:与本组治疗前相比,* $P < 0.05$ 。下表同。

表4 两组患者免疫球蛋白水平比较($\bar{X} \pm s$, g/L)

组别	IgG		IgA		IgM	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=61$)	5.46 $\pm$ 1.59	5.69 $\pm$ 1.32	0.54 $\pm$ 0.13	0.59 $\pm$ 0.17	1.45 $\pm$ 0.17	1.42 $\pm$ 0.21
研究组($n=62$)	5.38 $\pm$ 1.37	9.40 $\pm$ 1.21*	0.52 $\pm$ 0.28	1.21 $\pm$ 0.20*	1.48 $\pm$ 0.19	1.43 $\pm$ 0.20
t 值	0.299	16.253	0.507	18.510	0.922	0.270
P 值	0.756	0.000	0.613	0.019	0.358	0.787

表5 两组患者T淋巴细胞亚群水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=61)	59.17 ± 2.46	59.46 ± 2.97	29.31 ± 1.87	28.79 ± 1.53	29.46 ± 3.10	28.75 ± 3.02	1.01 ± 0.21	1.02 ± 0.27
研究组(n=62)	58.82 ± 2.03	63.49 ± 2.43*	29.65 ± 1.99	33.46 ± 1.68*	29.97 ± 3.18	23.15 ± 2.84*	1.05 ± 0.20	1.87 ± 0.32*
t值	0.861	8.242	0.976	16.111	0.900	10.596	1.082	15.909
P值	0.391	0.000	0.331	0.000	0.370	0.000	0.281	0.000

表6 两组患者日常生活质量比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	个人情绪		担心发作		药物影响		感知功能		社会功能		健康水平		精神状态	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=61)	44.31 ± 4.78	54.26 ± 5.13*	33.42 ± 3.16	46.57 ± 4.13*	44.32 ± 3.69	51.20 ± 4.18*	41.56 ± 4.32	52.41 ± 4.37*	43.85 ± 5.12	53.82 ± 4.18*	49.63 ± 4.81	55.96 ± 3.46*	46.39 ± 4.71	51.38 ± 4.98*
研究组(n=62)	45.22 ± 4.83	56.49 ± 5.26*	34.63 ± 3.71	49.38 ± 4.26*	43.71 ± 3.98	54.37 ± 4.51*	42.35 ± 4.52	56.45 ± 4.19*	43.98 ± 5.03	57.96 ± 4.37*	50.32 ± 4.73	58.21 ± 3.58*	45.83 ± 4.61	57.32 ± 4.65*
t值	1.050	2.380	1.946	3.713	0.881	4.041	0.991	5.234	0.142	5.368	0.802	3.543	1.202	6.839
P值	0.296	0.019	0.054	0.000	0.380	0.000	0.324	0.000	0.887	0.000	0.424	0.001	0.232	0.000

两组比较,无明显差异($\chi^2 = 1.992$, $P = 0.158$),症状均较轻微,均自行缓解,对研究结果无影响。

3 讨论

癫痫患者发病过程常伴有免疫系统调节紊乱,免疫细胞及T淋巴细胞亚群失衡现象,且癫痫长期反复发作,机体处于应激状态,出现内分泌系统异常^[6]。现阶段,治疗癫痫常采用抗癫痫药物治疗,但有一定的不良反应,且易破坏机体免疫系统,卢晓琴^[7]研究发现,免疫球蛋白可纠正抗癫痫药物造成的免疫失衡现象。

本研究结果显示,研究组临床总有效率高,表明免疫球蛋白联合抗癫痫药物治疗IE临床疗效显著,可改善患者临床症状及体征,减少癫痫发作频次及持续时间。推测原因可能为通过外源性补充免疫球蛋白,改善机体自身免疫功能,并诱导相关细胞因子及体液因子影响中枢神经系统的功能和脑电图,通过调节海马区Ⅲ-2R的表达,维持机体免疫与神经内分泌的平衡,致使癫痫患者免疫应答强度降低,症状减弱^[8]。托吡酯作为新型广谱抗癫痫药物,可选择性阻断电压依赖性钠通道,神经元重复放电减少;且抑制神经末梢兴奋性递质谷氨酸的释放,并阻断谷氨酸受体,且对癫痫海马区异常放电抑制^[9];丙戊酸钠与血浆蛋白迅速结合,较快吸收,发挥效应快,因此免疫球蛋白与抗癫痫药物结合,作用于人体免疫系统及神经系统共同发挥作用。两组患者治疗后的多巴胺水平、5-羟色胺、去甲肾上腺素均高于治疗前,两组各神经递质水平比较无明显差异,说明抗癫痫药物托吡酯与丙戊酸钠可以改善患者神经递质水平,免疫球蛋白对神经递质无明显作用,推测原因可能与托吡酯促进脑内5-羟色胺释放、大量氯离子内流,神经递质分泌增多有关;丙戊酸钠可快速穿透血脑屏障,减轻中枢神经细胞凋亡和炎症反应,保护脑神经,改善神经递质水平,这与闫丽敏等^[10]的托吡酯联合

丙戊酸钠治疗IE的神经递质变化相符。本研究结果显示,研究组的IgG和IgA水平高于对照组,IgM水平无变化,说明免疫球蛋白与抗癫痫药物合用,可改善免疫水平,提高IgG和IgA的表达,机体的免疫应答增强,并维持平衡,IgM无变化则注射免疫球蛋白不会干扰患者的免疫记忆,这可能与免疫球蛋白作用于中枢神经系统免疫细胞,保持免疫-神经-内分泌的平衡有关。本研究结果显示,治疗后,两组患者的CD₃⁺,CD₄⁺,CD₄⁺/CD₈⁺均高于治疗前,CD₈⁺低于治疗前,说明联合用药可纠正外周T淋巴细胞水平,改善免疫功能,降低癫痫发作,这可能是免疫球蛋白诱导细胞因子作用于中枢神经系统,降低脑内免疫强度,改善异常放电的脑细胞,减缓癫痫发作症状^[11]。本研究结果显示,治疗后,两组患者的日常生活质量均提高,且研究组高于对照组,说明联合用药通过对患者生理及心理等多方面的影响,可促进药物吸收,减少癫痫发作次数及症状,提高生活质量。可能与免疫球蛋白增强机体免疫功能,托吡酯发挥阻断海人藻酸电流的产生,神经元放电时间减短,同时丙戊酸钠减轻组织水肿及脑损伤程度,改善患者认知及神经功能有关,经联合用药可提高患者生活质量^[12]。两组不良反应发生率无明显差异,表明联合用药安全性良好,免疫球蛋白通过提高机体免疫力来降低抗癫痫药物带来的不良反应。同时,本研究未对远期疗效进行考察,后期需增加样本量和远期治疗予进一步研究。

综上所述,免疫球蛋白联合抗癫痫药物治疗IE疗效确切,可减少癫痫发作次数,改善免疫球蛋白和T细胞亚群水平,提高机体免疫功能及神经递质水平,不良反应轻微,安全性较高,并可改善患者的日常生活质量。

参考文献:

- [1] 张 华. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫部分性发作的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(12):