

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.20.026

拉考沙胺联合奥卡西平治疗癫痫临床评价*

王春霞¹, 许飞^{2△}

(1. 通用医疗三六三医院神经内科, 四川 成都 610041; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院神经内科, 四川 成都 610072)

摘要:目的 探讨拉考沙胺联合奥卡西平治疗癫痫的临床疗效及对患者脑损伤标志物水平的影响。方法 选取作者所在医院2019年6月至2021年6月收治的癫痫患者105例,根据治疗方案的不同分为观察组(53例)和对照组(52例)。两组患者均口服奥卡西平片,观察组患者加服拉考沙胺片。两组均连续治疗12周。结果 观察组总有效率为90.57%,显著高于对照组的75.00%($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者的癫痫发作频率、癫痫样放电次数、累及导联数均显著小于对照组;认知功能筛查量表中注意力、定向力、记忆力、思维流畅性、语言表达力等项目评分均显著高于对照组;血清微小RNA-146a、同型半胱氨酸、细胞间黏附分子-1水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(15.09%比9.62%, $P > 0.05$)。结论 拉考沙胺联合奥卡西平治疗癫痫,可改善患者癫痫发作的症状和频率及认知功能,降低脑损伤标志物水平。

关键词: 癫痫;奥卡西平;拉考沙胺;临床疗效;认知功能;脑损伤标志物

中图分类号:R969.4;R971+.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)20-0098-03

Clinical Evaluation of Lacosamide Combined with Oxcarbazepine in the Treatment of Epilepsy

WANG Chunxia¹, XU Fei²

(1. Department of Neurology, Genertec 363 Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. Department of Neurology, Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610072)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of lacosamide combined with oxcarbazepine in the treatment of epilepsy and its effect on the level of brain injury markers. **Methods** A total of 105 patients with epilepsy admitted to the authors' hospital from June 2019 to June 2021 were selected and divided into the observation group (53 cases) and the control group (52 cases) according to different treatment schemes. The patients in the two groups took Oxcarbazepine Tablets orally, on this basis, the patients in the observation group took Lacosamide Tablets. Both groups were continuously treated for 12 weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 90.57%, which was significantly higher than 75.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the frequency of seizures, the times of epileptiform discharges and the number of involved leads in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The scores of attention, orientation, memory, fluency of thinking and language expression in the Cognitive Ability Screening Scale (CASI) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum microRNA-146a (miR-146a), homocysteine (Hcy) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (15.09% vs. 9.62%, $P > 0.05$). **Conclusion** Lacosamide combined with oxcarbazepine in the treatment of epilepsy can improve the symptoms and frequency of epileptic seizures and the patients' cognitive function, and reduce the level of brain injury markers.

Key words: epilepsy; oxcarbazepine; lacosamide; clinical efficacy; cognitive function; brain injury marker

目前我国癫痫的总体发病率为2%~5%,且逐年递增,已成为神经科仅次于头痛的第二大常见病,且各年龄段均有发病的可能性^[1]。单药是治疗新诊断癫痫的“金标准”^[2]。奥卡西平是卡马西平的10-酮基结构类衍生物,通过对机体的苯二氮䓬、 γ -氨基丁酸、甘氨酸等多种神经通路的调节作用,并与相应神经位点相结合,进而发挥抗癫痫的作用,对于多种类型的原发性、继发性癫痫患者均有良好疗效。但长期单用对脑梗死继发性癫痫的治疗会出现疗效下降等问题^[3]。拉考沙胺为第3代抗癫痫药物,可选择性增强电压门控钠通道的慢失活,在多型癫痫的治疗中效果良好^[4]。为此,本研究

中探讨了奥卡西平联合拉考沙胺治疗癫痫的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《癫痫共患病筛查工具的中国专家共识》^[5]中的相关诊断标准并确诊;年龄18~65岁;对本研究拟用药物无禁忌证;初诊或其他抗癫痫药无效;自愿参与本研究。本研究经医院医学伦理学委员会批准,患者家属签署知情同意书。

排除标准:并发其他脑血管疾病;原发性认知功能障碍、精神疾病;基础资料不完整;入组本研究前已接受

*基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题[18PJ332]。

第一作者:王春霞,女,大学本科,主治医师,研究方向为神经内科学,(电子信箱)pa957tuleire@163.com。

△通信作者:许飞,女,硕士,主任医师,研究方向为神经病学、癫痫,(电子信箱)476627450@qq.com。

类似药物治疗;观察指标数据缺失;漏服或误服药物。

病例选择与分组:选取通用医疗三六三医院和四川省人民医院2019年6月至2021年6月收治的癫痫患者105例,根据治疗方案的不同分为观察组(53例)和对照组(52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

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别	年龄	病程	体质指数	癫痫类型(例)	
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,月)	($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	单纯性	复杂性
观察组($n=53$)	28/25	51.11 $\pm$ 9.93	19.18 $\pm$ 4.43	23.02 $\pm$ 2.76	31	22
对照组($n=52$)	27/25	50.12 $\pm$ 9.98	18.41 $\pm$ 4.98	22.77 $\pm$ 2.71	28	24
χ^2/t 值	0.312	0.876	1.098	0.845	0.982	
P 值	0.602	0.411	0.275	0.400	0.317	

1.2 方法

两组患者均予奥卡西平片(武汉人福药业有限公司,国药准字H20040192,规格为每片0.3g)口服,首周给药剂量为8~10mg/(kg·d),之后增至20~30mg/(kg·d),均每日分2次服药。观察组患者每日早晚加服拉考沙胺片(江西青峰药业有限公司,国药准字H20193022,规格为每片100mg),每次50mg,1周后增至每次100mg,频率不变。两组均以4周为1个疗程,连续治疗3个疗程。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)癫痫发作情况,采用数字化脑电图检测仪检测患者的癫痫发作频率、癫痫样放电次数、累及导联数(后两个指标限每秒放电不少于180次的癫痫)。2)认知功能评分,采用认知功能筛查量表(CASI)评估,该量表包括注意力、定向力、记忆力、思维流畅性、语言表达力等5项,每项满分10分,得分越高表明认知功能越好^[6]。3)脑损伤标志物水平,采集患者空腹静脉血约3mL,采用高速离心机3000r/min(离心半径5cm)离心15min,分离,得血清,采用酶标分析仪,以酶联免疫吸附法检测患者的血清微小RNA-146a(miR-146a)、血清同型半胱氨酸(HCY)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平,试剂盒均购自Abcam中国生物公司。

疗效判定^[7]:显效,治疗后癫痫症状显著减轻,发作

频率下降 $\geq 70\%$;有效,治疗后癫痫症状有一定改善,发作频率下降40%~70%;无效,治疗后癫痫症状和发作频率未显著改善。总有效=显效+有效。

安全性:记录患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 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。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=53$)	28(52.83)	20(37.74)	5(9.43)	48(90.57)
对照组($n=52$)	23(44.23)	16(30.77)	13(25.00)	39(75.00)
χ^2 值	4.477			
P 值	0.034			

表3 两组患者癫痫发作情况比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of epileptic seizures between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	癫痫发作频率(次/周)		癫痫样放电次数(次)		累及导联数(个)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=53$)	6.98 $\pm$ 1.91	2.82 $\pm$ 0.59 [*]	16.33 $\pm$ 3.23	6.83 $\pm$ 1.76 [*]	7.87 $\pm$ 2.09	3.13 $\pm$ 0.76 [*]
对照组($n=52$)	7.14 $\pm$ 1.94	3.71 $\pm$ 0.75 [*]	15.91 $\pm$ 3.19	8.21 $\pm$ 2.02 [*]	7.56 $\pm$ 2.02	4.02 $\pm$ 0.83 [*]
t 值	0.426	6.765	0.670	3.734	0.773	5.732
P 值	0.671	0.000	0.504	0.000	0.442	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4、表5同。

Note: Compared with those before treatment,* $P < 0.05$ (for Tab. 3-5).

表4 两组患者脑损伤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of brain injury markers levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	miR-146a(U/L)		HCY(μ mol/L)		ICAM-1(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=53$)	4.76 $\pm$ 1.01	1.81 $\pm$ 0.47 [*]	27.27 $\pm$ 4.34	14.65 $\pm$ 3.06 [*]	139.23 $\pm$ 14.06	59.31 $\pm$ 6.19 [*]
对照组($n=52$)	4.86 $\pm$ 1.06	2.68 $\pm$ 0.63 [*]	27.83 $\pm$ 4.18	19.01 $\pm$ 3.57 [*]	138.15 $\pm$ 15.95	65.23 $\pm$ 7.98 [*]
t 值	0.495	8.031	0.673	6.723	0.368	4.252
P 值	0.622	0.000	0.502	0.000	0.713	0.000

表5 两组患者认知功能评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 5 Comparison of cognitive function scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$,point)

组别	注意力		定向力		记忆力		思维流畅性		语言表达力	
	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
观察组($n=53$)	3.65 $\pm$ 0.87	8.19 $\pm$ 1.76 [*]	3.92 $\pm$ 0.89	8.37 $\pm$ 1.61 [*]	4.21 $\pm$ 0.84	8.44 $\pm$ 1.45 [*]	3.90 $\pm$ 0.81	8.59 $\pm$ 1.31 [*]	4.61 $\pm$ 0.82	8.65 $\pm$ 1.34 [*]
对照组($n=52$)	3.58 $\pm$ 0.82	7.32 $\pm$ 1.89 [*]	3.99 $\pm$ 0.88	7.43 $\pm$ 1.75 [*]	4.29 $\pm$ 0.81	7.58 $\pm$ 1.31 [*]	3.79 $\pm$ 0.83	7.43 $\pm$ 1.49 [*]	4.51 $\pm$ 0.80	7.51 $\pm$ 1.80 [*]
t 值	0.424	2.442	0.405	2.865	0.497	3.187	0.687	4.239	0.632	3.686
P 值	0.715	0.016	0.686	0.005	0.620	0.002	0.493	0.000	0.529	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%)]

组别	恶心呕吐	乏力	眩晕	肢体疼痛	心悸	合计
观察组	2(3.77)	2(3.77)	2(3.77)	1(1.89)	1(1.89)	8(15.09)
对照组	1(1.92)	1(1.92)	1(1.92)	1(1.92)	1(1.92)	5(9.62)
χ^2 值						0.726
P值						0.394

3 讨论

目前癫痫的发病机制尚未完全明确,现有报道认为,癫痫的发生主要与患者的脑内离子通道功能、神经递质传导和神经胶质细胞异常等密切相关,同时还有一定程度的脑钠泵衰竭,进而改变了神经元细胞膜的稳定性,导致神经元过度除极化而发生癫痫性放电^[8]。奥卡西平为二苯并氮革类抗癫痫药物,由卡马西平经结构改造得到,通过对钠离子通道的抑制,进一步抑制突触后神经元高频动作电位的放电,进而对癫痫发挥较好的疗效^[9]。癫痫的发病机制复杂,多种因素影响癫痫的发生和进展,单一用药存在疗效不足的问题,而联合多种作用机制的抗癫痫药物可发挥协同增效作用。

本研究中,观察组总有效率明显提升,表明拉考沙胺的辅助应用能进一步提高抗癫痫的疗效。这是因为拉考沙胺可选择性地增强电压门控钠通道,并增强慢性神经元去极化的慢失活而不影响生理静息状态下神经元的功能,能阻滞钠离子的电流,进而抑制癫痫放电过程中长时程高频放电,可进一步稳定过度兴奋的神经元细胞膜,控制癫痫放电而不影响正常生理功能,进而对癫痫发挥良好的疗效^[10]。另外,拉考沙胺还可与脑衰反应介导调控蛋白-2结合,进而提高对超兴奋性脑神经细胞膜的稳定性,抑制各神经的频繁异常放电。拉考沙胺从多种新作用机制和途径发挥良好的抗癫痫作用,并与奥卡西平联用达到协同增效的目的^[11]。因此观察组患者的癫痫发作频率、癫痫样放电次数、累及导联数均明显小于对照组,癫痫发作症状显也明显改善。

癫痫的发病过程是脑损伤的发生发展过程,伴有多种脑损伤标志物水平的改变。miR-146a、HCY、ICAM-1均为代表性的脑损伤标志物。miR-146a具有免疫调节作用,可影响巨噬细胞的增殖、分化过程,通过Toll样受体4(TLR4)信号通路调控炎症反应,在脑梗死继发癫痫中呈现高表达^[12]。HCY为脑血管疾病的重要损伤标志物,具有神经兴奋性毒性,通过刺激天门冬氨酸受体对神经元造成损伤,进而促进癫痫的进展,在癫痫患者中呈高表达。ICAM-1存在于神经细胞和神经内分泌细胞中,在正常生理状况下上述因子水平较低,当机体存在脑损伤或中枢神经系统受损时则会明

显升高。本研究中观察组患者治疗后的miR-146a、HCY、ICAM-1水平均明显低于对照组,表明拉考沙胺的辅助应用能进一步改善患者的脑损伤状态,有效减少异常神经元放电对脑部神经结构功能的损伤。观察组患者的脑损伤得以逆转修复,并逐步恢复正常的脑功能,由此使得患者的认知功能各项评分均有明显改善,从而恢复正常的社交活动功能。且观察组联合拉考沙胺治疗,不良反应未明显增加。

综上所述,拉考沙胺联合奥卡西平治疗癫痫,可改善患者癫痫的发作症状和频率及认知功能,降低脑损伤标志物水平。

参考文献

- [1] 李旭峰,孙美珍. 癫痫合并抑郁发病机制中神经递质改变的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(23): 90-93.
- [2] MISHRA CB, TIWARI M, SUPURAN CT. Progress in the development of human carbonic anhydrase inhibitors and their pharmacological applications: Where are we today? [J]. Medicinal Research Reviews, 2020, 40(6): 188-193.
- [3] 陈元璐,肖能,毛脩. 奥卡西平联合认知功能训练治疗癫痫效果及安全性分析[J]. 中国药业, 2020, 29(19): 75-77.
- [4] 罗道皇,陈超阳,周双,等. 拉考沙胺作为添加治疗对局灶性癫痫的长期疗效和安全性: Meta分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(22): 2911-2914.
- [5] 洪震,虞培敏,韩颖,等. 癫痫共患病筛查工具的中国专家共识[J]. 癫痫杂志, 2020, 26(2): 7-10.
- [6] 李欣璐,许虹,梁稀. 奥卡西平联合左乙拉西坦治疗成人颞叶癫痫患者认知功能障碍的疗效观察[J]. 中国药房, 2020, 31(13): 1628-1632.
- [7] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 189-191.
- [8] GLIMORE D, HARRIS L, LONGO A, et al. Health Status of Medicare-enrolled autistic older adults with and without co-occurring intellectual disability: An analysis of inpatient and institutional outpatient medical claims [J]. Autism, 2021, 25(1): 266-274.
- [9] 陈文贤,王雁,脱森. 抗癫痫药拉考沙胺的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(7): 397-401.
- [10] 渠蕊,陈旭勤,戴园园. 拉考沙胺和吡仑帕奈单药治疗癫痫的研究进展[J]. 癫痫杂志, 2019, 25(4): 5-8.
- [11] LEONARD H, JUNAID M, WONG K, et al. Exploring quality of life in individuals with a severe developmental and epileptic encephalopathy, CDKL5 Deficiency Disorder [J]. Epilepsy Res, 2021, 169: 106521.
- [12] 苗婕,孙美珍. 拉考沙胺治疗局灶性癫痫的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(23): 2825-2831.

(收稿日期: 2021-11-04)