

丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗脑卒中后癫痫的效果及对神经、认知功能、炎症因子的影响

贾真, 杨宇*, 廖志敏, 曹景莹, 廖亚碧 (广东医科大学附属医院老年医学中心, 广东湛江 524001)

摘要:目的 丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗脑卒中后癫痫(PSE)疗效及对神经、认知功能、炎症因子的影响。方法 94例PSE患者随机分为治疗组(49例)与对照组(45例),两组在常规对症治疗基础上,分别给予丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗或丙戊酸钠治疗6个月。比较两组疗效、神经、认知功能及血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、TNF- α 、IL-2、IL-6水平。结果 治疗组总有效率高于对照组($P<0.01$)。治疗后两组NIHSS评分、血清NSE及炎症因子水平均明显降低($P<0.01$),MMSE评分明显上升($P<0.01$),且以治疗组更为显著($P<0.01$)。结论 丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗PSE效果显著,可改善患者神经和认知功能,减轻炎症反应。

关键词: 脑卒中后癫痫; 丙戊酸钠; 左乙拉西坦

中图分类号: R742.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)04-0407-04

Clinical efficacy of sodium valproate and levetiracetam and their effect on neurological and cognitive function and serum inflammatory factors in post-stroke epilepsy

JIA Zhen, YANG Yu*, LIAO Zhi-min, CAO Jing-ying, LIAO Ya-bi (Department of Gerontology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: Objective To observe clinical efficacy of sodium valproate and levetiracetam and their effect on neurological and cognitive function and serum inflammatory factors in post-stroke epilepsy (PSE). Methods Ninety-four PSE patients were randomly treated with sodium valproate plus levetiracetam (treatment group, $n=49$) or single sodium valproate (control group, $n=45$) for 6 months based on conventional therapy. Clinical efficacy, neurological and cognitive function, and serum levels of neuron-specific enolase (NSE) and inflammatory factors (TNF- α , IL-2 and IL-6) were compared between 2 groups. Results The total effective rate of treatment group was better than that of control group ($P<0.01$). NIHSS score and serum levels of NSE and inflammatory factors were significantly reduced ($P<0.01$), while MMSE score increased ($P<0.01$) in both groups post-treatment, especially in treatment group ($P<0.01$). Conclusion Combined use of sodium valproate and levetiracetam is effective in PSE patients, which can improve the neurological and cognitive function and inflammation.

Key words: post-stroke epilepsy; sodium valproate; levetiracetam

癫痫在神经系统疾病中属于常见病、多发病,临床分为原发性和继发性两类,继发性癫痫又称卒中后癫痫(PSE)。据临床调查显示,年龄 >60 岁的癫痫患者中,PSE发病率约占40%以上^[1]。PSE易对患者脑组织造成损伤,损害其机体内多个脏器功能,给其家庭和社会带来经济负担,同时PSE患者常伴记忆、学习、行为等认知障碍,易对其正常生活造成负面影

响^[2]。目前临床治疗PSE以抗癫痫药物为主,但部分患者临床疗效欠佳,且传统抗癫痫药物不良反应较大,易加重对患者神经、认知功能的损害,影响其生活质量^[3]。丙戊酸钠、左乙拉西坦均为新型抗癫痫药物,对各类癫痫疾病均有较好的治疗效果,但两者合用治疗PSE的相关研究较少。本研究选取94例PSE患者进行临床研究,旨在探讨丙戊酸钠联合左乙拉西坦对其神经、认知功能及临床疗效的影响。

基金项目: 湛江市非资助科技攻关专题(No.2020B01135)

收稿日期: 2021-02-01; 修订日期: 2021-03-23

作者简介: 贾真(1981-),女,硕士,主治医师

通信作者: 杨宇(1978-),男,博士,主任医师

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选取2016年6月-2019年6月在广东医科大学附

属医院接受治疗的PSE患者94例。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[4]中“脑卒中”与《癫痫诊疗指南解读》^[5]中“癫痫”的相关诊断标准;(2)经影像学检查确诊为脑卒中,并有典型癫痫表现;(3)患者及其家属对本次研究知情同意并签定知情同意书,且经本院医学伦理委员审批通过。排除标准:(1)因颅脑手术、严重感染、肿瘤及脑外伤等所致的癫痫;(2)原发性癫痫或既往有癫痫病史;(3)存在严重心、肝、肾功能不全;(4)对本研究药物过敏;(5)有精神病史或意识功能障碍;(6)神经功能缺损评分(NHSS)>40分;(7)治疗依从性差或不耐受。按随机数字表法将94例患者分为治疗组(49例)与对照组(45例),其中治疗组男24例,女25例,年龄50~79岁,平均(65.62±7.94)岁;病程1~18个月,平均(5.80±1.15)个月,脑卒中类型:脑梗死37例,脑出血12例。对照组男22例,女23例,年龄51~80岁,平均(65.95±8.28)岁;病程1~18个月,平均(5.56±1.42)个月;脑卒中类型:脑梗死35例,脑出血10例。两组上述基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

两组均给予脑神经保护、降颅内压、降血压、降血脂、抗凝及改善微循环等治疗。对照组:在上述基础上给予丙戊酸钠治疗,口服丙戊酸钠缓释片(德巴金,杭州制药有限公司分装,生产批号0406099,规格:0.5 g×30片/瓶),服用方法:15~20 mg/kg,3次/d,连续治疗7 d;症状得到控制可维持此剂量,症状加重时将剂量调整为20~30 mg/kg,3次/d。治疗组:在对照组基础上加用左乙拉西坦治疗,口服左乙拉西坦片(厂家:UCB Pharma S.A.,进口注册证号:H20140642,规格:30片/盒)治疗,服用方法:0.25 g/次,2次/d,服用7 d后剂量增加至0.5 g/次,2次/d,若患者症状明显缓解可减少剂量至0.25 g/次,2次/d。两组患者均连续用药6个月后停止用药。

1.3 观察指标

(1)对两组患者治疗前后神经功能缺损情况采用NIHSS进行评估^[6],主要包括言语、意识、面瘫、手肌力及步行能力等8个方面,分值为0~45分,其中轻型0~15分,中型16~30分,重型31~45分;(2)对两组

患者治疗前后认知功能采用简易智能精神状态检查表(MMSE)^[7]进行评定,主要包括定向力、即刻记忆力、回忆能力、语言能力、注意力和计算力5个方面,分值为0~30分,分值≥27分为正常,分值<27分为认知功能障碍,其中轻度21~26分,中度10~20分,重度0~9分;(3)采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测治疗前后的血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)水平;(4)连续治疗6个月后,比较两组临床疗效。

1.4 疗效标准

参照PSE疗效判定标准^[8],完全控制:治疗期间患者无癫痫发作;显效:癫痫发作次数较治疗前降低≥75%;有效:癫痫发作次数降低50%~<75%;无效:癫痫发作次数降低<50%。

1.5 统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述,采用 t 检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验;有序分类资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NIHSS和MMSE评分

与治疗前比较,治疗后两组患者的NIHSS评分明显降低,MMSE评分明显上升($P<0.01$),以治疗组更为显著($P<0.01$),见表1。

表1 两组治疗前后NIHSS和MMSE评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

分组	<i>n</i>	NIHSS评分		MMSE评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	49	32.45±6.86	13.97±3.96 ^{ab}	17.82±2.43	27.75±2.15 ^{ab}
对照组	45	31.52±6.93	20.26±4.54 ^a	18.16±2.54	24.86±2.27 ^a

与同组治疗前比较:^a $P<0.01$;与对照组治疗后比较:^b $P<0.01$

2.2 血清NSE、炎症因子

与治疗前比较,治疗后两组患者的血清NSE、各炎症因子水平较治疗前明显降低($P<0.01$),且以治疗组更为显著($P<0.01$),见表2。

表2 两组治疗前后血清NSE、炎症因子比较

($\bar{x}\pm s$,μg/L)

分组	<i>n</i>	NSE		TNF- α		IL-2		IL-6	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	49	64.81±8.21	35.70±4.26 ^{ab}	68.54±8.03	33.25±4.36 ^{ab}	88.58±10.35	50.50±4.32 ^{ab}	48.24±4.50	25.92±2.30 ^{ab}
对照组	45	63.99±7.56	40.23±3.54 ^a	68.50±6.57	41.25±4.70 ^a	90.01±9.29	58.87±6.29 ^a	47.99±5.04	32.56±4.18 ^a

与同组治疗前比较:^a $P<0.01$;与对照组治疗后比较:^b $P<0.01$

2.3 临床疗效

治疗组的临床总有效率高于对照组(91.8% vs 71.1%, $P<0.01$),见表3。

表3 两组患者临床疗效比较 例(%)

分 组	n	完全控制	显效	有效	无效	总有效
治疗组	49	20(40.8)	15(30.6)	10(20.4)	4(8.2)	45(91.8)
对照组	45	7(15.6)	19(42.2)	6(13.3)	13(28.9)	32(71.1)

两组比较: $Hc=7.254$, $P<0.01$

3 讨论

目前临床对于PSE发病机制尚未明确,大多数学者认为该病可能因脑部神经元细胞缺血或出血性坏死,致大量神经递质和钙离子流出细胞外,引起神经元变性,增强细胞兴奋性并同步放电,诱发癫痫发作^[9]。因癫痫发作可致脑神经元坏死,而神经元坏死情况下又可诱发癫痫发作,两者相互作用,因此临床需及时采取有效措施治疗PSE,以避免影响患者正常生活和生命安全^[10]。

PSE患者发作期间常伴有高碳酸血症、低氧血症等,可降低颞叶皮质脑组织代谢率,进而引起癫痫样放电,引起一定的认知功能障碍^[11]。目前临床治疗PSE主要以抗癫痫药物为主。其中丙戊酸钠通过降低氨基丁酸水平,增加突触间传递,并抑制氨基丁酸转氨酶活性,从而降低神经元放电,发挥对神经元的保护作用^[12]。而左乙拉西坦通过依赖触囊泡蛋白2A,在神经细胞膜上的调制效应,减少对脑部组织神经元的损伤,增强脑部组织的认知功能^[13]。本研究结果显示,与治疗前比较,治疗后两组患者的NIHSS评分明显降低,MMSE评分明显上升($P<0.01$),以治疗组更为显著($P<0.01$)。结果表明,两者联合治疗PSE患者,可明显缓解其神经功能损伤程度,促进其认知功能改善。

据Jungehulsing等^[14]研究报道,大部分癫痫患者存在免疫功能低下,癫痫发作时巨噬细胞在谷氨酸神经细胞毒性作用下释放自由基,从而破坏血脑屏障,使体内进入大量神经递质NSE和炎症因子,且脑部炎症反应会随着NSE水平和炎症因子的增加而增加,以此认为监测炎症因子及血清NSE水平有助于评价癫痫的症状和预后^[15]。丙戊酸钠是一种新型广谱抗癫痫药物,可增加脑组织内抑制性神经递质-氨基丁酸水平,对神经元异常放电具有抑制作用,从而保护有效神经元,同时防止钙离子内流,促进神经元细胞膜稳定,达到降低癫痫发作的效果^[16]。左乙拉西坦为一种新型抗癫痫药物,通过与SV2A亚基结

合,抑制神经元放电和神经元突触前神经递质和氨基丁酸释放,并能阻止突触前神经地址与突触前膜蛋白的结合,从而控制癫痫发作^[17]。两者联合应用可明显改善患者的神经元损伤和机体炎症反应^[18]。本研究结果显示,治疗组患者经两种药物联合治疗后,其血清NSE与炎症因子TNF- α 、IL-2、IL-6水平显著降低,治疗组总有效率高于对照组。结果表明,丙戊酸钠与左乙拉西坦联合治疗PSE可有效减少神经元损伤和机体炎症反应,临床疗效显著。

综上所述,丙戊酸钠与左乙拉西坦治疗PSE可充分发挥对神经元的保护作用,减少患者神经功能损伤及炎症反应,提高认知功能,疗效显著,可作为临床治疗PSE的常用方案。

参考文献:

- [1] 李俊毅. 丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗脑卒中后癫痫的临床探讨[J]. 中国医药导报, 2018, 15(26):115-118.
- [2] 齐智慧, 李东晓. 依达拉奉联合丙戊酸钠对脑卒中后继发癫痫患者的临床疗效、神经元特异性烯醇化酶、炎症因子及不良反应的研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46(2):150-153.
- [3] 高小林, 黄丹, 陈晓丽, 等. 通天口服液联合丙戊酸钠治疗癫痫的疗效及脑电图变化分析[J]. 四川中医, 2018, 36(12):117-119.
- [4] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4):246-257.
- [5] 丁晶, 汪昕. 癫痫诊疗指南解读[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(2):142-144.
- [6] RAGONA F, CASTELLOTTI B, SALIS B, et al. Alternating hemiplegia and epilepsy partialis continua: A new phenotype for a novel compound TBC1D24 mutation[J]. Szure, 2017, 47(1):71-73.
- [7] 周小炫, 谢敏, 陶静, 等. 简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(6):694-696.
- [8] 陈静. 丙戊酸钠联合平痫颗粒与卡马西平联合恩必普治疗脑卒中后癫痫的临床疗效、对患者认知功能的改善及安全性对比[J]. 中华临床医师杂志, 2016, 10(4):10-11.
- [9] ARNTZ R, RUTTENJACOBS L, MAAIJWEE N, et al. Post-stroke epilepsy in young adults: A long-term follow-up study [J]. Plos One, 2013, 8(2):10-11.
- [10] 贾丽娟, 陈鹏, 鱼丽萍, 等. 脑卒中后癫痫应用丙戊酸钠与乙拉西坦联合治疗的临床疗效分析[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(6):8-11.
- [11] 黄丹, 黄影柳, 张和妹. 左乙拉西坦联合高压氧对脑卒中后癫痫患者血清Hcy、NSE水平变化及生活质量的影响[J]. 广东医学, 2018, 39(16):2523-2527.
- [12] 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.
- [13] 邹蓉, 戴永萍, 赵合庆. 抗癫痫药物对卒中后癫痫患者血清

- 同型半胱氨酸、叶酸、B族维生素水平的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2017, 30(2):93-97.
- [14] JUNGEHULSING G J, HEUSCHMANN P U, HOLTkamp M, et al. Incidence and predictors of post-stroke epilepsy[J]. Acta Neurol Scand, 2013, 127(6):427-430.
- [15] 于奇. 醒脑静联合丙戊酸钠、左乙拉西坦对老年脑卒中后癫痫患者脑电图表现及预后的影响分析[J]. 医学临床研究, 2018, 35(5):856-859.
- [16] 闫丽敏, 代鸣明. 托吡酯联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫的临床疗效及其对炎症反应和神经递质的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(2):108-110.
- [17] 周莎莎, 龙治华, 王载忠. 奥卡西平联合左乙拉西坦治疗对癫痫患儿脑电图及血清S-100 β 蛋白、胶质纤维酸性蛋白水平的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(14):1099-1101.
- [18] 王玲娇, 周春华, 王建欣. HPLC-MS/MS法同时测定脑卒中后癫痫患者血浆中丙戊酸钠和左乙拉西坦的浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19):2395-2398, 2425.

多囊卵巢综合征患者不良妊娠结局的影响因素分析

梁锦辉, 庞燕 (广东省农垦中心医院妇产科, 广东湛江 524000)

摘要: 目的 分析多囊卵巢综合征(PCOS)患者不良妊娠结局的影响因素。方法 43例PCOS患者(观察组)分为观察1组(无不良妊娠结局, 28例)和观察2组(有不良妊娠结局, 15例), 43例正常孕妇为对照组。比较观察组和对照组身体质量指数(BMI)、睾酮、黄体生成素、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病等指标;采用多因素Logistic回归分析PCOS患者不良妊娠结局的影响因素。结果 观察组BMI、睾酮、黄体生成素、妊娠期高血压、糖尿病发生率均高于对照组($P<0.01$ 或 0.05);PCOS患者不良妊娠结局的独立危险因素有BMI ≥ 25 kg/m²、腰臀比 ≥ 0.80 、睾酮 ≥ 45 μ g/L、妊娠期糖尿病。结论 BMI过高、腰臀比过大、睾酮水平升高、妊娠期糖尿病可对PCOS患者妊娠结局产生不良影响。

关键词: 不良妊娠结局; 多囊卵巢综合征; 影响因素

中图分类号: R711

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)04-0410-03

Influencing factors of adverse pregnancy outcomes in polycystic ovary syndrome

LIANG Jin-hui, PANG Yan (Department of Obstetrics and Gynecology, Guangdong Provincial Agricultural Reclamation Central Hospital, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: Objective To analyze the influencing factors of adverse pregnancy outcomes (APOs) in polycystic ovary syndrome (PCOS). Methods Forty-three PCOS patients were divided into observation group 1 (absent APOs, $n=28$) and observation group 2 (existing APOs, $n=15$), and 43 normal pregnant women served as control group. Body mass index (BMI), testosterone, luteinizing hormone, and gestational hypertension and diabetes mellitus were compared between two groups. The influencing factors of APOs in PCOS patients were analyzed using multivariate logistic regression analysis. Results BMI, serum levels of testosterone and luteinizing hormone, and gestational hypertension and diabetes were higher in observation group than in control group ($P<0.01$ or 0.05). The independent risk factors for APOs included BMI ≥ 25 kg/m², waist-hip ratio ≥ 0.80 , testosterone ≥ 45 μ g/L, and gestational diabetes in PCOS patients. Conclusion Abnormal BMI and waist-hip ratio, hypertestosteronemia, and gestational diabetes may have adverse effects on pregnancy outcomes in PCOS patients.

Key words: adverse pregnancy outcome; polycystic ovary syndrome; influencing factors

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种发病群体多为育龄女性,其发病率占育龄妇女的5%~10%^[1],胰岛素抵抗、高胰岛素血症及性激素分泌变化是该病较为常见的病理因素^[2],早期诊治不当易影响其代谢状态、生殖健康以及内分泌水平,且会增加其自然流产的发生

几率,严重影响育龄期妇女的生活质量^[3]。研究发现PCOS患者各种妊娠合并症(如子痫前期、妊娠期糖尿病、过期妊娠、早产、胎粪吸入以及新生儿急危重症等)发生率增高。因此PCOS与不良妊娠结局密切相关,对其产科结局及其相关影响因素的研究,显得尤为重要。为此,本文就我科近年收治的PCOS患者孕早期不良妊娠结局的影响因素作一分析。

收稿日期: 2019-11-25; 修订日期: 2020-03-12

作者简介: 梁锦辉(1980-),男,本科,主治医师