

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.03.002  
文章编号: 1005-8982 (2024) 03-0008-05

脑卒中专题·论著

## 奥拉西坦联合丙戊酸镁对老年脑卒中后癫痫的治疗效果及氧化应激反应的作用研究\*

刘鹏<sup>1</sup>, 文立杨<sup>1</sup>, 高国杰<sup>2</sup>, 李航<sup>2</sup>, 毛森林<sup>3</sup>

(1. 黑龙江中医药大学附属第一医院 针灸六科, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 3. 哈尔滨医科大学附属第二医院 神经内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

**摘要: 目的** 探究奥拉西坦联合丙戊酸镁对老年脑卒中后癫痫的治疗效果及氧化应激反应的作用。**方法** 选取2021年8月—2022年9月黑龙江中医药大学附属第一医院收治的92例老年脑卒中后癫痫患者, 随机分为研究组与对照组, 每组46例。对照组口服丙戊酸镁缓释片治疗, 研究组在对照组基础联合奥拉西坦治疗, 维持治疗3个月。比较两组患者治疗前后癫痫发作频率、单次癫痫发作持续时间、日常活动能力、认知水平、氧化应激反应、药物毒性及随访6个月的复发结局。**结果** 治疗前后研究组癫痫发作频率差值、单次癫痫发作持续时间差值、日常活动能力评分差值、韦氏智力量表中国修订版评分差值、血清超氧化物歧化酶差值、血清脂质过氧化物差值均高于对照组( $P < 0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。研究组6个月的复发率低于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 奥拉西坦联合丙戊酸镁治疗老年脑卒中后癫痫, 有助于提升抗癫痫效果, 改善患者认知功能, 减轻氧化应激损伤, 且安全性良好。

**关键词:** 脑卒中; 癫痫; 奥拉西坦; 丙戊酸镁; 氧化应激

**中图分类号:** R742.1

**文献标识码:** A

## Therapeutic effect of oxiracetam combined with valproate magnesium on senile epilepsy after stroke and analysis of oxidative stress response\*

Liu Peng<sup>1</sup>, Wen Li-yang<sup>1</sup>, Gao Guo-jie<sup>2</sup>, Li Hang<sup>2</sup>, Mao Sen-lin<sup>3</sup>

(1. Department of Acupuncture and Moxibustion, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 3. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

**Abstract: Objective** To explore the therapeutic effect of oxcarbazepine combined with magnesium valproate on post-stroke epilepsy in the elderly and its impact on oxidative stress. **Methods** A total of 92 elderly patients with post-stroke epilepsy admitted to the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine from August 2021 to September 2022 were randomly divided into a study group and a control group, with 46 patients in each group. The control group was treated with oral sustained-release magnesium valproate, while the study group received oxcarbazepine in addition to the treatment in the control group. The treatment was maintained for 3 months. The frequency of seizures, duration of individual seizures, daily activity ability, cognitive level,

收稿日期: 2023-08-29

\* 基金项目: 黑龙江省自然科学基金(No: LH2020H009)

[通信作者] 毛森林, E-mail: mygoodmail001@126.com; Tel: 13796670538

oxidative stress response, drug toxicity, and recurrence outcomes were compared between the two groups before and after treatment and at a 6-month follow-up. **Results** The differences in seizure frequency, duration of individual seizures, daily activity ability scores, Chinese Revised Wechsler Intelligence Scale scores, serum superoxide dismutase, and serum lipid peroxide between the two groups before and after treatment were higher in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). The recurrence rate in the study group at 6 months was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Oxcarbazepine combined with magnesium valproate in the treatment of post-stroke epilepsy in the elderly helps improve the anti-epileptic effect, enhance cognitive function, alleviate oxidative stress damage, and is safe.

**Keywords:** stroke; epilepsy; olaxitam; valproate magnesium; oxidative stress

脑卒中后癫痫是患者在脑卒中后发展的癫痫症状。脑卒中患者因脑血管突发疾病,导致脑部供血不足或脑部出血,造成脑细胞及脑组织出现缺血性及应激性损伤,引起脑神经元过度放电或不同步放电,诱发癫痫<sup>[1-2]</sup>。脑卒中后癫痫频繁发作不仅加重脑组织损伤,导致认知障碍、意识丧失等神经功能障碍,而且疾病交替极易引起患者的精神和心理问题,是导致脑卒中后抑郁、致残、致死的主因<sup>[3-4]</sup>。目前,药物保守治疗是《国际抗癫痫联盟癫痫发作类型新分类(2017)》<sup>[5]</sup>中推荐的首选方案<sup>[5]</sup>。丙戊酸镁是临床常用的一类苯巴比妥类广谱抗癫痫药,同时是新诊断特发性全面性癫痫的一线用药,在肌痉挛发作、全身强直阵挛发作及失神发作中疗效良好<sup>[6]</sup>。王娜等<sup>[7]</sup>研究表明,丙戊酸镁应用于癫痫患者的治疗,有助于降低患者的阳性与阴性症状量表评分,减轻神经功能损伤。奥拉西坦是吡拉西坦的类似物,对改善老年性痴呆和记忆障碍具有一定的疗效<sup>[8]</sup>。张光宇等<sup>[9]</sup>研究报道,应用奥拉西坦治疗脑卒中可有效改善患者的认知功能障碍。但目前上述2种药物联合治疗老年脑卒中后癫痫的研究报道有限。本研究探讨奥拉西坦联合丙戊酸镁对老年脑卒中后癫痫的治疗效果及对氧化应激反应的作用,旨在为提高老年脑卒中后癫痫的整体疗效提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 基本资料

本研究采用前瞻性、随机、对照、单中心临床研究设计。选取2021年8月—2022年9月黑龙江中医药大学附属第一医院收治的92例老年脑卒中后癫痫患者。纳入标准:①脑卒中诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》<sup>[10]</sup>的诊断标准;

②癫痫参考《国际抗癫痫联盟癫痫发作类型新分类(2017)》<sup>[5]</sup>中癫痫的临床诊断;③年龄 $\geq 60$ 岁;④脑卒中发病前无狂躁、痉挛或癫痫发作史;⑤入院时体征稳定,无癫痫症状;⑥患者及其家属均对研究知情并签署知情同意书。排除标准:①颅脑外伤、颜面外伤;②脑卒中后失语、意识障碍;③精神病史;④颅内手术史(脑卒中取栓术除外);⑤肝功能、肾功能严重损伤;⑥对研究药物或成分过敏;⑦合并严重消化系统疾病,无法口服给药。本研究经医院医学伦理委员会审批通过。

### 1.2 药品与试剂

丙戊酸镁缓释片(规格:0.25 g,批准文号:国药准字H20030537,湖南省湘中制药有限公司),奥拉西坦胶囊(规格0.4 g,批准文号:国药准字H20031033,石家庄石药集团欧意药业有限公司)。血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化脂质(lipid peroxidation, LPO)试剂盒均购自美国R&D Systems公司。

### 1.3 分组及治疗方法

将92例老年脑卒中后癫痫患者随机分为对照组与研究组,每组46例。对照组口服丙戊酸镁缓释片治疗,0.25 g/次,2次/d;研究组在对照组基础上联合奥拉西坦治疗,口服奥拉西坦胶囊0.8 g/次,3次/d。两组均维持治疗3个月。

### 1.4 观察指标及疗效判定

**1.4.1 疗效判定** 以癫痫发作频率和单次癫痫发作持续时间为主要疗效评价标准。记录患者治疗前3个月与治疗后3个月的癫痫发作频率及单次癫痫发作持续时间(多次发作取均值)。

**1.4.2 心理社会功能评价** 采用日常活动能力评分(activities of daily living, ADL)<sup>[11]</sup>和韦氏智力量表中国修订版(Wechsler adult intelligence scale-revised

in china, WAIS-RC)<sup>[12]</sup>分别评估患者治疗前与治疗  
后 3 个月的日常活动能力及认知功能。ADL 包括穿  
衣、洗澡等 7 项,满分 100 分,分值越高表示日常生  
活功能越独立;WAIS-RC 包括语言能力、意象回路  
等 4 个维度,总分 70~130 分,分值越高表示认知功  
能越好。

**1.4.3 氧化应激指标评价** 治疗前及治疗后 3 个月  
分别采集患者空腹肘静脉血 3 mL,3 500 r/min 离心  
12 min(离心半径 13.5 cm),取上清液,采用酶联免疫  
吸附试验检测 SOD 和 LPO 水平,操作方法参考试剂  
盒说明书且检测过程由同一医师完成。

**1.4.4 药物毒性评价** 监测患者治疗期间的药物  
不良反应,包括消化道反应(恶心、呕吐、缺乏食欲  
等)、神经肌肉毒性(乏力、嗜睡、头晕等)、肝损伤  
(天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、碱  
性磷酸酶、胆红素等表达异常)。

**1.4.5 疗效稳定性评价** 治疗 3 个月后,通过电  
话随访的方式跟踪随访 6 个月,记录患者癫痫复发  
结局。

## 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料  
以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用  $t$  检验;计数资  
料以构成比或率(%)表示,比较用  $\chi^2$  检验; $P < 0.05$   
为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

两组患者性别、年龄、中风类型(脑梗死、脑出  
血)、癫痫类型(全身性强直阵挛性癫痫、复发性癫  
痫、简单癫痫)比较,经  $\chi^2$  或  $t$  检验,差异均无统计学  
意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较 ( $n=46$ )

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	中风类型 例(%)		癫痫类型 例(%)		
			脑梗死	脑出血	全身性强直阵挛性癫痫	复发性癫痫	简单癫痫
研究组	29/17	70.34 $\pm$ 2.69	37(80.43)	9(19.57)	18(39.13)	17(36.96)	11(23.91)
对照组	26/20	69.81 $\pm$ 3.15	41(89.13)	5(10.87)	20(43.48)	16(34.78)	10(21.74)
$\chi^2/t$ 值	0.306	0.868	1.348		0.183		
$P$ 值	0.580	0.388	0.246		0.912		

### 2.2 两组患者治疗前后癫痫发作频率和单次癫痫 发作持续时间比较

两组患者治疗前后癫痫发作频率的差值、单次  
癫痫发作持续时间的差值比较,经  $t$  检验,差异均有  
统计学意义( $P < 0.05$ );研究组均高于对照组。  
见表 2。

### 2.3 两组患者治疗前后心理社会功能评价比较

两组患者治疗前后 ADL 评分的差值、WAIS-RC

表 2 两组患者治疗前后癫痫发作频率差值、单次癫痫发作  
持续时间差值比较 ( $n=46, \bar{x} \pm s$ )

组别	癫痫发作频率差值/ (次/月)	单次癫痫发作持续时间差值/ (min/次)
研究组	1.73 $\pm$ 0.39	2.03 $\pm$ 0.41
对照组	1.16 $\pm$ 0.32	1.21 $\pm$ 0.35
$t$ 值	7.663	10.316
$P$ 值	0.001	0.001

评分的差值比较,经  $t$  检验,差异均有统计学意义  
( $P < 0.05$ );研究组均高于对照组。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 ADL 评分差值、WAIS-RC 评分  
差值比较 ( $n=46, \bar{x} \pm s$ )

组别	ADL 评分差值	WAIS-RC 评分差值
研究组	15.52 $\pm$ 3.12	16.54 $\pm$ 4.67
对照组	14.01 $\pm$ 3.08	12.29 $\pm$ 3.91
$t$ 值	2.336	4.733
$P$ 值	0.022	0.001

### 2.4 两组患者治疗前后氧化应激指标比较

两组患者治疗前后血清 SOD 的差值、血清 LPO  
的差值比较,经  $t$  检验,差异均有统计学意义( $P <$   
 $0.05$ );研究组均高于对照组。见表 4。

### 2.5 安全性评价

两组患者的不良反应发生率比较,经  $\chi^2$  检验,

表4 两组患者治疗前后血清SOD差值、血清LPO差值比较 ( $n=46$ , nmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	SOD差值	LPO差值
研究组	39.83 ± 4.07	22.34 ± 5.09
对照组	31.15 ± 4.52	17.18 ± 3.56
t值	9.679	5.634
P值	0.001	0.001

差异无统计学意义( $\chi^2=0.383$ ,  $P=0.536$ )。见表5。

表5 两组不良反应发生率比较 [ $n=46$ , 例(%)]

组别	胃肠道反应	神经肌肉毒性	肝损伤	合计
研究组	3(6.52)	3(6.52)	1(2.17)	7(15.22)
对照组	3(6.52)	2(4.35)	0(0.00)	5(10.87)

## 2.6 疗效稳定性评价

截至随访结束,对照组复发16例(34.78%),研究组复发7例(15.22%),两组复发率比较,经 $\chi^2$ 检验,差异有统计学意义( $\chi^2=4.696$ ,  $P=0.030$ ),研究组复发率低于对照组。

## 3 讨论

脑卒中后癫痫是脑卒中后常见的并发症之一, FERREIRA-ATUESTA等<sup>[13]</sup>在缺血性中风后癫痫发作患者的大样本研究中发现(样本量:4 229例中风后癫痫发作,平均年龄71岁),仅患有严重中风、位于大脑后动脉区域梗死及由大动脉引起的中风患者发生急性症状性癫痫发作的风险较高;而动脉粥样硬化、小血管闭塞等引起的中风带来症状性癫痫发作的风险很小,且中风后癫痫的发作与脑电图检查结果无独立相关性。同时,现阶段针对脑卒中后癫痫的病理机制尚未明确,因此临床实践中的治疗决策仍以脑卒中后因脑细胞或组织损伤诱发神经元异常放电的特征作为切入点,依据常规抗癫痫治疗方案控制病情,以期降低脑卒中后癫痫患者的发作频率,进而达到理想的治疗效果。

本研究选择奥拉西坦联合丙戊酸镁作为脑卒中后癫痫的治疗方案,结果发现,研究组治疗后癫痫发作频率更低,单次癫痫发作持续时间更短,随访期间的癫痫复发率更低,提示奥拉西坦联合丙戊酸镁治疗老年脑卒中后癫痫,更有助于提升抗癫痫效果。研究分析,丙戊酸镁的抗癫痫机制与抑制谷

氨酸释放、调节钙离子通道及增加抗抑制性递质的作用有关。SEARS等<sup>[14]</sup>研究证实,谷氨酸在神经元之间传递信号时,可引起过度兴奋,导致癫痫发作。而丙戊酸镁作为镁类抗癫痫药物,可抑制钙通道和调节谷氨酸转运体,进而抑制谷氨酸的释放,有助于减少兴奋性神经递质谷氨酸的释放,调节神经元信号,抑制癫痫的发作<sup>[15-16]</sup>。此外, $\gamma$ -氨基丁酸是中枢神经系统中主要的抑制性神经递质,可以抑制神经元的兴奋性,从而发挥抗癫痫作用<sup>[17]</sup>。丙戊酸镁具有增强全脑或神经末梢 $\gamma$ -氨基丁酸的作用,从而抑制癫痫发作<sup>[18]</sup>。奥拉西坦辅助丙戊酸镁治疗老年脑卒中后癫痫,在通过抑制谷氨酸释放、调节 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ 信号等途径强化抗癫痫效果的同时<sup>[19-20]</sup>,对患者认知功能及氧化应激的作用更为显著。本研究发现,研究组治疗后WAIS-RC评分更高,且SOD更高,LPO更低,提示奥拉西坦联合丙戊酸镁治疗老年脑卒中后癫痫,更有助于改善患者认知功能,减轻氧化应激损伤。有研究发现,奥拉西坦透过血脑屏障后主要分布在中隔区、海马区、皮层及纹状体,可通过对中枢网状结构的拟胆碱作用,提高乙酰胆碱的释放,抑制脯氨酸内肽酶作用于记忆相关的神经肽,改善认知功能<sup>[21]</sup>。同时,奥拉西坦可激活腺苷酸激酶提高脑区的三磷酸腺苷水平,为大脑中蛋白质及核酸的合成提供充足的能量,提高大脑的摄氧功能,降低应激性损伤<sup>[22-23]</sup>。本研究在丙戊酸镁治疗基础上联合使用奥拉西坦,并未增加药物毒性,提示奥拉西坦联合丙戊酸镁治疗老年脑卒中后癫痫,安全性良好。研究分析可能与奥拉西坦的药代动力学良好有关。

综上所述,奥拉西坦联合丙戊酸镁治疗老年脑卒中后癫痫,有助于提升抗癫痫效果,改善患者认知功能,减轻氧化应激损伤,且安全性良好。

## 参考文献:

- [1] 栗静,刘毅,胡风云. 脑卒中后癫痫发病机制的研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(36): 108-111.
- [2] 罗佳文,潘家兴,李建红. CLU基因多态性与缺血性脑卒中后癫痫风险的关系分析[J]. 东南大学学报(医学版), 2022, 41(4): 491-497.
- [3] BEGHI E. The epidemiology of epilepsy[J]. Neuroepidemiology, 2020, 54(2): 185-191.
- [4] 王羚,孙伟,刘昱君,等. 卒中后癫痫发作和癫痫的危险因素与

- 预测模型[J]. 国际脑血管病杂志, 2022, 30(9): 689-694.
- [5] BELOUSOVA E D, ZAVADENKO N N, KHOLIN A A, et al. New classifications of epilepsies and seizure types created by the International League against Epilepsy (2017) [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2017, 117(7): 99-106.
- [6] HAKAMI T. Neuropharmacology of antiseizure drugs[J]. Neuropsychopharmacol Rep, 2021, 41(3): 336-351.
- [7] 王娜, 曹青青, 杨青松. 丙戊酸镁联合拉莫三嗪治疗难治性癫痫的效果及对血清 IL-1 $\beta$  及 IL-6 水平的影响[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2020, 29(4): 220-222.
- [8] 李婉婉, 赵少聪, 贾东华, 等. 奥拉西坦治疗儿童癫痫认知功能障碍的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(17): 1530-1533.
- [9] 张光宇, 李果, 杨珊. 经颅磁刺激联合奥拉西坦改善脑卒中患者认知障碍的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(7): 735-737.
- [10] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [11] 焦娜娜, 赵萍, 杨琨, 等. MBSR 干预对 housebound 老年人抑郁及 ADL 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(1): 194-197.
- [12] 赵钰, 李曜均, 王丹, 等. 舒肝解郁胶囊抗抑郁疗效标志物评价及机制[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2022, 31(3): 235-240.
- [13] FERREIRA-ATUESTA C, DÖHLER N, ERDÉLYI-CANAVESE B, et al. Seizures after ischemic stroke: a matched multicenter study[J]. Ann Neurol, 2021, 90(5): 808-820.
- [14] SEARS S M, HEWETT S J. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2021, 246(9): 1069-1083.
- [15] MARSON A, BURNSIDE G, APPLETON R, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2021, 397(10282): 1375-1386.
- [16] KAPLAN Y C, DEMIR O. Use of phenytoin, phenobarbital carbamazepine, levetiracetam lamotrigine and valproate in pregnancy and breastfeeding: risk of major malformations, dose-dependency, monotherapy vs polytherapy, pharmacokinetics and clinical implications[J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(11): 1805-1824.
- [17] LAMB Y N. Ganaxolone: first approval[J]. Drugs, 2022, 82(8): 933-940.
- [18] SMITH P E M. Initial management of seizure in adults[J]. N Engl J Med, 2021, 385(3): 251-263.
- [19] DONG Q B, WU M X, HU W G. Efficacy and association of hyperbaric oxygen therapy combined with butylphthalide and oxiracetam with serum levels of inflammatory markers in vascular cognitive impairment after acute ischemic stroke[J]. Pak J Med Sci, 2023, 39(3): 829-834.
- [20] 李文玲, 孟相营, 张元媛, 等. 奥拉西坦辅助奥卡西平治疗老年脑卒中后癫痫临床观察[J]. 山东医药, 2022, 62(1): 78-80.
- [21] LIANG D H, SHEN J, JIA Y W, et al. Pharmacokinetic properties of s-oxiracetam after single and multiple intravenous infusions in healthy volunteers[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2021, 46(6): 793-805.
- [22] JIANG W X, YU X D, DENG Y Q. Effect of butylphthalide combined with oxiracetam on cognitive function, intellectual recovery and serum inflammatory factors in patients with cognitive impairment after cerebral infarction[J]. Pak J Med Sci, 2023, 39(2): 485-490.
- [23] FAN W X, ZHANG Y, LI X M, et al. S-oxiracetam facilitates cognitive restoration after ischemic stroke by activating  $\alpha$  7nAChR and the PI3K-mediated pathway[J]. Neurochem Res, 2021, 46(4): 888-904.

(张西倩 编辑)

**本文引用格式:** 刘鹏, 文立杨, 高国杰, 等. 奥拉西坦联合丙戊酸镁对老年脑卒中后癫痫的治疗效果及氧化应激反应的作用研究[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(3): 8-12.

**Cite this article as:** LIU P, WEN L Y, GAO G J, et al. Therapeutic effect of oxiracetam combined with valproate magnesium on senile epilepsy after stroke and analysis of oxidative stress response[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(3): 8-12.