

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.16.014  
文章编号: 1005-8982 (2018) 16-0067-05

## 卡马西平联合丙戊酸钠治疗额叶癫痫对减轻脑损伤的作用分析

徐丽丽, 王云甫, 王娜

[湖北省十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)神经内科, 湖北 十堰 442000]

**摘要:目的** 探讨卡马西平联合丙戊酸钠治疗额叶癫痫对减轻脑损伤的作用。**方法** 采用前瞻性研究方法, 选取2013年8月-2016年3月在该院进行诊治的额叶癫痫患者84例。根据信封随机抽签原则分为观察组与对照组各42例, 对照组给予卡马西平治疗, 观察组给予卡马西平联合丙戊酸钠治疗, 都治疗观察3个月, 记录两组预后情况。**结果** 观察组与对照组的总有效率分别为97.6%和85.7%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 观察组高于对照组。两组治疗后的癫痫发作次数及持续时间与治疗前比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 治疗后少于治疗前; 治疗后观察组与对照组癫痫发作次数及持续时间比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 观察组少于对照组。观察组治疗期间的头痛、脱发、耳鸣、嗜睡等不良反应发生率为14.3%, 对照组为16.7%, 两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组治疗后的P300潜伏期及波幅分别为( $322.53 \pm 26.39$ ) ms和( $15.78 \pm 5.20$ )  $\mu$  V, 而对照组分别为( $339.29 \pm 31.42$ ) ms和( $14.29 \pm 4.29$ )  $\mu$  V, 观察组与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 卡马西平联合丙戊酸钠治疗额叶癫痫能促进临床症状的改善, 提高治疗疗效, 且不增加不良反应的发生, 促进恢复神经电生理功能, 从而减轻脑损伤。

**关键词:** 卡马西平; 丙戊酸钠; 额叶癫痫; 脑损伤; 神经电生理功能

**中图分类号:** R742.1

**文献标识码:** A

## Effect of Carbamazepine combined with sodium valproate on reducing brain injury in treatment of frontal lobe epilepsy

Li-li Xu, Yun-fu Wang, Na Wang

[Department of Neurology, Shiyan Taihe Hospital (Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine),  
Shiyan, Hubei 442000, China]

**Abstract: Objective** To investigate the effect of Carbamazepine combined with sodium valproate on reducing brain injury during treatment of frontal lobe epilepsy. **Methods** Using a prospective study method, 84 patients of frontal lobe epilepsy diagnosed and treated in our hospital from August 2013 to March 2016 were selected. According to the random drawing principle of envelopes, the patients were equally divided into observation group and control group with 42 in each group. The control group was given Carbamazepine treatment, and the observation group was given Carbamazepine combined with sodium valproate treatment, the treatment courses were 3 months. The outcomes in the two groups were recorded. **Results** The total effective rate of the observation group and the control group was 97.6% and 85.7% respectively, the difference was significant ( $P < 0.05$ ). The frequency and duration of epilepsy after treatment in the two groups significantly decreased compared to those before treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, the frequency of seizure in the observation group was significantly lower than that in the control group, and the duration of seizure was significantly shorter than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The total incidence of adverse reactions including headache, hair loss, tinnitus and drowsiness during treatment was 14.3% in the observation group

and 16.7% in the control group without a significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). The P300 latency and amplitude after treatment were  $(322.53 \pm 26.39)$  ms and  $(15.78 \pm 5.20)$   $\mu$ v respectively in the observation group, and  $(339.29 \pm 31.42)$  ms and  $(14.29 \pm 4.29)$   $\mu$ v in the control group, there were significant differences ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions** In the treatment of frontal lobe epilepsy, Carbamazepine combined with sodium valproate can improve clinical symptoms, improve the curative effect and does not increase of the occurrence of adverse reactions. It can promote the recovery of neural electrophysiological function, thus reduce brain injury.

**Keywords:** Carbamazepine; sodium valproate; frontal lobe epilepsy; brain injury; neural electrophysiological function

癫痫 (epilepsy) 是一种慢性反复发作性的脑功能失常性疾患, 也是由多种病因引起的慢性脑功能障碍综合征<sup>[1]</sup>。脑电图诊断主要显示大脑神经元的阵发性放电, 但是在脑电图上出现癫痫样放电但不伴有临床症状的情况不能称之为癫痫<sup>[2]</sup>。额叶癫痫是癫痫比较常见的类型, 主要表现为脑部额叶神经元群阵发性异常放电导致患者出现发作性运动, 可反复发作, 且发作时间通常为患者的睡眠时间, 严重影响患者的身心健康<sup>[3]</sup>。临床手术治疗额叶癫痫在早期应用比较多, 虽取得一定进展, 但手术定位较为困难, 且术后可能遗留神经系统后遗症<sup>[4-5]</sup>。抗癫痫药物属于治疗癫痫的一种重要手段, 在治疗额叶癫痫方面, 通常首先卡马西平, 但该药物疗效不佳<sup>[6-7]</sup>。丙戊酸钠 (sodium valproate, VPA) 是一种传统的一线抗癫痫药物, 其可以直接抑制 I 和 II 类组蛋白脱乙酰基酶的表达, 降低兴奋性神经介质谷氨酸的含量并下调其受体的数量和活性, 增加神经系统内抑制性神经介质的含量和活性, 且对癫痫患者的认知功能无或仅有轻微影响<sup>[8-10]</sup>。本文深入分析了在治疗额叶癫痫方面, 卡马西平联合丙戊酸钠对减轻脑损伤的作用, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

采用前瞻性研究方法, 选取 2013 年 8 月 -2016 年 3 月在十堰市太和医院进行诊治的额叶癫痫患者 84 例。纳入标准: 具有典型额叶部位发作的临床表现,

符合 1989 年国际抗癫痫联盟关于癫痫和癫痫综合征的分类标准; 头颅 MRI 检查未报告颅内存在与额叶有关的病变; 发作或发作间期脑电图显示额部导联为著的癫痫放电; 患者了解本研究的主要目的并签署知情同意书; 医院伦理委员会批准该研究。排除标准: 肝肾功能严重不全; 既往有丙戊酸钠和卡马西平治疗史; 妊娠哺乳期患者; 存在脑炎、脑外伤等可能导致癫痫的后天性疾病; 有癫痫家族史; 既往已行癫痫外科手术者。根据信封随机抽签原则分为观察组与对照组各 42 例, 两组患者的性别、年龄、病程、体重指数、痫性放电位置等比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。见表 1。

### 1.2 治疗方法

**1.2.1 对照组** 口服卡马西平片 (北京诺华制药有限公司, 国药准字 H11022279),  $5 \sim 10$  mg/(kg·d), 分 2 次服用。

**1.2.2 观察组** 在对照组治疗的基础上口服丙戊酸钠 (国药准字 H19991395, 江苏恒瑞医药股份有限公司),  $10 \sim 30$  mg/(kg·d), 分 3 次服用。两组都治疗观察 3 个月。

### 1.3 观察指标

①疗效标准。显效: 治疗结束临床症状全部消失, 癫痫发作的情况已得到控制; 有效: 治疗结束临床症状基本好转, 发生频率方面减少超过 75%, 癫痫发作持续时间较治疗前缩短了 50% 以上; 无效: 治疗结束未达到上述标准甚或恶化。总有效率 = 显效率 + 有

表 1 两组一般资料比较 ( $n=42$ )

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	病程/(年, $\bar{x} \pm s$ )	体重指数/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	放电位置/例(左侧/右侧/双侧)
观察组	22/20	45.13 $\pm$ 3.33	8.10 $\pm$ 1.49	22.19 $\pm$ 3.10	18/12/12
对照组	21/21	44.20 $\pm$ 4.29	8.29 $\pm$ 2.14	22.30 $\pm$ 3.45	16/16/10
$\chi^2/t$ 值	0.045	0.134	0.192	0.134	0.165
$P$ 值	0.844	0.7625	0.682	0.762	0.611

效率。②记录两组治疗前后的每日癫痫发作次数与癫痫发作持续时间。③不良反应: 观察两组患者在治疗期间出现的不良反应情况, 主要包括主要为头痛、脱发、耳鸣、嗜睡等。④P300 检测: 所有患者在治疗前后采用肌电诱发电位仪在安静的屏蔽室内进行测定事件相关电位(event-related potential, ERP) P300 潜伏期和波幅的平均值, 测量 3 次取平均值, 由神经电生理室专业人员操作。

#### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.00 统计软件, 计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间与组内比较采用配对  $t$  检验与样本  $t$  检验; 计数资料用频数和率 (%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 总有效率比较

观察组与对照组的总有效率分别为 97.6% 和

85.7%, 两组比较差异有统计学意义 ( $\chi^2=3.781$ ,  $P=0.014$ ), 观察组高于对照组。见表 2。

### 2.2 癫痫发作次数以及持续时间比较

两组治疗后的癫痫发作次数及持续时间与治疗前比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 治疗后少于治疗前; 治疗后观察组与对照组癫痫发作次数及持续时间比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 观察组少于对照组。见表 3。

### 2.3 不良反应发生情况比较

观察组治疗期间的头痛、脱发、耳鸣、嗜睡等不良反应发生率为 14.3%, 对照组为 16.7%, 两组比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.017$ ,  $P=0.892$ )。见表 4。

表 2 两组总有效率比较 ( $n=42$ )

组别	显效	有效	无效	总有效率 /%
观察组	35	6	1	97.6
对照组	22	14	6	85.7

表 3 两组治疗前后癫痫发作次数以及持续时间比较 ( $n=42$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	发作次数 / (次/d)				发作持续时间 / (min/次)			
	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
观察组	8.55 $\pm$ 2.19	1.18 $\pm$ 1.22	8.287	0.000	4.71 $\pm$ 2.24	1.29 $\pm$ 1.08	9.194	0.000
对照组	8.24 $\pm$ 2.08	2.61 $\pm$ 1.62	6.781	0.000	4.65 $\pm$ 2.71	2.14 $\pm$ 1.23	6.872	0.000
$t$ 值	0.185	2.399			0.198	3.382		
$P$ 值	0.644	0.038			0.582	0.021		

### 2.4 P300 潜伏期及波幅比较

观察组治疗后的 P300 潜伏期及波幅分别为 (322.53  $\pm$  26.39) ms 和 (15.78  $\pm$  5.20)  $\mu$ V, 而对照组分别为 (339.29  $\pm$  31.42) ms 和 (14.29  $\pm$  4.29)  $\mu$ V, 观察组与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 4 两组不良反应发生情况比较 ( $n=42$ )

组别	头痛	脱发	耳鸣	嗜睡	合计例 (%)
观察组	3	0	2	1	6 (14.3)
对照组	3	1	1	2	7 (16.7)

表 5 两组治疗前后 P300 潜伏期及波幅比较 ( $n=42$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	潜伏期 /ms				波幅 / $\mu$ V			
	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
观察组	342.56 $\pm$ 21.84	322.53 $\pm$ 26.39	3.782	0.018	13.92 $\pm$ 4.20	15.78 $\pm$ 5.20	3.714	0.019
对照组	344.20 $\pm$ 19.39	339.29 $\pm$ 31.42	0.562	0.234	13.89 $\pm$ 3.89	14.29 $\pm$ 4.29	0.671	0.189
$t$ 值	0.067	2.944			0.041	2.762		
$P$ 值	0.782	0.028			0.811	0.030		

### 3 讨论

额叶癫痫指的是起源于额叶的具有特征性表现的癫痫综合征,具有发作性、复发性的特点,属于一种局灶性癫痫,较为常见,仅次于颞叶癫痫<sup>[11]</sup>。因为额叶自身具有复杂的结构,且重要功能区的类型较多,为此在临床上的诊断比较困难<sup>[12]</sup>。临床研究证实额叶癫痫具有发作形式复杂的特征,在临床特征上以姿势性发作最为常见,其次为头眼偏转发作、过度运动等;此外还有部分患者表现为额叶失神样发作<sup>[13]</sup>。

从传统意义上讲,在抗癫痫药物治疗时首先采用一种抗癫痫药物,若效果不理想则再选择其他药物进行治疗,会导致患者治疗时间的延长,也会增加不良反应的发生,所以当前在临床上多采用药物联合使用治疗<sup>[14]</sup>。卡马西平是癫痫大发作的首选药物,能阻断 $\text{Na}^+$ 通道,增强 $\text{Na}^+$ 通道灭活能力,抑制神经细胞兴奋,阻断神经介质释放,降低突触后神经元动作电位放电频率,产生抗癫痫效果<sup>[15]</sup>。丙戊酸钠属广谱抗癫痫药,吸收后通过抑制电压敏感性 $\text{Na}^+$ 通道,达到抗癫痫作用;丙戊酸钠也可直接作用于突触后感受器,增强抗癫痫效果<sup>[16]</sup>。有研究表明丙戊酸钠可通过增加卡马西平环氧化物浓度,延长卡马西平半衰期,延长疗效<sup>[17]</sup>。本研究显示,从总有效率进行分析,观察组高于对照组;观察组与对照组治疗后的癫痫发作次数以及持续时间少于治疗前,并且从癫痫发作持续时间和次数来看,治疗后观察组少于对照组。提示联合用药可改善额叶癫痫患者的临床症状,提高临床疗效。另有研究发现<sup>[18]</sup>,在应用丙戊酸钠后小脑、下丘脑、额叶等区域神经元凋亡数量降低。

额叶癫痫在药物保守治疗中存在一定的不良反应,如头晕、乏力等,并且不良反应基本都是在加量期间发生。卡马西平是一种强的肝药酶诱导剂,丙戊酸钠主要在肝脏代谢,当两药合用时会产生相互作用。不过丙戊酸钠一般对中枢神经系统无抑制作用,不影响对患者病情评估<sup>[19]</sup>。本研究显示治疗期间的头痛、脱发、耳鸣、嗜睡等不良反应发生率两组比较差异无统计学意义。不过在临床联合用药时需要特别注意两者剂量的调整情况,必要时实施血药浓度监测,避免过高的浓度导致不良反应。

额叶癫痫发作形式和脑电图具有复杂性,尽管大多数患者的表现属于非频繁性发作,但在脑电图中却是频繁的临床下痫性放电<sup>[20]</sup>。所以,针对该病实行的临床治疗不可只要求达到控制发作的目的,更要达到

抑制临床下放电这一重要目标。事件相关电位(ERP)体现的是在心理活动的认知环节大脑发生的脑电变化情况,其中P300是最有意义的正相认知电位,在判定患者认知功能方面已获肯定。卡马西平单药结束治疗之后,多数患者在临床上的效果较佳,然而控制临床下放电并不理想。丙戊酸钠能通过对相应酶的抑制,提高脑内抑制性介质氨基酸-甘氨酸的浓度,稳定神经膜;也可减少初级传入神经元的T型钙流<sup>[21]</sup>。本研究显示,治疗后的P300潜伏期及波幅观察组与对照组比较差异有统计学意义,也说明两者的联合使用具有协同效应,促进神经电功能的改善。

总之,卡马西平联合丙戊酸钠治疗额叶癫痫能促进临床症状的改善,提高治疗疗效,且不增加不良反应的发生,促进恢复神经电生理功能,从而减轻脑损伤。

#### 参 考 文 献:

- [1] RYBKA S, OBNISKA J, RAPACZ A, et al. Synthesis, physicochemical, and anticonvulsant properties of new N-mannich bases derived from pyrrolidine-2, 5-dione and its 3-methyl analog[J]. Arch Pharm (Weinheim), 2014, 347(10): 768-776.
- [2] 李艳军, 邵宏元. 额叶癫痫行卡马西平联合丙戊酸钠治疗的效果研究[J]. 转化医学电子杂志, 2016, 3(2): 26-27.
- [3] PULSIPHER D T, DABBS K, TUCHSHERER V, et al. Thalamofrontal neurodevelopment in new-onset pediatric idiopathic generalized epilepsy[J]. Neurology, 2011, 76(1): 28-33.
- [4] BOLDYREVA S R, ERMAKOV A L. Comparative efficacy of carbamazepine, valproic acid and topiramate in symptomatic and cryptogenic frontal lobe epilepsy in children[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2010, 110(6): 58-65.
- [5] 文海杰. 丙戊酸钠联合卡马西平治疗额叶癫痫的效果分析[J]. 河南医学研究, 2016, 25(4): 696-697.
- [6] 段淑娟. 丙戊酸钠、卡马西平单一及联合用药对额叶癫痫患者高级脑功能的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2016, 22(12): 1764-1766.
- [7] GHALEIHA A, HAGHIGHI M, SHARIFMEHR M, et al. Oral loading of sodium valproate compared to intravenous loading and oral maintenance in acutely manic bipolar patients[J]. Neuropsychobiology, 2014, 70(1): 29-35.
- [8] VOLLMAR C, O'MUIRCHARTAIGH J, BARKER G J, et al. Motor system hyperconnectivity in juvenile myoclonic epilepsy: a cognitive functional magnetic resonance imaging study[J]. Brain, 2011, 134(6): 1710-1719.
- [9] 陈伟鹏, 练小兰, 张胜佳. 丙戊酸钠用于临床治疗癫痫的疗效及安全性分析[J]. 中国现代医生, 2014, 52(3): 134-135.
- [10] GRYN S E, TEFT W A, KIM R B. Profound reduction in the tamoxifen active metabolite endoxifen in a patient on phenytoin for epilepsy compared with a CYP2D6 genotype matched

- cohort[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2014, 24(7): 367-369.
- [11] 周卫忠, 王丽, 王慧, 等. 丙戊酸钠注射液在颞叶癫痫术后预防早期癫痫发作的作用 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 8(10): 119-120.
- [12] WANDSCHNEIDER B, THOMPSON P J, VOLLMAR C, et al. Frontal lobe function and structure in juvenile myoclonic epilepsy: a comprehensive review of neuropsychological and imaging data[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(12): 2091-2098.
- [13] KATSHU M Z, BHATTACHARYA A, NIZAMIE S H. Efficacy of paroxetine in primary palmoplantar hyperhidrosis occurring with juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Dermatology*, 2011, 223(3): 193-195.
- [14] 万婷玉, 王丹, 王艳竹, 等. 丙戊酸钠静脉滴注治疗癫痫持续状态的疗效分析 [J]. *国际医药卫生导报*, 2013, 19(7): 1000-1002.
- [15] PALANISAMY A, RAJENDRAN N N, NARMADHA M P, et al. Association of apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele with cognitive impairment in patients with epilepsy and interaction with phenytoin monotherapy[J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 26(2): 165-169.
- [16] 陈力. 左乙拉西坦递增疗法治疗额叶癫痫患儿的临床分析 [J]. *现代实用医学*, 2015, 27(8): 1039-1041.
- [17] PARDOE H R, BERG A T, JACKSON G D. Sodium valproate use is associated with reduced parietal lobe thickness and brain volume[J]. *Neurology*, 2013, 80(20): 1895-1900.
- [18] 余璐, 何娜, 刘晓蓉, 等. 热性惊厥相关癫痫患者抗癫痫药物治疗疗效及与电压依赖性钠通道  $\alpha$ 1 亚基基因突变的关系 [J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(8): 516-522.
- [19] DEGIORGIO A C, DESSO T E, LEE L, et al. Ventricular tachycardia associated with lacosamide co-medication in drug-resistant epilepsy[J]. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2012, 7(1): 26-28.
- [20] 赖丰赞, 杨仕良. 卡马西平联合丙戊酸钠治疗额叶癫痫的疗效分析 [J]. *中国医药导刊*, 2012, 14(06): 1055-1056.
- [21] GOMEZ-IBAÑEZ A, URRESTARAZU-BOLUMBURU E, VITERI-TORRES C. Hyperammonemic encephalopathy related to valproate, phenobarbital, and topiramate synergism[J]. *Epilepsy Behav*, 2011, 21(4): 480-482.

(张蕾 编辑)