

·临床研究·

奥卡西平对成人癫痫患者血清 ADMA 水平及认知功能的影响

秦敏

作者单位
商洛市中心医院神
经内科
陕西 商洛 726200
收稿日期
2018-12-04
通讯作者
秦敏
lsyike@163.com

摘要 **目的:**探讨奥卡西平对成人癫痫患者血清不对称二甲基精氨酸(ADMA)水平及认知功能的影响。**方法:**选择成人癫痫患者 80 例为癫痫组,健康人 30 例为健康组,癫痫组予奥卡西平治疗 6 月。检测所有受试者治疗前后 ADMA 水平和认知功能改善情况。**结果:**治疗 6 月后,癫痫组的血清 ADMA 水平明显升高,且高于健康组($P<0.05$)。癫痫组的信息处理速度、认知灵活性、即刻逻辑记忆和延迟逻辑记忆均明显改善,但是较健康组差($P<0.05$)。ADMA 水平的变化与认知功能的改善无关($P>0.05$)。**结论:**奥卡西平可改善患者的认知功能,但长期服用会导致血清 ADMA 水平升高。
关键词 奥卡西平;成人癫痫患者;ADMA 水平;认知功能
中图分类号 R741;R741.05;R742.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20181297
本文引用格式:秦敏.奥卡西平对成人癫痫患者血清 ADMA 水平及认知功能的影响[J].神经损伤与功能重建,2020,15(9):540-541.

癫痫是大脑神经元突发性异常放电的慢性疾病。不对称二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)是内源性一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)抑制物,可使血管活性物质一氧化氮合成减少,引起内皮功能障碍,从而参与动脉粥样硬化。癫痫可增加心脑血管疾病的发生风险,其机制可能与血清 ADMA 水平升高有关^[1]。近年来研究发现,奥卡西平也能增加癫痫患者血清 ADMA 水平,使脑血栓事件发生率增加^[2]。倪明珠等^[3]发现,血清 ADMA 水平升高与轻度认知功能障碍有关。癫痫患者存在一定的认知功能障碍^[4,5],其与血清 ADMA 的关系目前报道较少。因此,本研究以健康人群作为对照,观察成人癫痫患者使用奥卡西平治疗前后,血清中 ADMA 水平的变化及其认知功能的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2017 年 10 月在我院经奥卡西平治疗的成人癫痫患者 80 例为癫痫组,男 46 例,女 34 例;年龄 22 岁~50 岁,平均(38.24±5.47)岁;平均体质量指数(body mass index, BMI)(23.62±3.41)kg/m²;平均病程(1.63±1.08)年;平均每月发作(4.34±1.56)次。纳入标准:有癫痫病史并经脑电图等检查确诊;年龄>18 岁,无精神病病史及智力障碍等;入组前未接受过抗癫痫治疗,无高 ADMA 症;无严重心、肝、肾及肿瘤、造血系统、内分泌系统疾病;对本研究药物无过敏性;依从性较好,不会中途退出。同期选取健康人员 30 例为健康组,男 19 例,女 11 例;年龄 24 岁~47 岁,平均(36.47±4.57)岁;平均 BMI(23.25±4.17)kg/m²。2 组的性别、年龄、BMI 值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已经我院伦理委员会批准,所有受试者签署知情同意书。

1.2 方法

癫痫组均给予呼吸道顺畅、防止脑水肿、维持水和电解质平衡等常规治疗,另给予奥卡西平治疗。奥卡西平起始剂量为 600 mg/d,口服。每周加量 600 mg,直至控制癫痫发作,维持剂量为(600~2 400)mg/d,分 2 次服用。连续治疗 6 月,期间不使用其他癫痫治疗药物。

1.3 观察指标

1.3.1 ADMA 水平 治疗前后,采集所有受试者晨起空腹肘静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 15 min,收集上层血清。采用高效液相色谱法测定血清 ADMA 水平,标准品购自 Sigma 公司。

1.3.2 脑电变化 于治疗前后采用脑电图仪对患者进行检测,根据痫样放电减少情况分为控制(痫样放电完全消失)、明显好转(痫样放电减少≥50%)、好转(痫样放电减少 25%~49%)及无效(痫样放电减少<25%)。

1.3.3 认知功能 威斯康辛卡片分类测试(Wisconsin card sorting test, WCST),用于评价记忆力、认知能力、注意力、信息提取能力、分类维持和转换能力;Stroop 色词测验(stroop color-word test, CWT),用于评价注意力、转换能力和执行功能;连线测试(trail making test, TMT),用于评估即时注意力维持能力和记忆力;词语流畅性测验(verbal fluency test, VF),用于评价执行功能;韦氏记忆测验(wechsler memory scale, WMS),用于评价记忆能力。

数据处理^[6]:将以上评估结果分为 3 个模块系统评价受试者认知功能:①信息处理速度(CWT 测验:Stroop 色、词;TMT 测验:连线 A);②认知灵活性(CWT 测验:Stroop 色词干扰;TMT 测验:连线 B;WCST 测验:分类数和持续错误数);③逻辑记忆(即刻/延迟,WMS 测验)。将所有检测的原始分转化为标准 Z 分[公式为: $Z \text{ 分} = (\text{原始分数} - \text{原始分数的平均分}) / \text{原始分数的标准差}$],除 TMT 测试中的连线 B 评

分和WCST测验中的持续错误数评分取负值外,其余均取正值,原始分越高,认知功能越好。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,计量资料以(均数±标准差)表示,t检验,计数资料以率表示,χ²检验。采用Pearson相关性分析评估ADMA水平与认知功能的相关性。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后ADMA水平的变化

治疗6月后,癫痫组的血清ADMA水平较治疗前升高,且高于健康对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表1。

2.2 不同治疗时间患者脑电图变化情况

治疗6月后,癫痫组控制37例,明显好转15例,好转8例,无效19例,好转率为76.25%。

2.3 认知功能的变化

治疗后,癫痫组信息处理速度、认知灵活性、即刻逻辑记忆和延迟逻辑记忆均改善,但较健康组差,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表1。

2.4 ADMA水平减分值与认知功能评分减分值的相关性分析

ADMA水平的变化与信息处理速度改善无关(*r*=0.12, *P*>0.05),与认知灵活性改善无关(*r*=0.098, *P*>0.05),与即刻逻辑记忆改善无关(*r*=0.168, *P*>0.05),与延迟逻辑记忆改善无关(*r*=0.152, *P*>0.05)。

3 讨论

奥卡西平属于新型抗癫痫药物之一,可治疗癫痫全面性发作和局灶性发作,毒副作用较小,不良反应低,安全性较好^[7]。奥卡西平经口服吸收后,肝脏芳香酮降解酶还原为有活性的10-羧基卡马西平衍生物,可抑制钠离子通道、钙离子通道、氯离子通道,从而抑制神经细胞膜的活性^[8]。ADMA与血清同型半胱氨酸都可加重动脉粥样硬化,是肝性脑病的风险因子^[9,10]。长期使用抗癫痫药物患者的心脑血管疾病的发生率更高^[11],机体血清同型半胱氨酸及ADMA水平含量升高^[12]。临床主要表现为肝脏及皮肤损害^[13]。本研究中美卡西平治疗6月后,病情好转率为76.25%。AMDA水平明显升高,且高于健康组,与既往报道一致^[6,11]。抗癫痫药物升高AMDA的相关机制还不明确。长时间服用奥卡西平药物治疗可能会引起血栓事件的发生,所以治疗期间检测AMDA的水平变化有重要意义。

癫痫反复发作会对患儿的脑功能产生严重损伤。既往研究证实,癫痫患者认知功能较正常人差^[4,14-16]。本研究中,治疗前,癫痫患者信息处理速度、认知灵活性、即刻逻辑记忆和延迟逻辑记忆均较健康人差;奥卡西平治疗6月后,患者认知功能明显改善;ADMA水平减分值与认知功能评分减分值无明显相关性,说明ADMA水平的变化与认知功能的改善可能无关。

参考文献

[1] Dorszewska J, Winczewskawiktor A, Snieszawska A, et al. [Homocysteine and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in epilepsy]. [J]. Przegl Lek, 2009, 66: 448-452.

[2] Oz O, Korkmaz M, Alay S, et al. Asymmetric dimethylarginine and vascular risk in patients treated with antiepileptic drugs.[J]. Epilepsy Res, 2014, 108: 1960-1961.

[3] 倪明珠, 余锋, 刘文灿, 等. 皮质下缺血性血管病患者血清ADMA变化及其对轻度认知损害的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 23: 279-283.

[4] Allone C, Lo VB, Corallo F, et al. Neuroimaging and cognitive functions in temporal lobe epilepsy: A review of the literature.[J]. J NeurolSci, 2017, 381: 7-15.

[5] 郑艳, 陈岚, 余倩. 癫痫患者血清白细胞介素-1β及肿瘤坏死因子-α表达及其与脑电图的关系[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37: 1217-1219.

[6] Oral E, Canpolat S, Yildirim S, et al. Cognitive functions and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder [J]. Brain Res Bull, 2012, 88: 454-459.

[7] 卢军, 曾其昌, 王琴, 等. 奥卡西平与左乙拉西坦治疗新诊癫痫的疗效[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11: 125-127.

[8] 王云艳. 奥卡西平用于癫痫治疗的效果分析[J]. 北方药学, 2018, 15: 107-107.

[9] 代秀云, 范立叶, 张树英, 等. 血清sFlt-1、ADMA在子痫前期患者中的表达水平及意义[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31: 264-265.

[10] Czarnecka A, Milewski K, Zielińska M. Asymmetric dimethylarginine and hepatic encephalopathy: cause, effect or association?[J]. Neurochem Res, 2017, 42: 750-761.

[11] Salanova V, Witt T, Worth R, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy [J]. Neurology, 2015, 84: 1017-1025.

[12] 田苗, 张丽, 徐玉, 等. 奥卡西平和丙戊酸钠对成人部分性癫痫患者脑电图及相关血液学指标水平的影响[J]. 国际医学检验杂志, 2017, 38: 1477-1479.

[13] 丁一多, 钱玉兰, 高杰, 等. 84例抗癫痫药物不良反应的临床分析[J]. 药学服务与研究, 2017, 17: 457-459.

[14] Shehata GA, Bateh EAM. Cognitive function, mood, behavioral aspects, and personality traits of adult males with idiopathic epilepsy [J]. Epilepsy Behav, 2009, 14: 120-124.

[15] Breuer L, Grevers E, Boon P, et al. Cognitive deterioration in adult epilepsy : clinical characteristics of “accelerated cognitive ageing”[J]. Acta Neurol Scand, 2017, 136: 47-35.

[16] Miller LA, Galioto R, Tremont G, et al. Cognitive impairment in older adults with epilepsy: Characterization and risk factor analysis [J]. Epilepsy Behav, 2016, 56: 113-117.

表1 2组治疗前后ADMA水平和认知功能的变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别		例数	ADMA 水平/ (μmol/L)	认知功能/分			
				信息处理速度	认知灵活性	逻辑记忆(即刻)	逻辑记忆(延迟)
健康组	治疗前	30	0.34±0.04	0.00±0.26	0.00±0.37	0.00±0.11	0.00±0.16
	治疗 6 月后	30	0.29±0.10	0.00±0.29	0.00±0.33	0.00±0.34	0.00±0.24
癫痫组	治疗前	80	1.35±0.09 ^②	−0.75±0.41	−0.62±0.17	−1.82±0.62	−2.01±0.34
	治疗 6 月后	80	1.64±0.12 ^{①②}	−0.35±0.012 ^{①②}	−0.33±0.25 ^{①②}	−1.02±0.10 ^{①②}	−1.24±0.27 ^{①②}

注:与治疗前比较, ^①*P*<0.05;与健康组比较, ^②*P*<0.05

(本文编辑:王晶)