

天麻素联合卡马西平对癫痫患者氧化应激、炎症因子和脑源性神经营养因子的影响

薛莉,王鑫,李转会,燕飞,刘维,马新,张妮

摘要 目的:探讨天麻素联合卡马西平治疗癫痫的临床疗效及对患者氧化应激、炎症因子和脑源性神经营养因子(BDNF)的影响。方法:采用随机数字表法将80例癫痫患者随机分为对照组和观察组,各40例。对照组给予口服卡马西平片治疗,观察组在此基础上加服天麻素胶囊治疗。2组均连续治疗并随访6个月。于治疗前及治疗后1个月时,检测2组血清超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、丙二醛(MDA)、髓过氧化物酶(MPO)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和BDNF水平;随访6个月时,比较2组临床疗效、不良反应发生情况。结果:观察组治疗总有效率为85.00%,明显高于对照组65.00%($P<0.05$)。治疗后,2组血清SOD、CAT、MPO和GSH-Px水平较治疗前降低(均 $P<0.05$),但观察组幅度高于对照组(均 $P<0.05$);2组血清MDA水平较治疗前升高($P<0.05$),但观察组幅度低于对照组($P<0.05$);2组血清CRP、TNF- α 、IL-6水平较治疗前降低(均 $P<0.05$),且观察组低于对照组(均 $P<0.05$);2组BDNF均高于同组治疗前,且观察组高于对照组(均 $P<0.05$);2组均未出现严重不良反应。结论:天麻素能够明显提高卡马西平治疗癫痫的临床疗效,减轻氧化应激和炎症状态,安全性高。

关键词 癫痫;天麻素;卡马西平;氧化应激;炎症反应;脑源性神经营养因子

中图分类号 R741;R741.02;R741.05;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200926

本文引用格式:薛莉,王鑫,李转会,燕飞,刘维,马新,张妮.天麻素联合卡马西平对癫痫患者氧化应激、炎症因子和脑源性神经营养因子的影响[J].神经损伤与功能重建,2021,16(12):777-778,781.

作者单位

兵器工业五二一

医院神经内科

西安 710065

收稿日期

2020-09-07

通讯作者

张妮

1457573381@qq

.com

癫痫是神经元异常和过度超同步化放电造成的大脑功能暂时性障碍,长期反复痫性发作对患者脑功能造成严重影响^[1],我国现有癫痫患者约900万^[2]。临床多采用药物控制癫痫发作,卡马西平是常用药物,通过阻滞神经元细胞膜Na⁺通道发挥抗癫痫作用,但该药对于肌痉挛发作和失神性发作等症状效果不佳^[3],部分癫痫病例经卡马西平治疗后癫痫发作次数增加^[4]。中药是癫痫治疗的辅助用药。天麻素是天麻提取物,用于治疗失眠、偏头痛等疾病^[5],但天麻素在癫痫治疗中的相关报道较少。本研究探讨了天麻素辅助卡马西平治疗癫痫的临床效果及对患者血清氧化应激、炎症因子和脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年1月至2020年2月我科收治的癫痫患者80例,采用随机数字表法分为2组,各40例。对照组男23例,女17例;年龄19~57岁,平均(38.75±10.37)岁;病程1~10年,平均(6.26±2.18)年;入组前癫痫发作频率1~7次/月,平均(3.65±0.93)次/月。观察组,男21例,女19例;年龄19~60岁,平均(39.27±10.53)岁;病程1~11年,平均(6.59±2.25)年;入组前癫痫发作频率1~8次/月,平均(3.84±0.21)次/月。2组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:符合《中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准·痫病》^[6]中痫证的诊断标

准;符合《神经病学》^[7]中癫痫诊断标准;对本研究所用药物无过敏反应,符合卡马西平适应证;患者本人自愿参加并签署知情同意书。排除标准:合并重要脏器,如心、肾、肝、血液系统等功能异常;合并精神疾病;妊娠、哺乳期妇女。

1.2 方法

对照组给予卡马西平片(北京诺华制药有限公司,国药准字H1302166,100 mg/片)口服,1片/次,3次/d,根据控制发作的情况调整用药,并监测药物浓度。观察组对照组用药的基础上给予天麻素胶囊(昆明制药集团股份有限公司,国药准字H20013044,50 mg/粒)口服,2粒/次,3次/d。2组均连续治疗1个月。服药期间嘱患者忌烟、酒、浓茶、咖啡,每周电话随访1次;若患者出现癫痫持续状态,中断研究给予抢救措施。

分别于治疗前和治疗1个月后,采集患者晨起空腹静脉血,采用酶联免疫法检测血清氧化应激指标:超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、丙二醛(maleic dialdehyde, MDA)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px);炎症因子指标:C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-6;BDNF水平。检测仪器为美国ThermoFisher公司MK-3型全自动酶标仪,检测试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司。记录用药期间不良反应。

所有患者按调整后的维持剂量继续服药并随访

6个月。以随访6个月内的癫痫发作情况判断疗效^[8]:未见癫痫复发,为“临床治愈”;癫痫发作频率减少>75%,为“显效”;癫痫发作频率减少50%~75%,为“有效”;癫痫发作频率减少<50%,为“无效”。总有效率/%=(临床治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数t检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组疗效比较

观察组治疗总有效率为85.00%,明显高于对照组的65.00% ($P<0.05$),见表1。

2.2 2组血清氧化应激指标比较

治疗前2组的血清SOD、CAT、MDA、MPO和GSH-Px水平差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后,2组血清SOD、CAT、MPO和GSH-Px水平降低(均 $P<0.05$),但观察组幅度高于对照组(均 $P<0.05$);2组血清MDA水平升高($P<0.05$),但观察组幅度低于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 2组血清炎症因子指标比较

治疗前2组的血清CRP、TNF- α 、IL-6水平差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后,2组血清CRP、TNF- α 、IL-6水平降低(均 $P<0.05$),且观察组低于对照组(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 2组血清BDNF水平比较

治疗前,对照组和观察组血清BDNF水平分别为(3.01±1.08)ng/mL和(3.11±1.21)ng/mL,差异无统计学意义(均 $P>$

0.05)。治疗后,对照组和观察组血清BDNF水平分别为(3.98±1.44)ng/mL和(5.21±1.48)ng/mL,2组均高于同组治疗前,且观察组高于对照组(均 $P<0.05$)。

2.5 2组不良反应发生情况比较

2组均未出现严重不良反应,仅表现为一过性的恶心、乏力等非典型症状,均自行好转。

3 讨论

癫痫治疗以口服药物为主,常用的抗癫痫药物(anti-epileptic drugs, AEDs)包括卡马西平、苯巴比妥、丙戊酸钠、地西洋等,整体有效率达70%~80%^[9]。卡马西平抗癫痫谱较广,对除失神小发作以外的各种癫痫具有治疗作用,尤其对大发作、部分性发作和精神运动性发作的效果较好。

但癫痫患者需要长期服药以控制癫痫发作,不可避免的出现不同程度的不良反应,如长期使用卡马西平会损害患者记忆功能、肝肾功能或出现耐药,这要求在临床治疗过程中既要达到最低的有效浓度,又要减少药物引起的不良反应。近年来,采用中医药治疗癫痫受到重视。中医认为,癫痫属于“痫证”,其病机在于逆气上行犯脑,迷闭心窍,引起肝风,生跌扑、眩晕等症;肝主风,被逆气引动生抽搐。中医可通过消除脏腑功能失调造成的风、痰、火、瘀、虚、水、郁、毒等问题,调整脏腑功能来治疗癫痫。癫痫发作过程中大脑神经元可因脑神经异常放电发生损伤和凋亡,进而出现一系列炎症、氧化应激,加重癫痫症状。故在治疗癫痫时,还需注意保护神经元并能修复脑损伤^[10]。

天麻入肝经,能够祛风解表、息风止痉,对惊厥、焦虑有明显治疗作用。天麻素能恢复大脑皮质兴奋与抑制过程间的平衡失调,有镇静、安眠和镇痛作用,还能增加脑血流量及缓解脑血管痉挛作用^[11]。党翔吉等^[12]研究表明,天麻素能够抑制癫痫模

表1 2组疗效比较[例(%)]

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	40	3(7.50)	10(25.00)	13(32.50)	14(35.00)	65.00
观察组	40	8(20.00)	15(37.50)	11(27.50)	6(15.00)	85.00 ^①

注:与对照组比较,^① $P<0.05$

表2 2组治疗前后血清SOD、CAT、MDA、MPO和GSH-Px水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	SOD/(U/mL)	CAT/(U/mL)	MDA/(nmol/mL)	MPO/(U/L)	GSH-Px/(U/L)
对照组	40	治疗前	64.27±7.92	7.72±1.58	5.57±1.42	532.65±103.75	120.83±14.29
		治疗后	51.02±6.25 ^①	5.31±1.42 ^①	7.63±1.46 ^①	419.15±100.71 ^①	98.82±13.64 ^①
观察组	40	治疗前	64.94±7.85	7.89±1.64	5.40±1.51	539.10±108.54	122.19±15.02
		治疗后	58.54±6.63 ^{①②}	6.51±1.32 ^{①②}	6.83±1.1 ^{①②}	487.91±110.43 ^{①②}	108.48±12.87 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

表3 2组治疗前后血清CRP、TNF- α 、IL-6水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CRP/(mg/L)		TNF- α (μ g/L)		IL-6/(pg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	27.91±3.76	20.01±4.02 ^①	3.92±1.18	3.02±1.02 ^①	7.93±1.87	3.29±0.78 ^①
观察组	40	27.43±3.91	16.57±3.48 ^{①②}	3.97±1.21	2.31±0.89 ^{①②}	7.71±1.76	1.98±0.42 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

- [2] 陆林. 沈渔邨精神病学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 7, 22-132.
- [3] 王禹辰, 孙宁, 张爱霞, 等. 心理表象在双相障碍中的作用及应用[J]. 中华精神科杂志, 2019, 52: 283-286.
- [4] 赵杰, 刘铁榜. 双相障碍病耻感综述[J]. 中国心理卫生杂志, 2015, 29: 442-445.
- [5] 王艳婷, 侯凌峰, 沈素花. 对缓解期双相情感障碍患者进行交往训练的效果观察[J]. 当代医药论丛, 2015, 13: 59-60.
- [6] 任改红. 互动达标理论在双相情感障碍护理中的应用分析[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2016, 34: 68-69.
- [7] 黄仕善, 陶建青, 许爱, 等. 填充绘画对双相情感障碍患者注意功能的影响[J]. 中华现代护理杂志, 2016, 22: 2592-2594, 2595.

- [8] Stegink EE, van der Voort TYGN, van der Hoof T, et al. The working alliance between patients with bipolar disorder and the nurse: Helpful and obstructive elements during a depressive episode from the patients' perspective[J]. Arch Psychiatr Nurs, 2015, 29: 290-296.
- [9] 刘晓梅, 郭德纯, 谭柏坚, 等. 家庭心理行为干预对康复期精神分裂症患者日常生活能力的影响[J]. 临床心身疾病杂志, 2010, 16: 146-148.
- [10] 代素平, 郭平, 樊凌姿. 家庭心理干预对康复期精神分裂症患者预后的影响[J]. 中国健康心理学杂志, 2008, 16: 42-43.
- [11] 刘晓霞. 系统护理干预对双相情感障碍躁狂发作患者认知功能的效果观察[J]. 中国医药指南, 2018, 16: 204-204.
- [12] 李翠芳, 胡振华. 双相情感障碍综合护理体会[J]. 医学信息, 2015, 28: 192-192.

(本文编辑:雷琪)

(上接第778页)

型小鼠海马体兴奋性神经递质活性,提高卡马西平的抗惊厥作用。本研究发现,天麻素胶囊能明显提高卡马西平治疗癫痫的总有效率,但未增加不良反应发生率。

活性氧在癫痫发病和发作中具有重要作用,氧化损伤越严重,癫痫发作持续时间越长^[13]。研究显示,包括卡马西平在内的部分AEDs能够损害机体氧化应激系统^[13]。SOD和CAT反映了机体对氧自由基的清除能力,其水平增加可保护细胞膜结构和功能完整性;MPO参与了机体炎症反应过程,其水平可能对神经系统病变造成一定影响;MDA是氧自由基攻击生物膜结构中的多不饱和脂肪酸后形成的脂质过氧化物,直接反映了机体脂质过氧化反应程度。GSH-Px是一种含硒蛋白,能够对氧自由基造成的氧化损伤^[15]。本研究结果表明2组治疗后血清SOD、CAT、MPO和GSH-Px水平均降低(均 $P<0.05$),但观察组幅度高于对照组(均 $P<0.05$);2组血清MDA水平升高($P<0.05$),但观察组幅度低于对照组($P<0.05$)。这提示天麻素能够缓解癫痫患者氧化应激反应。

癫痫发作能够造成胶质细胞表达炎性因子,炎性因子又能增强神经元兴奋,导致神经元损伤、凋亡^[16]。IL-6为促炎因子,参与炎症损伤;TNF- α 能够加强谷氨酸兴奋毒反应引起海马体CA3锥体细胞兴奋,减弱神经突触后的点位活动,进而引起癫痫;CRP是非特异性炎症反应标志物,彭威等^[17]研究发现癫痫大鼠血清CRP水平明显升高,CRP水平越高表明神经缺损越严重。本研究发现,观察组治疗后血清CRP、TNF- α 、IL-6水平明显低于对照组,提示天麻素能够影响癫痫患者体内TNF- α 、IL-6和CRP的水平。

研究表明,BDNF能够通过激活星形胶质细胞内源性抗氧化系统Nrf2/ARE通路减轻大脑氧化损伤,对神经元具有营养和修复作用^[18]。本研究发现观察组治疗后血清BDNF水平明显高于对照组,提示天麻素具有减轻大脑氧化损伤,营养和修复神经元的效果。

综上所述,天麻素能够明显提高卡马西平治疗癫痫的临床疗效,减轻氧化应激和炎症状态,有效保护神经元,安全性高,但本研究为小样本单中心研究,且未对机理进行深入研究,要得到

确切结论,尚需进一步研究。

参考文献

- [1] 曾琦,张月华. 良性癫痫与癫痫性脑病共享致病基因研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57: 309-312.
- [2] 涂雪松. 癫痫的流行病学研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25: 522-528.
- [3] 黄小海,赵海送. 二十五味珊瑚丸联合卡马西平治疗癫痫的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32: 120-123.
- [4] 刘则焯,张晓琳. 丙戊酸钠与卡马西平治疗癫痫Meta分析[J]. 临床军医杂志, 2018, 46: 678-681.
- [5] 张林,钟艳,全淑林,等. 精准医学时代癫痫的中西医研究及思考[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33: 1233-1236.
- [6] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准[M]. 北京, 1994: 22.
- [7] 贾建平,陈生弟. 神经病学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 308-308.
- [8] 李立敏,王宁,胡海鹏,等. 左乙拉西坦治疗儿童癫痫疗效观察[J]. 山东医药, 2016, 56: 80-81.
- [9] Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Unintentional poisoning deaths-United States, 1999-2004[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2007, 56: 93-96.
- [10] 董凤,孔朝红,江健,等. 脑卒中后癫痫发作对患者认知损害及其血清神经元特异性烯醇化酶的动态变化[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38: 141-146.
- [11] 郑丹丹. 天麻素在神经及精神系统疾病中的应用进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 27: 68-72.
- [12] 党翔吉,王艺璇,焦海胜. 全天麻及天麻素联合卡马西平对癫痫小鼠海马体神经元及基因mrip1表达的影响[J]. 中国新药杂志, 2017, 26: 1556-1561.
- [13] 孙光涛,戚询中,邹春颖,等. 基于Nrf2-ARE信号通路探析己酮可可碱对癫痫大鼠脑内氧化应激的影响[J]. 医学研究生学报, 2020, 33: 144-148.
- [14] 陈剑峰,张美胡. 丙戊酸钠缓释片对癫痫患者氧化应激系统及认知功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23: 841-843.
- [15] 李敏,苏林梅,秦敏,等. 清心温胆汤治疗对卒中后继发性癫痫患者疗效及血清超氧化物歧化酶、丙二醛和谷胱甘肽过氧化物酶的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13: 95-98.
- [16] 李兰. 癫痫患者脑脊液和血清中miRNAs含量检测及其对相关细胞因子的调控作用[J]. 海南医学院学报, 2016, 22: 611-613, 616.
- [17] 彭威,张树方,何晓云,等. 脑外伤性癫痫患者炎性细胞因子和C反应蛋白变化及其临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12: 770-771, 773.
- [18] 李娟,雷涛,郭刚,等. 癫痫病人血清脑源性神经营养因子的表达及临床意义[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17: 1099-1101.

(本文编辑:唐颖馨)