

·临床研究·

四种抗癫痫药物对部分性癫痫患者认知功能及生活质量的影响对照研究

赵婧,王宁

作者单位
阜阳市第三人民医院
神经内科
安徽 阜阳 236015
收稿日期
2021-03-11
通讯作者
赵婧
xaenyt@163.com

摘要 **目的:**对比四种抗癫痫药物(奥卡西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯)对部分性癫痫患者认知功能及生活质量的影响。**方法:**部分性癫痫患者 128 例,随机分为 A、B、C、D 四组各 34 例,四组分别应用奥卡西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯单药治疗,对比四组的疗效及脑电图、认知功能、生活质量等变化。**结果:**四组患者治疗前的脑电图各频段功率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。A、B、C 三组治疗前后的 $\alpha+\beta$ 及 $\theta+\delta$ 频段功率均无明显变化($P>0.05$)。D 组治疗后的 $\alpha+\beta$ 频段功率较治疗前降低, $\theta+\delta$ 频段功率较治疗前升高($P<0.05$)。B、C 三组治疗前后的各项韦氏智力测验结果比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。D 组治疗前后的操作测验及总分变化不明显($P>0.05$),但是 D 组治疗后的语言测验得分较治疗前降低($P<0.05$)。四组患者的癫痫控制总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。四组患者治疗后的综合生活质量、总体健康水平得分均较治疗前明显提高($P<0.05$)。A 组治疗后的社会功能评分较治疗前提高,对发作担忧评分较治疗前降低($P<0.05$)。B 组治疗后的认知功能、社会功能得分均较治疗前提高,对发作担忧评分较治疗前降低($P<0.05$)。C 组治疗后的社会功能评分较治疗前提高($P<0.05$)。**结论:**四种抗癫痫药物治疗部分性癫痫均能有效抑制癫痫样放电,临床疗效相当,其中托吡酯对患者认知功能的损害较重,奥卡西平会增加 θ 段功率,拉莫三嗪对患者生活质量的改善效果最明显。

关键词 部分性癫痫;奥卡西平;拉莫三嗪;左乙拉西坦;托吡酯;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.sjssngcj.20210217

本文引用格式:赵婧,王宁. 四种抗癫痫药物对部分性癫痫患者认知功能及生活质量的影响对照研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(7): 416-419.

癫痫是一种由多种病因引起的慢性脑部疾病,其临床特征以脑部神经元超同步化放电引起的反复的、突发性的、暂时性的中枢神经系统功能失常为主^[1]。根据癫痫表现形式的不同,临床将癫痫分为全面性和部分性两类,约 60%~70%的癫痫患者都为部分性,且以复杂部分性发作和复杂部分性发作继全面性发作最多见。约 4/5 的部分性癫痫患者的癫痫发作难以被药物控制,为难治性癫痫^[2]。目前,长期用药是临床公认的控制癫痫最有效的措施。传统抗癫痫药物由于存在药代动力学差、不良反应多、易发生药物相互作用等问题,目前已逐步被淘汰,而新型抗癫痫药物逐步成为治疗癫痫的一线药物。癫痫作为一种发作性的脑功能障碍性疾病,疾病反复发作会对患者的认知功能造成损害,约有 30%~40%的患者都存在认知功能损害,而在癫痫患者认知功能损害相关因素中,抗癫痫药物的影响也受到重视^[3]。为了解四种新型抗癫痫药物(奥卡西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯)对部分性癫痫的治疗效果,以及对患者认知功能的影响,本文对分别应用上述四种抗癫痫药物的四组部分性癫痫患者进行对照研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 3 月至 2020 年 3 月本院神经内科接诊的部分性癫痫患者 128 例。纳入标准:年龄≥

18 岁;符合国际抗癫痫联盟制定的部分性癫痫诊断标准^[4];初次诊断;入组前未应用过抗癫痫药物;癫痫发作频率≥2 次/月;患者自愿参与研究并签署知情同意书。排除标准:存在脑器质性病变;伴重要脏器功能损害;药物依赖或酒精依赖;处于备孕期。使用随机数字表法将患者分为 4 组,每组 32 例:①A 组,男 17 例,女 15 例;年龄 20~55 岁,平均(38.25±16.35)岁;病程 2~24 月,平均(11.25±3.68)月;其中发作频率≤2 次/月 19 例,>2 次/月 13 例;②B 组,男 19 例,女 13 例;年龄 19~57 岁,平均(36.90±12.07)岁;病程 1.5~26 月,平均(12.01±4.73)月;其中发作频率≤2 次/月 17 例,>2 次/月 15 例;③C 组,男 18 例,女 14 例;年龄 18~53 岁,平均(37.48±12.86)岁;病程 1~20 月,平均(10.98±4.36)月;其中发作频率≤2 次/月 18 例,>2 次/月 14 例;④D 组,男 16 例,女 16 例;年龄 23~56 岁,平均(38.04±12.78)岁;病程 3~28 月,平均(13.06±4.85)月;其中发作频率≤2 次/月 17 例,>2 次/月 15 例。4 组患者在性别、年龄、病程、发作频率方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

4 组患者均接受正规抗癫痫治疗:A 组选用奥卡西平(购于武汉人福药业有限责任公司,国药准字 H20040192,规格 0.3 g/片),B 组选用拉莫三嗪(购于葛兰素史克(天津)有限公司,国药准字 J20130026,规格 50 mg/片),C 组选用左乙拉西坦

(优时比(珠海)制药有限公司,国药准字J20160085,规格0.5 g/片),D组选用托吡酯(西安杨森制药有限公司,国药准字H20020555,规格25 mg/片)。4组均为单药治疗,口服给药,初始剂量每日8~10 mg/kg,分早晚两次服用,持续用药1周后,根据癫痫发作情况酌情增加剂量,每周增量5~10 mg/(kg·d),且每日最大用药剂量应≤45 mg/kg,达到最小有效维持剂量(900~1 200 mg/d)后,持续治疗6月。治疗期间,对患者进行血常规、肝肾功能、电解质、血药浓度监测。

1.3 观察指标

①治疗前后,对各组进行脑电图检查,脑电图频率量化指标选择频率功率百分比(背景脑电图中 α 、 β 、 δ 频段功率百分比)。②治疗前后分别采用韦氏成人智力测验系统对各组患者进行认知功能评估^[5],测验内容涉及语言测验(知识测验、领悟测验、算数测验、相似性测验、数字广度测验、词汇测验)和操作测验(数字符号测验、图画填充测验、木块图测验、图片排列测验、图形拼凑)两方面共11个分测验,各分测验得分相加为测验原始分,原始分转化为相应的量表分。分别将操作测验和言语测验的量表分值相加,得到操作量表分和言语量表分,两个量表分值相加取平均值为全量表分(满分100分)。③使用成年癫痫患者生活质量问卷31(Quality of life in Epilepsy 31, QOLIE-31)^[6]进行生活质量评估,量表共设31个问题,由7个方面(综合生活质量、情绪健康、药物影响、认知功能、精力、社会功能、对发作的担忧)和1个总条目(总体健康水平)组成。每一方面的最初得分均为各问题得分总和的平均值,最初得分分别乘以权重,最后相加即为总分,总分越高表明该方面生活质量越好。

1.4 疗效评价

将治疗前2月作为基线期,以平均每月的癫痫发作频率为

标准,并将治疗6月后癫痫发作频率与之对照。无癫痫发作,判定为完全控制;癫痫发作频率至少减少75%,判定为显效;癫痫发作频率减少50%~74%,判定为有效;癫痫发作频率减少不足50%,判定为无效;癫痫发作频率有增加,判定为加重。总有效=完全控制+显效+有效。

1.5 统计学处理

采用SPSS 23.0软件分析数据,计数资料以百分比(%)表示, χ^2 检验,符合正态分布的计量资料以(均数±标准差)表示, t 检验或方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑电图各频段功率变化

4组患者治疗前的脑电图各频段功率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);A、B、C三组治疗前后的 α + β 及 θ + δ 频段功率均无明显变化($P>0.05$);D组治疗后的 α + β 频段功率较治疗前降低, θ + δ 频段功率较治疗前升高($P<0.05$),见表1。

2.2 韦氏智力测验结果对比

A、B、C三组治疗前后的各项韦氏智力测验结果比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);D组治疗前后的操作测验及总分变化不明显($P>0.05$),治疗后的语言测验得分较治疗前降低($P<0.05$),见表2。

2.3 临床疗效

4组患者的癫痫控制总有效率比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.117, P>0.05$),见表3。

2.4 生活质量评分

4组患者治疗后的综合生活质量、总体健康水平得分均较治疗前明显提高($P<0.05$);A组治疗后的社会功能评分较治疗

表1 4组治疗前后的脑电图各频段功率对比(% , $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	α + β		θ + δ	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	32	86.45±9.25	85.18±9.51	13.58±8.72	13.32±9.77
B组	32	85.14±8.71	84.85±9.62	15.45±9.62	15.63±10.44
C组	32	87.05±10.42	86.61±10.30	13.05±8.14	12.96±9.75
D组	32	85.32±9.14	82.01±8.76 ^①	14.96±9.57	17.60±10.21 ^①
F值		1.656	2.628	3.117	1.001
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$

表2 4组治疗前后的韦氏智力测验结果对比(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	操作测验		语言测验		总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	32	87.25±13.65	86.95±12.70	85.21±12.56	84.21±13.36	86.23±15.30	85.58±14.23
B组	32	85.51±12.96	83.95±11.64	84.90±11.71	85.14±12.33	85.21±16.33	84.55±13.28
C组	32	84.96±11.70	85.02±13.31	85.64±13.64	84.91±12.96	85.30±15.17	84.47±14.70
D组	32	86.42±13.37	85.34±12.69	86.04±11.32	83.90±13.65 ^①	86.23±14.29	85.12±14.19
F值		1.625	3.625	0.965	2.968	0.285	2.101
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$

表3 4组的临床疗效比较

组别	例数	完全控制	显效	有效	无效	加重	总有效率/%
A组	32	12	8	4	7	1	75.00
B组	32	13	11	4	4	0	87.50
C组	32	14	8	5	5	0	84.38
D组	32	14	11	3	4	0	87.50

前提高,对发作担忧评分较治疗前降低($P<0.05$);B组治疗后的认知功能、社会功能得分均较治疗前提高,对发作担忧评分较治疗前降低($P<0.05$);C组治疗后的社会功能评分较治疗前提高($P<0.05$),见表4。

3 讨论

现有的研究证实部分抗癫痫药物会对癫痫患者的认知功能造成影响,如苯妥英钠、苯巴比妥等。癫痫患者的认知功能主要受到脑发育异常、脑结构异常、癫痫发作本身的影响,同时癫痫发作类型、癫痫发作频率、异常放电、抗癫痫药物类型等也会对认知功能造成不同程度的影响^[7]。理想的抗癫痫药物应具有减少神经元异常放电,对正常脑功能、活动认知无影响的特点。抗癫痫药物主要通过降低神经元兴奋性来减少癫痫样放电,但这一过程通常不具有特异性,所以抗癫痫药物会同时降低病变部位神经元和正常认知功能相关神经元的兴奋性,其既抑制了异常的神经元放电,又抑制了正常神经元的电活动,所以可能对患者正常的认知功能造成损伤^[8]。

新型抗癫痫药物自临床应用以来,其在抗癫痫的有效性及安全性方面均被证实优于传统抗癫痫药物,更适宜长期用药。奥卡西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯是目前临床应用较多

的几种新型抗癫痫药物,由于这些抗癫痫药物的作用机制各异,所以其对患者认知功能的影响也可能存在差异。脑电图背景脑波频率变慢通常被认为是中枢神经系统功能受损的标志之一,引起中枢神经系统损伤的药物多表现为脑电图频率尤其是脑电图背景频率的改变^[9]。本研究显示,患者应用奥卡西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦前后,脑电图 $\alpha+\beta$ 及 $\theta+\delta$ 频段功率均无明显变化,而应用托吡酯治疗后的 $\alpha+\beta$ 频段功率明显降低, $\theta+\delta$ 频段功率明显升高。这表明四种抗癫痫药物中,托吡酯对癫痫患者脑电图背景频率的影响最明显, $\alpha+\beta$ 频段功率降低而 $\theta+\delta$ 频段功率升高预示着慢波增多,这提示托吡酯可能对患者的认知功能产生影响。国内有文献指出^[10],托吡酯引起的认知功能障碍主要表现为言语功能受损,具体体现在语言不流畅、找词困难、思维减缓方面,甚至还可能出现严重计算力及记忆力障碍。本研究通过韦氏智力测验也发现应用托吡酯组治疗后的语言测验得分较治疗前降低,这也证实托吡酯对癫痫患者认知功能尤其是语言功能的影响。还有研究指出,托吡酯的认知功能损害程度与起始剂量、增量速度有正向关系,并且联合用药也可能加重认知功能损害。由于本研究中4组患者均为单药治疗,且起始剂量、增量速度相同,所以这一结论未得到证实。在4种抗癫痫药物中,奥卡西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦对脑电图背景频率及韦氏智力测验均未产生明显影响,表明这三种抗癫痫药物对于患者认知功能的影响更小。研究认为^[11]拉莫三嗪对脑电背景无明显影响,甚至可能会起到一定的改善作用,而左乙拉西坦、奥卡西平对脑电背景活动的影响尚无定论。有学者认为左乙拉西坦对脑电图背景无明显影响,但国外的另一项报道认为左乙拉西坦会使 α 波、 β 波功率增加, θ 波、 δ 波功率降低。本研究与之不符,这可能与随访时间、种族差异等因素有关^[12]。有报道显示拉莫三嗪不仅不会导致认知功能障碍,反而能激活认知功能,提高患者的词语流畅性,增强逻辑记忆、注意力和计算力等^[13]。本研究在生活质量评估方面发现,相比其他三种抗癫痫药物,拉莫三嗪治疗后的认知功能评分较治疗前明显提高,这也从侧面证实拉莫三嗪对癫痫患者认知功能可能具有正向作用。4组的癫痫控制总有效率接近,表明4种抗癫痫药物的抗癫痫效果接近,这与王栋梁等^[14]报道结论一致。通过生活质量评分发现,4组患者治疗后的综合生活质量和总体健康水平均明显提高,这是因为4组患者的癫痫发作得到有效控制,所以其健康水平及生活质量总体提高。拉莫三嗪对患者生活质量多个方面均有改善,包括认知功

表4 4组治疗前后的生活质量评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	综合生活质量		情绪健康			
A组	32	治疗前	56.72±11.31	48.72±11.36			
		治疗后	72.51±10.39 ^①	49.52±10.33			
B组	32	治疗前	60.37±12.68	49.01±13.07			
		治疗后	69.17±11.54 ^①	50.28±12.49			
C组	32	治疗前	57.23±12.05	48.63±11.25			
		治疗后	71.95±11.25 ^①	49.07±10.96			
D组	32	治疗前	56.98±13.81	47.69±9.38			
		治疗后	68.97±13.04 ^①	48.14±9.54			
组别		药物影响	认知功能	精力	社会功能	对发作担忧	总体健康水平
A组	治疗前	68.23±12.37	62.35±9.15	45.35±7.58	66.36±8.73	45.35±15.45	67.26±6.45
	治疗后	71.36±12.82	63.47±10.23	47.12±11.23	78.24±11.18 ^①	42.35±17.12 ^①	74.28±6.46 ^①
B组	治疗前	66.32±10.23	61.46±13.85	47.45±8.88	65.30±12.37	46.48±13.73	66.67±10.12
	治疗后	69.64±10.75	72.75±17.76 ^①	48.24±12.36	79.22±15.39 ^①	41.64±13.45 ^①	79.32±6.28 ^①
C组	治疗前	65.25±13.36	57.78±8.89	50.14±12.64	61.57±8.36	45.74±13.32	65.73±9.85
	治疗后	66.53±12.17	59.24±7.70	51.09±12.33	75.29±10.64 ^①	44.60±11.75	73.24±10.24 ^①
D组	治疗前	66.36±12.25	60.33±7.08	48.36±7.89	65.23±11.48	46.37±12.69	64.98±9.28
	治疗后	66.85±13.19	61.72±9.27	48.96±10.36	66.28±13.05	45.96±11.08	74.35±11.39 ^①

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$

能、社会功能和对发作担忧,其对患者生活质量的改善效果总体优于其他三种药物,这可能与拉莫三嗪具有情绪稳定及认知功能激活作用有关^[15]。

综上所述,奥卡西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦和托吡酯治疗部分性癫痫均有较好的疗效,其中托吡酯引起的认知功能损害相对明显,拉莫三嗪可能激活患者的认知功能,其对患者生活质量的改善程度更明显。但鉴于本研究的观察期仅为一年,且样本量较小,4种药物对患者认知功能的具体影响还有待更为细致、深入的研究。

参考文献

[1] 蒋永莉,江文. GABRG2基因突变与癫痫相关性研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53: 824-829.
[2] 吴怀宽,刘学伍,苏永鑫,等. 癫痫遗传学研究进展[J]. 精准医学杂志, 2019, 34: 183-186.
[3] 李蓉,汪雨萱,黎玉丹,等. 抗癫痫药物临床评价指标研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27: 132-136.
[4] Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) [J]. Epilepsia, 2005, 46: 470-472.
[5] 王健,邹义壮,崔界峰,等. 韦氏成人智力量表第四版中文版的信度

和结构效度[J]. 中国心理卫生杂志, 2013, 27: 692-697.
[6] 刘雪琴,任晓琳,周谷兰,等. 成年癫痫患者生活质量-31量表的信度和效度[J]. 中华神经医学杂志, 2003, 2: 106-109.
[7] 秦晋,许贤瑞,魏世丽,等. 癫痫患者认知功能障碍的研究进展[J]. 宁夏医科大学学报, 2019, 41: 106-111.
[8] 闫霞霞,郑辑英,李满,等. 癫痫伴发认知障碍发病机制的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17: 3967-3969.
[9] 王卫星,付淑芳,陈凤仪,等. 不同类型抗癫痫药物对伴中央颞区棘波儿童良性癫痫注意网络损害及脑电图痫样放电的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18: 46-51.
[10] 陶玉琰,王鸣璐,李惟滔,等. 托吡酯致神经系统药物不良反应的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35: 1677-1680.
[11] Kumar S, Goel RK. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and neurochemical investigations of lamotrigine, entylenetetrazole kindled mice to ascertain it as a reliable model for clinical drug-resistant epilepsy [J]. Animal Model Exp Med, 2020, 3: 245-255.
[12] Yldrm M, Bekta M, Gkta ZA, et al. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy: Experience from a tertiary pediatric neurology center[J]. Epilepsy Behav, 2021, 116: 107745.
[13] 侯小兵,苏琦璇. 多维度综合评估新型抗癫痫药物对癫痫病人认知功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17: 1410-1413.
[14] 王栋梁,宋海栋,许可,等. 新型抗癫痫药物临床应用研究[J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41: 130-135.
[15] 陈雄辉. 抗癫痫药物对患者认知功能的影响分析[J]. 国际感染杂志(电子版), 2020, 9: 114-115.

(本文编辑:王晶)

(上接第398页)

[30] Parker K, Berretta A, Saenger S, et al. PEGylated insulin-like growth factor-I affords protection and facilitates recovery of lost functions post-focal ischemia[J]. Sci Rep, 2017, 7: 241.
[31] Feeney C, Sharp DJ, Hellyer PJ, et al. Serum insulin-like growth factor-I levels are associated with improved white matter recovery after traumatic brain injury[J]. Ann Neurol, 2017, 82: 30-43.
[32] Frater J, Lie D, Bartlett P, et al. Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) as a marker of cognitive decline in normal ageing: A review[J]. Ageing Res Rev, 2018, 42: 14-27.
[33] Gunnell D, Miller LL, Rogers I, et al. Association of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein-3 with intelligence quotient among 8- to 9-year-old children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children[J]. Pediatrics, 2005, 116: e681-e686.
[34] Gozal D, Sans Capdevila O, McLaughlin Crabtree V, et al. Plasma IGF-1 levels and cognitive dysfunction in children with obstructive sleep apnea[J]. Sleep Med, 2009, 10: 167-173.
[35] Gottlieb DJ, Chase C, Vezina RM, et al. Sleep-disordered breathing

symptoms are associated with poorer cognitive function in 5-year-old children[J]. J Pediatr, 2004, 145: 458-464.
[36] 汪瑶. OSAHS对4~12岁儿童体格、认知功能及行为的影响研究[D]. 湖南师范大学, 2016.
[37] Bruin PF, Bagnato Mda C. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea syndrome[J]. J Bras Pneumol, 2010, 36 Suppl 2: 32-37.
[38] 苏苗赏,李昌崇. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征多系统损害机制研究进展[J]. 中国循证儿科杂志, 2009, 4: 467-470.
[39] Wang X, Michaelis EK. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain[J]. Front Aging Neurosci, 2010, 2: 12.
[40] Gozal D, Khalyfa A, Capdevila OS, et al. Cognitive function in prepubertal children with obstructive sleep apnea: a modifying role for NADPH oxidase p22 subunit gene polymorphisms?[J]. Antioxid Redox Signal, 2012, 16: 171-177.
[41] Nair D, Dayyat EA, Zhang SX, et al. Intermittent hypoxia-induced cognitive deficits are mediated by NADPH oxidase activity in a murine model of sleep apnea[J]. PLoS One, 2011, 6: e19847.

(本文编辑:王晶)