

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.03.023

免疫球蛋白联合 B 族维生素对癫痫症状及生活质量的影响*

曹志 仝秀清 魏芳[△] 任彩云 廖雅丽

(内蒙古医科大学附属医院神经内科 内蒙古 呼和浩特 010059)

摘要 目的:探讨免疫球蛋白联合 B 族维生素对癫痫症状及生活质量的影响。**方法:**2017 年 2 月至 2020 年 1 月选择在本院诊治的癫痫患者 78 例,根据随机数字表法把患者分为观察组与对照组各 39 例。两组都给予常规治疗,对照组给予维生素 B12 治疗,观察组给予免疫球蛋白联合维生素 B12 治疗,记录两组治疗后症状与生活质量情况。**结果:**治疗后观察组的总有效率为 97.4%,显著高于对照组的 84.6%($P<0.05$)。两组治疗期间的腹胀、嗜睡、胃痛、发热等不良反应情况对比差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组的血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)含量低于治疗前,观察组也低于对照组,对比差异都有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后的精神健康、情感职能、社会功能、活力、总体健康、躯体疼痛、生理职能、生理功能等生活质量评分都显著高于对照组($P<0.05$)。**结论:**免疫球蛋白联合 B 族维生素在癫痫患者的应用能促进改善临床症状,提高治疗效果,抑制 Hcy 的释放,且不增加患者不良反应的发生,从而提高生活质量。

关键词:免疫球蛋白; B 族维生素; 癫痫; 同型半胱氨酸; 生活质量

中图分类号:R742.1; R977.22 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)03-511-04

Effects of Immunoglobulin Combined with B vitamins on Epilepsy Symptoms and Quality of Life*

CAO Zhi, TONG Xiu-qing, WEI Fang[△], REN Cai-yun, LIAO Ya-li

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010059, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effects of immunoglobulin combined with B vitamins on epilepsy symptoms and quality of life. **Methods:** From February 2017 to January 2020, 78 cases of patients with epilepsy diagnosed and treated in our hospital were selected, and were divided into observation group and control group of 39 cases in each groups accorded to random number table method. Two groups were given conventional treatment, the control group was given vitamin B12 treatment, the observation group was given immunoglobulin combined with vitamin B12 treatment, and the symptoms and quality of life of the two groups after treatment were recorded. **Results:** The total effective rates of the observation group after treatment were 97.4%, which was significantly higher than that of the control group (84.6%, $P<0.05$). There were no statistically significant difference in adverse reactions compared between the two groups during treatment, such as abdominal distension, drowsiness, stomach pain, and fever ($P>0.05$). After treatment, the serum homocysteine (Hcy) content of the two groups were lower than before treatment, and the observation group were also lower than the control group, and compared the difference were statistically significant ($P<0.05$). The quality of life scores of the observation group after treatment were significantly higher than those of the control group in terms of quality of life such as mental health, emotional function, social function, vitality, general health, physical pain, physiological function, and physiological function ($P<0.05$). **Conclusion:** The application of immunoglobulin combined with B vitamins in patients with epilepsy can promote the improvement of clinical symptoms, improve the therapeutic effect, inhibit the release of Hcy, and do not increase the incidence of adverse reactions in patients, thereby improving the quality of life.

Key words: Immunoglobulin; B vitamins; Epilepsy; Homocysteine; Quality of life

Chinese Library Classification(CLC): R742.1; R977.22 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)03-511-04

前言

癫痫是一种由多种病因引起的慢性脑部疾病,主要是指大脑神经元突发性异常放电引发短暂性大脑功能障碍。该病多发

生于小儿,不过当前在成年人中的发病率逐年增加^[1]。临床上约有 1/5 的该病患者病程迁延不愈,临床难以有效控制病情,对于治疗的要求比较高^[2]。目前癫痫仍以药物治疗为主要手段,需长期用药甚至终身用药。常用的药物包括丙戊酸钠、卡马西平、

* 基金项目:内蒙古自治区卫生厅科研项目(201703097)

作者简介:曹志(1985-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:癫痫,神经危重症,脑血管病,电话:15148020234, E-mail:caozhi20234@163.com

[△] 通讯作者:魏芳(1974-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:脑血管疾病,神经危重症,电话:13514710529, E-mail:weifang8814@163.com

(收稿日期:2020-06-04 接受日期:2020-06-27)

苯妥英钠、奥卡西平等,不过上述药物在使用中都存在一定的不良反应,且停药后疾病容易复发^[5,6]。B族维生素是一组水溶性维生素,维生素 B12 可以辅酶形式参与机体代谢,其缺乏或异常代谢可影响神经递质在突触间的正常传递和增强神经元的兴奋性^[5,6]。维生素 B12 的正常代谢是保持脑神经递质参与正常生理、生化过程的关键因素^[7,8]。免疫球蛋白主要由 B 淋巴细胞产生,是组成人体免疫系统的重要成分之一,可通过对外来抗原产生特异性抗体结合而发挥免疫作用^[9,10]。并且免疫球蛋白表达水平的高低可有效反映机体免疫功能的强弱,其中 IgA 与 IgG 是临床上应用最为广泛的免疫球蛋白^[11,12]。本文具体探讨了免疫球蛋白联合 B 族维生素对癫痫症状及生活质量的影响,以明确两者联合使用的价值。现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2017 年 2 月至 2020 年 1 月选择在本院诊治的癫痫患者 78 例,纳入标准:符合癫痫的诊断标准;头颅影像学检查无其他神经变性疾病或肿瘤;年龄 18~60 岁;患者签署了知情同意书;入院前 30 d 内未接受其他抗癫痫药物治疗;本院伦理委员会批准了此次研究;治疗依从性好。排除标准:近期服用免疫药物治疗者;伴有先天性、遗传性疾病及免疫系统疾病者;临床资料缺乏者;合并心、肝、肾等脏器功能严重障碍者。

根据随机数字表法把患者分为观察组与对照组各 39 例,两组的一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison of two sets of general information

Groups	n	Course of disease (years)	Gender (male/femal)	Age (years)	Type of seizure (systemic/particular attack)	BMI(kg/m ²)
Observation group	39	5.15± 0.52	20/19	34.56± 2.52	32/7	22.87± 2.16
Control group	39	5.18± 0.33	21/18	34.98± 1.38	31/9	22.18± 1.65

1.2 治疗方法

两组都给予常规治疗,口服奥卡西平口服混悬液 10mg/kg·d;口服丙戊酸钠,20 mg/kg·d。

对照组:给予维生素 B12 治疗,口服维生素 B12(国药准字 H41021092,河南福森药业有限公司生产)100 μg,1 次/d。观察组:在对照组治疗的基础上给予免疫球蛋白治疗,注射免疫球蛋白治疗(上海莱士血液制品股份有限公司,国药准字 S2082422),400 mg/kg·d。

两组都治疗观察 3 个月。

1.3 观察指标

(1)疗效标准:控制:癫痫发作完全控制;显效:癫痫发作频率减少 >75%;有效:发作频率减少 50%~75%;无效:无达到上述标准甚或加重。总有效率 = (控制 + 显效 + 有效)/组内例数 × 100.0%。(2)记录三组在治疗期间出现的腹胀、嗜睡、胃痛、发热等不良反应情况。(3)在治疗前后采集所有患者的空腹肘前臂静脉血 2~4 mL,不抗凝,静置 30 min 后,3000 rpm 离心 10 min,取上层血清,采用化学发光免疫分析法检测血清同型半胱氨酸

(homocysteine, Hcy)含量。(4)在治疗后采用 MOS-SF36 进行生活质量的调查,包括躯体疼痛(bodily pain, BP)、生理功能(physical functioning, PF)、社会功能(social functioning, SF)、心理健康(mental health, MH)、生理职能(role physical, RP)、总体健康(general health, GH)、生命力(vitality, VT)、情感职能(role emotional, RE)等维度,每个维度为 0~100 分评分,分数越高,生活质量越好。

1.4 统计方法

选择 SPSS 20.00 软件,计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示(用 t 检验),计数数据以%表示(用卡方分析),检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 总有效率对比

治疗后观察组的总有效率为 97.4% (38/39),对照组的总有效率为 84.6% (33/39),经过分析观察组的总有效率显著高于对照组($\chi^2=3.924, P<0.05$),见表 2。

表 2 两组总有效率对比(例,%)

Table 2 Comparison of total effective rate between two groups (n,%)

Groups	n	Control	Excellence	Effective	Invalid	Total effective rate
Observation group	39	29	5	4	1	38(97.4)*
Control group	39	9	10	4	6	33(84.6)

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$.

2.2 不良反应情况对比

观察组治疗期间的腹胀 2 例、嗜睡 2 例,发热 2 例,其不良反应的发生率为 15.4%,对照组腹胀 1 例、嗜睡 2 例,胃痛 1 例、发热 4 例,其不良反应的发生率为 20.5%,两组不良反应情况对比差异无统计学意义($\chi^2=0.348, P>0.05$),见表 3。

2.3 Hcy 变化对比

治疗前两组的血清 Hcy 含量对比无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组的血清 Hcy 含量低于治疗前,观察组也低于对照组,组间和组内对比差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 3 两组治疗期间不良反应情况对比(例,%)

Table 3 Comparison of adverse reactions between the two groups during treatment (n,%)

Groups	n	Bloating	Drowsiness	Stomachache	Fever	Incidence
Observation group	39	2(5.1)	2(5.1)	0(0.0)	2(5.1)	6(15.4)
Control group	39	1(2.6)	2(5.1)	1(2.6)	4(10.3)	8(20.5)

表 4 两组治疗前后血清 Hcy 含量对比($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum Hcy content between two groups before and after treatment ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Pretherapy	Post-treatment
Observation group	39	19.20 \pm 1.82	13.39 \pm 1.72**
Control group	39	19.24 \pm 1.55	16.58 \pm 1.33*

Note: Compared with the pretherapy, * $P < 0.05$, compared with the control group, ** $P < 0.05$.

2.4 生活质量评分对比

观察组治疗后的精神健康、情感职能、社会功能、活力、总体健康、躯体疼痛、生理职能、生理功能等生活质量评分都显著

高于对照组,两组经过对比差异有统计学意义($P < 0.05$),见表5。

表 5 两组治疗后生活质量评分对比(分, $\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of quality of life scores after treatment between the two groups (scores, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Vigour	Social function	Emotional functions	Emotional health	Physiological functions	Physiologic function	Physical pain	Overall health
Observation group	39	69.09 \pm 3.22*	54.22 \pm 5.24*	42.09 \pm 4.09*	64.22 \pm 5.33*	36.22 \pm 3.40*	64.78 \pm 2.77*	37.46 \pm 3.21*	52.98 \pm 4.29*
Control group	39	60.02 \pm 5.82	47.98 \pm 4.77	36.29 \pm 4.21	56.00 \pm 4.00	30.49 \pm 2.88	56.39 \pm 4.92	30.78 \pm 2.51	45.00 \pm 6.42

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$.

3 讨论

癫痫属于慢性神经系统疾病,在任何年龄、地区和种族的人群中都有发病^[13]。癫痫发作时患者的脑组织神经元过度放电会导致脑组织缺氧、缺血,使得神经内分泌系统发生异常,诱发机体免疫状态异常,严重影响患者的身心健康^[14]。大部分癫痫患者经过规范治疗均可得到有效控制和缓解,但仍有 1/4 左右的患者可发展为难治性癫痫^[15]。B 族维生素在神经系统的发育成熟过程中发挥重要的作用,当 B 族维生素缺乏或代谢异常时可影响机体内其他组分的正常代谢,从而使神经系统功能学与形态学发生变化,进而导致神经系统组织发育障碍^[16,17]。维生素 B12 又称钴胺素,机体内自身不能合成,由摄入动物蛋白而来。维生素 B12 可提高叶酸利用率,保证神经髓鞘的功能,促进红细胞的发育成熟,参与糖、脂肪、蛋白质的代谢,促进 DNA 的合成^[18,19]。治疗后观察组的总有效率为 97.4%,显著高于对照组的 84.6%;两组治疗期间的腹胀、嗜睡、胃痛、发热等不良反应情况对比差异无统计学意义。与胡明辉^[20]等学者的研究类似,该学者采用免疫球蛋白联合抗癫痫药物治疗难治性癫痫,发现联合组的总有效率为 90.32%,显著高于对照组的 77.05%,且两组的不良反应发生率无显著差异,说明免疫球蛋白联合抗癫痫药物治疗癫痫疗效确切,可减少癫痫发作次数,提高机体免疫功能,且安全性较高。从机制上分析,免疫球蛋白具有增强和抑制免疫的等多种功能,可通过抑制有害的过度反应的免疫变化,也可与脑细胞特异性结合,从而抑制癫痫发作与提高治疗效果^[21,22]。

Hcy 与多种心脑血管疾病有关,可促进脑动脉发生粥样硬

化,加重脑缺氧^[23,24]。高 Hcy 血症可引发线粒体功能损伤等级联反应,使神经元对兴奋性毒性的敏感性增加,最终导致细胞发生代谢紊乱及功能障碍^[25]。Hcy 所含巯基活性极高,可氧化形成超氧化物及过氧化氢等活性分子,可通过上调 γ -分泌素来间接促进 β 粉样多肽沉积,促使体内氧化与抗氧化调节失衡加重损伤^[26]。高 Hcy 血症伴有 B 族维生素缺乏时容易导致一些神经系统的退行性病变,B 族维生素缺乏与癫痫可能密切相关^[27]。维生素 B12 作为机体生长发育的重要营养素,在造血系统、神经系统的发育过程起重要作用。补充维生素 B12 可阻断机体内 DNA 甲基化反应、氨基硫醇氧化还原等异常反应,促进蛋白质的生物代谢合成以及髓鞘形成^[28]。本研究显示治疗后两组的血清 Hcy 含量低于治疗前,观察组也低于对照组,表明免疫球蛋白联合 B 族维生素能抑制 Hcy 的释放。Guerin J^[29]等学者的研究也显示免疫球蛋白能增加 Hcy 还原酶的活性,促进其转化,从而使体内 Hcy 水平降低。但是国内对于免疫球蛋白联合 B 族维生素治疗癫痫,对于 Hcy 的含量影响还没有报道,主要集中在免疫球蛋白和 T 细胞亚群的水平探究上,如黄钰景^[30]等学者研究结果显示免疫球蛋白联合抗癫痫药物可显著增加难治性癫痫患儿的免疫球蛋白和 T 细胞亚群水平,改善免疫功能。

癫痫主要是指大脑神经元突发性异常放电引发短暂性大脑功能障碍,抗癫痫药主要是通过影响叶酸代谢及抑制胃肠道对叶酸的吸收来达到治疗效果^[31,32]。本研究显示观察组治疗后其患者的精神健康、情感职能、社会功能、活力、总体健康、躯体疼痛、生理职能、生理功能等生活质量评分都显著高于对照组,与范立峰^[33]的研究类似,发现大剂量免疫球蛋白联合 B 族维生素对急性格林-巴利综合征患者生活质量的影响,治疗后观察

组躯体功能、心理功能、社会功能、物质生活评分高于对照组,说明大剂量免疫球蛋白联合 B 族维生素治疗急性格林 - 巴利综合征效果显著,能提高生活质量。从机制上分析,免疫球蛋白可调节免疫 - 神经 - 内分泌网络的平衡,抑制海马神经细胞兴奋性,也可缩短疗程,从而有利于提高患者的生活质量^[34]。本研究也有一定的不足,研究的样本数量不足,没有进行随访,将在下一步进行深入分析。

总之,免疫球蛋白联合 B 族维生素在癫痫患者的应用能促进改善临床症状,提高治疗效果,抑制 Hcy 的释放,且不增加患者不良反应的发生,从而有助于提高生活质量。

参考文献(References)

- [1] 肖琴,何海兰,陈星涛.托吡酯与左乙拉西坦用于小儿癫痫添加治疗的临床疗效研究[J].川北医学院学报,2018,33(2): 257-260
- [2] 周进芳,张旭,刘洁,等.以家庭为中心的教育干预在癫痫患儿中的应用[J].川北医学院学报,2019,34(3): 481-483
- [3] Bing-Lei W, Jia-Hua Z, Yan L, et al. Three cases of antibody-LGI1 limbic encephalitis and review of literature [J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(7): 642-648
- [4] Budhram A, Leung A, Nicolle MW, et al. Diagnosing autoimmune limbic encephalitis[J]. *Cmaj*, 2019, 191(19): E529-e534
- [5] Caballero-García MDL, Simón-Salvador J, Hernández-Aguilar JC, et al. Frequency of *Toxocara canis* antibodies in Mexican paediatric patients with epilepsy[J]. *J Helminthology*, 2019, 94(6): e89
- [6] Kurukumbi M, Castillo JA, Shah T, et al. Rare Case of Anti-LGI1 Limbic Encephalitis with New Onset Epilepsy: A Case Report [J]. *Cureus*, 2019, 11(5): e4608
- [7] Liu AH, Chu M, Wang YP. Up-Regulation of Trem2 Inhibits Hippocampal Neuronal Apoptosis and Alleviates Oxidative Stress in Epilepsy via the PI3K/Akt Pathway in Mice[J]. *Neuroscience Bulletin (English Version)*, 2019, 35(3): 471-485
- [8] Manto M, Mitoma H, Hampe CS. Anti-GAD Antibodies and the Cerebellum: Where Do We Stand?[J]. *J Helminthol*, 2019, 18(2): 153-156
- [9] Mastrangelo M, Sartori S, Simonati A, et al. Progressive myoclonus epilepsy and ceroidlipofuscinosis 14: The multifaceted phenotypic spectrum of KCTD7-related disorders [J]. *Eur J Med Genet*, 2019, 62(12): e103591
- [10] McKay JH, Dimberg EL, Lopez Chiriboga AS. A systematic review of Gamma-aminobutyric Acid Receptor Type B autoimmunity [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2019, 53(1): 1-7
- [11] Dubey D, Britton J, Mckeon A, et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune LGI1/CASPR2 Epilepsy [J]. *Annals of Neurology*, 2020, 87(2): 313-323
- [12] Dubey D, Pittock SJ, Mckeon A. Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy score: Increased specificity and applicability[J]. *Ann Neurol*, 2019, 60(2): 367-369
- [13] Efthymiou S, Salpietro V, Malintan N, et al. Biallelic mutations in neurofascin cause neurodevelopmental impairment and peripheral demyelination[J]. *Brain*, 2019, 142(10): 2948-2964
- [14] Ekizoglu E, Baykan B, Sezgin M, et al. Follow-up of patients with epilepsy harboring antiglycine receptor antibodies[J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 92(13): 103-107
- [15] Elnady HG, Abdelmoneam N, Eissa E, et al. MicroRNAs as Potential Biomarkers for Childhood Epilepsy [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(23): 3965-3969
- [16] Aguiar TS, Dantas JR, Cabral DB, et al. Association between high titers of glutamic acid decarboxylase antibody and epilepsy in patients with type 1 diabetes mellitus: A cross-sectional study [J]. *Seizure*, 2019, 71: 318-321
- [17] Arayakarnkul P, Chomtho K. Treatment options in pediatric super-refractory status epilepticus[J]. *Brain Dev*, 2019, 41(4): 359-366
- [18] Baizabal-Carvallo JF. The neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies [J]. *J Autoimmun*, 2019, 101(22): 35-47
- [19] Baumgartner A, Rauer S, Hottenrott T, et al. Admission diagnoses of patients later diagnosed with autoimmune encephalitis [J]. *J Neurol*, 2019, 266(1): 124-132
- [20] 胡明辉,刘璐,舞艳.免疫球蛋白联合抗癫痫药物治疗难治性癫痫临床研究[J]. *中国药业*, 2019, 28(23): 49-52
- [21] Ferlazzo E, Polidoro S, Gobbi G, et al. Epilepsy, cerebral calcifications, and gluten-related disorders: Are anti-transglutaminase 6 antibodies the missing link?[J]. *Seizure*, 2019, 73(11): 17-20
- [22] Frazzini V, Nguyen-Michel VH, Habert MO, et al. Focal status epilepticus in anti-Hu encephalitis[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(11): e102388
- [23] Geis C, Planagumà J, Carreño M, et al. Autoimmune seizures and epilepsy[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 926-940
- [24] Taraschenko O, Fox HS, Pittock SJ, et al. A mouse model of seizures in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(3): 452-463
- [25] Vogrig A, Joubert B, André-Obadia N, et al. Seizure specificities in patients with antibody-mediated autoimmune encephalitis[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(8): 1508-1525
- [26] Wang Y, Li Z. RNA-seq analysis of blood of valproic acid-responsive and non-responsive pediatric patients with epilepsy[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1): 373-383
- [27] Yamagata A, Fukai S. Insights into the mechanisms of epilepsy from structural biology of LGI1-ADAM22 [J]. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 2020, 77(2): 267-274
- [28] Yue J, Zhang C, Shi X, et al. Activation of leukocyte immunoglobulin-like receptor B2 signaling pathway in cortical lesions of pediatric patients with focal cortical dysplasia type IIb and tuberous sclerosis complex[J]. *Brain Dev*, 2019, 41(10): 829-838
- [29] Guerin J, Watson RE, Carr CM, et al. Autoimmune epilepsy: findings on MRI and FDG-PET[J]. *Br J Radiol*, 2019, 92(1093): e20170869
- [30] 黄钰景,刘妹.免疫球蛋白联合抗癫痫药物对难治性癫痫患儿免疫球蛋白和 T 细胞亚群的影响[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(3): 321-324
- [31] Iizuka T. Recent progress in autoimmune encephalitis and its related disorders[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 59(8): 491-501
- [32] Koning MT, Brik T, Hagenbeek R, et al. A case of fulminant Epstein-Barr virus encephalitis in an immune-competent adult[J]. *J Neurovirol*, 2019, 25(3): 422-425
- [33] 范立峰,郭庆峰.大剂量免疫球蛋白联合 B 族维生素对急性 GBS 患者症状改善及生活质量的影响[J]. *北方药学*, 2018, 15(7): 22-23
- [34] Nishibori M, Mori S, Takahashi HK. Anti-HMGB1 monoclonal antibody therapy for a wide range of CNS and PNS diseases [J]. *Neurosci Bull*, 2019, 140(1): 94-101