

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.17.038

维生素 E 与左乙拉西坦对癫痫患者的临床疗效及血浆 T-Aoc, MDA 水平的影响 *

王沙沙¹ 任士卿² 王晓静¹ 吕志坤¹ 卢波¹ 李国珍¹

(1 保定市第二中心医院 神经内科 河北 保定 072750; 2 河北医科大学附属第三医院 神经内科 河北 石家庄 050031)

摘要 目的:探讨维生素 E(VE)辅助左乙拉西坦(LEV)治疗癫痫的临床疗效及对患者血浆总抗氧化能力(T-Aoc)、丙二醛(MDA)水平的影响。**方法:**选取我院 2013 年 6 月~2015 年 9 月收治的 134 例癫痫患者,随机分为两组。对照组予 LEV 治疗,观察组在此基础上给予 VE 治疗。记录比较两组临床疗效,治疗前后脑电图背景活动,血浆 T-Aoc、MDA 水平;并评价两组用药的安全性。**结果:**观察组总有效率为 88.1%,较对照组(74.6%)明显升高($P<0.05$)。与治疗前相比,两组治疗后脑电图指标 δ 、 θ 波频率均明显增快($P<0.05$); α 波频率均明显减慢($P<0.05$),且观察组治疗后脑电图指标改善效果均明显优于同期对照组($P<0.05$)。与治疗前比较,观察组血浆 T-Aoc 水平显著升高、MDA 水平显著降低($P<0.01$),而对照组血浆 T-Aoc 水平有所上升、MDA 水平略有下降,但差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组不良反应发生率为 10.4%,与对照组(7.5%)相比差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**VE 辅助 LEV 治疗癫痫能更有效降低发作频率,改善脑电图背景活动,平衡机体氧化/抗氧化系统,且安全性高。

关键词:维生素 E;左乙拉西坦;癫痫;抗氧化;丙二醛

中图分类号:R742.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2017)17-3351-04

Clinical Efficacy of Vitamin E Combined with Levetiracetam in the Treatment of Patients with Epilepsy and Its Effect on the Serum T-Aoc and MDA Levels*

WANG Sha-sha¹, REN Shi-qing², WANG Xiao-jing¹, LV Zhi-kun¹, LU Bo¹, LI Guo-zhen¹

(1 Department of Neurology, Baoding second central hospital, Baoding, Hebei, 072750, China;

2 Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050031, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical effect of vitamin E (VE) and levetiracetam (LEV) on the epilepsy and serum levels of total antioxidant capacity (T-Aoc) and malondialdehyde (MDA) of patients. **Methods:** 134 cases with epilepsy who were treated in our hospital from June 2013 to September 2015 were selected and randomly divided into two groups. The patients in the control group were treated with LEV, while the patients in the observation group were treated with vitamin E on the basis of the control group. Then the clinical efficacy, the EEG background activity, plasma levels of T-Aoc and MDA of two groups were recorded and compared before and after the treatment, and the safety of treatment was also evaluated. **Results:** After the treatment, the total effective rate of observation group was 88.1%, which was higher than 74.6% in the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, the frequency of δ wave, and the θ wave of EEG in the two groups were increased, while the α wave frequency was decreased ($P<0.05$). After treatment, the improvement of EEG in the observation group was significantly better than that of the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, the plasma levels of T-Aoc in the observation group significantly increased, and the MDA decreased ($P<0.01$); In the control group, the plasma T-Aoc level slightly increased, and the MDA level slightly decreased, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). Compared with control group, the improvement degree of oxidative stress indexes in the observation group were significantly better ($P<0.01$). The adverse reaction rate of the observation group was 10.4%, which was higher than 7.5% in the control group, while there was no statistically significant difference ($P>0.05$). **Conclusion:** VE and LEV could effectively reduce the seizure frequency, improve the EEG background activity, balance oxidative/antioxidant system, and control recurrence in the treatment of in patients with epilepsy assisted treatment with high safety.

Key words: Evitamin E; Levetiracetam; Epilepsy; Total antioxidant capacity; Malonaldehyde

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

Article ID: 1673-6273(2017)17-3351-04

前言

癫痫是一种神经科常见慢性疾病,是指大脑神经元因受到

各种因素影响出现突发性异常放电,使得大脑发生短暂性功能障碍的一类疾病^[1]。其发作时临床表现繁多,主要包括发作性精神、自主神经功能、运动、意识及感觉障碍等,作为一种慢性病

* 基金项目:河北省卫生和计生委科研项目(20160279)

作者简介:王沙沙(1983-),女,本科,主治医师,研究方向:神经内科,电话:13582268988

(收稿日期:2016-12-07 接受日期:2016-12-28)

虽短期内对患者影响程度并不大,但长期频繁发作可严重影响患者生活质量。因此,尽早予以正规、合理的抗癫痫治疗是关键^[2]。目前,国内外针对该病的治疗方案以药物保守治疗为主。研究显示^[3]左乙拉西坦(Levetiracetam, LEV)在缓解癫痫患者症状或控制其发作方面优势显著,已成为当前临床抗癫痫治疗的首选药物。有研究显示^[4]脂质过氧化及自由基反应在该病发生与发展的过程中起到了重要作用,故在常规抗癫痫治疗中辅助抗氧化治疗也非常重要。研究已证实^[5]维生素 E(Vitamin E, VE)具有一定抗氧化能力,已逐渐应用于抗癫痫的辅助治疗中。本研究以我院 2013 年 6 月~2015 年 9 月收治的癫痫患者为研究对象,探讨应用 VE 辅助 LEV 治疗癫痫的临床疗效及对患者血浆总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-Aoc)、丙二醛(Malonaldehyde, MDA)水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2013 年 6 月~2015 年 9 月收治的 134 例癫痫患者,入选标准:①均符合 2010 年国际抗癫痫联盟(ILAE)制定的癫痫及其发作的诊断标准^[6],并经脑电图检查确诊;②年龄 18~65 岁;③有明确的癫痫发作史,发作次数≥1 次/月;④病程≥3 个月;⑤有稳定服用≥1 种抗癫痫药物(除 LEV 外)史,但治疗效果欠佳者;⑥患者或其法定监护人自愿参加本研究,签署知情同意书;⑦能严格遵医嘱用药,并接受定期随访,临床资料齐全者。排除标准:①合并严重感染、肝肾功能异常、心脑血管疾病或内分泌系统疾病者;②患者为过敏体质或对本研究使用药物过敏者;③哺乳或妊娠期妇女;④有药物或酒精滥用史或成瘾史者;⑤伴有脑部器质性病变者;⑥患有情感性障碍、精神障碍或精神分裂症等其他神经精神疾病者。根据随机数字表法均分为两组。其中观察组女 28 例,男 39 例;年龄(43.5±5.7)岁;病程(2.9±0.8)年;发作频率(1.48±0.21)次/月。对照组女 26 例,男 41 例;年龄(44.3±5.6)岁;病程(3.1±0.7)年;发作频率(1.51±0.19)次/月。本研究经我院医学伦理委员会审核通过。两组基线资料对比差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 治疗方法

两组疗程均为 12 周。对照组:予 LEV(比利时 UCB Pharma S.A.,批准文号 H20110409)治疗;具体包括:①给药方式:以适量的温水吞服;②服用剂量:以 250 mg/次、2 次/d 为起始剂量;而后逐渐增加至 500 mg/次、2 次/d,增加周期为 4 周;并以

此剂量维持治疗 4 周;而后再逐渐减少至 250 mg/次、2 次/d,减量过程亦为期 4 周。观察组:在此基础上,给予 VE(天津市中央药业有限公司,国药准字 H12020262)治疗;具体为口服,0.1 g/次,1 次/d。

1.3 观察指标

记录比较两组临床疗效;治疗前后脑电图背景活动,血浆 T-Aoc、MDA 水平;并评价两组用药安全性。

1.3.1 疗效评定 参照近年相关文献对两组治疗结束后临床效果进行评定^[7,8]。①临床控制:疗程结束后,脑电图检查正常,无癫痫发作症状,且随访 1 年内无复发;②显效:发作频率减少幅度≥75%,或随访第 7 个月~1 年期间复发;③有效:50%≤发作频率减少幅度<75%,或随访 6 个月内复发;④无效:发作频率减少幅度<50%,或临床症状未见改善,反而加重。总有效率=×100%。

1.3.2 脑电图检查 ①于治疗前和治疗 12 周后对所有患者各进行一次 24 h 长程视频脑电图检查,仪器选用视频脑电图仪(日本光电,型号 SG224EEG-9200);②电极放置方法参考"10-20 国际标准导联",共放置 19 个记录电极,参考电极左、右乳突对应的电极;③对每位患者各种状态(如安静、清醒及闭目等)下的脑电图均采用人工计数法详细记录 30 min 内痫样放电的数目;④计算 δ、θ、α 波频率。

1.3.3 血浆 T-Aoc、MDA 水平测定 ①于治疗前和治疗 12 周后清晨对每位患者各采集 1 次空腹静脉血,3 mL/次,离心分离血浆;②仪器运用全自动酶标仪(美国伯腾,型号 Bio-TekELX800)及其配套试剂盒;③测定方法:T-Aoc 采取亚铁还原能力实验(FRAP)法检测,MDA 应用酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定。

1.3.4 安全性评价 监测每位患者用药前后肝肾功能、血常规等,同时详细记录治疗过程中不良反应的发生情况。

1.4 统计学分析

应用统计软件 SPSS19.0 分析数据,计数资料以(%)表示,运用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)标识,采取 t 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗后,观察组总有效率为 88.1%(59/67),较对照组的 74.6%(50/67)相比明显升高(P<0.05),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of the clinical efficacy between the two groups

Groups	n	Clinical control	Excellent	Effective	Invalid	Total effective rate(n%)
Observation group	67	16	22	21	8	59/88.1
Control group	67	11	17	22	17	50/74.6
P						0.046

2.2 两组治疗前后脑电图背景活动的比较

与治疗前相比,两组治疗后脑电图指标 δ、θ 波频率均明显增快(P<0.05),α 波频率均明显减慢(P<0.05);且观察组治疗后脑电图指标改善效果均明显优于同期对照组(P<0.05)。见表 2。

2.3 两组治疗前后血浆 T-Aoc、MDA 水平的比较

两组治疗前血浆 T-Aoc、MDA 水平比较差异均无统计学意义(P>0.05)。与治疗前比较,观察组治疗后血浆 T-Aoc 水平显著升高、MDA 水平显著降低(P<0.01);对照组血浆 T-Aoc 水平

有所上升,MDA 水平略有下降,但差异无统计学意义($P>0.05$)。 著降低($P<0.01$)。见表 3。
与对照组同期相比,观察组治疗后血浆 T-Aoc、MDA 水平均显

表 2 两组脑电图背景活动比较

Table 2 Comparison of the EEG indexes before and after therapy between two groups($\bar{x} \pm s$, Hz)

Groups	n	Time	δ wave	θ wave	α wave
Observation group	67	Before treatment	1.43 $\pm$ 0.54	4.82 $\pm$ 1.17	11.78 $\pm$ 2.24
		After treatment	2.06 $\pm$ 0.47*	5.68 $\pm$ 1.08*	9.63 $\pm$ 1.20*
		P	0.000	0.000	0.000
Control group	67	Before treatment	1.45 $\pm$ 0.53	4.79 $\pm$ 1.22	11.83 $\pm$ 2.19
		After treatment	1.78 $\pm$ 0.56	5.23 $\pm$ 1.31	10.68 $\pm$ 1.73
		P	0.001	0.046	0.001

Note: compared with the control group after treatment, * $P<0.05$.

表 3 两组治疗前后血浆 T-Aoc、MDA 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of the plasma levels of T-Aoc and MDA before and after therapy between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	T-Aoc			MDA		
		Before treatment	After treatment	P	Before treatment	After treatment	P
Observation group	67	13.7 $\pm$ 2.1	16.9 $\pm$ 1.8	0.000	41.2 $\pm$ 5.1	35.7 $\pm$ 4.3	0.000
Control group	67	13.3 $\pm$ 2.3	13.8 $\pm$ 2.2	0.201	40.9 $\pm$ 5.2	39.4 $\pm$ 5.4	0.104
P		0.295	0.000		0.737	0.000	

2.4 两组不良反应发生情况的比较

治疗期间,对照组有 2 例头晕,1 例嗜睡,2 例乏力;观察组出现 2 例恶心,3 例头晕,1 例疲劳,1 例腹泻;两组均未见严重事件。观察组不良反应率为 10.4%(7/67),与对照组的 7.5%(5/67)相比差异无统计学意义($P=0.545$)。

3 讨论

癫痫病因较为繁杂,包括全身或系统性疾病、脑部疾病及遗传因素等。其发病机制目前尚未完全阐明,与中枢神经系统兴奋与抑制的失衡关系密切。该病临床治疗的目的是有效控制其发作、减少间歇期癫痫样放电,从而减轻或避免脑组织损伤,改善预后。当前,药物治疗仍是此类疾病治疗的首选方案。LEV 属吡咯烷酮衍生物,是一种抗癫痫药物,具有高效、广谱等特性,2007 年正式在中国上市应用,现已普遍应用于临床抗癫痫治疗^[9,10]。其抗癫痫的确切作用机制尚不明确,可能为:①与脑内突触囊泡蛋白 2A(SV2A)有效结合,使得神经递质的释放与传递得以恢复正常,从而维持中枢神经系统兴奋与抑制的平衡;②阻断大脑皮层 γ -氨基丁酸(GABA)受体下调,同时将该受体滞留于海马区,进而增强此区域的神经回路抑制效果;③对锥体神经元上被高电压所激活的 N-型钙通道(位于海马 CA1 区)进行有效抑制等^[11,12]。此外,有研究已证实^[13]LEV 具有起效快、生物利用度高及安全性较好等优势。

VE 属脂溶性维生素,生育酚是其最为重要是活性成分,在对抗自由基的过氧化作用方面优势突出,是目前应用较为广泛的抗氧化剂之一。体外实验表明^[14]VE 对神经细胞氧化应激损伤具有突出的保护作用,其作用机制可能与 VE 有效参与并上调 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7nAChR$)的表达有关。有动物实验显示^[15]VE 强大的抗氧化能力可能与上调体内抗氧化酶体系有关。鉴于此,我们认为将 VE 应用于抗癫痫的辅助治疗对患者

脑组织及神经系统可能具有一定保护作用。已有研究证实^[8,16]采用 VE 辅助治疗癫痫能有效改善患者机体的抗氧化能力,提高疗效。本研究中,在 LEV 治疗基础上予 VE 辅助治疗 12 周治疗后,总有效率高达 88.1%,较仅给予 LEV 治疗的患者明显更高,这与张娜^[7]研究结果一致,提示采用 VE 辅助 LEV 的方案治疗癫痫更有助于消除或缓解患者的临床症状,降低发作频率,有效控制复发,明显增强抗癫痫治疗的效果。

对于癫痫的诊断而言,脑电图检查具有无可替代的作用^[17]。同时,其还是判断此类患者治疗效果的重要参考指标。本研究显示与治疗前相比,两组治疗后脑电图指标 δ 、 θ 波频率均明显增快, α 波频率均明显减慢,且观察组治疗后脑电图指标改善效果均明显优于对照组同期,这说明该联合治疗方案更能有效改善癫痫患者脑电图背景活动,从而对减轻或避免脑组织损伤、提升预后质量更有帮助。有研究已证实^[18]癫痫患者体内氧化/抗氧化系统呈失衡状态,氧化损伤伴随在癫痫患者的整个发病过程中。血浆 T-Aoc 水平能有效体现出机体总体的抗氧化能力^[19];MDA 属膜脂过氧化的关键产物,其血浆水平能反映出细胞被自由基损伤的程度^[20]。本研究结果显示对照组血浆 T-Aoc 水平有所上升、MDA 水平略有下降,但差异无统计学意义,提示单纯采用 LEV 抗癫痫治疗虽对患者临床症状与体征起到一定缓解作用,但体内氧化/抗氧化的失衡状态并未得到改善,病情易反复。与治疗前比较,观察组血浆 T-Aoc 水平显著升高、MDA 水平显著降低;且与对照组同期相比,观察组治疗后氧化应激指标改善程度均显著更优,表明该联合方案更有利于清除体内自由基,抑制脂质过氧化,提高总抗氧化能力,从而平衡机体氧化/抗氧化系统。这可能也是其显著提高治疗效果的关键。从安全的角度来看,两组均未见严重事件,且症状均为一过性,不良反应的发生率并无显著性差异,提示该联合方案是安全可行的。

综上所述,应用VE辅助LEV治疗癫痫更能有效降低发作频率,改善脑电图背景活动,平衡机体氧化/抗氧化系统,且安全性高,对于该联合方案的具体作用机制、有效性及安全性仍需更多大样本、多中心、随机性长期临床研究证实。

参考文献(References)

- [1] Valentin A, Ughratdar I, Cheserem B, et al. Epilepsia partialis continua responsive to neocortical electrical stimulation[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(8): e104-e109
- [2] Liu C, Meng F G. Present situation and outlook of responsive stimulation for treatment of intractable epilepsy [J]. *Chin J Neuromed*, 2014, 13(2): 211-213
- [3] Zaccara G, Almas M, Pitman V, et al. Efficacy and safety of pregabalin versus levetiracetam as adjunctive therapy in patients with partial seizures: a randomized, double-blind, noninferiority trial[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 1048-1057
- [4] Wang Y, Na M, Zhu J, et al. Effect of selenium on oxidation damages to the brains of mice with acute epilepsy seizures[J]. *Chin J Clin Neurosurg*, 2013, 18(2): 79-81
- [5] Wang Y H. Clinical study of vitamin E adjuvant therapy in children with epilepsy[J]. *J Xinxiang Med Coll*, 2012, 29(6): 437-438
- [6] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009 [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685
- [7] Zhang N. The influence of Vitamin E on T-aoc and MDA in epilepsy patients[J]. *J Clin Exp Med*, 2016, 15(17): 1703-1705
- [8] He M, Wang Y P, Wang L. The research on the clinical effect of Vitamin E with auxiliary left B raschig on the treatment of epilepsy[J]. *Heilongjiang Med Pharm*, 2013, 36(4): 10-11
- [9] Wen Y M, Liu X J, Liu X Y, et al. Application of levetiracetam in treatment of refractory epilepsy [J]. *J Changchun Coll Tradit Chin Med*, 2016, 32(3): 612-613
- [10] Hou Y Q, Mai H L, Shi H Q, et al. Clinical curative effect of levetiracetam on 121 diagnosed partial epilepsy patients and its impact on EEG[J]. *Journal of Brain & Nervous Diseases*, 2016, 24(3): 177-181
- [11] Sitges M, Chiu L M, Reed R C. Effects of Levetiracetam, Carbamazepine, Phenytoin, Valproate, Lamotrigine, Oxcarbazepine, Topiramate, Vinpocetine and Sertraline on Presynaptic Hippocampal Na⁺, and Ca²⁺, Channels Permeability [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(4): 758-769
- [12] Nicolas J M, Hannestad J, Holden D, et al. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(2): 201-209
- [13] Wang S M, Zhou H, Guo S J, et al. Bioequivalence and safety evaluation of levetiracetam tablets in healthy volunteers [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2015, 31(14): 1411-1414
- [14] Ma L J, Cao C, Tian J Y, et al. The Protective Effect of VitE on PC12 Cell Injury Induced by Oxidative Stress [J]. *J Ningxia Med Univ*, 2012, 34(8): 768-770
- [15] Cang B C, Gong C C, Wang L, et al. Vitamin E has antioxidant effect both in vivo and in vitro[J]. *Basic & Clin Med*, 2016, 36(1): 80-84
- [16] Ogunmekan A O, Hwang P A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of D-alpha-tocopheryl acetate (vitamin E), as add-on therapy, for epilepsy in children [J]. *Epilepsia*, 1989, 30(1): 84-89
- [17] Wang W, Xu H B, He Q G, et al. Role of Video-Electroencephalograph in the diagnosis and localization of epilepsy [J]. *Chin J Gen Pract*, 2015, 13(10): 1619-1621
- [18] Kang M J, Guan F X. The influence of oxidative damage of brain tissue after acute epileptic seizure of mice by selenium [J]. *Chin J Ctrl Endem Dis*, 2016, 31(6): 629-630
- [19] Ruskiewicz J, Albrecht J. Changes of the Thioredoxin System, Glutathione Peroxidase Activity and Total Antioxidant Capacity in Rat Brain Cortex During Acute Liver Failure: Modulation by L-histidine [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(2): 293-300
- [20] You X L, Qiu J M, Xie T. The therapeutic mechanism after methionine and vitamin B1 treatment for posttraumatic epilepsy rats[J]. *Journal of Brain & Nervous Diseases*, 2016, 24(7): 435-438