

抗氧自由基治疗对减少癫痫发作频数及痫样放电的效果观察

向军 张凌云 张明铭 周玉 崔岩 文芳*

中南大学湘雅二医院神经外科 410011

第一作者：向军，中南大学湘雅二医院神经外科副主任医师，2014.12-2015.12 作为访问学者在美国加州大学洛杉矶分校癫痫外科治疗中心学习 1 年。近年来第一作者发表本专业论文 16 篇，其中 SCI 论文 5 篇，Medline 论文 2 篇。承担国家自然科学基金课题（排名第二）1 项，主持省科技厅课题（排名第一）1 项，成果获湖南省医学科技奖二等奖（排名第二）1 项。参编本专业著作 2 部，共计 5 万余字。

通讯作者：文芳



<http://imrf.oajrc.org>

OPEN ACCESS

DOI: 10.20900/j.imrf.20170001

Published: 2017-12-25

通讯作者：文芳

第一作者简介：中南大学湘雅二医院神经外科副主任医师，2014.12-2015.12 作为访问学者在美国加州大学洛杉矶分校癫痫外科治疗中心学习 1 年。近年来第一作者发表本专业论文 16 篇，其中 SCI 论文 5 篇，Medline 论文 2 篇。承担国家自然科学基金课题（排名第二）1 项，主持省科技厅课题（排名第一）1 项，成果获湖南省医学科技奖二等奖（排名第二）1 项。参编本专业著作 2 部，共计 5 万余字。

【摘要】

目的：探讨抗氧自由基治疗对减少癫痫发作频数与痫样放电的临床疗效。

方法：选取本院收治的 98 例癫痫患者作为研究对象，使用随机数字表法分为两组（ $n = 49$ ），对照组给予抗癫痫基础治疗，观察组在对照组基础上加用维生素 E、维生素 C，观察两组患者治疗前后的癫痫发作频数及痫样放电情况。

结果：观察组患者的癫痫发作频数治疗总有效率为 93.88%，显著高于对照组的 65.31%（ $p < 0.05$ ）。观察组患者痫样放电的治疗总有效率为 89.80%，对照组为 71.43%，组间比较有显著性差异（ $p < 0.05$ ）。两组的不良反应发生率比较无显著性差异（ $p > 0.05$ ）。观察组治疗后的 MOCA 量表延迟记忆、注意评分及总评分均显著高于对照组（ $p < 0.05$ ）。

结论：抗氧自由基辅助治疗癫痫，能够有效减少癫痫发作频数与痫样放电，同时还有助于提高患者的认知功能，其临床效果确切。

关键词：癫痫；抗氧自由基；痫样放电；维生素 C；维生素 E

ABSTRACT

Objective: To investigate the clinical efficacy of anti-oxidant free radical therapy to reduce the frequency of seizures and epileptiform discharge.

Methods: 98 epilepsy patients were divided into two groups by random number table ($n = 49$). The control group accepted basic antiepileptic treatment, and the observation group increased vitamin E and Vitamin C. Then the seizure frequency and epileptiform discharge situation before and after treatment of two groups were observed and compared.

Results: The total effective rate of seizure frequency in observation group was 93.88 %, which was significantly higher than 65.31 % of the control group ($p < 0.05$). The total effective rate of epileptiform discharge was 89.80 % in observation group and 71.43 % in control group, there was significant difference between the two groups ($p < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($p > 0.05$). The delayed memory, attentional score and MOCA total scores in the observation group were significantly higher than those in the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: The anti-oxygen free radical adjuvant treatment of epilepsy can effectively reduce the frequency of seizures and epileptiform discharges, and also help to improve the cognitive function of patients. It has exact clinical efficacy.

Key words: Epilepsy; Antioxidant free radicals; Epileptiform discharges; Vitamin C; Vitamin E

癫痫是一种以脑神经元突发性反复过度放电所引起的间歇性中枢神经系统功能失调疾病

[1]。癫痫发作会引起不同程度的自主神经、运动感觉、精神及意识状态障碍，目前临床尚未完全明确癫痫的发病机制，神经元异常放电可由多种因素引起，研究发现不论是在癫痫动物模型还是癫痫患者中，在癫痫发作时均有自由基反应参与，清除氧自由基，进行抗氧化治疗成为了为临床治疗癫痫开辟了一条新途径 [2]。本院对癫痫患者实施抗氧自由基治疗取得了较好的效果，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院在 2015 年 6 月至 2017 年 6 月收治的 98 例癫痫患者作为研究对象。纳入标准符合癫痫诊断标准（《临床诊疗指南分册》 [3]）；年龄 ≥ 14 岁；入组前未应用抗癫痫药物；近 3 个月的癫痫发作频数 ≥ 1 次 / 月。排除标准：有严重认知功能障碍者；处于哺乳期或妊娠期者；不配合临床治疗者；伴有肿瘤等其他全身严重疾病者；近 3 个月有癫痫持续状态者；肝肾功能不全者，血液疾病者。使用随机数字表法分为两组 ($n = 49$)：对照组男 26 例，女 23 例，年龄 16~52 岁，平均 (33.6 ± 5.2) 岁，病程 0.5~19 年，平均 (15.6 ± 6.2) 年；观察组男 27 例，女 22 例，年龄 19~53 岁，平均 (34.5 ± 4.7) 岁，病程 1~17 年，平均 (14.9 ± 5.3) 年。两组的性别、年龄、病程比较不存在显著性差异 ($p > 0.05$)。

1.2 方法

对照组：对照组患者给予抗癫痫基础治疗。对于部分性发作癫痫、部分性发作继发全面强直痉挛患者，应用卡马西平（厦门星鲨制药有限公司，国药准字 H35020778）进行

治疗, 起始剂量 100~200mg/d, 用药 1 周后开始加量, 直至剂量增加到 400~1200mg/d。对于全面强直痉挛患者, 应用丙戊酸钠 (洛阳伊龙药业有限公司, 国药准字 H41022917) 进行治疗, 起始剂量每天 5~10mg/kg, 分 2~3 次服用。持续用药 3 个月为 1 疗程。

观察组: 在对照组治疗基础上, 增加抗氧自由基治疗, 包括口服维生素 C (福建延年药业有限公司, 国药准字 H35020742), 剂量 0.2g/次, 每日 3 次, 同时口服维生素 E (福州海王福药制药有限公司, 国药准字 H35021111), 剂量 50mg/次, 每日 3 次。持续用药 3 个月为 1 疗程。

1.3 观察指标

(1) 记录两组患者治疗前后的癫痫发作频数; (2) 两组治疗前后分别行脑电图检查, 检查前 1 晚洗头, 禁睡 2~6h, 监测 4~8h, 仪器选用 ZN8000 型视频脑电图仪, 按照国际 10/20 系统安放头皮盘状电极, 通过参考导联方式描记脑电图。分别在睁闭眼、过度换气、自然睡眠状态下完成脑电图检查, 尽可能监测到发作性症状, 标记好各种状态与事件。完成监测后, 由专职医生回放分析, 根据需要随意转换多种导联连接方式。痫样波包括棘波、棘慢尖慢、尖波、复合波、多棘波、多棘慢波、爆发性高波幅节律。(3) 应用 MOCA 量表评估患者治疗前后的认知功能情况, 评估内容包括延迟回忆、定向、抽象、

语言、注意、命名、执行能力与视空间几个方面, 总评分 30 分, 评分越高表明患者的认知功能越好。

1.4 疗效评价

(1) 发作频数疗效: 癫痫发作频数减少 75% 以上为显效; 癫痫发作频数减少 51~75% 为有效; 癫痫发作频数减少 25~50% 为改善; 癫痫发作频数减少不足 25% 甚至有增多为无效。(2) 痫样放电疗效: 痫样放电次数减少 75% 以上为显效; 痫样放电次数减少 51~75% 为有效; 痫样放电次数减少 25~50% 为改善; 痫样放电次数减少不足 25% 甚至有增多为无效。

1.5 统计学方法

研究数据运用 SPSS20.0 软件进行处理, 计数资料 (n, %) 比较进行 χ^2 检验, 计量资料 ($\bar{x} \pm s$) 比较进行 t 检验, $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 发作频数疗效

观察组患者的癫痫发作频数治疗总有效率为 93.88%, 显著高于对照组的 65.31% ($p < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组的发作频数疗效比较 (n, %)

组别 (n)	显效	有效	改善	无效	总有效率 /%
观察组 (49)	22	20	4	3	93.88
对照组 (49)	18	8	6	17	65.31
χ^2					12.313
p					< 0.05

2.2 痫样放电疗效

观察组患者痫样放电的治疗总有效率为

89.80%，对照组为 71.43%，组间比较有显著性差异 ($p < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组的痫样放电疗效 (n, %)

组别 (n)	显效	有效	改善	无效	总有效率 /%
观察组 (49)	31	9	4	5	89.80
对照组 (49)	18	8	9	14	71.43
χ^2					5.289
p					< 0.05

2.3 认知功能评分

两组治疗前的各项 MOCA 评分比较无显著性差异 ($p > 0.05$)；两组治疗后的延迟记忆、注意评分均较治疗前明显提高，且组间比较

有显著性差异 ($p < 0.05$)；观察组治疗后的 MOCA 总评分较治疗前显著提高，并且与对照组比较有显著性差异 ($p < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组的 MOCA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

项目	观察组 (n = 49)		对照组 (n = 49)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
定向	5.75 ± 0.45	6.01 ± 0.44	5.80 ± 0.35	5.82 ± 0.41
延迟记忆	4.32 ± 0.51	4.96 ± 0.28 ^{ab}	4.28 ± 0.87	4.80 ± 0.51 ^a
抽象	1.91 ± 0.26	1.92 ± 0.23	1.94 ± 0.30	1.93 ± 0.47
语言	3.01 ± 0.05	3.00 ± 0.06	2.96 ± 0.35	2.97 ± 0.05
注意	5.29 ± 0.75	5.87 ± 0.45 ^{ab}	5.14 ± 0.71	5.22 ± 0.52 ^a
命名	2.92 ± 0.26	2.93 ± 0.28	3.00 ± 0.03	2.98 ± 0.30
执行能力与视空间	4.92 ± 0.26	4.93 ± 0.25	4.91 ± 0.22	4.93 ± 0.27
总评分	28.25 ± 0.34	29.62 ± 0.52 ^{ab}	28.30 ± 1.33	28.60 ± 1.02

注：与本组治疗前比较，^a $p < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，^b $p < 0.05$ 。

2.4 不良反应

治疗期间,对照组共有4例出现不良反应(眩晕1例、嗜睡2例、疲乏1例),发生率为8.16%;观察组的不良反应发生率为6.12%(3/49),其中嗜睡1例、疲乏2例。两组的不良反应发生率比较无显著性差异($p > 0.05$)。

3 讨论

癫痫是临床发病率较高的一种神经疾病,其发病率仅次于头痛。虽然目前医学界对癫痫的发病机制、致病因素尚未完全明确,但是现有研究已证实癫痫患者在发病时,体内氧自由基水平会明显升高,故推测氧自由基累积与癫痫发作之间可能存在着某种联系^[4]。

氧自由基是人体重要的活性元素,具有较高的活跃性,癫痫发作时很容易激发氧自由基活性,使其水平显著升高,所以清除癫痫患者体内的氧自由基会有助于控制癫痫发作。氧自由基生成与氧化应激可诱发癫痫,而癫痫的发生也会引起氧化应激,增加氧自由基水平。目前,常规的抗癫痫药物治疗癫痫虽有较好的效果,但是仍有部分癫痫患者即便接受正规的抗癫痫治疗,仍难以获得理想的控制效果。维生素C、维生素E均是临床常用的抗氧自由基治疗药物。维生素C为水溶性维生素,其能有效作用于中性粒细胞释放的活性氧,同时对细胞质中的极性氧自由基也有较强的活力,可发挥良好的抗炎、抗氧化作用。维生素E为脂溶性维生素,其能有效拮抗细胞膜氧化损伤。维生素C与维生素E联用,能够在清除体内多余氧自由基的同时,有效抑制细胞膜氧化损伤。动物

实验研究显示^[5],抗氧自由基治疗可有效减少动物模型的痫样放电,控制癫痫发作。国外有文献报道^[6],低剂量维生素治疗大鼠癫痫模型,能够有效减轻癫痫发作的程度与频数。还有学者^[7]对氨茶碱制作的癫痫大鼠模型应用维生素C、维生素E进行预处理后,大鼠的癫痫发作、死亡率均明显降低。在临床实验中,有文献报道^[8]对癫痫患者联合应用抗癫痫药物与维生素E治疗3个月后,癫痫发作频数明显减少,同时抗癫痫药物的血药浓度无明显变化。本次研究结果也显示,进行抗氧自由基治疗的观察组患者,治疗后的癫痫发作频数与痫样放电均明显减少,癫痫发作与痫样放电治疗总有效率显著高于对照组($p < 0.05$)。这一结果与前述文献报道结论一致,说明抗氧自由基治疗能够有效减少癫痫发作与痫样放电,这是因为维生素C与维生素E有效清除了癫痫患者体内的氧自由基,使患者体内的氧自由基数量明显减少,避免了氧自由基聚集引起的异常放电,所以痫样放电与癫痫发作次数会明显减少。国内有文献报道,丙戊酸钠联合抗氧自由基药物治疗癫痫,能够有效减少常规药物治疗癫痫引起的不良反应,同时还能提高患者的认知功能。本次研究结果显示观察组治疗后的MOCA总评分显著高于对照组($p < 0.05$)。说明抗氧自由基治疗能够通过清除体内氧自由基改善患者的认知功能。在不良反应方面,两组无显著性差异($p > 0.05$),说明联用抗氧自由基药物有较好的安全性。

综上所述,抗氧自由基辅助治疗癫痫,能够有效减少癫痫发作频数与痫样放电,同时还有助于提高患者的认知功能,其临床效果确切,且安全性好,具有重要的临床应用价值。

参考文献

1. 段晓秋, 王浩. 癫痫过程中脑组织自由基的变化与细胞损伤关系的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(18): 1961-1962.
2. 王飞凤, 温玉梅, 孙俊岩等. 尼莫地平辅助治疗难治性癫痫对血自由基水平的影响 [J]. 贵阳医学院学报, 2013, 38(2): 171-172.
3. 朱红欣, 范冬梅. 抗癫一号对癫痫大鼠自由基代谢及海马神经元的影响 [J]. 中国现代医生, 2013, 51(11): 20-21, 24.
4. 尹晓刚. 丙戊酸钠联合托吡酯治疗癫痫的疗效及其对炎性反应与氧自由基水平的影响研究 [J]. 北方药学, 2017, 14(2): 140-141.
5. 袁玉珲, 郝凌云, 魏学文等. 自由基清除剂对癫痫大鼠海马组织 Fyn 的亚硝基化影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(4): 327-329.
6. 邹蓉, 赵合庆, 徐兴顺等. 伴有同型半胱氨酸增高的老年癫痫患者维生素 B 补充治疗的临床价值 [J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(4): 250-254.
7. 李军, 刘菁, 武美艳等. 血清 B 族维生素含量与癫痫相关性分析 [J]. 中华临床营养杂志, 2014, 22(5): 285-287.
8. 张娜. 维生素 E 辅助用于癫痫中对患者血浆 T-Aoc、MDA 水平的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(17): 1703-1705.