doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.13.015

左乙拉西坦联合依达拉奉治疗脑梗死继发癫痫临床研究*

邓晓娟[1],蒋翠云[2],贝 宁[1],吴至成[2]

(1. 海南省干部疗养院·海南省老年病医院,海南 海口 571100; 2. 海南医学院第一附属医院,海南 海口 570102)

摘要:目的 探讨左乙拉西坦联合依达拉奉治疗脑梗死继发癫痫的临床疗效,以及对患者癫痫发作情况的影响。**方法** 选取海南省干部疗养院 2018 年 3 月至 2020 年 3 月收治的脑梗死继发癫痫患者 106 例,随机分为观察组和对照组,各 53 例。两组患者均给予左乙拉西坦片治疗,观察组患者均加用依达拉奉治疗,均连续治疗 8 周。**结果** 观察组患者的总有效率为 90.20%,显著高于对照组的 73.47%($P<0.05$);治疗后,观察组的癫痫发作频率、癫痫样放电数、累及导联数,以及神经烯醇化酶、基质金属蛋白酶 9、胶质纤维酸性蛋白水平均显著低于对照组($P<0.05$),脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子、神经生长因子水平均显著高于对照组($P<0.05$);治疗期间,观察组和对照组不良反应发生率相当(17.65% 比 10.20%,$P>0.05$)。**结论** 左乙拉西坦片联合依达拉奉治疗脑梗死继发癫痫疗效较好,能改善患者的癫痫发作症状和频率,降低机体脑损伤标志物水平,提高 BDNF 水平,且治疗安全性良好。

关键词:依达拉奉;左乙拉西坦;脑梗死;继发癫痫;临床疗效;脑损伤标志物

中图分类号:R969.4;R971+.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)13－0053－04

Clinical Study of Levetiracetaml Combined with Edaravone in the Treatment of Secondary Epilepsy After Cerebral Infarction

DENG Xiaojuan[1], *JIANG Cuiyun*[2], *BEI Ning*[1], *WU Zhicheng*[2]

(1. Hainan Cadre Sanatorium · Hainan Geriatric Hospital, Haikou, Hainan, China 571100; 2. The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, China 570102)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of levetiracetam combined with edaravone in the treatment of secondary epilepsy after cerebral infarction and its effect on the epileptic seizure of patients. **Methods** A total of 106 patients with secondary epilepsy after cerebral infarction admitted to the Hainan Cadre Sanatorium from March 2018 to March 2020 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 53 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Levetiracetam Tablets, on this basis, the patients in the observation group were treated with edaravone. Both groups were continuously treated for eight weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.20%, which was significantly lower than 73.47% of the control group($P<0.05$). After treatment, the seizure frequency, the epileptiform discharge and the number of involved leads, the levels of neuro enolase(NSE), matrix metalloproteinase－9(MMP－9) and glial fibrillary acidic protein(GFAP) in the observation group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$), while the levels of brain－derived neurotrophic factor(BDNF), glial cell－derived neurotrophic factor(GDNF) and nerve growth factor(NGF) in the observation group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group(17.65% *vs.* 10.20%, $P>0.05$). **Conclusion** Levetiracetam Tablets combined with edaravone are effective and safe in the treatment of secondary epilepsy after cerebral infarction, which can improve the symptoms and frequency of epilepsy, reduce the level of brain injury markers, and improve the level of brain－derived neurotrophic factors of patients.

Key words: edaravone; levetiracetam; cerebral infarction; secondary epilepsy; clinical efficacy; brain injury markers

脑梗死是临床常见的一种发生于中老年人群的脑血管意外性疾病,是脑部血流供应突然中断引起的脑组织缺血坏死,通常起病急促,表现为突然的头痛、头晕、耳鸣、意识障碍、昏迷等,严重影响患者的生活质量和威胁患者的生命健康,是致残的主要原因[1－2]。脑梗死患者由于脑部损伤还会继发癫痫,对于脑梗死继发癫痫患者应给予积极、有效的干预措施,以缓解癫痫发作的症状和频率[3]。左乙拉西坦为临床常用成人癫痫治疗药物,通过对机体的苯二氮䓬、γ－氨基丁酸、甘氨酸等多种神经通路的调节作用,并与相应的神经位点结合,发挥抗癫痫作用[4－5]。左乙拉西坦对脑梗死继发癫痫的治疗效果欠佳,缺乏对脑部神经组织功能的保护作用[3]。依达拉奉为临床常用脑保护剂,具有较强的清除氧自由基的能力,对脑内神经有一定保护作用,临床广泛用于

*基金项目:海南省自然科学基金面上项目[818MS163]。

第一作者:邓晓娟,女,大学本科,主管药师,研究方向为抗感染临床药学,(电子信箱)xiaojuan1122aa@126.com。

保护神经功能缺损症状，治疗效果良好，可稳定神经元电位，辅助治疗癫痫[6]。本研究中探讨了左乙拉西坦联合依达拉奉治疗脑梗死继发癫痫的疗效，以及对患者癫痫发作情况的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：经头颅 CT 和 MRI 及血管造影等检查确诊为脑梗死，符合《中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019》中相关诊断标准[7]；伴有脑梗死继发癫痫；对左乙拉西坦、依达拉奉等治疗药物无禁忌证。患者家属签署知情同意书。

排除标准：并发其他脑血管疾病；原发性认知功能障碍、精神疾病；原发性癫痫；入组本研究前已接受类似药物治疗；基础资料、临床资料缺失或不完整。

脱落/剔除标准：中途自愿退出本研究；病情发生变化需改变治疗方案；随访期间失访。

病例选择与分组：选取海南省干部疗养院 2018 年 3 月至 2020 年 3 月收治的脑梗死继发癫痫患者 106 例，随机分为观察组和对照组，各 53 例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较（$n=53$）

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups（$n=53$）

组别	性别	年龄	病程	体质量指数	合并症(例)		
	(男/女,例)	($\bar{X}\pm s$,岁)	($\bar{X}\pm s$,月)	($\bar{X}\pm s$,kg/m²)	高血压	高血脂	糖尿病
观察组	27/26	56.23±9.98	6.23±2.67	22.67±2.98	8	9	6
对照组	30/23	58.09±10.23	6.89±2.45	22.16±2.86	7	10	8
χ^2/t 值	0.342	0.947	1.326	0.899		0.322	
P 值	0.559	0.346	0.188	0.371		0.851	

1.2 治疗方法

两组患者入院后均予脑梗死的常规治疗，包括溶栓、控制血压、调脂、抗血小板聚集等药物治疗。对照组患者口服左乙拉西坦片（浙江京新药业股份有限公司，国药准字 H20143177，规格为每片 0.25 g），每次 0.5 g，每日 2 次，建议逐渐停药。观察组在对照组患者治疗基础上联用依达拉奉注射液（先声药业有限公司，国药准字 H20031342，规格为每支 5 mL∶10 mg）30 mg，加入 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 中静脉滴注，每日 2 次。两组患者均连续治疗 8 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标：分别于治疗前后，采用 NATION9128W 型数字化脑电图检测仪（上海诺诚医疗科技有限公司）检测患者的癫痫发作频率、癫痫样放电数、累及导联数。抽取患者疗程开始前 1 d、疗程结束后 1 d 空腹静脉血各 3 mL，抗凝，离心，分离得血清样本，采用酶联免疫吸附法检测患者的脑损伤标志物[神经烯醇化酶（NSE）、基质金属蛋白酶 9（MMP-9）、胶质纤维酸性蛋白（GFAP）]水平，以及脑神经营养因子[脑源性神经营养因子（BDNF）、胶质细胞源性神经营养因子（GDNF）、神经生长因子（NGF）]水平，检测仪器为 MR96B 型多功能酶标仪（深圳迈瑞医疗器械公司），试剂盒购于广州泛思生物科技有限公司。统计患者治疗期间的不良反应发生情况。

疗效判定：参照《临床诊疗指南：癫痫病分册》[8]制订。显效：癫痫症状显著减轻，发作频率下降≥70%；有效：癫痫症状有一定改善，发作频率下降 40%～70%；无效：癫痫症状和发作频率均无显著改善。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X}\pm s$ 表示，行 t 检验；计数资料以率（%）表示，行 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

观察组自愿退出本研究 1 例，病情发生变化改变治疗方案 1 例；对照组自愿退出 2 例，失访 1 例；部分检测结果缺失 1 例。均予以剔除。结果见表 2 至表 6。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups[case(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组（$n=51$）	27(52.94)	19(37.25)	5(9.80)	46(90.20)
对照组（$n=49$）	20(40.82)	16(32.65)	13(26.53)	36(73.47)
χ^2 值				4.737
P 值				0.030

表 3 两组患者癫痫发作指标比较（$\bar{X}\pm s$）

Tab. 3 Comparison of epileptic seizure indexes between the two groups（$\bar{X}\pm s$）

组别	癫痫发作频率(次/周)		癫痫样放电数(180/s)		累及导联数(180/s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（$n=51$）	7.29±1.98	2.76±0.74*	15.11±3.10	7.12±2.09*	7.65±2.11	3.09±0.86*
对照组（$n=49$）	7.01±1.93	3.57±0.91*	15.78±3.47	9.08±2.16*	7.01±1.93	3.97±0.93*
t 值	0.716	4.892	1.019	4.612	1.581	4.915
P 值	0.476	0.000	0.311	0.000	0.117	0.000

注：与本组治疗前比较，* $P<0.05$。表 4 和表 5 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P<0.05$, as well as Tab. 4 and Tab. 5.

3 讨论

脑梗死继发癫痫是脑梗死患者康复过程中的常见并发症，严重影响预后。其发病机制主要为脑梗死后导致脑部神经组织功能受损，引发神经元细胞供血不足，

表 4 两组患者脑损伤标志物 NSE，MMP－9，GFAP 水平比较（$\bar{X} \pm s$，ng/L）

Tab. 4 Comparison of NSE，MMP－9 and GFAP levels between the two groups（$\bar{X} \pm s$，ng/L）

组别	NSE		MMP－9		GFAP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=51）	101.98±12.92	60.22±8.01*	70.43±7.23	40.90±5.87*	24.31±5.02	9.76±2.87*
对照组（n=49）	100.23±11.76	66.85±8.48*	71.13±7.65	44.91±6.05*	23.19±5.62	12.03±2.91*
t 值	0.707	4.021	0.470	3.364	1.052	3.927
P 值	0.481	0.000	0.639	0.001	0.295	0.000

表 5 两组患者脑神经营养因子 BDNF，GDNF，NGF 水平比较（$\bar{X} \pm s$）

Tab. 5 Comparison of BDNF，GDNF and NGF levels between the two groups（$\bar{X} \pm s$）

组别	BDNF（μg/L）		GDNF（ng/L）		NGF（ng/L）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=51）	6.93±2.12	16.61±3.87*	107.27±12.34	219.65±22.36*	39.23±4.06	69.33±8.19*
对照组（n=49）	7.29±2.55	13.16±3.79*	109.13±13.18	195.33±21.87*	38.15±4.95	64.23±7.98*
t 值	0.769	4.502	0.729	5.496	1.195	3.152
P 值	0.444	0.000	0.468	0.000	0.235	0.002

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例（%）]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case（%）]

组别	恶心呕吐	乏力	皮疹	肢体疼痛	心悸	合计
观察组（n=51）	2(3.92)	2(3.92)	2(3.92)	2(3.92)	1(1.96)	9(17.65)
对照组（n=49）	1(2.04)	1(2.04)	1(2.04)	1(2.04)	1(2.04)	5(10.20)
χ^2 值						1.150
P 值						0.284

从而引起脑组织缺血缺氧，同时还有一定程度的脑钠泵衰竭，改变神经元细胞膜的稳定性，导致神经元过度除极化而发生癫痫性放电。脑梗死继发癫痫主要受脑梗死引发的脑部神经功能损伤、神经元异常放电而导致[9]。继发癫痫的持续发作，会进一步加重对患者脑部功能的损伤。左乙拉西坦是临床常用治疗癫痫持续发作的药物，通过对机体各种神经元相关信号通路的调节作用，改变神经元的异常放电，减少癫痫发作[10]。但单用对脑部损伤功能的恢复效果欠佳，有必要联合其他辅助治疗药物进一步提高疗效。本研究结果显示，依达拉奉辅助左乙拉西坦治疗，相比于单纯的左乙拉西坦治疗，临床疗效显著提升，表明依达拉奉能进一步提高脑梗死继发癫痫的疗效。依达拉奉是一种经典的脑保护剂，可改善急性脑梗死后造成的神经症状，作为新型的氧自由基清除剂，可有效清除患者脑组织中各型氧自由基，保护脑内血管内皮细胞和神经组织细胞，以及未受损伤的神经组织的功能，并对已损伤的神经功能组织发挥修复和逆转作用[11]。依达拉奉还对脑细胞释放的兴奋性神经递质有较强抑制作用，可稳定脑内神经元细胞结构与功能，减少神经元细胞异常放电，改善神经功能，控制癫痫发作[12]。本研究中，观察组患者的癫痫发作频率、癫痫样放电数、累及导联数均显著低于对照组，表明联用依达拉奉治疗患者的癫痫发作症状、频率均得到了有效控制。

脑梗死继发癫痫的发病过程是一个脑损伤的发生、发展过程，伴有多种脑损伤标志物水平的改变。NSE 存在于神经细胞和神经内分泌细胞中，在正常生理状况下，上述因子处于较低水平，当机体存在脑损伤或中枢神经系统受损时会显著升高。MMP－9 水平的升高可降解Ⅳ型胶原层粘连蛋白等基质成分，破坏机体血脑屏障的结构和功能，导致血管源性脑水肿，在脑血管疾病和脑损伤形成过程起重要作用。GFAP 主要存在于心肌细胞、脑细胞的小分子蛋白质中，是脑内细胞损伤的重要标志物，可参与细胞内脂肪酸等代谢物质的转运、分解过程，当患者脑梗死后出现神经损伤，颅内产生大量的脂肪酸类代谢物，此时 GFAP 水平也会显著升高[13]。本研究中，观察组患者的 NSE，MMP－9，GFAP 水平均显示低于对照组，表明依达拉奉能改善患者的脑损伤程度，具有脑保护优势。BDNF 是脑内含量最丰富的神经营养因子，在神经系统的发育过程中参与神经元的存活、生长、分化，在损伤后修复增殖过程中发挥重要作用，与机体的神经可塑性、认知功能密切相关[14]。GDNF 可激活脑内细胞传导信号的途径，起到保护神经元的效果，在脑梗死等导致的颅内神经元细胞的损伤患者中，GDNF 呈现低水平表达[15]。NGF 能促进中枢和外周神经元的生长、发育、分化、成熟，维持神经系统的正常功能，加快神经系统损伤后的修复。本研究中，观察组患者的 BDNF，GDNF，NGF 水平均显著高于对照组，进一步证明依达拉奉对患者脑部神经元的保护作用。观察组增加依达拉奉治疗，不良反应未显著增加，提示安全性良好。

综上所述，左乙拉西坦联合依达拉奉治疗脑梗死继发癫痫疗效较好，能改善患者的癫痫发作症状和频率，降低机体脑损伤标志物的水平，提高 BDNF 水平，且治疗安全性良好。

参考文献

[1] HE X，LI XR，CUI C，et al. Clinical significance of serum MCP－1 and VE－cadherin levels in patients with acute cerebral infarction[J]. European Review for Medical & Pharmacological Sciences，2017，21(4)：804－808.

[2] KIM HK，BYUN JS，HALLETT M，et al. Multifocal Myoclonus as a Manifestation of Acute Cerebral Infarction Recovered by Carotid Arterial Stenting[J]. Journal of Movement Disorders，2017，10(1)：64－66.

[3] WANG DX，HU B，DAI YP，et al. Serum Uric Acid Is Highly Associated with Epilepsy Secondary to Cerebral Infarction[J].