

伊莱西胺联合西药治疗对癫痫患儿血清神经元特异性烯醇化酶的影响研究

王林淦^{1,2} 翟琼香² 汤志鸿¹ 张宇昕² 郭予雄² 陈志红²
王 春² 卓木清² 曾小璐² 张静雯²

摘要 目的 观察应用胡椒碱衍生物伊来西胺添加治疗癫痫患儿血清神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)水平变化。**方法** 107 例癫痫患儿采用随机数字表法分为试验组(77 例)及对照组(30 例),对照组只采用抗癫痫西药治疗,试验在组抗癫痫西药的基础上加用伊来西胺,初始剂量均为每日 5 mg/kg,分 2 次服用,发作未被控制的患儿给予逐渐加量,每周加量 < 每日 10 mg/kg。观察疗程为 1 年。治疗前、治疗 0.5 年以及治疗 1 年时行脑电图(EEG)检测,并采用电化学发光法检测血清 NSE 水平,治疗 1 年时进行癫痫疗效评估。**结果** 治疗后试验组总有效率[65.0%(50/77)]高于对照组[30.0%(9/30)],差异有统计学意义($P < 0.01$)。与本组治疗前比较,试验组治疗 0.5 年及 1 年 NES 水平明显下降,且治疗 1 年 NES 水平低于治疗 0.5 年($P < 0.05$, $P < 0.01$)。对照组各时间点及与试验之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组治疗 1 年时 EEG(3 例正常范围 EEG, 5 例界线性 EEG, 69 例异常 EEG)明显优于治疗前 EEG(2 例正常范围 EEG, 75 例异常 EEG)水平,差异有统计学意义($Z = -2.33$, $P < 0.05$);对照组 30 例患儿治疗前 EEG(均为异常 EEG)与治疗 1 年 EEG(3 例界线性 EEG, 27 例异常 EEG)比较,差异无统计学意义($Z = -1.732$, $P > 0.05$)。**结论** 癫痫患儿添加胡椒碱衍生物治疗可以降低血清 NSE 水平,减少癫痫发作频度,脑电图得到改善。

关键词 癫痫;伊来西胺;神经元特异性烯醇化酶;脑电图

Effect of Ilepccimide Combined Western Drugs on Serum Level of Neuron Specific Enolase in Treating Epilepsy Children Patients WANG Lin-gan^{1,2}, ZHAI Qiong-xiang², TANG Zhi-hong¹, ZHANG Yu-xin², GUO Yu-xiong², CHEN Zhi-hong², WANG Chun², ZHUO Mu-qing², ZENG Xiao-lu², and ZHANG Jing-wen² 1 Postgraduate Students of Pediatrics, Second clinical Medical College, Southern Medical University, Guangzhou (510000); 2 Department of Pediatrics, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou (510080)

ABSTRACT Objective To observe changes of serum neuron specific enolase (NSE) level in children patients with epilepsy by additional use of ilepcimide (piperine derivative). **Methods** Totally 107 epilepsy children patients were assigned to the test group (77 cases) and the control group (30 cases) according to random digit table. Children patients in the control group received anti-epileptic Western drugs only. Those in the test group additionally took ilepcimide, 5 mg/kg per day as initial dose, taken in two times. The dose was gradually added to those without control of epilepsy attack. Added dose within a week should not exceed 10 mg/kg per day. The therapeutic course for all was one year. Electroencephalogram (EEG) was performed before treatment, half a year after treatment, and one year after treatment, respectively. Serum NSE level was detected using electrochemiluminescence. Efficacy was assessed after 1-year treatment. **Results** The total effective rate was 65.0% (50/77) in the test group, with statisti-

基金项目: 广东省科技计划项目(No. 2013B022000004); 广东省科技计划项目(No. 2013B022000084); 广东省科技计划项目(No. 2014A020212242); 广东省中医药局项目(No. 20131100); 广州市科技计划项目(No. 201510010189); 广东省医学科学技术研究基金(No. WSTJJ20140116440104197209224422)

作者单位: 1. 南方医科大学第二临床医学院(广州 510000); 2. 广东省医学科学院广东省人民医院儿科(广州 510080)

通讯作者: 翟琼香, Tel: 020-83827812-76222, E-mail: zhaiqiongxiang@sina.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.08.0912

cal difference as compared with that in the control group [30.0% (9/30), $P < 0.01$]. Compared with before treatment, serum NES level obviously decreased in the test group after 0.5-year treatment and 1-year treatment respectively ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Besides, serum NES level was lower after 1-year treatment than after 0.5-year treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). There was no statistical difference in serum NES level between the test group and the control group at each time point ($P > 0.05$). Results of EEG were obviously superior in the test group (3 with normal range EEG, 5 critically abnormal EEG, 69 abnormal EEG) to the control group (2 with normal range EEG and 75 abnormal EEG) after 1-year treatment, with statistical difference ($Z = -2.33$, $P < 0.05$). There was no statistical difference in EEG results of the control group between before treatment (all abnormal EEG) and after 1-year treatment (3 critically abnormal EEG and 27 abnormal EEG) ($Z = -1.732$, $P > 0.05$). Conclusion Adding ilepcimide (piperine derivative) for epilepsy children patients could lower serum NSE level and the frequency of seizures, and improve results of EEG.

KEYWORDS epilepsy; ilepcimide; neuron specific enolase; electroencephalogram

癫痫是由多种病因引起的慢性脑部疾病,以脑神经细胞过度放电、反复发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征^[1]。我国癫痫的患病率约为4‰~7‰^[2],全国有大约900万癫痫患者,2/3患者是儿童,癫痫的反复发作将导致大脑神经元损伤,影响患儿智力发育及生活质量,甚至严重威胁患儿生命。尽管目前有多种抗癫痫西药,但临床上使用的抗癫痫药物有效率仅有70%~80%^[3],目前国内外对中西医结合治疗癫痫的研究较少,缺乏中西医结合治疗的量化评估指标。中药胡椒碱衍生物伊莱西胺作为添加治疗癫痫已应用多年^[4],但对其研究较少,特别是对其与血清神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)的浓度变化研究目前未见报道。笔者对已应用胡椒碱衍生物伊莱西胺添加治疗癫痫患儿进行血清NSE水平检测,观察其水平变化。评估其对癫痫的脑功能的影响。

资料与方法

- 1 诊断标准 癫痫诊断参照2010年国际抗癫痫联盟(ILAE)分类和术语委员会对发作和癫痫分类标准^[5]。
- 2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合诊断标准;(2)年龄>2岁;(3)所有研究对象或其法定监护人均签署知情同意书。排除标准:血常规和肝、肾功能不正常的癫痫患儿。
- 3 一般资料 107例为2013年1月—2015年6月于广东省人民医院确诊的癫痫患儿。采用随机数字表法分为试验组77例,对照组30例,其中试验组男性48例,女性29例,年龄2~17岁,平均年龄(8.71±3.73)岁,病程2~10年,平均(7.20±

2.52)年;对照组男性21例,女性9例,年龄2~14岁,平均年龄(9.40±3.87)岁,病程2~11年,平均(7.30±2.63)年。两组性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获得广东省人民医院伦理委员会批准。

4 治疗方法 患儿一般联合用药数量为1~3种,常用药物有左乙拉西坦(LEV)、丙戊酸(VPA)、拉莫三嗪(LTG)、托吡酯(TPM)、奥卡西平(OXC)、卡马西平(CBZ)。具体联合用药情况见表1。试验在抗癫痫西药的基础上加用伊莱西胺(50 mg/片,北京斯利安药业有限公司,产品批号:Y140602),所有患儿的初始剂量均为每日5 mg/kg,分2次服用。发作未被控制的患儿给予逐渐加量,每周加量<每日10 mg/kg,最大剂量<200 mg/d,逐渐增量至出现较

表1 用药组合 (例)			
组别	单药	双药组合	三药组合
试验	VPA(7)	VPA + LTG(13)	LEV + VPA + TPM(5)
	LTG(5)	LEV + LTG(5)	VPA + LTG + TPM(1)
	LEV(5)	LEV + OXC(5)	LEV + OXC + TPM(3)
	OXC(5)	VPA + LEV(1)	VPA + LEV + OXC(1)
		VPA + OXC(5)	VPA + OXC + TPM(1)
		VPA + TPM(6)	VPA + TPM + CBZ(1)
		LTG + OXC(5)	VPM + LEV + CBZ(1)
		OXC + TPM(1)	
		LEV + TPM(1)	
对照	OXC(4)	VPA + OXC(2)	VPA + LEV + TPM(1)
	LTG(1)	VPA + LTG(4)	VPA + OXC + TPM(1)
	LEV(2)	TPM + CBZ(1)	VPA + LTG + TPM(1)
	VPA(4)	LEV + TPM(2)	
		VPA + LEV(2)	
		VPA + TPM(3)	
		LEV + OXC(2)	

佳疗效或副作用为止。对照组不添加伊来西胺,只采用抗癫痫西药治疗。所有患儿观察疗程为 1 年,每个月门诊随诊或者电话随诊患儿病情变化。

5 血清 NSE 检测 两组均每 0.5 年复诊 1 次,检测 1 次血清 NSE。具体为抽取静脉血 3 mL,离心半径 10 cm,3 000 r/min,离心 15 min,取上清液分装于 EP 管,-80 ℃ 冰箱保存待测。NSE 测定采用电化学发光法,试剂盒和 cobas E61 电化学发光免疫分析仪由罗氏诊断产品(上海)有限公司提供,由广东省人民医院检验科专人严格按照试剂盒说明书统一进行。NSE 正常值范围 0~16.3 μg/L。

6 脑电图(EEG)检测 采用美国 NICOLET 公司生产的 NICOLEONE 脑电图检测仪,按照 10/20 系统单、双极放置电极描记 24 h。由 2 名专业神经电生理医师判读 EEG 结果。根据刘晓燕主编的《临床脑电图学》^[6]对小儿脑电图诊断的参考标准,脑电图分为:正常范围脑电图、界线性脑电图、异常脑电图。入组前及治疗后行脑电图检查,观察脑电图变化,评估疗效。

7 疗效判定标准 以伊来西胺治疗前 3 个月内癫痫发作频度作为基线,将治疗 1 年后患儿的发作频度与基线进行比较。完全控制:发作频度减少 100%;有效:发作频度减少 ≥50%;无效:发作频度减少 <50%;加重:发作频度增加 >25%。

8 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验,等级资料采用配对 Wilcoxon 秩和检验,*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

结 果

1 两组疗效比较(表 2) 试验组 77 例患儿添加伊来西胺治疗 1 年后,退出 2 例,脱落 1 例,退出及失联患者均列入无效,完全控制 13 例,有效 37 例,无效 27 例,加重 0 例,总有效率为 65.0%;对照组 30 例,完全控制 2 例,有效 7 例,无效 17 例,加重 4 例,总有效率为 30.0%;试验组总有效率高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.01)。

表 2 两组疗效比较					
组别	例数	疗效[例(%)]			
		完全控制	有效	无效	加重
试验	77	13(16.9)	37(48.1)	27(35.0)	0(0.0)
对照	30	2(6.7)	7(23.3)	17(56.7)	4(13.3)

注:与对照组比较,**P* < 0.01

2 两组治疗前后 NSE 水平比较(表 3) 与本组治疗前比较,试验组治疗 0.5 年及 1 年 NES 水平明显下降,且治疗 1 年 NES 水平低于治疗 0.5 年,差异有统计学意义(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。对照组各时间点及与试验组比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

表 3 两组治疗前后 NSE 水平比较 (μg/L, $\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	治疗前	治疗 0.5 年	治疗 1 年
试验	77	26.48 ± 10.07	23.76 ± 7.09*	21.49 ± 7.49** [△]
对照	30	24.05 ± 8.92	22.19 ± 6.88	23.19 ± 9.28

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05,***P* < 0.01;与本组治疗 0.5 年比较,[△]*P* < 0.05

3 两组治疗前后 EEG 比较(表 4) 试验组治疗 1 年 EEG(3 例正常范围 EEG,5 例界线性 EEG,69 例异常 EEG)明显优于治疗前 EEG(2 例正常范围 EEG,75 例异常 EEG)水平,差异有统计学意义(*Z* = -2.33, *P* = 0.02 < 0.05);对照组 30 例患儿治疗前 EEG(均为异常 EEG)与治疗 1 年 EEG(3 例界线性 EEG,27 例异常 EEG)比较,差异无统计学意义(*Z* = -1.732, *P* = 0.083 > 0.05)。

表 4 两组治疗前后 EEG 比较 (例)					
组别	例数	时间	正常范围 EEG	界线性 EEG	异常 EEG
试验	77	治疗前	2	0	75
		治疗后	3	5	69
对照	30	治疗前	0	0	30
		治疗后	0	3	27

讨 论

中药胡椒属于离瓣花植物,在我国的云南、广东、广西、四川等地都有种植。中医学认为癫痫可分为风痰闭阻(或肝风痰浊)、痰火内盛(或肝火痰热)、脾虚痰湿、髓海亏虚(或肝肾阴虚)、瘀阻脉络(或瘀血阻窍)等型^[7]。而胡椒有温中止痛、下气消痰之功,可用于治疗痰气郁滞、蒙蔽清窍之癫痫。胡椒的主要成分胡椒碱,胡椒碱有明显对抗惊厥和镇静的作用^[8]。伊来西胺是从白胡椒中提取的有效成分,是胡椒碱的化学衍生物。

有关胡椒碱的动物模型的药理实验和临床实验证实胡椒碱的抗癫痫作用显著。实验证明胡椒碱在小于 TD50 的剂量下对癫痫动物模型有不同程度的对抗作用,并能降低动物的死亡率^[9],是一广谱抗惊厥药。胡椒碱对痉挛性收缩有对抗作用;大鼠口服胡椒碱易从胃肠道吸收,经过肝脏代谢,血中浓度 4~6 h 达高峰,主要分布于脂肪、肝、肾、脑等组织^[9]。动物模型

和临床病例经长期观察,未见严重不良反应。胡椒碱对小鼠生育机能以及胎鼠无影响,未见畸胎,实验动物大白鼠的肝、肾、胃、骨髓、脑的病理切片检查中,未见明显的病理损害^[9]。当 1 次剂量超过 200 mg 时,偶可导致轻度头晕、嗜睡、食欲减退及恶心^[10],未发现过过敏性皮疹,对肝、肾及造血功能均未见异常影响,对于用其他抗癫痫药产生不良反应的患者尤为适用。

NSE 是糖酵解途径中的关键酶,特异性地存在于神经元和神经内分泌细胞的胞质中。脑组织损伤后细胞膜完整性受到破坏,NSE 可自神经元胞内释放进入脑脊液,透过破坏的血脑脊液屏障迅速扩散至周围血液,导致血清 NSE 水平异常升高^[11]。有文献报道血清与脑组织 NSE 水平在脑组织损伤后变化趋势一致,检测血清 NSE 水平可作为监测大脑神经元坏死程度的客观生化指标^[12, 13]。

胡椒碱的抗癫痫作用机制可能与 5-羟色胺(5-HT)有关^[14-16]。5-羟色胺在中枢系统是一种抑制性神经递质,癫痫样小鼠脑内的 5-HT 含量低于正常小鼠^[17]。而抗癫痫药物能提高脑内 5-HT 的水平,Mori A 等^[18]给抽搐小鼠腹腔内注射 60 mg/kg 的胡椒碱,抽搐被完全控制,且用胡椒碱处理过的小鼠与对照组小鼠相比大脑皮层内 5-HT 的水平显著提高。癫痫治疗的目的是控制临床发作和保证患者社会功能。有研究表明,胡椒碱可以提高癫痫药物的生物利用度^[19]。胡椒碱的抗惊厥作用机制主要与其增加脑内 5-HT 的含量、减少谷氨酸的含量,促进钠通道失活有关^[14],且有神经保护作用。北大医院临床应用于 58 例癫痫患儿,结果表明胡椒碱对癫痫强直阵挛发作疗效良好,能改善癫痫患儿精神状态和认知能力^[20, 21]。

本研究在传统西药治疗的基础上添加胡椒碱衍生物进行治疗,试验添加治疗后 0.5 年、1 年的 NSE 水平均较治疗前 NSE 水平降低。试验添加治疗前后患者临床发作的控制情况以及脑电图均较前改善,提示在传统西药治疗难治性癫痫的基础上加用胡椒碱可以提高控制临床发作的有效性。根据本研究结果,笔者推测胡椒碱添加治疗可改善脑组织的损伤情况,治疗 1 年后效果更明显。本研究收集 77 例试验及 30 例对照组,样本量相对偏少,观察时间相对较短,未能发现试验与对照组间两者的差异,对胡椒碱可能出现的不良反应缺乏长期的观察研究,有待进一步追踪随访、观察不良反应及扩大病例数。

参 考 文 献

[1] 林庆主编. 实用小儿癫痫病学[M]. 北京: 科技出版社,

2004: 24-25.

- [2] 常琳, 王小珊. 中国癫痫流行病学调查研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 161-164.
- [3] Halatchev VN. Epidemiology of epilepsy—recent achievements and future[J]. Folia Med (Plovdiv), 2000, 42(2): 17-22.
- [4] 高伟, 张杰. 伊莱西胺添加治疗全面性癫痫的开放性自身对照研究[J]. 中国医药科学, 2012, 2(22): 34-35.
- [5] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. 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.
- [6] 刘晓燕主编. 临床脑电图学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 215-216.
- [7] 曹静, 樊永平, 丁成赞. 癫痫中医临床症状观察[J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(4): 285-288.
- [8] 北京医学院基础部药理教研组. 胡椒碱的抗惊和镇静作用[J]. 北京医学院学报, 1974, 6(4): 217-220.
- [9] 裴印权, 李家山. 抗痫灵的药理研究[J]. 北京医学院学报, 1977, 9(4): 234-243.
- [10] 曾杨. 伊来西胺对急性分离神经元电压依赖性钠通道作用的研究[D]. 广州: 广州医学院, 2011.
- [11] 吴春. 血清神经元特异性烯醇化酶水平的研究进展[J]. 重庆医学, 2010, 39(21): 2985-2987.
- [12] 张细六, 刘素芝, 周元林, 等. 癫痫持续状态大鼠血清及脑组织神经元特异性烯醇化酶、胰岛素样生长因子-1 的动态变化[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(5): 723-725.
- [13] 王春, 翟琼香, 汤志鸿, 等. 不同发作类型癫痫患儿血清神经元特异性烯醇化酶水平研究[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12(5): 573-577.
- [14] 崔广智, 裴印权. 胡椒碱抗惊厥作用机制分析[J]. 中国药理学会通讯, 2002, 19(1): 64-65.
- [15] 崔广智, 裴印权. 胡椒碱抗实验性癫痫作用及其作用机制分析[J]. 中国药理学通报, 2002, 18(6): 675-680.
- [16] 崔广智, 李军, 张仲一, 等. 胡椒碱对中枢神经系统功能的影响[J]. 中国药理学杂志, 2003, 38(4): 268-270.
- [17] 裴印权. 癫痫和惊厥的神经生化基础[J]. 生理科学, 1986, 6(1): 50-55.
- [18] Mori A, Kabuto H, Pei YQ. Effects of piperine on convulsions and on brain serotonin and catecholamine levels in E₁ mice[J]. Neurochem Res, 1985, 10(9): 1269-1275.
- [19] 宋娜丽, 包·照日格图, 万春平. 胡椒碱的生物活性研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2010, 31(9): 76-77.
- [20] Wang L, Zhao DY, Zhang ZH, et al. Double-blind crossover controlled study on antiepilepsirine[J]. Chin Med J, 1989, 102(2): 79-85.
- [21] Wang L, Zhao D, Zhang Z, et al. Trial of antiepilepsirine (AES) in children with epilepsy[J]. Brain Dev, 1999, 21(1): 36-40.

(收稿: 2015-08-09 修回: 2016-05-23)