

· 老年人认知功能障碍专栏 ·

多烯磷脂酰胆碱对癫痫患者认知功能影响的临床疗效

任鲜卉, 申玉勤, 丁伯君, 邓艳春*

(第四军医大学西京医院神经内科, 西安 710032)

【摘要】目的 明确临床上多烯磷脂酰胆碱(PPC)联合丙戊酸镁(VPA-Mg)改善癫痫后认知功能障碍的作用。**方法** 将第四军医大学西京医院门诊收集的符合要求的42例癫痫患者随机分为VPA-Mg联合PPC治疗组(VPA-Mg+PPC组, $n=20$)和单独使用VPA-Mg组(VPA-Mg组, $n=22$)。观察24周后, 对两组资料进行分析。**结果** 两组患者在病程、发作类型、月平均发作次数以及受教育程度等差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。VPA-Mg+PPC组在访视1与访视4时的平均月发作频率之间差异具有统计学意义[(1.2 ± 1.1) vs (0.4 ± 0.6), $P<0.05$]; VPA-Mg组在访视1与访视4时的平均月发作频率差异亦有统计学意义[(1.5 ± 1.4) vs (0.6 ± 0.6), $P<0.05$], 但两组间的疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$)。VPA-Mg+PPC组认知评定较VPA-Mg组改变明显, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。没有严重不良反应发生, 但有轻度不良反应及实验室数据异常存在。VPA-Mg组胸闷1例, 脱发1例, 腹痛1例, 谷丙转氨酶偏高2例。VPA-Mg+PPC组在整个试验过程中没有出现不良反应, 且改善了伴有肝功能异常的病例。**结论** VPA-Mg与PPC联合治疗癫痫患者不仅可以控制癫痫发作, 抵抗丙戊酸镁对肝脏方面的不良反应, 而且可以明显改善癫痫患者的认知功能损害。

【关键词】 癫痫; 认知功能; 多烯磷脂酰胆碱; 丙戊酸镁

【中图分类号】 R749.1⁺7

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00004

Therapeutic effect of polyene phosphatidyl choline combined with valproic acid on cognitive function in epileptic patients

REN Xianhui, SHEN Yuqin, DING Bojun, DENG Yanchun*

(Department of Neurology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

【Abstract】 Objective To determine the therapeutic effect of polyene phosphatidylcholine (PPC) combined with valproic acid magnesium(VPA-Mg) on cognitive function in patients with epilepsy. **Methods** A total of 42 outpatients with identified epilepsy in Xijing Hospital during December 2011 to September 2012 were randomly divided into 2 matched groups, that is, VPA-Mg+PPC group ($n=20$) and VPA-Mg group ($n=22$). Their clinical data before, and in 4, 12 and 24 weeks after treatment were observed and analyzed. The Beijing version of Montreal cognitive assessment and the Alzheimer's disease assessment scale-cognitive were used to evaluate their cognitive function. **Results** There was no significant difference in the course of disease, seizure types, monthly average seizure frequency and levels of education attainment between the two groups. Monthly average seizure frequency was significantly decreased in VPA-Mg+PPC group 24 weeks after treatment (1.2 ± 1.1 vs 0.4 ± 0.6 , $P<0.05$). The same was in VPA-Mg group (1.5 ± 1.4 vs 0.6 ± 0.6 , $P<0.05$). But no significant difference was found between the two groups ($P>0.05$). Cognitive evaluation was more obviously improved in VPA-Mg+PPC group than in VPA-Mg group ($P<0.05$). No severe complication was found during treatment, but there were mild adverse reactions and abnormal laboratory results in VPA-Mg group. There were 1 case of chest tightness, 1 case of alopecia, 1 case of abdominal pain, and 2 cases of mildly increased glutamic-pyruvic transaminase. There was no such adverse reaction in VPA-Mg+PPC group, and liver functions were restored to normal in some cases. **Conclusion** Combined therapy of VPA-Mg and PPC not only controls the seizures in patient with epilepsy, resists adverse reactions in the liver caused by VPA-Mg, but also improves their cognitive impairment.

【Key words】 epilepsy; cognitive function; polyene phosphatidylcholine; magnesium valproate

丙戊酸是一类广谱的抗癫痫药物, 可用于各种类型的癫痫发作。但是, 丙戊酸类药物具有肝毒性,

自上世纪70年代开始, 便有丙戊酸致死性肝损害的报道, 且近年的统计发现, 近44%服用丙戊酸的患

者会出现肝功能异常,多表现为肝酶升高^[1]。临床上一旦出现肝功能异常,都要进行保肝治疗。而多烯磷脂酰胆碱是临床常用的肝病辅助治疗药物。我们在临床工作中发现,联合应用盐酸多奈哌齐和多烯磷脂酰胆碱治疗老年痴呆患者合并肝脏损害,患者的认知障碍改善较为明显;并且已有实验证实多烯磷脂酰胆碱从一定程度上能够改善阿尔兹海默病模型大鼠的认知功能^[2]。而对于癫痫患者来说,频繁的癫痫发作及长期服用某些抗癫痫药物均可导致不同程度的认知损害,这使癫痫患者的生活质量受到严重影响^[3,4]。且防治认知功能障碍是癫痫综合治疗的重要组成部分,也是临床癫痫专科医生目前亟待解决的问题。于是我们提出一种假设:将丙戊酸与多烯磷脂酰胆碱联合应用治疗癫痫,是否在控制癫痫发作、防治肝功能异常的同时,还可以改善癫痫后的认知障碍。我们前期做了动物实验,发现多烯磷脂酰胆碱联合丙戊酸给药对癫痫大鼠的认知功能障碍有治疗作用^[5]。基于这一基础,我们开展了临床相关的疗效观察,利用丙戊酸镁缓释片(valproic acid magnesium, VPA-Mg)联合多烯磷脂酰胆碱胶囊(polyene phosphatidylcholine, PPC)治疗癫痫患者,探讨临床上多烯磷脂酰胆碱治疗癫痫认知功能障碍的可能性,为癫痫患者认知功能障碍的临床治疗提供途径。

1 对象与方法

1.1 对象

收集第四军医大学西京医院门诊2011年12月至2012年10月期间42例癫痫患者,男33例,女9例。对其进行为期24周的临床随访观察。收集的42例患者经临床病史和脑电图检查诊断为癫痫;每个患者在进入观察前都单一使用VPA-Mg,且稳定用药4周以上;可伴有轻度的肝功能异常或认知障碍;除外合并严重心、肝、肾等躯体疾病者。42例患者临床随机分为VPA-Mg+PPC组20例和单独使用VPA-Mg组22例。

1.2 治疗方法

根据患者的发病情况及年龄、体质量等因素决定给药剂量。VPA-Mg选用湖南省湘中制药有限公司产品,0.25g/片;PPC选用北京安万特制药有限公司产品,228mg/粒。给药剂量为VPA-Mg按每日10~20mg/kg,分两次服用,一般患者可给剂量750~1000mg/d;多烯磷脂酰胆碱胶囊按2粒/次,2次/d服用,最高给药剂量每日不超过6粒。嘱患者于饭后服药,随病情的变化,

反应的好坏决定增减,并长期坚持以巩固疗效。

1.3 观察指标

1.3.1 观察疗效 将整个观察期分成4次访视,分别是访视1(入组时),访视2(入组后第4周),访视3(入组后第12周),访视4(入组后第24周)。疗效常通过治疗前后发作频率是否减少、间歇期是否延长、发作有无减轻等来判定。整个观察期间,根据患者的情况来调整用药剂量,以期尽快找到患者的最佳用药剂量。

1.3.2 认知功能评定 在访视1和访视4时,通过蒙特利尔认知评定量表(北京版)(MoCA)及阿尔兹海默病评定量表(认知部分)(ADAS-cog)对两组患者进行认知功能评定。所有参加认知评定的调查员均通过规范化培训。

1.3.3 观察不良反应 从访视1开始嘱患者做血常规及肝肾功能等实验室检查,之后每次访视都做复查。除此,还应注意不良反应发生,如恶心、呕吐、头痛、嗜睡、水肿、黄疸、或突然的癫痫发作加重。

1.4 统计学处理

应用SPSS17.0软件进行统计分析,各组数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,统计分析时采用t检验,对偏态资料使用非参数Wilcoxon秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

患者一般资料如表1所示。VPA-Mg+PPC组中包括全身性强直阵挛发作7例,失神发作2例,复杂部分发作7例,部分发作继发全面发作4例,月平均发作(1.2 ± 1.1)次;VPA-Mg组中包括全身性强直阵挛发作4例,失神发作2例,复杂部分发作7例,部分发作继发全面发作9例,月平均发作(1.5 ± 1.4)次。使用非参数检验比较两组患者的发作类型及月平均发作次数,分别得P值0.79和0.34($P > 0.05$)。综上所述,两组患者在病程、发作类型,月平均发作次数以及受教育程度(表1)等差异无统计学意义,具有可比性。

表1 两组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general data between two groups

组别	n	病程(年)			教育程度(n)		
		最长	最短	中位数	小学	中学	大学
VPA-Mg+PPC组	20	24	0.33	2.5	2	17	1
VPA-Mg组	22	20	0.25	3.3	5	15	2

2.2 治疗效果

本次观察的两组病例, VPA-Mg+PPC组在访视1与访视4时的平均月发作频率之间差异具有统计学意义[(1.2±1.1) vs (0.4±0.6), $P<0.05$]; VPA-Mg组在访视1与访视4时的平均月发作频率差异亦有统计学意义[(1.5±1.4) vs (0.6±0.6), $P<0.05$]; 但是, 两组间的疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 认知评定分析

两组患者访视1时MoCA评分和ADAS-cog评分差异均无统计学意义。同组内访视4与访视1比较, MoCA评分和ADAS-cog评分差异均有统计学意义($P<0.05$); 两组同期ADA S-cog 差值比较, 差异有统计学意义($P<0.05$; 表2), 说明多烯磷脂酰胆碱对癫痫患者的认知功能有明显的改善作用。

2.4 不良反应

42例患者中没有严重不良反应发生, 但有轻度不良反应及实验室数据异常存在。VPA-Mg组胸闷1例, 脱发1例, 腹痛1例, 谷丙转氨酶偏高2例。需要说明的是, VPA-Mg+PPC组中有2例患者在入组前有肝功能异常, 但于观察结束前肝酶已正常。

3 讨论

癫痫是一种复杂的临床综合征。现今全世界约有5000万癫痫患者, 且每年仍有16~51/10万的新发病例^[6]。据资料统计, 我国约900多万癫痫患者中, 约30%~40%存在认知功能障碍^[7]。国外群体抽样调查也显示认知功能障碍是癫痫最重要的伴随症状, 约44%的癫痫患者有学习困难, 45%的癫痫患者有思维迟钝, 63%的癫痫患者认为癫痫阻碍了他们取得成功或妨碍他们达到既定的生活目标^[4]。所以, 临床上在控制癫痫发作的同时, 也应防治认知功能障碍, 以使癫痫患者能够更好的生活。

丙戊酸类药物属于广谱的抗癫痫药, 可应用于各种类型的癫痫发作。本研究使用VPA-Mg, 在于它能够减少癫痫发作次数及缩短发作时间, 且相较于丙戊酸钠, 它的副作用较小, 生物利用度高。多烯磷脂酰胆碱在体内的主要代谢产物为胆碱、磷脂、多不饱和脂肪酸[包括二十二碳六烯酸(DHA)]

和花生四烯酸(AA)]等。目前的研究表明: 胆碱是脑内乙酰胆碱的合成的原料, 而乙酰胆碱(Ach)是中枢胆碱能系统中重要的神经递质之一; 磷脂是构成生物膜的主要组分, 可调节并控制与生物膜结合的各种酶的活性; DHA不仅可以维持细胞膜的稳定, 修复细胞膜的功能, 还能够调节突触传递、调适基因表达、抗炎症反应等^[8]; AA有利于增加神经传导突触的可塑性, 保护大鼠海马神经元细胞膜的流动性^[9]。还有研究认为如DHA和AA等不饱和脂肪酸对于治疗癫痫也有效^[10]。本研究的两组病例访视4时较访视1时癫痫发作次数均减少, 而两组间比较, 差异无统计学意义, 说明多烯磷脂酰胆碱对于癫痫患者来说没有加重癫痫发作。但丙戊酸类药物对改善认知功能有限。研究认为, 癫痫患者认知功能损害与癫痫频繁发作相关^[11]。我们观察发现, VPA-Mg组于观察结束时, MoCA测定与ADAS-cog测定均显示访视4时较访视1时改善, 考虑可能是VPA-Mg减少癫痫发作所致。

蒙特利尔认知评估量表主要通过注意与集中, 执行功能, 记忆, 语言, 视结构技能, 抽象思维, 计算和定向力来评定患者的认知, 可用于快速筛查轻度认知功能异常。本量表总分30分, 英文原版的测试结果显示正常值为 ≥ 26 分。我们采用蒙特利尔认知评定量表主要评判患者是否存在认知障碍。阿尔兹海默病评定量表的认知部分(ADAS-Cog)评分已成为国内外评价抗痴呆药物改善认知功能的标准预后指标。ADAS-Cog评分可从数值上更明确地说明多烯磷脂酰胆碱在认知功能改善上的作用。本研究结果表明多烯磷脂酰胆碱对癫痫患者的认知功能有明显的改善作用。

丙戊酸镁的临床不良反应较多, 其中肝功能异常是其较为常见的表现。本次研究例数偏少, 但是仍有2例在观察过程中出现谷丙转氨酶升高。而在访视1时VPA-Mg+PPC组有2例患者伴有肝功能异常, 于观察结束前实验室检查肝功能已显示正常。VPA-Mg+PPC组无不良反应事件发生, 考虑到PPC为护肝药物, 应为二者联合后作用叠加所致。

表2 两组患者认知功能访视前后对比
Table 2 Comparison of cognitive function between the two visits in two groups

组别	n	MoCA		ADAS-cog		
		访视1	访视4	访视1	访视4	差值
VPA-Mg+PPC组	20	24.0±4.0	25.4±4.0 ^{*#}	8.6±4.8	5.2±4.0 ^{*#}	3.3±1.8 [#]
VPA-Mg组	22	24.5±3.9	25.2±3.5	7.2±4.0	7.0±4.2	0.5±1.4

注: 与同组内访视1比较, $*P<0.05$; 与VPA-Mg组比较, $^{\#}P<0.05$

综上所述,丙戊酸镁与多烯磷脂酰胆碱联合应用治疗癫痫患者,不仅可以控制癫痫发作,而且可以改善癫痫患者的认知功能损害,同时也可以抵抗丙戊酸镁对肝脏方面的不良反应。这为临床改善癫痫患者的认知提供了一个新的途径。但目前收集的病例数仍偏少,希望在以后的临床应用中,能有越来越多的病例来说明这一结论。

【参考文献】

- [1] 唐敦立, 黄希顺. 丙戊酸镁的药理与临床[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2005: 409-415.
- [2] 张晓辉, 刘娟芳, 邓艳春, 等. 多烯磷脂酰胆碱对 β -淀粉样蛋白(A β 1-40)致阿尔茨海默病模型大鼠的治疗作用[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(13): 2438-2442.
- [3] Thompson PJ, Duncan JS. Cognitive decline in severe intractable epilepsy[J]. Epilepsia, 2005, 46(11): 1780-1787.
- [4] Mula M, Trimble MR. Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors[J]. CNS Drugs, 2009, 23(2): 121-137.
- [5] 石 瑜, 邓艳春, 王津存, 等. 多烯磷脂酰胆碱改善癫痫大鼠认知功能的研究[J]. 科学技术与工程, 2012, 12(16): 3816-3821.
- [6] Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy[J]. Epilepsy Res, 2009, 85(1): 31-45.
- [7] Byard RW, Blumbergs P, Rutty G, *et al.* Lack of evidence for a causal relationship between hypoxic-ischemic encephalopathy and subdural hemorrhage in fetal life, infancy, and early childhood[J]. Pediatr Dev Pathol, 2007, 10(5): 348-358.
- [8] Cao D, Kevala K, Kim J, *et al.* Docosahexaenoic acid promotes hippocampal neuronal development and synaptic function[J]. Neurochem, 2009, 111(2): 510-521.
- [9] Fukaya T, Gondaira T, Kashiya Y, *et al.* Arachidonic acid preserves hippocampal neuron membrane fluidity in senescent rats[J]. Neurobiol Aging, 2007, 28(8): 1179-1186.
- [10] Yuen AW, Sander JW. Is omega-3 fatty acid deficiency a factor contributing to refractory seizures and SUDEP? A hypothesis[J]. Seizure, 2004, 13(2): 104-107.
- [11] 郎森阳. 癫痫发作与抗癫痫药物对患者认知功能的影响[J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(9): 2278-2279.

(编辑: 王雪萍)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所和中国科技出版传媒股份有限公司主办的医学期刊,创办于 2002 年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究等。

本刊热忱欢迎从事心脏病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号,解放军总医院老年心血管病研究所

电话: 010-66936756

传真: 010-66936756

电子邮箱: zhldnqg@mode301.cn

在线投稿: <http://www.mode301.cn/ch/author/login.aspx>