

卡马西平片联合苯巴比妥治疗对癫痫患者IL-1 β 、IL-6、Bcl-2、Bax表达的影响

曾唐怡

(长沙市中心医院神经内科,湖南 长沙 410004)

【摘要】 目的 观察分析卡马西平片联合苯巴比妥治疗对癫痫患者白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6 (IL-6)、抑制神经元凋亡因子(Bcl-2)、神经元凋亡因子(Bax)表达的影响。方法 选取2015年1月至2016年9月于长沙市中心医院就诊的癫痫患者94例,采用随机数表法均分为观察组($n=47$)与对照组($n=47$),对照组患者给予卡马西平片治疗,观察组患者在此基础上联合苯巴比妥治疗,观察两组患者的临床疗效、焦虑抑郁程度、认知功能、癫痫发作次数、癫痫积分及IL-1 β 、IL-6、Bax、Bcl-2。结果 观察组患者的治疗总有效率(89.36%)、MoCA评分[(26.54 \pm 2.21)分]、IL-6 [(217.54 \pm 15.71) pg/mL]、Bcl-2 [(35.78 \pm 3.64) pg/mL]明显高于对照组[76.60%、(21.27 \pm 2.15)分、(176.651 \pm 14.45) pg/mL、(29.97 \pm 3.14) pg/mL],差异均具有统计学意义($P<0.05$);观察组的癫痫发作次数[(2.27 \pm 0.22)次/月]、癫痫积分[(2.27 \pm 0.22)分]、HAD评分[(2.32 \pm 0.95)分]、IL-1 β (140.72 \pm 16.18) pg/mL、Bax (21.52 \pm 1.29) pg/mL明显低于对照组[(3.51 \pm 0.25)次/月、(6.34 \pm 0.83)分、(5.34 \pm 1.04)分、(169.67 \pm 17.86) pg/mL、(26.49 \pm 1.62) pg/mL],差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 卡马西平片联合苯巴比妥治疗能够减少患者神经细胞损伤,改善患者的焦虑、抑郁程度及认知功能,减少癫痫发作次数,临床疗效显著。

【关键词】 癫痫;卡马西平片;苯巴比妥;白介素-1 β ;白介素-6;抑制神经元凋亡因子;神经元凋亡因子

【中图分类号】 R742.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)02-0193-04

Effects of carbamazepine tablets combined with phenobarbital on the expression of IL-1 β , IL-6, Bcl-2 and Bax in patients with epilepsy. ZENG Tang-yi. Department of Neurology, Changsha Central Hospital, Changsha 410004, Hunan, CHINA

【Abstract】 Objective To observe and analyze the effects of carbamazepine tablets combined with phenobarbital on the expression of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) and B-cell lymphoma-2 associated X protein (Bax) in the treatment of patients with epilepsy. **Methods** A total of 94 patients with epilepsy, who admitted to Changsha Central Hospital from January 2015 to September 2016, were selected and divided into the observation group ($n=47$) and the control group ($n=47$) according to random number table method. The control group were treated with carbamazepine tablets treatment, and the patients in the observation group received the treatment of carbamazepine tablets combined with phenobarbital. The clinical efficacy, anxiety and depression, cognitive function, seizure frequency, epilepsy score, IL-1 β , IL-6, Bax and Bcl-2 in two groups were observed. **Results** The total efficiency, Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score, IL-6, Bcl-2 in the observation group were 89.36%, (26.54 \pm 2.21), (217.54 \pm 15.71) pg/mL, (35.78 \pm 3.64) pg/mL, respectively, which significantly higher than corresponding 76.60%, (21.27 \pm 2.15), (176.651 \pm 14.45) pg/mL, (29.97 \pm 3.14) pg/mL in the control group ($P<0.05$). The number of seizures, epilepsy, Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) score, IL-1 β , Bax in the observation group were (2.27 \pm 0.22)/month, (2.27 \pm 0.22), (2.32 \pm 0.95), (140.72 \pm 16.18) pg/mL, (21.52 \pm 1.29) pg/mL, respectively, which were significantly lower than corresponding (3.51 \pm 0.25)/month, (6.34 \pm 0.83), (5.34 \pm 1.04), (169.67 \pm 17.86) pg/mL, (26.49 \pm 1.62) pg/mL in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Carbamazepine tablets combined with phenobarbital treatment can reduce the injury of nerve cells, improve the degree of anxiety and depression and cognitive function of patients, reduce the number of seizures, with significant clinical effect.

【Key words】 Epilepsy; Carbamazepine tablets; Phenobarbital; Interleukin-1 beta (IL-1 β); Interleukin-6 (IL-6); B-cell lymphoma 2 (Bcl-2); B-cell lymphoma-2 associated X protein (Bax)

癫痫是以脑神经元异常放电引起的慢性反复性发作的短暂脑功能失调综合征,是常见的一种神经系统疾病,患病率较高,对患者的神经生物学、认知功能、心理功能均造成严重影响,甚至会导致患者心力

衰竭、心脏骤停而严重危及患者的生命安全^[1]。白介素-1 β (IL-1 β)参与癫痫的发病过程,白介素-6 (IL-6)影响癫痫的发生,有研究显示IL-6可保护神经元,通过上调抑制神经元凋亡因子(Bcl-2)表达及下调神经

元凋亡因子(Bax)、Caspase-3 的表达,从而抵抗 NMDA 诱导的神经元凋亡,而 Bax 是神经元凋亡因子,Bcl-2 是抑制神经元凋亡因子,三者均在癫痫中发挥着重要作用^[2]。因此,本文旨在观察分析卡马西平片联合苯巴比妥治疗对癫痫患者 IL-1 β 、IL-6、Bcl-2、Bax 表达的影响,以期为临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 9 月于长沙市中心医院就诊的癫痫患者 94 例,所有患者均经过检查符合《临床诊疗指南·癫痫病分册》的诊断标准^[3],排除认知障碍、精神疾病、严重肝肾功能障碍、药物过敏、恶性肿瘤等患者。本研究经我院医学伦理委员会批准,并与患者签署知情同意书。采用随机数表法将患者观察组与对照组各 47 例,两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	性别(例)		平均年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	平均病程(年, $\bar{x}\pm s$)
		男	女		
观察组	47	24	23	42.82 \pm 4.45	8.12 \pm 2.56
对照组	47	25	22	42.69 \pm 4.77	8.23 \pm 2.37
χ^2/t 值		1.072	1.379	0.164	
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	

1.2 治疗方法 对照组患者给予卡马西平片治疗,具体为:卡马西平片(石家庄康贺威药业有限公司;国药准字 H13020748;规格:0.1 g \times 100 片/瓶/盒)口服,初始服药剂量为 2 片/次,2 次/d,治疗 1 周后调整为 3 片/次,2 次/d,连续治疗 8 周。观察组患者在此基础上联合苯巴比妥治疗,具体为:苯巴比妥片(张家口云峰制药厂;国药准字 H13020689;规格:30 mg/片)口服,1 片/次,3 次/d,连续治疗 8 周。

1.3 观察指标与评价方法 观察两组患者的临床疗效、焦虑抑郁程度、认知功能、癫痫发作次数、癫痫积分及 IL-1 β 、IL-6、Bax、Bcl-2。临床疗效参照《痫证诊断与疗效评定标准》^[4]分为基本控制:临床基本无发作;显效:临床发作频率减少 75%;有效:发作频率减少 50%;无效:发作频率减少量低于 50%,治疗总有

效率=(基本控制+显效+有效)/总病例数 \times 100%。癫痫积分评估内容包括癫痫意识障碍、持续时间,分数越高,癫痫越严重。焦虑抑郁程度采用 HAD 评估,HAD 量表包括 14 个项目,其中焦虑及抑郁各占 7 项,每项以 0~3 分四级评定,分别计焦虑分和抑郁分, ≤ 7 分为无症状、8~10 分为可疑、 ≥ 11 分为确诊病例。认知功能采用 MoCA 量表评估,评分 ≥ 26 分且不属于血管性认知功能损害(VCI)高危人群者为正常;评分 < 26 分说明患者已有认知功能损害并应马上接受治疗;评分 ≥ 26 分且患者虽未出现认知功能损害的临床表现但属于 VCI 高危人群^[5]。比较两组不良反应率(不良反应率=不良反例数/总例数 \times 100%)。

1.4 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两样本均数比较采用 t 检验,两样本率的比较采用 χ^2 检验,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 观察组患者的治疗总有效率为 89.36%,明显高于对照组的 76.60,差异有统计学意义($\chi^2=5.764, P=0.016$),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较(例)

组别	例数	基本控制	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	47	20	13	9	5	89.36
对照组	47	17	9	10	11	76.60

2.2 两组患者治疗前后癫痫积分、发作次数、HAD 评分和 MoCA 评分比较 观察组患者治疗后的癫痫发作次数、癫痫积分、HAD 评分明显低于对照组,MoCA 评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 两组患者治疗前后的 IL-1 β 、IL-6、Bcl-2、Bax 水平比较 观察组患者治疗后的 IL-1 β 、Bax 水平明显低于对照组,IL-6、Bcl-2 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.4 两组患者的不良反应比较 观察组患者不良反应率为 4.26%,明显低于对照组的 12.77%,差异具有统计学意义($\chi^2=10.786, P<0.05$),见表 5。

表 3 两组患者治疗前后癫痫积分、发作次数、HAD 评分、MoCA 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	癫痫积分(分)	发作次数(次/月)	HAD 评分(分)	MoCA 评分(分)
观察组	47	治疗前	9.77 \pm 1.58	5.31 \pm 0.48	16.38 \pm 3.42	17.38 \pm 3.46
		治疗后	2.27 \pm 0.22 ^a	2.27 \pm 0.22 ^a	2.32 \pm 0.95 ^a	26.54 \pm 2.21 ^a
		t 值	8.376	6.189	14.153	9.351
		P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		对照组	47	治疗前	9.82 \pm 1.54	5.27 \pm 0.46
对照组	47	治疗后	6.34 \pm 0.83	3.51 \pm 0.25	5.34 \pm 1.04	21.27 \pm 2.15
		t 值	4.269	3.982	10.274	4.287
		P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组治疗后比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组患者治疗前后IL-1 β 、IL-6、Bcl-2、Bax比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	IL-1 β (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	Bcl-2 (pg/mL)	Bax (pg/mL)
观察组	47	治疗前	227.82 \pm 36.45	136.24 \pm 15.31	24.77 \pm 2.72	38.61 \pm 3.55
		治疗后	140.72 \pm 16.18 ^a	217.54 \pm 15.71 ^a	35.78 \pm 3.64 ^a	21.52 \pm 1.29 ^a
		t值	13.275	12.984	11.753	9.263
		P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
对照组	47	治疗前	225.65 \pm 35.66	138.72 \pm 16.82	24.85 \pm 2.76	38.36 \pm 3.14
		治疗后	169.67 \pm 17.86	176.65 \pm 14.45	29.97 \pm 3.14	26.49 \pm 1.62
		t值	10.642	8.214	4.185	6.336
		P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组治疗后比较,^aP<0.05。

表5 两组患者不良反应比较(例)

组别	例数	头疼	头晕	恶心	不良反应率(%)
观察组	47	1	1	0	4.26
对照组	47	2	3	1	12.77

3 讨论

癫痫的病因及发病机制复杂,预防更加困难。同时,大约有70%的癫痫患者的病因不明,所以预防不能进行^[6]。还有相当大的一部分癫痫的症状,尽管原因很清楚,预防也很困难,如脑肿瘤、动静脉畸形^[7]。同时,它是多种因素综合作用的结果,至少包括发作频率、神经系统病变和诱发因素,这也会增加预防的难度。严重病例也可能出现电解质代谢紊乱^[8]。虽然癫痫的发病机制至今未明,但与免疫调节具有密切联系,而免疫细胞因子是免疫调节系统的中心环节,能够调节人体的神经胶质细胞及神经元功能,在癫痫发病过程中发挥着重要作用^[9]。

卡马西平(CBZ)和苯巴比妥(PB)是临床一线抗癫痫药物,尤其PB因其作用广、毒性低、易于被小儿吸收,被视为癫痫儿童首选药。对于难治性癫痫,医生常联合使用2种以上抗癫痫药物,有关CBZ与PB联用时影响血药浓度和疗效国内外均有报道,但结论不尽相同,有报道联用时CBZ血药浓度及疗效下降^[10-11]。本文中,观察组患者的治疗总有效率显著高于对照组($P<0.05$);观察组患者治疗后的癫痫发作次数、癫痫积分、HAD评分显著低于对照组($P<0.05$),MoCA评分显著高于对照组($P<0.05$);观察组患者治疗后的IL-1 β 、Bax蛋白阳性表达量显著低于对照组($P<0.05$),IL-6、Bcl-2蛋白阳性表达量显著高于对照组($P<0.05$)。原因在于,卡马西平联合苯巴比妥治疗能够显著降低IL-1 β 、Bax表达,增加IL-6、Bcl-2表达,能够抑制神经细胞凋亡,抑制谷氨酸的释放,具有保护神经元作用及神经作用。其中IL-1 β 是IL早期产生的促炎细胞因子,能够诱导免疫活性细胞产生炎性介质,参与癫痫发病,过量表达与大脑海马损害及硬化有关^[12]。IL-6是新的调控因子,能够促进B细胞增生分化,能够促进星形胶质细胞产生神经生长因子,抑制谷氨酸的释放,保护神经元^[13]。细胞凋亡是癫痫后神经元缺失的主要特征,细胞凋亡会引起癫痫的发作。

Bax是神经元凋亡因子,能够诱导细胞凋亡,Bcl-2是抑制神经元凋亡因子,能够抑制细胞凋亡,两者均与癫痫发病有关。目前临床治疗仍然以抗癫痫药物为主,苯巴比妥是治疗癫痫的重要药物,能够降低谷氨酸的兴奋作用,加强 γ -氨基丁酸的抑制作用,抑制中枢神经系统单突触和多突触传递,抑制痫灶的高频放电及其向周围扩散,从而达到抗癫痫目的^[14]。卡马西平片是临床上常用的抗精神性药物之一,能够减少谷氨酸的释放,抑制过度兴奋的神经细胞,降低突触信号,以控制癫痫。国外研究也显示,卡马西平片联合苯巴比妥治疗对癫痫患者神经元具有保护作用^[15]。

综上所述,马西平片联合苯巴比妥治疗能够保护癫痫患者神经元,减少神经细胞损伤,改善患者的焦虑、抑郁程度及认知功能,减少癫痫发作次数,临床疗效显著,具有推广使用价值。

参考文献

- [1] 吕志芳,胡海涛,李妍,等.左乙拉西坦添加疗法治疗青年难治性部分性癫痫疗效及对患者认知功能的影响[J].中国药师,2015,11(4):613-615.
- [2] 蔡发良.复方丹参滴丸联合抗癫痫药物治疗外伤性癫痫的临床效果及对炎症因子和生化指标的影响[J].中华临床医师杂志(电子版),2015,12(15):2969-2972.
- [3] 罗云波,彭思璐,许学杰,等.卡马西平联合托吡酯治疗部分性癫痫的临床观察[J].中国药房,2015,(30):4213-4215.
- [4] 刘炳林,邹忆怀,景录先,等.痫证诊断与疗效评定标准[J].北京中医药大学学报,1993,12(4):783-784.
- [5] 狄琢玉,魏英贤,齐秀彦,等.氟桂利嗪联合卡马西平和苯巴比妥治疗难治性癫痫的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2011,4(1):36-37.
- [6] 李穗生,刘江.氟桂利嗪联合卡马西平和苯巴比妥治疗难治性癫痫的疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2012,20(1):93-94.
- [7] Adtani P, Malathi N. Epstein-Barr virus and its association with rheumatoid arthritis and oral lichen planus [J]. J Oral Maxillofac Pathol, 2015, 19(3): 282-285.
- [8] Rizzo G, Raffener B, Coran A, et al. Pixel-based approach to assess contrast-enhanced ultrasound kinetics parameters for differential diagnosis of rheumatoid arthritis [J]. J Med Imaging (Bellingham), 2015, 2(3): 34503.
- [9] Bartels LE, Jorgensen SP, Bendix M, et al. 25-hydroxy vitamin D3 modulates dendritic cell phenotype and function in Crohn's disease [J]. Inflammopharmacology, 2013, 21(2): 177-186.
- [10] Jagtap VR, Ganu JV, Nagane NS. BMD and Serum Intact Osteocal-

穴位埋线结合康复训练治疗脑卒中后肩手综合征疗效观察

黎超明, 李海新

(湛江市第二中医医院针灸康复科, 广东 湛江 524000)

【摘要】 目的 探讨穴位埋线结合康复训练治疗脑卒中后肩手综合征(SHS)的临床疗效。方法 选择湛江市第二中医医院针灸康复科 2016 年 1~10 月期间收治的 82 例脑卒中后 SHS 患者为研究对象,根据随机数表法将其分为观察组和对照组,每组 41 例,对照组予常规康复训练联合针灸治疗,观察组予常规康复训练联合穴位埋线治疗,两组患者疗程均为 30 d。分别于治疗前后采用肩关节疼痛程度(VAS评分)、上肢运动功能(FMA)、日常生活活动能力(Barthel 指数)量表评分的方法,并比较两组患者的治疗效果。结果 观察组患者的治疗总有效率为 95.12%,明显高于对照组的 80.48%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患者的 VAS 评分为(2.5±0.8)分,明显低于对照组的(3.2±1.1)分,FMA 与 Barthel 指数分别为(48.2±8.5)分和(71.0±16.3)分,明显高于对照组的(34.6±5.3)分和(64.1±14.2)分,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 穴位埋线联合康复训练治疗脑卒中后 SHS 可以明显减轻患者的肩关节疼痛,改善肢体运动功能并提高日常生活活动能力。

【关键词】 脑卒中;康复训练;穴位埋线;肩手综合征;疗效

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2018)02—0196—03

Curative effect of acupoint catgut embedding combined with rehabilitation training in the treatment of shoulder-hand syndrome after stroke. Li Chao-ming, Li Hai-xin. Department of Acupuncture Rehabilitation, the Second Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhanjiang, Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the curative effect of acupoint catgut embedding combined with rehabilitation training on shoulder-hand syndrome (SHS) after stroke. **Methods** A total of 82 patients with SHS after stroke who were treated in Department of Acupuncture Rehabilitation in the Second Hospital of Traditional Chinese Medicine of Zhanjiang were selected as the research subjects. All patients were randomly divided into observation group ($n=41$) and control group ($n=41$) according to random number table. The control group were treated with rehabilitation training combined with acupuncture, and the observation group received routine rehabilitation training combined with acupoint catgut embedding. The course of treatment in both two groups was 30 days. Before and after treatment, the pain degree of shoulder joint, upper limb motor function, activities of daily living were respectively evaluated by Visual Analogue Scales (VAS), Simplified Fugl-Meyer scale (FMA), Barthel index, and the therapeutic effects of the two groups were compared. **Results** The total effective rate was 95.12% in the observation group, which was significantly higher than 80.48% that in the control group, $P<0.05$. After treatment, the VAS score of the observation group was (2.5±0.8), which was significantly lower than (3.2±1.1) of the control group. However, FMA and Barthel index in observation group were respectively (48.2±8.5), (71.0±16.3), which were significantly higher than (34.6±5.3), (64.1±14.2) of the control group, $P<0.05$. **Conclusion** Acupoint catgut embedding combined with rehabilitation training in the treatment of shoulder-hand syndrome after stroke can significantly relieve the pain of shoulder joint, and improve limb motor function and the ability of daily living.

【Key words】 Stroke; Rehabilitation training; Acupoint catgut embedding; Shoulder-hand syndrome (SHS); Curative effect

基金项目:广东省湛江市卫生计划(编号:2011C3109024)

通讯作者:黎超明。E-mail:lemihaom@126.com

cin in Postmenopausal Osteoporosis Women [J]. Indian J Clin Biochem, 2011, 26(1): 70-73.

[11] Sim MF, Stone M, Johansen A, et al. Cost effectiveness analysis of BMD referral for DXA using ultrasound as a selective pre-screen in a group of women with low trauma Colles' fractures [J]. Technol Health Care, 2014, 8(5): 277-284.

[12] Osorio J. Osteoporosis: Not all BMD is created equal [J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(4): 192.

[13] Bahtiri E, Islami H, Rexhepi S, et al. Relationship of homocysteine levels with lumbar spine and femur neck BMD in postmenopausal women [J]. Acta Reumatol Port, 2015, 40(4): 355-362.

[14] Fotland TØ, Paulsen JE, Sanner T, et al. Risk assessment of coumarin using the bench mark dose (BMD) approach: children in Norway which regularly eat oatmeal porridge with cinnamon may exceed the TDI for coumarin with several folds [J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(3-4): 903-912.

[15] Effat LK, El-Harouni AA, Amr KS, et al. Screening of dystrophin gene deletions in Egyptian patients with DMD/BMD muscular dystrophies [J]. Dis Markers, 2013, 16(3-4): 125-129.

(收稿日期:2017-05-15)