

· 论 著 ·

托吡酯用于癫痫患者治疗中的价值及对血糖等的影响

贾 蕾, 王娟娟, 高学军[△], 刘莹莹, 惠 辉

(延安大学附属医院神经内科, 陕西延安 716000)

摘要:目的 分析托吡酯用于癫痫患者治疗中的价值及对血糖等的影响。方法 将该院 88 例癫痫患者纳入研究, 分为 2 组, 托吡酯组($n=44$)患者给予托吡酯治疗, 丙戊酸钠组($n=44$)患者给予丙戊酸钠治疗。分别于治疗前及治疗后 3、6 个月测定 2 组患者的血糖、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白及低密度脂蛋白水平, 观察治疗中的不良反应发生情况。结果 治疗后 3、6 个月, 托吡酯组患者体质量及体质量指数均明显低于丙戊酸钠组患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前及治疗后 3 个月 2 组患者血糖、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白及低密度脂蛋白水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 6 个月, 托吡酯组患者的血糖、总胆固醇均明显低于丙戊酸钠组患者, 且高密度脂蛋白相对更高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。托吡酯组患者疗效明显优于丙戊酸钠组患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 2 组均未出现明显血糖异常及自主神经系统功能异常, 但有少量精神及神经系统反应, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 托吡酯可明显改善癫痫患者血糖代谢, 调节患者血糖, 效果良好, 安全性高。

关键词:托吡酯; 丙戊酸钠; 癫痫; 血糖

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.02.017 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)02-0201-03

Study of topiramate used in epilepsy patients in the treatment and its effect on blood glucose

JIA Lei, WANG Juanjuan, GAO Xuejun[△], LIU Yingying, HUI Hui

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China)

Abstract: **Objective** To study topiramate used in epilepsy patients in the treatment and its effect on blood glucose. **Methods** Totally 88 cases of epilepsy patients were included in the study, and they were randomly divided into two groups, topiramate group were treated with topiramate, sodium valproate group were treated with sodium valproate. Blood glucose, total cholesterol, three triglyceride, high density lipoprotein and low density lipoprotein were measured before treatment and 3 and 6 months after treatment, and the adverse reactions were observed in the treatment of two groups. **Results** After treatment for 3 and 6 months, body mass and body mass index in topiramate group were significantly lower than sodium valproate group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Before treatment and after treatment for 3 months, there were no significant difference between the two groups of patients with blood glucose, total cholesterol, three acyl glycerin, high density lipoprotein and low density lipoprotein ($P>0.05$). After treatment for 6 months, topiramate group of patients with blood glucose and total cholesterol were significantly lower than sodium valproate group, and high density lipoprotein was relatively higher, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The curative effect of topiramate patients was obviously superior to sodium valproate group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There were no significant abnormal blood glucose and autonomic nervous system dysfunction after treatment, but there was a little mental and nervous system response, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Topiramate can significantly improve glucose metabolism in patients with epilepsy, which can regulate blood glucose, with good effect and high safety.

Key words: topiramate; sodium valproate; epilepsy; blood glucose

癫痫是临床较常见的一种大脑神经元突发性异常放电引起的脑功能障碍疾病, 在我国发病率较高, 发病率高居神经内科第 2 位^[1]。其对患者主要影响体现在对儿童及青少年大脑功能和生长发育, 对成年患者生活健康方面。临床常通过托吡酯、丙戊酸钠等抗癫痫药物进行治疗, 往往伴有较强的不良反应, 尤其是对患者内分泌及血糖的影响尤为明显^[2-3]。本研究通过对比以上 2 种药物酯应用于癫痫患者的疗效及对血糖等的影响, 探究更为安全有效的治疗方案, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 1 月至 2016 年 2 月收治的癫痫患者共 88 例, 其中男 47 例, 女 41 例, 年龄 18~43 岁, 平

均(28.1±7.3)岁。整个研究在患者的知情同意下完成, 并经过本院伦理委员会批准。所有患者均满足国际抗癫痫联盟 1981 年提出的癫痫分类与诊断标准^[4-5], 且满足以下纳入标准: (1) 无外伤及局部刺激条件下出现肢体麻木、针刺感及自主神经症状; (2) 头颅 CT 及 MRI 检测未见脑实质损害且脑电图检测结果提示异常放电; (3) 所有患者均排除高血压、糖尿病、内分泌异常等疾病; (4) 患者本次治疗前半年未采用抗癫痫药物治疗。将 88 例患者分为 2 组。托吡酯组患者 44 例, 其中男 24 例, 女 20 例, 平均(28.2±7.2)岁; 丙戊酸钠组患者 44 例, 其中男 23 例, 女 21 例, 平均(27.9±7.3)岁。2 组患者在性别、年龄、体质量及病情等方面比较, 差异无统计学意义($P>$

0.05)。

1.2 方法 托吡酯组患者给予托吡酯治疗,托吡酯片生产厂商为西安杨森制药有限公司,规格 25 mg×60 s,生产批号 03122547,用法用量为每日 2 次,0.5 mg/(kg·d),温水送服,根据患者病情,可适当加量至每日 3 次,1.0 mg/(kg·d),连续服用 6 个月。丙戊酸钠组患者给予丙戊酸钠治疗,丙戊酸钠缓释片生产厂商为江苏恒瑞医药股份有限公司,规格 0.2 g×30 s,生产批号为 20120411,用法用量为每日 2 次,每次 0.2~0.4 g,连续服用 6 个月。

1.3 观察指标及疗效标准 2 组患者均连续治疗 6 个月,分别在治疗前及治疗后 3、6 个月进行相关指标测量,采集清晨空腹静脉血 3~5 mL,测定其血糖、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白及低密度脂蛋白水平。观察 2 组患者治疗过程中血糖异常、自主神经系统功能异常、精神及神经系统情况,统计不良反应发生率。疗效评定标准如下^[6-7]:显效,发作频率减少大于 75%;有效,发作频率减少 50%~75%;无效,发作频率减少小

于 50%。总有效率(%)=(显效+有效)/总例数×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗前后各时段患者体质量及体质量指数比较 治疗前 2 组患者的体质量及体质量指数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 3、6 个月,托吡酯组患者体质量及体质量指数均明显低于丙戊酸钠组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 治疗前后各时段患者血糖等情况比较 治疗前及治疗后 3 个月 2 组患者血糖、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白及低密度脂蛋白水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 6 个月,托吡酯组患者的血糖、总胆固醇均明显低于丙戊酸钠组患者,且高密度脂蛋白相对更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 治疗前后各时段患者体质量及体质量指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体质量(kg)			体质量指数(kg/m ²)		
		治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
托吡酯组	44	76.89±5.68	72.50±5.27	70.11±5.14	25.8±1.62	23.15±1.51	21.56±1.31
丙戊酸钠组	44	76.16±5.72	74.74±5.28	72.62±5.08	25.5±1.44	24.28±1.34	23.47±1.58
<i>t</i>		0.600 7	1.991 8	2.303 9	0.918 1	3.712 8	6.172 9
<i>P</i>		0.549 6	0.049 6	0.023 6	0.361 1	0.000 4	0.000 0

表 2 治疗前后各时段患者血糖等情况比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

指标	组别	时间		
		治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
血糖	托吡酯组	5.44±0.71	5.24±0.66	5.04±0.64 ^a
	丙戊酸钠组	5.46±0.69	5.33±0.67	5.29±0.68
总胆固醇	托吡酯组	5.04±0.52	4.95±0.51	4.71±0.41 ^a
	丙戊酸钠组	5.08±0.53	4.98±0.51	4.94±0.47
三酰甘油	托吡酯组	2.15±0.71	1.98±0.68	1.82±0.61
	丙戊酸钠组	2.16±0.68	2.01±0.69	2.11±0.64
高密度脂蛋白	托吡酯组	0.88±0.19	1.05±0.18	1.11±0.22 ^a
	丙戊酸钠组	0.87±0.18	0.91±0.20	0.93±0.21
低密度脂蛋白	托吡酯组	2.96±0.74	2.84±0.43	2.51±0.38
	丙戊酸钠组	2.98±0.72	2.83±0.42	2.54±0.39

注:托吡酯组与丙戊酸钠组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患者治疗后疗效比较 托吡酯组患者治疗疗效明显优于丙戊酸钠组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者治疗后疗效比较[n(%)]

组别	n	疗效			总有效
		显效	有效	无效	
托吡酯组	44	25(56.82)	15(34.09)	4(9.09)	40(90.91)
丙戊酸钠组	44	15(34.09)	18(40.91)	11(25.00)	33(75.00)
U/ χ^2			-2.333 9		3.937 9
<i>P</i>			0.019 6		0.047 2

2.4 2 组患者治疗后不良反应比较 2 组患者治疗后均未出现明显血糖异常及自主神经系统功能异常,但出现少量精神及神经系统反应,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者治疗后不良反应比较[n(%)]

组别	n	记忆障碍	运动减少	睡眠不良	合计
托吡酯组	44	4(9.09)	8(18.18)	10(22.73)	22(50.00)
丙戊酸钠组	44	8(18.18)	7(15.91)	9(20.45)	24(54.54)
χ^2		1.543 9	0.080 4	0.067 1	0.182 2
<i>P</i>		0.214 0	0.776 8	0.795 6	0.669 5

3 讨 论

癫痫作为国内发病率第 2 位的神经系统疾病,对患者大脑功能及生活均造成了严重影响,其主要病因为大脑神经元的异常放电,临床可通过药物阻断神经元持续去极化或降低兴奋性中枢神经递质等途径进行治疗^[8]。目前常用药物包括苯妥英钠、苯巴比妥、地西洋、丙戊酸钠等,可在一定程度上控制癫痫症状,整体疗效尚可^[9]。随着对抗癫痫药物的不断研究,提高抗癫痫药物疗效,控制并发症成为临床关注的重要内容。抗癫痫药物治疗后除神经系统相关并发症外,对患者内分泌的影响表现尤为突出,长期服药造成的高血糖对患者整体疗效和健康均造成了较大影响^[10]。因此,选取治疗疗效更佳,且能有效控制患者血糖的治疗药物是临床研究的重要内容。

托吡酯是临床较常用的广谱抗癫痫药物,在既往研究中发现,其生物利用度高,吸收迅速,有多重抗癫痫作用,药物整体

疗效也得到广泛认可^[11]。其可对胰岛素、皮质醇水平产生影响。在本研究中,采用托吡酯治疗的患者,在治疗后 3、6 个月,患者体质量及体质量指数有一定程度的下降,并且在治疗后 6 个月,患者的血糖、总胆固醇均下降,而高密度脂蛋白相对升高。而与丙戊酸钠对比可见,托吡酯治疗患者的血糖在治疗后 6 个月明显更低,说明托吡酯较丙戊酸钠对患者降低血糖的影响更明显。

研究发现,服用托吡酯后,患者肌肉、脂肪组织对胰岛素的敏感性明显升高,从而降低了患者胰岛素水平,这可能是导致患者血糖下降的重要原因^[12-13]。在对患者的血糖情况的测定中也可发现,治疗后 6 个月患者血糖明显改善,此结果也充分证明了托吡酯有调控癫痫患者血糖的作用。尽管目前尚无机制统一说明丙戊酸钠与托吡酯对癫痫患者血糖的影响机理,但分析其原因除导致胰岛素敏感性增加以外,还可能对脂联素等调控血糖因子产生作用所引起^[14-15]。这与本研究中,治疗后 6 个月患者高密度脂蛋白有一定升高相符。因此,对于部分高密度脂蛋白患者,更倾向于使用托吡酯治疗,必要时采用托吡酯联合其他药物治疗效果可能更佳。

在对托吡酯与丙戊酸钠治疗后患者整体疗效的比较中发现,托吡酯治疗后患者的癫痫发作频率减少情况明显优于丙戊酸钠治疗,前者治疗有效率为 90.91%,而后者治疗有效率为 75.00%,前者有效率更高。但这是否与托吡酯可更好地控制患者血糖有密切关系尚待验证。此外,在对患者治疗中不良反应统计表明,不同药物治疗后患者均未出现明显血糖异常及自主神经系统功能异常,但出现少量精神及神经系统反应,差异无统计学意义($P>0.05$)。

综上所述,托吡酯可明显降低癫痫患者癫痫发作次数,疗效较好。与丙戊酸钠比较,其可在一定程度上影响患者的血糖代谢,降低和调节患者血糖,整体效果良好,安全性高。

参考文献

[1] 苏学宁,徐梅松,王欢,等.托吡酯导致高氨血症 1 例报告[J].中风与神经疾病杂志,2015,32(5):463.
 [2] 欧小凡,林斯革,蔡雪峰,等.托吡酯治疗偏头痛的临床疗效及其对脑血管病变和神经元放电的影响研究[J].中国全科医学,2013,16(2):161-163.

[3] 廖金池,王薇薇,吴逊.托吡酯与代谢性酸中毒[J].临床神经病学杂志,2012,25(4):314-315.
 [4] 李光霁,顾浩,郭维嘉,等.基于药性组合模式的托吡酯新功能发现及其作用机制研究[J].中国中药杂志,2014,39(13):2396-2399.
 [5] 袁粤,章群.托吡酯致剥脱性皮炎[J].药物不良反应杂志,2014,16(1):42-43.
 [6] 熊勋波,王宗喜.托吡酯致剥脱性皮炎 1 例[J].中国医院药学杂志,2012,32(3):239-240.
 [7] Rakitin A, Kóks S, Haldre S. Valproate modulates glucose metabolism in patients with epilepsy after first exposure [J]. *Epilepsia*, 2015, 56(11):e172-e175.
 [8] 张艳玲.托吡酯对癫痫患儿骨代谢的影响[J].中国妇幼保健,2012,27(21):3369-3371.
 [9] 彭建霞,张双,庞保东,等.托吡酯治疗儿童癫痫疗效及不良反应的临床研究[J].现代预防医学,2012,39(8):1917-1918.
 [10] 杨理明,陈波,宁泽淑,等.丙戊酸钠与托吡酯对小儿癫痫血清瘦素及体质量指数的影响[J].中国现代医学杂志,2012,22(30):56-59.
 [11] 阮学东,陈啸洪.托吡酯治疗小儿癫痫的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2013,29(11):821-822.
 [12] 汪东良,彭维杰,张明,等.托吡酯对癫痫患者糖代谢的影响研究[J].中国全科医学,2013,16(3):249-251.
 [13] 谭明贤,张书琼,陈胜利.托吡酯与卡马西平治疗部分性癫痫发作的疗效比较[J].重庆医学,2012,41(34):3617-3618.
 [14] 阳衡,伍炯星,彭毓菜,等.糖酵解抑制剂抗癫痫机制的新研究进展[J].中国新药与临床杂志,2012,31(7):381-385.
 [15] Hadera MG, McDonald T, Smeland OB, et al. Modification of astrocyte metabolism as an approach to the treatment of epilepsy: triheptanoin and Acetyl-L-Carnitine [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(1/2):86-95.

(收稿日期:2016-08-10 修回日期:2016-10-16)

(上接第 200 页)

autoantigens in primary biliary cirrhosis [J]. *Hepato Res*, 2007, 37(Suppl 3):S406-S411.
 [15] 刘海英,高春芳.原发性胆汁性肝硬化中线粒体及其自身抗体[M].上海:上海科学技术出版社,2006:52.
 [16] Liu AH, Zhang CM, Huang CB. Significance of M2 autoantibody detection in primary Sjögren's syndrome [J]. *Chin J Clin Health care*, 2011, 14(5):454-456.
 [17] Muratori P, Muratori L, Cassani F, et al. Anti-multiple nuclear dots (anti-MND) and anti-Sp100 antibodies in hepatic and rheumatological disorders [J]. *Clin Exp Immunol*, 2002, 127(1):172-175.
 [18] Leachier V. Primary billiard cirrhosis presentation and diagnosis [J]. *Clin Liver Dis*, 2003, 7(5):741-758.
 [19] 张洋,李永哲,冯雪,等.原发性胆汁性肝硬化自身抗体谱

的检测及临床应用[J].中华检验医学杂志,2009,32(7):760-763.
 [20] Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, et al. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2005, 42(3):386-392.
 [21] Gao L, Tian X, Liu B, et al. The value of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis [J]. *Clin Exp Med*, 2008, 8(1):9-15.
 [22] Nakamura M, Takii Y, Ito M, et al. Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis [J]. *J Autoimmun*, 2006, 26(2):138-145.

(收稿日期:2016-08-07 修回日期:2016-10-13)