DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180793

·短篇论著·

艾司西酞普兰联合奥卡西平治疗癫痫合并抑郁的临床疗效

卜豪英[1,2]，王 冰[1]

1. 河南大学河南省人民医院神经内科，郑州 450000
2. 河南大学医学院，郑州 450000

［摘要］ **目的**：探讨艾司西酞普兰联合奥卡西平治疗癫痫合并抑郁的疗效及安全性。**方法**：选择癫痫合并抑郁患者 126 例，采用随机字母表法将其分为观察组与对照组，每组 63 例。对照组采用艾司西酞普兰治疗；观察组在对照组基础上联合奥卡西平治疗。观察两组临床疗效，比较两组患者治疗前后抑郁、焦虑情绪变化和血清 5-羟色胺 1A（5-HT_{1A}）受体、多巴胺（DA）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）水平变化，统计不良反应发生率。**结果**：观察组患者总有效率为 96.83%，显著高于对照组（77.78%，$P<0.01$）。观察组汉密尔顿抑郁量表（HAMD）与汉密尔顿焦虑量表（HAMA）评分均低于对照组（$P<0.001$）。观察组 5-HT_{1A}受体、DA 水平高于对照组，TNF-α 水平低于对照组（$P<0.001$）。观察组患者总不良反应发生率为 7.94%，低于对照组（14.29%），但差异无统计学意义。**结论**：艾司西酞普兰联合奥卡西平可明显缓解癫痫合并抑郁患者的抑郁、焦虑症状，提高 5-HT_{1A}受体、DA 水平，降低 TNF-α 水平，安全性较好，优于单用艾司西酞普兰。

［关键词］ 艾司西酞普兰；奥卡西平；癫痫；抑郁；肿瘤坏死因子-α；不良反应

［中图分类号］ R 749.1+7 ［文献标志码］ A

Effect of escitalopram combined with oxcarbazepine for patients with epilepsy complicated with depression

PU Hao-ying[1,2], WANG Bing[1]

1. Department of Neurology, Henan Provincial People's Hospital of Henan University, Zhengzhou 450000, Henan, China
2. College of Medicine of Henan University, Zhengzhou 450000, Henan, China

［**Abstract**］ **Objective**: To explore the effect and safety of escitalopram combined with oxcarbazepine in treatment of patients with epilepsy complicated with depression. **Methods**: A total of 126 patients with epilepsy complicated with depression were randomly divided into the observation group and the control group (63 patients in each group). Patients in the control group were treated with escitalopram, and patients in the observation group were treated with escitalopram and oxcarbazepine. The clinical efficacy was observed, and the changes of depression, anxiety, and the levels of serum 5-hydroxytryptamine 1A (5-HT_{1A}) receptor, dopamine (DA), and tumor necrosis factor-α (TNF-α) before and after treatment were compared in the two groups. The incidence of adverse reactions was statistically analyzed. **Results**: The total effective rate of the observation group was 96.83%, which was higher than that in the control group (77.78%, $P<0.01$). The scores of Hamilton depression scale (HAMD) and Hamilton anxiety scale (HAMA) were lower in the observation group than those in the control group ($P<0.001$). The levels of 5-HT_{1A} receptor and DA in the observation group were higher than those in the control group, and the level of TNF-α was lower than that in the control group ($P<0.001$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 7.94%, which was lower than that in the control group (14.29%), but the difference had not statistic significance. **Conclusions**: Escitalopram combined with oxcarbazepine can relieve depression and anxiety of patients with epilepsy complicated with depression, and improve the levels of 5-HT_{1A} receptor and DA, and decrease the TNF-α level, with an acceptable security, which might be superior to the escitalopram alone.

［**Key Words**］ escitalopram; oxcarbazepine; epilepsy; depression; tumor necrosis factor-α; adverse reactions

癫痫为常见精神系统疾病之一，主要因脑神经元异常放电导致，且大部分患者多伴有抑郁症状。癫痫临床表现有单纯部分发作、复杂部分发作、失神发作或持续发作等。癫痫是一种慢性疾病，病程较长，患者容易产生悲观心理，进而影响其日常生活及加重家庭经济与精神负担[1]。目前，临床主要

［收稿日期］ 2018-07-20 ［接受日期］ 2019-01-23

［基金项目］ 2014 年河南省普通科技攻关项目（142102310410）. Supported by General Science and Technology Research Project of Henan Province in 2014(142102310410).

［作者简介］ 卜豪英，硕士生，住院医师. E-mail: zjun3201@163.com

通过药物控制癫痫发作，其中，艾司西酞普兰能选择性抑制 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine，5-HT)再摄取，改善患者抑郁状态，对控制癫痫发作有一定效果，但长期服用易导致不良反应。临床研究[2]表明，多种药物共同治疗癫痫可提高疗效；奥卡西平作为新型神经性药物，可控制癫痫发作。我院近年来采用艾司西酞普兰联合奥卡西平治疗癫痫合并抑郁症患者，取得了满意效果，现报告如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2015 年 7 月至 2016 年 7 月我院收治的癫痫合并抑郁患者 126 例。纳入标准：(1)所有患者经脑脊液检查、神经影像学检查、神经病理学检查等确诊，诊断符合中华医学会神经病学分会癫痫与脑电图学组制定的癫痫标准[3]；(2)汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale，HAMD)评分＞17 分，即存在中度以上抑郁症状；(3)年龄 21～69 岁；(4)患者及家属签署知情同意书。排除标准：(1)合并严重心、肝、肾功能不全者；(2)假性癫痫发作者及有癫痫家族史者；(3)合并其他中枢神经系统疾病者；(4)近 3 个月内使用其他抗癫痫、抗抑郁药物者；(5)存在艾司西酞普兰与奥卡西平禁忌证者；(6)妊娠期以及哺乳期妇女；(7)有自杀倾向者。本研究经医院伦理委员会批准，患者及家属签署知情同意书。

采用随机数字表法将研究对象分为观察组与对照组，每组 63 例。对照组男性 39 例，女性 24 例；年龄 25～67 岁，平均年龄(38.42±4.76)岁；病程 3～19 年，平均病程(9.27±2.83)年；中度抑郁 41 例，重度抑郁 22 例。观察组男性 33 例，女性 30 例；年龄 21～69 岁，平均年龄(37.68±4.93)岁；病程 2～17 年，平均病程(9.31±2.74)年；中度抑郁 45 例，重度抑郁 18 例。两组患者年龄、病程、抑郁程度差异无统计学意义。

1.2　治疗方法　两组患者均给予常规抗癫痫治疗，并每日检测血常规、尿常规以及肝肾功能相关指标。在常规治疗基础上，对照组采用艾司西酞普兰(山东京卫制药有限公司，生产批号：20150518，规格：10 mg/片)治疗；观察组采用艾司西酞普兰联合奥卡西平(Novartis Pharma Schweiz AG，生产批号：20130115，规格：0.3 g/片)治疗。艾司西酞普兰起始剂量为 10 mg/次，1 次/d；1 周后可增至 20 mg/d，分早晚 2 次口服。奥卡西平起始剂量为 300 mg/d，2 次/d；若无不良反应，可维持剂量 1 000～1 500 mg/d。所有患者均连续接受 8 周治疗。

1.3　观察指标　(1)比较两组患者临床疗效。根据癫痫发作次数拟定疗效评定标准。显效：癫痫发作次数减少≥80%；有效：癫痫发作次数减少≥50%；无效：癫痫发作次数减少＜50%。有效率＝(显效＋有效)/总例数×100%。(2)比较两组患者治疗前后抑郁以及焦虑评分，分别采用 HAMD 及汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale，HAMA)评定[4-5]。HAMD 评分≤7 分为无抑郁症状，8～17 分为轻度抑郁，18～24 分为中度抑郁，≥25 分为重度抑郁；HAMA 评分＜6 分为无焦虑症状，7～14 分为可能有焦虑，15～21 分为肯定有焦虑，22～29 为肯定有明显焦虑，＞29 分为可能有严重焦虑。HAMD 与 HAMA 评分分值越高，均表示患者相关症状越严重。(3)比较两组患者 5-HT_{1A}受体、多巴胺(dopamine，DA)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor，TNF-α)。采用高效液相色谱法检测脑脊液 DA 水平；采用酶联免疫吸附剂测定 5-HT_{1A}受体与 TNF-α 水平。(4)观察并比较两组患者不良反应发生情况，包括口干、上呼吸道感染、失眠、轻度躁狂。

1.4　统计学处理　采用 SPSS 18.0 处理，计数资料以 n(%)描述，使用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述；组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对 t 检验。检验水准(α)为 0.05。

2　结　果

2.1　两组患者临床疗效比较　观察组患者显效 47 例、有效 14 例，有效率为 96.83%；对照组显效 21 例、有效 28 例，有效率 77.78%。观察组治疗有效率明显高于对照组，差异有统计学意义(P＜0.01，表 1)。

表 1　两组患者临床疗效比较

N=63，n(%)

组　别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	21(33.33)	28(44.44)	14(22.22)	49(77.78)
观察组	47(74.60)	14(22.22)	2(3.17)	59(96.83)*

* P＜0.01 与对照组比较

2.2　两组患者治疗前后 HAMD 与 HAMA 评分比较　两组患者治疗前 HAMD 与 HAMA 评分差异无统计学意义。治疗后，观察组 HAMD(t＝11.008)与 HAMA(t＝6.125)评分均低于对照组

($P<0.001$,表 2)。

2.3 两组患者治疗前后 5-HT_{1A} 受体、DA、TNF-α 水平比较 两组患者治疗前 5-HT_{1A} 受体、DA、TNF-α 水平差异无统计学意义。治疗后,观察组 5-HT_{1A}受体、DA 高于对照组,TNF-α 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.001$,表 3)。

2.4 两组患者不良反应比较 观察组有 9 例发生不良反应,发生率为 7.94%;对照组有 5 例发生不良反应,发生率为 14.29%。两组不良反应发生率差异无统计学意义(表 4)。

表 2 两组患者 HAMD 与 HAMA 评分比较

$N=63$,分

组 别	HAMD		HAMA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	27.58±4.63	14.36±2.85*	25.62±3.17	10.41±2.58*
观察组	28.91±4.75	9.95±1.41*△	25.03±3.42	8.26±0.94*△

HAMD:汉密尔顿抑郁量表;HAMA:汉密尔顿焦虑量表. *$P<0.001$ 与治疗前比较;△$P<0.001$ 与对照组比较

表 3 两组患者治疗前后 5-HT_{1A} 受体、DA、TNF-α 比较

$N=63$,$\rho_B/(pg \cdot mL^{-1})$

组 别	5-HT_{1A}受体		DA		TNF-α	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	43.74±5.81	52.63±6.49*	24.81±3.64	32.92±4.78*	16.86±1.74	7.41±0.95*
观察组	42.92±5.63	60.47±7.32*△	23.56±3.92	46.61±5.36*△	17.38±1.89	5.38±0.76*△

5-HT_{1A}:5-羟色胺 1A; DA:多巴胺; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α. *$P<0.001$ 与治疗前比较;△$P<0.001$ 与对照组比较

表 4 两组患者不良反应比较

$N=63$, n(%)

组 别	口干	上呼吸道感染	失眠	轻度躁狂	总不良反应
对照组	1(1.59)	4(6.35)	2(3.17)	2(3.17)	9(14.29)
观察组	1(1.59)	1(1.59)	3(4.76)	0(0.00)	5(7.94)

3 讨 论

近年来,神经发育迟缓、自闭症、睡眠障碍发生的增加及生活压力的增大等导致癫痫合并抑郁的发生率不断升高[6]。癫痫发生机制主要为:细胞外离子浓度改变、轴突末梢异常放电使神经元兴奋性升高;病灶处神经元减少[7-8]。癫痫发作时,患者常出现短暂意识丧失,严重降低患者的生活质量。而对于癫痫合并抑郁症患者,其治疗目的除控制癫痫发作,还应当改善其抑郁状态,以提高其治疗依从性,缓解焦虑、抑郁等负性情绪,使患者精神状态恢复。

5-HT_{1A}受体与癫痫合并抑郁有密切联系,而艾司西酞普兰可抑制中枢神经系统中 5-HT 的再摄取,且对血小板上 5-HT 转运体蛋白具有较好的亲和性[9]。同时,艾司西酞普兰对去甲肾上腺素及 DA 的再摄取作用较弱,且对 Na^+、Cl^- 及 Ca^{2+} 等多种离子通道无作用,故具有较强选择性,对肝肾及心血管系统影响较小,有利于改善心率[10-11]。因此,艾司西酞普兰可用于治疗癫痫合并抑郁。但是,艾司西酞普兰长期服用可引起口干、恶心、便秘等不良反应,需与其他具有较好疗效的抗癫痫、抗抑郁药物结合使用[12]。

奥卡西平作为第 2 代抗癫痫药物,且为卡马西平的代谢衍生物。与第 1 代抗癫痫药物相比,奥卡西平疗效更显著、药物代谢动力学良好,且患者耐受性更好,在治疗癫痫中得到广泛应用[13]。奥卡西平自身无药物活性,经机体中芳香酮降解酶代谢为 10-单羟基衍生物。该衍生物通过阻断电压敏感钠通道等,防止神经元反复放电,抑制神经细胞膜过度兴奋,进而发挥抗癫痫作用[14];还可以抑制 Ca^{2+} 通道激活,阻断神经递质传递,控制患者癫痫反复发作[15]。奥卡西平与其他药物间交叉影响较小,对联合药物的限制较少,且采用口服方式,起效快、吸收好,因此能够在较短时间内达到血浆稳定浓度,减少癫痫发作次数,提高治疗效果。

本研究结果显示，观察组患者总有效率为 96.83%，高于对照组(77.78%，$P<0.001$)，提示该类患者应用艾司西酞普兰联合奥卡西平能提高艾司西酞普兰治疗癫痫的疗效，促进患者恢复，提高其生活质量。治疗后，观察组患者 HAMD 与 HAMA 评分均低于对照组($P<0.001$)，表明 2 种药物联合可更好地改善患者抑郁、焦虑症状。艾司西酞普兰联合奥卡西平可阻断去甲肾上腺素及 DA 再摄取、改善单胺类递质及炎症因子水平，还可以改变电压离子通道结构，进而达到抗癫痫作用。此外，观察组患者总不良反应发生率为 7.94%，低于对照组(14.29%)，虽然差异无统计学意义，但仍提示艾司西酞普兰联合奥卡西平较单用艾司西酞普兰不良反应少，安全性较好。

综上所述，艾司西酞普兰联合奥卡西平可提高单药治疗癫痫的疗效，并能更好地改善癫痫合并抑郁症患者的抑郁、焦虑情绪，改善血清 5-HT_{1A}受体、DA、TNF-α 水平，用药安全性较好，可作为治疗癫痫合并抑郁的重要选择。但是，本研究样本量较少，结果可能存在偏倚。后续研究中须增加样本量，提高研究精确性。

参考文献

[1] FISHER R S, CROSS J H, FRENCH J A, et al. Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: position paper of the ILAE Commission for classification and terminology[J]. Epilepsia, 2017, 58(4):522-530.

[2] 宋秀娟，朱文标，平　晶. 坦度螺酮联合奥卡西平治疗癫痫合并焦虑抑郁患者的症状改善观察及机制探讨[J]. 药物流行病学杂志，2017，26(9):593-596.

[3] 中华医学会神经病学分会癫痫与脑电图学组. 成人癫痫诊断和药物治疗规范(草案)[J]. 中华内科杂志，2006，45(10):875-877.

[4] HAMILTON M. A rating scale for depression[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960, 23(1):56.

[5] HAMILTON M. The assessment of anxiety states by rating [J]. Br J Med Psychol, 1959, 32(1):50-55.

[6] 何忠琼，喻　良，蒋宇超，等. 癫痫合并精神障碍神经影像学的研究进展[J]. 中国生物医学工程学报，2017，36(3):342-347.

[7] DEVINSKY O, HESDORFFER D C, THURMAN D J, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(10):1075-1088.

[8] 黄年平，黄信全，付　楝，等. 拉莫三嗪与丙戊酸钠治疗癫痫合并抑郁障碍患者的疗效比较[J]. 现代生物医学进展，2016，16(16):3125-3127.

[9] 张翠珍，王培培，蔡卫民. CYP2C19 及 ABCB1 基因多态性与艾司西酞普兰疗效的相关性研究进展[J]. 中国医院药学杂志，2017，37(10):996-999.

[10] 田　娟，李娟娟，李　园，等. 草酸艾司西酞普兰联合拉莫三嗪治疗儿童癫痫合并抑郁症的疗效及安全性[J]. 国际精神病学杂志，2017，44(6):1051-1053.

[11] BRUNONI A R, MOFFA A H, SAMPAIOJUNIOR B, et al. Trial of electrical direct-current therapy versus escitalopram for depression[J]. N Engl J Med, 2017, 376(26):2523.

[12] 杨建权，汪林涛，赵斌杰，等. 艾司西酞普兰与西酞普兰治疗癫痫合并抑郁障碍患者的对比研究[J]. 国际精神病学杂志，2016，43(5):863-866.

[13] CASTILLO S M, SCHMIDT D B, WHITE S, et al. WITHDRAWN: Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 11:CD002028.

[14] 李志斌，江慧敏，肖　华. 奥卡西平联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效及安全性[J]. 实用医学杂志，2016，32(16):2734-2736.

[15] 顾　翠，王继华，杨美丽，等. 奥卡西平治疗癫痫患者临床疗效分析[J]. 中国临床医生杂志，2017，45(4):47-49.

[本文编辑]　姬静芳