

· 临床研究 ·

## 托吡酯与卡马西平治疗部分性癫痫发作的疗效比较

谭明贤, 张书琼, 陈胜利

(重庆三峡中心医院神经内科, 重庆万州 404000)

**摘要:**目的 比较托吡酯与卡马西平对部分性癫痫发作的疗效及不良反应。方法 收集该院 200 例部分性癫痫患者按随机方法分别给予托吡酯和卡马西平治疗, 随访其服药后临床疗效、不良反应及脑电图变化情况。结果 托吡酯组的总有效率及控制率高于卡马西平组( $P < 0.05$ ), 发作频率降低, 脑电图变化与卡马西平组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。部分患者服药后出现食欲减退、体质量下降; 在儿童有认知功能下降。而卡马西平常见不良反应为粒细胞减少, 个别患者可出现皮肤损害。结论 托吡酯对部分性癫痫发作的疗效优于卡马西平, 可列为首选用药, 但对儿童患者应注意认知功能的变化。

**关键词:** 癫痫; 托吡酯; 卡马西平; 癫痫, 部分性

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.34.017

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)34-3617-02

### Comparsion of the efficacy of topiramate and carbamazepine in the epilepsy patients with partial seizure

Tan Mingxian, Zhang Shuqiong, Chen Shengli

(Department of Neurology, The Central Hospital of Chongqing Sanxia, Wanzhou, Chongqing 404000, China)

**Abstract: Objective** To compare the efficacy and adverse effect of topiramate and carbamazepine on patients with partial seizure. **Methods** We chose 200 patients with partial seizure and divided into topiramate group and carbamazepine group in randomised controlled methods. The efficacy, adverse effect and EEG were observed before and after two drugs. **Results** The patients with partial seizure in topiramate group had higher total effective rate and control rate, less seizure frequency than those in carbamazepine group. No obvious difference of EEG variation was observed between the two groups. Some patients in topiramate group had decreased appetite, body weight degression and descending recognition function in children. And common side effect in carbamazepine group was granulopenia, and a few patients with skin lesion. **Conclusion** Topiramate have more efficacy in the epilepsy patients with partial seizure than carbamazepine. Topiramate could be the first line drug for partial seizure. But the change of recognition function in children must be paid attention to.

**Key words:** epilepsy; topiramate; carbamazepine; epilepsies, partial

癫痫是威胁人类健康的常见神经系统疾病之一, 在中国的发病率约为 5%。药物治疗仍是目前癫痫治疗的主要手段之一。托吡酯于 1999 年进入中国市场, 是具有多重作用机制的新型抗癫痫药物, 对各型癫痫的添加治疗疗效已被肯定<sup>[1-3]</sup>, 2001 年以来逐渐作为单药用于癫痫治疗。笔者采用前瞻性开放研究的方法观察了托吡酯与卡马西平对部分性癫痫患者的疗效及安全性, 现报道如下。

#### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2001 年 1 月至 2009 年 7 月本科门诊和住院患者 200 例, 其中, 男 128 例, 女 72 例, 均符合 1981 年国际抗癫痫联盟推荐的癫痫诊断标准。托吡酯组 102 例, 男 68 例, 女 34 例; 卡马西平组 98 例, 男 60 例, 女 38 例; 年龄 2 个月至 76 岁, 平均(21.25 ± 14.67)岁, 托吡酯组(20.75 ± 12.33)岁, 卡马西平组(22.49 ± 11.76)岁; 病程 0.25~67 个月, 平均(2.45 ± 1.13)月, 托吡酯组(2.63 ± 3.46)月, 卡马西平组(3.58 ± 3.38)月。两组的年龄及病程比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。排除标准: (1)既往曾用卡马西平或托吡酯无效或曾出现过严重不良反应者; (2)不符合癫痫诊断或为假性发作者; (3)有可以治疗的发作原因如感染、中毒、颅内占位、脑血管病变或其他; (4)频繁发作, 不适合单药治疗者; (5)入组前有明确化验结果异常, 影响对安全性的评价; (6)合并严重的其他躯体疾病者; (7)怀孕期或观察期间有可能怀孕的妇女。

**1.2 方法** 治疗前记录患者癫痫发作的频率以及体质量、血压、肝肾功能等。托吡酯组: 成人从 25 mg/d 开始, 每周增加 25 mg, 直至最大有效剂量, 最大剂量不超过 200 mg/d; 儿童从

1 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> 开始, 每周增加 1 mg/kg, 至 4~8 mg/kg 为止。卡马西平组: 100 mg, 3 次/天开始。以后根据血浆药物浓度调节剂量。入组患者采用病情日志的方法记录发作次数及不良反应。观察结束时做不良事件相关性判断分为: 无关、可能有关、有关 3 种。

**1.3 观察指标** 观察 6 个月, 其间因疗效差需联合用药或换药者列为无效。用药后 1、3、6 个月随访患者的临床发作情况、不良反应, 并检测血浆药物浓度(托吡酯组不监测血浆药物浓度)。

**1.4 疗效判定标准** 控制: 发作停止; 显著: 发作频率减少大于或等于 75%; 有效: 发作频率减少大于或等于 50%; 无效: 发作频率减少小于 50%; 恶化: 发作频率增加大于 25%。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析, 采用双侧检验。一般资料采用  $\chi^2$  检验, 计量资料比较采用  $t$  检验。发作次数用  $t$  检验, 发作频率用  $\chi^2$  检验, 疗效评定用校正  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

#### 2 结果

**2.1 临床疗效比较** 托吡酯组 98 例、卡马西平组 91 例完成研究。其余为退出病例, 统计分析时退出病例按无效处理。

**2.1.1 两组不同时间点发作例数比较** 用药第 3 个月仍有发作者托吡酯组为 32.7% (32/98), 卡马西平组为 49.5% (45/91); 第 6 个月两组分别为 22.4% (22/98) 和 31.7% (29/91), 托吡酯组均低于卡马西平组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 见表 1。

**2.1.2 用药后两组间发作频率对照比较** 托吡酯组治疗 3 个月内平均每月发作(2.56 ± 2.02)次, 卡马西平组(3.68 ± 2.75)

次,两组比较差异无统计学意义( $P=0.07$ );6个月时分别为( $2.23\pm 1.74$ )次和( $3.47\pm 2.28$ )次,托吡酯组少于卡马西平组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

表1 两治疗组治疗不同时间点发作例数比较

组别	n	发作例数	
		3个月	6个月
托吡酯组	98	32.7%(32/98)*	22.4%(22/98)*
卡马西平组	91	49.5%(45/91)	31.7%(29/91)

\*:  $P<0.01$ ,与卡马西平组比较。

表2 两治疗组发作频率比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	每月发作次数	
		3个月	6个月
托吡酯组	98	$2.56\pm 2.02$	$2.23\pm 1.74^*$
卡马西平组	91	$3.68\pm 2.75$	$3.47\pm 2.28$

\*:  $P<0.05$ ,与卡马西平组比较。

**2.1.3 治疗6个月的疗效比较** 托吡酯组控制80例(78.4%),显效5例,有效8例,总有效率91.2%;卡马西平组控制53例(54.1%),显效8例,有效10例,总有效率72.4%,两组比较差异有统计学意义( $P<0.01$ ),托吡酯的疗效明显优于卡马西平,见表3。

表3 两治疗组治疗6个月的疗效比较

组别	n	疗效(n)				总有效率(%)
		控制	显效	有效	无效	
托吡酯组	98	80	5	8	5	94.9*
卡马西平组	91	53	8	10	20	78.0

\*:  $P<0.05$ ,与卡马西平组比较。

**2.2 脑电图随访情况** 托吡酯组治疗前44例有痫样放电波,治疗6个月后复查,8例消失,27例放电减少,6例无变化,3例痫样波有轻微增加;卡马西平组治疗前37例痫样放电波,治疗后10例消失,22例减少,2例无变化,3例痫样波轻微增加,两组比较差异无统计学意义( $P=0.74$ )。

**2.3 不良反应** 托吡酯组18例,均发生于治疗初期或加量时,其中食欲下降伴体重减轻(减少2~4 kg)8例,找词困难2例,其余8例为头晕、乏力等。21例儿童(小于16岁)中学习困难或反应变慢4例(占19%),少汗或无汗6例,而在成年患者中未见类似症状。卡马西平组23例,其中嗜睡11例,轻度粒细胞减少6例,皮疹3例,坏死性皮炎1例,轻度肝功异常2例。

### 3 讨论

药物治疗仍是目前治疗癫痫的主要手段,尤其对于初诊的癫痫患者。卡马西平作为一线抗癫痫药物用于临床已有数十年历史,被推荐为部分性癫痫发作治疗的首选药物。但其不良反应尤其是皮肤损害已引起高度重视,因此限制了其临床应用。因此,寻找更为安全且有效的抗癫痫药物一直是癫痫病学界努力的方向。

托吡酯是一种新型的、结构独特的、高效的抗癫痫药物,其作用机制主要有三方面:(1)增加小脑颗粒细胞 $\gamma$ -氨基丁酸A型受体(GABA-A)介导的 $Cl^-$ 内流,增强GABA的作用;(2)调节电压依赖性 $Na^+$ 通道,减少神经元持续反复放电的可能性;(3)阻断海人藻酸介导的电流,可减少神经元的兴奋性。与传

统的抗癫痫药物相比,该药具有良好的药代动力学特征、与其他药物联用很少发生相互作用、耐受性好等优点<sup>[4-5]</sup>,近年来先后被美国FDA和欧洲推荐为治疗部分性癫痫发作的首选药物<sup>[6]</sup>。1999年在中国上市以来,托吡酯先后作为添加治疗和单药治疗在各型癫痫治疗中广泛应用。本研究结果显示,托吡酯组在用药第3、6个月发作未控制者均低于卡马西平组,用药6个月时的发作频率明显降低,总有效率达到91.2%,其中78.4%的患者完全控制,表明托吡酯单药治疗用于部分性癫痫发作有较好的疗效,其疗效较卡马西平好。脑电图变化与卡马西平组比较无明显差异,可能与观察时间相对较短有关,因抗癫痫药物对脑电图的改善大都晚于临床<sup>[7]</sup>,故有待于今后长时间观察,以得出更科学的结论。

托吡酯引起的不良反应大多轻微而短暂,绝大多数患者有良好的耐受性,多在治疗前2个月出现,主要表现在中枢神经系统,如头昏、头痛、嗜睡、认知功能下降等;还可出现消化系统反应,如恶心、呕吐等;此外,如泌尿系统结石、血液生化改变、发热、少汗、皮疹、胸闷等也偶有报道<sup>[8]</sup>。不良反应的发生与加量的速度有关,一般认为缓慢增加剂量可显著减少其发生<sup>[8-9]</sup>。本研究中,托吡酯组18例出现不良反应,主要出现在治疗早期或药物加量期,患者均能耐受,没有因不良反应而退出的病例,提示托吡酯作为单药治疗安全、可行。托吡酯对儿童和青少年尤其是有智力障碍者可引起认知和行为方面的功能异常<sup>[10]</sup>,本研究中19%的患者出现学习困难与反应变慢,值得引起高度重视。

卡马西平为亚氨基芪类抗癫痫药物,通过降低神经元膜的 $Na^+$ 通透性等作用降低神经元的过度兴奋,增强膜的稳定性从而达到其抗癫痫的作用。但它常可致皮疹、肝功损害及粒细胞减少,部分患者可因皮疹及肝功损害而致死。本研究中,卡马西平组23例出现不良反应,其中皮疹及坏死性皮炎各有3例及1例,共占17%,未出现致死性病例。国内文献报道,皮肤损害是癫痫患者服用卡马西平依从性差及继发多系统疾患导致死亡的主要原因,在临床上应严格掌握适应证、严密观察用药反应,积极预防,最大限度避免不良反应发生<sup>[11]</sup>。

综上所述,托吡酯对部分性癫痫发作的疗效优于卡马西平,可作为部分性癫痫发作的首选药物,但对儿童应注意其对认知功能的影响。

### 参考文献:

- [1] Christensen J, Andreasen F, Poulsen JH, et al. Randomized concentration-controlled trial of topiramate in refractory focal epilepsy [J]. *Neurology*, 2003, 61(9): 1210-1218.
- [2] Aykutlu E, Baykan B, Gürses C, et al. Add-on therapy with topiramate in progressive myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2005, 6(2): 260-263.
- [3] Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD, et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy [J]. *Acta Neurol Scand*, 2005, 112(4): 214-222.
- [4] 肖波, 张进. 新型抗癫痫药妥泰的研究近况 [J]. *国外医学: 神经病学神经外科学分册*, 2000, 27(6): 286-299.
- [5] Reissmüller E, Ebert U, Löscher W. Anticonvulsant efficacy of topiramate in phenytoin-resistant kindled rats [J]. *Epilepsia*, 2000, 41(4): 372-379.
- [6] French JA, Kanner AM, Bautista J, et al (下转第 3625 页)

**2.5 新鲜细胞及石蜡组织 miRNA 表达的对比** 抽提 HepG2、HepB3、SNU449 及 SNU398 4 种肝癌细胞系新鲜细胞及石蜡组织的总 RNA, 实时荧光定量 RT-PCR 检测各 miRNA 表达量差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), HepB3、SNU449 及 SNU398 结果未示, 见图 4。

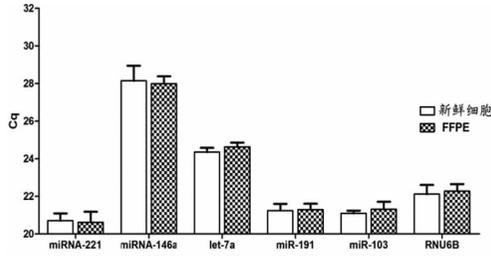


图 4 HepG2 同一细胞系新鲜细胞及石蜡组织 miRNA 表达的对比

**3 讨 论**

石蜡组织中 RNA 降解或修饰严重, 但是 miRNA 因为本身体积较小, 大部分石蜡组织中的 miRNA 未被修饰, 保存完整, 为利用石蜡组织资源研究 miRNA 的在各种疾病中的作用机制提供了基础<sup>[12]</sup>。miRNeasy FFPE 试剂盒能提取纯化长度 18 个核苷酸以上的总 RNA, 独特的裂解和孵育条件逆转甲醛对 RNA 造成的修饰。并且裂解缓冲液可将 RNA 从组织切片中有效释放出来, 同时避免进一步的 RNA 降解。该试剂盒使用 gDNA 去除柱有效去除基因组 DNA 污染。但在组织脱蜡的过程中, 如果缺少完整细胞膜的保护, 二甲苯或无水乙醇可溶解部分 miRNA, 造成 miRNA 的丢失。成人肝细胞直径为 20~30 μm, 故过薄的切片细胞膜的完整性受到破坏, 直接影响 miRNA 提取的数量与质量。本实验将试剂盒推荐的 5~10 μm 切片厚度增加至 20、30、40 μm, 结果发现 30 μm 厚度保持完整的 miRNA 效果最佳。

蛋白酶 K 是一种切割活性较广的丝氨酸蛋白酶。它切割脂族氨基酸和芳香族氨基酸的羧基端肽键, 用于生物样品中蛋白质的一般降解。在 RNA 提取中, 蛋白酶 K 的作用还有降解 RNA 酶, 防止 RNA 的降解。本研究发现, 蛋白酶 K 作用时间对 miRNA 数量及质量有着重要的影响, 最佳作用时间应为肉眼观标本液体呈现清亮后再延长 12 h。在蛋白酶 K 作用期间, 可多次剧烈振荡, 协助样品中蛋白质的降解。

综上所述, 经改良后的 miRNA 抽提方法稳定, 可重复性强, 提取的含 miRNA 的总 RNA 纯度高, 产量高, 多个 miRNA 表达量与从新鲜细胞提取的 miRNA 对比差异无统计学意义

( $P > 0.05$ )。同时保存 15 年以上的 FFPE 组织也可以提取出高质量的含 miRNA 的总 RNA。故经过条件优化的从 FFPE 组织提取 miRNA 的方法值得推广使用。

**参考文献:**

[1] 刘强, 郑秀峰, 辛永红. miRNA 研究进展[J]. 重庆医学, 2009, 38(15): 1970-1972.

[2] Yang JS, Lai EC. Alternative miRNA biogenesis pathways and the interpretation of core miRNA pathway mutants [J]. Mol Cell, 2011; 43(6): 892-903.

[3] van Kouwenhove M, Kedde M, Agami R. MicroRNA regulation by RNA-binding proteins and its implications for cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(9): 644-656.

[4] Davis-Dusenbery BN, Hata A. Mechanisms of control of microRNA biogenesis[J]. J Biochem, 2010, 148(4): 381-392.

[5] Agami R. microRNAs, RNA binding proteins and cancer [J]. Eur J Clin Invest, 2010, 40(4): 370-374.

[6] Huang S, He X. The role of microRNAs in liver cancer progression[J]. Br J Cancer, 2011, 104(2): 235-240.

[7] Frenette C, Gish RG. Hepatocellular carcinoma: molecular and genomic guideline for the clinician[J]. Clin Liver Dis, 2011, 15(2): 307-321.

[8] Negrini M, Gramantieri L, Sabbioni S, et al. microRNA involvement in hepatocellular carcinoma[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2011, 11(6): 500-521.

[9] Kerr TA, Korenblat KM, Davidson NO. MicroRNAs and liver disease[J]. Transl Res, 2011, 157(4): 241-252.

[10] Law PT, Wong N. Emerging roles of microRNA in the intracellular signaling networks of hepatocellular carcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(3): 437-449.

[11] Antonov J, Goldstein DR, Oberli A, et al. Reliable gene expression measurements from degraded RNA by quantitative real-time PCR depend on short amplicons and a proper normalization[J]. Lab Invest, 2005, 85(8): 1040-1050.

[12] Arzt L, Kothmaier H, Quehenberger F, et al. Evaluation of formalin-free tissue fixation for RNA and microRNA studies[J]. Exp Mol Pathol, 2011, 91(2): 490-495.

(收稿日期: 2012-06-13 修回日期: 2012-09-12)

(上接第 3618 页)

al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I; treatment of new onset epilepsy. report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society[J]. Neurology, 2004, 62(8): 1252-1260.

[7] 解学孔. 癫痫病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 382-383.

[8] Faught E. Topiramate in the treatment of partial and generalized epilepsy[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2007, 3(6): 811-821.

[9] Krakow K, Lengler U, Rettig K, et al. Topiramate in addition therapy: results from an open-label, observational study[J]. Seizure, 2007, 16(7): 593-600.

[10] Coppola G, Verrotti A, Resicato G, et al. Topiramate in children and adolescents with epilepsy and mental retardation: a prospective study on behavior and cognitive effects[J]. Epilepsy Behav, 2008, 12(2): 253-256.

[11] 朱曼, 孙艳, 郭代红, 等. 卡马西平不良反应国内文献分析[J]. 药物流行病学杂志, 2007, 16(2): 85-87.

(收稿日期: 2012-06-09 修回日期: 2012-08-22)