

# 脑脊液 AMPA 受体水平对拉莫三嗪 治疗癫痫临床疗效的影响

谭庆晶, 刘永辉, 杨俊威, 王天保, 林浩海

**摘要:** **目的** 探讨脑脊液  $\alpha$ -氨基羟甲基恶唑丙酸 (AMPA) 受体水平对拉莫三嗪治疗癫痫临床疗效的影响。**方法** 选取 2017 年 12 月至 2019 年 10 月间我院诊治的 70 例癫痫患者为研究对象, 采用酶联免疫吸附试验测定患者脑脊液 AMPA 受体含量, 以其测定中位数值 4.08 ng/ml 为分界值, 将患者配对分组为高 AMPA 组 (34 例) 和低 AMPA 组 (36 例); 分别比较两组患者拉莫三嗪临床治疗效果和不良反应发生情况。**结果** 治疗前, 两组患者癫痫发作次数比较无明显差异 ( $P > 0.05$ ); 治疗后 6 m 和 12 m, 两组患者癫痫的发作次数均逐渐减少 ( $P < 0.05$ ); 低 AMPA 组患者的癫痫发作次数明显少于高 AMPA 组 ( $P < 0.05$ ); 高 AMPA 组患者的应答率为 79.41%, 明显低于低 AMPA 组 ( $\chi^2 = 6.055, P = 0.048$ ); 而且, 高 AMPA 组的脑电图改善有效率为 67.65%, 也明显低于低 AMPA 组 ( $\chi^2 = 4.686, P = 0.030$ ); 但两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.202, P = 0.653$ )。**结论** 脑脊液 AMPA 受体在癫痫发生发展中发挥重要作用, 且低 AMPA 受体水平癫痫患者予以拉莫三嗪治疗效果更佳。

**关键词:** 拉莫三嗪; 癫痫; AMPA 受体

中图分类号: R742.1

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**The Effects of cerebrospinal fluid AMPA receptor levels on the clinical efficacy of lamotrigine in the treatment of epilepsy** TAN Qingjing, LIU Yonghui, YANG Junwei, et al. (Department of Encephalopathy, District Two, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the effects of cerebrospinal fluid AMPA receptor levels on the clinical efficacy of lamotrigine in the treatment of epilepsy. **Methods** The 70 cases of epilepsy in our hospital were diagnosed and selected in this study from December 2017 to October 2019; The AMPA receptor content of patients in cerebrospinal fluid were determined by enzyme linked immunosorbent assay; The patients were paired into high AMPA group ( $n = 34$ ) and low AMPA group ( $n = 36$ ) according to the median value at 4.08 ng/ml. Clinical efficacy and the incidence of adverse reactions were compared between two groups. **Results** Before treatment, there was no significant difference in seizure frequency between the two groups ( $P > 0.05$ ); After treatment for 6 months and 12 months, the seizure frequencies of the two groups were gradually reduced ( $P < 0.05$ ); Moreover, the number of seizures in the low AMPA group were significantly less than those in the high AMPA group ( $P < 0.05$ ); The response rate of high AMPA group was 79.41%, which was significantly lower than that in the low group AMPA ( $\chi^2 = 6.055, P = 0.048$ ); The improvement on the efficiency of electroencephalogram in the high AMPA group was 67.65%, which was significantly lower than that in the low AMPA group ( $\chi^2 = 4.686, P = 0.030$ ); However, there was no significant on the incidence of adverse reactions between two groups ( $\chi^2 = 0.202, P = 0.653$ ). **Conclusion** AMPA receptor plays an important role in the development of epilepsy and the low AMPA receptor level patients were more efficacies to the treatment of lamotrigine.

**Key words:** Lamotrigine; Epilepsy; AMPA receptor

癫痫是慢性反复发作性短暂脑功能失调综合征, 属临床上一种较为常见的神经系统疾病, 全球癫痫患病人数约 4590 万人, 在我国, 2016 年年龄标准化患病率较 1990 年上升 5.6%, 患病率仅次于脑卒中<sup>[1]</sup>。尽管目前癫痫的治疗方法越来越多, 但药物仍是最主要的治疗手段。拉莫三嗪属苯三嗪类衍生物, 是一种新型的广谱抗癫痫药, 适用于部分和全面发作癫痫类型的单药治疗<sup>[2]</sup>, 还可用于 2 岁以上儿童及成人癫痫的添加治疗, 其临床耐受性好。经过

数年的临床观察, 其安全性和治疗有效性得到了充分的证实, 因此, 在临床治疗癫痫患者的应用中也越

收稿日期: 2020-03-15; 修订日期: 2020-06-28

基金项目: 国家自然科学基金地区基金项目 (No. 81860222); 广西中医药大学自然科学基金面上项目 (No. 2019MS025)

作者单位: (广西中医药大学第一附属医院脑病科二区, 广西 南宁 530023)

通讯作者: 刘永辉, E-mail: liuyonghui626@126.com

来越广泛。目前,一部分国内学者对癫痫的治疗方法进行不断地探讨和研究,但对神经递质受体与抗癫痫药物作用机制之间的相关性研究仍鲜有报道。 $\alpha$ -氨基羟甲基恶唑丙酸( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPA)是介导中枢神经系统谷氨酸兴奋性突触传递的主要受体之一,AMPA受体的过度激活可以诱发多种急性神经功能损伤,也是导致癫痫发作的潜在机制<sup>[3,4]</sup>。据此,本研究以我院诊治的70例癫痫患者为研究对象,探讨脑脊液AMPA受体水平对拉莫三嗪治疗癫痫临床疗效的影响,可以为提高癫痫治疗疗效提供科学依据。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2017年12月至2019年10月间广西中医药大学第一附属医院脑病科诊治的70例癫痫患者为研究对象,其中男42例,女28例,年龄18~62岁,平均年龄(42.19±12.80)岁;病程0.5y~12y,平均病程(5.29±2.42)y;所有患者均依据国际抗癫痫联盟发作分类标准<sup>[5]</sup>,分为全面发作(46例)和部分发作(24例);纳入标准:①经临床症状、常规脑电图和(或)视频脑电图检查初次确诊为癫痫的患者,癫痫发作频率 $\geq 4$ 次/m,且近3m内发作频率处于稳定状态;②治疗前未使用过其他抗癫痫药物或服用抗癫痫药物有效但因副作用大而无法耐受者;③心、肺、肝、肾功能无明显异常,未罹患其他系统严重疾病或患有进行性神经系统疾病和精神性疾病者;④无酒精依赖和其他药物滥用者;⑤对拉莫三嗪使用无禁忌症者或服用其他可影响拉莫三嗪疗效的药物者;⑥非妊娠期或哺乳期妇女。本研究方案经医院伦理委员会批准,所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 拉莫三嗪(商品名:利必通,由葛兰素史克(天津)有限公司提供,国药准字J20130026,规格50mg)。初始剂量每日12.5mg,1次服用,10d后加至每日25mg,分两次服用;期间依据癫痫发作的频率调整服用剂量,每10d再加量12.5mg,逐渐加至每日100mg~200mg,分两次服用,直至达到最佳疗效后,维持治疗方案不变。总疗程持续12m。治疗期间每3m定期检查1次血常规、肝肾功能和免疫学指标的变化,密切观察患者过敏性皮疹等严重不良反应发生情况。

1.3 临床疗效评估 拉莫三嗪的治疗效果参考文献<sup>[6]</sup>的方法予以评估,分为①控制(seizure free):癫痫发作频率减少达到100%,患者无临床癫痫发作;②有效(effective):癫痫发作频率减少 $\geq$

50%,但未达到100%控制;③无效(ineffective):癫痫发作频率减少 $< 50%$ ,其中部分患者治疗后发作频率反而增加者;同时,计算所有患者的应答率,即治疗后癫痫发作频率相对基线值下降 $\geq 50%$ 患者所占的百分比。依据《临床脑电图学》中脑电图判定标准<sup>[7]</sup>分为:I级,正常脑电图;II级:轻度异常脑电图;III级:中度异常脑电图;IV级:重度异常脑电图;轻度、中度、重度异常脑电图均判断为异常脑电图。若治疗后若患者脑电图有改善则认为治疗有效,反之则判定为无效。

1.4 脑脊液AMPA受体含量测定 采用腰椎穿刺法抽取患者脑脊液,立即置于2000r/min,离心10min,去除细胞成分,取上清液保存于-80℃冰箱,避免反复冻融。采用酶联免疫吸附试验测定脑脊液中AMPA受体的表达水平,测定试剂盒购于上海超研生物科技有限公司(货号:SEE803Hu),检测过程由专业检验技术人员严格参照说明书执行,并予以严格的质量控制。

1.5 统计学分析 所有数据均采用SPSS22.0软件进行整理和分析,其中计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较应用独立样本的Student-*t*检验;多组间比较采用单因素方差分析;计数资料采用构成比表示,两组间比较利用 $\chi^2$ 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 脑脊液AMPA受体含量测定结果 所有患者的AMPA受体含量测定平均值为(6.19±2.21)ng/ml;依据AMPA受体含量的中位数值4.08ng/ml为分界值,将患者配对分组为高AMPA组(34例,AMPA测定值 $> 4.08$ ng/ml)和低AMPA组(36例,AMPA测定值 $\leq 4.08$ ng/ml)。

2.2 高低AMPA两组基本资料比较 高低AMPA两组患者年龄、性别、前驱症状、发作类型、颅内压等一般情况比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表1)。

2.3 脑脊液AMPA受体含量对拉莫三嗪临床疗效的影响 治疗前,两组患者癫痫发作次数比较无明显差异( $P > 0.05$ );治疗后6m和12m,癫痫的发作次数逐渐减少( $P < 0.05$ );而且,低AMPA组患者的癫痫发作次数明显少于高AMPA组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(见表2)。

2.4 脑脊液AMPA受体含量对拉莫三嗪临床疗效的影响 高AMPA组患者的应答率为79.41%,明显低于低AMPA组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.055, P = 0.048$ )(见表3)。

2.5 脑脊液AMPA受体含量对拉莫三嗪治疗

脑电图变化的影响 高 AMPA 组的脑电图改善有 效率为 67.65% ,明显低于低 AMPA 组的 94.12% , 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.686, P = 0.030$ ) (见表 4)。

表 1 高低 AMPA 两组基本资料比较

	高 AMPA 组	低 AMPA 组	$\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)	40.95 ± 13.06	43.51 ± 11.93	0.857	0.395
性别(男/女)	19/15	23/13	0.467	0.494
前驱症状			0.508	0.917
发热	22	23		
腹痛腹泻	3	4		
口唇疱疹	2	1		
无症状	7	8		
发作类型			0.827	0.843
全面发作	2	3		
单纯部分性发作	1	2		
复杂部分性发作	1	2		
部分继发全面性发作	30	29		
颅内压			0.183	0.669
正常	13	12		
异常	21	24		

表 2 治疗前、治疗后 6 m 和 12 m 的癫痫发作次数

分组	例数(n)	治疗前	治疗后 6 m	治疗后 12 m	F 值	P 值
高 AMPA 组	34	4.34 ± 1.20	3.10 ± 1.01	1.86 ± 0.82	4.804	0.024
低 AMPA 组	36	4.28 ± 1.15	2.54 ± 0.73	0.74 ± 0.21	6.192	<0.001
$\chi^2$ 值		0.472	3.151	5.015	-	
P 值		0.651	0.072	0.001		

表 3 脑脊液 AMPA 受体含量对拉莫三嗪临床疗效的影响

分组	例数(n)	控制	有效	无效	应答(控制+有效)	应答率(%)
高 AMPA 组	34	6	21	7	27	79.41(27/34)
低 AMPA 组	36	13	22	1	35	97.22(35/36)
$\chi^2$ 值		-				6.055
P 值		-				0.048

表 4 脑脊液 AMPA 受体含量对拉莫三嗪治疗脑电图变化的影响

分组	例数(n)	有效	无效	有效率(%)
高 AMPA 组	34	23	11	67.65(23/34)
低 AMPA 组	36	32	4	94.12(32/34)
$\chi^2$ 值		-		4.686
P 值		-		0.030

2.6 脑脊液 AMPA 受体含量对拉莫三嗪治疗临床不良反应的影响 拉莫三嗪治疗后共发生不良

反应 9 例,其中高 AMPA 组有 5 例,不良反应发生率为 14.71% (5/34),低 AMPA 组有 4 例,不良反应发生率为 11.11% (4/36),两组间比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.202, P = 0.653$ )。

### 3 讨论

谷氨酸受体是哺乳动物中枢神经系统中主要的一类兴奋性神经递质受体,可分为离子型和代谢型<sup>[8]</sup>。其中,离子型的谷氨酸受体主要包含 N-甲基-D 门冬氨酸(NMDA)、AMPA 受体和海人酸(KA)受体三类,均在突触传导、长时程增强、突触可塑性和

学习记忆等神经功能中发挥重要调控作用<sup>[9]</sup>。研究表明,AMPA受体也属于化学门控性离子通道受体,当AMPA受体激活时,离子通道可迅速开启,加速 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 单价阳离子的进入,引起突触后膜去极化<sup>[10]</sup>;同时,AMPA受体活化还可导致 $\text{Ca}^{2+}$ 内流,触发一系列生化反应,改变膜的性质,促使长时程增强产生。在癫痫致病机制研究中,学者们发现AMPA受体通道GluR2亚单位的位置可被GluR1和GluR3亚单位取代,导致神经元对 $\text{Ca}^{2+}$ 的摄入增加,诱发海马CA1和CA3区神经细胞的损伤,促进癫痫的发作<sup>[11]</sup>。而且,癫痫前注射AMPA受体抑制剂可产生显著的神经保护作用,有效减少癫痫发作的频率<sup>[12]</sup>。这些研究结果充分提示,AMPA受体在癫痫的发生发展中发挥重要作用,靶向调节AMPA受体含量可能对遏制癫痫发作有积极作用。

拉莫三嗪是一种苯三嗪衍生物,是目前新型的广谱抗癫痫药,可抑制谷氨酸和天冬氨酸的释放,并选择性作用于 $\text{Na}^+$ 通道,阻止兴奋性氨基酸与其受体的结合,发挥抗癫痫作用<sup>[13]</sup>。本研究以癫痫患者脑脊液AMPA受体含量中位数为分界值予以配对分组,结果显示拉莫三嗪治疗后6m和12m,所有患者癫痫的发作次数均逐渐减少,再次证实拉莫三嗪具有显著的抗癫痫疗效,研究结果与既往报道基本一致<sup>[14,15]</sup>。重要的是,本研究还发现,低AMPA组患者治疗后12m的癫痫发作次数明显少于高AMPA组,说明AMPA受体水平可能对拉莫三嗪的治疗疗效有显著影响。同时,两组患者临床疗效的深入比较结果显示,高AMPA组患者的应答率、脑电图改善有效率也均低于低AMPA组,进一步说明AMPA受体含量越低患者予以拉莫三嗪治疗的临床疗效越佳。笔者分析原因可能是低AMPA受体水平患者兴奋性氨基酸的释放量并不高,拉莫三嗪又可选择性遏制癫痫灶内神经元去极化和高频的放电过程,稳定神经元 $\text{Na}^+$ 通道,使过度兴奋的神经突触无法传递至突触后膜,进而减少了癫痫的发作次数,取得临床效果也越好。此外,研究结果还显示,治疗期间两组患者不良反应发生率比较并无明显差异,表明AMPA受体含量可能并不影响拉莫三嗪治疗的安全性和可靠性。

综上所述,本研究结果显示,脑脊液AMPA受体在癫痫发生发展中发挥重要作用,且低AMPA受体水平癫痫患者予以拉莫三嗪治疗效果更佳。但由于研究纳入的对象样本量偏少,观察周期较短,且未观察其长期临床疗效,故研究结论仍有待后续多中心临床试验或基础研究进一步证实。

## [参考文献]

- [1] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (4): 357-375.
- [2] Ramaratnam S, Panebianco M. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016 (6): CD001909.
- [3] Di Bonaventura C, Labate A, Maschio M, et al. AMPA receptors and perampanel behind selected epilepsies: current evidence and future perspectives [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18 (16): 1751-1764.
- [4] Chang P, Augustin K, Boddum K, et al. Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition [J]. *Brain*, 2016, 139 (Pt 2): 431-443.
- [5] Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P. Epilepsy: new advances [J]. *Lancet (London, England)*, 2015, 385 (9971): 884-898.
- [6] Ting TY, Jiang W, Lionberger R, et al. Generic lamotrigine versus brand-name Lamictal bioequivalence in patients with epilepsy: A field test of the FDA bioequivalence standard [J]. *Epilepsia*, 2015, 56 (9): 1415-1424.
- [7] Seneviratne U, Hepworth G, Cook M. Can EEG Differentiate Among Syndromes in Genetic Generalized Epilepsy [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2017, 34 (3): 213-221.
- [8] Greger IH, Watson JF. Structural and Functional Architecture of AMPA-Type Glutamate Receptors and Their Auxiliary Proteins [J]. *Neuron*, 2017, 94 (4): 713-730.
- [9] Spampinato SF, Copani A, Nicoletti F, et al. Metabotropic Glutamate Receptors in Glial Cells: A New Potential Target for Neuroprotection [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11 (11): 414.
- [10] Joshi S, Rajasekaran K, Sun H, et al. Enhanced AMPA receptor-mediated neurotransmission on CA1 pyramidal neurons during status epilepticus [J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 103 (7): 45-53.
- [11] Di Bonaventura C, Labate A, Maschio M, et al. AMPA receptors and perampanel behind selected epilepsies: current evidence and future perspectives [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18 (16): 1751-1764.
- [12] Rogawski MA. A fatty acid in the MCT ketogenic diet for epilepsy treatment blocks AMPA receptors [J]. *Brain*, 2016, 139 (2): 306-309.
- [13] Mahfoz AM, Abdel-Wahab AF, Afify MA, et al. Neuroprotective effects of vitamin D alone or in combination with lamotrigine against lithium-pilocarpine model of status epilepticus in rats [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2017, 390 (10): 977-985.
- [14] Sidhu HS, Srinivasa R. Evaluate the effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine system in newly diagnosed female epileptic patients receiving either Valproate or Lamotrigine monotherapy: A prospective study [J]. *Epilepsy Res*, 2018, 139 (1): 20-27.
- [15] Campos MSA, Ayres LR, Morelo MRS, et al. Comparative efficacy of antiepileptic drugs for patients with generalized epileptic seizures: systematic review and network meta-analyses [J]. *Int J Clin Pharm*, 2018, 40 (3): 589-598.