

# 抗癫痫药对癫痫患者认知功能的影响

孙伟<sup>1</sup>, 毛薇<sup>1</sup>, 王玉平<sup>1</sup>, 王薇薇<sup>2</sup>, 吴逊<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的 探讨应用中国韦氏成人智力量表(WAIS-CR)评价托吡酯与丙戊酸钠对癫痫患者认知功能的损害。方法 30 例未经治疗的癫痫患者随机分为两组:托吡酯治疗组及丙戊酸钠治疗组(各 15 例)。所有患者在入组前及入组后 3 个月进行 WAIS-CR 问卷调查。结果 托吡酯治疗组治疗前、后智力测定平均总 IQ 为(90.40±4.84)、(81.00±6.61)( $P<0.05$ );丙戊酸钠治疗组治疗前、后智力测定平均总 IQ 分值为(88.33±4.70)、(87.40±5.34)( $P>0.05$ )。结论 托吡酯在用药早期影响癫痫患者的认知功能,使患者的总智商(FIQ)下降。

**[关键词]** 癫痫;托吡酯;丙戊酸钠;认知;韦氏成人智力量表

**Impact of Antiepileptic Drugs on Cognitive Function of Epilepsy Patients** SUN Wei, MAO Wei, WANG Yu-ping, et al. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

**Abstract:** **Objective** To evaluate the cognitive impairment in epilepsy patients with Topiramate (TPM) or Valproate (VPA) treatment by using WAIS-CR. **Methods** 30 untreated epilepsy patients were divided into two groups receiving TPM or VPA, respectively. All the patients were examined with WAIS-CR before and 3 months after treatment. **Results** The IQ of TPM group decreased 3 months after treatment ( $P<0.05$ ). **Conclusion** TPM may impair the cognitive function in epileptics reflected by decreased IQ.

**Key words:** epilepsy; Topiramate; Valproate; cognition; Wechsler Adult Intelligence Scale

**[中图分类号]** R742.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2010)07-0648-02

**[本文著录格式]** 孙伟,毛薇,王玉平,等.抗癫痫药对癫痫患者认知功能的影响[J].中国康复理论与实践,2010,16(7):648—649.

认知功能是人们获取信息、加工处理并对信息作出反应的能力<sup>[1]</sup>。目前认为,临床中常见的癫痫患者认知功能障碍是多因素综合作用的结果,包括起病年龄、癫痫类型、发作频度、抗癫痫药物(Antiepileptic Drugs, AEDs)、脑电图改变及社会心理学因素等<sup>[2]</sup>。其中 AEDs 对癫痫患者认知功能的影响越来越引起人们关注。理想的 AEDs 不会对神经元的兴奋性和认知功能产生不利影响,但目前的 AEDs 大多通过降低神经元的兴奋性或增加抑制性神经递质起作用,因此影响了患者的注意力、警觉性、精神运动速度,从而影响了记忆力等认知功能。一般而言,如果单药治疗,血药浓度在标准的治疗范围内, AEDs 对大脑认知功能的影响较小<sup>[3]</sup>。一些患者经过 AEDs 治疗后,由于减少了癫痫发作,认知功能可能出现不同程度的改善,但并不是所有的癫痫患者都能从癫痫的控制中获益。与传统的抗癫痫药相比,托吡酯(Topiramate, TPM)是结构全新的新一代抗癫痫药,可以作为一线抗癫痫药单独或添加使用,治疗各种类型癫痫,尤其是难治性癫痫,临床疗效安全、有效。但近来一些研究认为,TPM 的不良反应多与中枢神经系统相关<sup>[4-11]</sup>,包括对认知功能的影响,尤其是引起注意力不集中、记忆力下降及言语困难,发生率高达 31%<sup>[5-6]</sup>,约 5.8% 的患者因此停药<sup>[4]</sup>。本研究探讨托吡酯及丙戊酸钠(Valproate, VPA)对癫痫患者认知功能的损害;揭示应用韦氏智力量表(Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS-CR)

在反映托吡酯和丙戊酸钠对癫痫患者认知损害上的价值。以成人癫痫患者为研究对象,进行前瞻性研究。

## 1 对象和方法

**1.1 研究对象** 患者均来自宣武医院和北京大学第一医院,未用药治疗的癫痫患者 38 例,征得患者同意,将其随机分为两组:使用单药托吡酯(TPM)治疗组( $n=21$ )及单药丙戊酸钠(VPA)治疗组( $n=17$ )。3 个月后完成实验的每组各 15 例。其中 TPM 组 21 例中有 3 例(14%)因出现记忆力下降、找词困难等在最初用药的 2 周内停药,1 例因四肢麻木停药;TPM 组其余 2 例及 VPA 组中 2 例因其他事宜没有完成本研究。

根据 1981 年癫痫国际联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)癫痫发作的分类方案,全面性发作 8 例;复杂部分性发作继发全面性发作 22 例。并满足以下标准:年龄 16~40 岁,发病年龄>16 岁,每月发作<3 次。均无脑部及全身器质性疾病史,无酗酒史。神经系统检查正常,全部患者头颅 CT 或 MRI 无异常。两组相比,病程、初发年龄、发作频率、发作类型、病程、发作频率无显著性差异。

**1.2 给药方式** TPM:初始治疗剂量第 1 周为 25 mg/d,以后每周增加 25 mg/d,分早晚两次服药,目标剂量为 100 mg/d,加量期共 4 周。按目标剂量保持 2 个月不变,进入治疗稳定期。VPA:初始剂量为 200 mg/d,以后每天加量 200 mg/d,分早晚两次服药,目标剂量 800 mg/d。3 个月后血药浓度均在正常范围内。

**1.3 测量工具** 所有患者均用 WAIS-CR<sup>[12]</sup>在用药前及用药后 3 个月进行问卷评定。检查者为固定 1 名神经内科医师,按相同顺序在同一安静房间内进行测验。内容包括言语测验:知识、领悟、算术、相似性、数字广度、词汇;操作测验:数字符号、填图、木块图、图片排

基金项目:北京市自然科学基金(7082041)。

作者单位:1.首都医科大学宣武医院神经内科,北京市 100053;2.北京大学第一医院神经内科,北京市 100034。作者简介:孙伟(1966-),女,黑龙江牡丹江市人,副主任医师,主要研究方向:癫痫、神经电生理及认知科学。通讯作者:王玉平、王薇薇。

列、图片拼凑。

以上 11 项分测验,言语测验与操作测验按顺序交替进行。将各个测验的粗分换算成年龄校正的量表分,然后分别计算语言智商(verbal intelligence quotient, VIQ)、操作智商(performance intelligence quotient, PIQ)和全量表智商(full intelligence quotient, FIQ)。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 10.0 统计软件,计量资料采用成组  $t$  检验或方差分析,计数资料用  $\chi^2$  检验。显著性水平  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 TPM 组** TPM 组治疗后与治疗前相比,FIQ 下降( $P<0.05$ ),主要由于治疗后 VIQ 下降明显,特别是相似性、数字广度、词汇分值较治疗前下降( $P<0.05$ );其他 3 项虽然下降,但没有统计学意义;PIQ 治疗后也下降( $P<0.05$ ),主要是数字符号测验( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 TPM 组治疗前后 WAIS-CR 测验结果比较

项目	治疗前	治疗后	P
言语智商	89.53±7.10	79.07±9.01	0.001
言语分	52.27±5.68	42.93±7.17	0.000
知识	8.40±2.38	7.33±2.23	0.216
领悟	8.20±3.30	7.93±2.99	0.818
算术	9.47±2.17	8.80±2.37	0.428
相似性	8.73±2.37	6.87±2.07	0.029
数字广度	9.73±4.35	6.47±3.02	0.024
词汇	7.73±3.10	5.53±1.88	0.026
操作智商	93.27±6.25	86.73±8.41	0.023
操作分	47.13±4.70	42.87±5.51	0.030
数字符号	11.87±2.92	9.33±3.09	0.029
填图	9.80±2.70	10.00±1.73	0.811
木块图	8.73±2.63	8.27±2.15	0.599
图形排列	7.87±2.70	8.27±1.79	0.636
图形拼凑	8.87±3.04	7.00±2.00	0.057
全量表分	99.40±6.95	85.80±9.06	0.000
总智商	90.40±4.84	81.00±6.61	0.000

**2.2 VPA 组** 用药前后 FIQ、VIQ 与 PIQ 无显著性差异( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 VPA 组治疗前后 WAIS-CR 测验结果比较

项目	治疗前	治疗后	P
言语智商	87.73±4.88	86.93±5.19	0.667
言语分	50.33±4.13	49.40±5.00	0.582
知识	7.67±2.66	8.07±2.25	0.660
领悟	8.73±2.37	8.00±2.07	0.375
算术	8.33±2.66	8.73±2.60	0.681
相似性	8.60±2.61	8.20±2.68	0.682
数字广度	8.73±3.20	8.60±2.64	0.902
词汇	8.27±2.89	7.80±2.51	0.641
操作智商	90.67±9.28	89.80±10.53	0.813
操作分	45.53±4.27	45.00±5.13	0.759
数字符号	11.40±4.12	10.60±3.60	0.576
填图	8.93±2.60	9.47±2.47	0.570
木块图	8.93±2.99	9.33±2.23	0.681
图形排列	8.27±4.08	7.60±2.87	0.609
图形拼凑	8.00±3.32	8.00±2.45	1.000
全量表分	95.87±4.63	94.40±5.84	0.452
总智商	88.33±4.70	87.40±5.34	0.615

TPM 组和 VPA 组用药前 FIQ、VIQ 与 PIQ 无显著性差异( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

癫痫引起的认知功能障碍是多因素的。近年来由于神经心理、神经生理、临床药理迅速发展,各种心理量表相继建立并逐渐完善,有条件对癫痫患者的认知功能进行客观的测量和评估。

WAIS-CR 的总智商分言语智商和操作智商,前者主要测试以理解力、注意力、言语表达能力及抽象思维能力等为主的左侧大脑半球的功能,后者主要测试以空间知觉和操作活动为主的右侧大脑半球的功能。WAIS-CR 能够全面测试受试者的记忆能力,较侧重于短时记忆功能。

根据韦氏智力量表各项分测验的结果显示,TPM 治疗后 3 个月总智商下降,其中主要由于言语智商下降明显,犹以相似性、数字广度、词汇分值下降明显;操作智商主要表现为数字符号能力下降。VPA 组用药后 FIQ、VIQ 与 PIQ 虽有所下降,但无显著性差异。这与我们在临床治疗过程中观察到的患者在 TPM 用药期间诉诸记忆力减退,言语障碍等一致,与国外的一些研究相符<sup>[5-6,13]</sup>。很多患者在用药早期虽然主诉反应慢、记忆力下降、找词困难等,但最终仍坚持服药,与其癫痫发作控制好、生活质量提高有关,也可能仅是早期的损害。此研究仅监测了服用 TPM 3 个月内总智商、言语智商、操作智商的变化。应延长监测时间进行进一步研究。

### [参考文献]

- [1] Brunbech L, Sabers A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a comparative review of newer versus older agents[J]. *Drugs*, 2002, 62: 593-604.
- [2] 高素荣,李文忠,吴迎,等. 癫痫病人智能障碍及相关因素分析[J]. *中华医学杂志*, 1993, 73: 161-162.
- [3] Aldenkamp AP, Weber B, Overweg-Plandsoen WC, et al. Educational underachievement in children with epilepsy: a model to predict the effects of epilepsy on educational achievement [J]. *J Child Neurol*, 2005, 20: 175-180.
- [4] Tatum IV WO, French JA, Faught E, et al. Postmarketing experience with Topiramate and cognition[J]. *Epilepsia*, 2001, 42: 1134-1401.
- [5] Privitera M, Fincham R, Penry J, et al. Topiramate placebo controlled dose: ranging trial in refractory partial epilepsy using 600, 800, and 1000 mg daily dosages[J]. *Neurology*, 1996, 46: 1678-1683.
- [6] Crawford P. An audit of topiramate use in a general neurology clinic [J]. *Seizure*, 1998, 7: 207-211.
- [7] Fritz N, Glogau S, Hoffmann J, et al. Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2005, 6: 373-381.
- [8] Huang CW, Pai MC, Tsai JJ. Comparative cognitive effects of levetiracetam and topiramate in intractable epilepsy[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2008, 62: 548-553.
- [9] Blum D, Meador K, Biton V, et al. Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy[J]. *Neurology*, 2006, 67: 400-406.
- [10] Lee HW, Jung DK, Suh CK, et al. Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: A 1-year follow-up [J]. *Epilepsy Behav*, 2006, 8: 736-741.
- [11] Kang HC, Eun BL, Wu Lee C, et al. The effects on cognitive function and behavioral problems of topiramate compared to carbamazepine as monotherapy for children with benign rolandic epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2007, 48: 1716-1723.
- [12] 龚耀先. 韦氏成人智力量表中国修订本 [M]. 长沙: 湖南地图出版社, 1992.
- [13] Chen J, Quan QY, Yang F, et al. Effects of lamotrigine and topiramate on hippocampal neurogenesis in experimental temporal-lobe epilepsy[J]. *Brain Res*, 2010, 8: 270-282.

(收稿日期: 2010-05-10)