

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-06-013

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

卡马西平对蛛网膜下腔出血后认知障碍的防治价值

刘平¹, 任小东²

(1. 南阳市第一人民医院静配中心, 南阳 473000; 2. 商丘市第一人民医院神经外科, 商丘 476000)

摘要 **目的** 观察卡马西平对蛛网膜下腔出血(SAH)患者术后认知障碍的预防价值。**方法** 选取120例SAH患者,按照随机数字表法分为常规组和卡马西平组,每组60例。两组均实施血管内弹簧圈介入栓塞术治疗,常规组术后予以常规药物治疗,卡马西平组采用卡马西平辅助常规药物治疗,比较两组神经递质水平、血清神经功能指标、脑电活动指标及认知情况。**结果** 在不同治疗方案下,卡马西平组的GABA、5-HT、DA、NE均高于常规组,差异有统计学意义($P < 0.05$);卡马西平组的BDNF高于常规组,NF-L、NSE、S100 β 均低于常规组($P < 0.05$);卡马西平组的 α 波频率高于常规组, β 波频率、 θ 波频率、 δ 波频率均低于常规组($P < 0.05$);卡马西平组的认知障碍发生率3.33%低于常规组16.67%,MMSE、MoCA评分均高于常规组($P < 0.05$)。**结论** 卡马西平能改善SAH患者术后神经递质水平及神经功能,对促进患者脑电活动恢复并降低认知障碍发生风险均有积极意义。

关键词: 蛛网膜下腔出血; 卡马西平; 神经递质; 脑电活动; 认知障碍

中图分类号: R743.35

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)06-0089-06

Value of carbamazepine in the prevention and treatment of cognitive impairment after subarachnoid hemorrhage

LIU Ping¹, REN Xiaodong²

(1. Department of Orthopedic Center, the First People's Hospital of Nanyang, Nanyang 473000, China;

2. Department of Neurosurgery, the First People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476000, China)

Abstract **Objective** To observe the preventive value of carbamazepine on postoperative cognitive impairment in patients with subarachnoid hemorrhage (SAH). **Methods** 120 SAH patients were randomly divided into a control group and a carbamazepine treatment group, with 60 patients in each group. Both groups were underwent endovascular coil embolization. The control group were received conventional drug treatment after surgery, while the carbamazepine group were received carbamazepine in addition to conventional treatment. Neurotransmitter levels, serum neurological function indicators, EEG activity, and cognitive status were compared between the two groups.

基金项目: 河南省科技攻关项目(LHGJ202001302)。

第一作者: 刘平, 本科, 护师, 研究方向为蛛网膜下腔出血, lipinglp115@sina.com。

Results The levels of GABA, 5-HT, DA, and NE were higher in the carbamazepine group than in the control group, showing a statistically significant difference ($P < 0.05$). The BDNF level in the carbamazepine group was higher, while NF-L, NSE, and S100 β levels were lower ($P < 0.05$). The α wave frequency in the carbamazepine group was higher, whereas the β wave, θ wave, and δ wave frequencies were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of cognitive impairment in the carbamazepine group was 3.33% (2/60), lower than 16.67% (10/60) in the control group, and the MMSE and MoCA scores were higher ($P < 0.05$). **Conclusion** Carbamazepine can improve neurotransmitter levels and neurological function in SAH patients post-surgery, positively affecting brain electrical activity recovery and reducing cognitive impairment risk.

Keywords: subarachnoid hemorrhage; carbamazepine; neurotransmitters; EEG activity; cognitive impairment

蛛网膜下腔出血(SAH)为颅内动脉瘤常见并发症,也是导致患者死亡的危险因素之一,血管内弹簧圈介入栓塞术为其常见微创术式,与传统手术相比,此术式的组织损伤小,更有利于患者恢复^[1-2]。相关研究^[3]结果表明,临床约有9%~20%的SAH患者术后可因大脑神经元异常放电而继发癫痫,此并发症临床多为抽搐、昏厥或痉挛,其症状持续时间短,但病情易反复发作,若未及时进行干预或可对患者预后造成不利影响。药物治疗为SAH继发癫痫患者的重要治疗基石,较常见的治疗药物主要包括丙戊酸钠及拉莫三嗪。相关研究^[4-5]结果表明,SAH患者的癫痫症状可能对脑实质产生不可逆性损伤,部分患者病情频繁发作后会逐步出现不同程度认知障碍。传统药物治疗能一定程度抑制神经元异常放电,但难以减轻认知损伤。卡马西平也是临床常见抗癫痫药物,但此药除可用于缓解癫痫症状外,还可通过影响神经递质水平而避免认知损伤^[6]。鉴于此,本研究旨在分析卡马西平对SAH患者术后认知障碍的预防价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2023年5月南阳市第一人民医院收治的120例SAH患者,按照随机数字表法分为常规组和卡马西平组,每组60例。常规组男32例,女28例;年龄45~75岁,平均(60.3 \pm 5.3)岁;动脉瘤直径3~5 mm,平均(4.3 \pm 1.3) mm;出血量30~50 mL,平均(40.4 \pm 5.3) mL。动脉瘤亨特-赫斯(Hunt-hess)分级:^[7] II级30例, III级30例。卡马西平组男

35例,女25例;年龄47~73岁,平均(60.4 \pm 5.2)岁;动脉瘤直径3~5 mm,平均(4.4 \pm 1.3) mm;出血量35~45 mL,平均(40.3 \pm 5.3) mL。动脉瘤 Hunt-hess 分级: II级31例, III级29例。两组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究已获得南阳市第一人民医院医学伦理委员会审核批准(批准号: NY11270-2022)。

纳入标准:①均诊断为动脉瘤,影像学检查确认存在SHA^[8];②病灶直径为3~5 mm,出血量 \geq 30 mL;③符合 Hunt-Hess 分级中 II 级、III 级标准;④家属已从医护人员处充分了解此次研究相关内容,已在知情同意书上签字确认。

排除标准:①伴有其他类型脑神经功能障碍类疾病;②伴凝血功能障碍或出血倾向;③伴有重要脏器功能障碍;④已知有精神疾病,或先天性认知障碍。

1.2 方法

两组患者均实施血管内弹簧圈介入栓塞术治疗。常规组术后予以常规药物治疗。予以常规止血、吸氧、镇静等对症支持治疗后实施神经保护治疗,予以口服丙戊酸钠片(湖南省湘中制药有限公司,国药准字:H43020874),首次用药推荐剂量为15~20 mg/kg,连续治疗7 d后,可逐步将剂量增加至20~30 mg/kg,3次/日;予以口服拉莫三嗪片(三金集团湖南三金制药有限责任公司,国药准字:H20143194),每次服用50 mg,1次/日。

卡马西平组采用卡马西平辅助常规药物治疗。予以口服卡马西平片(上海复旦复华药业有限公司,国药准字:H31021366),每次服用0.1 g,3次/日,其余常规药物治疗措施与常规组一致。两组均持续治疗1个月。

1.3 观察指标

①以清晨空腹时的5 mL肘静脉血为检测样本,在血液样本中加入EDTA抗凝剂作抗凝处理后,以转速3 000 r/min(半径0.5 cm)离心3 min,取上层清液备用。经酶联免疫吸附法检测 γ -氨基丁酸(GABA)、多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)等神经递质水平,检测设备为Elx800TS酶标仪(购自美国伯腾仪器有限公司),检测时间为治疗开始前1 d、治疗结束后次日。②检测脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元轴突轻链(NF-L)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、中枢神经特异蛋白(S100 β)等神经功能指标,检测样本、方法、设备及检测时间同上。③采用BE PLUS PRO脑电图检测仪(购自深圳英智科技有限公司)检测 α 波频率、 β 波频率、 θ 波频率、 δ 波频率等脑电图参数,检测时间同上。④治疗结束后随访1年,统计两组认知障碍发生率。采用简易精神状态量表(MMSE)^[9]、蒙特

利尔认知评估量表(MoCA)^[10]评估两组认知功能,上述量表评分为0~30分,评估时间为治疗开始前1 d、随访结束时,MMSE<27分、MoCA<27分则认为存在认知障碍。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件处理数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示,进行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 神经递质水平

治疗前,两组的神经递质水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,卡马西平组的GABA、5-HT、DA、NE均高于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表1所示。

表1 两组神经递质水平比较

组别	n/例	GABA/(ng/L)		5-HT/(ng/L)		DA/(μ g/L)		NE/(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
卡马西平组	60	22.39 \pm 5.31	37.66 \pm 5.28*	15.33 \pm 3.29	25.33 \pm 5.16*	156.33 \pm 20.36	210.45 \pm 20.32*	225.37 \pm 20.42	275.25 \pm 20.36*
常规组	60	22.45 \pm 5.25	34.22 \pm 5.34*	15.42 \pm 3.18	22.49 \pm 5.17*	156.52 \pm 20.44	195.77 \pm 20.44*	225.42 \pm 20.33	260.35 \pm 20.41*
t		0.062	3.548	0.152	3.012	0.051	3.945	0.013	4.004
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.2 神经功能指标

治疗前,两组的神经功能指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,卡马西平组的BDNF高于

常规组,NF-L、NSE、S100 β 均低于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表2所示。

表2 两组神经功能指标比较

组别	n/例	BDNF/(μ g/L)		NF-L/(μ g/L)		NSE/(μ g/L)		S100 β /(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
卡马西平组	60	15.12 \pm 3.35	7.44 \pm 1.25*	1566.25 \pm 200.39	1045.47 \pm 100.37*	60.33 \pm 10.26	35.23 \pm 5.16*	20.39 \pm 5.41	10.26 \pm 2.25*
常规组	60	15.22 \pm 3.24	6.36 \pm 1.27*	1545.35 \pm 200.72	1106.36 \pm 100.78*	60.41 \pm 10.19	38.44 \pm 5.29*	20.42 \pm 5.33	12.36 \pm 3.41*
t		0.166	4.695	0.571	3.316	0.043	3.365	0.031	3.982
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 脑电图参数

治疗前,两组的脑电图参数比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,卡马西平组的 α 波频率高

于常规组, β 波频率、 θ 波频率、 δ 波频率均低于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表3所示。

表3 两组脑电图参数比较

组别	n/例	α 波频率/Hz		β 波频率/Hz		θ 波频率/Hz		δ 波频率/Hz	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
卡马西平组	60	4.11±1.25	8.55±1.26*	37.23±5.22	20.41±5.28*	15.33±3.29	5.33±1.25*	5.22±1.61	2.03±0.25*
常规组	60	4.13±1.16	7.62±1.33*	37.36±5.15	23.22±5.36*	15.42±3.16	6.25±1.34*	5.25±1.59	2.95±0.72*
<i>t</i>		0.091	3.932	0.137	2.893	0.153	3.889	0.103	9.350
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 认知障碍发生率及认知功能评分

治疗前,两组的认知功能评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);随访结束时,卡马西平组的认知障

碍发生率低于常规组,MMSE、MoCA评分均高于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表4所示。

表4 两组认知障碍发生率及认知功能评分比较

组别	n/例	认知障碍		MMSE/分		MoCA/分	
		n/例	占比/%	治疗前	随访结束时	治疗前	随访结束时
卡马西平组	60	2	3.33	23.11±3.28	27.33±2.58*	23.44±3.23	27.28±2.36*
常规组	60	10	16.67	23.25±3.14	26.13±2.24*	23.35±3.19	26.15±2.15*
χ^2/t			5.926	0.239	2.721	0.154	2.742
<i>P</i>			<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

SAH为颅内动脉瘤患者常见并发症,目前针对此类患者,临床多在明确相关指征后尽快实施手术治疗。血管内弹簧圈介入栓塞术为治疗SAH常见术式。与传统动脉瘤夹闭术相比,此微创手术对SAH患者脑组织损伤较小,可一定程度加快术后康复进程^[11]。SAH患者经手术治疗后其颅内形成的血凝块可能对动脉壁、蛛网膜小梁造成一定机械、化学性及炎性刺激,部分患者术后可能由于脑水肿而继发脑血管痉挛,而脑血管痉挛被认为是引起SAH术后继发癫痫的重要原因。相关研究^[12-13]结果表明,脑血管痉挛会导致周围神经元持续处于缺血、缺氧状态,随着神经元细胞代谢异常、大量钠离子流失

后即可导致其稳定性发生改变,当神经元电活动发生去极化反应时即会进一步诱发癫痫。相关研究^[14]结果表明,SAH继发癫痫患者的症状严重程度及发作频率与其脑组织损伤范围存在密切关联,此并发症可对患者身心健康造成严重影响,若未及时干预还会增加患者死亡风险。

丙戊酸钠结合拉莫三嗪为临床常见抗癫痫药,前者能通过增加抑制神经递质表达水平而减少神经元活动,后者可通过抑制皮层、海马区兴奋放电而对抗癫痫发作。但癫痫反复发作可进一步导致患者出现记忆障碍、智力下降及情感波动,在其病情急性发作期实施抗癫痫治疗,可最大限度地减少认知功能损伤,对提高患者生活质量有重要意义。传统抗癫

痫药能一定程度减少癫痫发作,但二者在改善患者认知功能方面的效果并不理想^[15-16]。卡马西平能够通过减少钠离子内流、稳定细胞膜功能及抑制神经元异常放电而达到治疗目的。且此药还可通过增强GABA活性而对多种神经递质产生正向调节作用,能通过上调DA、5-HT、NE等神经递质水平而抑制神经元异常放电活动^[17]。本研究结果显示,治疗后,卡马西平组的GABA、5-HT、DA、NE均高于常规组,表明此药在改善SAH患者神经递质水平方面具有一定临床优势。本研究结果还显示,卡马西平组的BDNF高于常规组,NF-L、NSE、S100 β 均低于常规组,提示卡马西平对减轻SAH患者的神经功能损伤也有积极影响。相关研究^[18]结果表明,卡马西平可通过组织钠离子通道,并增强钙离子通道通透性而增强 γ -氨基丁酸(GABA)等神经递质功能,适当增加GABA能上调BDNF浓度。NF-L为一种可反映大脑轴突功能的生物学指标,可用于诊断多种中枢神经系统疾病的前沿指标,高表达NF-L与脑损伤患者不良预后也有密切关联。NSE为反映大脑神经功能的重要生物学指标,可通过参与糖酵解途径而广泛分布于神经组织及神经内分泌组织,其表达水平与S100 β 正相关^[19]。卡马西平是一种三环类抗惊厥剂,其代谢产物10,11-环氧化卡马西平兼具抗惊厥、抗神经痛及抗癫痫效果,能通过降低神经元兴奋性而减少其异常放电活动,对改善SAH患者脑电活动参数并减轻认知功能损伤均有重要意义^[20]。本研究结果显示,卡马西平组的 α 波频率高于常规组, β 波频率、 θ 波频率、 δ 波频率均低于常规组。截至随访结束时,卡马西平组的认知障碍发生率低于常规组,MMSE、MoCA评分均高于常规组。

4 结论

卡马西平能改善SAH患者的神经递质水平及神经功能,对改善患者脑电活动、避免术后发生认知障碍均有积极意义。

参考文献

[1] 刘斌,乔燕燕,李振玉.新乡地区近7年颅内动脉瘤的流行病学特征及3.0T TOF-MRA影像表现分析[J].国际医

药卫生导报,2020,26(21):3200-3203.

- [2] SIM S Y. Pathophysiology and classification of intracranial and spinal dural AVF[J]. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg,2022,24(3):203-209.
- [3] 刘宏发,黄樱.动脉瘤性蛛网膜下腔出血继发癫痫的危险因素分析[J].赣南医学院学报,2021,41(2):132-135.
- [4] 谷鸿秋,杨昕,王春娟,等.蛛网膜下腔出血继发性癫痫的发生率、危险因素及院内结局:来自中国卒中联盟登记数据库的分析[J].中国卒中杂志,2020,15(6):620-625.
- [5] WANG J, LIANG J X, DENG J H, et al. Emerging role of microglia-mediated neuroinflammation in epilepsy after subarachnoid hemorrhage[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(6):2780-2791.
- [6] 尹慧敏,丁秋勤,贾红丽.卡马西平治疗新诊断部分性癫痫的临床效果及对认知功能的影响[J].临床研究,2024,32(5):31-34.
- [7] LAM J, RENNERT R C, RAVINA K, et al. Bypass and deconstructive technique for hunt and Hess grade 3-5 aneurysmal subarachnoid hemorrhage deemed unfavorable for endovascular treatment: case series of outcomes and comparison with clipping[J]. World Neurosurg, 2020, 138:e251-e259.
- [8] 中国医师协会神经介入专业委员会,中国颅内动脉瘤计划研究组.中国颅内破裂动脉瘤诊疗指南2021[J].中国脑血管病杂志,2021,18(8):546-574.
- [9] OU C Y, LI C L, AN X L, et al. Assessment of cognitive impairment in patients with cerebral infarction by MMSE and MoCA scales[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2020, 30(3):342-343.
- [10] CHEN C, ZHU Y Y, CHEN Y, et al. Effects of cerebral artery thrombectomy on efficacy, safety, cognitive function and peripheral blood A β , IL-6 and TNF- α levels in patients with acute cerebral infarction[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(12):14005-14014.
- [11] 唐一淳,杨芳宇,赵玉龙,等.血管内介入栓塞治疗基底动脉顶端动脉瘤效果及预后分析[J].临床军医杂志,2024,52(3):271-274.
- [12] 王林茹,李正伟,王璐.动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者术后发生脑血管痉挛的危险因素分析[J].临床医学,2024,44(1):42-45.
- [13] 万辉,曾斌华,王新刚,等.前循环动脉瘤夹闭术后迟发性癫痫的相关因素分析[J].中国现代医生,2022,

- 60(25):10-13.
- [14] PAAVOLA J T, JOKIMÄKI J, HUTTUNEN T J, et al. Long-term risk of epilepsy in subarachnoid hemorrhage survivors with positive family history: a population-based follow-up study [J]. *Neurology*, 2023, 101(16): e1623-e1632.
- [15] 陈雨麒,田蕊,徐伟,等.动脉瘤性蛛网膜下腔出血后预防痫性发作的调查及结果分析[J].*中华医学杂志*, 2022,102(25):1931-1934.
- [16] 吴盼星,汪赟辉,钟鸣.未破裂颅内动脉瘤患者血管内治疗后癫痫发作的危险因素分析[J].*心电与循环*,2022,41(2):147-149.
- [17] 李坤,尘丹,穆卫卫.早期癫痫患者用卡马西平联合丙戊酸钠治疗效果与安全性分析[J].*中外医疗*,2024,43(10):122-126.
- [18] GAETANI L, BLENNOW K, CALABRESI P, et al. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(8): 870-881.
- [19] BAGNATO S, ANDRIOLO M, BOCCAGNI C, et al. Reduced neuron-specific enolase levels in chronic severe traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(2): 423-427.
- [20] 谭莎莎.卡马西平相关抗癫痫药物治疗癫痫的研究进展[J].*医学理论与实践*,2023,36(16):2730-2732.
- [收稿日期:2024-08-09]
[责任编辑:杨建香 英文编辑:张勇]