

左乙拉西坦联合奥卡西平对儿童癫痫的疗效

郑诺, 刘晓鸣

摘要 目的:探讨左乙拉西坦(LEV)联合奥卡西平(OXC)在儿童癫痫患者中的临床效果及对脑电活动和血清白细胞介素(IL)-6、C-反应蛋白(CRP)、胰岛素样生长因子(IGF)-1、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平的影响。方法:选取癫痫患儿120例,随机分为对照组和观察组各60例。2组均采用OXC治疗,观察组在此基础上联合LEV治疗。比较2组临床疗效与脑电活动情况,治疗前后血清IL-6、CRP、IGF-1、NSE水平变化及不良反应发生情况。结果:治疗6个月后,观察组总有效率、脑电活动总好转率分别为93.3%、86.7%,较对照组均明显上升(66.75、63.3%, $P<0.01$ 或 $P<0.05$)。2组治疗前IL-6、CRP、IGF-1、NSE水平差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗6个月后IL-6、CRP、IGF-1、NSE水平低于对照组($P<0.01$)。2组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:LEV联合OXC治疗儿童癫痫患者优于单一用药,有助于缓解患儿症状,降低炎症因子水平。

关键词 儿童癫痫;左乙拉西坦;奥卡西平;脑电活动;C反应蛋白;胰岛素样生长因子-1

中图分类号 R741;R742.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20171129

本文引用格式:郑诺, 刘晓鸣. 左乙拉西坦联合奥卡西平对儿童癫痫的疗效[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(5): 287-289.

作者单位

徐州医科大学附属
徐州儿童医院小儿
神经内科

江苏 徐州 221000

基金项目

江苏省妇幼保健科
研项目(No.F2013

55)

收稿日期

2017-12-31

通讯作者

刘晓鸣

xzlrhx@163.com

癫痫是慢性反复发作性短暂脑功能失调综合征,发病后以脑神经元异常放电引起反复性癫痫为主要特征。癫痫属于神经系统常见的疾病之一,患病率仅次于脑卒中,且癫痫的发病与患儿的年龄有关。目前,临床上普遍认为1岁以内癫痫患病率最高,1~10岁后逐渐降低^[1]。临床表现多样,常有意识改变或丧失、肢体抽动、感觉异常、特殊行为等。癫痫治疗目标是临床发作消失和脑电图无痫性放电,目前治疗方法以口服抗癫痫药为主,且常采用单药治疗,故药物的准确选择是治疗成功的关键^[2]。奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)是治疗儿童癫痫常用药物,患儿具有较好的耐受性。但有研究表明OXC治疗对癫痫患儿认知功能的保护作用不理想^[3]。左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)是一种新型的抗癫痫药物,通过与突触囊泡蛋白2A结合,调节神经递质的释放,能选择性地抑制癫痫发作和癫痫样突发电的超同步性,以控制癫痫的发作^[4]。

文献显示白细胞介素(interleukin, IL)-6、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)参与患儿癫痫的病理生理过程^[5]。有报道称机体胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGF)-1及神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)含量与患儿癫痫发作中脑组织或细胞损伤密切相关^[6]。因此,本研究以癫痫患儿120例为研究对象,探讨LEV联合OXC在儿童癫痫患者中的临床效果及对脑电活动和血清IL-6、CRP、IGF-1及NSE水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年1月至2017年1月我科收治的癫痫患儿120例,纳入标准:符合《临床诊疗指南·癫痫

病分册》(以下简称《指南》)中制定的癫痫诊断标准^[7];年龄1~14岁;首次诊断原发性癫痫,发作次数 ≥ 1 次/月;病程 ≥ 3 月;无明显器质性病变;患儿法定监护人自愿受试,签署知情同意书;纳入研究前未服用任何抗癫痫药物治疗;患儿及其家属依从性良好,能按期接受复诊。排除标准:经脑电图、头颅CT或MRI检查确诊为癫痫持续状态;占位性病变、进行性中枢神经系统疾病或颅内感染等;肝肾功能障碍或患有其他严重器质性疾病;智力运动发育落后;对研究药物过敏;意识不清,有严重精神疾病。全部患儿按随机数字表法分为2组各60例:①对照组,男32例,女28例;平均年龄(6.7 \pm 1.9)岁;病程(11.1 \pm 2.2)月;首次癫痫发作时间(7.1 \pm 0.9)d;局部性发作42例,全面性发作18例。②观察组,男28例,女32例;平均年龄(6.5 \pm 2.0)岁;病程(10.8 \pm 2.1)月;首次癫痫发作时间(7.3 \pm 1.1)d;局部性发作38例,全面性发作22例。2组基线资料相比差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经我院医学伦理委员会审查批准。

1.2 方法

2组均给予OXC(武汉人福药业,国药准字H20040192)治疗,以8~10 mg/(kg·d)为起始剂量,分2次口服,依照患儿实际病情严重程度,每周递增,增加幅度每次为5~10 mg/(kg·d),直至达到最小治疗有效量,每日最大剂量 ≤ 48 mg/(kg·d)。观察组在此基础上,加用LEV(比利时UCB Pharma S.A.,注册证号H20110411)治疗;以5~10 mg/(kg·d)为起始剂量,分2次口服,随后根据患儿实际病情程度,每周递增剂量,且增加幅度每次为5~10 mg/(kg·d),直至达到最小治疗有效量,每日最大剂量 ≤ 60 mg/(kg·d)。2组均连续治疗6月。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效判定标准^[8] ①完全控制:治疗期间未见癫痫发作。②显效:疗效指数(N)≥75%。③有效:50%≤N<75%。④无效:N<50%。注:总有效率=(完全控制+显效+有效)/总例数×100%,N=(治疗前癫痫发作频率-治疗后癫痫发作频率)/治疗前癫痫发作频率×100%。

1.3.2 脑电活动评价 治疗前后所有患者行脑电图常规检查,以评价脑电活动改善情况。①完全控制:无痫样放电;②明显好转:痫样放电减少≥50%;③好转:痫样放电减少25%~49%;④无效:痫样放电量相比治疗前无明显变化,甚至有所增加。总好转率=(完全控制+明显好转+好转)/总例数×100%。

1.3.3 血清指标检测 于治疗前后采集2组患者晨起空腹下静脉血约8 mL,室温2 000 r/min离心取血清,于-20 ℃冰箱中保存。采用全自动生化分析仪(日本日立,型号LABOSPECT008),IL-6、NSE含量应用酶联免疫吸附方法(ELISA法)进行测定,试剂盒均购自深圳晶美生物工程有限公司;CRP水平应用免疫比浊法进行检测,试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司;IGF-1含量采用放射免疫分析法(RIA)进行测定,试剂盒购自天津九鼎医学生物工程有限公司。各操作严格按说明书进行。

1.3.4 不良反应 治疗期间记录患儿因药物引起的嗜睡、头痛、胃肠道不适等不良反应。

1.4 统计学处理

采用SPSS18.0统计学软件处理数据,计数资料以例(%)表示, χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,t检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗6个月后,对照组完全控制11例(36.7%),显效6例(20.0%),有效3例(10.0%),无效10例(33.3%),总有效率66.7%(20/30);观察组完全控制17例(56.7%),显效7例(23.3%),有效4例(13.3%),无效2例(6.7%),总有效率为93.3%(28/30),高于对照组,有显著性差异(P<0.01)。

2.2 脑电活动情况

治疗6个月后,对照组脑电活动完全控制8例(26.7%),明显好转5例(16.7%),好转6例(20.0%),无效11例(36.7%),总好转率63.3%(19/30);观察组脑电活动完全控制16例(53.3%),明显

好转6例(20.0%),好转4例(13.3%),无效4例(13.3%),总好转率为86.7%(26/30),明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。

2.3 血清指标比较

2组治疗前IL-6、CRP、IGF-1、NSE水平差异无统计学意义(P>0.05),治疗6个月后观察组的IL-6、CRP、IGF-1、NSE水平低于对照组,有显著性差异(P<0.01),见表1。

2.4 不良反应

对照组发生嗜睡1例,头痛1例,胃肠道不适1例,总发生率为10.0%(3/30);观察组发生皮疹1例,嗜睡1例,总发生率为6.7%(2/30);2组均未出现严重不良反应,肝肾功能、血常规等指标未见异常,且不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05)。

3 讨论

目前儿童癫痫病因尚未完全阐明,现代医学认为神经调节、免疫调节、遗传、药物刺激、心理等因素与儿童癫痫的发生密切相关,除去遗传因素外,神经调节和免疫调节可能是诱导其发生发展的主要因素^[9]。神经元群的异常放电是发病时重要病理表现,神经细胞损失或凋亡是癫痫后脑损伤的主要病理表现,此过程出现虽较晚却持续发生。OXC为卡马西平的酮类衍生物,是治疗儿童癫痫全身性及局限性发作的一线用药^[10]。OXC用于治疗儿童癫痫的作用机制可能为以下几点:①OXC在机体内可代谢成10-单羟基衍生物,阻碍脑部细胞的电压依赖性Na⁺通道,从而抑制脑部神经元的异常突发放电;②抑制Ca⁺、Cl⁻通道开放,调节神经细胞电荷平衡;③抑制动作电位持续性高频放电,阻断癫痫灶的病性电活动的传播。文献显示OXC联合其他抗癫痫药物(如LEV、硝西洋等)治疗儿童癫痫疗效稳定且显著,安全性高,适合长期服用^[11]。

LEV属吡咯烷酮衍生物,为吡拉西坦类似物,是新型抗癫痫药物,有研究表明LEV对脑电图改善明显,可使痫样放电减少或消失^[12]。其作用机制可能与以下因素有关:①与中枢神经的突触囊泡蛋白2(synaptic vesicle protein 2,SV2)结合,促进神经递质正常释放,从而抑制癫痫放大效应;②阻碍多种神经离子通道,减少动作电位并延长其持续时间;③使神经递质不应期增加,较少神经元群异常高频放电。LEV治疗儿童癫痫的优势在于:与血浆蛋白结合率低,不经肝脏代谢,口服生物利用度高;与其他抗癫痫药无药代动力学相互作用;对脑电背景活动影响较少。有研究表明LEV用于儿童癫痫治疗可显著减少痫样放电现象且对患儿认知功能干扰程度小^[13]。一项系统评价亦表明与托吡酯(topiramate,TPM)相比,癫痫患者采用LEV治疗的总体疗效相当,但LEV对患者认知功能的副作用较低,安全性更高^[14]。

表1 2组治疗前后血清指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-6/(ng/L)		CRP/(mg/L)		IGF-1/(μ mol/L)		NSE/(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	122.86±5.56	101.22±6.45 ^①	25.54±2.52	19.47±2.52 ^①	8.07±1.08	12.41±1.45 ^①	14.41±1.82	17.88±1.92 ^①
观察组	30	122.47±5.33	87.55±6.21 ^②	25.73±2.49	14.61±2.58 ^②	8.03±1.11	16.35±1.81 ^②	14.38±1.77	21.36±2.12 ^②

注:与治疗前比较,^①P<0.01;与对照组比较,^②P<0.01

本研究显示给予LEV联合OXC治疗的观察组治疗6个月后总有效率较对照组显著上升($P<0.01$),这与白庆峰等^[15]研究结果一致;提示LEV联合OXC治疗儿童癫痫更有助于缓解患儿神经元群异常放电,提高疗效。究其原因可能与LEV具有促进神经递质释放、阻碍离子通道等多重药理作用密切相关。本研究中,治疗6个月后,观察组总有效率、脑电活动总好转率较对照组均明显上升($P<0.05$),究其原因可能与LEV对脑电图灰质痫样放电的抑制作用有关。石鹏程等^[16]动物实验亦证实LEV能快速降低脑部痫样放电、保护脑组织,促进脑电活动恢复。治疗期间2组不良反应发生率均较低且未有严重不良事件发生,与相关报道^[15]结果相似;说明癫痫患儿对LEV联合OXC用药方案的耐受性较高。

IL-6是由单核巨噬细胞生成并释放的具有广泛生物学效应的细胞因子,可调节机体防御、炎症、免疫等反应过程,同时可介导中枢免疫和神经系统修复,参与儿童癫痫的发生、发展^[17]。CRP是一种急性时相反应蛋白,其表达水平与炎症反应强度密切相关。IGF-1是非选择性的神经营养因子,可减轻多种不利因素对脑神经细胞的损伤,能够促进神经组织的生长、发育和受损神经细胞的功能恢复。NSE属烯醇化酶,是糖酵解途径中的关键酶,分布于神经组织中,在缺氧缺血或损伤时神经细胞大量释放入血液中,修复损伤神经细胞^[18]。有研究^[19,20]表明,动态监测血清IL-6、CRP、IGF-1及NSE水平对癫痫患儿病情、神经功能修复及预后等评估具有重要临床意义。本研究中,治疗6个月后观察组的IL-6、CRP、IGF-1、NSE水平低于对照组($P<0.01$),可见联合用药在调节患儿血清IL-6、CRP、IGF-1及NSE水平上优势更为突出,与张双等^[21]报道一致。有动物实验^[22]表明LEV能通过抑制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、IL-6等炎性介质表达,促进IGF-1、神经营养素-3等神经保护因子释放,起修复神经细胞功能、保护脑组织作用。由此可见,本研究加用LEV治疗增效的关键机制可能与其显著抑制机体炎症反应、修复损伤神经细胞等有关。

综上所述,LEV联合OXC用于儿童癫痫患者中优于单一用药,有助于缓解患儿症状,降低炎症因子水平,利于患儿恢复,值得推广应用。

参考文献

[1] Wei F, Yan LM, Su T, et al. Ion Channel Genes and Epilepsy:

Functional Alteration, Pathogenic Potential, and Mechanism of Epilepsy [J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33: 455-477.

[2] Berghuis B, Vand PJ, de Haan GJ, et al. Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2017, 58: 1227-1233.

[3] Kim D, Seo JH, Joo EY, et al. Cognitive and psychosocial effects of oxcarbazepine monotherapy in newly diagnosed partial epilepsy[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2014, 37: 100-107.

[4] Deshpande LS, Delorenzo RJ. Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy[J]. *Front Neurol*, 2014, 31: 5-11.

[5] 吕海生, 蒋晓媛, 周一明, 等. 奥卡西平对病毒性脑炎后癫痫患儿脑电图特征及炎症因子水平的影响[J]. *疑难病杂志*, 2017, 16: 275-278.

[6] 吉翔, 华芸, 张学军. 癫痫发作患儿血清中IGF-1和NSE联合检测的临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32: 650-652.

[7] 中华医学会. 临床诊疗指南·癫痫病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 78-82.

[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 99-104.

[9] Iorio R, Assenza G, Tombini M, et al. The detection of neural autoantibodies in patients with antiepileptic-drug-resistant epilepsy predicts response to immunotherapy[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22: 70-78.

[10] 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: 2734-2736.

[11] 陈春红, 吴沪生, 吕俊兰, 等. 奥卡西平联合其他抗(癇)药治疗儿童(癇)的疗效及安全性[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2011, 26: 1517-1519.

[12] 满丽娜, 王坤, 栾馥. 左乙拉西坦联合奥卡西平治疗小儿癫痫的效果、不良反应及脑电图改善情况[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21: 174-175.

[13] 谭启蓉, 刘江. 左乙拉西坦治疗儿童癫痫的临床疗效及神经保护作用[J]. *河北医学*, 2014, 20: 1435-1438.

[14] 黄从刚, 卞红强, 罗正利, 等. 左乙拉西坦和托吡酯治疗癫痫疗效和安全性的系统评价[J]. *中华神经医学杂志*, 2014, 13: 499-503.

[15] 白庆峰, 刘菲, 拜博, 等. 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]. *西南国防医药*, 2017, 27: 609-611.

[16] 石鹏程, 程世翔, 赵永青, 等. 不同抗癫痫药物对幼鼠认知功能和海马BDNF和NT-3表达的影响[J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2014, 23: 185-189.

[17] 黄艳军, 郑帆, 陈静. 炎性细胞因子及C反应蛋白在癫痫患儿外周血中的表达及临床意义[J]. *实用临床医药杂志*, 2014, 18: 40-42.

[18] 周平, 邓燕, 胡钧涛, 等. 重复经颅磁刺激治疗颅脑外伤性癫痫患儿的疗效及对血清IGF-1和NSE水平的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26: 510-512.

[19] 张磊. 血清NSE、Hcy、IGF-1及细胞因子在小儿癫痫中的检测价值研究[J]. *中国医药指南*, 2014, 12: 217-217.

[20] 韩志斌, 林志国. 炎性因子在癫痫发生发展中的作用[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2016, 43: 572-574.

[21] 张双, 金超, 张静, 等. 左乙拉西坦、奥卡西平对部分性发作癫痫患儿的临床疗效及脑电图的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30: 5679-5681.

[22] 李梦秋, 张文武, 陈涛, 等. 左乙拉西坦及辛伐他汀对癫痫持续状态大鼠脑保护作用的实验研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2015, 46: 201-204.

(本文编辑:王晶)