

甲泼尼龙联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫患儿疗效的影响因素

万鑫,王新强,袁凯杰

摘要 **目的:**探讨甲泼尼龙联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫(RE)患儿的疗效,及疗效的影响因素。**方法:**140例确诊的RE患儿,均给予甲泼尼龙联合丙戊酸钠治疗2个月。按疗效分为有效组和无效组。记录、收集并比较2组患儿的年龄、首发年龄、性别、体质量指数、病因、癫痫家族史、病程、发作类型、以往用药数量、治疗依从性、智能障碍、癫痫持续状态、脑电图、外周血P-gp、srGAP2 mRNA水平(实时荧光定量PCR)。**结果:**经治疗,140例RE患儿中纳入有效组患儿118例(84.29%),无效组患儿22例(15.71%)。2组患儿的首发年龄、发作类型、脑电图、治疗依从性、智能障碍、P-gp mRNA、srGAP2 mRNA差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**甲泼尼龙联合丙戊酸钠治疗RE有较好的疗效,多种因素可影响其疗效。

关键词 甲泼尼龙;丙戊酸钠;难治性癫痫;P糖蛋白;Slit-Robo GTP酶激活蛋白2

中图分类号 R741;R742.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210934

本文引用格式:万鑫,王新强,袁凯杰.甲泼尼龙联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫患儿疗效的影响因素[J].神经损伤与功能重建,2023,18(2):115-116,124.

作者单位
青岛市妇女儿童医院脑电图室
山东 青岛 266034
收稿日期
2022-07-16
通讯作者
万鑫
wxin_0808@163.com

在癫痫患儿中,约25%~35%患儿对癫痫药物产生抵抗,发作癫痫时控制效果不好,这类癫痫又被称为难治性癫痫(refractory epilepsy, RE)^[1,2]。RE的疗效与多种因素有关^[3,4]。丙戊酸钠使用广泛^[5],可有效减少RE患者痫样放电,改善认知功能,提高治疗效果^[6]。甲泼尼龙可明显改善睡眠中癫痫性电持续状态,特别是对抗癫痫药物治疗失败时,糖皮质激素在改善脑电图慢波睡眠期棘慢波指数及行为、智力、控制临床发作等方面均有明显疗效^[7]。本课题早前研究显示,RE患儿外周血P-糖蛋白(P glycoprotein, P-gp)与slit-robo GTP酶激活蛋白2(Slit-Robo GTPase-activating proteins2, srGAP2)均呈异常表达。P-gp作为一种药物外排转运蛋白,可与抗癫痫药物结合并将其排出,被视为药物RE产生的重要原因^[8]。RE患儿外周血srGAP2表达升高,与RE发病密切相关,或可成为RE潜在的治疗靶标^[9]。因此,本文拟探究甲泼尼龙联合丙戊酸钠治疗RE患儿的疗效,并探讨影响疗效的可能因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经我院伦理委员会审核批准,选取2019年3月至2021年3月接受治疗的RE患儿140例为研究对象,其中男76例,女64例;年龄5.0~11.5岁;病程>48个月;发作类型:精神运动性发作54例、强直痉挛性发作45例、失神发作41例。纳入标准:均符合2010年国际抗癫痫联盟制定的RE诊断标准;存在不同程度的脑电图异常;每月发作频率 ≥ 4 次;患儿入组前未服用甲泼尼龙和(或)丙戊酸钠治疗;患儿监护人均知情同意本次研究。排除标准:合并肺炎、脓毒症等全身炎症性疾病;剧烈呕吐,患有严重

消化、心血管、呼吸、肝脏、泌尿系统疾病或代谢性疾病;对本次研究药物过敏者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患儿入组后继续原抗癫痫治疗方案治疗,在原基础上给予甲泼尼龙联合丙戊酸钠治疗:甲泼尼龙(辉瑞制药有限公司,批准文号:H20150245,4 mg $\times$ 30片/盒)口服,2 mg/d,治疗5 d后减量为1 mg/d;丙戊酸钠(湖南省湘中制药有限公司,批准文号:H43020873,0.1 g $\times$ 100片/瓶)口服,剂量0.2 g/d。连续治疗2个月。

1.2.2 一般资料收集 收集所有患儿的年龄、首发年龄、性别、体质量指数、病因、癫痫家族史、病程、发作类型、以往用药数量、治疗依从性、智能障碍、癫痫持续状态等一般资料。治疗依从性:参考Morisky编制的《服药依从性问卷》^[10]评估患儿的治疗依从性。智能障碍:参考《儿童智力障碍或全面发育迟缓病因诊断策略专家共识》^[11]评估患儿是否存在智能障碍。癫痫持续状态:参考《临床诊疗指南:癫痫病分册》^[12]对癫痫持续状态的判断标准评估患儿是否存在癫痫持续状态。

1.2.3 疗效判定^[13] 显效:癫痫发作频率减少80%~100%;有效:癫痫发作频率减少40%~79%;无效:癫痫发作频率减少<40%。根据患儿治疗2个月后的疗效将“显效”及“有效”的患儿纳入有效组,“无效”患儿纳入无效组。

1.2.4 脑电图 于治疗前,应用日本光电EEG-1200C的视频和动态脑电图监测仪进行脑电图检测,脑电记录包括清醒、睁闭眼、过度换气、闪光刺激和睡眠。采用《临床脑电图学》^[14]对癫痫发作的判断标准评估脑电图是否正常。

1.2.5 检测P-gp、srGAP2 mRNA水平 收集患儿

治疗前的清晨空腹静脉血,实时荧光定量PCR检测P-gp、srGAP2 mRNA水。P-gp上游引物:5'-ATGCCGGGAAGCT-3',下游引物:5'-TTAACTGATTGGAGCTCCAGTCG-3';srGAP2上游引物:5'-AGCCCATCCTGTTTACTGC-3',下游引物:5'-TGATGCGTGACATGCTCCTT-3'。反转录条件:30℃ 15 min、35℃ 40 min、75℃ 8 min;扩增条件:95℃ 40 s、83℃ 30 s、70℃ 20 s,42个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算P-gp、srGAP2 mRNA相对表达量。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件进行分析处理。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,t检验;计数资料以率表示, χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗后,纳入有效组患儿118例(84.29%),无效组患儿22例(15.71%)。2组患儿的首发年龄、发作类型、脑电图、治疗依从性、智能障碍、P-gp mRNA、srGAP2 mRNA差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

3 讨论

癫痫是由神经元异常放电所致,不同类型的癫痫涉及的信号通路不同,但具体作用机制目前还不十分清。抗癫痫药需长

期服用,近1/3的患者出现抗药性,成为RE。RE患者的发作次数较多,但抗癫痫药物效果不明显^[15],儿童癫痫患者中RE的发生率较高。

有研究表明,丙戊酸钠是一种特异性较高的抗癫痫药,对各种类型癫痫如小发作、肌阵挛性癫痫、局限性发作、大发作和混合型癫痫均有效^[16]。丙戊酸钠通过增强突触后 γ -氨基丁酸反应,增加抑制性神经递质浓度及抑制神经元兴奋性达到抗癫痫的效果^[17]。但有研究显示,丙戊酸钠对治疗RE有一定效果但是疗效不理想,还需联合其他药物。甲泼尼龙是一种中效类固醇激素,应用大剂量甲泼尼龙短程治疗癫痫,效果显著且安全性高^[18]。李路明等^[19]研究显示,对RE患儿使用生酮饮食联合甲泼尼龙治疗,可有效地改善患儿血液中免疫细胞分化水平,降低血液中高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)表达,明显改善患儿症状。另有研究发现^[20],甲泼尼龙联用丙戊酸钠治疗86例癫痫患儿6个月,临床总有效率及脑电图总有效率分别为95.3%和90.7%。本文研究结果亦显示,甲泼尼龙联合丙戊酸钠治疗140例RE患儿,有效率达84.29%(118/140),略低于文献报道。该结果提示,一方面,RE的治疗存在难度,另一方面,影响RE患儿接受甲泼尼龙联合丙戊酸钠的因素较多。本研究分析显示,首发年龄较低、发作类型为精神运动性或强直痉挛性、脑电图异常、治疗依从性较差、存在智能障碍、P-gp mRNA高水平、srGAP2 mRNA低水平均可影响RE疗效。

RE患儿需要长期服用抗癫痫药,以降低癫痫发作,但当患儿依从性较差,未能按时按量服用,有漏药、减药甚至停药的情况,导致患儿体内抗癫痫药的血药浓度波动幅度应明显增大,降低癫痫治疗的效果。临床上应加强对患儿监护人的教育。

P-gp是第一个典型的ABC家族转运蛋白,参与体内外源性物质的吸收,多种内源性、排泄、分布等,其底物作用广泛,包括

表1 甲泼尼龙联合丙戊酸钠治疗RE患儿疗效分析 [($\bar{x}\pm s$)或例(%)]									
组别	性别		体质量指数/(kg/m ²)	病因			癫痫家族史		病程/月
	男	女		难产史	头部外伤	其他	是	否	
有效组	62(52.54)	56(47.46)	15.34±2.16	75(63.56)	30(25.42)	13(11.02)	8(6.78)	110(93.22)	53.26±6.95
无效组	14(63.64)	8(36.36)	15.72±2.31	10(45.45)	9(40.91)	3(13.64)	2(9.09)	20(90.91)	52.48±7.11
t χ^2 值	0.92		0.749		2.709		0.149		0.474
P值	0.338		0.462		0.258		0.699		0.636
组别	发作类型			以往用药种类/种		脑电图			
	精神运动性发作	强直痉挛性发作	失神发作	≥4	<4	正常	异常		
有效组	34(28.81)	29(24.58)	55(46.61)	70(59.32)	48(40.68)	88(74.58)	30(25.42)		
无效组	10(45.45)	9(40.91)	3(13.64)	11(50.00)	11(50.00)	7(31.82)	15(68.18)		
t χ^2 值	8.323			0.661		15.543			
P值	0.016			0.416		0.000			
组别	治疗依从性		智能障碍		癫痫持续状态		P-gp	srGAP2	
	较好	较差	是	否	是	否	mRNA	mRNA	
有效组	103(87.29)	15(12.71)	24(20.34)	94(79.66)	42(35.59)	76(64.41)	0.50±0.24	1.47±0.31	
无效组	9(40.91)	13(59.09)	11(50.00)	11(50.00)	10(45.45)	12(54.55)	0.99±0.15	1.06±0.07	
t χ^2 值	10.38		8.701		0.772		9.23	12.884	
P值	0.001		0.003		0.379		0.000	0.000	

[14] 汪梦琳,李淮玉,施勤,等.视神经脊髓炎谱系疾病周围神经病变的相关神经电生理研究[J].临床神经病学杂志,2018,31:294-296.
[15] 李美山,许虹.中枢-周围炎症性脱髓鞘综合征的临床与基础研究进展[J].临床神经电生理学杂志,2002,11:252-254.
[16] de Andrés C, Teijeiro R, Saiz A, et al. Changes in B and T-cell subsets and NMO-IgG levels after immunoglobulins and rituximab treatment for

an acute attack of neuromyelitis optica[J]. Neurologia, 2015, 30: 276-282.
[17] Lim YM, Kim H, Lee EJ, et al. Beneficial effects of intravenous immunoglobulin as an add-on therapy to azathioprine for NMO-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 42: 102109.
(本文编辑:雷琪)

(上接第116页)

多种抗病毒药物、抗癫痫药物、抗肿瘤药物、钙通道拮抗剂、免疫抑制剂等^[21]。有研究表明,P-gp可通过水解ATP提供的能量将抗癫痫药物泵入血液,使致癫痫灶内药物浓度降低,进而影响抗癫痫药物对神经细胞痫性放电的抑制作用^[22]。刘伟等^[23]研究结果显示,在RE患儿脑组织中srGAP2的表达量显著低于正常脑组织,升高srGAP2表达量可以降低轴突和树突分支的数量,降低轴突和树突分支对提高RE患者疗效有重要的意义。本文研究结果亦显示,甲泼尼龙联合丙戊酸钠治疗有助于降低RE患儿P-gp水平,提高srGAP2水平,改善患儿的临床症状,促进患儿的恢复。

本研究还发现,首发年龄较低、发作类型为精神运动性或强直痉挛性、脑电图异常及存在智能障碍的RE患儿对甲泼尼龙联合丙戊酸钠治疗疗效较差。首发年龄较低患儿的脑组织发育也相对不成熟,存在智能障碍的几率较高,癫痫发作导致脑损伤的风险也较高,一定程度地增加了治疗难度。文献亦报道^[24],精神运动性或强直痉挛性的发作类型治疗难度高,即缓解率低,但失神发作的缓解率较高,5年缓解率达100%,本文结果与文献相似。脑电图常作为首次确诊癫痫患儿的常用手段。报道显示^[25],患儿脑内多存在尖波、棘波等痫样放电,且脑电图异常患者的缓解率明显低于脑电图正常者。

根据国际抗癫痫联盟规定,RE的分类还包括不能分类以及合并≥2种发作,但本文研究样本较少,未能收纳这类患儿,仍需后续进一步的研究。

参考文献

[1] 杨春兰,张艺宁,任洁钊.基于DTI的颞叶癫痫患者认知功能研究综述[J].北京工业大学学报,2021,47:76-84.
[2] 周峰,王秀,胡文瀚,等.颞顶枕叶离断术治疗后头部药物难治性癫痫的临床疗效[J].中华神经外科杂志,2021,37:690-693.
[3] Hwang ST, Stevens SJ, Fu AX, et al. Intractable Generalized Epilepsy: Therapeutic Approaches[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019, 19: 16.
[4] 邢星,王建斌.左乙拉西坦治疗儿童难治性癫痫的效果及影响因素[J].河北医药,2021,43:1834-1836,1840.
[5] Moosa ANV. Antiepileptic Drug Treatment of Epilepsy in Children[J]. Continuum (Minneapolis Minn), 2019, 25: 381-407.
[6] 王艳,张晓鑫,杨清成.丙戊酸钠和苯妥英钠联合治疗对难治性癫痫患者痫样放电及认知功能的影响[J].新乡医学院学报,2018,35:114-117.

[7] Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, et al. Methylprednisolone pulse therapy in 31 patients with refractory epilepsy: A single-center retrospective analysis[J]. Epilepsy Behav, 2020, 109: 107116.
[8] Garg N, Joshi R, Medhi B. A novel approach of targeting refractory epilepsy: Need of an hour[J]. Brain Res Bull, 2020, 163: 14-20.
[9] 刘伟,吕秀丽,李战华.难治性癫痫患儿脑组织srGAP2γ-氨基丁酸及MCP-1表达的意义[J].中国实用神经疾病杂志,2018,21:2605-2611.
[10] Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, et al. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8[J]. PLoS One, 2017, 12: e0187139.
[11] 彭镜,尹飞,姜玉武,等.儿童智力障碍或全面发育迟缓病因诊断策略专家共识[J].中华儿科杂志,2018,56:806-810.
[12] 李世焯,吴立文.临床诊疗指南:癫痫病分册[M].北京:人民卫生出版社,2007:102-105.
[13] 曹化,仲玲玲,居克举,等.拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗青年难治性部分性癫痫的疗效及对认知功能的影响研究[J].脑与神经疾病杂志,2017,25:33-37.
[14] 刘晓燕.临床脑电图学[M].北京:人民卫生出版社,2008:131-132.
[15] 张希,遇涛,朱晋,等.迷走神经刺激术治疗药物难治性癫痫的疗效预测因素分析[J].中华神经医学杂志,2021,20:458-462.
[16] 唐文,杨梅媚,唐亚宁.拉莫三嗪+丙戊酸钠联合治疗对难治性癫痫患者神经细胞营养状态及凋亡状态、炎症反应的影响[J].海南医学院学报,2018,24:141-144.
[17] 闫丽敏,代鸣明.托吡酯联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫的临床疗效及其对炎症反应和神经递质的影响[J].实用心脑血管病杂志,2018,26:108-110.
[18] 王松江,庞素玲,李相磊,等.甲泼尼龙冲击治疗癫痫患儿的疗效及对炎症因子的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23:1160-1164.
[19] 李路明,王明玉,徐丙超,等.甲泼尼龙对难治性癫痫患儿免疫细胞分化及HMGB1、NSE表达的影响[J].空军医学杂志,2020,36:322-324,328.
[20] 冯启蒙,邓星强.甲泼尼龙冲击联合丙戊酸钠治疗儿童睡眠期癫痫性电持续状态的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17:1903-1905.
[21] Elmeligy M, Vourvahis M, Guo C, et al. Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inducers on Exposure of P-gp Substrates: Review of Clinical Drug-Drug Interaction Studies[J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59: 699-714.
[22] 张林,孙明霞,马静波,等.左乙拉西坦对难治性癫痫患儿外周血单个核细胞MDR1 mRNA和P-gp表达的影响[J].山东医药,2019,59:34-37.
[23] 刘伟,吕秀丽,李战华.难治性癫痫患儿脑组织srGAP2γ-氨基丁酸及MCP-1表达的意义[J].中国实用神经疾病杂志,2018,21:2605-2611.
[24] Ali A. Global Health: Epilepsy[J]. Semin Neurol, 2018, 38: 191-199.
[25] Lin Y, Du P, Sun H, et al. Identifying Refractory Epilepsy Without Structural Abnormalities by Fusing the Common Spatial Patterns of Functional and Effective EEG Networks[J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2021, 29: 708-717.