

· 临床报道 ·

〔文章编号〕 1007-0893(2022)19-0061-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.19.019

丙戊酸钠联合奥卡西平治疗癫痫患儿的疗效观察

吴玲玲 林彩梅*

(厦门市儿童医院, 福建 厦门 361000)

〔摘要〕 目的: 分析丙戊酸钠联合奥卡西平治疗癫痫患儿的临床疗效。方法: 选取 2021 年 3 月至 2022 年 3 月厦门市儿童医院收治的 56 例癫痫患儿, 按随机数字表法分为对照组(丙戊酸钠治疗)、观察组(丙戊酸钠联合奥卡西平治疗), 各 28 例。比较两组患儿临床疗效、癫痫发作情况、神经功能及不良反应发生率。结果: 观察组患儿的总有效率为 92.86%, 高于对照组的 71.43%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患儿癫痫持续发作时间、发作频率均少于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患儿脑源性神经营养因子(BDNF)高于对照组, 中枢神经特异性蛋白(S-100 β)、高迁移率蛋白 1(HMGB-1)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)均低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 两组患儿不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 丙戊酸钠联合奥卡西平可提高癫痫患儿临床疗效, 减少癫痫发作频率, 缩短癫痫持续发作时间, 减轻神经功能损伤。

〔关键词〕 癫痫; 丙戊酸钠; 奥卡西平; 儿童

〔中图分类号〕 R 742.1 〔文献标识码〕 B

Efficacy of Sodium Valproate Combined with Oxcarbazepine in the Treatment of Children with Epilepsy

WU Ling-ling, LIN Cai-mei*

(Xiamen Children's Hospital, Fujian Xiamen 361000)

〔Abstract〕 Objective To analyze the clinical efficacy of sodium valproate combined with oxcarbazepine in the treatment of children with epilepsy. Methods A total of 56 children with epilepsy admitted to Xiamen Children's Hospital from March 2021 to March 2022 were selected and divided into a control group (sodium valproate treatment) and an observation group (sodium valproate combined with oxcarbazepine treatment) according to the random number table method, with 28 cases in each group. The clinical efficacy, seizure condition, neurological function and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. Results The total effective rate of the observation group was 92.86%, higher than 71.43% of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the duration and frequency of seizures in the observation group were less than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) of the observation group was higher than that of the control group, and the levels of central nervous system specific protein (S-100 β), high mobility group protein 1 (HMGB-1) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) were lower than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion Sodium valproate combined with oxcarbazepine can improve the clinical efficacy of children with epilepsy, reduce the frequency of seizures, shorten the duration of seizures, and reduce neurological damage.

〔Keywords〕 Epilepsy; Sodium valproate; Oxcarbazepine; Children

癫痫发病与大脑皮层神经元过度放电有关, 是一种慢性、反复发作的脑部疾病, 据统计结果显示, 2018 年我国癫痫患病人数已超过 600 万, 患病率高达 1.75%, 其中儿童是高发群体, 占比为 50%^[1]。目前临床治疗癫痫患儿以药物为主, 丙戊酸钠是治疗该病常用药, 已获得确切疗效, 且尤以小剂量为主的安全性更佳。奥卡西平是第 2 代抗惊厥药物, 可提高癫痫患儿临床效果, 但

治疗效果欠佳。鉴于此, 本研究以单一使用丙戊酸钠、丙戊酸钠联合奥卡西平用于治疗癫痫患儿, 旨在分析二者对癫痫患儿的临床疗效, 具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 3 月至 2022 年 3 月厦门市儿童医院收

〔收稿日期〕 2022-08-03

〔作者简介〕 吴玲玲, 女, 主治医师, 主要研究方向是神经免疫。

〔*通信作者〕 林彩梅 (E-mail: 57140153@qq.com)

治的56例癫痫患儿,按随机数字表法分为对照组、观察组,各28例。观察组患儿的年龄为(6.39±1.28)岁,病程(3.71±0.95)年;对照组患儿的年龄为(6.58±0.89)岁,

病程(4.16±1.08)年;两组患儿性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组患儿一般资料比较 (n=28, n(%))

组别	性别		发作类型				
	男	女	复杂性	强直阵挛性	肌阵挛性	单纯性	失神性
对照组	17(60.71)	11(39.29)	9(32.14)	8(28.57)	4(14.29)	2(7.14)	5(17.86)
观察组	15(53.57)	13(46.43)	7(25.00)	10(35.71)	5(17.86)	2(7.17)	4(14.29)

1.1.1 纳入标准 (1)符合《国际抗癫痫联盟癫痫分类与诊断》中小儿癫痫诊断标准^[2],经影像学、基因病理、脑电图等检查确诊;(2)年龄为2~10岁;(3)患儿饮食、发育和活动均正常;(4)治疗前每月发作>3次;(5)患儿家属均知情同意本研究。

1.1.2 排除标准 (1)伴有遗传史或代谢疾病者;(2)药物过敏史;(3)颅内肿瘤、颅内外伤手术等引起的继发性癫痫;(4)先天性心脏病;(5)合并孤独症、语言发育异常;(6)入组前2个月接受癫痫药物治疗者;(7)肝肾等器官功能障碍;(8)血液系统疾病、自身免疫疾病等。

1.1.3 剔除、脱落标准 (1)不能按时或未按治疗方案执行;(2)治疗过程中出现严重并发症;(3)中途退出或转院接受其他治疗。

1.2 方法

1.2.1 对照组 接受口服丙戊酸钠片(赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字H20210595),首次剂量为10~20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,2次·d⁻¹;隔2周每日可增加剂量,总剂量<40 mg·kg⁻¹。

1.2.2 观察组 在对照组基础上接受口服奥卡西平(瑞士Novartis Pharma Schweiz AG Switzerland,国药准字HJ20171032),首次剂量为8~10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,2次·d⁻¹;隔1周每日可增加剂量,每次增加剂量<600 mg·kg⁻¹。

两组连续治疗3个月。

1.3 观察指标

(1)临床疗效。显效:癫痫发作减少≥80%;有效:癫痫发作减少≥50%且<80%;无效:癫痫发作减少<50%或加重,总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。统计两组治疗前后癫痫持续发作时间、发作频率。

(2)比较两组患儿治疗前后神经功能血清学指标,采用酶联免疫吸附法检测血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、中枢神经特异性蛋白(S-100β)、高迁移率蛋白1(high mobility group protein 1, HMGB-1)、胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1),试剂盒购于上海酶研生物科技有限公司。(3)统计两组患儿不良反应发生率,包括胃肠道反应、皮疹、嗜睡。

1.4 统计学分析

采用SPSS 24.0软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验,计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

观察组患儿的总有效率为92.86%,高于对照组的71.43%,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组患儿临床疗效比较 (n=28, n(%))

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	8(28.57)	12(42.86)	8(28.57)	20(71.43)
观察组	11(39.29)	15(53.57)	2(7.14)	26(92.86) ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患儿治疗前后癫痫持续发作时间、发作频率比较

两组患儿治疗前癫痫持续发作时间、发作频率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组患儿癫痫持续发作时间、发作频率均少于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 两组患儿治疗前后癫痫持续发作时间、发作频率比较

(n=28, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	发作频率 /次·月 ⁻¹	持续发作时间 /min·次 ⁻¹
对照组	治疗前	4.48±0.56	5.15±0.87
	治疗后	1.75±0.29	2.17±0.52
观察组	治疗前	4.52±0.49	5.46±0.99
	治疗后	1.30±0.32 ^b	1.42±0.39 ^b

注:与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 两组患儿治疗前后神经功能血清学指标比较

两组患儿治疗前神经功能血清学指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组患儿血清BDNF水平高于对照组,S-100β、HMGB-1、IGF-1水平均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.4 两组患儿不良反应发生情况比较

治疗期间对照组患儿不良反应发生率为14.29%(4/28),观察组患儿不良反应发生率为17.86%(5/28),两组患儿不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 两组患儿治疗前后神经功能血清学指标比较

(n = 28, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	BDNF/ng · mL ⁻¹	S-100β/μg · L ⁻¹	HMGB-1/μg · L ⁻¹	IGF-1/μmol · L ⁻¹
对照组	治疗前	1.03 ± 0.32	0.89 ± 0.19	7.85 ± 1.83	31.78 ± 3.51
	治疗后	1.22 ± 0.14	0.73 ± 0.17	6.58 ± 0.89	21.47 ± 2.53
观察组	治疗前	1.15 ± 0.23	0.92 ± 0.15	8.11 ± 1.32	32.17 ± 3.42
	治疗后	1.40 ± 0.31 ^c	0.62 ± 0.10 ^c	5.15 ± 0.74 ^c	15.32 ± 1.83 ^c

注：BDNF — 脑胰岛素样生长因子 1 源性神经营养因子；S-100β — 中枢神经特异性蛋白；HMGB-1 — 高迁移率蛋白 1；IGF-1 — 胰岛素样生长因子 1。
与对照组治疗后比较，^cP < 0.05。

3 讨论

癫痫具有反复性、短暂性等特征，当患儿大脑局部过度放电后可引起短暂自主意识、感觉、神经功能等异常。据报道显示，小儿癫痫患病率是成人的 15 倍，此时患儿大脑发育不完整，癫痫发作频率比较高，部分患儿可随着年龄增长发作频率降低或消失^[3-4]。抗癫痫药物是治疗小儿癫痫的主要方式，而卡马西平、奥卡西平等是常用药物，目的是减少患儿发作频率。丙戊酸钠是临床抗癫痫的一线药物，通过促进 γ 氨基丁酸合成进而降低神经元兴奋性，可减少癫痫发作频率，同时还能有效阻断钠离子内流，减轻临床癫痫症状。但该药长期使用易产生耐药性，影响远期效果^[5]。

本研究发现，丙戊酸钠与奥卡西平联合治疗癫痫患儿总有效率高于对照组，差异具有统计学意义 (P < 0.05)，而癫痫持续发作时间、发作频率均少于对照组，可见联合用药可有效缓解癫痫患儿病情发展，并改善癫痫发作情况。奥卡西平是卡马西平升级换代药物，通过有效阻断大脑细胞离子通道依赖性，起到抑制神经元放电的特性，同时还能促进钾离子内流，进而改善患儿神经元过度活跃现象，在临床上可用于治疗全身性、局限性癫痫发作，联合用药可缩短癫痫放电时间，避免脑电图放电缺失，减轻患儿认知功能障碍；同时还能抑制神经元兴奋性，减少神经元放电频率^[6-7]。

研究发现，癫痫发病年龄普遍较低，加上发作频率频繁、病程较长，容易导致癫痫患儿神经功能发生损伤，大部分表现为可逆性损伤，还有部分表现为不可逆性损伤^[8-9]。BDNF 是神经营养蛋白，主要分布在中枢神经系统、周围神经系统，尤其是大脑皮质层中含量最高；S-100β 主要存在神经胶质细胞内，表达水平增加时可促进神经功能损伤程度^[10]。HMGB-1 存在多种组织中，且与神经元细胞增殖、转移有关，而 IGF-1 是胰岛素促生长因子，可从多种细胞上分泌，在中枢神经元生长分化、神经元异常凋亡中具有重要作用，研究发现，HMGB-1、IGF-1 在癫痫患儿体内高表达，表达越高其神经元损伤程度越严重^[11-12]。本研究显示，观察组患儿治疗后上述血清学指标均明显优于对照组，差异具有统计学意义 (P < 0.05)，可见丙戊酸钠联合奥卡西平可减轻癫痫患儿神经功能损伤。

综上所述，丙戊酸钠联合奥卡西平可提高癫痫患儿

临床疗效，减少癫痫发作频率，缩短癫痫持续发作时间，减轻神经功能损伤。

〔参考文献〕

- (1) 张未迟, 龚立超, 刘芳. 优化首次给药流程在重症癫痫持续状态患者中的效果评价 (J). 中国实用护理杂志, 2021, 37(12): 930-935.
- (2) Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. Ilae classification of the epilepsies: Position paper of the ilae commission for classification and terminology (J). Epilepsia, 2017, 58(4): 512-521.
- (3) 王卫星, 付淑芳. 癫痫患儿发病诱因及其并发相关性脑病的危险因素分析 (J). 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(6): 994-996.
- (4) 李彦卿, 张春侠, 程成, 等. 丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗对癫痫患儿认知功能、免疫功能及神经损伤状态的影响 (J). 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(7): 855-857, 861.
- (5) Zhang D, Qiu L, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of sodium valproate plus lamotrigine in children with refractory epilepsy (J). Exp Ther Med, 2020, 20(3): 2698-2704.
- (6) 李立佳, 邹琴, 阎青青, 等. 左乙拉西坦与丙戊酸钠治疗儿童枕叶癫痫睡眠中癫痫性电持续状态的疗效及对认知功能的影响比较 (J). 儿科药学杂志, 2021, 27(6): 1-4.
- (7) 王凤林. 癫痫患儿使用奥卡西平治疗的效果和安全性分析 (J). 慢性病学杂志, 2022, 23(2): 295-297.
- (8) Ding J, Wang Y, Lin W, et al. A population pharmacokinetic model of valproic acid in pediatric patients with epilepsy: a non-linear pharmacokinetic model based on protein-binding saturation (J). Clinical Pharmacokinetics, 2015, 54(3): 305-317.
- (9) 马宁, 鱼建飞, 王宁. 左乙拉西坦治疗对小儿热性惊厥免疫功能、脑神经因子及预后的影响 (J). 海南医学, 2021, 32(18): 2374-2377.
- (10) Chen B, Detyniecki K, Choi H, et al. Psychiatric and behavioral side effects of anti-epileptic drugs in adolescents and children with epilepsy (J). European journal of paediatric neurology, 2017, 21(3): 441-449.
- (11) 关浩, 李海涛, 李伟佳. HMGB1、IL-2、IL-6 及 NSE 水平与癫痫患儿病情评估的关系 (J). 实验与检验医学, 2020, 38(2): 362-364.
- (12) 张金来, 曹月荣, 于洁, 等. 维生素 E 辅助拉莫三嗪治疗癫痫患儿的临床效果及对血清神经肽 Y、胰岛素样生长因子-1、脑源性神经营养因子和 S100B 蛋白水平的影响 (J). 广西医学, 2020, 42(16): 2076-2079, 2087.