

左乙拉西坦与卡马西平治疗儿童难治性癫痫的疗效^{*}

赵喜明¹, 孙志清^{1**}, 苏全平²

(1. 青岛大学附属临沂市人民医院 神经内科, 山东 临沂 276003; 2. 青岛大学附属临沂市人民医院 中心实验室, 山东 临沂 276003)

[摘要] 目的: 比较左乙拉西坦与卡马西平治疗儿童难治性癫痫的临床疗效及安全性。方法: 将92例难治性癫痫患儿随机均分为两组, 观察组给予左乙拉西坦治疗, 对照组给予卡马西平片治疗, 用药6月; 观察两组患儿治疗6个月时的临床疗效、癫痫发作频率, 采用韦氏儿童智力量表中国修订版(WISC-CR)评价治疗前后两组患儿认知功能, ELISA检测两组患儿治疗前后血清IgA、IgM、IgG水平, 并统计治疗后不良反应发生情况。结果: 治疗后, 观察组治疗总有效率高于对照组($P < 0.05$), 癫痫发作频率低于对照组($P < 0.05$), WISC-CR各项评分均高于对照组($P < 0.05$), 血清IgA、IgG、IgM水平高于对照组($P < 0.05$); 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 左乙拉西坦治疗儿童难治性癫痫效果优于卡马西平, 用药安全。

[关键词] 左乙拉西坦; 卡马西平; 难治性癫痫; 疗效; 认知功能

[中图分类号] R742.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)06-0693-04

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.06.015

Clinical Efficacy of Levetiracetam Tablets and Carbamazepine Tablets in Treating Children with Refractory Epilepsy

ZHAO Ximing¹, SUN Zhiqing¹, SU Quanping²

(1. Department of Internal Medicine-Neurology, Affiliated Linyi People's Hospital of Qingdao University, Linyi 276003, Shandong, China; 2. Central Lab, Department of Internal Medicine-Neurology, Linyi People's Hospital, Linyi 276003, Shandong, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy and safety of Levetiracetam tablets and Carbamazepine tablets in treating children with refractory epilepsy. **Methods:** 92 children with refractory epilepsy were randomly divided into two groups with equal number. Observation group were treated with Levetiracetam tablets, and control group were treated with Carbamazepine tablets, both treated for 6 months. Then, observing clinical efficacy, frequency of seizures, improvement of neurocognitive function (adopting WISC-CR) before and after treatment were evaluated, ELISA assay was adopted to detect serum IgA, IgM and IgG level, and the occurrence of adverse reactions was recorded. **Results:** The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The frequency of seizures in the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). WISC-CR scores were higher than before and that of the control group ($P > 0.05$). The levels of IgA, IgG and IgM in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Levetiracetam is superior to Carbamazepine in the treatment of refractory epilepsy in children.

[Key words] levetiracetam; carbamazepine; refractory epilepsy; clinical efficacy; cognitive function

^{*}[基金项目] 国家自然科学基金(81301114)

^{**}通信作者 E-mail: sunzhqw@163.com

网络出版时间: 2019-06-22 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190622.0723.015.html>

癫痫是临床常见的神经系统疾病,存在持续产生癫痫发作易感性特征,具有相对刻板性、反复性、发作性以及短暂性的特点^[1],我国每年癫痫发病率约为 35/10 万,儿童发病率是成人的 10 倍^[2]。当前对于癫痫的治疗主要以药物为主,经正规治疗后,大部分患儿病情可得到有效控制,但临床中仍有 20% ~ 30% 的患儿经正规治疗 1 年后,癫痫发作次数未能减少一半,成为难治性癫痫^[3]。癫痫如果不能得到有效控制,长期发作可导致患儿中枢神经系统神经元结构性改变,导致认知功能障碍,严重影响患儿正常的生长发育。传统抗癫痫药物治疗难治性癫痫疗效存在局限性,寻找安全有效的辅助治疗药物是当前研究的重点。卡马西平为常见抗癫痫药物,主要作用机制是抗惊厥,对于部分发作类型有作用,总体疗效不佳。左乙拉西坦为一种新型广谱抗癫痫药物,可通过调节神经递质释放,发挥抗癫痫作用。本研究将卡马西平和左乙拉西坦分别用于儿童难治性癫痫治疗,观察其疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 11 月 ~ 2017 年 11 月收治的难治性癫痫患儿 92 例,纳入标准:(1)入院时均经临床表现和脑电图检查确诊为癫痫,符合中华医学会制定的《儿童癫痫诊断与分类》^[4] 诊断标准,患儿均经正规抗癫痫药物两种及两种以上药物治疗 6 ~ 12 月后、癫痫发作频率仍然未减少一半;(2)患儿年龄 6 ~ 13 岁,入院前 2 个月内癫痫发作次数在 2 次及以上;(3)患儿家属对本研究知情同意并签署知情同意书。排除标准:癫痫家族史患儿、非难治性癫痫患儿、年龄 < 6 岁或 > 13 岁患儿、合并全身器质性病变患儿、经颅脑影像学 (MRI 或 CT) 检查有占位性病变和脑内血管畸形等患儿、无法按时接受随访患儿。患儿病程 2 ~ 9 年,根据随机数字表法将患儿均分为观察组和对照组,各 46 例,两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。本研究经医院伦理委员会讨论通过。

1.2 治疗方法

对照组给予卡马西平片 (唐山葵花药业集团生物制药有限公司,0.1 g,国药准字 H13020406) 治疗,初始剂量为 10 ~ 20 mg/(kg · d),维持原来基础剂量的基础上,每周增加 5 ~ 10 mg/(kg · d),

表 1 两组难治性癫痫患儿一般资料对比
Tab.1 General information comparison of both groups

指标	观察组	对照组	$\chi^2/Z/t$	P
男 (n, %)	27 (58.70)	25 (54.35)	0.509	0.476
年龄 (岁)	8.47 ± 1.29	8.02 ± 1.52	1.531	0.129
病程 (年)	4.31 ± 1.15	4.16 ± 1.28	0.591	0.556
BMI (kg/m ²)	17.31 ± 1.84	17.28 ± 1.77	0.079	0.937
类型 (n, %)				
症状性	15 (32.61)	14 (30.43)		
特发性	11 (23.91)	8 (17.39)		
部分性	9 (19.57)	11 (23.91)	0.836	0.329
全面性	10 (21.74)	1 (2.91)		
隐源性	1 (2.17)	2 (4.35)		

直至增加到目标剂量 20 ~ 30 mg/(kg · d),加量期为 3 ~ 7 周,连续用药 6 个月。观察组给予左乙拉西坦片 (比利时 UCB Pharma S. A, 0.25 g,注册证号 H20110409),初始剂量为 10 ~ 20 mg/(kg · d),维持原来基础剂量的基础上,每周增加 5 ~ 10 mg/(kg · d),直至增加到目标剂量 20 ~ 40 mg/(kg · d),加量期为 3 ~ 7 周,连续用药 6 个月。

1.3 观察指标

(1)评价疗效^[5]:完全控制为经治疗后脑电图显示正常,临床症状完全缓解,癫痫无发作;显效为经治疗后脑电图显示正常,临床症状显著缓解,癫痫发作次数减少 75% 以上;有效为经治疗后脑电图有所改善,临床症状缓解,癫痫发作次数减少 50% ~ 75%;无效为经治疗后脑电图和临床症状无明显改善,癫痫发作减少 50% 以下,治疗总有效率 = 临床控制率 + 显效率 + 有效率。(2)统计两组患儿治疗前后癫痫发作频率。(3)认知功能评价:采用韦氏儿童智力量表中国修订版 (WISC-CR)^[6],包括言语分量表 (背数、知识、领悟、分类、词汇、算术) 和操作分量表 (图片排列、积木、填图、迷津、拼图、译码) 两个部分,将各项评分录入惠城测试系统后,计算最终 3 种合成分数,即全量表智商、操作智商和言语智商,分数越高、提示认知功能越好。(4)于治疗前和治疗 6 月后,采集患儿空腹静脉血 3 mL,抗凝离心处理后取上层血清,采用 ELISA 法检测血清免疫球蛋白 (Ig) A、IgM 及 IgG 水平,并统计不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

研究数据处理用 SPSS 20.0 软件,计数资料用率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间和组内比较采用 t 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

两组患儿治疗 6 个月时,观察组患儿治疗总有

效率较对照组显著提高($P<0.05$)。见表 2。

2.2 癫痫发作频率

治疗前两组患儿癫痫发作频率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患儿均癫痫发作频率显著减少($P<0.05$),且观察组癫痫发作频率较对照组更少($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组难治性癫痫患儿的临床疗效比较($n, \%$)

Tab.2 Clinical efficacy comparison of both groups

组别	<i>n</i>	完全控制	显效	有效	无效	总有效
观察组	46	5(10.87)	20(43.48)	15(32.61)	6(13.04)	40(86.96)
对照组	46	2(4.35)	15(32.61)	16(34.78)	13(28.26)	33(71.74)
χ^2		3.532	2.555	0.089	7.069	7.069
<i>P</i>		0.060	0.109	0.765	0.008	0.008

表 3 治疗前后两组难治性癫痫患儿的
癫痫发作频率比较($\bar{x} \pm s$, 次/月)

Tab.3 Incidence rate comparison of epilepsy of
both groups before and after treatment

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	46	16.21 \pm 4.53	4.06 \pm 1.28	17.505	0.000
对照组	46	15.85 \pm 5.03	7.13 \pm 1.55	11.236	0.000
<i>t</i>		0.361	10.358		
<i>P</i>		0.719	0.000		

2.3 认知功能评分

治疗前后采用 WISC-CR 对两组患儿认知功能

进行评分,治疗前后对照组 WISC-CR 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组 WISC-CR 各项评分均较治疗前显著提高($P<0.05$),与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.4 免疫指标

治疗前两组患儿各项免疫指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组患儿各项免疫指标均显著升高($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$)。见表 5。

表 4 治疗前后两组难治性癫痫患儿 WISC-CR 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 WISC-CR scores comparison of both groups before and after treatment

组别	<i>n</i>	时间	WISC-CR 评分(分)		
			全量表智商	操作智商	言语智商
观察组	46	治疗前	107.53 \pm 10.58	110.27 \pm 12.93	98.35 \pm 10.31
		治疗后	112.24 \pm 12.52 ⁽¹⁾⁽²⁾	116.58 \pm 13.05 ⁽¹⁾⁽²⁾	106.37 \pm 10.24 ⁽¹⁾⁽²⁾
对照组	46	治疗前	108.31 \pm 11.29	109.89 \pm 12.35	98.18 \pm 10.30
		治疗后	109.35 \pm 10.27	110.06 \pm 12.39	99.27 \pm 9.86

⁽¹⁾ 与治疗前比较, $P<0.05$; ⁽²⁾ 与对照组比较, $P<0.05$

表 5 治疗前后两组难治性癫痫患儿免疫指标比较($\bar{x} \pm s$, g/L)

Tab.5 Immunology index comparison of both groups before and after treatment

组别	<i>n</i>	时间	IgA	IgG	IgM
观察组	46	治疗前	1.03 \pm 0.49	8.46 \pm 1.17	0.78 \pm 0.52
		治疗后	1.70 \pm 0.53 ⁽¹⁾⁽²⁾	11.26 \pm 1.38 ⁽¹⁾⁽²⁾	1.27 \pm 0.56 ⁽¹⁾⁽²⁾
对照组	46	治疗前	1.10 \pm 0.52	8.23 \pm 1.23	0.75 \pm 0.53
		治疗后	1.45 \pm 0.50 ⁽¹⁾	9.58 \pm 1.34 ⁽¹⁾	1.02 \pm 0.55 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ 与治疗前比较, $P<0.05$; ⁽²⁾ 与对照组比较, $P<0.05$

2.5 不良反应

观察组用药期间,合并情绪异常 1 例,心悸 2 例,嗜睡 1 例,头晕 1 例,不良反应发生率为 10.87%;对

照组用药期间,合并心悸 2 例,嗜睡 2 例,头晕 1 例,恶心 1 例,不良反应发生率为 13.04%,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

癫痫为一种慢性脑功能障碍疾病,难治性癫痫发生与患儿体内主穹隆蛋白(MVP)、多药耐药基因蛋白(MDR)和多药耐药相关蛋白(MRP)过度表达有关,尤其是 MVP 的过度表达,在给予抗癫痫药物治疗后,可能将药物从脑细胞内泵到脑细胞外,降低脑内药物浓度,增加药物耐药性^[7]。临床中有 1/3 的癫痫患儿在使用抗癫痫药物治疗后难以控制,加上患儿治疗依从性不高、用药不当等因素影响,往往发展为难治性癫痫^[8]。癫痫长期发作可能导致患儿中枢神经元功能紊乱,并伴有兴奋性神经递质过度释放、高碳酸血症和低氧血症等,均可能导致中枢神经元结构性改变和兴奋性升高,也会影响患儿情绪、降低注意力,严重影响学习和发育^[9]。尤其是对于 6~13 岁期间的患儿,其处于学龄期阶段,是生长发育的重要阶段和智力发育黄金时期。因此,寻找有效的治疗方法,对于降低患儿脑损伤,改善患儿预后尤为重要。

当前对于儿童难治性癫痫的治疗药物主要包括苯妥英钠、丙戊酸钠、托吡酯和卡马西平等,其主要作用机制是抗惊厥,对于部分发作类型有作用,总体疗效不佳^[10]。左乙拉西坦为新型抗癫痫药物,是吡咯烷酮衍生物的镜像异构体,其主要通过与中枢神经的突触前神经递质释放,阻断与神经末梢突触前膜蛋白的结合,达到控制神经元异常放电和传导作用^[11];同时,该药物还可以通过解除负性变构剂对氨基丁酸能和甘氨酸能神经元回路的抑制,间接性增强对大脑中枢神经的抑制作用;此外,左乙拉西坦片还可以通过抑制海马区 CA1 区锥体神经元高压电激活的 N 型钙通道,从而发挥抗癫痫作用^[12-13]。以往左乙拉西坦只用于治疗成人难治性癫痫,但随着研究的不断深入,也逐渐应用于儿童难治性癫痫治疗,且分析显示,添加左乙拉西坦片可显著提高临床疗效,且不增加患者神经系统疾病的风险^[14]。本研究中,观察组治疗总有效率较对照组显著提高,发作频率较对照组显著降低,提示左乙拉西坦治疗效果优于卡马西平片,可显著提高难治性癫痫患儿治疗效果,控制癫痫发作频率。

研究发现,癫痫患儿的认知功能相较于同龄健康者显著降低^[15]。动物实验研究显示,左乙拉西坦片可以通过上调大鼠海马组织中神经突触素信

使核糖核酸的表达改善癫痫大鼠的学习记忆能力^[16]。本研究采用 WISC-CR 评估量表对患儿治疗前后认知功能进行评价,发现观察组治疗后的全量表智商、操作智商和言语智商评分均较治疗前显著提高,且高于对照组,对照组治疗前后各项评分无显著改变。证实了上述动物实验的研究结果,同时可能也与患儿治疗后的癫痫发作频率减少,患儿记忆能力和注意力中枢功能恢复有关。

相关研究表明,癫痫患儿发病中,脑部功能异常和应激状态会引发免疫功能紊乱,同时,癫痫发病和自身免疫细胞改变也有密切联系^[15]。本研究中,对患儿治疗前后的免疫球蛋白水平进行检测,发现两组治疗后的 IgA、IgG 和 IgM 水平均较治疗前显著提高,且观察组高于对照组,提示左乙拉西坦片治疗儿童难治性癫痫可显著改善患儿免疫功能。左乙拉西坦不良反应轻微,常见为情绪行为异常、无力、头晕、嗜睡、胃肠不适。本研究中,两组患者均未见严重不良反应,患儿均耐受,观察组不良反应发生率为 10.87%,与对照组的 13.04% 差异无统计学意义,提示左乙拉西坦用药安全。

综上所述,左乙拉西坦治疗儿童难治性癫痫较卡马西平片疗效好,可显著减少癫痫发作频率,提高患儿认知功能和改善免疫功能,不良反应轻微,患儿可耐受,值得临床推广和应用。

4 参考文献

- [1] 肖秀珍,欧阳远寒,宋治,等. 癫痫发病中突触机制的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2018,43(1):90-94.
- [2] 谭向红,宋志彬,王珩,等. 左乙拉西坦辅助治疗对难治性癫痫部分性发作患者血清神经细胞因子、凋亡分子的影响[J]. 海南医学院学报, 2017,23(11):1575-1578.
- [3] ZARRIN A H, ANSARI L. Pharmacological properties, safety and efficacy in the pediatric population with epilepsy[J]. J Pediatric Neurol, 2014,12(1):1-13.
- [4] 秦炯. 儿童癫痫诊断与分类[A]. 中华医学会. 中华医学会第三次全国儿科基层医师学术会议论文汇编[C]. 北京:中华医学会, 2007:28-35.
- [5] 徐东升,徐德恩. 新型抗抑郁剂治疗癫痫后抑郁致 QTc 间期延长的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016,26(23):136-139.
- [6] 应小明,金安,叶辉,等. 抗癫痫药对癫痫儿童认知功能的影响[J]. 河北医科大学学报, 2011,32(5):530-532.

(下转第 702 页)