

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.10.018
文章编号: 1005-8982 (2019) 10-0091-05

奥卡西平联合拉莫三嗪对癫痫患儿 NSE、GFAP 水平的影响

曾芳¹, 任晓幸², 黎玉环³

(郑州大学附属郑州中心医院 1. 神经内科, 2. 彩超室, 河南 郑州 450052; 3. 宜昌市
第二人民医院 神经内科, 湖北 宜昌 443000)

摘要: 目的 探究奥卡西平联合拉莫三嗪治疗癫痫患儿的疗效, 以及对神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 水平的影响。**方法** 选取 2015 年 1 月—2017 年 12 月郑州大学附属郑州中心医院收治的 94 例癫痫患儿, 随机分为观察组和对照组, 对照组口服奥卡西平, 观察组在对照组的基础上口服拉莫三嗪, 治疗 6 个月后, 对两组患儿临床疗效、不良反应发生率、治疗前后脑电图变化情况进行比较, 同时检测 NSE、GFAP 等指标的水平。**结果** 观察组的治疗总有效率为 91.49%, 对照组为 74.47%, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组不良反应发生率仅为 8.51%, 对照组为 21.28%, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患儿治疗后 θ 频段功率低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 奥卡西平联合拉莫三嗪可有效提高癫痫的治疗效果, 减少服药期间不良反应发生率, 值得在临床中推广应用。

关键词: 癫痫; 奥卡西平 / 处方药; 拉莫三嗪 / 处方药; 神经元特异性烯醇化酶 / 磷酸丙酮酸水合酶
中图分类号: R742.1 **文献标识码:** A

The effect of oxcarbazepine combined with lamotrigine on NSE and GFAP in epileptic children

Fang Zeng¹, Xiao-xing Ren², Yu-huan Li³

(1. Department of Neurology, Zhengzhou Center Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China; 2. Department of Ultrasonography, Zhengzhou Center Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China; 3. Department of Neurology, the Second People's Hospital of Yichang, Yichang, Hubei 443000, China)

Abstract: Objectives To explore the effect of oxcarbazepine combined with lamotrigine on the treatment of epileptic children and the levels of NSE and GFAP. **Methods** A total of 94 children with epilepsy treated in our hospital from January 2015 to December 2017 were randomly divided into the observation group and the control group. The control group was given oral oxcarbazepine, and the observation group was given lamotrigine on the basis of the control group for 6 months. The clinical efficacy, the incidence of adverse reactions and the changes of electroencephalogram before and after treatment were compared between the two groups, and the levels of NSE and GFAP were detected. **Results** After the treatment, the total effective rate of the observation group was 91.49%, the control group was 74.47% ($\chi^2=10.260$, $P=0.001$). The incidence of adverse reaction in the observation group was 8.51%, and the control group was 21.28% ($\chi^2=6.431$, $P=0.011$). After treatment, the θ frequency range in the observation group was lower than that in the control group ($t=3.759$, $P=0.000$), and there were no different for other frequency range. **Conclusions** The combination of oxcarbazepine and lamotrigine can effectively improve the therapeutic effect of epilepsy, reduce the incidence of adverse reactions during the medication and it was worthy of clinical application.

Keywords: epilepsy; oxcarbazepine/ prescriptions; lamotrigine/ prescriptions; neuron specific enolase/phosphopyruvate hydratase

癫痫好发于儿童及青少年,小儿癫痫多表现为猝然昏扑,不省人事,四肢抽搐,口吐白沫,严重情况下可影响患者的认知能力。长期、系统及合理地选择和服用抗癫痫药物可有效控制患者癫痫的发作并能保护患者认知功能^[1]。目前,临床常用药物为奥卡西平,有研究指出奥卡西平对保护患者的认知能力疗效欠佳^[2]。近年来,拉莫三嗪逐渐受到国内外学者关注,认为其可通过抑制颅内兴奋性氨基酸的释放,有效抑制因电刺激、戊四氮引起的惊厥发作,从而对癫痫起到治疗作用。此外,癫痫患者脑损伤的早发现、早诊断、早治疗对预防或减少癫痫再发作及后遗症有重要意义,但癫痫发病形式的多样性、发作时间的难预测性及易患人群的特殊性,大大增加了临床对癫痫的诊断与鉴别的难度^[3-4]。有研究指出对癫痫患者血液中神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、胶质细胞纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)进行检测可早期有效地反映其脑损伤程度,可作为癫痫早期诊断的指标^[5-6]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2017 年 12 月于郑州大学附属郑州中心医院神经内科住院的 94 例癫痫患儿作为研究对象,采用随机数字表法将患儿随机分为对照组与观察组,各 47 例。观察组患儿中男性 25 例,女性 22 例;年龄 2 ~ 6 岁,平均 (2.79 ± 2.38) 岁;平均病程 (2.93 ± 0.36) 个月。对照组患儿中男性 23 例,女性 24 例;年龄 2 ~ 5 岁,平均 (2.75 ± 0.36) 岁;平均病程 (2.87 ± 0.49) 个月。纳入标准:①符合《临床诊疗指南》中癫痫诊断标准^[7];②经颅脑 CT、MRI、脑电图、脑磁图及颈内动脉注射异戊巴比妥实验确诊为癫痫;③年龄 < 12 岁。排除标准:①心、肝及肾功能严重不全者;②合并恶性肿瘤、其他神经系统疾病;③对本研究中的药物过敏。本研究经医院伦理委员会批准,患儿家属均签订知情同意书。

1.2 方法

对照组患儿予以奥卡西平片(H20051518,北京四环制药有限公司),起始用量为 8 ~ 10 mg/(kg·d),2 次/d,根据病情每隔 1 周逐渐加量,增加幅度 ≤ 600 mg/次,最大量 $\leq 2\ 400$ mg/d。观察组患儿在对照组的基础上予口服拉莫三嗪片(H20110023,英国葛兰素史克制药公司),起始用量为 0.15 mg/(kg·d),

1 次/d,连续服用 2 周,随后加量至 0.3 mg/(kg·d),1 次/d,此后根据患儿病情,每隔 1 周逐渐加量至维持量 1 ~ 5 mg/(kg·d)。两组患儿治疗时间均为 6 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 根据患儿治疗期间癫痫发作频率对临床疗效进行评估,治疗期间未出现癫痫发作为完全控制;癫痫发作频率明显下降 > 75% 为显效;发作频率下降 > 50% 为有效;发作频率下降 < 50% 为无效。

$$\text{总有效率} = \frac{\text{完全控制} + \text{显效} + \text{有效}}{\text{该组总人数}} \times 100\%$$

1.3.2 脑电图 分别在治疗前后采用 EEG 数字化脑电图及脑电地形图仪(南京恒腾电子科技有限公司)对患儿脑电图进行检测,调节时间常数为 0.3 s,灵敏度为 10 μ V/mm,检测 5 min 患儿清醒、安静平卧位状态下的脑电地形图,记录 0.8 ~ 3.8、4.0 ~ 7.8、8.0 ~ 12.8 及 13.0 ~ 30.0 Hz(β)的功率,统计患儿在 5 min 内的放电次数。

1.3.3 血清指标 治疗前后分别用真空采血管(不含抗凝剂)采集患儿静脉血约 5 ml,充分静置后,以 2 000 r/min 离心 10 min,分离出血清待测,采用多功能酶标仪对血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C reactive protein, hs-CRP)及同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)进行检测。采用 Wintobe 短管法检测血细胞比容(Hematocrit, HCT)。采用 ELISA 法检测 NSE,严格按 ELISA 试剂盒(深圳晶美生物工程有限公司)说明书操作。采用 ELISA 法检测 GFAP,严格按 ELISA 试剂盒(武汉博士德公司)说明书操作。

1.3.4 不良反应 观察记录两组患儿出现的皮疹、发热、嗜睡及恶心呕吐等不良反应,并及时予以对症处理。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验,计数资料以率表示,比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床资料比较

两组患儿临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿临床资料比较 (n=47)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	发作频率/ (次, $\bar{x}\pm s$)	病程/(月, $\bar{x}\pm s$)	体重/(kg, $\bar{x}\pm s$)	癫痫发作时间/ (min, $\bar{x}\pm s$)	癫痫类型/例			
							简单局限 性发作	单纯部分 性发作	复杂部分 性发作	部分性发作继发 全面性强直阵挛 性发作
对照组	23/24	2.75±0.36	4.22±1.39	2.87±0.49	41.67±5.35	13.16±1.64	14	20	4	9
观察组	25/22	2.79±0.38	4.61±1.52	2.93±0.36	42.61±5.69	13.07±1.59	13	18	5	11
t/χ^2 值	0.171	0.524	0.608	0.677	0.825	0.270			0.452	
P 值	0.680	0.602	0.571	0.501	0.411	0.788			0.929	

2.2 两组患儿临床疗效比较

观察组患儿完全控制 24 例, 显效 5 例, 有效 6 例, 无效 12 例, 总有效率为 91.49%; 对照组患儿完全控制 29 例, 显效 9 例, 有效 5 例, 无效 4 例, 总有效率为 74.47%, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=10.260, P=0.001$)。

2.3 两组患儿脑电图各频段功率比较

对照组患儿治疗前后脑电图 δ 、 α 及 β 频段功率比较, 差异无统计学意义 ($t=0.035$ 、 0.744 和 0.086 , $P=0.914$ 、 0.518 和 0.971), 研究组患儿治疗前后脑电图 δ 、 α 及 β 频段功率比较, 差异无统计学意义 ($t=0.051$ 、 0.917 和 0.073 , $P=0.844$ 、 0.698 和 0.802), 对照组和研究组患儿治疗前后脑电图 θ 比较, 差异有统计学意义 ($t=4.215$ 和 7.019 , $P=0.013$ 和 0.006)。两组患儿治疗前脑电图 δ 、 θ 、 α 及 β 频段功率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 两组患儿治疗后脑电图 θ 频段功率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

见表 2。

2.4 两组患儿血清相关指标比较

研究组患儿治疗前后血清 TNF- α 、hs-CRP、Hcy、HCT、NSE 及 GFAP 比较, 差异有统计学意义 ($t=22.732$ 、 17.148 、 16.472 、 19.108 、 11.973 和 21.457 , 均 $P=0.000$), 对照组患儿治疗前后血清 TNF- α 、hs-CRP、Hcy、HCT、NSE 及 GFAP 比较, 差异有统计学意义 ($t=12.043$ 、 15.288 、 13.022 、 17.318 、 14.633 和 20.397 , 均 $P=0.000$), 两组患儿治疗后血清 TNF- α 、hs-CRP、Hcy、HCT、NSE 及 GFAP 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.5 不良反应

治疗期间, 观察组患儿中出现皮疹 1 例, 消化道症状 1 例, 神经系统症状 2 例, 不良反应发生率为 8.51%, 对照组患儿中出现皮疹 2 例, 消化道症状 2 例, 神经系统症状 6 例, 不良反应发生率为 21.28%, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.431, P=0.011$)。

表 2 两组患儿脑电图各频段功率比较 (n=47, Hz, $\bar{x}\pm s$)

组别	δ		θ		α		β	
	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	11.03±1.23	11.12±1.15	21.18±3.12	19.00±2.87	30.69±4.29	29.95±4.12	8.41±1.20	8.32±1.23
观察组	11.04±1.22	11.11±1.19	21.15±3.20	17.06±2.07	30.57±4.32	30.05±4.13	8.43±1.21	8.41±1.22
t 值	0.040	0.041	0.046	3.759	0.853	0.118	0.080	0.356
P 值	0.969	0.967	0.963	0.000	0.396	0.907	0.936	0.723

表 3 两组患儿血清相关指标比较 (n=47, $\bar{x}\pm s$)

组别	TNF- α /(pg/ml)		hs-CRP/(mg/L)		Hcy/(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	130.57±15.24	54.29±5.27	10.51±1.23	8.01±1.05	21.65±2.67	16.54±2.01
观察组	130.71±15.31	28.64±2.63	10.89±1.19	4.91±0.51	22.31±2.54	10.83±1.17
t 值	0.044	29.856	1.522	18.206	1.246	16.832
P 值	0.965	0.000	0.131	0.000	0.216	0.000

续表 3

组别	HCT/%		NSE/($\mu\text{g/L}$)		GFAP/(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46.41 $\pm$ 5.62	43.89 $\pm$ 5.31	20.37 $\pm$ 8.89	12.61 $\pm$ 1.96	3.67 $\pm$ 0.72	2.29 $\pm$ 0.63
观察组	46.38 $\pm$ 5.54	40.16 $\pm$ 4.25	20.34 $\pm$ 8.93	8.91 $\pm$ 1.68	3.61 $\pm$ 0.69	1.32 $\pm$ 0.57
<i>t</i> 值	0.026	3.760	0.016	9.826	0.412	7.827
<i>P</i> 值	0.979	0.000	0.987	0.000	0.681	0.000

3 讨论

我国小儿癫痫的发病率约为 3.45%，小儿癫痫是造成儿童脑损伤的首要原因，严重影响患儿的认知功能及生活质量^[8-9]。近年来，临床中采用奥卡西平治疗小儿癫痫，疗效确切，但仍难以抑制神经元的异常放电，导致癫痫的反复发作。拉莫三嗪可有效抑制颅内兴奋性氨基酸的释放，抑制癫痫发作。本研究联合两种药物对癫痫患儿治疗 6 个月后，其治疗总有效率达 91.49%，不良反应发生率仅为 8.51%，而单纯使用奥卡西平的患儿其有效率为 74.47%，不良反应发生率为 21.28%。结果表明联合两种药物可有效提高癫痫患儿的疗效，同时减少治疗期间的不良反应发生率。

脑电图是评价癫痫患者病情的常用检查之一，有研究指出癫痫患儿脑电图的 θ 频段功率较健康人显著增高^[10]。本研究结果表明，经治疗后观察组患儿 θ 频段功率低于对照组，其原因考虑与联合服用拉莫三嗪相关。奥卡西平的主要作用成分为 10- 单羟基代谢物，可阻断 Na^+ 通道、增加 K^+ 电导和调节高电压依赖的 Ca^{2+} 通道，使过度兴奋的神经细胞膜得以恢复，抑制神经元异常放电，从而达到抗癫痫的作用。谷氨酸在癫痫的发病机制中发挥着关键作用，拉莫三嗪可以抑制病理性的谷氨酸释放^[11]。因此两者联合使用显著增加了癫痫的疗效，在脑电图中则表现为 θ 频段功率明显下降。

牛新艳等^[12] 研究报道癫痫发作过程中血 $\text{TNF-}\alpha$ 、 hs-CRP 及 Hcy 等炎症指标均升高。陈海燕等^[13] 报道 HCT 相关的代谢异常可影响癫痫炎症变化。本研究中，经治疗后两组患儿上述各项炎症指标均有所下降，但观察组患儿下降更加明显。结果表明，联合两种药物治疗可有效减轻炎症反应，减少癫痫发作频率，降低不良反应发生率。

NSE 是神经损伤的标志物^[14]。仲婷等^[15] 研究报道癫痫发作者血清 NSE 水平增高。GFAP 是星形胶质

细胞特征性标记物，星形胶质细胞过度活化可致其调节 K^+ 稳态的功能丧失，造成神经元异常兴奋和癫痫反复发作。李怡静等^[16] 报道癫痫患儿病情发作后血清 GFAP 水平显著升高，并且与患儿药物治疗效果密切相关。宋玉成等^[17] 研究发现血清 GFAP 水平与棘波指数呈正相关，提示癫痫放电会导致 GFAP 水平表达上调，继而导致神经损伤。本研究显示经治疗后两组患儿 NSE、GFAP 水平均有所下降，但观察组患儿下降更加明显，结果表明联合两种药物治疗可更好地恢复癫痫患儿脑损伤，改善患儿预后。

综上所述，奥卡西平联合拉莫三嗪可有效提高癫痫的疗效，改善机体炎症情况，减少服药期间不良反应发生率，恢复患儿脑损伤程度及认知能力，值得在临床中推广应用。

参 考 文 献:

- [1] 杨骏保, 王晓东, 刘灵慧. 卡马西平对老年癫痫患者认知功能及情绪的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(3): 627-628.
- [2] 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(16): 2734-2736.
- [3] 刘春, 任惠. 新型抗癫痫药物拉莫三嗪研究进展 [J]. 实用临床医学, 2015(2): 104-107.
- [4] 郝伟红, 徐宝元, 王立华. 血清 NSE 及 BDNF 与婴儿癫痫发作、发展的关联 [J]. 成都医学院学报, 2016, 11(4): 466-468.
- [5] 吉翔, 华芸, 张学军. 癫痫发作者血清中 IGF-1 和 NSE 联合检测的临床意义 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(4): 650-652.
- [6] 聂磊, 王影, 王海燕. GFAP 和 5-HT_{2A} 受体与癫痫的关系 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015(9): 1356-1358.
- [7] SAURO K M, WIEBE S, DUNKLEY C, et al. 癫痫指南的目前状态: 一项系统评价 [J]. 癫痫杂志, 2017, 3(6): 525-533.
- [8] 姚兴祺, 刘小云, 吴丹, 等. 青少年肌阵挛癫痫患者认知功能的研究 [J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(6): 701-704.
- [9] 沈珏, 袁哲峰, 姜丽华, 等. 计算机辅助认知训练对癫痫患儿认知功能、生活质量及社会生活能力的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2017, 39(6): DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2017.06.019.
- [10] 傅勇, 李希芝, 郭玉洁, 等. 癫痫发作者近期 IL-1 β 、TNF- α

- 水平与脑电图异常的关系[J]. 山东医药, 2017, 57(33): 90-92.
- [11] 杨帆, 陈亚南, 张媿, 等. 丙戊酸对癫痫患者拉莫三嗪血药浓度的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(10): 883-886.
- [12] 牛新艳. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗癫痫的效果及对患者血清 TNF- α 、hs-CRP、Hcy 水平的影响[J]. 河南医学研究, 2017, 26(10): 1885-1886.
- [13] 陈海燕, 黄建敏. 铁调节转运体 1 在癫痫发生、发展中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2018(4): 95-98.
- [14] 张艳丽, 杨晓华, 臧兆萍, 等. 脑卒中后癫痫患者血清脑源性神经营养因子、S100B 和神经元特异性烯醇化酶表达及相关性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(7): 1540-1542.
- [15] 仲婷, 王泽斌. 依达拉奉辅助治疗对难治性癫痫患者血清 NSE 水平、发病频率和认知功能的影响[J]. 医学临床研究, 2017, 34(8): 1614-1616.
- [16] 李怡静, 王松江, 李玲玲, 等. 癫痫患儿血清 S-100 β 、胶质纤维酸性蛋白水平的变化情况分析[J]. 河南医学研究, 2016, 25(11): 1938-1940.
- [17] 宋玉成, 郭秀珍, 王爱芹. 左乙拉西坦对癫痫患者血清胶质纤维酸性蛋白水平、脑电活动及生活质量的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25(1): 11-14.

(李科 编辑)