

左乙拉西坦对小儿癫痫患者认知功能的影响

王建,周刚

(重庆三峡中心医院江南分院,重庆 404000)

摘要:目的 探究左乙拉西坦对小儿癫痫患者认知功能的影响。**方法** 选取重庆三峡中心医院江南分院儿科在2014年1月至2015年8月收治的小儿癫痫患者148例,按随机数字表法分为观察组和对照组,每组74例。两组患儿均给予常规治疗,在此基础上,对照组给予卡马西平治疗,观察组则给予左乙拉西坦治疗。在用药3个月后,记录两组患儿的痉挛发作次数及不良反应发生情况,并用《婴幼儿社会认知发展筛查量表》自改表对患儿的认知功能进行评定,并进行比较。**结果** 对照组在治疗3个月后,癫痫发作情况与观察组相比,差异无统计学意义($\chi^2=0.408, P=0.335$);观察组与对照组在治疗3个月后认知功能比较,差异有统计学意义($\chi^2=10.207, P=0.001$)。**结论** 小儿癫痫的治疗中,两组治疗在降低癫痫的发作次数方面均有较明显疗效,但左乙拉西坦与卡马西平效果对比差异无统计学意义($P>0.05$);最重要的是左乙拉西坦能明显改善患儿认知功能($P<0.05$),值得临床推广应用。

关键词:左乙拉西坦;卡马西平;小儿癫痫;认知功能

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.12.043

The effect of Levetiracetam on cognitive function in patients with pediatric epilepsy

WANG Jian, ZHOU Gang

(Jiangnan Hospital of Sanxia Central Hospital in Chongqing, Chongqing 404000, China)

Abstract: Objective To explore the effect of Levetiracetam on cognitive function in patients with pediatric epilepsy. **Methods** 148 cases of pediatric epilepsy patients treated in our hospital from January 2014 to August 2015 were selected, and were divided into observation group and control group according to the method of random Numbers, with 74 cases in each group. Two groups of patients were given conventional treatment, on this basis, the control group was given carbamazepine treatment, the observation group was given levetiracetam treatment. After 3 months of treatment, the incidence of seizure and adverse reactions were recorded, and the cognitive function were assessed and compared based on the infant social cognitive development screening scale. **Results** After treatment for 3 months, the incidence of seizures in the control group, seizures showed no statistically significant difference compared with observation group ($\chi^2=0.408$, chi-square $P=0.408$). Observation group and control group in cognitive function in 3 months after treatment, with statistically significant difference ($\chi^2=10.207, P=0.001$). **Conclusion** The incidence of seizures in treatment of pediatric epilepsy of the

[4] 中华医学会血液学分会,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识[J]. 中华血液学杂志,2012,33(9):789-792.

[5] ZUURBIER SM, LAUW MN, COUTINHO JM, et al. Clinical course of cerebral venous thrombosis in adult acute lymphoblastic leukemia [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(7):1679-1684.

[6] HIJIIYA N, VAN DER SLUIS IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(4):748-757.

[7] KAKO S, AKAHOSHI Y, HARADA N, et al. Meta-analysis and meta-regression analysis to compare the outcomes of chemotherapy for T- and B-lineage acute lymphoblastic leukemia (ALL); the use of dexamethasone, L-asparaginase, and/or methotrexate may improve the outcome of T-lineage ALL [J]. Ann Hematol, 2016, 95(1):87-92.

[8] MESRIAN TH, MOJTABAVI NM, RAHGOZAR S, et al. Integrative computational in-depth analysis of dysregulated miRNA-mR-

NA interactions in drug-resistant pediatric acute lymphoblastic leukemia cells; an attempt to obtain new potential gene-miRNA pathways involved in response to treatment [J]. Tumour Biol, 2016, 37(6):7861-7872.

[9] MERLEN C, BONNEFOY A, WAGNER E, et al. L-Asparaginase lowers plasma antithrombin and mannan-binding-lectin levels; Impact on thrombotic and infectious events in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62(8):1381-1387.

[10] NELKEN B, CAVE H, LEVERGER G, et al. A phase I study of clofarabine with multiagent chemotherapy in childhood high risk relapse of acute lymphoblastic leukemia (VANDEVOL study of the french SFCE acute leukemia committee) [J]. Pediatr Blood Cancer, 2016, 63(2):270-275.

[11] PARMENTIER JH, MAGGI M, TARASCO E, et al. Glutaminase activity determines cytotoxicity of L-asparaginases on most leukemia cell lines [J]. Leuk Res, 2015, 39(7):757-762.

(收稿日期:2017-03-29,修回日期:2017-05-11)

treatment groups had dropped obviously. However, compared with carbamazepine, the effect of Levetiracetam was no significant difference ($P > 0.05$). The most important was Levetiracetam can significantly improve cognitive function in children ($P < 0.05$), which is worthy of clinical application.

Key words: Levetiracetam; Carbamazepine; Pediatric epilepsy; Cognitive function

癫痫是由多种病因引起的脑部神经元电位或电信号传递异常,导致突然的、短暂的中枢神经系统功能障碍的一种慢性疾病其发病缓慢、病程长且容易反复发作,严重影响患者日常生活。60%的癫痫患者第一次发病于儿童时期,研究表明在此时期,人体各个系统的发育没有成熟,特别是神经系统,容易受到很多因素的影响,造成智力、认知等发育畸形将会持续至成人时期^[1]。目前临床上多采用卡马西平等对小儿癫痫进行治疗,但许多研究表明其副作用比较明显,特别是有关神经系统的智力、认知等。本次实验为进一步探讨左乙拉西坦在小儿癫痫患者中的应用及其临床效果,为广大医学工作者及研究者提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例来源于重庆三峡中心医院江南分院2014年1月至2015年8月儿科收治的小儿癫痫患者148例。采用随机数字表法将所选患儿分为对照组和观察组,各74例。观察组:男42例,女32例;年龄范围为0~6岁,年龄(2.0 ± 1.3)岁,62例为普通癫痫患儿,12例为难治性癫痫。对照组:男59例,女15例;年龄范围为0~6岁,年龄(2.0 ± 1.7)岁,其中63例为普通癫痫患儿,11例为难治性癫痫。两组患者在性别比例、年龄分布、病情严重程度等一般资料均差异无统计学意义($P > 0.05$)。

病例纳入标准:①均为经临床症状及实验室检查分析诊断为小儿癫痫患儿;②均为0~6岁患儿,初次发作均在1岁以内;③治疗前癫痫发作每月至少2次,且治疗前2个月未服用其他抗癫痫药物;④纳入时患儿《婴幼儿社会认知发展筛查量表》自改表对患儿认知功能得分均大于60分。本研究获重庆三峡中心医院江南分院伦理委员会批准,患儿近亲属对研究方案签署知情同意书。

排除标准:①患儿的神经症状严重,病灶已侵犯大脑多个部位,短时间内可能有生命危险的患儿;②进行过癫痫治疗或预防性抗癫痫药物治疗者;③对本次试验所用药物有过敏体质患者;④合并其他系统肿瘤或其他系统严重疾病患者,或其他疾病发作期患者。

1.2 治疗方法 根据入组两组患儿病情发展程度及病症状态给予相关常规治疗,包括:血压的常规

调节、抗感染、维持水电解质平衡等。对照组患者给予口服药物卡马西平(江苏四环生物股份有限公司生产,生产批号1308021)进行治疗,每日用量按体质量计算 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,每5~7天增加一次用量,达每日 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,必要时增至 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,维持量调整到维持在 $10 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$;观察组给予左乙拉西坦[优时比珠海制药有限公司,生产批号132056]起始剂量 $8 \sim 24 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,每5~7天增加一次用量,达维持量在 $20 \sim 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。若中途有癫痫发作,则加大服用剂量,最多不超过 $2 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,分两次服用一直持续用药至3个月。在整个药物治疗的过程中根据患者的病情变化适当进行调整,对于严重药物反应患者或病情严重的患者应选择停止用药。

1.3 观察指标 治疗后3个月随访患者癫痫发作与否及发作次数,并记录患者的精神及身体状况;(1)完全控制:患儿治疗后无癫痫发作情况;(2)显效:治疗后癫痫发作次数减少1/4以上者;(3)好转:治疗后癫痫发作次数减少一半以上者;(4)无效:治疗后癫痫发作次数减少一半以下或恶化。有效率 = (非完全控制人数 + 显效人数 + 好转人数) / 总人数 $\times 100\%$ 。用婴幼儿社会认知发展筛查量表自改编表^[7]给患儿做认知功能的评估(满分100分):80~100分,正常,无任何认知功能障碍;60~80分,基本正常,仅有轻微认知功能障碍;60分以下,则判定为认知功能障碍。正常率 = (健康人数 + 基本健康人数) / 总人数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学方法 数据采用统计学软件SPSS 17.0进行分析,计数资料的组间比较采用 χ^2 检验;计量资料的组间比较采用成组 t 检验。按 $\alpha = 0.05$ 的检验水准,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗后3个月癫痫发作情况比较 对照组在治疗3个月后,癫痫发作情况与观察组对比,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.408, P = 0.335$)。见表1。

2.2 两组患儿治疗后3个月认知功能情况比较 观察组与对照组在治疗3个月后认知功能比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 10.207, P = 0.001$)。见表2。

表 1 两组患儿治疗后 3 个月癫痫发作情况比较

组别	例数	完全控制/ 例(%)	显效/ 例(%)	有效/ 例(%)	无效/ 例(%)	有效 率/%
对照组	74	7(9.5)	30(40.5)	22(29.7)	15(20.3)	79.7
观察组	74	8(10.8)	31(41.9)	23(31.1)	12(16.2)	83.8

表 2 两组患儿治疗后 3 个月认知功能情况比较

组别	例数	完全正 常/例(%)	基本正 常/例(%)	认知功能障 碍/例(%)	正常 率/%
对照组	74	7(9.5)	43(58.1)	24(32.4)	67.6
观察组	74	14(18.9)	52(70.3)	8(10.8)	89.2

3 讨论

癫痫是大脑神经元异常放电,导致大脑突发性、短暂性的功能障碍,癫痫具有一定的神经破坏性,对神经系统及智力、认知等能力的发育有着极大的影响,需引起患者及其家属的重视。左乙拉西坦^[14]是一种新型抗癫痫药,据报道^[15]其抗癫痫作用主要包括:(1)与大脑囊泡蛋白 sv2a 结合,两者高亲和性能抑制痫性电位;(2)解除甘氨酸能神经元的抑制,从而增强神经中枢的抑制作用;(3)抑制海马区 CA1 激活的椎体神经元 N-型钙通道;(4)通过对大脑皮质 GABA 的阻断,使受体下调并滞留于海马区,从而增强抑制作用。有研究^[6]还表明左乙拉西坦不仅能有效降低患者癫痫发作次数,还能提高患者的认知能力。本次研究结果显示,在用药 3 个月 after 对照组与观察组治疗方案对癫痫的控制均有显著疗效,但对照组与观察组癫痫发作情况相对比时,差异无统计学意义($\chi^2=0.408,P=0.335$);表明两组药物治疗方案对癫痫的控制均具有较好的效果,若单从疗效评价,两者均可以作为小儿癫痫的治疗药物。但观察组与对照组在治疗 3 个月 after 认知功能比较上,差异有统计学意义($\chi^2=10.207,P=0.001$);显示左乙拉西坦能更好的保护脑神经,保护认知功能。可能是由于卡马西平的作用机制是通过对活动电位的异常电信号的阻断达到控制癫痫发作,而左乙拉西坦通过阻止脑内蛋白及受体的结合、抑制大脑功能区活动等机制治疗癫痫,左乙拉西坦减少了异常电活动带来的神经元损伤,更好的保护了大脑和神经系统。这与顾红菲、宁宪嘉^[16]的文献结果报道较为一致,提示左乙拉西坦对小儿癫痫患者的认知功能有一定的保护作用。

总之,将左乙拉西坦应用于小儿癫痫的治疗,能有效降低患者癫痫发作次数,并且减轻了癫痫对患者认知功能的损伤,从而提高患者后期生活质量,值得在临床推广使用。

参考文献

[1] 马倩,任榕娜. 小儿癫痫病因及发病机制的研究进展[J]. 医学综述,2012,18(4):542-544.

[2] 林自中,陆华,程道海. 70 例儿童癫痫患者卡马西平血药浓度监测结果分析[J]. 内科,2015,10(4):518-519.

[3] 尹月. 卡马西平、托吡酯和丙戊酸钠治疗脑炎继发癫痫的临床效果比较[J]. 当代医学,2016,22(18):146-147.

[4] 林传琼. 左乙拉西坦与托吡酯对小儿癫痫患者临床疗效及其认知功能影响的比较[J]. 抗感染药学,2015,12(6):913-915.

[5] 尚炜丽. 左乙拉西坦对伴中央-颞区棘波的良性癫痫患儿认知功能的影响[J]. 河南医学研究,2017,26(1):107-108.

[6] 潘志雄,翁璇玲,庄婵芝,等. 开浦兰联合托吡酯治疗难治性癫痫患儿的临床疗效及其对认知功能的影响[J]. 中国实用医药,2016,11(10):122-123.

[7] 马小云,李昭,王雪君,等. 左乙拉西坦添加治疗学龄期难治性癫痫患儿认知功能与生活质量的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志,2016,42(11):671-675.

[8] 翟琼香,桂娟,张宇昕. 左乙拉西坦治疗儿童癫痫 51 例自身对照研究[J]. 中华实用儿科临床杂志,2008,23(9):698-699.

[9] 陶哲,王妍,林雅男,等. 左乙拉西坦对儿童良性癫痫伴中央颞区棘波伴睡眠中癫痫性电持续状态疗效观察[J]. 中国小儿急救医学,2015,22(1):34-36.

[10] 杨志仙,刘晓燕,秦炯,等. 左乙拉西坦对伴睡眠中癫痫性电持续状态癫痫患儿的疗效[J]. 中华实用儿科临床杂志,2010,25(12):937-939.

[11] 张玮娜,邹丽萍,鞠俊,等. 左乙拉西坦对儿童睡眠中癫痫性电持续状态的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2012,14(5):340-343.

[12] 张海燕,甘斌,刘义红,等. 左乙拉西坦单药治疗癫痫患儿出现行为异常的气质与脑电特征分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2011,26(12):968-970.

[13] 王千. 左乙拉西坦对癫(痫)患儿认知和脑电图的影响[J]. 癫痫与神经电生理学杂志,2014,23(01):53-54,62.

[14] HU LY,ZOU LP,ZHONG JM. Febrile seizure recurrence reduced by intermittent oral levetiracetam[J]. Ann Clin Transl Neurol,2014,1(3):171-179.

[15] 江天丽,马烈,徐常清. 左乙拉西坦对癫痫患儿的症状改善效果及免疫调节作用研究[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(2):23-24.

[16] 顾红菲,宁宪嘉. 卡马西平、左乙拉西坦对伴中央-颞区棘波的良性癫痫患儿认知功能的影响[J]. 中国妇幼保健,2012,27(17):2677-2678.

(收稿日期:2017-04-09,修回日期:2017-06-11)