

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.19.022

奥卡西平联合认知功能训练治疗癫痫效果及安全性分析*

陈元璐¹, 肖能¹, 毛脩^{2△}

(1. 湖南省郴州市第一人民医院, 湖南 郴州 423000; 2. 湖南省妇幼保健院, 湖南 长沙 410000)

摘要:目的 探讨奥卡西平联合认知功能训练治疗癫痫的临床疗效及安全性。方法 选取医院2017年3月至2019年3月收治的癫痫患儿104例,随机分为观察组和对照组,各52例。两组患儿均给予认知功能训练,观察组患儿联合奥卡西平治疗。两组患儿均连续治疗6个月。结果 观察组总有效率为90.38%,显著高于对照组的75.00% ($P < 0.05$);与对照组相比,治疗第1,3,6个月后观察组患儿的癫痫发作频次均显著降低 ($P < 0.05$),治疗后观察组患儿简易精神状态量表(MMSE)评分、韦氏智力量表(FIQ)评分、青少年癫痫患者生活质量问卷(QOLIE-AD-48)评分均显著升高 ($P < 0.05$),血清同型半胱氨酸(HCY)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平均显著降低,脑源性神经营养因子(BDNF)水平显著升高 ($P < 0.05$);治疗期间,两组患儿的不良反应发生率相当(15.38%比9.62%, $P > 0.05$)。结论 奥卡西平联合认知功能训练治疗癫痫临床疗效较好,可降低癫痫发作频次,改善患儿认知功能、智力水平、生活质量及血清生物学指标水平,且安全性好,值得临床推广。

关键词: 癫痫; 认知功能; 奥卡西平; 临床疗效; 安全性; 发作频率

中图分类号: R969.4; R971+.6

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)19-0075-03

Efficacy and Safety of Oxcarbazepine Combined with Cognitive Function Training in the Treatment of Epilepsy

CHEN Yuanlu¹, XIAO Neng¹, MAO Xiao²

(1. Chenzhou First People's Hospital, Chenzhou, Hunan, China 423000; 2. Hunan Maternal and Child Health Care Hospital, Changsha, Hunan, China 410000)

Abstract: Objective To study the application and safety of oxcarbazepine combined with cognitive training in the treatment of epilepsy. **Methods** A total of 104 children with epilepsy admitted to the hospital from March 2017 to March 2019 were selected and randomly divided into the observation group and control group, 52 cases in each group. Both groups were given cognitive function training, and the observation group was combined with oxcarbazepine on this basis. Both groups received 6 months of continuous treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.38%, which was higher than 75.00% of the control group ($P < 0.05$). After 1, 3, 6 months of treatment, the frequency of epileptic seizures in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of the Mini Mental State Scale (MMSE), the Full-scale Intelligence Quotient (FIQ) of the Wechsler Intelligence Scale and the Quality of Life Questionnaire (QOLIE-AD-48) of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$); the levels of serum homocysteine (HCY) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the observation group were significantly lower than those in the control group. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) level was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). During the treatment period, the incidence of adverse reactions in the observation group and the control group had no statistically significant difference (15.38% vs. 9.62%, $P > 0.05$). **Conclusion** Oxcarbazepine combined with cognitive function training in the treatment of children with epilepsy has good effect. It can reduce the frequency of epilepsy, improve the cognitive function, intelligence level, quality of life and serum biological indicators of children with epilepsy, and the treatment safety is good, which is worthy of clinical recommendation.

Key words: epilepsy; cognitive function; oxcarbazepine; clinical efficacy; safety; seizure frequency

癫痫是大脑神经元突发性异常放电,导致短暂的大脑功能障碍,临床表现复杂多样^[1]。目前,我国癫痫的总体发病率达2%~5%,且逐年递增,已成为神经科仅次于头痛的常见病^[2]。儿童是癫痫的高发群体,伴随着脑电波的异常改变,有失神、痉挛、肌肉僵直等临床表现,并伴意识障碍、认知功能障碍及意识丧失等,严重影响患儿的生命健康及生活质量,并对患儿的生长发育产生不良影响。因此,必须实施积极有效的治疗措施,缓解患

儿的癫痫症状^[3]。目前,治疗以控制发作频率,改善发作症状,提高认知功能和生活质量为主要治疗原则。认知功能训练是主要用于改善患儿认知功能障碍的一种康复训练方法,已广泛应用于治疗各种神经疾患引起的认知功能损伤^[4]。单纯的认知功能训练对于癫痫患儿的疗效欠佳,且对癫痫发作次数及症状改善效果不明显。奥卡西平是新型抗癫痫药物,具有较强的抗癫痫、抗惊厥作用,已在临床得到广泛应用和认可^[5]。本研究中探讨

*基金项目:国家自然科学基金[8180052621]。

第一作者:陈元璐,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为儿科学,(电子信箱)nqhsjym@163.com。

△通信作者:毛脩,男,博士研究生,副教授,研究方向为儿童神经系统疾病的诊治,(电子信箱)gbtechies@outlook.com。

了奥卡西平联合认知功能训练治疗癫痫的临床疗效及安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经脑电图检查确诊为癫痫,符合小儿癫痫诊断的相关标准^[6];年龄不超过12周岁;能耐受本研究中的药物治疗;患儿家属签署知情同意书。本研究方案符合《赫尔辛基医学宣言》中的伦理学要求。

排除标准:原发性精神状态异常疾病;伴有各种先天性疾病;严重的肝、肾功能损伤;治疗期间同时服用其他治疗药物。

脱落与剔除标准:中途退出本研究;未严格按治疗方案服用药物;临床资料缺失或不完整;随访期间失访。

病例选择与分组:选取湖南省郴州市第一人民医院2017年3月至2019年3月收治的癫痫患儿104例,随机分为观察组和对照组,各52例。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患儿一般资料比较($n = 52$)

组别	性别	年龄	病程	体质量	癫痫类型(例)	
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,月)	($\bar{X} \pm s$,kg)	单纯性	复杂性
观察组	28/24	7.28 ± 2.93	6.18 ± 2.43	25.82 ± 5.68	31	21
对照组	25/27	7.74 ± 2.98	6.71 ± 2.49	26.77 ± 5.79	27	25
t/χ^2 值	0.346	0.794	1.098	0.845	0.624	
P 值	0.556	0.429	0.275	0.400	0.430	

1.2 方法

两组患儿均给予认知功能训练,借助计算机和认知功能软件完成,主要治疗内容:1)记忆力训练,借助相关软件进行图形记忆力和细节记忆力训练,引导患儿对电脑中出现的图形和文字细节加以记忆,并告知患儿回答相关提问;2)注意力训练,从电脑软件中选出相关图形告知患儿予以辨认;3)定向力训练,借助软件对患儿进行时间和空间的定向力训练,在指导语提示下要求患儿完成相应的定向训练内容;4)执行力训练,患儿按要求进行听、说、读、写、画等基础执行功能的训练。根据患儿病情程度选取不同的组合进行认知功能训练,每次20~30 min,每日1次。在此基础上,观察组患儿加服奥卡西平片(北京四环制药有限公司,国药准字H20051518,规格为每片0.3 g),初始给药剂量为8~10 mg/(kg·d),治疗1周后剂量增加至20~30 mg/(kg·d),每日均分为2次给药。两组患儿均连续治疗6个月。

1.3 观察指标及疗效判定标准

治疗第1,3,6个月,分别观察患儿每个月癫痫的发作频次。采用简易精神状态评价量表(MMSE)评估患儿认知功能,采用韦氏智力量表(FIQ)对治疗前后的智力水平进行评分,采用青少年癫痫患者生活质量问卷

(QOLIE-AD-48)评估患儿治疗前后的生活质量。MMSE量表满分为30分,得分越高表明患儿的认知功能、精神状态越好;FIQ量表满分为100分,得分越高表明患儿的智力水平越好;QOLIE-AD-48量表分为8个分量表,共48项,总得分为100分,得分越高表明患儿的生活质量越好。于治疗前后采集空腹静脉血约3 mL,离心,分离得血清样本,采用酶联免疫吸附试验法检测血清生物学指标,包括血清同型半胱氨酸(HCY)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和脑源性神经营养因子(BDNF)水平,检测仪器为Varioskan LUX型全自动多功能酶标仪(美国Thermo Fisher公司),检测试剂盒购于上海罗氏诊断试剂公司,操作步骤严格按操作规程和试剂盒说明要求进行。观察两组患儿治疗期间不良反应的发生情况。

临床疗效判定标准参照《临床诊疗指南:癫痫病分册》相关标准^[7]。显效:治疗后,患儿癫痫症状显著减轻,癫痫发作频次下降不少于70%;有效:治疗后,癫痫症状有一定改善,癫痫发作频次较治疗前下降40%~70%;无效:治疗后,癫痫症状和发作频次均无显著改善。总有效 = 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患儿临床疗效比较[例(%), $n = 52$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	27(51.92)	20(38.46)	5(9.62)	47(90.38)*
对照组	21(40.38)	18(34.62)	13(25.00)	39(75.00)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.300$,* $P = 0.038 < 0.05$ 。

表3 两组患儿癫痫发作频次比较($\bar{X} \pm s$,次/月, $n = 52$)

组别	治疗前	治疗第1个月	治疗第3个月	治疗第6个月
观察组	8.29 ± 1.97	5.35 ± 1.42	3.27 ± 1.01	1.17 ± 0.45
对照组	8.03 ± 1.95	6.07 ± 1.48	3.84 ± 1.08	1.69 ± 0.71
t 值	0.676	2.531	2.780	3.603
P 值	0.500	0.013	0.006	0.000

表4 两组患儿MMSE,FIQ,QOLIE-AD-48评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 52$)

组别	MMSE		FIQ		QOLIE-AD-48	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	19.78 ± 3.12	26.67 ± 3.01*	52.38 ± 5.97	89.92 ± 6.02*	61.23 ± 6.56	90.78 ± 6.73*
对照组	20.51 ± 3.22	24.23 ± 2.85*	53.85 ± 6.19	85.41 ± 5.45*	61.97 ± 6.12	86.03 ± 6.35*
t 值	1.174	4.245	1.233	4.005	0.595	3.702
P 值	0.243	0.000	0.221	0.000	0.553	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表5同。

表5 两组患儿治疗前后血清生物学指标比较($\bar{X} \pm s, n=52$)

组别	HCY($\mu\text{mol/L}$)		ICAM-1(ng/mL)		BDNF(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	34.29 $\pm$ 3.97	11.83 $\pm$ 2.09*	109.35 $\pm$ 9.72	68.93 $\pm$ 7.11*	17.61 $\pm$ 4.72	34.15 $\pm$ 5.58*
对照组	34.87 $\pm$ 4.12	14.91 $\pm$ 2.45*	108.41 $\pm$ 9.15	75.34 $\pm$ 7.45*	18.53 $\pm$ 4.86	31.02 $\pm$ 5.36*
t值	0.731	6.897	0.508	4.488	0.979	2.917
P值	0.466	0.000	0.613	0.000	0.330	0.004

表6 两组患儿不良反应发生情况比较[例(%), $n=52$]

组别	恶心呕吐	头痛	嗜睡	共济失调	合计
观察组	2(3.85)	2(3.85)	2(3.85)	2(3.85)	8(15.38)*
对照组	2(3.85)	1(1.92)	1(1.92)	1(1.92)	5(9.62)

注:与对照组比较, $\chi^2=0.791$,* $P=0.374>0.05$ 。

3 讨论

目前,对于小儿癫痫患儿的主要治疗手段包括药物治疗、手术治疗、康复治疗等,临床选择较多的是药物治疗及康复训练干预。康复训练干预措施由于安全性好、实施方便、患儿依从性好等特点已广泛应用于临床。其中,认知功能训练可针对癫痫患儿出现的意识障碍、精神异常、意识丧失等进行干预,主要借助计算机软件系统对患儿进行定向力、注意力、执行力、记忆力的训练,通过程序化的训练模块使干预标准化,重复性、可操作性强,可改善患儿认知功能,恢复患儿意识状态^[8]。

奥卡西平属卡马西平酮基衍生物,是一种强效的抗癫痫、抗惊厥药物,可通过阻滞电压敏感的钠通道,对患儿机体脑神经元过度兴奋的神经元细胞膜发挥稳定控制作用,有效抑制患儿脑部神经元的重复放电,减少突触冲动的传导,改善患儿脑内异常电波的发生^[9]。同时,奥卡西平还可增加患儿钾通道的传导性,并能调节高电压激活钙通道,改善患儿的惊厥症状^[10]。本研究结果显示,观察组患儿总有效率显著高于对照组,表明奥卡西平联合认知功能训练能进一步提高临床疗效。治疗第1,3,6个月,观察组患儿的癫痫发作频次均显著低于对照组,表明奥卡西平可明显缓冲癫痫发作频次;观察组患儿的MMSE,FIQ,QOLIE-AD-48评分均显著高于对照组,表明奥卡西平能改善患儿的认知功能、智力及生活质量。这与以往的研究结果^[11-12]一致。

癫痫的发生也会伴随体内某些生物学指标水平的改变,如HCY和ICAM-1水平的升高可能参与了癫痫的发生、发展过程,BDNF对神经元的活性与生长具有促进作用,当其水平升高对于患儿的脑神经元功能有保护作用^[13-14]。本研究结果显示,治疗后观察组患儿的HCY和ICAM-1水平均显著低于对照组,BDNF显著高于对照组,表明奥卡西平能改善患儿癫痫相关的血清生物学指标水平,也从分子生物学角度证实了奥卡西平治疗癫痫的有效性。

两组患儿不良反应发生情况比较,观察组较对照组未显著上升,提示治疗安全性良好。奥卡西平进入机体血液循环系统中是以一种无活性的前体形式存在,因此减少了药品不良反应的发生。

综上所述,奥卡西平联合认知功能训练治疗癫痫能进一步提高治疗效果,降低癫痫发作频次,提高患儿认知功能、智力水平、生活质量等各项评分,改善患儿HCY,ICAM-1,BDNF等血清生物学指标水平,且安全性好,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 李巧利,武祺宸,朱文涛,等. 癫痫的病因及其治疗的研究进展[J]. 中国血液流变学杂志,2017,27(2):237-240.
- [2] 涂雪松. 癫痫的流行病学研究[J]. 脑与神经疾病杂志,2017,25(8):522-528.
- [3] 沈珏,袁哲锋,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):1289-1292.
- [4] PERUCCA E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? [J]. Journal of Epilepsy Research, 2017, 7(2): 61-76.
- [5] 孙永瀛. 奥卡西平对原发性三叉神经痛的疗效及睡眠质量的改善作用[J]. 中国药业,2015,24(9):24-26.
- [6] 张颖颖,高慧,慕洁. 欧洲癫痫外科中心神经心理学评估现行标准[J]. 癫痫杂志,2019,5(1):63-75.
- [7] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南:癫痫病分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:189-191.
- [8] KANG SH, YUM MS, KIM EH, et al. Cognitive Function in Childhood Epilepsy: Importance of Attention Deficit Hyperactivity Disorder[J]. Journal of Clinical Neurology, 2015, 11(1):20-25.
- [9] 蔡小勇. 左乙拉西坦联合奥卡西平在小儿癫痫治疗中的效果分析[J]. 中国实用乡村医生杂志,2018,25(4):61-63.
- [10] 王加朋,梁彩艳. 丙戊酸钠、奥卡西平与左乙拉西坦分别治疗小儿癫痫的疗效及对认知功能的影响[J]. 药物评价研究, 2017,40(5):687-690.
- [11] MICOULAUDFRANCHI JA, BARTOLOMEI F, DUNCAN R, et al. Evaluating quality of life in epilepsy: The role of screening for adverse drug effects, depression, and anxiety[J]. Epilepsy & Behavior, 2017, 75(9):18-24.
- [12] 叶章海. 奥卡西平联合丙戊酸钠治疗对青年难治性部分性癫痫患者认知功能的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(21):128-130.
- [13] 高唯一,王源江,林康,等. 奥卡西平联合维生素B₁₂治疗高同型半胱氨酸老年癫痫患者的疗效观察[J]. 西部医学, 2018,30(6):122-125.
- [14] 苏绮璇,侯小兵. 左乙拉西坦对癫痫患者血清细胞因子及认知状态相关指标的影响[J]. 海南医学,2017,28(22):3648-3651.

(收稿日期:2019-12-09;修回日期:2020-03-07)