

中图分类号: R969.4; R512.6

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)22-0134-03

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.22.031



丙戊酸钠联合卡马西平治疗小儿癫痫临床观察*

吕海生, 蒋晓媛, 吕少剑

(广西壮族自治区玉林市第一人民医院, 广西 玉林 537099)

摘要:目的 探讨丙戊酸钠联合卡马西平治疗小儿癫痫的临床疗效。方法 选取医院2020年2月至2023年2月收治的癫痫患儿100例,随机分为对照组和观察组,各50例。两组患儿均予卡马西平片口服,观察组患儿加服丙戊酸钠片。两组患儿均持续治疗3个月。结果 观察组总有效率为86.00%,显著高于对照组的68.00%($P < 0.05$)。与治疗前比较,两组患儿治疗后的 α/β 波段脑电功率均显著升高, δ/θ 波段脑电功率均显著降低,认知功能(语言智商、操作智商、全量表智商)评分均显著升高,癫痫发作频率和棘波指数均显著降低($P < 0.05$);且观察组上述指标改善情况均显著优于对照组($P < 0.05$)。观察组各不良反应发生率与对照组无显著差异($P > 0.05$)。结论 丙戊酸钠联合卡马西平治疗小儿癫痫,能有效减轻患儿癫痫症状,减少发作次数,改善其认知功能与脑电波。

关键词: 小儿; 癫痫; 丙戊酸钠; 卡马西平; 临床疗效; 脑电图; 认知功能

Clinical Observation of Sodium Valproate Combined with Carbamazepine in the Treatment of Pediatric Epilepsy

LYU Haisheng, JIANG Xiaoyuan, LYU Shaojian

(Yulin First People's Hospital, Yulin, Guangxi, China 537099)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of sodium valproate combined with carbamazepine in the treatment of pediatric epilepsy. **Methods** A total of 100 children with epilepsy admitted to the hospital from February 2020 to February 2023 were selected and randomly divided into the control group and the observation group, with 50 cases in each group. The children in the two groups were given oral Carbamazepine Tablets, on this basis, the children in the observation group were given Sodium Valproate Tablets. Both groups received continuous treatment for three months. **Results** The total effective rate in the observation group was 86.00%, which was significantly higher than 68.00% in the control group ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the α/β band power significantly increased, the δ/θ band power significantly decreased, the cognitive function [verbal intelligence quotient (VIQ), performance intelligence quotient (PIQ), and full-scale intelligence quotient (FIQ)] score significantly increased, the epilepsy seizure frequency and spike-wave index (SWI) significantly decreased after treatment ($P < 0.05$). The above indexes in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the observation group and the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Sodium valproate combined with carbamazepine can effectively alleviate the symptoms of epilepsy in children, decrease the seizure frequency, improve the cognitive function and brainwave.

Key words: child; epilepsy; sodium valproate; carbamazepine; clinical efficacy; electroencephalogram; cognitive function

癫痫的发病机制尚不明晰,现有研究显示主要与神经细胞异常等密切相关^[1],可能也与遗传、大脑发育异常、感染等因素有关^[2],具有间歇性、反复性。临床以控制癫痫发作、改善生活质量为治疗原则,通常采取药物治疗^[3-4],常用药物包括卡马西平和丙戊酸钠,卡马西平通过抑制钠离子的快速内流及钙离子的缓慢外流来降低神经细胞的兴奋性,控制脑部的高频放电,从而减少癫痫的发作次数^[5]。丙戊酸钠可通过增强抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)的作用,减少神经兴奋性,从而抑制癫痫的发作^[6-7]。小儿癫痫是儿童期常见的神经系统疾病,通常表现为突然、不可控的大脑异常放电,导致短暂脑功能障碍^[8],可引发意识丧失、肢体抽搐、视觉或听觉幻觉等症状,对患儿的身心健康和日常

生活造成严重影响^[9-10],需合理治疗。为此,本研究中探讨了联合用药治疗小儿癫痫的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合小儿癫痫的诊断标准^[11];近期末服用抗癫痫药物;每个月癫痫发作 ≥ 1 次;无沟通障碍,依从性较好,能配合完成本次研究内容。本研究经医院医学伦理委员会批准(审查编号 YLSY-IRB-RP-2024001),患儿家属签署知情同意书。

排除标准:免疫系统疾病;严重心脑血管疾病;对本研究中拟用药物过敏或为过敏体质;进行性神经系统疾病;不能配合本研究。

*基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会科研课题[Z20201162]。

第一作者:吕海生,男,大学本科,副主任医师,研究方向为儿科神经系统疾病的诊治,(电子信箱)12483552@qq.com。

脱落/剔除标准:资料不完整;未完成治疗,影响疗效和安全性的判定;中途退出或转院。

病例选择与分组:选取医院2020年2月至2023年2月收治的癫痫患儿100例,随机分为对照组和观察组,各50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($n = 50$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 50$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	体质指数($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	病程($\bar{X} \pm s$,年)
对照组	26/24	8.03 ± 1.54	20.54 ± 1.27	1.31 ± 0.30
观察组	28/22	8.51 ± 1.60	21.06 ± 1.36	1.28 ± 0.29
χ^2/t 值	0.074	0.654	0.709	0.713
P 值	0.735	0.476	0.538	0.482

1.2 方法

两组患儿予卡马西平片(北京诺华制药有限公司,国药准字H11022278,规格为每片含0.1g)口服,初始剂量5mg/kg,每日1次,连续服用1周,后续剂量可根据患儿疾病程度调整至10mg/kg(单次最大剂量不超过20mg/kg)。观察组患儿加服丙戊酸钠片(陕西兴邦药业有限公司,国药准字H61021048,规格为每片0.1g),用药剂量20mg/kg,每日2次。两组患儿均持续治疗3个月。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前后使用脑电图仪测定患儿的 $\alpha/\beta/\delta/\theta$ 波段脑电功率。应用中国修订韦氏儿童智力量表^[12]评估治疗前后患儿的认知功能,主要包括操作智商、语言智商和全量表智商评分。统计患儿棘波指数及癫痫发作频率。

疗效判定^[13]:显效,癫痫发作减少>85%;有效,癫痫发作减少50%~85%;无效,癫痫发作减少<50%。总有效=显效+有效。

安全性:观察治疗期间患儿嗜睡、恶心、胃肠道痉挛、肝功能损害等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。且符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)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(%), $n = 50$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 50$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	20(40.00)	14(28.00)	16(32.00)	34(68.00)
观察组	28(56.00)	15(30.00)	7(14.00)	43(86.00)
χ^2 值				4.574
P 值				0.032

表3 两组患儿认知功能比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 50$)

Tab. 3 Comparison of cognitive function between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 50$)

组别	语言智商		操作智商		全量表智商	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	94.10 ± 2.79	96.42 ± 1.70 [#]	94.35 ± 2.83	96.39 ± 1.17 [#]	95.34 ± 1.92	98.21 ± 1.02 [#]
观察组	94.13 ± 2.82	98.50 ± 1.82 [#]	94.40 ± 2.79	98.35 ± 1.08 [#]	95.66 ± 1.83	99.37 ± 0.96 [#]
t 值	-0.053	-5.906	-0.089	-8.704	-0.853	5.858
P 值	0.957	0.000	0.929	0.000	0.396	0.000

注:与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$ 。表4、表5同。

Note: Compared with those before treatment, [#] $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 4 and Tab. 6).

表4 两组患儿棘波指数、癫痫发作频率比较($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

Tab. 4 Comparison of SWI and epilepsy seizure frequency between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

组别	棘波指数(%)		癫痫发作频率(次/月)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25.80 ± 4.57	16.32 ± 5.40 [#]	14.78 ± 4.63	6.65 ± 3.21 [#]
观察组	26.83 ± 4.78	13.73 ± 2.41 [#]	14.43 ± 4.71	5.20 ± 1.28 [#]
t 值	-1.101	3.097	0.375	2.967
P 值	0.273	0.003	0.709	0.004

表5 两组患儿不良反应发生情况比较[例(%), $n = 50$]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 50$]

组别	嗜睡	恶心	胃肠道痉挛	肝功能损害
对照组	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)
观察组	4(8.00)	2(4.00)	3(6.00)	3(6.00)
χ^2 值	1.895	0.344	1.042	1.042
P 值	0.169	0.558	0.307	0.307

表6 两组患儿脑电图指标比较($\bar{X} \pm s$,Hz, $n = 50$)

Tab. 6 Comparison of electroencephalogram - related indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, Hz, $n = 50$)

组别	α 波段		β 波段		δ 波段		θ 波段	
	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	26.13 ± 2.33	29.63 ± 1.12 [#]	11.60 ± 1.60	13.84 ± 2.21 [#]	19.98 ± 1.24	17.98 ± 1.56 [#]	21.60 ± 1.25	19.93 ± 1.20 [#]
观察组	26.08 ± 2.19	32.51 ± 1.14 [#]	11.49 ± 1.53	15.80 ± 2.04 [#]	19.97 ± 1.35	16.31 ± 1.44 [#]	21.79 ± 1.30	17.74 ± 1.12 [#]
t 值	0.111	-12.743	0.351	-4.608	0.039	5.562	-0.745	9.434
P 值	0.912	0.000	0.726	0.000	0.969	0.004	0.458	0.000

3 讨论

癫痫是儿童常见慢性疾病,发作时常表现出倒地、抽搐等症状^[14]。儿童期是脑功能发育的关键阶段,癫痫可能会对儿童的正常脑细胞造成损害,从而影响其神经功能及认知能力^[15],甚至威胁患儿生命^[16]。

本研究中,观察组患儿治疗后的 α/β 波段脑电功率较对照组高, δ/θ 波段脑电功率较对照组低。表明联合用药可促进患儿脑电图改善,与文献^[17]的结论一致。原因可能是卡马西平可抑制兴奋性神经递质释放,减轻细胞水肿,保护神经细胞,改善脑电图检测结果。卡马西平可促进神经冲动传导,与丙戊酸钠联用后延长了后者的半衰期,升高了血药浓度,从而可达到增强疗效、减少用药剂量的目的^[18]。

观察组患儿治疗后的认知功能评分高于对照组,表明联合用药能进一步改善癫痫患儿的认知功能,与文献^[19-20]结论一致。卡马西平单一治疗可能会对患者的中枢神经系统产生不良影响,而丙戊酸钠能抑制神经细胞钙离子和钠离子通透性,保障神经细胞内的能量代谢,进而改善患儿的认知功能^[21]。

本研究中,两组患儿治疗后的棘波指数、癫痫发作频率均降低,且观察组低于对照组,说明联合用药能明显改善癫痫症状。分析原因可能为卡马西平起效快,在较短时间内即能作用于病灶,抑制病灶部位异常放电,缓解症状^[22],丙戊酸钠可通过血脑屏障,加快GABA合成,调控使其在患儿体内的分解和代谢,从而阻断钙离子流通,降低神经细胞的兴奋性,并抑制病灶区域的异常放电。同时,两组患者各不良反应发生率无明显差异,表明联合用药不会明显增加不良反应。

综上所述,丙戊酸钠联合卡马西平治疗小儿癫痫,能有效减轻患儿癫痫症状,减少发作次数,改善其认知功能与脑电波。

参考文献

- [1] 王春霞,许飞. 拉考沙胺联合奥卡西平治疗癫痫临床评价[J]. 中国药业,2022,31(20):98-100.
- [2] 田海港,郭效东,王本瀚. 丙戊酸钠联用利培酮继发丙戊酸钠相关性高血氨脑病1例[J]. 中国临床神经外科杂志,2021,26(6):462.
- [3] 王冬. 左乙拉西坦单药治疗小儿癫痫的疗效及对患儿脑电图和血清胰岛素样生长因子-1、神经元特异性烯醇化酶水平的影响[J]. 实用医院临床杂志,2020,17(2):191-194.
- [4] CHO SJ, PARK E, BAKER A, et al. Post-traumatic epilepsy in zebrafish is drug-resistant and impairs cognitive function[J]. J Neurotrauma,2021,38(22):3174-3183.
- [5] 张成,渠蕊,李蕊,等. 托吡酯联合卡马西平治疗小儿癫痫临床效果及对脑电图参数、神经因子、安全性的影响[J]. 临床误诊误治,2022,35(9):35-38.
- [6] 任淑红,董畅,张小龙,等. 小儿癫痫丙戊酸钠血药浓度影

响因素分析[J]. 临床军医杂志,2021,49(9):1051-1052.

- [7] KIRMANI BF, SHAPIRO LA, SHETTY AK. Neurological and Neurodegenerative Disorders: Novel Concepts and Treatment[J]. Aging Dis,2021,12(4):950-953.
- [8] 金欣,李雅莉,吴松. 血清肌红蛋白、乳酸与小儿癫痫发作严重程度的关系及对认知功能损害的诊断效能研究[J]. 临床和实验医学杂志,2023,22(3):318-322.
- [9] 王麟奇,张倩影,李玮桓,等. 丙戊酸钠对比左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效及安全性的Meta分析[J]. 药物流行病学杂志,2023,32(3):305-312.
- [10] 柳敏,程颖,景素敬,等. DAT、DRD2及性激素水平与小儿癫痫的关系及其诊断共患注意缺陷多动障碍的价值分析[J]. 中国实验诊断学,2021,25(7):1053-1056.
- [11] 丁晶,汪昕. 癫痫诊疗指南解读[J]. 临床内科杂志,2016,33(2):142-144.
- [12] 龚耀先,蔡太生. 中国修订韦氏儿童智力量表[J]. 中国临床心理学杂志,1994,2(1):1-6.
- [13] 耿丽娟,王葆辉,张现娥,等. 小儿抗癫痫药联合丙戊酸钠治疗儿童原发性全身强直-阵挛发作型癫痫的临床研究及其对GFAP、S100 β 水平的影响[J]. 现代药物与临床,2021,36(5):995-999.
- [14] YU N, LIN XJ, DI Q. How to find candidate drug-targets for antiepileptogenic therapy[J]. Cun Neuropharmacol,2020,18(7):624-635.
- [15] 冯雪梅,翟所迪,张君莉. 左乙拉西坦治疗儿童癫痫的有效性、耐受性及对认知功能的影响[J]. 儿科药理学杂志,2023,29(10):62-65.
- [16] 陈慧泽,孟胜喜,霍清萍,等. 恒清V号方联合丙戊酸钠缓释片治疗癫痫的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(23):4346-4350.
- [17] 金丹,张良兵,刘李军,等. 丙戊酸钠联合卡马西平治疗难治性癫痫临床效果及对脑电图、抗谷氨酸脱羧酶抗体、抗核抗体影响[J]. 临床军医杂志,2023,51(7):757-759.
- [18] 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.
- [19] 曹志,薛韬,赵世刚,等. 卡马西平与丙戊酸钠对儿童癫痫部分性发作脑电图的临床对照研究[J]. 现代生物医学进展,2021,21(2):338-341.
- [20] 宋宇靖,赵旭阳,陈倩,等. 应用蛋白质组学方法评估抗癫痫药物卡马西平对颞叶癫痫患者脑组织蛋白质组的影响[J]. 中国药理学杂志,2020,29(1):13-28.
- [21] 饶欣,林玮玮,曾大勇,等. 丙戊酸单药或联合用药治疗儿童癫痫的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(10):1212-1215.
- [22] MARSON A, BURNSIDE G, APPLETON R, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial[J]. Lancet,2021,397(10282):1375-1386.

(收稿日期:2024-02-23;修回日期:2024-05-29)