

· 论 著 ·

托吡酯联合薄芝糖肽治疗癫痫 40 例疗效观察

赵雪晴, 赵聪敏[△], 石小梅, 吴至凤, 何周梅
(第三军医大学新桥医院儿科, 重庆 400037)

摘要:目的 探讨托吡酯与薄芝糖肽联合用药对癫痫患儿临床疗效、脑电图、体质量及认知功能的影响。方法 将 2007 年 12 月至 2009 年 12 月该科收治的 75 例癫痫患儿随机分为两组:托吡酯+薄芝糖肽联合治疗组(治疗组)与托吡酯单药对照组(对照组)。治疗 6 个月后将两组临床发作、脑电图指标、体质量及智力评估分值进行对照的开放性研究。结果 治疗组 40 例患儿总有效率为 87.5%, 脑电图改善率为 80.0%; 对照组 35 例患儿总有效率为 82.9%, 脑电图改善率为 71.4%, 两组临床改善及脑电图指标比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。两组盖塞尔发育量表(Gesell Developmental Scales)分值在用药 6 个月后较用药前均有下降, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组中 2~3 月龄、5~6 月龄、11~12 月龄患儿的体质量增长与对照组差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 (1)托吡酯联合薄芝糖肽治疗癫痫患儿疗效肯定, 但与托吡酯单药疗效比较, 差异无统计学意义; (2)两药合用对小年龄组患儿的体质量增长具有积极的促进作用, 可能有助于减轻托吡酯单药对患儿体质量抑制的不良影响; (3)托吡酯联用薄芝糖肽与托吡酯单药治疗 6 个月对癫痫患儿认知能力无明显影响。

关键词: 癫痫; 托吡酯; 薄芝糖肽

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.21.022

中图分类号: R742.1; R971.6

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)21-2906-02

Observation on clinical therapeutic efficacy of 40 epilepsy children treated with topiramate combined ganoderma's glycopeptides

ZHAO Xue-qing, ZHAO Cong-min[△], SHI Xiao-mei, et al.

(Department of Pediatrics, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical therapeutic efficacy of using topiramate combined ganoderma's glycopeptides, and the influence to EEG, patients' weight and cognitive competence, etc. **Methods** Using topiramate combined ganoderma's glycopeptides to treat epilepsy children whose age arranged 2-25 months, all 40 patients were diagnosed as epilepsy (EP) by the first time. Then, to observe the change of seizure frequency, EEG, weight and mental development scale scores (Gesell) after 6 months. **Results** The total effectiveness of topiramate combined ganoderma's glycopeptides was 87.5%. 80.0% EEG was improved. The total effectiveness of topiramate was 82.9%, and 71.4% EEG was improved. And Change in all mental development scale scores (Gesell) of both 2 groups were no significant differences ($P>0.05$). **Conclusion** (1) Topiramate combined ganoderma's glycopeptides is effective in treatment of EP; (2) Using ganoderma's glycopeptides may be valuable for younger children; (3) There is no obvious influence to EP children's cognitive competence.

Key words: epilepsy (EP); topiramate; ganoderma's glycopeptides

本文在使用托吡酯治疗癫痫儿童的同时, 加用了薄芝糖肽针剂, 后者是一种生物活性多糖, 具有抗氧化和抗自由基损伤的作用, 能增强机体免疫能力、促进免疫细胞中 DNA 的合成及细胞增殖等^[1], 常被临床应用于免疫调节、抗病毒、抗肿瘤、抗过敏及防治感染等治疗。通过观察二者联用抗癫痫的疗效和对脑电图、体质量、智力评估的影响, 旨在为小年龄段的癫痫患儿的早期治疗寻找一条有效并更少不良影响的治疗方法。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 纳入标准 癫痫儿童来源于 2007 年 12 月至 2009 年 12 月在本科就诊并根据临床表现、病史及脑电图首次诊断为癫痫的 2~25 个月患儿 75 例。其中男 45 例, 女 30 例; 全身性发作 38 例, 部分性发作 31 例, 婴儿痉挛症 6 例。

1.1.2 排除标准 经 CT 或 MRI 确诊有颅内占位病变、血管畸形及其他神经进行性病变者; 确诊为高热惊厥、屏气发作等非癫痫性发作的患儿。

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组 服用托吡酯(妥泰, 西安杨森制药)起始剂量为 $0.5\sim 1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 每周增加 $0.5\sim 1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 4 周内增加至目标剂量 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 或有效量。增

量后维持有效量。

1.2.2 治疗组 服用托吡酯剂量同上。添加薄芝糖肽注射液(北京赛生药业) 2 mL/d , 肌肉注射, 每天 1 次, $10\sim 15\text{ d}$ 为 1 个疗程。每隔 2~3 个月重复 1 个疗程, 共计 3 个疗程。

1.3 疗效评定指标

1.3.1 临床症状评定标准 控制: 发作消失; 显效: 发作频率减少大于或等于 75%; 有效: 发作频率减少 50%~75%; 无效: 发作频率减少小于 50%, 或发作次数增加, 发作程度加重, 时间延长。总有效率 = 控制率 + 显效率 + 有效率。

1.3.2 脑电图变化指标 (1) 控制: 背景正常、痫样放电消失; (2) 较前好转: 背景好转、痫样放电减少大于或等于 50%; (3) 无明显变化: 背景异常、痫样放电减少小于 50%。

1.3.3 智力评估指标 入组当天及入组后第 6 个月末各做 1 次盖塞尔发育量表(Gesell Developmental Scales)。

1.3.4 体质量变化指标 入组当天及入组后的第 3、6 个月末各检测 1 次体质量。测量时除去鞋帽、尿不湿、外衣, 用电子台秤, 以千克为单位, 连续测 2 次, 取平均值。体质量增长值为治疗 3 个月及 6 个月后体质量分别减去治疗前体质量所得。

1.4 统计学方法 数据采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学处理, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验, $P<0.05$

△ 通讯作者, 电话: (023)68755602; E-mail: zhao_54@163.com.

为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况 治疗组 40 例中男 23 例,女 17 例。对照组 35 例中男 22 例,女 13 例。两组患儿在年龄、家族史、癫痫类型及病情等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 临床症状及脑电图变化 治疗组 40 例总有效率为 87.5%;对照组 35 例总有效率为 82.9%。两组临床症状改善和脑电图指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿临床疗效及脑电图的比较

组别	n	临床症状指标				脑电图指标		
		控制	显效	有效	无效	完全正常	较前好转	无明显变化
治疗组	40	16	13	6	5	2	30	8
对照组	35	14	10	5	6	1	24	10

2.3 智力评估变化 治疗组和对照组共 75 例患儿治疗 6 个月前后均使用盖塞尔发育量表评估,各项能区差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.4 体质量变化 治疗组 2~3 月龄段患儿经治疗 3 个月及 6 个月后的体质量值与对照组比较差异有统计学意义,治疗 6 个月期间的体重增长幅度与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组 5~6 月龄段患儿经治疗 3 个月后的体质量值与对照组比较差异有统计学意义,治疗 3 个月及 6 个月期间的体质量增长幅度与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组 11~12 月龄患儿治疗 3 个月期间的体重增长幅度与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 治疗 6 个月前后智力评估分值比较($\bar{x}\pm s$)

项目	组别	治疗前	治疗 6 个月后
动作能	治疗组	80.23±28.12	80.00±27.16
	对照组	80.34±30.69	80.05±29.43
应物能	治疗组	78.25±27.64	77.85±27.56
	对照组	79.31±27.40	79.05±26.10
语言能	治疗组	73.38±30.56	71.98±29.85
	对照组	72.83±31.04	69.72±30.72
应人能	治疗组	77.71±28.21	76.50±26.75
	对照组	78.67±26.18	75.60±27.14

表 3 治疗 3、6 个月前后体质量比较($\bar{x}\pm s$,kg)

年龄(月)	组别	n	体质量			体质量增长	
			治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗 3 个月期间	治疗 6 个月期间
2~3 月龄	治疗组	10	5.47±0.38	8.01±0.13*	9.08±0.15*	2.54±0.43	3.61±0.36*
	对照组	7	5.33±0.23	7.61±0.37	7.97±0.33	2.29±0.53	2.64±0.48
5~6 月龄	治疗组	10	7.78±0.32	8.89±0.20*	9.60±0.32	1.11±0.27*	1.81±0.31*
	对照组	8	7.80±0.34	8.50±0.40	9.30±0.33	0.70±0.26	1.50±0.25
11~12 月龄	治疗组	10	9.01±0.71	9.98±0.59	10.6±0.41	0.97±0.32*	1.68±0.71
	对照组	10	9.01±0.71	9.67±0.58	10.55±0.40	0.66±0.33	1.54±0.56
24~25 月龄	治疗组	10	11.45±0.75	12.55±0.47	13.32±0.38	1.10±0.84	1.87±0.75
	对照组	10	11.50±0.77	12.12±0.54	13.01±0.42	0.67±0.47	1.56±0.73

*:治疗组与对照组比较, $P<0.05$ 。

3 讨 论

我国 2001 年发布的癫痫患病率为 7‰,儿童癫痫(不含热性惊厥)患病率为 3.45‰^[1]。癫痫对脑发育期的儿童具有严重的危害。发作频率越高,持续时间越长、病史越长、临床表现越复杂、心理素质越差等预后越差。儿童癫痫可能引起睡眠障碍、智力低下、运动障碍、生长发育迟缓、精神行为问题等,重者可危及生命。

本研究使用的薄芝糖肽注射液提取自灵芝属薄树芝菌丝体,由多糖、多肽组成。该药具有免疫调节作用,主要通过促使免疫细胞中的 DNA 合成及细胞增殖,促进免疫细胞产生和释放 γ 干扰素、白介素 2 和白介素 6,增强机体免疫功能^[2]。张丽和黎霞^[3]经实验证实,灵芝对大鼠脑缺血再灌注损伤有抗氧化及抑制脑组织内 NO 活性的作用,从而有保护脑损伤的功能。杨红梅等^[4]报道,灵芝多糖肽可通过提高 Alzheimer Disease(AD)大鼠海马抗氧化酶活性,降低膜脂质过氧化作用,保护神经元膜性结构及线粒体和突触的结构和功能,达到改善 AD 大鼠记忆功能的作用。程进军等^[5]证实,服用高剂量灵芝孢子后,可以阻断 NOS 抑制剂对妊娠大鼠的胎鼠及其生后仔鼠海马组织结构上的损害作用,恢复其生后幼鼠的空间学习记忆和运动能力。作为灵芝属薄树芝的提取物,经实验证明薄芝糖肽除具有免疫调节作用外,还具备抗肿瘤、抗炎、抗衰老、调节心血管系统活性、护肝解毒、降血糖、镇静等良好功效^[1]。

托吡酯是近年广泛应用的一种新型广谱抗癫痫药物。但随着大量临床应用,其不良反应如导致患儿厌食、体质量减

轻^[6],认知功能损害^[7]也日益引起关注。周田和张莉^[8]研究发现,癫痫患儿在使用托吡酯治疗后,对婴幼儿体质量增长有明显的抑制作用,特别是在开始使用的前 3 个月内,且年龄越小,影响越明显。另外,目前研究表明,癫痫及抗癫痫药物本身均可对患者认知功能造成影响^[9-10],罗华和徐大雄^[11]研究发现,癫痫患者在用药前即存在认知功能障碍,患者的认知功能障碍在托吡酯加量过程中进一步加重,而加量持续时间及剂量大小与托吡酯引起的认知功能障碍严重程度无明显相关。

本研究在使用托吡酯治疗癫痫的同时,添加了薄芝糖肽联合作用于癫痫患儿,结果显示,治疗组总有效率为 87.5%,其中 80.0% 患儿的脑电图得到改善;而对照组总有效率为 82.9%,其中 71.4% 患儿的脑电图得到改善。治疗组有效率高于对照组,但两组治疗癫痫的临床疗效和脑电图指标差异并无统计学意义,可能与例数较少有关,还需在今后的实验中进一步研究。两组患儿用药 6 月后智力评估各能区分值均略有下降,以对照组的语言能分值下降稍明显,然而评估分值并无统计学差异。原因可能由于儿童语言发育的关键期主要在 2~5 岁,而本研究所选择的患儿年龄均小于 2 岁,其语言能力可能并未充分表现出来,故两组对患儿语言能力分值的影响差异并不明显。尽管两组患儿在治疗期间体质量均持续增长,但是薄芝糖肽的添加使用较单用托吡酯时对于促进癫痫患儿体质量增长具有更显著的作用,并且年龄越小的患儿在添加薄芝糖肽后体质量增长更明显,同时薄芝糖肽的添加治疗尚未在患儿身上出现明显不良反应。(下转第 2910 页)

实行神经发育支持模式的早产儿在早期可能形成睡眠节律有关,但还需进一步大样本研究。

本项目研究显示,在 NICU 中,对早产儿实行神经发育支持治疗可使住院期间的体质量、头围及身长增加,此与 Symington 和 Pinelli^[9]的结论一致。作者跟踪观察了纠正年龄 4 月龄患儿,观察组在体质量、头围及身长显著高于对照组,这一现象是值得研究的。可能的机制包括:(1)实施神经发育支持的患儿,睡眠时间长使其生长激素分泌多,有利于体格增长;曾有作者证实用生长激素治疗出生时小于胎龄的矮小儿童,可使其身高、头围指标追赶到正常^[10]。(2)非营养性吸吮及早期实施触觉刺激通过口腔的感觉神经纤维兴奋,刺激 G 细胞释放胃泌素、胰岛素、胃动素,改变胃肠调节肽的水平,有利于胃肠道发育、成熟,有助于胃肠道的排空,触觉刺激可兴奋迷走神经,促进胃泌素和胰岛素等的分泌,有助于胃肠道的排空,使奶量增加;改善早产儿营养状态,增加体质量。(3)合理的声音环境可避免突发的噪声使患儿哭闹,导致患儿溢奶,吸吮力减弱,从而影响患儿的能量摄入,同时可使早产患儿紧张行为减少,减少激惹和减少能量消耗^[11-12]。

总之,早产儿的神经发育支持模式治疗是以患儿和家长为中心,它需要所有的工作人员和家庭成员协作参与,旨在通过减少医疗环境因素对神经心理发育的影响,改善睡眠质量,促进早产儿生长发育,值得在临床中提倡。

参考文献:

- [1] Als H, Duffy FH, McAnulty GB, et al. Early experience alters brain function and structure[J]. *Pediatrics*, 2004, 113(4):846.
- [2] Clohety JP, Stark AR. Developmental Supportive Care. *Manual of Neonatal Care* [M]. Lippincott Williams & Wilkins, 2003:1512.
- [3] Aucott S, Donohue PK, Atkins E, et al. Neurodevelopmental care in the NICU[J]. *Ment Retard Dev Disabil*

ResRev, 2002, 8(4):298.

- [4] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002.
- [5] Lehtonen L, Martin RJ. Ontogeny of sleep and awake states in relation to breathing in preterm infants[J]. *Semin Neonatol*, 2004, 9(3):229.
- [6] Harrison L, Olivet L, Cunningham K. Effects of gentle human touch on preterm infants pilot study results[J]. *Neonatal Netw*, 1996, 15(2):35242.
- [7] Ludington H, Johnson MW, Morgan KA, et al. Neurophysiologic assessment of neonatal sleep organization: preliminary results of a randomized, controlled trial of skin contact with preterm infants [J]. *Pediatrics*, 2006, 117(5):e909.
- [8] Bhat RY, Hannam SA, Pressler RA, et al. Effect of prone and supine position on sleep, apneas, and arousal in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(1):101.
- [9] Symington A, Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, (4):CD001814.
- [10] Arends N, Hokken K. Head circumference and body proportions before and during growth hormone treatment in short children who were born small for gestational age [J]. *Pediatrics*, 2004, 114(3):683.
- [11] 林名勤,江少花,邓见玲,等. 非营养性吸吮对早产儿血清胰岛素和胃泌素的影响[J]. *中国新生儿科杂志*, 2006, 21(1):86.
- [12] 周传鸾. 实施发展性照顾对早产儿体质量的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2005, 20(2):215.

(收稿日期:2010-05-25)

(上接第 2907 页)

综上所述,托吡酯联合薄芝糖肽应用于癫痫患儿,控制癫痫效果显著,并可能有助于克服单用托吡酯引起的厌食等所致体质量减轻等不良反应,为医者在临床治疗中更好控制幼年癫痫患者病情并减轻不良反应提供了新的思路。然而是否有助于提高癫痫患儿的生存质量并改善预后还需做进一步的研究。

参考文献:

- [1] 孙仁山,陈晓红,李文维,等. 薄芝糖肽的临床应用[J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(8):2101.
- [2] 廖红群,邱伟,谢彬,等. 薄芝糖肽治疗儿童反复呼吸道感染的临床观察[J]. *当代医学*, 2008, 9(148):143.
- [3] 张丽,黎霞. 雪灵芝对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *四川师范大学学报:自然科学版*, 2007, 5(30):397.
- [4] 杨红梅,王黎,陈结,等. 灵芝多糖肽对 Alzheimer 样大鼠海马超微结构和抗氧化能力的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(18):2351.
- [5] 程进军,曾园山,张惠君,等. 灵芝孢子对妊娠高血压致胎鼠及幼鼠海马 NOS 表达和学习记忆功能异常的干预作

用[J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2006, 27(38):76.

- [6] Ritter F, Glauser TA, Elterman RD, et al. Effectiveness tolerability, and safety of topiramate in childhood with partial-onset seizures[J]. *Epilepsia*, 2000, 41(Suppl 1):S82.
- [7] Lee HW, Jung DK, Such CK, et al. Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: A 1-year follow-up[J]. *Epilepsy Behav*, 2006, 8(4):736.
- [8] 周田,张莉. 托吡酯对癫痫患儿生长发育影响的观察[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(3):308.
- [9] 唐铁钰,张新江,符长标,等. 癫痫患儿的生活质量及其影响因素[J]. *海南医学*, 2008, 19(2):54.
- [10] Brunbeck L, Saberts A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a comparative review of newer versus older agents[J]. *Drugs*, 2002, 62(4):593.
- [11] 罗华,徐大雄. 托吡酯对癫痫患者认知功能影响的研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2008, 16(8):18.

(收稿日期:2010-05-25)