

托吡酯与左乙拉西坦治疗婴儿痉挛症的临床疗效*

盛志强, 满宜刚, 袁嫣然

(济宁市第一人民医院儿童康复科, 山东济宁 272011)

[摘要] **目的** 探讨托吡酯(TPM)与左乙拉西坦(LEV)联合丙戊酸钠(VPA)治疗婴儿痉挛症(IS)的临床疗效,为优化药物治疗提供临床依据。**方法** 选择本院 2011 年 8 月至 2014 年 6 月的 IS 患儿 38 例,按随机数字表法分为 TPM 组(VPA 联合 TPM 治疗)和 LEV 组(VPA 联合 LEV 治疗),每组 19 例,观察两组患儿痉挛发作次数、不良反应,并用 Gesell 发育量表评估发育商(DQ)值。**结果** 3 个月后,TPM 组控制痉挛发作的总有效率为 84.21%,LEV 组为 78.95%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。TPM 组患儿共 5 例出现轻度不良反应,LEV 组 4 例出现轻度不良反应。TPM 组 DQ 值与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);LEV 组患儿的 DQ 值较治疗前明显提高,差异有统计学意义($P<0.05$),与 TPM 组治疗后比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** TPM 与 LEV 治疗 IS 对控制痉挛发作疗效相同,但 LEV 治疗能明显提高 IS 患儿的智能发育,总体疗效优于 TPM。

[关键词] 托吡酯;左乙拉西坦;婴儿痉挛症;Gesell;发育商

[中图分类号] R748 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)05-0634-02

Clinical efficacy of topiramate and levetiracetam in treatment of infantile spasms*

Sheng Zhiqiang, Man Yigang, Yuan Yanran

(Department of Children Rehabilitation, Jining Municipal First People's Hospital, Jining, Shandong 272011, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effects of topiramate(TPM) or levetiracetam(LEV) combined with sodium valproate in the treatment of infantile spasms(IS) to provide the clinical basis for optimizing the medication therapy. **Methods** 38 children patients with IS diagnosed in our hospital from August 2011 to June 2014 were selected and divided into the TPM group (VPA combined with TPM) and the LEV group(VPA combined with LEV) according to the random number table method, 19 cases in each group. The frequency of spasm onset and adverse reactions were observed in the two groups and the development quotient(DQ) was evaluated by using the Gesell development scale. **Results** After 3 months, the total effective rate of the TPM group for controlling the spasm onset was 84.21% and which in the LEV group was 78.95%, there was no statistically significant difference between the two groups($P>0.05$). 5 cases in the TPM group and 4 cases in the LEV group appeared mild adverse reactions. The DQ value in the TPM group had no statistically significant differences between before and after treatment($P>0.05$), while the DQ value after treatment in the LEV group was significantly increased, which had the statistically significant difference between before and after treatment in the LEV group and between the two groups after treatment($P<0.05$). **Conclusion** TPM and LEV have the same effect in controlling spasm onset. But LEV can significantly enhance the intelligence development of children with IS and superior to TPM in the total effect.

[Key words] topiramate; levetiracetam; infantile spasms; Gesell; development quotient

婴儿痉挛症(infantile spasms, IS),又称 West 综合征,是儿童难治性癫痫中最常见的一种癫痫综合征。有研究证实,托吡酯(TPM)和左乙拉西坦(LEV)治疗 IS 具有良好的临床疗效^[1-2],本文主要对 TPM 和 LEV 添加治疗 IS 的综合效果及安全性进行对比,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 8 月至 2014 年 6 月本院就诊的 IS 患儿 38 例,诊断参照 2005 年国际抗癫痫联盟和国际抗癫痫局对癫痫及癫痫发作新定义^[3]。入选标准:(1)婴幼儿期起病;(2)频繁、典型的痉挛样发作;(3)脑电图高峰失律改变;(4)均为新诊断病例,就诊前未接受任何抗癫痫药;(5)监护人签字同意。排除标准:(1)短时间内有生命危险及严重后果者;(2)不能依从者;(3)家属拒绝应用该药物者。38 例患儿中男 22 例,女 16 例;年龄 3~16 个月,平均(8.31±3.95)个月;平均发病

年龄(7.54±3.68)个月;发作类型均为痉挛样发作,日平均发作频率(40.00±28.00)次;MRI 或 CT 检查有 28 例异常,无阳性发现者 10 例。将符合条件的人组患儿按随机数字表法分为 TPM 组和 LEV 组,每组 19 例,两组患儿在年龄、性别、发病至治疗时间、痉挛发作次数和辅助检查等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 TPM 组给予丙戊酸钠(VPA,商品名:德巴金,杭州赛诺菲安万特民生制药,规格:300 mL/12 g)联合 TPM(商品名:妥泰,西安杨森制药有限公司生产,规格:每片 25 mg)治疗,起始剂量 0.50~1.00 mg·kg⁻¹·d⁻¹,每周增加 0.50~1.00 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分 2 次口服,维持量 2.00~6.00 mg·kg⁻¹·d⁻¹。LEV 组给予 VPA 联合 LEV(商品名:开蒲兰,比利时优时比制药有限公司生产,规格每片 0.25 g)治疗,

* 基金项目:山东省济宁市科技局项目(2013jnwk127)。 作者简介:盛志强(1983-),医师,硕士研究生,主要从事小儿神经与康复研究。

起始剂量 8.33~23.80 mg·kg⁻¹·d⁻¹,每周增加上述剂量 1 次,分 2 次服用,维持量为 20.00~50.00 mg·kg⁻¹·d⁻¹。VPA 剂量 15.00~40.00 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分 2 次口服,两组患儿均一样。

1.2.2 效果评定 (1)临床疗效评价:完全控制为痉挛样发作完全缓解;显效为发作频率减少大于或等于 75%;有效为发作频率减少大于或等于 50%;无效为发作频率减少小于 50%。总有效率指完全控制、显效、有效的病例数占总例数的百分比。

(2)智能发育评价:采用 Gesell 婴幼儿发育检查量表^[4]测定发育商(development quotient,DQ),由专职人员经培训合格者完成。(3)安全性评价:所有患儿治疗开始时检查血、尿常规、肝、肾功能、体质量等。3 个月后复查,3 种评价均采用盲法原则。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 软件进行统计分析。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前、后以比较采用自身配对 *t* 检验,组间两两比较采用两独立样本 *t* 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患儿临床疗效比较 治疗 3 个月后,TPM 组的完全控制率为 26.32%(5/19),LEV 组为 21.05%(4/19),两组比较差异无统计学意义($\chi^2=1.46,P=0.703$);TPM 组总有效率为 84.21%(16/19),LEV 组为 78.95%(15/19),两组比较差异无统计学意义($\chi^2=1.75,P=0.676$),见表 1。

表 1 两组患儿临床疗效比较[n(%),n=19]

组别	完全控制	显效	有效	无效	总有效
TPM 组	5(26.32)	6(31.58)	5(26.32)	3(15.79)	16(84.21)
LEV 组	4(21.05)	8(42.11)	3(15.79)	4(21.05)	15(78.95)

2.2 两组患儿 DQ 值比较 两组患儿治疗 3 个月后,TPM 组 DQ 值与治疗前比较,差异无统计学意义(*t*=0.221,*P*=0.827);LEV 组患儿的 DQ 值较治疗前明显提高(*t*=2.135,*P*=0.047),与 TPM 组治疗后比较,差异有统计学意义(*t*=2.136,*P*=0.040),见表 2。

表 2 两组患儿 DQ 值比较($\bar{x} \pm s,n=19$,分)

组别	治疗前	治疗 3 个月后
TPM 组	67.32±7.61	67.84±7.22
LEV 组	68.24±6.57	73.05±7.81
<i>t</i>	0.397	2.136
<i>P</i>	0.694	0.040

2.3 两组患儿不良反应比较 TPM 组中 5 例患儿出现不良反应,表现为食欲缺乏、体质量减轻、嗜睡、倦困等,以上不良反应随治疗时间延长自行消失。LEV 组中有 4 例患儿出现不良反应,表现为恶心、食欲缺乏、烦躁等,以上症状轻微,随着用药时间延长,症状逐渐好转。两组患儿无因不良反应停药,均未见血、尿常规,肝、肾功能等异常。

3 讨 论

IS 是一种严重的癫痫性脑病,不但痉挛样发作难以控制,而且严重影响患儿的智能发育^[5]。研究证明,联合用药治疗 IS 的有效率明显高于单药治疗^[6],多数 IS 通过合理用药,可以控制患儿的临床发作,但是智能发育恢复正常的患儿为

7.70%~16.00%,而严重智能缺陷发生率为 50.00%^[7]。近年来随着新型有效抗癫痫药物的临床应用,IS 临床发作控制率逐渐升高,但有学者发现,部分痉挛控制者中智能发育并未得到平行的改善,IS 患儿的智能损害仍将会持续^[8],所以对于 IS 患儿智能发育的评估也是检测治疗方案的标准之一。

VPA 是目前最常用的新型广谱抗癫痫药,其作用机制与增加脑内 γ -氨基丁酸(GABA)水平有关,改善脑神经 GABA 传递功能,抑制 GABA 能神经元对 GABA 的再吸收,增加突触间 GABA 的浓度^[9];此外,VPA 还抑制 Na⁺ 通道,减弱 T 型 Ca²⁺ 电流,从而降低神经元兴奋性。目前 VPA 为大多数儿童癫痫类型的首选用药^[10]。

TPM 作为新型的抗癫痫药物,其作用机制主要是^[11]:(1)可抑制电压依赖的 Na⁺ 通道,影响动作电位的产生,从而干扰神经元反复性和持续性的放电;(2)激活 γ -氨基丁酸(GABA)受体,增加 GABA 的浓度,并保护其不被苯二氮卓类拮抗药所影响;(3)阻滞海人藻酸亚型谷氨酸受体,减少动作电位数量,缩短神经元放电时间;(4)在 Ca²⁺ 通路中促使非 L 型电压门控通路产生电流,并抑制 L 型电压门控通路产生电流,从而治疗癫痫。由于其具有吸收迅速、蛋白结合率低及生物利用率高等优点,且与其他抗癫痫药物联合使用时相互影响小,在临床上已被广泛用于儿童及成人。本研究中,TPM 组总有效率为 84.21%,与报道的总有效率为 78%~90%相似^[12]。不良反应与 LEV 组比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),说明该药安全性较好。但其对 IS 患儿的智能发育并无明显改善作用,(1)可能因为用药时间短,IS 患儿的智能发育恢复较慢;(2)患儿的痉挛发作虽得到了一定控制,但 TPM 本身对认知的影响进一步损害了患儿的智能发育^[13]。

LEV 属于吡咯酮衍生物,与传统抗癫痫药作用机制不同,其对 Na⁺ 通道或 T 型 Ca²⁺ 无影响,不与兴奋性或抑制性神经递质受体结合,也不影响 GABA 转氨酶或谷氨酸脱羧酶活性或第二信使系统,而是通过与中枢神经的突触囊泡蛋白 SV2A 结合,从而调控突触囊泡内的神经递质释放,阻止神经元间的神经传导而发挥抗癫痫作用^[14]。LEV 具有起效快、生物利用率高、蛋白结合率低、不经肝脏代谢、不参与血浆内电解质平衡、无明显药物相互作用,不影响卡马西平、丙戊酸、苯巴比妥、苯妥英钠、拉莫三嗪和加巴喷丁等血药浓度等优点^[15]。

TPM 组总有效率为 84.21%,LEV 为 78.95%,两组比较差异无统计学意义(*P*>0.05),亦未见严重不良反应及实验室结果的异常变化,但 LEV 组患儿在治疗 3 月后的智能发育,与治疗前和 TPM 组相比都有较明显的改善,考虑与其作用机制有关。

综上所述,LEV 与 TPM 联合 VPA 治疗对控制 IS 患儿的痉挛发作及安全性等同,但 LEV 能明显改善 IS 患儿的智能发育,表明 LEV 联合 VPA 的治疗效果优于 TPM 联合 VPA。由于本研究样本量少,且观察时间较短,远期疗效及安全性尚不能确定,仍需进一步研究。

参考文献

[1] 杨广飞.托吡酯联合丙戊酸钠治疗婴儿痉挛症的临床观察[J].中国基层医药,2011,18(12):1645-1646.
 [2] 甘川,黄志.左乙拉西坦治疗婴儿癫痫疗效及安全性初探[J].重庆医学,2014,43(30):4019-4021.(下转第 638 页)

著正相关,说明 Tfh 细胞是 SLE 疾病出现活动性的重要因素之一。另外,分析 Tfh 细胞比例与血清总抗体水平及自身抗体 ANA 滴度及抗 ds-DNA 水平的相关性,发现 Tfh 细胞与这些抗体水平均呈正相关,说明 Tfh 细胞是诱导自身抗体产生及总抗体水平升高的重要机制之一。

总之,本文通过检测 SLE 患者外周血的 Tfh 细胞比例,并分析其与疾病活动度及自身抗体水平的相关性,揭示 Tfh 细胞通过介导自身抗体的过量产生诱发 SLE 疾病活动度升高,为针对 Tfh 细胞的免疫治疗提供理论依据。

参考文献

- [1] 许小玲,俞焯华,李忆农. 系统性红斑狼疮中 B 细胞活化因子、干扰素 α 的表达及临床意义[J]. 临床荟萃, 2013, 28(5):522-524.
- [2] 辛宁,张勇,沈霞. 滤泡辅助性 T 细胞与自身免疫性疾病的研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2014, 35(4):20-24.
- [3] 赵令,马宁,刘涛,等. 系统性红斑狼疮患者外周血辅助性 T 细胞亚型和细胞因子的检测及其临床意义[J]. 吉林大学学报:医学版, 2014, 40(2):399-403.
- [4] Linterman MA, Rigby RJ, Wong RK, et al. Follicular helper T cells are required for systemic autoimmunity[J]. J Exp Med, 2009, 206(3):561-576.
- [5] Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(9):1725.
- [6] 周丽萍,陈华波,宋卫青. 多项目联合检测在系统性红斑狼疮患者病情监测中的应用研究[C]//中华医学会第七次全国检验医学学术会议资料汇编, 2008.
- [7] Schmitt N, Ueno H. Blood Tfh cells come with colors[J]. Immunity, 2013, 39(4):629-630.
- [8] Choi YS, Eto D, Yang JA, et al. STAT1 is required for IL-6 mediated Bcl6 induction for early Tfh differentiation [J]. J Immunol, 2013, 190(3):3049-3053.
- [9] Li Q, Liu Z, Dang E, et al. Follicular helper T cells (Tfh) and IL-21 involvement in the pathogenesis of bullous pemphigoid[J]. PLoS One, 2013, 8(7):57.
- [10] 王瑜,王波,梁松,等. ICOSL 敲基因小鼠日本血吸虫病模型的免疫应答及其免疫病理(英文)[J]. 中国人兽共患病学报, 2012, 28(8):769-775.
- [11] 张春梅,张圆,张赞,等. 人滤泡辅助性 T 细胞 (Tfh) 上 CD226 分子的表达格局[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(8):925-926.
- [12] 谭潇,张晶,田伟. 滤泡辅助性 T 细胞及其与自身免疫性疾病关系的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(3):324-328.
- [13] 董大群,王忠永,李海英,等. 系统性红斑狼疮患者外周血滤泡辅助性 T 细胞水平的检测[J]. 中国皮肤性病杂志, 2014, 28(10):1007-1011.
- [14] 尤海燕,马红,焦志军,等. 外周血滤泡辅助性 T 细胞百分率的变化与系统性红斑狼疮疾病相关性的初步研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(6):396-399.
- [15] 金伯泉. T-B 细胞协作研究的重大突破——滤泡辅助性 T 细胞的发现,一个新的 CD4+ 效应 T 细胞亚群[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25(1):1-5.

(收稿日期:2015-07-24 修回日期:2015-10-22)

(上接第 635 页)

- [3] Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and Epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)[J]. Epilepsia, 2005, 46(4):470-472.
- [4] 张秀玲,李寄平,秦明镜,等. Gesell 发展诊断量表 3.5~6 岁北京修订本的制定[J]. 中国临床心理学杂志, 1994, 2(3):148-150.
- [5] 易招师,吴华平,虞雄鹰,等. 大剂量泼尼松治疗婴儿痉挛的 13 例疗效观察[J]. 重庆医学, 2013, 42(19):2266-2268.
- [6] 姜慧轶,刘仕成,杜琳. 首选多药联合治疗新诊断婴儿痉挛的临床疗效及随访研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2010, 28(9):830-833.
- [7] Lagae L, Ceulemans VB, Meirleir LD, et al. Treatment and long term outcome in West syndrome: the clinical reality[J]. Seizure, 2010, 19(3):159-164.
- [8] 陈国洪. 婴儿痉挛症临床下发作时血清 NSE 水平研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(2):7-9.
- [9] Douma TN, Millan MJ, Verdouw PM, et al. Valproate improves prepulse inhibition deficits induced by corticotropin-releasing factor independent of GABA(A) and GABA(B) receptor activation[J]. Neuropharmacol, 2014, 79(1):66-74.
- [10] 秦炯,刘智胜,孙若鹏,等. 儿童癫痫长程管理专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(9):699-703.
- [11] Demirci S, Kutluhan S, Naziroglu M. Effects of selenium and topiramate on cytosolic Ca^{2+} influx and oxidative stress in neuronal PC12 cells[J]. Neurochem Res, 2013, 38(1):90-97.
- [12] Lyseng-Williamson K, Yang L. Topiramate: a review of its use in the treatment of epilepsy[J]. Drugs, 2007, 67(15):2231-2256.
- [13] Mula M. Topiramate and cognitive impairment: evidence and clinical implications[J]. Ther Adv Drug Saf, 2012, 3(6):279-289.
- [14] Harada S, Tanaka S, Takahashi Y. Inhibition of Ca^{2+} -regulated exocytosis by levetiracetam, a ligand for SV2A, in antral mucous cells of guinea pigs[J]. Eur Pharmacol, 2013, 721(1/2/3):185-192.
- [15] Terada K, Inoue Y. Clinical application of newer anti-epileptic drugs[J]. Rinsho Shinkeigaku, 2012, 52(11):1088-1090.

(收稿日期:2015-07-27 修回日期:2015-10-13)