

# 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<sup>△</sup>

李彦卿\*,张春侠#,程成,王庆,陈娇(徐州市儿童医院神经内科,江苏徐州 221006)

中图分类号 R971<sup>+</sup>.6

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2022)07-0855-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.021

**摘要** 目的:探讨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。方法:采用回顾性分析方法,选取2017年7月至2021年7月该院治疗的140例癫痫患儿的临床资料,根据干预方法分为对照组( $n=70$ )和观察组( $n=70$ )。对照组患儿采用丙戊酸钠治疗,观察组患儿在对照组基础上联合拉莫三嗪治疗,两组患儿均持续治疗3个月。治疗前后,检测并比较两组患儿的认知功能[简易精神状态检查量表(MMSE)评分]、焦虑情绪[焦虑自评量表(SAS)评分]、抑郁情绪[抑郁自评量表(SDS)评分]、免疫功能[免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)]、神经功能缺损程度[临床神经功能缺损程度评分量表(CSS)评分]、生活质量[健康调查简表(SF-36)评分]及不良事件发生情况。结果:治疗后,两组患儿的MMSE评分均较治疗前升高,SAS、SDS评分均较治疗前降低;且观察组患儿的MMSE评分高于对照组,SAS、SDS评分低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患儿的IgG、IgM水平均较治疗前降低,且观察组患儿的IgG、IgM水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患儿的CSS评分均较治疗前降低,且观察组患儿的CSS评分低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患儿的SF-36各项评分均升高,且观察组患儿的SF-36各项评分均高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患儿不良反应总发生率的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗可有效改善癫痫患儿的认知功能、焦虑情绪和抑郁情绪,降低神经功能缺损评分,使患儿的近期感染得到控制、生活质量提高,且未明显增加不良反应。

**关键词** 丙戊酸钠;拉莫三嗪;癫痫;患儿;认知功能;免疫功能;神经损伤

## Effects of Sodium Valproate Combined with Lamotrigine on Cognitive Function, Immune Function and Neurological Damage of Children with Epilepsy<sup>△</sup>

LI Yanqing, ZHANG Chunxia, CHENG Cheng, WANG Qing, CHEN Jiao (Dept. of Neurology, Xuzhou Children's Hospital, Jiangsu Xuzhou 221006, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the effects of sodium valproate combined with lamotrigine on cognitive function, immune function and neurological damage of children with epilepsy. **METHODS:** Retrospective analysis was performed on clinical data of 140 children with epilepsy admitted into the hospital from Jul. 2017 to Jul. 2021, all children were extracted to be divided into the control group ( $n=70$ ) and the observation group ( $n=70$ ) according to the intervention method. The control group was treated with sodium valproate, while the observation group received lamotrigine on the basis of the control group. Both groups were treated with continuous treatment for 3 months. Before and after treatment, cognitive function [mini-mental state examination (MMSE) score], anxiety [self-rating anxiety scale (SAS) score], depression [self-rating depression scale (SDS) score], immune function [immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM)], degree of neurological impairment [clinical neurological impairment rating scale (CSS) score], quality of life [score of short form for health survey (SF-36)], and adverse drug reactions in two groups were detected and compared. **RESULTS:** After treatment, the MMSE scores of two groups were higher than those before treatment, and the SAS and SDS scores were lower than those before treatment; the MMSE scores of the observation group was higher than that of the control group, and the SAS and SDS scores were lower than those of the control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of IgG and IgM in two groups were lower than those before treatment, and the levels of IgG and IgM in the observation group were lower than those in the control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). After treatment, the CSS scores of two groups were lower than those before treatment, and the CSS scores of the observation group were lower than those of the control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). After treatment, the SF-36 scores of two groups were higher than those before treatment, and the SF-36 scores of the observation group were higher than those of the

△ 基金项目:江苏省卫生健康委2019年度医学科研项目(No. H2019031)

\* 副主任护师。研究方向:儿童癫痫护理。E-mail:2461796961@qq.com

# 通信作者:副主任护师。研究方向:儿童慢病护理。E-mail:2913838981@qq.com

control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the total incidence of adverse drug reactions between two groups ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Sodium valproate combined with lamotrigine can effectively improve the cognitive function, anxiety and depression in children with epilepsy, reduce the neurological deficit score, control the recent infection and improve the quality of life in children, and does not increase the obvious adverse drug reactions.

**KEYWORDS** Sodium valproate; Lamotrigine; Epilepsy; Children; Cognitive function; Immune function; Neurological damage

癫痫是一种脑部疾病,是多种原因引起脑部神经元群阵发性异常放电所致发作性运动、感觉、意识、精神和自主神经功能异常的一种疾病,会突然毫无缘由地发作,是较常见的神经系统疾病<sup>[1]</sup>。儿童时期是一个生长发育的阶段,该阶段尚未完全成熟的大脑容易受到外界因素的干扰,是癫痫的高发期,并且许多癫痫发作和癫痫综合征类型仅发生于儿童期<sup>[2-3]</sup>。由于儿童期也是接受教育的重要时期,心理发育也不成熟,如果不能得到有效治疗,患儿的身心发育和成长就会受到不同程度甚至严重的影响。丙戊酸钠主要被用于全身性、部分性癫痫或其他癫痫的治疗<sup>[4-5]</sup>。但该药物的不良反应较多,包括肝功能异常、乏力、厌食、嗜睡、呕吐、腹痛等,还可伴有癫痫复发。研究结果发现,丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗效果明显,但对于该治疗方案对儿童认知功能、免疫功能及神经损伤状态影响的研究较少。因此,本研究探讨了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,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

采用回顾性分析方法,选取2017年7月至2021年7月于我院进行治疗的140例癫痫患儿的临床资料。纳入标准:有不同程度口吐白沫、意识模糊、智力低下、发育缓慢和抽搐等症状;脑电图检查提示有异常放电<sup>[6]</sup>;年龄2~12岁。排除标准:<2岁或>12岁者;对本研究用药过敏者;有严重心、肝、肾等器质性病变或功能损伤者;不能配合治疗者(不能正常耐受、肠道吸收功能异常、消化道梗阻严重、合并其他营养支持相关禁忌证以及合并精神疾病或认知功能障碍者);临床资料缺损者。根据干预方法,将患儿分为对照组( $n=70$ )和观察组( $n=70$ )。两组患儿一般资料组间可比,见表1。本研究经医学伦理委员会批准。

表1 两组患儿一般资料比较

Tab 1 Comparison of general data between two groups

组别	病例数 (男性/女性)	年龄/ ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	病程/ ( $\bar{x}\pm s$ ,年)	体重/ ( $\bar{x}\pm s$ ,kg)
观察组( $n=70$ )	37/33	5.53±1.86	2.38±0.36	18.14±6.43
对照组( $n=70$ )	39/31	5.48±1.84	2.42±0.33	18.65±6.34
$\chi^2/t$	0.061	0.160	0.685	0.473
$P$	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

### 1.2 方法

对照组患儿口服丙戊酸钠缓释片(I)[规格:0.5g(以丙戊酸钠计)]治疗,起始剂量通常为1日10~15mg/kg,随后递增至1日30mg/kg;同时,患儿必须接受严密的监测。观察组患儿在对照组的基础上口服拉莫三嗪片(规格:50mg)联合治

疗,首2周的初始剂量为1次0.15mg/kg,1日1次;随后2周为1次0.3mg/kg,1日1次;此后,应每隔1~2周增加剂量,最大增加量为0.3mg/kg,直至达到1日1~5mg/kg,1次或分2次服用。两组患儿均持续治疗3个月。

### 1.3 观察指标

(1)治疗前后,检测并比较两组患儿的认知功能,采用简易精神状态检查量表(MMSE)<sup>[7]</sup>进行评估,满分为30分,得分越高,表示认知功能越好;采用焦虑自评量表(SAS)<sup>[8]</sup>和抑郁自评量表(SDS)<sup>[9]</sup>评估患儿的焦虑和抑郁程度,SAS、SDS共20项,每项1—4级评分,得分越高,表示焦虑和抑郁状态越严重。(2)治疗前后,检测并比较两组患儿的免疫功能指标水平,包括免疫球蛋白G(IgG)和免疫球蛋白M(IgM)。(3)治疗前后,检测并比较两组患儿神经功能缺损状况,采用临床神经功能缺损程度评分量表(CSS)<sup>[10]</sup>进行评估,评分越高,表示神经功能缺损程度越严重。(4)治疗前后,检测并比较两组患儿的生活质量,采用健康调查量表(SF-36)<sup>[11]</sup>进行评估,该量表主要包括生理职能、情感职能、社会功能、精神健康和躯体疼痛等,每项满分均为100分,得分越高,表示生活质量越好。(5)记录并比较两组患儿治疗期间不良事件发生情况,主要包括神经管缺陷、智力商数值降低、胰腺炎、贫血和血小板减少。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,两组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 认知功能、焦虑和抑郁情况比较

与治疗前比较,两组患儿治疗后的MMSE评分均升高,SAS、SDS评分均降低;且观察组患儿治疗后的MMSE评分高于对照组,SAS、SDS评分低于对照组,上述差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

### 2.2 免疫功能情况比较

与治疗前比较,两组患儿治疗后的IgG、IgM水平均降低;且观察组患儿治疗后的IgG、IgM水平低于对照组,上述差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。

### 2.3 神经功能缺损状况比较

与治疗前比较,两组患儿治疗后的CSS评分均降低;且观察组患儿治疗后的CSS评分低于对照组,上述差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表4。

### 2.4 生活质量比较

与治疗前比较,两组患儿治疗后的SF-36各项评分均升

表 2 两组患儿治疗前后 MMSE、SAS 和 SDS 评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)Tab 2 Comparison of MMSE, SAS and SDS scores between two groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ ,scores)

组别	MMSE 评分		SAS 评分		SDS 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=70)	15.33±0.15	25.89±1.12*	53.21±1.15	35.89±1.12*	54.89±1.41	36.23±1.02*
对照组(n=70)	15.37±0.17	22.28±0.77*	53.35±1.17	42.28±0.77*	55.11±1.43	46.34±0.98*
t	1.476	22.222	0.714	39.335	0.917	59.800
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,\*P&lt;0.05

Note:rs. before treatment, \*P&lt;0.05

表 3 两组患儿治疗前后免疫功能指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)Tab 3 Comparison of immune function indicators between two groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)

组别	IgG		IgM	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=70)	21.78±3.84	11.74±3.75*	4.46±1.41	3.36±1.25*
对照组(n=70)	22.79±4.15	15.15±3.27*	4.45±1.18	4.17±1.39*
t	1.495	5.734	0.046	3.625
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,\*P&lt;0.05

Note:rs. before treatment, \*P&lt;0.05

高;且观察组患儿治疗后的 SF-36 各项评分均高于对照组,上述差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 5。

表 5 两组患儿治疗前后 SF-36 评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)Tab 5 Comparison of SF-36 scores between two groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ ,scores)

组别	生理职能评分		情感职能评分		社会功能评分		精神健康评分		躯体疼痛评分	
	治疗前	治疗后								
观察组(n=70)	55.87±1.13	81.32±3.92*	52.36±1.88	82.31±3.04*	53.69±1.36	78.45±3.12*	57.42±1.22	80.23±3.16*	58.55±1.35	79.24±3.02*
对照组(n=70)	55.56±1.22	67.21±2.34*	51.41±1.81	69.88±2.98*	54.02±1.37	70.11±2.37*	56.87±1.24	72.72±2.03*	58.43±1.28	69.17±2.06*
t	1.444	23.940	2.820	00.617	1.324	16.488	2.449	15.488	0.500	21.337
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,\*P&lt;0.05

Note:rs. before treatment, \*P&lt;0.05

表 6 两组患儿不良反应发生情况比较

Tab 6 Comparison of adverse drug reactions between two groups

组别	神经管缺陷/例	智力商数值降低/例	胰腺炎/例	贫血/例	血小板减少/例	合计/例	总发生率/%
观察组(n=70)	1	2	2	4	3	12	17.14
对照组(n=70)	1	2	1	3	3	10	14.29

### 3 讨论

癫痫是常见的神经系统疾病,小儿癫痫的发病率为 3%~6%<sup>[1]</sup>。癫痫发作是由于脑神经元异常过度同步放电所产生的突发性、一过性的行为改变,包括意识、运动、感觉、情感和认知等方面的短暂异常,其类型很多,病因也包括先天和后天获得的各种不同因素<sup>[12-13]</sup>。

丙戊酸钠为一种不含氮的广谱抗癫痫药,对各型癫痫,如各型小发作、肌阵挛性癫痫、局限性发作、大发作和混合型癫痫均有效<sup>[14]</sup>;口服吸收快而完全,主要分布在细胞外液,在血中大部分与血浆蛋白结合<sup>[15]</sup>;多用于其他抗癫痫药无效的各型癫痫患者,尤其用于小发作的效果最佳。丙戊酸钠的不良反应主要包括肝功能异常、乏力、厌食和嗜睡等,有时可有反复的呕吐和腹痛,还可伴有癫痫复发<sup>[16]</sup>;在治疗的前 6 个月内应定期进行肝功能检查,特别是高危患者,急性肝炎、慢性肝炎以及个人或家族有严重肝炎病史的患者应避免使用该药<sup>[17-18]</sup>。拉莫三嗪主要具有抗癫痫的作用,其是一种电压门控式钠离子通道的应用依从性阻滞剂,在培养的神经细胞中,其持续反复放电产生一种应用和电压依从性阻滞,可以抑制谷氨酸的释放;该

表 4 两组患儿治疗前后 CSS 评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)Tab 4 Comparison of CSS scores between two groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ ,scores)

组别	CSS 评分		t	P
	治疗前	治疗后		
观察组(n=70)	14.62±4.74	6.28±3.47	11.878	<0.05
对照组(n=70)	15.03±5.36	9.16±4.63	6.934	<0.05
t	0.479	4.165		
P	>0.05	<0.05		

### 2.5 不良反应发生情况比较

观察组患儿不良反应总发生率为 17.14%,对照组为 14.29%,两组的差异无统计学意义( $\chi^2=0.750$ , $P>0.05$ ),见表 6。

药还能够抑制谷氨酸诱发的动作电位爆发,从而具有抗癫痫的作用;且该药的不良反应较轻微<sup>[19-22]</sup>。

本研究结果显示,与治疗前比较,治疗后两组患儿的 MMSE 评分均升高,SAS 和 SDS 评分均降低,且组间差异有统计学意义( $P<0.05$ ),与周瑾等<sup>[23]</sup>的研究结果一致。但周瑾等的研究对象为成人,本研究对象为 2~12 岁的患儿。与治疗前比较,治疗后两组患儿的 IgG、IgM 水平均降低,且组间差异有统计学意义( $P<0.05$ ),与胡雪飞等<sup>[16]</sup>的研究结果一致。与治疗前比较,治疗后两组患儿的 CSS 评分均降低,且组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与治疗前比较,治疗后两组患儿的 SF-36 各项评分均升高,且组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患儿不良反应总发生率的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。以上表明,拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗癫痫患儿的效果较好,能显著改善癫痫患儿的临床症状和神经认知功能,改善生活质量,缓解患儿的痛苦,使患儿的近期感染得到控制、神经损伤状态得到改善,且不良反应轻,用药安全性较高。

(下转第 861 页)