

## • 论 著 •

丙戊酸钠、托吡酯对学龄期癫痫患儿认知功能的影响及对比分析<sup>\*</sup>

王 静,徐新毅

(佛山市顺德区均安医院儿科,广东佛山 528329)

**摘要:**目的 探讨丙戊酸钠、托吡酯对学龄期癫痫患儿认知功能的影响。方法 选择58例癫痫患儿为研究对象(癫痫组)。将58例患儿随机分为两组。A组:30例患儿,给予口服丙戊酸钠治疗。B组:28例患儿,给予口服托吡酯治疗。另选择同期在该院健康体检且结果正常的儿童36例作为对照组。评估治疗前后A组和B组患儿认知功能。结果 癫痫组言语智商、操作智商、总智商评分低于对照组( $P<0.05$ )。A组患儿治疗前后言语智商、操作智商、总智商评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。B组患儿治疗前后操作智商评分比较差异无统计学差异( $P>0.05$ ),但治疗后言语智商、总智商评分低于治疗前( $P<0.05$ )。结论 与托吡酯相比较,丙戊酸钠治疗学龄期儿童癫痫时对患儿认知功能影响更小,安全性更高。

**关键词:**癫痫; 丙戊酸钠; 托吡酯; 认知功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.20.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)20-2956-03

**Effect of sodium valproate, topiramate on cognitive function of epileptic children of school age and their comparative analysis<sup>\*</sup>**

Wang Jing, Xu Xinyi

(Department of Pediatrics, Jun'an Hospital of Shunde District Foshan City, Foshan, Guangdong 528329, China)

**Abstract: Objective** To study the effect of sodium valproate, topiramate on cognitive function of epileptic children of school age. **Methods** 58 cases of children with epilepsy were recruited in the study(epilepsy group). 58 patients were randomly divided into two groups. Group A:30 cases, treated with oral administration of sodium valproate. Group B:28 cases, treated with topiramate. 36 cases of healthy children who underwent health examination during the same period in the hospital were recruited as control group. Cognitive function were assessed before and after treatment for children in epilepsy. **Results** VIQ, PIQ, FIQ of epilepsy group were lower than the control group( $P<0.05$ ). The VIQ, PIQ, FIQ of Group A didn't change significantly after treatment( $P>0.05$ ). The PIQ of Group B didn't change significantly after treatment( $P>0.05$ ), while VIQ and FIQ were lower after treatment than before treatment( $P<0.05$ ). **Conclusion** The side effect of sodium valproate is smaller on cognitive function of epileptic children of school age and it is safer compared with topiramate.

**Key words:** epilepsy; sodium valproate; topiramate; cognitive function

癫痫由神经元异常放电引起,是一种慢性神经系统疾病,由多种病因导致,幼儿的患病率较高<sup>[1]</sup>。癫痫对儿童脑组织的损害可表现为患儿脑生理、认知等方面功能受损。目前临床癫痫的控制主要以抗癫痫药物的使用为主,但抗癫痫药物在控制癫痫病情的同时可对患者认知功能造成影响<sup>[2]</sup>。丙戊酸钠为传统抗癫痫药,以往观点认为其对癫痫患者认知功能影响较小;托吡酯是一种新型抗癫痫药,其对癫痫患者认知功能影响的国内研究较少<sup>[3-6]</sup>。本研究旨在探讨丙戊酸钠、托吡酯对学龄期癫痫患儿认知功能的影响。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 选取2011年1月至2013年12月本院儿神经科收治的58例学龄期癫痫患儿作为研究对象。纳入标准:符合国内癫痫的诊断标准,且为原发性癫痫;未长期服用其他药物史;智商大于70;监护人知情同意。排除标准:患进行性加重的神经系统疾病者;伴有其他严重疾病者;依从性差者;未完成随访的患儿。上述患儿年龄5~14岁,平均9.71岁,采用双盲法随机分为两组。A组:30例患儿,给予口服丙戊酸钠治疗;B组:28例患儿,给予口服托吡酯治疗。两组患儿基本资料比较差异无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性。另选取同期于本院行健康体检且合格的儿童36例作为对照组,均无神经系统疾病及精神疾病,年龄4~14岁,平均10.28岁,男20

例、女16例,平均教育水平为3.69年级。36例健康儿童与58例癫痫患儿在年龄、性别、教育水平等方面比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 两组基本资料的比较( $n, \bar{x} \pm s$ )

| 基本资料      | A组( $n=30$ ) | B组( $n=28$ ) |
|-----------|--------------|--------------|
| 年龄(岁)     | 9.26±2.71    | 10.09±3.01   |
| 性别( $n$ ) |              |              |
| 男         | 16           | 16           |
| 女         | 14           | 12           |
| 病程(年)     | 2.16±1.02    | 2.42±1.26    |
| 教育水平(年级)  | 3.51±1.61    | 3.78±2.21    |
| 癫痫发作频次    |              |              |
| ≥3次/年     | 12           | 10           |
| <3次/年     | 18           | 18           |
| 癫痫发作持续时间  |              |              |
| ≤3 min    | 12           | 10           |
| >3~10 min | 15           | 15           |
| >10 min   | 3            | 3            |

**1.2 方法****1.2.1 药物治疗** A组:给予丙戊酸钠口服(规格:每片0.2<sup>\*</sup> 基金项目:佛山市科技局2012年度计划资助项目(FK2012071)。

作者简介:王静,女,主治医师,主要从事小儿神经内科的研究。

g, 山东仁和堂药业有限公司生产), 初始剂量为  $20 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ , 根据发作频率来调整剂量, 疗程为 6 个月。B 组: 给予托吡酯口服(规格: 每片  $25 \text{ mg}$ , 西安杨森制药有限公司生产), 初始剂量为  $0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ , 按每周增加  $0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ , 给药 4~8 周至维持量  $4.8 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ , 以后按维持剂量长期服用, 疗程为 6 个月。

**1.2.2 认知功能评估** 采用韦氏儿童智力量表中国修订本(WISC-CR)评估受试者认知功能。言语智商: 前 6 项量表分之和; 操作智商: 后 5 项量表分之和; 总智商: 11 项量表分之和。按智力分级标准, 总智商分为智力损害( $<70$  分), 临界( $70 \sim <80$  分), 低于正常( $80 \sim <90$  分), 正常( $\geq 90$  分)。

**1.3 统计学处理** 使用 SPSS18.0 软件进行统计分析; 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验或配对  $t$  检验; 采用直线回归进行相关性分析;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 癫痫组和对照组认知功能比较** 对癫痫组 58 例患儿与对照组 36 例儿童认知功能进行评估比较, 癫痫组言语智商、操作智商、总智商评分均低于对照组( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 癫痫组和对照组受试者认知功能比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | 言语智商              | 操作智商              | 总智商               |
|----------|----------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 癫痫组      | 58       | $92.91 \pm 6.28$  | $87.61 \pm 5.87$  | $89.32 \pm 6.83$  |
| 对照组      | 36       | $107.58 \pm 8.62$ | $103.19 \pm 9.61$ | $106.59 \pm 9.71$ |
| <i>t</i> |          | 9.523 9           | 11.575 0          | 10.113 0          |
| <i>P</i> |          | 0.000 0           | 0.000 0           | 0.000 0           |

**2.2 A 组患儿治疗前后认知功能** A 组患儿治疗前和治疗后言语智商、操作智商、总智商评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 3。

表 3 A 组患儿治疗前后认知功能比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

| 时间       | <i>n</i> | 言语智商             | 操作智商             | 总智商              |
|----------|----------|------------------|------------------|------------------|
| 治疗前      | 30       | $93.18 \pm 6.92$ | $88.51 \pm 5.92$ | $89.02 \pm 6.26$ |
| 治疗后      | 30       | $91.98 \pm 6.06$ | $87.21 \pm 4.98$ | $88.87 \pm 5.96$ |
| <i>t</i> |          | 1.018            | 1.162            | 1.587            |
| <i>P</i> |          | 0.383            | 0.261            | 0.171            |

**2.3 B 组患儿治疗前后认知功能比较** B 组患儿治疗前和治疗后操作智商评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 但治疗后言语智商、总智商评分低于治疗前( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 B 组患儿治疗前后认知功能比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | 言语智商             | 操作智商             | 总智商              |
|----------|----------|------------------|------------------|------------------|
| 治疗前      | 28       | $92.38 \pm 6.08$ | $87.29 \pm 5.28$ | $89.72 \pm 7.01$ |
| 治疗后      | 28       | $88.31 \pm 4.21$ | $86.51 \pm 4.96$ | $85.67 \pm 5.83$ |
| <i>t</i> |          | 11.298           | 1.902            | 7.917            |
| <i>P</i> |          | 0.000            | 0.062            | 0.000            |

## 3 讨 论

癫痫可由多种病因引起, 学龄期幼儿是癫痫高发人群, 该发育阶段儿童正处于大脑发育期, 是认知形成的关键时期<sup>[7~9]</sup>。Inoue 等<sup>[2]</sup>的大规模临床队列研究显示, 幼儿大脑处于不断发

育成熟中, 如果该成长阶段儿童脑部受病变影响, 其脑组织结构及功能均会受到较为严重的影响和损害。Lee 等<sup>[3]</sup>将癫痫患儿认知功能与健康幼儿认知功能作比较发现, 癫痫患儿包括语言、行为等多方面智能均受到不同程度的损害, 远低于健康儿童。本研究显示, 癫痫组患儿与健康儿童在言语智商、操作智商、总智商评分方面均存在明显差异, 癫痫患儿在语言、行为等多方面功能已受到损害。

目前癫痫的临床控制以抗癫痫药治疗为主, 但抗癫痫药虽然可以改善病情, 但在控制癫痫症状的同时对患者智能及生活质量可造成一定的影响<sup>[10~15]</sup>。目前抗癫痫治疗除控制患者病情进展之外, 用药安全、降低对患者认知及生活质量的影响也是目前的研究重点。托吡酯是一种新型抗癫痫药物, 于 1999 年上市, 本研究给予 B 组 28 例患儿口服托吡酯治疗, 并对托吡酯治疗前和治疗后患儿认知功能进行评估对比。结果显示, 服用托吡酯患儿治疗前和治疗后操作智商未受明显影响, 但可造成患儿语言、总智商水平受损。托吡酯有效成分可以在一定程度上抑制患者大脑前额区域的功能, 因此可降低患者认知功能。国外研究发现, 服用托吡酯可对患者语言表达、记忆力、注意力等功能造成影响, 尤其在剂量较大时损害程度更明显<sup>[5]</sup>。因此, 对癫痫患儿给予该药物进行治疗时尤其应注意控制剂量, 减少药物毒副作用。

丙戊酸钠对多种癫痫均有治疗作用, 为广谱抗癫痫药剂。本研究显示, 服用丙戊酸钠的患儿治疗前和治疗后语言表达、操作能力、总智商均无明显差异。这与国外文献<sup>[16]</sup>的报道一致。口服丙戊酸钠治疗儿童癫痫, 在控制癫痫病情的同时, 对患儿认知功能影响甚微, 因此安全性较高, 可以作为癫痫患儿优选药物之一, 但给药时仍然需要注意用药剂量。

综上所述, 与新型抗癫痫药物托吡酯相比, 传统抗癫痫药物丙戊酸钠在控制学龄期儿童癫痫病情的同时, 对其认知功能与智力水平无明显影响, 因此安全性高, 是治疗幼儿癫痫的优选药物。

## 参 考 文 献

- [1] West PJ, Saunders GW, Remigio GJ, et al. Antiseizure drugs differentially modulate  $\theta$ -burst induced long-term potentiation in C57BL/6 mice[J]. Epilepsia, 2014, 55(2): 214~223.
- [2] Inoue K, Suzuki E, Yazawa R, et al. Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B7-161C>T polymorphism on the concentration of valproic acid in pediatric epilepsy patients[J]. Ther Drug Monit, 2014, 36(3): 406~409.
- [3] Lee HS, Wang SY, Salter DM, et al. The impact of the use of antiepileptic drugs on the growth of children[J]. BMC Pediatr, 2013, 13(1): 211.
- [4] 张苓, 明扬, 刘亮, 等. 儿童非病灶性癫痫的临床研究[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(1): 20~23.
- [5] Nieoczym D, Socala K, Jedziniak P, et al. Effect of sildenafil, a selective phosphodiesterase 5 inhibitor, on the anticonvulsant action of some antiepileptic drugs in the mouse 6-Hz psychomotor seizure model [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 47(1): 104~110.
- [6] Perucca E. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy[J]. Epilepsia, 2013, 54(Suppl 9): S97~104.
- [7] Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics[J]. Epilepsia, 2014, 55(1): 26~37.

(下转第 2960 页)

加强治疗病区检出较多,产ESBLs大肠埃希菌在泌尿外科和肝胆胰外科的检出率较高,产ESBLs肺炎克雷伯菌在急诊重症加强治疗病区、肝胆胰外科、ICU和烧伤科的检出率较高。不同的科室MDR分布不同,主要是与患者的疾病相关<sup>[6]</sup>,泌尿外科和肝胆胰外科是尿路感染和胃肠道术后的感染,主要来自于肠源性感染,因此以产ESBLs大肠埃希菌为主;MRSA主要来自于创面及皮肤的感染;因此在烧伤科和整形外科检出率较高,MDR/PDR-PA在烧伤科检出率较高,在ICU亦高于其他科室,这与既往文献报道是一致的<sup>[7-10]</sup>;CRAB和CRE在ICU和烧伤科检出率较高,而CRAB引起的医院感染暴发较难控制,医院应予足够重视;碳青霉烯类抗菌药物是治疗多重耐药肠杆菌科细菌感染的一线药物,由于此类抗菌药物应用的增多,CRE也在近几年逐渐增多,应做好预防控制并降低碳青霉烯类抗菌药物的使用<sup>[11]</sup>。

MRSA对β-内酰胺类(除头孢洛林外)抗菌药物耐药率为100.0%,对复方磺胺甲噁唑的耐药率为28.5%,对利福平和氟喹诺酮类的耐药率为40%左右,对利奈唑胺、万古霉素和替加环素无耐药,耐药率为0.0%。

产ESBLs大肠埃希菌对阿米卡星的耐药率为2.8%,对酶抑制剂和头孢西丁的耐药率为10%左右,对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率较低,小于0.6%,与文献报道相符<sup>[12]</sup>;产肺炎克雷伯菌对阿米卡星的耐药率为11.6%,对酶抑制剂和头孢西丁的耐药率为20%~30%,对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率较低,小于2.9%,故碳青霉烯类抗菌药物仍可作为治疗产ESBLs感染的重症患者的首选抗菌药物。

CRE对阿米卡星、复方磺胺甲噁唑、美洛培南和四环素的耐药率分别为39.6%、46.9%、60.0%和60.7%,对绝大多数的β-内酰胺类及酶抑制剂的耐药率达90%以上,此类菌株耐药性非常严重,相对较敏感的只有阿米卡星必须引起足够重视,加强菌株检测<sup>[11]</sup>。

CRAB除对左旋氧氟沙星、四环素、复方磺胺甲噁唑和头孢哌酮/舒巴坦耐药率较低外,对β-内酰胺类(除头孢哌酮/舒巴坦为76.5%)和氨基糖苷类耐药率在95%以上,对亚南培南耐药率为100.0%,由于不同地区抗菌药物种类和使用习惯不同,所以细菌耐药特性也不同<sup>[13]</sup>,对CRAB主要通过联合用药、支持治疗和良好护理等措施进行临床干预。MDR/PDR-PA对氨基糖苷类、喹诺酮类和头孢他啶的耐药率在50%~60%左右,对碳青霉烯类的耐药率达80%,因此MDR/PDR-PA感染的患者可选择氨基糖苷类、喹诺酮类和头孢他啶,而碳青霉烯类抗菌药物并不是最好的选择。

(上接第2957页)

- [8] 姚晓娟,毓青,杨二娟,等.颞叶癫痫患者执行功能损害及其与P300的相关性分析[J].中华医学杂志,2014,94(7):521-524.
- [9] De Benedictis A, Freri E, Rizzi M, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant Epilepsia Partialis Continua: report of four cases [J]. Epilepsy Res, 2013, 107(1/2):163-171.
- [10] 陈珉,傅建梅.癫痫患者的认知功能评估[J].中华全科医学,2013,11(3):403-404.
- [11] 李新宇,张伟,鲁杰.癫痫患者认知功能障碍及康复策略[J].中华物理医学与康复杂志,2013,35(3):233-234.
- [12] Wichter WS, Schobben AF, Leijten FS. Perioperative substitution of anti-epileptic drugs[J]. J Neurol, 2013, 260(11):2865-2875.

综上所述,MDR引起的感染越来越常见,部分已无敏感抗菌药物可选,治疗愈来愈困难,临床应根据本地区病原菌的流行特点和药敏试验结果,合理应用抗菌药物,减少MDR的产生,并加强院内感染监测和采取有效的感染控制措施,控制感染播散。

## 参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部.多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南(试行)[J].中国危重病急救医学,2011,23(2):65.
- [2] Clinical and Laboratory Standards Institute. MS22-M100 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2012.
- [3] 刘俊杰.某医院2011年多重耐药菌分布及耐药性分析[J].中国消毒学杂志,2014,31(4):363-365.
- [4] 李露池,沈晖.某三级综合医院多重耐药菌临床分布[J].中国感染控制杂志,2014,13(4):242-245.
- [5] 刘华,罗蓓蓓. ICU医院感染多重耐药菌类型、耐药性及感染相关因素研究[J].实用医院临床杂志,2009,6(3):140-142.
- [6] 王锦,黄梅,王虹.多重耐药菌的临床分布特征和危险因素分析[J].中国卫生检验杂志,2014,24(24):3622-3624.
- [7] 王泽臣,张明谏,李小兵,等.烧伤患者创面菌群分布趋势及常用抗菌药物使用强度分析[J].中国现代医药杂志,2015,17(2):5-9.
- [8] 魏雪芳,邵宜波,张磊,等.烧伤病房病原菌分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(15):3278-3280.
- [9] Hirsch EB, Tam VH. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2010, 10(4):441-451.
- [10] Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(1): 43-48.
- [11] 宁长秀,汪红,钟桥石,等.耐碳青霉烯类抗菌药物肠杆菌科细菌耐药特性的分析[J].中国抗生素杂志,2013,38(10):788-790.
- [12] 游树林,汪文明,刘利航,等.327株产超广谱β-内酰胺酶大肠埃希菌的耐药性分析[J].检验医学与临床,2015,12(11):1589-1591.
- [13] 杨秋燕,邱烨.耐碳青霉烯类药物的细菌种类分布及耐药特性分析[J].检验医学与临床,2015,12(4):486-488.

(收稿日期:2015-04-16)



- [13] Bonnett LJ, Tudur Smith C, Smith D, et al. Time to 12-month remission and treatment failure for generalised and unclassified epilepsy[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(6):603-610.
- [14] Borron SW, Woolard R, Watts S. Fatal heat stroke associated with topiramate therapy[J]. Am J Emerg Med, 2013, 31(12):1720.e5-1720.e6.
- [15] Davanzo R, Dal Bo S, Bua J, et al. Antiepileptic drugs and breast-feeding[J]. Ital J Pediatr, 2013, 39(1):50.
- [16] Himmerich H, Bartsch S, Hamer H, et al. Impact of mood stabilizers and antiepileptic drugs on cytokine production in-vitro[J]. J Psychiatr Res, 2013, 47(11):1751-1759.

(收稿日期:2015-03-28)