



加用托吡酯对难治性癫痫患儿异常放电、骨代谢 相关指标及甲状腺功能的影响*

黄 灵^{1△}, 李雪斌¹, 黄建敏¹, 蒙兰青¹, 黄瑞雅¹, 黄月艳²

(右江民族医学院附属医院 1. 神经内科; 2. 儿科, 百色 533000)

摘要 目的:探讨加用托吡酯治疗对难治性癫痫患儿异常放电、骨代谢相关指标及甲状腺功能的影响。方法:选取2014年3月至2016年3月右江民族医学院附属医院收治的63例难治性癫痫患儿,在原有抗癫痫药物基础上加用托吡酯治疗,坚持用药6个月,观察其临床疗效及不良反应,并于治疗前后对患儿脑电活动、体重指数、糖代谢、骨代谢相关指标及甲状腺功能进行测定。结果:63例难治性癫痫患儿治疗的总有效率为76.19%(48/63),药物不良反应症状均较轻,患儿均可耐受。与治疗前比较,治疗6个月后痫样放电、 α 波、 β 波、 θ 波、 δ 波数量、体重指数、血胰岛素、瘦素、胰岛素抵抗指数(IR)均显著下降(均 $P < 0.05$);治疗6个月后血清骨钙蛋白(OC)、血清三碘甲状腺原氨酸(T₃)较治疗前降低($P < 0.05$),尿脱氧吡啶啉与尿肌酐比值(DPD/Cr)较治疗前增加($P < 0.05$)。结论:加用托吡酯治疗难治性癫痫疗效较好,能明显减少异常放电,但该药物可能影响糖代谢及骨代谢,需定期检查甲状腺功能,同时给予钙剂、维生素D等干预,以提高用药安全性。

关键词 难治性癫痫;托吡酯;脑电活动;骨代谢;甲状腺功能

中图分类号:R742.1

文献标志码:A

文章编号:1005-930X(2017)03-0355-04

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2017.03.008

Effect of topiramate on abnormal discharge, bone metabolism and thyroid function in children with intractable epilepsy

Huang Ling¹, Li Xuebin¹, Huang Jianmin¹, Meng Lanqing¹, Huang Ruiya¹, Huang Yueyan². (1. Department of Internal Neurology; 2. Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, China)

Abstract Objective: To investigate the effect of topiramate on abnormal discharge, bone metabolism and thyroid function in children with intractable epilepsy. **Methods:** 63 children with intractable epilepsy treated in our hospital from March 2014 to March 2016 were selected. All children were treated with anti-epileptic drugs with the addition of topiramate for 6 months. The clinical efficacy and adverse reactions were observed. Brain electrical activity, body mass index (BMI), glucose and bone metabolisms associated indexes, and thyroid function were measured before and after treatment. **Results:** The total response rate was 76.19% (48/63). Adverse reactions were mild and all children could tolerate. After 6 months of treatment, epileptic discharge, number of α , β , θ and δ waves, BMI, serum insulin levels, leptin levels and insulin resistance index (IR) were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). The levels of osteocalcin (OC) and triiodothyronine (T₃) in serum were decreased, while the ratio of urinary deoxypyridinoline/creatinine (DPD/Cr) was increased after 6 months of topiramate treatment ($P < 0.05$).

Conclusion: Combined use of topiramate had better effect on the treatment of intractable epilepsy. It could significantly reduce abnormal discharge, but might affect glucose and bone metabolisms. Thy-

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81160165);广西教育厅重点学科项目(No. 桂教科研[2013]16号);广西桂西高发病防治研究重点实验室项目(No. 桂教科研[2014]6号)

△通信作者, E-mail: hlyouyifuyuan_963@163.com

收稿日期:2016-11-21

roid function should be monitored periodically and calcium supplements and vitamin D should be administered at the same time to improve medication safety.

Keywords intractable epilepsy; topiramate; brain electrical activity; bone metabolism; thyroid function

小儿癫痫典型特征为病患脑细胞群同步异常放电,临床症状多样,易反复发作^[1]。难治性癫痫主要指的是临床迁延、正规抗癫痫药物干预至少2年,但仍会发作的一种癫痫,严重影响患儿身心健康,目前临床缺乏特效药物^[2]。托吡酯作为临床一种新型抗癫痫药物,可能通过抑制神经、阻断电压依赖性钠通道等多种机制达到抗癫痫的目的,临床实践发现托吡酯单用或加用治疗难治性癫痫有效^[3],部分患者使用抗癫痫药物后出现骨量减少现象,但关于托吡酯对癫痫患儿骨代谢影响相关报道较少。另外,托吡酯易发生头晕、体重下降等中枢神经系统相关不良反应^[4],而甲状腺素在大脑发育中发挥重要作用,可见分析托吡酯对癫痫患儿甲状腺功能的影响,对了解该药物中枢神经系统相关不良反应发生具有一定的意义。基于此,笔者采用开放性自身对照研究,主要通过观察难治性癫痫患儿加用托吡酯治疗前后异常放电、骨代谢相关指标及甲状腺功能变化,以评价加用托吡酯治疗难治性癫痫可行性,为临床治疗提供重要依据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年3月至2016年3月右江民族医学院附属医院收治的难治性癫痫患儿63例,其中男37例,女26例;年龄3~14岁,平均(8.14±0.35)岁;病程2~6年,平均(3.12±0.30)年;癫痫类型:复杂部分性发作43例,全面性发作16例,继发全面性发作4例。

1.2 病例纳入标准 纳入标准:(1)符合《实用儿科学》(第7版)^[5]中难治性癫痫的诊断标准者;(2)一线抗癫痫药物单一或联合治疗至少2年,且用药至最大耐药剂量仍未控制,1个月发作4次以上者;(3)脑电图检查显示异常放电者;(4)日常饮食基本正常者;(5)患儿家长知情同意者。排除标准:(1)肝、肾功能不全者;(2)佝偻病、甲状腺功能异常者;(3)凝血机制障碍、脑发育畸形、肿瘤者;(4)近期(6个月内)使用糖皮质激素类药物者;(5)中途改为其他抗癫痫药物治疗者;(6)相关资料不全者。

1.3 治疗方法 在原有抗癫痫药物基础上加用托吡酯治疗,其中丙戊酸钠用药16例,卡马西平用药15例,卡马西平+丙戊酸钠用药20例,卡马西平+苯巴比妥用药4例,丙戊酸钠+氯硝安定用药8例。

托吡酯治疗方案:起始剂量0.5~1.0 mg/kg·d⁻¹,间隔1~2周增加0.5~1.0 mg/kg·d⁻¹,到发作控制或最大耐受量为止,至稳定期,维持目标剂量用药12周后至延长期,托吡酯用药剂量维持不变,慢慢减少原有抗癫痫药物,通常间隔2周减少1/3左右用药剂量;其中酶诱导类药物撤掉后托吡酯血药浓度上升,当不良反应发生时需适当减少托吡酯用药剂量,最终至托吡酯单药或两药联合治疗。本组患儿均坚持用药6个月。

1.4 观察指标 (1)脑电活动:治疗前、治疗6个月后通过脑电图机(日本光电 EEG-1200C)测定患儿脑电图变化情况,单级、双级导联描记,计算20 min内癫痫样放电量,30 s内 α 波、 β 波、 θ 波、 δ 波数量;(2)糖代谢情况:治疗前、治疗6个月后通过全自动血液生化分析仪测定患儿血糖、血胰岛素、瘦素水平,计算胰岛素抵抗指数(IR)及体重指数;(3)骨代谢指标:治疗前、治疗6个月后清晨空腹抽取静脉血3 mL,并收集尿液标本,通过酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清骨钙蛋白(OC)、尿脱氧吡啶啉(DPD),经由苦味酸不除蛋白法测定尿肌酐(Cr),计算DPD/Cr比值;(4)甲状腺功能情况:治疗前、治疗6个月后清晨空腹采集外周静脉血2 mL,常规血清分离后保存在-20℃冰箱中保存待测,通过全自动生化分析仪(化疗发光免疫法)测定血清甲状腺素(T4)、游离T4(FT4)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、游离T3(FT3)、促甲状腺素(TSH)等甲状腺功能指标,严格按照相关试剂盒说明书操作;(5)不良反应情况:用药期间行肝肾功能、心电图等相关检查,同时观察记录患儿嗜睡、体重下降、乏力等药物不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准^[5] 治疗6个月后评价疗效,(1)治愈:治疗后癫痫临床症状消失;(2)显效:治疗后癫痫发作次数较治疗前减少>75%;(3)好转:治疗后癫痫发作次数较治疗前减少50%~75%;(4)无效:治疗后癫痫发作次数较治疗前减少<50%或增多。总有效率=(治愈+显效+好转)例数/总例数×100%。

1.6 统计学方法 应用SPSS 19.0统计学软件分析数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效 临床治愈 12 例(19.05%), 显效 28 例(44.44%), 好转 8 例(12.70%), 无效 15 例(23.81%), 治疗总有效率为 76.19%(48/63)。

2.2 脑电活动变化 与治疗前比较, 治疗 6 个月后痫样放电、 α 波、 β 波、 θ 波、 δ 波数量均明显下降, 差

异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 1。

2.3 糖代谢指标及体重指数变化 与治疗前比较, 治疗 6 个月后血胰岛素、瘦素、IR、体重指数均明显下降, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$); 而治疗前后血糖指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

表 1 治疗前、后脑电活动变化比较($\bar{x} \pm s$)

时间	痫样放电 /(次/20 min)	α 波 /(次/30 s)	β 波 /(次/30 s)	θ 波 /(次/30 s)	δ 波 /(次/30 s)
治疗前	22.15 \pm 3.78	33.36 \pm 5.17	22.60 \pm 3.34	33.64 \pm 4.58	25.37 \pm 3.16
治疗 6 个月后	9.55 \pm 1.04*	21.12 \pm 3.15*	10.91 \pm 2.17*	21.90 \pm 4.00*	13.46 \pm 2.85*

与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 治疗前、后糖代谢指标、体重指数比较($\bar{x} \pm s$)

时间	血糖 /(mmol/L)	血胰岛素 /(pmol/L)	瘦素 /(μ g/mL)	IR	体重指数 /(kg/m ²)
治疗前	5.12 \pm 0.20	8.52 \pm 6.12	4.05 \pm 0.74	1.20 \pm 0.15	18.60 \pm 2.12
治疗 6 个月后	5.20 \pm 0.31	6.35 \pm 3.40*	3.00 \pm 0.48*	0.71 \pm 0.10*	17.35 \pm 2.29*

与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 骨代谢指标变化 与治疗前比较, 治疗 6 个月后血清 OC 水平明显降低, 尿 DPD/Cr 比值明显增加, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

2.5 甲状腺功能相关指标变化 与治疗前比较, 治疗 6 个月后血清 T3 水平明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗前、后血清 T4、FT4、FT3、TSH 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 4。

2.6 不良反应情况 均无肝、肾功能异常等严重不良反应发生; 药物不良反应中出现头晕、嗜睡 12 例

(19.05%), 体重下降 4 例(6.35%), 情绪障碍 1 例(1.59%), 纳差 16 例(25.40%), 症状均较轻, 患儿可耐受。

表 3 治疗前、后骨代谢相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

时间	血清 OC /(μ g/L)	尿 DPD/Cr 比值
治疗前	95.18 \pm 24.35	21.27 \pm 8.13
治疗 6 个月后	70.56 \pm 22.71*	50.12 \pm 16.98*

与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 4 治疗前后甲状腺功能相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

时间	T4 /(nmol/L)	FT4 /(pmol/L)	T3 /(nmol/L)	FT3 /(pmol/L)	TSH /(mIU/L)
治疗前	102.13 \pm 4.06	18.97 \pm 3.55	1.30 \pm 0.51	5.06 \pm 1.40	2.98 \pm 2.62
治疗 6 个月后	103.21 \pm 4.05	18.62 \pm 3.56	1.06 \pm 0.58*	5.06 \pm 1.59	2.94 \pm 2.54

与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨 论

托吡酯(妥泰)属于单糖磺基衍生物, 抗癫痫作用明显, 具有起效快、生物利用度高等特点, 适用于各种类型癫痫, 且临床也用于难治性癫痫干预。根据托吡酯药理作用, 结合临床实践及相关研究报道, 笔者认为托吡酯治疗难治性癫痫作用的可能机制为^[6-7]: (1)对电压依赖性钠通道有一定的阻断作用, 进而减少异常放电发生次数, 缩短痫样放电持续时间, 这一机制与卡马西平等传统抗癫痫药物类似;

(2)通过拮抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(APMA 受体)抑制大脑皮质、海马等钙内流, 达到保护神经元的目的; (3)托吡酯还能增强氨基丁酸对神经的抑制作用, 同时对 AMPA/KA 亚型(谷氨酸受体)拮抗抑制神经兴奋性; (4)该药物对碳酸酐酶有一定的抑制作用, 发挥抗惊厥功效。

本研究结果显示, 63 例难治性癫痫患儿加用托吡酯治疗 6 个月后总有效率达 76.19%, 比魏大萍等^[8]报道的 75.00%略高, 且治疗 6 个月后脑电活动明显减少, 疗效较好。此外, 根据既往用药情况, 托吡酯常见不良反应为头晕、嗜睡等中枢神经系统

相关症状,情绪障碍等相对少见。本研究结果还显示,加用托吡酯治疗6个月后不良反应以头晕、嗜睡、纳差、体重下降等为主,且症状均较轻,患儿可耐受。因此,临床需密切观察患儿用药后反应,根据情况合理调整用药剂量,以减少不良反应发生。

因托吡酯不良反应以中枢神经系统相关症状为主,笔者探讨了加用托吡酯对难治性癫痫患儿甲状腺功能的影响。本研究结果显示,治疗6个月后血清T3水平较治疗前显著下降($P < 0.05$),而血清T4、FT4等其他指标治疗前、后无明显变化($P > 0.05$),表明加用托吡酯治疗6个月对患儿甲状腺功能影响不大。其中T3生理活性比T4大4倍左右,因此T3水平下降明显,可能出现甲状腺功能减退现象,而T3水平下降可能是导致患儿出现头晕、嗜睡等中枢神经系统相关症状的原因。但患儿若长时间处于低甲状腺素水平,可能对其神经元功能造成不良影响,因此行托吡酯治疗时建议定期行甲状腺功能检查。

近年来较多文献报道称托吡酯可能影响癫痫患儿骨代谢^[9-10],但目前尚无定论。骨代谢主要分为骨形成、骨吸收两大部分,分别对应成骨细胞、破骨细胞。儿童骨形成比骨吸收大,骨形成越好,骨骼发育则越好。OC被认为是成骨细胞基因标志物,其20%左右被释放至血液循环中,且血清中OC水平越高,骨中OC水平则越高。DPD为主要源于骨骼的成熟骨胶原组成部分,直接经由肾脏排泄。本研究结果显示,与治疗前相比,加用托吡酯治疗6个月后血清OC水平明显降低($P < 0.05$),尿DPD/Cr比值显著增加($P < 0.05$),可见,加用托吡酯治疗6个月可能影响患儿骨代谢过程,与张艳玲等^[11]研究结果基本一致,分析其原因可能与该药物碳酸酐酶抑制作用、减少25羟维生素D₃[25(OH)D₃]合成、血浆钙磷水平下降^[12]有关。因此,给予托吡酯治疗的同时需行钙剂等相关干预。

此外,本研究还分析托吡酯对癫痫患儿体重指数、糖代谢指标的影响。血糖胰岛素对机体血糖、蛋白质及脂肪代谢具有一定的调节作用;IR主要用于机体血糖胰岛素浓度变化反映,同时在生理、病理变化中也有重要作用。本研究结果显示,托吡酯治疗6个月会显著减缓患儿体重增长,明显降低血糖胰岛素、瘦素及IR值,与叶静萍^[13]研究结果基本相符。分析托吡酯影响癫痫患儿体重指数原因:该药物治疗6个月后致使患儿血清瘦素水平显著下降(比正常参考值低),导致患儿纳差,体能消耗增加,这是导致患儿体质量增长减缓的最重要原因;同时能降低IR,增强其敏感度,进而造成机体胰岛素水平下降,影响

脂肪合成,最终影响患儿生长发育。

综上所述,加用托吡酯治疗难治性癫痫安全可行,能显著减少减轻脑电活动,一定程度上减轻癫痫发作,但该药物可能影响骨代谢、糖代谢指标,且明显减缓患儿体重增长,需合理用药,提高用药安全性;同时,托吡酯对甲状腺功能影响不大,但建议定期检查甲状腺功能,且抗癫痫治疗的同时建议给予钙剂、维生素D、免疫功能改善等干预。由于本研究为自身对照试验,未设置对照组,可能不能突显加用托吡酯治疗效果,需进一步通过前瞻性、多中心对照研究分析,且本研究用药时间较短,关于其远期疗效需进一步随访观察。

参考文献:

- [1] 周季平,丁美萍.脑电图在卒中患者管理中的应用[J].中国卒中杂志,2013,8(10):804-809.
- [2] 王广新,杨作成.儿童难治性癫痫的临床特点分析[J].湖南师范大学学报(医学版),2010,7(4):16-18.
- [3] 张守利,莫亚玲,赵德运,等.儿童难治性癫痫的治疗进展[J].解放军医药杂志,2015,27(7):113-116.
- [4] 彭建霞,张双,庞保东,等.托吡酯治疗儿童癫痫疗效及不良反应的临床研究[J].现代预防医学,2012,39(8):1917-1918.
- [5] 诸福棠,胡亚美,江载芳.实用儿科学(下册)(第7版)[M].北京:人民卫生出版社,2002:1998.
- [6] 王媛媛,王明光,姚丹,等.托吡酯与苯巴比妥对小兒癫痫患儿发作次数及痫样放电的影响对比[J].现代生物医学进展,2014,14(15):2918-2920.
- [7] 王宇,吴勇,许冀,等.托吡酯对癫痫患者脑电活动改善及糖代谢的影响[J].疑难病杂志,2014,13(6):576-578.
- [8] 魏大萍,陈峰,雷雪,等.托吡酯对难治性癫痫基础药物治疗的增效作用观察[J].实用医院临床杂志,2010,7(1):61-62.
- [9] 刘连娜.托吡酯和卡马西平对癫痫患儿血碱性磷酸酶及骨代谢的影响[J].实用临床医药杂志,2013,17(11):110-111.
- [10] 胡海霞,吴扬,刘松岩,等.托吡酯对癫痫患者骨代谢的影响[J].脑与神经疾病杂志,2010,18(1):67-70.
- [11] 张艳玲.托吡酯对癫痫患儿骨代谢的影响[J].中国妇幼保健,2012,27(21):3369-3371.
- [12] 杨理明,康庆云,江志,等.托吡酯对癫痫患儿血清瘦素、骨钙蛋白及血钙的影响[J].医学临床研究,2014,31(12):2404-2405.
- [13] 叶静萍.托吡酯与丙戊酸钠对癫痫患儿体质量、糖代谢影响的临床观察[J].中国药房,2015,26(6):740-742.

(本文编辑:刘夕霞)