

桂芍镇痫片联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫的临床研究

连新生¹, 孙思胜², 申金星³, 王伟明⁴

1. 许昌市第二人民医院 儿科, 河南 许昌 461000

2. 许昌学院 食品与药学院, 河南 许昌 461000

3. 许昌市立医院 儿科, 河南 许昌 461000

4. 河南省中医院 脑病科, 河南 郑州 450003

摘要: **目的** 研究桂芍镇痫片联合丙戊酸钠缓释片治疗小儿癫痫的临床疗效。**方法** 选取2017年12月—2019年12月许昌市第二人民医院收治的92例癫痫患儿为研究对象, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各46例。对照组患儿口服丙戊酸钠缓释片, 30 mg/(kg d), 3次/d。治疗组在对照组基础上口服桂芍镇痫片, 6片/次, 3次/d。两组患儿持续治疗2个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的临床症状情况、血清炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高敏C反应蛋白 (hs-CRP) 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平以及血清学指标。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率95.65%, 显著高于对照组的80.43% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿癫痫发作次数和平均症状控制时间明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组降低的较多 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 TNF- α 、hs-CRP 和 IL-6 水平显著降低 ($P < 0.05$); 并且治疗组血清炎症因子水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清脑源性神经营养因子 (BDNF) 和神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 水平显著降低 ($P < 0.05$); 并且治疗组血清 BDNF 和 NSE 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 桂芍镇痫片联合丙戊酸钠缓释片治疗小儿癫痫具有较好的临床疗效, 能够改善临床症状, 降低血清因子水平, 值得在临床上推广应用。

关键词: 桂芍镇痫片; 丙戊酸钠缓释片; 小儿癫痫; 临床症状; 血清学指标; 炎症因子

中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)07-1377-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.07.019

Clinical study on Guishao Zhenxian Tablets combined with sodium valproate in treatment of epilepsy in children

LIAN Xin-sheng¹, SUN Si-sheng², SHEN Jin-xing³, WANG Wei-ming⁴

1. Department of Pediatrics, the Second People's Hospital of Xuchang, Xuchang 461000, China

2. School of Food and Pharmacy, Xuchang College, Xuchang 461000, China

3. Department of Pediatrics, Xuchang Municipal Hospital, Xuchang 461000, China

4. Department of Encephalopathy, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China

Abstract: Objective To study the effect of Guishao Zhenxian Tablets combined with Sodium Valproate Sustained-release Tablets in treatment of epilepsy in children. **Methods** Children (84 cases) with epilepsy in the Second People's Hospital of Xuchang from December 2017 to December 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 46 cases. Children in the control group were *po* administered with Sodium Valproate Sustained-release Tablets, 30 mg/(kg d), three times daily. Children in the treatment group were *po* administered with Guishao Zhenxian Tablets on the basis of the control group, 6 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and clinical symptom; serological indexes, the serum levels of inflammatory factors TNF- α , hs-CRP, and IL-6 in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 95.65%, which was significantly higher than that of the control group (80.43%) ($P < 0.05$). After treatment, the seizure frequency and the average symptom control time of two groups were significantly reduced ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were much lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of TNF- α , hs-CRP and IL-6 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$); and the serum levels of

收稿日期: 2020-04-28

基金项目: 河南省科技攻关项目 (2018ZY2095)

作者简介: 连新生 (1968—), 男, 河南人, 副主任医师, 本科, 研究方向为儿童神经、康复。E-mail: cvhbofh@sina.com

inflammatory factors in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of BDNF and NSE in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum levels of BDNF and NSE in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Guishao Zhenxian Tablets combined with Sodium Valproate Sustained-release Tablets has clinical curative effect in treatment of epilepsy in children, can improve clinical symptoms and reduce serum factor level, which is worthy of clinical application.

Key words: Guishao Zhenxian Tablets; Sodium Valproate Sustained-release Tablets; epilepsy in children; clinical symptom; serological index; inflammatory factor

小儿癫痫是一种小儿神经系统疾病,反复发作或不及时的治疗会造成小儿脑部损伤,影响小儿神经和智力的发育^[1]。小儿癫痫主要症状表现为大脑皮层异常放电导致的肌肉抽搐、意识短暂丧失等^[2]。临床上的抗癫痫治疗主要以药物治疗为主。丙戊酸钠可以选择性增强抑制性神经递质 γ -氨基丁酸水平,降低神经兴奋性,起到抗惊厥作用^[3-4]。桂芍镇痫片的主要组分为柴胡、白芍、桂枝、半夏(制)、党参等,具有清肝胆、调和营卫的功效^[5]。本研究选取许昌市第二人民医院收治的 92 例癫痫患儿为研究对象,探讨桂芍镇痫片联合丙戊酸钠缓释片治疗小儿癫痫的临床疗效。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 12 月—2019 年 12 月许昌市第二人民医院收治的 92 例癫痫患儿为研究对象,其中男性 51 例,女性 41 例,年龄为 7~12 岁,平均年龄为 (8.75 ± 1.21) 岁,病程为 1~3 年,平均病程为 (1.88 ± 0.57) 年。

纳入标准:患儿符合癫痫的诊断标准^[6],患儿脑电图检测结果提示存在异常放电现象。

1.2 药物

丙戊酸钠缓释片由赛诺菲(杭州)制药有限公司生产,规格 0.5 g/片,产品批号 170423、181019;桂芍镇痫片由长春海外制药集团有限公司生产,规格 0.35 g/片,产品批号 170525、180514。

1.3 分组和治疗方法

将所有患儿随机分为对照组和治疗组,每组各 46 例。对照组男性 26 例,女性 20 例,平均年龄为 (8.69 ± 1.18) 岁,平均病程为 (1.84 ± 0.55) 年。治疗组男性 25 例,女性 21 例,平均年龄为 (8.81 ± 1.24) 岁,平均病程为 (1.92 ± 0.59) 年。两组患儿一般资料比较无显著差异,具有临床可比性。

对照组口服丙戊酸钠缓释片,30 mg/(kg d),3 次/d。治疗组在对照组基础上口服桂芍镇痫片,6

片/次,3 次/d。两组患儿持续治疗 2 个月。

1.4 临床疗效判定标准^[7]

近愈:癫痫发作得到控制,短期内无复发;病因已尽可能查明并得到相应处理;好转:癫痫发作减少或减轻;无效:未达到以上标准者。

总有效率 = (近愈 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状情况 对比两组患儿治疗前后癫痫发作次数、平均症状控制时间。

1.5.2 血清炎症因子水平 使用赛默飞 Varioskan LUX 型全自动酶标仪、采用酶联免疫吸附法测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和白细胞介素-6(IL-6)水平,以上试剂盒均购于南京卡米洛生物工程有限公司,具体操作步骤按照试剂盒说明操作。

1.5.3 血清学指标水平 采用酶联免疫吸附法测定血清脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平。

1.6 不良反应观察

对比两组患儿不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理,计数资料比较进行 χ^2 检验,计量资料比较进行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率 95.65%,显著高于对照组的 80.43% ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组临床症状情况比较

治疗后,两组患儿癫痫发作次数和平均症状控制时间明显降低 ($P < 0.05$);且治疗组降低的较多 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清炎症因子水平比较

治疗后,两组血清 TNF- α 、hs-CRP 和 IL-6 水平显著降低 ($P < 0.05$);并且治疗组血清炎症因子水平显著低于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	近愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	46	21	16	9	80.43
治疗	46	24	20	2	95.65*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表2 两组临床症状情况比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)Table 2 Comparison on clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

组别	癫痫发作次数/(次·月 ⁻¹)		平均症状控制时间/min	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	10.37 ± 1.89	7.13 ± 0.94*	24.26 ± 3.43	15.28 ± 2.51*
治疗	10.43 ± 1.85	4.16 ± 0.62* [▲]	24.38 ± 3.37	9.43 ± 1.48* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment表3 两组血清 TNF- α 、hs-CRP 和 IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)Table 3 Comparison on the serum levels of TNF- α , hs-CRP, and IL-6 between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

组别	TNF- α /(ng mL ⁻¹)		hs-CRP/mL		IL-6/(μ g L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	4.26 ± 0.64	2.81 ± 0.42*	16.43 ± 2.25	11.58 ± 1.35*	45.31 ± 7.42	34.42 ± 4.59*
治疗	4.28 ± 0.62	1.87 ± 0.39* [▲]	16.45 ± 2.27	8.98 ± 0.97* [▲]	45.55 ± 7.38	28.64 ± 3.53* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组血清 BDNF 和 NSE 水平比较

治疗后, 两组血清 BDNF 和 NSE 水平显著降低 ($P < 0.05$); 并且治疗组血清 BDNF 和 NSE 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表4 两组血清 BDNF 和 NSE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)Table 4 Comparison on the serum levels of BDNF and NSE between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

组别	观察时间	BDNF/(ng mL ⁻¹)	NSE/(μ g L ⁻¹)
对照	治疗前	1.95 ± 0.26	25.13 ± 4.15
	治疗后	0.98 ± 0.19*	14.85 ± 2.35*
治疗	治疗前	1.99 ± 0.28	25.25 ± 4.13
	治疗后	0.68 ± 0.13* [▲]	9.47 ± 1.21* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

两组患儿在治疗过程中未出现不良反应发生。

3 讨论

小儿癫痫是一种发病率较高、易反复的儿科神

经性系统疾病。发病机制尚不明确, 目前主要认为是由于神经递质分泌异常、大脑皮层异常放电造成的大脑功能暂时性障碍^[8-9]。由于此年龄阶段的患儿处于发育阶段, 癫痫的反复发作对患儿的神经系统和智力发育带来障碍, 严重影响患儿身心健康, 因此需要得到及时治疗并且可能需要长期用药控制反复发作^[10]。

丙戊酸钠是一种临床常用的广谱抗癫痫药物, 主要作用机制为抑制 γ -氨基丁酸转化酶、丁醛脱氢酶活性, 从而促进 γ -氨基丁酸的合成, 增加 γ -氨基丁酸水平^[11-12]。桂芍镇痫片是由柴胡、白芍、桂枝、半夏(制)、党参等组成, 具有调和营卫、清肝胆的功效, 具有增强血液循环、扩张血管、镇静作用^[5]。本研究采用桂芍镇痫片联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫, 治疗后, 治疗组总有效率较高 ($P < 0.05$), 提示桂芍镇痫片联合丙戊酸钠能够提高疗效。两组患儿癫痫发作次数、平均症状控制时间均明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组降低较明显 ($P < 0.05$), 提示桂芍镇痫片联合丙戊酸钠能够改善临床症状。

癫痫发作患儿血清 NSE、BDNF 水平高于正常儿童,检测患儿血清 NSE、BDNF 水平有助于癫痫发作的临床诊断^[13-14]。本研究中,治疗后两组患儿血清 BDNF 和 NSE 水平明显降低 ($P<0.05$);且治疗组降低较明显 ($P<0.05$)。

癫痫的发病机制是脑内慢性炎症及其所引发的血脑屏障破坏能够引起神经元的过度兴奋、神经毒性,炎症反应能够促进癫痫发生、发展,通过监测血清 TNF- α 、hs-CRP 和 IL-6 水平能够判定病情进展情况^[15-16]。本研究中,治疗后两组患儿血清炎症因子 TNF- α 、hs-CRP 和 IL-6 水平均显著降低 ($P<0.05$);且治疗组降低较明显 ($P<0.05$)。

综上所述,桂芍镇痫片联合丙戊酸钠缓释片治疗小儿癫痫具有较好的临床疗效,能够改善临床症状,降低血清因子水平,值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 常琳. 中国癫痫流行病学调查研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 161-164.
- [2] 马倩. 小儿癫痫病因及发病机制的研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(4): 542-544.
- [3] 梁志安, 张煜华. 托吡酯联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫的临床疗效观察 [J]. 新医学, 2012, 43(2): 82-84.
- [4] 陈凤民, 邢燕, 任纯明. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫临床观察 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(8): 828-829.
- [5] 张小红, 张淑琴, 吴丹, 等. 桂芍镇痫片联合卡马西平治疗癫痫的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3139-3142.
- [6] 中华医学会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 25-29.
- [7] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第2版. 北京: 人民军医出版社出版, 2002: 217-218.
- [8] 朱权, 袁贤瑞, 孙之洞. 癫痫的流行病学与社会学分析和我国的研究现状及对策 [J]. 基础医学教育, 2005, 7(2): 217-220.
- [9] 林庆. 小儿癫痫发作的分类及最新进展 [J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(5): 313-315.
- [10] 刘晓燕. 小儿难治性癫痫的研究进展 [J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(22): 2240-2243.
- [11] 何新苗, 叶秋明, 刘英. 临床应用丙戊酸钠治疗小儿癫痫分析 [J]. 中国药房, 2011, 22(28): 2624-2627.
- [12] 张利利, 程亚颖. 左乙拉西坦与丙戊酸钠对小儿癫痫认知功能的影响比较 [J]. 西北国防医学杂志, 2016, 37(5): 346-347.
- [13] 郝伟红, 任晋峰, 李晓燕, 等. 血清 NSE 及 BDNF 与婴儿癫痫发作的相关性研究 [J]. 检验医学与临床, 2015, 12(24): 3736-3738.
- [14] 郝伟红, 徐宝元, 王立华. 血清 NSE 及 BDNF 与婴儿癫痫发作、发展的关联 [J]. 成都医学院学报, 2016, 11(4): 466-468.
- [15] 韩志斌. 炎症因子在癫痫发生发展中的作用 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(6): 572-574.
- [16] 黄艳军, 郑幅, 陈静. 炎症细胞因子及 C 反应蛋白在癫痫患儿外周血中的表达及临床意义 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(24): 40-42.