

小儿抗痫胶囊联合丙戊酸钠治疗儿童原发性全身强直 - 阵挛发作型癫痫的临床研究及其对 GFAP、S100 β 水平的影响

耿丽娟¹, 王葆辉¹, 张现娥¹, 马娜¹, 李静¹, 刘石岭^{1*}, 蒋敏²

1. 开封市儿童医院, 河南 开封 475000

2. 河南省人民医院, 河南 郑州 450003

摘要: **目的** 探究小儿抗痫胶囊联合丙戊酸钠缓释片 (I) 治疗儿童原发性全身强直 - 阵挛发作型癫痫的临床疗效及其对胶质纤维酸性蛋白 (GFAP)、S100 β 蛋白水平的影响。**方法** 选取 2018 年 2 月—2020 年 2 月在开封市儿童医院就诊的 120 例原发性全身强直 - 阵挛发作型癫痫患儿为研究对象, 按照随机数字表法将全部患儿分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。对照组患儿口服丙戊酸钠缓释片 (I), 30 mg/(kg·d)。治疗组在对照组用药基础上口服小儿抗痫胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。2 个月为 1 个疗程, 两组患儿均连续治疗 3 个疗程。观察两组患儿的临床疗效, 并比较两组患儿治疗前后脑电图特征、癫痫发作持续时间、癫痫发作频率、GFAP、S100 β 蛋白水平情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率 (93.33%) 明显高于对照组 (80.00%) ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿 θ 功率均较治疗前增加 ($P < 0.05$), 且治疗组 θ 功率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿癫痫发作持续时间、发作频率均明显降低 ($P < 0.05$); 且与对照组比较, 治疗组癫痫发作持续时间、发作频率明显降低 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 GFAP、S100 β 水平均降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 GFAP、S100 β 水平较对照组低 ($P < 0.05$)。**结论** 小儿抗痫胶囊联合丙戊酸钠缓释片 (I) 治疗儿童原发性全身强直 - 阵挛发作型癫痫疗效显著, 能够有效改善患儿临床症状、脑电图特征、 θ 功率和 GFAP、S100 β 水平, 且不会增加不良反应。

关键词: 小儿抗痫胶囊; 丙戊酸钠缓释片 (I); 原发性全身强直 - 阵挛发作型癫痫; 脑电图特征; 癫痫发作频率; 胶质纤维酸性蛋白; S100 β 蛋白

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2021)05 - 0995 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.027

Clinical study on Xiao'er Kangxian Capsules combined with sodium valproate in treatment of primary systemic tonic-clonic seizure epilepsy in children and its effect on the levels of GFAP and S100 β

GENG Li-juan¹, WANG Bao-hui¹, ZHANG Xian-e¹, MA Na¹, LI Jing¹, LIU Shi-ling¹, JIANG Min²

1. Kaifeng Children's Hospital, Kaifeng 475000, China

2. Henan Provincial Peoples Hospital, Zhengzhou 450003, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Xiao'er Kangxian Capsules combined with Sodium Valproate Sustained-release Tablets (I) in treatment of primary systemic tonic-clonic seizure epilepsy in children and its effect on the levels of GFAP and S-100 β . **Methods** Children (120 cases) with primary systemic tonic-clonic seizure epilepsy in Kaifeng Children's Hospital from February 2018 to February 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. Children in the control group were *po* administered with Sodium Valproate Sustained-release Tablets (I), 30 mg/(kg·d). Children in the treatment group were *po* administered with Xiao'er Kangxian Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, three times daily. A course had 2 months, and children in two groups were treated for 3 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the EEG characteristics, the duration and frequency of seizure, the levels of serum GFAP and S100 β in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (93.33%) was significantly higher than that of the control group (80.00%) ($P < 0.05$). After treatment, the θ power of two groups were increased compared with that before treatment

收稿日期: 2021-01-28

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (2018020531)

作者简介: 耿丽娟, 女, 副主任医师, 硕士, 研究方向为小儿神经系统疾病诊治。E-mail: zuk614973@163.com

*通信作者: 刘石岭, 男, 主任医师, 研究方向为小儿神经系统疾病诊治。

($P < 0.05$), and the θ power of the treatment group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the duration and frequency of seizures in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the duration and frequency of seizures in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of GFAP and S100 β in two groups were decreased ($P < 0.05$), and the levels of GFAP and S100 β in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiao'er Kangxian Capsules combined with Sodium Valproate Sustained-release Tablets (I) has a significant effect on children with primary generalized tonic-clonic seizure epilepsy, can effectively improve the EEG, θ power, GFAP and S100 β levels and clinical symptoms, with less adverse reactions.

Key words: Xiao'er Kangxian Capsules; Sodium Valproate Sustained-release Tablets (I); primary generalized tonic-clonic seizure epilepsy; EEG characteristics; frequency of seizure; GFAP; S100 β

癫痫是以神经元异常放电引起反复痫性发作为特征的常见神经类疾病, 主要病因为围生期缺氧缺血、遗传代谢病、低级别胶质瘤、脑炎等, 发病率较高, 以全身强直-阵挛发作型为多发类型, 治疗难度较大^[1-2]。药物治疗是癫痫治疗的主要手段。小儿抗痫胶囊为中药制剂, 主治原发性全身性强直-阵挛发作型儿童癫痫, 具有豁痰熄风、健脾理气的功效^[3-4]。丙戊酸钠是临床一线抗癫痫药物, 主要生理作用为肝酶抑制剂, 起效快, 复发率低, 在临床较广泛应用^[5-6]。本研究选取在开封市儿童医院就诊的 120 例儿童原发性全身性强直-阵挛发作型癫痫患儿作为本研究的对象, 旨在探讨小儿抗痫胶囊联合丙戊酸钠缓释片 (I) 治疗儿童原发性全身性强直-阵挛发作型癫痫的临床疗效及其对胶质纤维酸性蛋白 (GFAP)、S100 β 蛋白水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 2 月—2020 年 2 月在开封市儿童医院就诊的 120 例原发性全身性强直-阵挛发作型癫痫患儿为研究对象。其中男 66 例, 女 54 例; 年龄 3~8 岁, 平均年龄 (5.77 \pm 1.31) 岁; 病程 1~5 年, 平均病程为 (1.53 \pm 0.23) 年。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: (1) 经诊断符合儿童原发性全身性强直-阵挛发作型癫痫^[7]; (2) 经脑电图、影像学检查确诊; (3) 在本研究进行前未服用与相关的抗癫痫药物; (4) 未服用其他影响骨代谢的药物; (5) 患儿监护人对本研究知情同意, 并签订知情同意书。

排除标准: (1) 合并严重心、肝、肾和消化系统等疾病; (2) 对本研究所用药物过敏者; (3) 有精神性疾病者; (4) 临床资料不完整者; (5) 先天性疾病或发育不全患儿。

1.3 分组方法

按照随机数字表法将全部患儿分为对照组和治

疗组, 每组各 60 例。对照组男 32 例, 女 28 例; 年龄 3~7 岁, 平均年龄 (5.62 \pm 1.36) 岁; 病程 1~5 年, 平均病程为 (1.55 \pm 0.21) 年。治疗组男 34 例, 女 26 例; 年龄 4~8 岁, 平均年龄 (5.92 \pm 1.27) 岁; 病程 1~5 年, 平均病程为 (1.51 \pm 0.27) 年。两组患儿年龄、性别、病程等一般资料比较差异无统计学意义, 具有临床可比性。

1.4 治疗方法

对照组患儿口服丙戊酸钠缓释片 (I) [赛诺菲 (杭州) 制药有限公司生产, 规格 0.5 g/片, 产品批号 20171015、20191125], 30 mg/(kg·d)。治疗组患儿在对照组用药基础上口服小儿抗痫胶囊 (天津宏仁堂药业有限公司生产, 0.5 g/粒, 产品批号 20180102、20191021), 5 粒/次, 3 次/d。2 个月为 1 个疗程, 两组患儿均连续治疗 3 个疗程。

1.5 临床疗效评估标准

参考《中药新药治疗癫痫的临床研究指导原则》中相关标准^[8]。若癫痫未再次发作, 经脑电图检查无异常显示为痊愈; 若频率降低 75%~95%, 经脑电图检查可见好转为显效; 若频率降低 50%~75% 为有效; 若频率降低 <50% 为无效。

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 脑电图检测 分别于治疗前后使用美国尼高力脑电图仪测定脑电图信号, 并计算脑电信号中 α 、 θ 、 δ 、 β 4 个频率的功率。

1.6.2 临床症状改善情况 记录并对比两组患儿发作持续时间、发作频率。

1.6.3 血清 GFAP、S100 β 水平检测 治疗前后采集所有患儿空腹静脉血 5 mL, 2 500 r/min 离心 10 min 后, 取上层血清, 储存于 -80 °C 冰箱备用。血清 GFAP、S100 β 水平均采用酶联免疫吸附法检测, 根据 GFAP 的酶联免疫吸附剂测定 (ELISA) 试剂盒 (上海江莱生物科技有限公司, 货号 JL14821-96

T)、S100 β 的ELISA试剂盒(上海酶联生物科技有限公司,货号ml057550)说明书严格操作。

1.7 不良反应观察

记录并对比两组患儿呕吐恶心、腹泻、皮疹等不良反应发生情况。

1.8 统计学分析

数据均采用SPSS 20.0统计学软件处理,其中计数资料以例或百分数表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率(93.33%)明显高于对照组(80.00%)($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患儿脑电图特征比较

治疗后,两组患儿 θ 功率均较治疗前显著增加($P<0.05$),且治疗组 θ 功率显著高于对照组($P<0.05$);两组患儿 α 功率、 δ 功率、 β 功率未见明显

差异,见表2。

2.3 两组患儿癫痫发作持续时间、发作频次比较

治疗后,两组患儿癫痫发作持续时间、发作频率均明显降低($P<0.05$);且与对照组比较,治疗组癫痫发作持续时间、发作频率明显降低($P<0.05$),见表3。

2.4 两组患儿血清GFAP、S100 β 水平比较

治疗后,两组的GFAP、S100 β 水平均显著降低($P<0.05$),且治疗组的GFAP、S100 β 水平较对照组低($P<0.05$),见表4。

2.5 两组患儿不良反应比较

两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义,见表5。

3 讨论

癫痫是神经系统常见疾病,在幼年中具有较高的发病率,可导致脑细胞受损,对儿童未来的生理、心理和社会功能产生严重影响。癫痫常见类型主要

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	10	17	21	12	80.00
治疗	60	18	28	10	4	93.33*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组脑电图特征比较($\bar{x}\pm s$, $n=60$)

Table 2 Comparison on EEG characteristics between two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=60$)

组别	观察时间	α 功率/W	θ 功率/W	δ 功率/W	β 功率/W
对照	治疗前	24.12 \pm 6.67	22.52 \pm 5.62	13.12 \pm 4.12	11.52 \pm 3.22
	治疗后	26.08 \pm 6.27	25.17 \pm 7.75*	14.42 \pm 3.98	12.17 \pm 3.65
治疗	治疗前	25.27 \pm 6.41	22.31 \pm 5.24	13.27 \pm 4.16	11.31 \pm 3.15
	治疗后	26.57 \pm 6.62	28.42 \pm 7.52* \blacktriangle	14.57 \pm 4.14	12.42 \pm 3.21

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组癫痫发作持续时间、发作频次比较($\bar{x}\pm s$, $n=60$)

Table 3 Comparison on the duration and frequency of seizures between two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=60$)

组别	观察时间	发作持续时间/(min·次 ⁻¹)	发作频率/(次·6个月 ⁻¹)
对照	治疗前	3.51 \pm 0.51	12.53 \pm 2.51
	治疗后	2.01 \pm 0.36*	8.68 \pm 1.68*
治疗	治疗前	3.42 \pm 0.46	12.31 \pm 2.46
	治疗后	1.42 \pm 0.31* \blacktriangle	7.68 \pm 1.52* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P<0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血清 GFAP、S100β 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on the levels of serum GFAP and S100β between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	GFAP/(ng·mL ⁻¹)	S100β/(μg·L ⁻¹)
对照	60	治疗前	33.12±9.76	0.82±0.22
		治疗后	29.42±7.16*	0.57±0.15*
治疗	60	治疗前	34.27±9.55	0.81±0.24
		治疗后	24.57±7.14*▲	0.42±0.12*▲

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 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	皮疹/例	腹泻/例	发生率/%
对照	60	4	2	3	15.00
治疗	60	3	1	2	10.00

为全身强直-阵挛发作型癫痫,多见全身肌肉强直、阵挛症状,并导致精神、运动、感觉、自主神经异常^[9-10]。因此需要积极采取有效的治疗措施,其中药物治疗是主要手段。

丙戊酸钠起效快、复发率低,为广谱抗癫痫药,其主要生理作用为肝酶抑制剂,通过增强抑制性氨基酸、拮抗兴奋性氨基酸发挥疗效,在治疗多种癫痫类型疾病中发挥不可替代作用^[5, 11]。小儿抗癫痫胶囊由胆南星、天麻、太子参、茯苓、半夏、菖蒲、川芎等组成,主治小儿原发性癫痫^[3, 12]。为提高其疗效,本研究联合丙戊酸钠缓释片与小儿抗癫痫胶囊治疗儿童原发性全身强直-阵挛发作型癫痫,结果显示,治疗后,两组患儿发作持续时间、发作频率均明显降低,且与对照组比较,治疗组明显降低;治疗组的总有效率显著高于对照组,提示相较于单一使用丙戊酸钠缓释片,联用小兒抗癫痫胶囊治疗儿童原发性全身强直-阵挛发作型癫痫能够有效改善临床症状。

当癫痫发作时,主要表现为脑电波异常放电,而脑电图是能反映机体脑功能状态的主要检查方法,α功率、θ功率、δ功率、β功率变化是脑电图背景变化的一项非常重要的评价指标。抗癫痫药物可能会对脑电波产生影响,脑电图背景改变^[13-14]。本研究结果显示,两组患儿θ功率均较治疗前增加,且治疗组显著高于对照组;但两组患儿α功率、δ功率、β功率均较治疗前无显著性变化,说明丙戊酸钠缓释片加用小兒抗癫痫胶囊对儿童原发性全身强直-阵挛发作型癫痫患儿α功率、δ功率、β功

率影响较小,而对θ功率有一定影响。

GFAP是一种主要存在于星形胶质细胞内的中间丝蛋白,参与了多个重要的生理和病理活动,为星形胶质细胞特异性标志物,一般在星形胶质细胞过度活化状态下水平升高,从而使调节K⁺稳态功能紊乱,神经元兴奋发生明显异常,致癫痫发作^[15-16]。S100β是S100亚基之一,主要在中枢神经系统中表达,参与细胞内的信号转导,可调节神经细胞稳定性和神经损伤修复,其表达水平显著上升与癫痫患儿脑损伤的发生密切相关^[17-19]。本研究结果显示,治疗后,两组患儿GFAP、S100β水平均较治疗前降低,且治疗组显著低于对照组,表明丙戊酸钠缓释片联合小兒抗癫痫胶囊治疗能够有效改善患儿血清GFAP、S100β水平,减少脑损伤,在一定程度上能够抑制癫痫发作。进一步探究患者不良反应发生情况,结果显示,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。提示丙戊酸钠缓释片联合小兒抗癫痫胶囊并不会增加患儿不良反应发生率,较为安全。

综上所述,小兒抗癫痫胶囊联合丙戊酸钠缓释片(I)治疗儿童原发性全身强直-阵挛发作型癫痫疗效显著,能够有效改善患儿临床症状、脑电图特征、θ功率和GFAP、S100β水平,且不会增加不良反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 李尚霖,王薇薇,邓馨,等.中老年初发癫痫的临床和脑电图特点[J].卒中与神经疾病,2019,26(4):439-442.
 [2] 汪迪飞,翟瑄,梁平,等.38例局灶性皮质发育不良继发癫痫临床分析[J].第三军医大学学报,2018,

- 40(15): 1389-1393.
- [3] 孙秋玲, 申兴田, 董争清, 等. 小儿抗痫胶囊联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫伴智力低下疗效及血清瘦素、白细胞介素6和胰岛素样生长因子1的影响 [J]. 实验与检验医学, 2019, 37(5): 944-947.
- [4] 侯春福, 林秀玲, 曾庆生. 中西医结合治疗小儿癫痫240例临床分析与研究 [J]. 中医临床研究, 2018, 10(1): 100-102.
- [5] 席绪明, 仰炯, 宋春梅, 等. 丙戊酸钠缓释片对癫痫患者谷氨酸和 γ -氨基丁酸及认知功能的影响 [J]. 西北药学杂志, 2019, 34(2): 231-233.
- [6] 王勇, 肖玉. 穴位埋线联合丙戊酸钠治疗全身强直-阵挛发作型癫痫疗效及安全性观察 [J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(8): 979-982.
- [7] 中华医学会儿科学分会神经学组. 新诊断儿童癫痫的初始单药治疗专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(10): 734-737.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药治疗癫痫的临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993.
- [9] 罗小青, 李承, 匡光涛, 等. 儿童惊吓性癫痫脑电图及临床特征 [J]. 临床儿科杂志, 2018, 38(5): 376-380.
- [10] 张洋, 周孟玲. 丙戊酸钠治疗学龄期全身强直阵挛发作性癫痫儿童的效果及对认知功能的影响 [J]. 天津医药, 2018, 46(7): 733-737.
- [11] 李慧敏, 郝锦丽, 陈华, 等. 丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗儿童癫痫的疗效及其对血清S-100 β 与高迁移率族蛋白-1的影响 [J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2020, 16(1): 74-80.
- [12] 赵刚, 张慧. HPLC法测定小儿抗痫胶囊中天麻素 [J]. 中草药, 2010, 41(11): 1815-1816.
- [13] 赵国华, 张红丽. 左乙拉西坦治疗癫痫患者的应用效果及对GFAP, 脑电波的影响研究 [J]. 河北医药, 2018, 40(4): 600-602.
- [14] 卢俞任, 毛中臣. 小儿抗痫胶囊联合奥卡西平治疗小儿癫痫的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(2): 277-282.
- [15] 陈劲松, 苏牟潇, 罗雅丽, 等. 拉莫三嗪联合托吡酯治疗癫痫患者的疗效及对血清S100B, TNF- α , GFAP, NSE的影响 [J]. 中国医师杂志, 2019, 21(12): 1892-1894.
- [16] Chmielewska N, Piotr M, Danuta T, *et al.* The role of UCH-L1, MMP-9, and GFAP as peripheral markers of different susceptibility to seizure development in a preclinical model of epilepsy [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 332(1): 57-63.
- [17] 戴刚. 促皮质素联合维生素B6对痉挛患儿星形胶质细胞分子标志物S-100 β 及胶质纤维酸性蛋白表达影响 [J]. 当代医学, 2019, 25(26): 48-50.
- [18] Kwon Y, Jang J S, Hwang S M, *et al.* Range of S-100 β levels during functional endoscopic sinus surgery with moderately controlled hypotension [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(9): 3527-3532.
- [19] Erikson K, Ala-Kokko T I, Koskenkari J, *et al.* Elevated serum S-100 β in patients with septic shock is associated with delirium [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2019, 63(1): 69-73.

[责任编辑 解学星]