

左乙拉西坦联合地西洋对热性惊厥反复发作儿童损伤因子、炎症因子和免疫因子的影响

张润春, 王玉珍, 张 静

唐山市妇幼保健院, 河北 唐山 063000

摘要: **目的** 探讨左乙拉西坦联合地西洋对热性惊厥反复发作儿童损伤因子、炎症因子和免疫因子的影响。**方法** 选择唐山市妇幼保健院2016年6月—2018年4月收治的热性惊厥患儿100例作为研究对象,按照随机数字表法将患儿分为对照组($n=50$)和观察组($n=50$)。对照组患儿口服复方地西洋片, $40\sim 200\ \mu\text{g}/\text{kg}$, 3次/d, 共7 d。观察组在对照组的基础上口服左乙拉西坦片, $20\ \text{mg}/\text{kg}$, 2次/d, 热退24 h后开始减量, 以每2天减半量至第减药期第7天停药。两组患儿出院后, 均随访48周, 每3个月随访1次。比较两组患儿治疗前后的脑损伤因子、炎症因子、免疫因子水平, 同时观察患儿发热、热性惊厥复发情况和不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 两组血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、核因子 κB (NF- κB)和S100 β 蛋白水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 观察组血清NSE、NF- κB 和S100 β 蛋白水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-10(IL-10)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 观察组血清TNF- α 、IL-1 β 和IL-10水平均显著低于对照组, 两组比较具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组血清免疫球蛋白(Ig)A、IgG、IgM水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 观察组血清IgA、IgG、IgM水平均显著低于对照组, 两组比较具有统计学意义($P<0.05$)。在治疗和随访期间, 观察组患儿发热、热性惊厥复发情况和不良反应发生情况均优于对照组($P<0.05$)。**结论** 左乙拉西坦联合地西洋治疗小儿热性惊厥可减少脑组织损伤, 抑制炎症免疫反应, 预防热性惊厥反复发作, 安全可靠, 值得应用于小儿热性惊厥的临床治疗。

关键词: 左乙拉西坦; 地西洋; 热性惊厥反复发作; 神经元特异性烯醇化酶; 核因子 κB ; S100 β 蛋白; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-1 β ; 白细胞介素-10

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)10-2026-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.10.016

Effects of levetiracetam combined with diazepam on injury factor, inflammatory factor, and immune factor of children with recurrent febrile convulsion

ZHANG Runchun, WANG Yuzhen, ZHANG Jing

Tangshan Maternal & Child Health Hospital, Tangshan 063000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of levetiracetam combined with diazepam on injury factors, inflammatory factors and immune factors in children with recurrent febrile convulsion. **Methods** A total of 100 children with recurrent febrile convulsion admitted to Tangshan Maternal & child Health Hospital from June 2016 to April 2018 were selected as the study subjects, and the children were divided into control group ($n=50$) and observation group ($n=50$) according to the random number table method. Patients in the control group were *po* administered with received Compound Diazepam Tablets, $40\sim 200\ \mu\text{g}/\text{kg}$, three times daily, and treated for 7 d. Patients in the observation group were *po* administered with Levetiracetam Tablets on the basis of control group, $20\ \text{mg}/\text{kg}$, twice daily, the dosage began to decrease after 24 h of fever, and the dosage was halved every 2 days until the 7th day. After discharge, the two groups were followed up for 48 weeks, once every 3 months. After treatment, the levels of brain injury factor, inflammatory factor, and immune factor between two groups before and after treatment were compared. At the same time, the recurrent of fever and febrile convulsion, and adverse reactions were observed. **Results** After treatment, the serum levels of NSE, NF- κB , and S100 β were significantly decreased in two groups, and the differences before and after treatment were statistically

收稿日期: 2020-03-13

基金项目: 河北省卫生厅重点科技研究计划项目(20181324)

第一作者: 张润春(1981—)女, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向为小儿神经方面。E-mail: rinam87@163.com

significant ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of NSE, NF- κ B and S100 β in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the differences between two groups were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of TNF- α , IL-1 β , and IL-10 in two groups were significantly decreased, and the difference in the same group before and after treatment was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of TNF- α , IL-1 β , and IL-10 in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the comparison between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, serum IgA, IgG and IgM levels in two groups were significantly reduced, and the difference in the same group before and after treatment was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, serum IgA, IgG and IgM levels in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the comparison between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). During the treatment and follow-up period, the incidence of fever, convulsion recurrence, and adverse reactions in the observation group were better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Levetiracetam combined with diazepam in treatment of febrile convulsion in children can reduce brain injury, inhibit inflammatory immune response, and prevent repeated seizures of febrile convulsion. It is safe and reliable, and is worthy of clinical application in the treatment of febrile convulsion in children.

Key words: levetiracetam; diazepam; recurrent febrile convulsion; NSE; NF- κ B; S100 β ; TNF- α ; IL-1 β ; IL-10

热性惊厥为惊厥类疾病的重要类型,临床多发于小儿^[1]。资料显示,因热性惊厥发病机制尚未明确,临床难以获得特异性治疗,且患儿体温调节机制尚未发育完全,病理条件下难以维持正常体温,故常易反复持续发作,导致患儿脑损伤,引发癫痫等多种神经系统疾病,影响患儿预后^[2]。地西洋为苯二氮草类药物,可选择性作用于相关受体促进释放 γ -氨基丁酸(GABA),预防热性惊厥复发,地西洋预防热性惊厥复发尽管疗效明确,但可积蓄于内脏,易产生不良反应^[3]。左乙拉西坦为新型抗癫痫药物,不但临床疗效好,且不具有肝肾毒性,较为适用于小儿热性惊厥的临床治疗^[4]。因此,本研究将左乙拉西坦联合地西洋治疗热性惊厥患儿,以探讨其对小儿热性惊厥反复发作的预防效果及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择唐山市妇幼保健院2016年6月—2018年4月收治的热性惊厥患儿100例为研究对象,男53例,女47例;年龄7个月~6岁,平均 (3.14 ± 0.75) 岁;起病年龄6个月~5.20岁,平均 (1.54 ± 0.63) 岁;惊厥次数2~5次,平均 (3.14 ± 0.75) 次;热性惊厥类型:单纯性热性惊厥78例,复杂性热性惊厥22例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:符合《热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2016)》^[5]中的诊断标准;非1次病程内热性惊厥发作 ≥ 2 次,发作时体温 ≥ 38.5 ℃患儿;父母或监护人知情同意患儿。

排除标准:30 d内使用过本研究药物患儿;本研究药物不耐受患儿;颅内占位性病变及其他神经系统疾病患儿;自身免疫性疾病患儿;肝肾功能异常

患儿;依从性差患儿。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将患儿分为对照组($n=50$)和观察组($n=50$)。其中对照组男28例,女22例;年龄7个月~6岁,平均 (3.17 ± 0.77) 岁;起病年龄6个月~5.20岁,平均 (1.56 ± 0.66) 岁;惊厥次数2~5次,平均 (3.12 ± 0.32) 次;热性惊厥类型:单纯性热性惊厥40例,复杂性热性惊厥10例。观察组男25例,女25例;年龄7个月~5.5岁,平均 (3.11 ± 0.73) 岁;起病年龄6个月~5岁,平均 (1.52 ± 0.61) 岁;惊厥次数2~5次,平均 (3.16 ± 0.33) 次;热性惊厥类型:单纯性热性惊厥38例,复杂性热性惊厥12例。两组基线资料比较差异无统计学意义。

两组患者均给予常规治疗,包括退热,解痉止挛,营养支持,控制感染,维持水电解质平衡等。对照组患儿口服复方地西洋片(济宁市安康制药有限公司,国药准字H10970219,规格0.5 g/片,生产批次2016040123),40~200 μ g/kg,3次/d,共7 d。观察组在对照组的基础上口服左乙拉西坦片[优时比(珠海)制药有限公司,国药准字J20160085,规格0.5 g/片;生产批次2016031016],20 mg/kg,2次/d,热退24 h后开始减量,以每2天减半量至第减药期第7天停药。两组患儿出院后,均随访48周,每3个月随访1次。

1.4 观察指标

抽取两组患儿治疗前后清晨空腹静脉血2 mL,离心机离心10 min,3 000 r/min,采用ELISA法检测两组血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、核因子 κ B(NF- κ B)、S100 β 蛋白等脑损伤因子水平;及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细

胞介素-10(IL-10)等炎症因子水平。应用全自动免疫浊度分析仪检测IgA、IgG、IgM等免疫因子水平。检测严格按照试剂盒规定进行,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。观察随访期间两组患儿发热、热性惊厥复发情况及不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

数据以SPSS 19.0统计软件分析,定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组内比较行配对 t 检验,组间比较行独立样本 t 检验;定性资料以例数百分率表示,组间比较行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组脑损伤因子水平比较

治疗后,两组血清NSE、NF- κ B、S100 β 蛋白水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组血清NSE、NF- κ B、S100 β 蛋白水平均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组炎症因子比较

治疗后,两组血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-10水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-10水平均显著低于对照组,两组比较具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组免疫因子比较

治疗后,两组血清IgA、IgG、IgM水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组血清IgA、IgG、IgM水平均显著低于对照组,两组比较具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 随访期间两组患儿发热、热性惊厥复发情况比较

随访期间,观察组发热、热性惊厥复发情况均优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表1 两组脑损伤因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of brain injury factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NSE/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	NF- κ B/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	S100 β 蛋白/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	50	治疗前	12.51 \pm 1.40	71.39 \pm 8.01	0.92 \pm 0.10
		治疗后	7.78 \pm 0.94*	67.75 \pm 7.05*	0.45 \pm 0.06*
观察	50	治疗前	12.56 \pm 1.42	71.43 \pm 8.04	0.94 \pm 0.11
		治疗后	7.23 \pm 0.85**	63.28 \pm 6.64**	0.41 \pm 0.05**

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2 两组炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-1 β /($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-10/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	50	治疗前	26.94 \pm 2.80	29.97 \pm 3.11	12.49 \pm 1.45
		治疗后	22.02 \pm 2.32*	13.20 \pm 1.41*	10.77 \pm 1.27*
观察	50	治疗前	26.97 \pm 2.81	30.28 \pm 3.14	12.54 \pm 1.46
		治疗后	20.44 \pm 2.13**	12.43 \pm 1.26**	9.96 \pm 1.13**

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 两组免疫因子比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of immune factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IgA/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IgG/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IgM/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	50	治疗前	1.12 \pm 0.12	11.76 \pm 1.25	1.25 \pm 0.13
		治疗后	0.62 \pm 0.08	6.34 \pm 0.81	0.69 \pm 0.09
观察	50	治疗前	1.15 \pm 0.13	11.79 \pm 1.26	1.27 \pm 0.14
		治疗后	0.54 \pm 0.07	5.86 \pm 0.63	0.60 \pm 0.08

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4 随访期间两组发热、热性惊厥复发情况比较

Table 4 Comparison on fever and FS recurrence between two groups during the follow-up period

组别	n/例	发热		热性惊厥复发	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	50	15	30.00	10	20.00
观察	50	6	12.00*	1	2.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 观察组不良反应发生率为4.00%, 显著小于对照组的20.00%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表5。

表5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison of adverse reaction between two groups

组别	n/例	嗜睡/例	头痛/例	冲动易激惹/例	乏力/例	发生率/%
对照	50	2	2	2	4	20.00
观察	50	0	1	0	1	4.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

热性惊厥的发病机制较为复杂, 研究多认为其与发热、脑发育不全及遗传易感性关系密切^[2], 其持续或反复发作是引发热性惊厥患儿脑损伤, 并导致癫痫的重要原因, 有效预防热性惊厥持续或反复发作是改善患儿预后的关键^[6]。地西洋为苯二氮草受体激动剂, 可经激动苯二氮草受体易化或提高GABA活性, 作用于中枢, 增强突触前抑制, 影响边缘系统及皮质~丘脑相关部位, 调节神经细胞放电, 抑制癫痫发生^[7]。资料显示, 地西洋治疗小儿热性惊厥尽管疗效较为显著, 但部分患儿常出现乏力、头痛、嗜睡及运动失调等症状, 临床应用存在一定局限^[8]。左乙拉西坦为吡咯烷酮衍生物, 可通过血脑屏障进入脑皮质及海马区, 与突触囊泡蛋白2A高选择性结合, 调节释放神经递质, 改善突触传递水平, 抑制脑细胞异常放电。左乙拉西坦可抑制下调大脑GABA受体, 提高GABA活性, 抑制痫样放电^[9]。左乙拉西坦可降低脑区N-型钙通道活性, 抑制去极化导致的 Ca^{2+} 内流, 调节释放神经递质及神经细胞兴奋性^[10]。左乙拉西坦对热性惊厥患儿脑电波干预相对较小, 对 α 、 θ 波等脑电活动并无影响, 可显著抑制痫样放电次数, 促进脑电活动恢复^[11]。左乙拉西坦可避免血脑屏障超微结构损伤以及高

热导致的惊厥, 且无肝肾毒性, 不影响患儿智力及生长发育, 具有较高的安全性。本研究随访期间, 观察组发热、热性惊厥复发及不良反应发生率均小于对照组, 提示左乙拉西坦可有效预防小儿热性惊厥复发, 且治疗安全性较高。

热性惊厥反复发作可导致脑功能损伤。NSE为二聚体酶, 参与神经细胞糖酵解, 常于神经外胚层及神经细胞内特异性存在, 维持神经细胞功能^[12]。S100 β 蛋白为酸性 Ca^{2+} 结合蛋白, 产生并存在于神经细胞中, 对神经细胞生长、胞内信号传导中具有重要的调节作用^[13]。NF- κB 为核转录因子, 广泛存在于多种神经细胞中, 可调节细胞多种生理活动, 促进细胞核与突触之间的信号传递。脑细胞是机体最活跃的细胞之一, 其异常放电可大量活化NF- κB , 导致其水平显著升高^[14]。高热导致脑损伤, 增加血脑屏障通透性, 致使NSE、NF- κB 、S100 β 蛋白等大量释放入血, 导致血清水平升高。本研究治疗后, 观察组血清NSE、NF- κB 、S100 β 蛋白水平均低于对照组, 提示左乙拉西坦可缓解小儿热性惊厥, 避免脑组织损伤。

免疫功能紊乱是导致热性惊厥的重要因素^[15]。高热可影响机体免疫, 致使机体免疫功能紊乱, 热性惊厥不但导致患儿神经功能异常, 还常导致免疫失衡, 免疫失衡又可影响神经功能, 致使发生恶性循环, 推动热性惊厥进展^[16]。高热可激活机体炎症反应机制, 促进炎症因子大量生成, 并经血脑屏障大量进入脑区, 刺激神经细胞异常放电, 推动热性惊厥进展^[17]。在本研究中, 观察组血清免疫因子、炎症因子水平均低于对照组, 提示左乙拉西坦可抑制炎症免疫反应, 缓解患儿病情。

综上所述, 左乙拉西坦联合地西洋治疗小儿热性惊厥可减少脑组织损伤, 抑制炎症免疫反应, 预防热性惊厥反复发作, 安全可靠, 值得应用于小儿热性惊厥的临床治疗。

参考文献

- [1] 李瑞林, 郭亚乐, 周骥平. 热性惊厥的新进展 [J]. 临床儿科杂志, 2002, 20(4): 245-246.
- [2] 丁珍, 万经红, 于菲. 小儿热性惊厥的发病机制及治疗 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(26): 3260-3261.
- [3] 李少军, 谭利平, 许峰, 等. 地西洋预防热性惊厥复发的疗效与安全性的系统评价和Meta分析 [J]. 中国循证儿科杂志, 2014, 9(6): 429-435.
- [4] 赵海丰, 吴艳, 吕冰聪, 等. 左乙拉西坦预防小儿热性惊厥复发的临床效果及安全性研究 [J]. 临床药物治疗

- 杂志, 2018, 16(2): 73-76, 92.
- [5] 中华医学会儿科学分会神经学组. 热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2016) [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(10): 723-727.
- [6] Sugitate R, Okubo Y, Nariai H, et al. The effects of antihistamine on the duration of the febrile seizure: a single center study with a systematic review and meta-analysis [J]. Brain Dev, 2020, 42(2): 103-112.
- [7] 李玉洁, 侯静. 地西洋对小儿高热惊厥复发的预防效果及对免疫功能的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(8): 1781-1784.
- [8] 李艳华, 史鸽. 苯巴比妥与地西洋联合治疗小儿热性惊厥疗效分析 [J]. 海峡药学, 2017, 29(2): 206-207.
- [9] Li X C, Lu L L, Wang J Z, et al. Clinical characteristics and electroencephalogram analysis of levetiracetam in the treatment of children with febrile seizure recurrence [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(3): 2015-2020.
- [10] Gowda V K. Treatment of neonatal seizures: levetiracetam vs phenobarbitone: author's reply [J]. Indian Pediatr, 2019, 56(12): 1066.
- [11] Hu L Y, Shi X Y, Li H, et al. Intermittent oral levetiracetam reduced recurrence of febrile seizure accompanied with epileptiform discharge: a pilot study [J]. Ital J Pediatr, 2018, 44(1): 70.
- [12] 汤继宏, 李岩, 顾琴. 复杂性热性惊厥患儿血清NSE测定的意义 [J]. 中国血液流变学杂志, 2006, 16(3): 433-434.
- [13] 严健, 徐淑娟, 陈遂, 等. 热性惊厥患儿血清S-100蛋白及髓鞘碱性蛋白的变化 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(6): 905-906.
- [14] 郝改领, 张中馥, 马建平, 等. 热性惊厥患儿外周血NF- κ B、NSE的表达及相关因素分析 [J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(6): 662-666.
- [15] 邹峥, 陈遂, 徐淑娟, 等. 小儿热性惊厥T淋巴细胞及红细胞免疫功能的研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(4): 377-380.
- [16] 谢静, 谢明峰, 何星星. 热性惊厥复发患儿体质类型分布及其与免疫功能关系的研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(4): 344-347.
- [17] 董娜. 炎性细胞因子与小儿热性惊厥相关性的研究进展 [J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2015, 11(2): 130-132.