

羚羊角颗粒联合奥卡西平治疗小儿癫痫的临床研究

李国恒

潍坊市妇幼保健院, 山东 潍坊 261011

摘要: **目的** 探讨羚羊角颗粒联合奥卡西平治疗儿童癫痫的疗效。**方法** 选取2017年5月—2019年5月在潍坊市妇幼保健院儿科住院治疗的46例癫痫患儿为研究对象, 根据随机数字法将患儿分为对照组(23例)和观察组(23例)。对照组患儿口服奥卡西平片30 mg/(kg·d), 1次/d。观察组在对照组的基础上口服羚羊角颗粒, 5 g/次, 2次/d。两组均连续服用15 d。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的脑电图波段占比情况及血清白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、高迁移率蛋白1(HMGB1)水平。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为69.57%, 显著低于观察组的95.66%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组癫痫发作频率和持续时间均显著降低($P < 0.05$); 治疗后, 观察组发作频率和持续时间显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者脑电图波段 δ 波、 θ 波百分比显著降低, 而 α 波、 β 波百分比显著升高($P < 0.05$); 观察组患者脑电图波段 δ 波、 θ 波百分比低于对照组, α 波、 β 波百分比高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组IL-6、TNF- α 、MMP-9、HMGB1水平均显著降低($P < 0.05$); 且观察组患者的IL-6、TNF- α 、MMP-9、HMGB1水平显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗期间, 观察组患者的不良反应总发生率8.69%, 低于对照组的34.78%($P < 0.05$)。**结论** 羚羊角颗粒与奥卡西平联合治疗癫痫患儿临床的效果显著, 可明显控制癫痫发作, 减少脑电图中痫性放电, 患儿智力水平和生活质量得到提高, 在临床上值得推广。

关键词: 羚羊角颗粒; 奥卡西平; 癫痫; 脑电图波段; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 基质金属蛋白酶-9; 高迁移率蛋白1

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)04-0825-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.04.025

Clinical study of Lingyangjiao Granules combined with oxcarbazepine in treatment of pediatric epilepsy

LI Guoheng

W.F. Maternal and Child Health Hospital, Weifang 261011, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Lingyangjiao Granules combined with oxcarbazepine in treatment of pediatric epilepsy. **Methods** A total of 46 children with epilepsy who were hospitalized in the W.F. Maternal and Child Health Hospital from May 2017 to May 2019 were selected as the research subjects. According to random number method, the children were divided into control group (23 cases) and observation group (23 cases). Children in the control group were *po* administered with Oxcarbazepine Tablets 30 mg/(kg·d), once daily. Children in the observation group were *po* administered with Lingyangjiao Granules on the basis of control group, 5 g/time, twice daily. Both groups were treated for 15 d continuously. The clinical efficacy of two groups was observed, and the ratio of EEG bands and serum levels of IL-6, TNF- α , MMP-9, and HMGB1 before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the control group was 69.57%, significantly lower than 95.66% of the observation group, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the frequency and duration of seizures in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the frequency and duration of seizure in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the percentages of δ wave and θ wave in EEG band were significantly decreased, while the percentages of α wave and β wave were significantly increased ($P < 0.05$). The percentage of δ wave and θ wave in EEG band in observation group was lower than that in control group, and the percentage of α wave and β wave in observation group was higher than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, TNF- α , MMP-9 and HMGB1 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). The levels of IL-6, TNF- α , MMP-9 and HMGB1 in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). During treatment, the total incidence

收稿日期: 2021-01-20

第一作者: 李国恒(1983—), 女, 主治医师, 主要研究儿童内科方向。E-mail: 995149517@qq.com

of ADR in observation group was 8.69%, which was lower than 34.78% in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Lingyangjiao Granules combined with oxcarbazepine has a significant clinical effect in treatment of children with epilepsy, which can significantly control epileptic seizures, reduce epileptic discharge in electroencephalogram, and improve the intelligence level and quality of life of children, which is worthy of promotion in clinical practice.

Key words: Lingyangjiao Granules; oxcarbazepine; epilepsy; electroencephalogram band; IL-6; TNF- α ; MMP-9; HMGB1

癫痫是严重危害儿童脑神经生长及发育的一种慢性疾病,是由于大脑神经元发生异常放电,导致脑内神经反复性及暂时性的脑功能障碍,从而引起的疾病^[1]。癫痫引起脑功能障碍反复发作时,对患儿的脑组织及神经损伤较大,直接造成患儿身体发育迟缓,严重者甚至倒退,给患儿本身及家属造成严重不良后果^[2]。本病在中医学中属于“痫证”范畴,主要病位在心、脑,常涉及脾、肝、肾三脏,常出现突然昏仆,伴口吐白沫、四肢抽搐等症状,病机特点是正虚邪实、阴阳失衡、神不内守^[3]。羚羊角颗粒具有平肝明目、清肝熄风、清热解毒的功效,适用于神昏惊厥、癫痫发狂等^[4]。奥卡西平在于阻断神经细胞的临床发作,改善患者的焦虑、抑郁等情绪,可以稳定细胞膜,减少突触活动发放其作用^[5]。本研究的目的是探讨羚羊角联合奥卡西平治疗儿童癫痫的疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2017年5月—2019年5月在潍坊市妇幼保健院儿科住院治疗的癫痫患儿46例为研究对象,其中男26例,女20例;年龄3~13岁,平均年龄 (6.84 ± 1.14) 岁。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《小儿癫痫的现代诊断与治疗》^[6]诊断标准;(2)有明确的癫痫发作病史,入组前至少有2次癫痫发作;(3)本研究均经过患儿家属同意,签订知情同意书。

排除标准:(1)患有心肺肝肾等脏器严重性疾病者;(2)外伤引起癫痫发作者;(3)患有血液性疾病及免疫性疾病者;(4)对本次研究的药物过敏者。

1.3 药物

奥卡西平片由武汉人福药业有限责任公司生产,规格:0.3 g/片,产品批号:201602005、201810026。羚羊角颗粒由葵花药业集团(吉林)临江有限公司生产,规格:2.5 g/袋,产品批号:201608023、201811017。

1.4 治疗方法

对照组患儿口服奥卡西平片30 mg/(kg·d),

1次/d。观察组在对照组的基础上口服羚羊角颗粒,5 g/次,2次/d。两组均连续服用15 d。

1.5 疗效标准^[7]

显效:癫痫无发作,脑电图无痫性放电;有效:癫痫发作及脑电图痫性放电减少至少50%;无效:癫痫发作减少少于50%甚至发作加重,脑电图未见明显改变。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 发作频率和时间 观察两组治疗前后患儿癫痫的发作频率和每次持续时间

1.6.2 脑电图测定 在治疗前后所有癫痫患儿检查前清洗头发,在前1 d停止服用各种药物,并采用长程视频脑电图仪进行脑电图波段 δ 波、 θ 波、 α 波、 β 波百分比测定。

1.6.3 血清IL-6、TNF- α 、MMP-9、HMGB1水平测定 治疗前后所有患儿均于清晨空腹抽取上肢静脉血液5 mL,置于内含有肝素抗凝剂的玻璃试管中,送检。使用离心机(半径10 cm,3 000 r/min)进行离心10 min后,分离出血清,保存在-60℃冰箱中。采用酶联免疫吸附法(EILSA)进行白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、高迁移率蛋白1(HMGB1)水平测定,并严格按照EILSA试剂盒要求操作。

1.7 药物不良反应观察

对患者治疗期间进行药物发生的恶心呕吐、困倦、头晕、复视、皮疹等不良反应事件的监测。

1.8 统计学分析

采用SPSS 19.0软件处理数据,计数资料采用百分比表示,组间比较行 χ^2 检验,两组间治疗前后比较使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量数据应用独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 基线资料

根据随机数字法将患儿分为对照组(23例)和治疗组(23例)。对照组患儿中男童14例,女童9例;年龄3~10岁,平均年龄 (6.69 ± 1.17) 岁。治疗组患儿中男童12例,女童11例;年龄5~13岁,平均年龄 (6.74 ± 1.24) 岁。两组基本资料具有可比性。

2.2 两组患者临床疗效情况分析

治疗后,对照组显效9例,有效7例,无效7例,总有效率为69.57%;观察组显效16例,有效6例,无效1例,总有效率95.66%;观察组患者临床总有效率显著高于对照组患者($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效情况比较

Table 1 Comparison of clinical effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	23	9	7	7	69.57
观察	23	16	6	1	95.66*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组癫痫发作频率和持续时间比较

治疗后,两组癫痫发作频率和持续时间均显著降低($P < 0.05$);治疗后,观察组发作频率和持续时间显著低于对照组($P < 0.05$),见表2。

表2 两组癫痫发作频率和持续时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of frequency and duration of seizures between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	发作频率/(次·月 ⁻¹)		持续时间/min	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	23	6.23±1.56	3.87±1.33*	6.75±2.01	3.78±1.02*
观察	23	6.32±1.60	1.58±1.21**	6.69±1.90	1.36±1.32**

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 两组患者脑电图波段百分比对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the percentage of EEG bands between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	治疗时间	δ 波/%	θ 波/%	α 波/%	β 波/%
对照	23	治疗前	49.36±8.74	26.45±5.78	16.91±5.68	4.55±3.75
		治疗后	46.21±6.33*	24.31±4.17*	18.45±4.31*	6.73±2.72*
观察	23	治疗前	49.27±8.82	26.32±5.66	16.87±5.94	4.47±3.82
		治疗后	44.27±5.26**	22.17±3.97**	20.56±3.72**	8.53±1.86**

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 两组IL-6、TNF- α 、MMP-9、HMGB1水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of IL-6, TNF- α , MMP-9, HMGB1 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	治疗时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	MMP-9/(ng·L ⁻¹)	HMGB1/(ng·L ⁻¹)
对照	23	治疗前	14.65±3.14	25.81±3.22	13.43±2.41	8.96±1.33
		治疗后	12.75±2.18*	22.46±2.17*	11.52±1.68*	7.18±0.87*
观察	23	治疗前	14.73±3.05	25.79±3.19	13.51±2.39	8.94±1.42
		治疗后	10.44±1.73**	20.33±1.75**	9.41±1.47**	5.36±0.66**

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 两组脑电图波段百分比情况分析

治疗后,两组患者脑电图波段 δ 波、 θ 波百分比显著降低,而 α 波、 β 波百分比显著升高($P < 0.05$);观察组患者脑电图波段 δ 波、 θ 波百分比低于对照组, α 波、 β 波百分比高于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.5 两组IL-6、TNF- α 、MMP-9、HMGB1水平分析

治疗后,两组IL-6、TNF- α 、MMP-9、HMGB1水平平均显著降低($P < 0.05$);且观察组患者的IL-6、TNF- α 、MMP-9、HMGB1水平显著低于对照组($P < 0.05$),见表4。

2.6 两组患者药物不良反应情况分析

通过观察患者不良反应发现,对照组患者的发生恶心呕吐2例,困倦1例,头晕2例,复视1例,皮疹2例,总发生率34.78%;观察组患者的发生恶心呕吐1例,皮疹1例,总发生率8.69%;观察组患者的不良反应总发生率低于对照组患者($P < 0.05$),见表5。

3 讨论

癫痫的发作是由于多种因素引起,其特征是脑内神经元群反复发作的一种慢性脑功能障碍性疾病,且有部分患儿发现不及时,造成患儿脑神经不可逆的情况发生^[8]。目前已知有密切关系因素有颅内感染、围产期损伤等相关,这些诱因能够造成中枢神经系统发生慢性炎症,损伤脑神经组织,从而引起癫痫疾病的发作,出现意识、运动、感觉、神经功能障碍等情况的频发^[9]。中医称“癫痫”为“痫

表5 两组患者药物不良反应对比

Table 5 Comparison of adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	困倦/例	头晕/例	复视/例	皮疹/例	总发生率/%
对照	23	2	1	2	1	2	34.78
观察	23	1	0	0	0	1	8.69*

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

病”,病机以痰、瘀、风、火等证候为主,该病因风痰上扰、肝风内动、心神被蒙或因气滞痰浊、风动痰升、瘀血阻脑,从而造成脑部失养,以致痰上蒙清窍导致癫痫疾病的发生^[10]。羚羊角颗粒主要由羚羊角组成,羚羊角性寒,入心、肝经,具有心神得安、清热泻火解毒、清肝明目、镇惊安神等功效^[11]。有研究显示,羚羊角对中枢神经系统有抑制作用,能增加动物对缺氧的耐受能力,有镇静作用,并能降低小鼠的惊厥率;还有解热作用^[12]。现代医学认为癫痫的发生是外界环境因素和内在遗传因素在个体内共同作用的结果,其常见病因主要有先天及围产期因素,口服抗癫痫药物仍是当前临床治疗小儿癫痫的治疗方法,且大多数癫痫患儿经规范、合理的抗癫痫药物治疗后,癫痫发作是可以控制的^[13]。西药治疗癫痫药物较多,其中奥卡西平尤其适合儿童癫痫的长期治疗,其作用是口服吸收后在肝内还原成具有药理活性,主要通过调节电压控制钠离子信道和钙离子信道,从而阻止局部病灶放电的扩布,使皮质纹状体突触的神经递质传递降低,最终达到抗癫痫的目的^[14]。

本研究结果显示,观察组患者临床总有效率高,对照组患者;观察组患者治疗后的脑电图波段 δ 波、 θ 波百分比低于对照组;脑电图波段 α 波、 β 波百分比高于对照组,表明羚羊角颗粒联合奥卡西平治疗癫痫临床效果明显,其脑电图波段恢复较显著。脑电图作为辅助检查是诊断癫痫最重要的方法之一,癫痫脑电图则可以直接反映脑部异常放电区域的波段^[15]。

研究结果显示,观察组患者治疗后的血清IL-6、TNF- α 、MMP-9、HMGB1水平低于对照组患者。表明中西药物联合使用,改善癫痫患儿血清炎症因子明显。其中IL-6在癫痫发作时,免疫细胞等受到刺激后,脑血管释放炎症因子到血液循环,使其外周血IL-6水平升高,从而加重病情。TNF- α 是一种促炎性细胞因子,在活化的小胶质细胞、星形胶质细胞中高表达,并可以通过调节脑部组织细胞传递诱导癫痫发作^[16]。MMP-9属于蛋白水解酶家族,是重

要的细胞炎症因子,在癫痫发作之后,能够通过破坏血脑屏障、激活其他炎症因子,引起癫痫发作^[17]。HMGB1参与脑部发育的重要蛋白,是致炎因子网络中重要的环节之一,在癫痫疾病的发生过程中,通过释放信号诱导炎症因子分泌,致使该病发作加重^[18]。

综上所述,羚羊角颗粒与奥卡西平联合治疗癫痫患儿临床的效果显著,可明显控制癫痫发作,减少脑电图中痫性放电,患儿智力水平和生活质量得到提高,在临床上值得推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 蒋莉,蔡方成. 小儿癫痫的诊断[J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(6): 380-383.
Jiang L, Cai F C. Diagnosis of epilepsy in children [J]. Chin J Pediatr, 2002, 40(6): 380-383.
- [2] 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.
Lin Q. Classification and recent progress of epileptic seizures in children [J]. Chin J Pediatr, 2002, 40(5): 313-315.
- [3] 韦俊,黄燕萍,韦星,等. 中西医结合治疗小儿癫痫85例[J]. 陕西中医, 2001, 22(5): 266-267.
Wei J, Huang Y P, Wei X, et al. Treatment of 85 cases of children with epilepsy by integrated traditional Chinese and western medicine [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2001, 22(5): 266-267.
- [4] 程志,李岩,许秋艳,等. 羚羊角颗粒联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(3): 515-520.
Cheng Z, Li Y, Xu Q Y, et al. Clinical study on Lingyangjiao Granules combined with levetiracetam in treatment of children with epilepsy [J]. Drugs Clin, 2020, 35(3): 515-520.
- [5] 袁文林,王立阳. 奥卡西平治疗儿童癫痫部分性发作的临床观察[J]. 当代医学, 2012, 18(31): 110-111.
Yuan W L, Wang L Y. Clinical observation of oxcarbazepine in the treatment of partial epileptic seizure

- in children [J]. China Contemp Med, 2012, 18(31): 110-111.
- [6] 林庆, 叶露梅. 小儿癫痫的现代诊断与治疗 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1996: 35-39.
- Lin Q, Ye L M. *Modern Diagnosis and Treatment of Epilepsy in Children* [M]. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press, 1996: 35-39.
- [7] 林庆. 实用小儿癫痫病学 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2004: 25-31.
- Lin Q. *Practical Pediatric Epilepsy* [M]. Beijing: Beijing Science and Technology Press, 2004: 25-31.
- [8] 孙道开. 努力提高小儿癫痫的诊断水平 [J]. 临床儿科杂志, 2001, 19(1): 21-22.
- Sun D K. Efforts to improve the diagnostic level of pediatric epilepsy [J]. J Clin Pediatr, 2001, 19(1): 21-22.
- [9] 张香敏, 刘宗源, 王军, 等. 儿童脑损伤病因与癫痫关系的临床研究 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(22): 1949-1955.
- Zhang X M, Liu Z Y, Wang J, et al. Study on the relationship between the etiology of brain injury and epilepsy in children [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2020, 23(22): 1949-1955.
- [10] 霍莉莉, 马融. 小儿癫痫病因病机溯源 [J]. 陕西中医, 2006, 27(10): 1243-1246.
- Huo L L, Ma R. The pathogenesis of epilepsy in children can be traced to its source [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2006, 27(10): 1243-1246.
- [11] 施璐, 李红叶, 王凤圈. 地西洋联合羚羊角颗粒治疗小儿惊厥临床疗效分析 [J]. 临床心身疾病杂志, 2018, 24(1): 98-100.
- Shi L, Li H Y, Wang F Q. Clinical effect analysis of diazepam combined with Cornu Saigae Tataricae Granule in children with FC [J]. J Clin Psychosom Dis, 2018, 24(1): 98-100.
- [12] 王宁, 庞剑. 羚羊角药理作用研究进程 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(1): 176-177.
- Wang N, Pang J. Research progress on pharmacological effects of antelope horn [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2017, 10(1): 176-177.
- [13] 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.
- Ma Q. Research progress on causes and pathogenesis of epilepsy in children [J]. Med Recapit, 2012, 18(4): 542-544.
- [14] 王彦改, 刘博, 杨昆, 等. 儿童癫痫患者奥卡西平活性代谢物血药浓度影响因素分析 [J]. 中国药师, 2018, 21(12): 2180-2182.
- Wang Y G, Liu B, Yang K, et al. Analysis of the influencing factors of oxcarbazepine active metabolite plasma concentration in children with epilepsy [J]. China Pharm, 2018, 21(12): 2180-2182.
- [15] 张新平, 张国英. 23例小儿癫痫脑电图及CT检查 [J]. 中华临床医药杂志, 2000, 1(7): 48.
- Zhang X P, Zhang G Y. EEG and CT examination of 23 children with epilepsy [J]. J Chin Clin Med, 2000, 1(7): 48.
- [16] 张振华, 庞国象, 李国明, 等. 癫痫患儿血清中TNF- α 、IL-6水平的变化及意义 [J]. 广东医学院学报, 2003, 21(3): 232-234.
- Zhang Z H, Pang G X, Li G M, et al. Changes and significance of serum TNF- α and IL-6 levels in children with epilepsy [J]. J Guangdong Med Coll, 2003, 21(3): 232-234.
- [17] 张春雨, 郝艳秋. 癫痫患儿血清基质金属蛋白酶-9水平动态变化及意义 [J]. 黑龙江医药科学, 2009, 32(2): 34-35.
- Zhang C Y, Hao Y Q. Dynamic changes of serum matrix metalloproteinase-9 levels in children with epilepsy and its significance [J]. Heilongjiang Med Pharm, 2009, 32(2): 34-35.
- [18] 陈涛, 王耀辉, 贺真, 等. HMGB1在癫痫发病机制中的作用研究进展 [J]. 神经解剖学杂志, 2018, 34(5): 643-646.
- Chen T, Wang Y H, He Z, et al. Research progress on the role of HMGB1 in epilepsy pathogenesis [J]. Chin J Neuroanat, 2018, 34(5): 643-646.

[责任编辑 高源]