

# 拉莫三嗪联合丙戊酸钠对癫痫患儿血脂指标及血清 BDNF、NSE、S100 $\beta$ 水平的影响

李 蕊

(徐州医科大学附属医院儿科, 江苏 徐州 221006)

**摘要:** **目的** 探讨拉莫三嗪联合丙戊酸钠对癫痫患儿血脂指标及血清脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、星形细胞钙结合蛋白(S100 $\beta$ )水平的影响。**方法** 回顾性分析2016年1月至2019年12月徐州医科大学附属医院收治的80例癫痫患儿的临床资料,依据不同用药方案进行分组,单一组(40例)患儿予以丙戊酸钠治疗,联合组(40例)患儿在单一组治疗的基础上联合拉莫三嗪治疗,两组患儿均治疗3个月。比较两组患儿治疗后临床疗效、癫痫样放电减少率、不良反应;比较两组患儿治疗前后癫痫发作情况、血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、BDNF、NSE、S100 $\beta$ 水平。**结果** 联合组患儿临床总有效率与癫痫样放电减少率分别为97.50%、95.00%,显著高于单一组的80.00%、75.00%;与治疗前比,治疗后两组患儿癫痫发作频率、血清TC、TG、LDL、BDNF、NSE、S100 $\beta$ 水平均显著降低,联合组显著低于单一组,两组患儿血清HDL、BDNF水平均显著升高,联合组显著高于单一组(均 $P<0.05$ );两组患儿发作持续时间均显著缩短,联合组显著短于单一组(均 $P<0.05$ );联合组患儿不良反应总发生率为7.50%,与单一组的10.00%相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 拉莫三嗪联合丙戊酸钠可有效改善癫痫患儿的癫痫发作情况,提高治疗疗效,降低血脂指标,保护脑神经功能,且不会增加不良反应。

**关键词:** 癫痫;拉莫三嗪;丙戊酸钠;血脂指标;脑神经功能;安全性

**中图分类号:** R742.1

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2096-3718.2021.06.0030.03

**作者简介:** 李蕊,硕士研究生,主治医师,研究方向:儿童神经系统疾病。

- [J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(9): 42-43.
- [5] 郭芳芳, 杨洁霞, 齐一鸣, 等. 无创产前基因检测在产前筛查异常指标中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(7): 509-513.
- [6] 周颖, 王振宇, 毛倩倩, 等. 无创产前检测技术在胎儿染色体非整倍体筛查中的应用价值[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(11): 1094-1096.
- [7] 王佳燕, 陈敏, 吴莉, 等. 无创产前基因检测双胎21、18和13-三体综合征的应用研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(5): 497-501.
- [8] 陈艺升, 仇英, 应春妹. 无创产前基因检测在产前一筛筛查中的应用价值[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(2): 112-115.
- [9] 彭海山, 黄华洁, 杨洁霞, 等. 无创产前基因筛查在单胎中的临床应用研究[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2018, 10(3): 19-22.
- [10] 王甫娟, 徐海燕, 刘伶俐. 无创基因检测技术在胎儿染色体非整倍体产前筛查中的应用价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(9): 24-26, 33.
- [11] 殷一旋, 梅瑾, 王昊. 无创产前检测技术在胎儿性染色体非整倍体检测中的临床应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(2): 24-25, 40.
- [12] 柯玮琳, 赵卫华, 揭深秋, 等. 无创产前DNA检测次要结果中基因组拷贝数变异的临床意义[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(3): 327-331.
- [13] 黎冬梅, 张红云, 唐新华, 等. 无创产前检测胎儿染色体拷贝数变异的临床价值初探[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(7): 554-559.
- [14] 郑文吉, 余颖, 田丽蕴. 一例无创产前筛查提示为20号染色体微缺失胎儿的确诊[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(8): 856.
- [15] 胡芷洋, 高雅, 郭辉, 等. 无创产前检测筛查胎儿微缺失微重复综合征阳性病例的临床分析[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2016, 8(1): 14-18.
- [16] 吴海燕, 黄柳萍, 罗小芳, 等. 无创产前检测高风险胎儿的染色体核型及CMA结果分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(21): 24-27.
- [17] OPSTAL D V, SREBNIK M I, POLAK J, et al. False negative NIPT results: risk figures for chromosomes 13, 18 and 21 based on chorionic villi results in 5967 cases and literature review[J]. Plos One, 2016, 11(1): 1-10.
- [18] 文萍, 薛莹, 张芹, 等. 无创产前检测胎儿染色体非整倍体假阴性两例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(6): 884-887.
- [19] 张玢, 沈聪, 王慧艳, 等. 孕妇外周血胎儿游离DNA无创产前检测失败原因的初步分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(3): 329-333.
- [20] 卢婉, 刘艳秋, 黄婷, 等. 孕妇外周血无创产前检测失败的原因分析及妊娠追踪[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(1): 63-68.

## The effect of lamotrigine combined with sodium valproate on blood lipid indexes and serum BDNF, NSE and S100 $\beta$ levels in children with epilepsy

Li Rui

(Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, 221006, Jiangsu, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of lamotrigine combined with sodium valproate on blood lipids, serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neuron-specific enolase (NSE), and astrocyte calcium-binding protein (S100 $\beta$ ) in children with epilepsy Level of influence. **Methods** The clinical data of 80 children with epilepsy admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2016 to December 2019 were retrospectively analyzed. The children were grouped according to the medication regimen. The children in a single group (40 cases) were treated with sodium valproate, combined Group (40 cases) children were treated with lamotrigine on the basis of single group treatment, and both groups were treated for 3 months. Compare the clinical efficacy, epileptiform discharge reduction rate, and adverse reactions between the two groups of children after treatment; compare the epileptic seizures, plasma total cholesterol (TC), glyceryl triglyceride (TG), and low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), BDNF, NSE, S100 $\beta$  levels. **Results** The total clinical effective rate and epileptiform discharge reduction rate of children in the combined group were 97.50% and 95.00%, respectively, which were significantly higher than the 80.00% and 75.00% of the single group; compared with before treatment, after treatment, the epileptic seizure frequency, plasma total cholesterol (TC), glyceryl triglyceride (TG), low-density lipoprotein (LDL), BDNF, NSE, S100 $\beta$  of the two groups were all decreased, and the combination group was significantly Lower than the single group, the high density lipoprotein (HDL) and serum BDNF of the two groups of children increased, and the combination group was significantly higher than the single group (all  $P<0.05$ ); the duration of onset of children in the two groups was shortened, and the combined group was significantly shorter than the single group (all  $P<0.05$ ); the total incidence of adverse reactions in the combined group was 7.50%, which was not statistically significant compared with 10.00% in the single group ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Lamotrigine combined with sodium valproate can effectively improve the epileptic seizures of children with epilepsy, improve the therapeutic effect, reduce blood lipids, protect brain nerve function, and will not increase adverse reactions.

**Keywords:**Epilepsy; Lamotrigine; Sodium Valproate; Blood Lipid Index; Cerebral Nerve Function; Safety

小儿癫痫是儿童常见的神经系统综合征,是由突发性和短暂性脑功能障碍引起的痉挛性发作疾病,病因分为原发性和继发性,主要由儿童神经系统发育不全和大脑皮层异常放电过多引起,临床表现为反复肌肉抽搐、意识和情绪异常等<sup>[1]</sup>。丙戊酸钠是一种不含氮的广谱抗癫痫药,具备抗惊厥、抗癫痫等作用,但单一应用丙戊酸钠对部分难治性患儿的疾病控制效果不佳,并且大剂量的使用会导致患儿肝功能损害<sup>[2]</sup>。拉莫三嗪为一种新型抗癫痫药物,可抑制戊四氮与电刺激导致的惊厥,有效对抗简单部分性发作、复杂部分性发作以及继发性全身僵直阵挛性发作。近年来随着对癫痫疾病的临床研究持续深入,有报道指出,拉莫三嗪联合用药在癫痫患儿中的治疗效果更优<sup>[3]</sup>。本研究旨在探讨拉莫三嗪联合丙戊酸钠对癫痫患儿血脂指标及血清脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、星形细胞钙结合蛋白(S100 $\beta$ )水平的影响,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2019 年 12 月徐州医科大学附属医院收治的 80 例癫痫患儿的临床资料,依据用药方案分为单一组(40 例)与联合组(40

例)。单一组中男患儿 21 例,女患儿 19 例;年龄 7 个月~14 岁,平均(6.31 $\pm$ 0.30)岁;病程 3 周~5 年,平均(2.20 $\pm$ 0.32)年。联合组中男患儿 22 例,女患儿 18 例;年龄 6 个月~14 岁,平均(6.21 $\pm$ 0.30)岁;病程 3 周~6 年,平均(2.11 $\pm$ 0.40)年。两组患儿一般资料经对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),组间具有可比性。纳入标准:符合《小儿癫痫的诊断》<sup>[4]</sup>中的相关诊断标准者;有过 2 次或 2 次以上发作史者;临床资料完整者等。排除标准:合并严重心功能障碍者;合并恶性肿瘤者;合并严重凝血功能障碍者等。本研究经院内医学伦理委员会批准。

**1.2 方法** 单一组患儿口服丙戊酸钠口服液[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字 H20041435,规格:300 mL:12 g]治疗,5 mg/(kg·次),2 次/d,之后每 1~2 周逐步增加剂量至 30 mg/(kg·次)。联合组患儿在单一组治疗的基础上联合拉莫三嗪片(GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A,注册证号 J20130026,规格:25 mg/片)口服治疗,初始剂量为 12.5 mg/次,1 次/d,以每周 12.5 mg 的剂量进行递增,最大剂量为 100~200 mg/d。两组患儿均治疗 3 个月。

**1.3 观察指标** ①比较两组患儿治疗后临床疗效、癫痫样放电减少率。参照《临床诊疗指南·小儿内科分册》<sup>[5]</sup>

中的相关疗效判断标准，显效：患儿的癫痫发作频率下降 $\geq 75\%$ ；有效：患儿的癫痫发作频率下降 $50\sim 74\%$ ；无效：患儿的癫痫发作频率下降不足 $50\%$ 。总有效率=（显效+有效）例数/总例数 $\times 100\%$ 。根据脑电图记录两组患儿癫痫样放电减少例数，并计算减少率，减少率=减少例数/总例数 $\times 100\%$ 。②统计并比较两组患儿治疗前后癫痫发作频率与平均持续时间。③比较两组患儿血清总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白（LDL）、高密度脂蛋白（HDL）水平。分别于治疗前后抽取两组患儿静脉血 $5\text{ mL}$ ，离心处理（ $3\ 000\text{ r/min}$  转速离心 $10\text{ min}$ ），采用全自动生化分析仪检测。④比较两组患儿治疗前后血清BDNF、NSE、S100 $\beta$ 水平，血液采集与血清制备方法同③，采用酶联免疫吸附法检测。⑤记录两组患儿食欲减退、脱发、肢体酸痛、肝肾功能损伤以及多动等不良反应发生情况，并计算不良反应总发生率。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析，计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 描述，行 $t$ 检验；计数资料采用[例(%)]描述，行 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床疗效、癫痫样放电减少率** 联合组患儿临床总有效率与癫痫样放电减少率分别为 $97.50\%$ 、 $95.00\%$ ，显著高于单一组的 $80.00\%$ 、 $75.00\%$ ，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见表1。

**2.2 癫痫发作情况** 与治疗前比，治疗后两组患儿癫痫发作频率均显著降低，联合组显著低于单一组，两组患儿发作持续时间均显著缩短，联合组显著短于单一组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见表2。

表 1 两组患儿临床疗效、癫痫样放电减少率比较 [例 (%)]

| 组别         | 例数 | 显效        | 有效        | 无效       | 总有效       | 癫痫样放电减少   |
|------------|----|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|
| 联合组        | 40 | 20(50.00) | 19(47.50) | 1(2.50)  | 39(97.50) | 38(95.00) |
| 单一组        | 40 | 12(30.00) | 20(50.00) | 8(20.00) | 32(80.00) | 30(75.00) |
| $\chi^2$ 值 |    |           |           |          | 6.135     | 6.275     |
| $P$ 值      |    |           |           |          | $<0.05$   | $<0.05$   |

表 3 两组患儿血脂指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)

| 组别    | 例数 | TC             |                  | TG             |                  | LDL            |                  | HDL            |                  |
|-------|----|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|
|       |    | 治疗前            | 治疗后              | 治疗前            | 治疗后              | 治疗前            | 治疗后              | 治疗前            | 治疗后              |
| 联合组   | 40 | $5.72\pm 0.61$ | $3.61\pm 0.55^*$ | $1.91\pm 0.50$ | $1.11\pm 0.32^*$ | $3.56\pm 0.40$ | $2.00\pm 0.39^*$ | $1.18\pm 0.52$ | $1.65\pm 0.42^*$ |
| 单一组   | 40 | $5.70\pm 0.63$ | $4.21\pm 0.65^*$ | $1.90\pm 0.49$ | $1.40\pm 0.43^*$ | $3.58\pm 0.39$ | $2.31\pm 0.52^*$ | $1.19\pm 0.50$ | $1.43\pm 0.49^*$ |
| $t$ 值 |    | 0.144          | 4.457            | 0.090          | 3.422            | 0.226          | 3.016            | 0.088          | 2.156            |
| $P$ 值 |    | $>0.05$        | $<0.05$          | $>0.05$        | $<0.05$          | $>0.05$        | $<0.05$          | $>0.05$        | $<0.05$          |

注：与治疗前比， $^*P<0.05$ 。TC：总胆固醇；TG：三酰甘油；LDL：低密度脂蛋白；HDL：高密度脂蛋白。

表 2 两组患儿癫痫发作情况比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别    | 例数 | 发作频率 (次 / 月)   |                  | 持续时间 (min/ 次)  |                  |
|-------|----|----------------|------------------|----------------|------------------|
|       |    | 治疗前            | 治疗后              | 治疗前            | 治疗后              |
| 联合组   | 40 | $7.16\pm 3.26$ | $2.01\pm 0.25^*$ | $8.19\pm 3.06$ | $1.26\pm 0.32^*$ |
| 单一组   | 40 | $7.19\pm 3.52$ | $5.13\pm 1.05^*$ | $8.17\pm 3.09$ | $4.89\pm 1.16^*$ |
| $t$ 值 |    | 0.040          | 18.282           | 0.029          | 19.079           |
| $P$ 值 |    | $>0.05$        | $<0.05$          | $>0.05$        | $<0.05$          |

注：与治疗前比， $^*P<0.05$ 。

**2.3 血脂指标** 与治疗前比，治疗后两组患儿血清TC、TG、LDL水平均显著降低，联合组显著低于单一组，两组患儿血清HDL水平均显著升高，联合组显著高于单一组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见表3。

**2.4 血清BDNF、NSE、S100 $\beta$ 水平** 与治疗前比，治疗后两组患儿血清BDNF水平均显著升高，联合组显著高于单一组，两组患儿血清NSE、S100 $\beta$ 水平均显著降低，联合组显著低于单一组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见表4。

**2.5 不良反应** 治疗后联合组患儿食欲减退2例，皮疹1例，不良反应总发生率为 $7.50\%$ (3/40)；单一组患儿头痛1例，食欲减退1例，恶心2例，不良反应总发生率为 $10.00\%$ (4/40)，两组患儿不良反应总发生率相比，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.157$ ， $P>0.05$ ）。

## 3 讨论

癫痫是以患儿神经系统功能紊乱为主要表现的慢性疾病，癫痫病因、发病机制复杂，多数是由于患儿大脑神经元发生异常放电导致大脑出现短暂性功能障碍，癫痫对患儿脑部造成的损伤十分严重，并且发病形式往往复杂且多样<sup>[6]</sup>。丙戊酸钠属于常用的非镇定性抗癫痫药物，能够轻



表 4 两组患儿血清 BDNF、NSE、S100 $\beta$  水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{g/L}$ )

| 组别         | 例数 | BDNF            |                  | NSE              |                   | S100 $\beta$    |                  |
|------------|----|-----------------|------------------|------------------|-------------------|-----------------|------------------|
|            |    | 治疗前             | 治疗后              | 治疗前              | 治疗后               | 治疗前             | 治疗后              |
| 联合组        | 40 | 6.35 $\pm$ 2.09 | 9.41 $\pm$ 3.29* | 25.19 $\pm$ 4.09 | 9.16 $\pm$ 1.20*  | 0.94 $\pm$ 0.23 | 0.46 $\pm$ 0.16* |
| 单一组        | 40 | 6.36 $\pm$ 2.08 | 6.50 $\pm$ 2.39  | 25.17 $\pm$ 4.11 | 13.96 $\pm$ 2.36* | 0.95 $\pm$ 0.22 | 0.67 $\pm$ 0.25* |
| <i>t</i> 值 |    | 0.021           | 4.526            | 0.022            | 11.466            | 0.199           | 4.475            |
| <i>P</i> 值 |    | >0.05           | <0.05            | >0.05            | <0.05             | >0.05           | <0.05            |

注：与治疗前比，\* $P<0.05$ 。BDNF：脑源性神经营养因子；NSE：神经元特异性烯醇化酶；S100 $\beta$ ：星形细胞钙结合蛋白。

易透过患儿的血脑积液屏障，对  $\gamma$  氨基丁酸转化酶与丁醛脱氢酶的形成起到抑制作用，并且还可促使谷氨酸脱氢酶有效活化，可发挥良好的抗惊厥效果，但其单一使用疗效不佳<sup>[7]</sup>。

拉莫三嗪属三氮苯化合物，并且具备一定的抗叶酸活性，可在肝脏代谢后将活性产物通过肾脏排出体外，其还对电压敏感性钠通道形成良好的阻滞作用，促使细胞膜恢复稳定，同时能够对谷氨酸等相关兴奋神经介质的大量释放形成抑制，也可对额前皮质与皮质运动环路等形成良好的抑制效果，并且可对边缘系统发挥一定的促进作用<sup>[8]</sup>。有研究显示，血清 TC、TG、LDL、HDL 均为检测患儿血脂水平的标志物，癫痫患儿长期处于高血脂的状态，极易引发动脉粥样硬化与冠心病的发生，拉莫三嗪可通过增加胆酸中胆固醇转化水平，提升胆酸的排除，减少脂肪堆积<sup>[9]</sup>。本研究结果显示，治疗后联合组患儿临床疗效、癫痫样放电减少率、血清 HDL 水平均高于单一组，癫痫发作频率、血清 TC、TG、LDL 水平均低于单一组，发作持续时间短于单一组，两组患儿不良反应总发生率比较，差异无统计学意义，提示拉莫三嗪联合丙戊酸钠可有效改善癫痫患儿的癫痫发作情况，提高治疗疗效，降低血脂指标，安全性好。

BDNF 是癫痫疾病发生中的重要参与因子，癫痫发作时血清 BDNF 水平降低，使得患儿出现持续兴奋状态；NSE 属于神经元受损后的特异性标志物，当机体处在癫痫状态下，由于神经细胞不同程度损伤，其大量释放到脑脊液当中；S100 $\beta$  是一种酸性钙结合蛋白，在胶质细胞中有较高的检出率，当机体处于癫痫阶段时，其水平会显著升高，从而促进神经元放电活动的改变，引起神经损伤。拉莫三嗪的应用中可阻断 BDNF 的信号转导通路，对兴奋性氨基酸等物质的释放有抑制作用，阻滞神经元异常放电带来的机体应激反应，还可缩短海马区、皮层兴奋放电时间，对于癫痫持续状态造成的神经元受损具有一定的保护作用<sup>[10]</sup>。本研究结果显示，联合组患儿血清 BDNF 水平高于单一组，血清 NSE、S100 $\beta$  水平低于单一组，提示拉莫三嗪联合丙戊酸钠可有效保护癫痫患儿脑神经功能。

综上，拉莫三嗪联合丙戊酸钠可有效改善癫痫患儿的癫痫发作情况，提高治疗疗效，降低血脂指标，保护脑神经功能，且不会增加不良反应，值得在儿童癫痫的治疗中加以应用并推广。

## 参考文献

- [1] SHAFRAN R, BENNETT S, COUGHTREY A, et al. Optimising evidence-based psychological treatment for the mental health needs of children with epilepsy: principles and methods[J]. Clin Child Fam Psych, 2020, 23(6): 284-295.
- [2] 饶欣, 林玮玮, 曾大勇, 等. 丙戊酸钠单药或联合用药治疗儿童癫痫的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10): 1212-1215.
- [3] 康静, 白如玉, 范百亚, 等. 丙戊酸钠联合拉莫三嗪对不同发作类型癫痫的临床疗效 [J]. 河北医药, 2017, 39(24): 3775-3777.
- [4] 林庆. 小儿癫痫的诊断 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 15(4): 247-248.
- [5] 中华医学会. 临床诊疗指南·小儿内科分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 360.
- [6] GATTI G, FERRARI A R, GUERRINI R, et al. Plasma gabapentin concentrations in children with epilepsy: influence of age, relationship with dosage, and preliminary observations on correlation with clinical response.[J]. Ther Drug Monit, 2016, 25(1): 54-60.
- [7] KAWAKAMI Y, FUJII S, ISHIKAWA G, et al. Valproate-induced polycystic ovary syndrome in a girl with epilepsy: a case study[J]. J Nippon Med Sch, 2018, 85(5): 287-290.
- [8] 何艳玲, 杨业春, 侯连兵, 等. 遗传因素与合用丙戊酸的南方癫痫患儿对拉莫三嗪疗效的相关性 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(19): 3280-3283.
- [9] 梅道启, 王媛, 陈国洪. 拉莫三嗪联合丙戊酸治疗癫痫的疗效及其对认知功能和血脂的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(6): 615-618.
- [10] 胡雪飞, 张永军, 魏丽红, 等. 丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗癫痫疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(29): 3643-3648.