

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.20.039

羚羊角胶囊联合拉莫三嗪治疗小儿癫痫的临床研究*

孙陈静¹ 刘燕¹ 成淑英¹ 秦佃红¹ 贾红玲¹ 隋淑香² 陈涛³

(1 东营市人民医院药学部 山东 东营 257000;

2 东营市人民医院儿科 山东 东营 257000;3 山东中医药大学附属医院儿科 山东 济南 250000)

摘要 目的:观察羚羊角胶囊联合拉莫三嗪治疗小儿癫痫的治疗效果。**方法:**选取2018年1月~2021年1月期间来东营市人民医院就诊的小儿癫痫患儿100例,按照信封抽签法分为对照组(拉莫三嗪治疗)和研究组(羚羊角胶囊联合拉莫三嗪治疗),各为50例,连续治疗12周。对比两组疗效,癫痫症状、自控能力、认知功能改善情况以及炎症因子和神经损伤指标变化,记录治疗不良反应。**结果:**与对照组76.00%的临床总有效率相比,研究组的94.00%明显更高($P<0.05$)。研究组治疗后癫痫发作次数少于对照组,平均症状持续时间短于对照组($P<0.05$)。研究组治疗后操作智商(PIQ)、言语智商(VIQ)和全智商(FIQ)评分高于对照组($P<0.05$)。研究组治疗后血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、信号素3A(SEM3A)、白介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平低于对照组($P<0.05$)。两组患儿不良反应发生率组间对比无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**羚羊角胶囊联合拉莫三嗪治疗小儿癫痫,可提高患儿认知功能和自控能力,调节NSE、IL-2、S-100 β 、TNF- α 水平,促进症状改善。

关键词:羚羊角胶囊;拉莫三嗪;小儿癫痫;疗效;安全性

中图分类号:R742.1;R748 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)20-3997-04

Clinical Study of LingYangJiao Capsule Combined with Lamotrigine in the Treatment of Children with Epilepsy*

SUN Chen-jing¹, LIU Yan¹, CHENG Shu-ying¹, QIN Dian-hong¹, JIA Hong-ling¹, SUI Shu-xiang², CHEN Tao³

(1 Department of Pharmacy, Dongying People's Hospital, Dongying, Shandong, 257000, China;

2 Department of Pediatrics, Dongying People's Hospital, Dongying, Shandong, 257000, China;

3 Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan, Shandong, 250000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the therapeutic effect of LingYangJiao capsule combined with lamotrigine in the treatment of children with epilepsy. **Methods:** 100 children with epilepsy who came to our hospital from January 2018 to January 2021 were selected. The children were divided into control group (lamotrigine treatment) and study group (LingYangJiao capsule combined with lamotrigine treatment) according to envelope lottery method, with 50 cases in each group, the treatment lasted for 12 weeks. The efficacy, the improvement of epileptic symptoms, self-control ability, cognitive function, inflammatory factors and nerve injury indexes changes were compared between the two groups, and the adverse reactions were recorded. **Results:** Compared with 76.00% of total clinical effective rate of the control group, 94.00% of the study group was significantly higher ($P<0.05$). The number of seizures of the study group was less than that of the control group, and the average symptom duration was shorter than that of the control group ($P<0.05$). The performance intelligence quotient (PIQ), verbal intelligence quotient (VIQ) and full intelligence quotient (FIQ) scores of the study group were higher than those of the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of neuron-specific enolase (NSE), Semaphore 3A (sem3a), interleukin-2 (IL-2), tumor necrosis factor- α (TNF- α) of the study group were lower than those of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Lingyangjiao capsule combined with lamotrigine in the treatment of children with epilepsy can improve children's cognitive function and self-control ability, and regulate NSE, IL-2 and S-100 β , TNF- α levels, and promote symptom improvement.

Key words: LingYangJiao capsule; Lamotrigine; Children with epilepsy; Efficacy; Safety

Chinese Library Classification(CLC): R742.1; R748 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)20-3997-04

前言

癫痫是一种慢性脑部疾病状态,可引起患儿社会/认知功能、精神心理、躯体等多方面损害^[1-3]。相关数据表明^[4],我国

0~14岁的儿童中,癫痫发病率约为0.345%。现有关小儿癫痫的治疗方案多样,抗癫痫药物治疗是最基本和最重要的治疗方案,可有效预防癫痫发作^[5,6]。拉莫三嗪是一种广谱抗癫痫药物,适用于12岁以上儿童及成人的癫痫治疗^[7],但也存在长期

* 基金项目:山东省中医药科技发展计划项目(2013ZDZK-075)

作者简介:孙陈静(1978-),女,本科,主管药师,研究方向:药学及临床应用,E-mail: sunchenjing01@163.com

(收稿日期:2022-04-06 接受日期:2022-04-30)

应用不良反应较多的缺陷。羚羊角胶囊是一种中成药,具有息风止痉、清肝平肝的功效,适用于风痫证,可获得较好的治疗效果^[9]。本研究以癫痫患儿为研究对象,考察羚羊角胶囊联合拉莫三嗪治疗的临床应用价值,以期对癫痫患儿的治疗方案选择提供更多的参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 1 月~2021 年 1 月期间来东营市人民医院就诊的小儿癫痫患儿 100 例,其中男患儿 57 例,女患儿 43 例,年龄范围 12~18 岁,平均年龄(15.19±0.53)岁;病程范围 1 个月~4 年,平均病程(1.77±0.34)年;体重范围 30~52 kg,平均体重(41.75±3.69)kg。按照信封抽签法将患儿分为对照组(拉莫三嗪治疗)和研究组(羚羊角胶囊联合拉莫三嗪治疗),各为 50 例。对照组中女患儿 22 例,男患儿 28 例,病程范围 1 个月~3 年,平均病程(1.72±0.61)年;年龄范围 12~17 岁,平均年龄(15.22±0.84)岁;体重范围 30~51 kg,平均体重(41.67±3.53)kg。研究组中女患儿 21 例,男患儿 29 例,病程范围 2 个月~4 年,平均病程(1.76±0.57)年;年龄范围 12~18 岁,平均年龄(15.27±0.76)岁;体重范围 31~52 kg,平均体重(41.83±4.84)kg。两组一般临床资料差异不显著($P>0.05$),均衡可比性。研究经东营市人民医院医学伦理委员会批注实施。

1.2 纳入排除标准

纳入标准:(1)符合《小儿癫痫的现代诊断与治疗》^[9]中有关小儿癫痫的诊断标准;(2)年龄 12~18 岁;(3)入组前有明确的癫痫发作病史,且不少于 2 次;(4)患儿家属签署治疗同意书。排除标准:(1)合并抑郁障碍、注意缺陷多动障碍、孤独症谱系障碍等其他疾病者;(2)合并房室传导阻滞者;(3)因遗传或中毒等其他原因造成智力低下;(4)对羚羊角胶囊或拉莫三嗪药物过敏者;(5)治疗过程中服用其他抗癫痫药物或治疗前 3 个月服用过抗癫痫药物;(6)有精神性疾病;(7)不能配合治疗者;(8)有严重心、肝、肾、消化等系统疾病者。

1.3 治疗方法

每位患儿均予以相同的非药物治疗:保持规律健康的生活方式、避免或祛除诱因(如情志刺激、声光刺激、饥饱无度等)等。在此基础上,对照组患儿接受拉莫三嗪片(浙江华海药业股份有限公司生产,生产批号:20171116、20180823、20190427,规格:50 mg)治疗,口服,初始剂量 25 mg,1 次/d,连续服用 2 周;

随后剂量增加至 50 mg,1 次/d,连续服用 2 周;每 1~2 周按上述标准增加剂量,直至达到最佳疗效,最佳疗效的维持剂量为 100~200 mg/d。研究组患儿接受羚羊角胶囊联合拉莫三嗪片治疗,拉莫三嗪治疗方案同对照组,羚羊角胶囊(浙江一新制药股份有限公司生产,生产批号:20171215、20180614、20190217,规格:每粒装 0.3 g)口服,1 粒/次,一天一次。两组患儿均于连续治疗 12 周后观察治疗效果。

1.4 疗效判定依据^[10]

参考《常见疾病的诊断与疗效判定(标准)》,制定疗效判定依据,分为显效、有效、改善和无效,显效率+有效率+改善率=临床总有效率。其中发作次数减少率在 25%及以下或增多者为无效;发作的间歇期延长,发作持续时间缩短,发作次数减少率为 26%~50%,或发作程度减轻,改善;发作次数减少率为 51%~75%为有效;发作次数减少率为 76%~100%为显效。(治疗前发作次数-治疗后发作次数)/治疗前发作次数×100%=发作次数减少率。

1.5 观察指标

(1)记录并对比两组治疗前、治疗后的癫痫发作次数和平均症状持续时间。观察两组患者治疗过程中不良反应发生情况。(2)认知功能:分别于治疗前、治疗后采用中国修订韦氏儿童力量表(C-WISC)^[11]对患儿的认知能力进行测评,换算得出患儿操作智商(PIQ)、言语智商(VIQ)和全智商(FIQ)值,分值越高则认知功能越佳。(3)实验室指标:分别于治疗前、治疗后收集两组患儿晨起空腹静脉血 3 mL,采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司)检测神经元特异性烯醇化酶(NSE)、信号素 3A(SEM3A)、白介素-2(IL-2)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平

1.6 统计学方法

数据应用 SPSS26.0 软件完成分析。患儿自控能力评分、NSE、SEM3A、IL-2 等计量资料经检验符合正态分布,且呈方差齐性,以($\bar{x}\pm s$)表示,行组间成组 t 检验和组内配对 t 检验。疗效、不良反应等计数资料以例或率表示,行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效对比

相较于对照组 76.00%的临床总有效率,研究组的 94.00%明显更高,差异有统计学意义($\chi^2=6.353, P=0.012$),具体见表 1。

表 1 疗效对比 [n(%)]

Table 1 Comparison of curative effects [n(%)]

| Groups | Remarkable effect | Effective | Improve | Invalid | Total effective rate |
|---------------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|------------------------|
| Control group(n=50) | 7(14.00) | 17(34.00) | 14(28.00) | 12(24.00) | 38(76.00) |
| Study group(n=50) | 12(24.00) | 23(46.00) | 12(24.00) | 3(6.00) | 47(94.00) ^b |

Note: Contrasted with the control group, ^b $P<0.05$.

2.2 两组癫痫发作次数和平均症状持续时间对比

治疗后,两组患儿癫痫发作次数减少、平均症状持续时间缩短($P<0.05$)。研究组治疗后平均症状持续时间短于对照组,癫痫发作次数少于对照组($P<0.05$)。具体见表 2。

2.3 研究组与对照组认知功能评分对比

治疗后,两组患儿的 PIQ、VIQ、FIQ 评分均升高($P<0.05$)。研究组治疗后 PIQ、VIQ、FIQ 评分高于对照组($P<0.05$)。具体见表 3。

表 2 两组癫痫发作次数和平均症状持续时间对比($\bar{x}\pm s$)

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

| Groups | Time points | Number of seizures(times/month) | Average symptom duration (min/times) |
|-----------------------|------------------|-----------------------------------|--|
| Control group(n=50) | Before treatment | 6.89±0.41 | 6.25±0.74 |
| | After treatment | 3.86±0.33 ^a | 3.47±0.66 ^a |
| Study group(n=50) | Before treatment | 6.94±0.53 | 6.21±0.84 |
| | After treatment | 1.27±0.28 ^{ab} | 2.06±0.32 ^{ab} |

Note: paired t-test before and after treatment in the group, ^aP<0.05. After treatment, compared with group t-test, ^bP<0.05.

表 3 研究组与对照组认知功能评分对比($\bar{x}\pm s$, 分)

Table 3 Comparison of cognitive function scores between study group and control group ($\bar{x}\pm s$, scores)

| Groups | Time points | PIQ | VIQ | FIQ |
|-----------------------|------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Control group(n=50) | Before treatment | 74.97±6.98 | 69.46±8.21 | 72.56±5.31 |
| | After treatment | 87.60±8.76 ^a | 81.43±7.65 ^a | 81.92±6.73 ^a |
| Study group(n=50) | Before treatment | 73.26±7.22 | 70.03±7.41 | 72.94±6.58 |
| | After treatment | 94.26±5.83 ^{ab} | 89.83±5.27 ^{ab} | 89.64±7.24 ^{ab} |

Note: paired t-test before and after treatment in the group, ^aP<0.05. After treatment, compared with group t-test, ^bP<0.05.

2.4 研究组与对照组实验室指标对比

两组的血清 NSE、SEM3A、IL-2、TNF-α 水平在治疗后均降

低($P<0.05$)。研究组治疗后血清 NSE、SEM3A、IL-2、TNF-α 水平低于对照组($P<0.05$)。具体见表 4。

表 4 研究组与对照组实验室指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of laboratory indexes between study group and control group ($\bar{x}\pm s$)

| Groups | Time points | NSE(μg/L) | SEM3A(ng/mL) | IL-2(ng/mL) | TNF-γ(ng/mL) |
|-----------------------|------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Control group(n=50) | Before treatment | 44.06±6.26 | 61.98±8.36 | 7.96±1.03 | 5.38±0.74 |
| | After treatment | 32.33±7.13 ^a | 55.31±9.57 ^a | 5.02±0.86 ^a | 4.19±0.58 ^a |
| Study group(n=50) | Before treatment | 45.10±5.35 | 62.37±7.29 | 7.92±0.84 | 5.35±0.63 |
| | After treatment | 27.39±6.41 ^{ab} | 38.23±9.28 ^{ab} | 3.25±0.74 ^{ab} | 3.02±0.43 ^{ab} |

Note: paired t-test before and after treatment in the group, ^aP<0.05. After treatment, compared with group t-test, ^bP<0.05.

2.5 研究组与对照组不良反应发生率对比

研究组与对照组不良反应发生率分别为 14.00%(7/50)和

18.00%(9/50), 组间对比无统计学差异($\chi^2=0.298, P=0.585$)。具体见表 5。

表 5 研究组与对照组不良反应发生率对比 [n(%)]

Table 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between study group and control group [n(%)]

| Groups | Digestive tract disorder | Drowsiness | Allergic skin rash | Total incidence rate |
|-----------------------|--------------------------|------------|--------------------|----------------------|
| Control group(n=50) | 3(6.00) | 2(4.00) | 2(4.00) | 7(14.00) |
| Study group(n=50) | 4(8.00) | 3(6.00) | 2(4.00) | 9(18.00) |

3 讨论

目前癫痫的发病机制尚不十分清楚,多数学者认为癫痫是由大脑灰质神经元反复异常的超同步化放电引起的疾病^[12-14],由于该病好发儿童,而儿童的大脑尚处于发育期,长期反复的脑部异常放电会使大脑功能产生一系列病理生理变化,如大脑皮层过度异常、离子通道改变及炎症反应等,致使部分患儿存在智力低下和行为、学习障碍^[15-17],因此,积极的控制癫痫发作对于改善小儿癫痫患者预后具有积极意义。癫痫的治疗除了要控制癫痫发作、减少脑部损伤、维持精神功能正常外,还应尽量

保证患儿的学习和生活,促使其尽早回归社会。

拉莫三嗪作为广谱抗癫痫药物,主要药理机制为选择性的抑制神经元的高频异常放电、抑制神经元细胞释放病理性谷氨酸递质等,同时还可通过提高神经元钠通道的稳定性,修复受损神经功能^[18-20]。拉莫三嗪治疗癫痫类病症疗效显著,已被不少研究所证实^[21,22]。但也有研究认为^[23],以中医药结合治疗小儿癫痫,其疗效优于单纯西药治疗。羚羊角胶囊是以羚羊角为主要原料制成的中成药,其药理功效紧扣小儿癫痫风痫证的病机要点。早前的动物实验发现羚羊角胶囊具有抗癫痫的效果^[24]。此外李丽婧等^[25]学者的临床报道也证实以羚羊角胶囊治疗儿童

癫痫,疗效明显。本次研究结果显示,研究组治疗后癫痫症状控制效果优于对照组,认知功能和自控能力评分以及临床总有效率高于对照组,提示羚羊角胶囊联合拉莫三嗪治疗小儿癫痫,可促进症状改善,稳定病情,进一步提高治疗效果。

癫痫发作最本质的特征为脑神经元异常过度放电,NSE特异性地存在于神经内分泌细胞和神经元中,SEM3A是一种以半胱氨酸富集区域为特征的分泌型蛋白,具有调控神经轴突生长发育的功能,当神经组织细胞完整性被破坏,SEM3A、NSE被大量释放入血,可有效反映癫痫患儿脑损伤程度。以往研究表明,癫痫患儿存在SEM3A、NSE水平异常升高情况^[26]。此外,癫痫的疾病进展与炎症因子的异常升高关系密切。IL-2是一种Th细胞合成分泌的糖蛋白^[27,28],TNF- α 是一种炎症指标因子^[29],两者均能够提高神经元内Ca²⁺浓度,诱发癫痫。本次研究结果中,研究组治疗后血清NSE、S-100 β 、IL-2、TNF- α 水平均低于对照组,从实验室指标方面证明羚羊角胶囊联合拉莫三嗪治疗的效果较好,可有效保护脑组织,稳定病情。羚羊角胶囊具有解热、抗炎、增加机体耐缺氧能力、抗癫痫、解痉、抗惊厥等作用^[30]。此外,本研究还观察了两组的安全性,发现羚羊角胶囊联合拉莫三嗪治疗较为安全可靠,不会明显增加不良反应。

综上所述,羚羊角胶囊联合拉莫三嗪治疗小儿癫痫,可促进患儿癫痫症状、自控能力和认知功能改善,同时还可调节NSE、IL-2、S-100 β 、TNF- α 水平,安全有效。

参考文献(References)

- Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults[J]. *Med J Aust*, 2018, 208(5): 226-233
- Moosa ANV. Antiepileptic Drug Treatment of Epilepsy in Children[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2019, 25(2): 381-407
- Stewart E, Lah S, Smith ML. Patterns of impaired social cognition in children and adolescents with epilepsy: The borders between different epilepsy phenotypes[J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 100(Pt B): 106146
- 涂雪松. 癫痫的流行病学研究 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2017, 25(8): 522-528
- Wilmshurst JM, Berg AT, Lagae L, et al. The challenges and innovations for therapy in children with epilepsy [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(5): 249-260
- Ackermann S, Wilmshurst JM. Medical management of children with epilepsy[J]. *Minerva Pediatr*, 2015, 67(1): 47-74
- 符青, 黄丽云, 林雪娟. 拉莫三嗪与丙戊酸钠治疗癫痫的药物经济学评价[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(1): 50-52
- 李学, 王增光. 羚羊角胶囊联合丙戊酸钠治疗外伤后癫痫的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(7): 1196-1199
- 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
- 吴少祯, 吴敏. 常见疾病的诊断与疗效判定(标准)[M]. 北京:中国中医药出版社, 1999: 417
- 龚耀先, 蔡太生. 中国修订韦氏儿童智力量表[J]. *中国临床心理学杂志*, 1994, 2(1): 1-6
- Pack AM. Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2019, 25(2): 306-321
- 高莹莹, 姜丹, 刘友红, 等. 伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫注意网络功能影响因素的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(8): 1597-1600
- Falco-Walter J. Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology[J]. *Semin Neurol*, 2020, 40(6): 617-623
- Beattie JF, Koch SA, Bolden LB, et al. Neuropsychological consequences of sleep disturbance in children with epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 57(Pt A): 118-123
- Neumann H, Helmke F, Thiels C, et al. Cognitive Development in Children with Benign Rolandic Epilepsy of Childhood with Centrotemporal Spikes - Results of a Current Systematic Database Search[J]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2016, 84(10): 617-632
- Tenney JR. Epilepsy-Work-Up and Management in Children [J]. *Semin Neurol*, 2020, 40(6): 638-646
- Kessler SK, McGinnis E. A Practical Guide to Treatment of Childhood Absence Epilepsy[J]. *Paediatr Drugs*, 2019, 21(1): 15-24
- Yasam VR, Jakki SL, Senthil V, et al. A pharmacological overview of lamotrigine for the treatment of epilepsy [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(12): 1533-1546
- Ramaratnam S, Panebianco M, Marson AG. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2016(6): CD001909
- 李大立, 王献忠, 杨海涛, 等. 丙戊酸联合拉莫三嗪治疗不同类型癫痫患者的疗效及对细胞因子的影响[J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2021, 30(2): 102-105
- 钱悠悠. 拉莫三嗪联合小剂量丙戊酸钠治疗初诊癫痫的疗效及对神经认知功能的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24 (2): 80-82, 86
- 张宇, 佟琳, 李鸿涛. 中医治疗原发性癫痫临床研究进展 [J]. *国际中医中药杂志*, 2021, 43(2): 204-208
- 李景, 蔡际群. 自拟羚羊角方对震颤大鼠癫痫小发作作用的实验研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2007, 2(4): 203-206
- 李丽婧, 陈娜, 董小欢, 等. 羚羊角胶囊佐治儿童难治性癫痫疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(5): 531-534
- 马建宇, 沈延君, 李明, 等. 癫痫患者血清 S100 β 、NSE、凋亡因子、炎症因子与脑电图特征的关系研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(23): 34-37
- 桂兰, 康靖, 吕丽英. 癫痫患儿血清 HMGB1、IL-2、INF- γ 水平变化及其意义[J]. *山东医药*, 2017, 57(11): 60-62
- 李超, 郭旗. 细胞因子 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平在癫痫患者外周血中的变化及其意义[J]. *解放军预防医学杂志*, 2018, 36(3): 375-377, 385
- 彭安娇, 何时旭, 朱曦, 等. 炎症在癫痫发病机制中的研究进展[J]. *癫痫杂志*, 2018, 4(1): 36-39
- 杨君祥, 张红波. 羚羊角胶囊联合左乙拉西坦治疗难治性癫痫 25 例[J]. *浙江中医杂志*, 2013, 48(6): 420