

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.10.022
文章编号: 1005-8982(2020)10-0107-05

不同浓度左乙拉西坦对高热惊厥患儿病情复发及血清相关指标的影响*

张润春, 王玉珍, 李树华, 张静

(唐山市妇幼保健院 河北 唐山 063000)

摘要: **目的** 探讨不同浓度左乙拉西坦对高热惊厥患儿病情复发及血清相关指标的影响。**方法** 选取2017年3月—2019年2月唐山市妇幼保健院收治的84例高热惊厥患儿,根据左乙拉西坦的给药浓度不同,分为A、B组,每组42例。A组患儿自接诊入院首日予以左乙拉西坦口服15 mg/kg, 2次/d; 7 d后逐渐减少剂量,第8~12天剂量减少至10 mg/kg,第13~15天剂量减少至5 mg/kg,服药至16 d时停止用药。B组患儿自接诊入院首日予以左乙拉西坦口服30 mg/kg, 2次/d; 7 d后逐渐减少给药剂量,第8~12天剂量减少至10 mg/kg,第13~15天剂量减少至5 mg/kg,服药至16 d时停止用药。①两组患儿追踪随访期间,由专人负责记录其发热频次、高热惊厥复发例数及复发频次。②利用视频脑电图等技术监测两组患儿治疗前及治疗后6个月的24 h动态脑电图。③对两组患儿治疗前及治疗后6个月末的血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、酸性钙结合蛋白(S-100 β)浓度进行检测。④比较两组患儿用药期间出现的不良事件发生情况。**结果** 两组患儿发热频次、高热惊厥复发频次比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患儿高热惊厥复发率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患儿治疗后脑电图异常发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患儿治疗前后NSE、S-100 β 的差值比较,差异有统计学意义($P<0.05$),A组低于B组。两组患儿不良事件总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 对高热惊厥患儿应用左乙拉西坦治疗,能有效防治高热惊厥,且能改善异常脑电图的发生率,但是给药浓度的高低对临床疗效无明显影响。

关键词: 恶性高热;惊厥,发热性;儿童;复发;血清学试验

中图分类号: R720.597

文献标识码: A

Effect of levetiracetam with high and low concentrations on recurrence and serum related indicators in children with febrile convulsion*

Run-chun Zhang, Yu-zhen Wang, Shu-hua Li, Jing Zhang

(Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To analyze the effect of levetiracetam on relapse of febrile convulsions in children and serum related indexes. **Methods** Totally 84 children with febrile convulsions were treated in our hospital from March 2017 to February 2019. According to the different dosage of levetiracetam, the subjects were divided into group A and group B, 42 cases in each group. The children in group A were given levetiracetam orally on the first day of admission, and the dosage was 15 mg/kg, twice a day. After 7 days, the dosage was gradually reduced to 10 mg/kg from the eighth to twelfth day, to 5 mg/kg from the thirteenth to fifteenth day, and stopped on the sixteenth day. The children in group B were given levetiracetam orally on the first day of admission, the dosage was 30 mg/kg, twice

收稿日期: 2019-12-20

* 基金项目: 河北省卫生厅重点科技研究计划项目(No: 20181324)

a day. After 7 days, the dosage was gradually reduced to 10 mg/kg on the eighth to twelfth day, to 5 mg/kg on the thirteenth to fifteenth day, and stopped on the sixteenth day. ① During the follow-up period, the frequency of fever, the recurrence of febrile convulsions and the recurrence frequency were recorded. ② Video electroencephalogram was used to monitor 24-hour ambulatory electroencephalogram (AEEG) of two groups of children before and 6 months after treatment. ③ Serum levels of neuron-specific enolase and S-100beta protein were measured before treatment and at the end of 6 months after treatment in both groups. ④ Compare the occurrence of adverse events between the two groups. **Results** There was no significant difference in the frequency of fever and recurrence between group A and group B ($P > 0.05$); there was no significant difference in the recurrence rate of febrile convulsion between group A and group B ($P > 0.05$). There was no significant difference between group A and group B ($P > 0.05$). After treatment, NSE and S-100 β values in group A and group B were compared with those before treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse events between group A and group B ($P > 0.05$). **Conclusion** Levetiracetam can effectively prevent and treat febrile convulsions in children with febrile convulsions, and can improve the incidence of abnormal EEG, but the dosage concentration is almost the same in clinical effect.

Keywords: malignant hyperpyrexia; seizures, febrile; child; recurrence; serologic tests

高热惊厥好发于 <6 岁的患儿, 其病情具有反复发作的特征。有文献指出, 该病具有较高的复发率, 高达 34.8%。患儿若经历持续性或者反复性惊厥发作, 将引起小儿脑组织受损, 进而导致心智发育障碍, 甚至出现记忆力障碍或者行为异常等神经系统疾患^[1]。脑电图异常及发热是热性惊厥的前兆, 患儿出现上述躯体征兆时, 要及时开展针对性防治举措, 可有效降低高热惊厥的发作频次, 进而防治小儿脑组织受损等不良事件的发生, 以此来提高生存质量^[2]。左乙拉西坦是有效的抗癫痫类药品, 患儿在口服药物方面具有良好的依从性, 该药物的生物利用率相对较高, 药物进入体内的动力学良好^[3]。该药能有效治疗新生儿难治性高热惊厥, 但关于该药物治疗惊厥的最佳给药剂量与浓度, 临床报道相对较少。本研究旨在对左乙拉西坦的不同给药浓度进行比较研究, 以进一步剖析该药物应用于小儿高热惊厥所产生的临床效果, 以及借助脑电图作为工具, 进一步探究该药物对脑电图相关指标的影响, 以期为患者高热惊厥的最优化给药方案提供循证依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 3 月—2019 年 2 月唐山市妇幼保健院收治的 84 例高热惊厥患儿, 所有患儿来院就诊期间均遵照医嘱接受相应影像学及生物化学指标检查, 明确为高热惊厥。参照人民卫生出版社出版的第 9 版

《儿科学》教材高热惊厥的诊断标准^[4]。根据左乙拉西坦的给药浓度不同^[5], 将纳入对象分为 A、B 组^[5], 每组 42 例。A 组男性 27 例, 女性 15 例; 年龄 (3.9 ± 0.4) 岁; 惊厥次数 (8.4 ± 1.2) 次; 单纯性高热惊厥 18 例, 复杂性高热惊厥 24 例。B 组男性 26 例, 女性 16 例; 年龄 (4.0 ± 0.5) 岁; 惊厥次数 (8.6 ± 1.3) 次; 单纯性高热惊厥 20 例, 复杂性高热惊厥 22 例。纳入标准: ①年龄 <6 周岁; ②发作时体温 $>39^{\circ}\text{C}$; ③患儿家属知晓本研究并签署同意书。排除标准: ①存在颅脑损伤史; ②伴有脑出血病史; ③存在颅脑占位性肿块; ④伴有水、电解质紊乱; ⑤伴有水中毒; ⑥存在先天性代谢性异常; ⑦伴有神经皮肤综合征。两组患儿一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

两组患儿均接受左乙拉西坦 (比利时 UCB Pharma S.A. 公司生产, 批号 H20110409) 治疗, 在服药期间均密切监测患儿体温。患儿出院后, 随访 1.5 年, 每 3 个月随访 1 次。每半年对患儿进行 1 次 24 h 脑电图动态监测。

1.2.1 A 组 患儿自接诊入院首日口服左乙拉西坦 15 mg/kg, 2 次/d。7 d 后逐渐减少给药剂量, 第 8 ~ 12 天将剂量减少至 10 mg/kg; 第 13 ~ 15 天将剂量减少至 5 mg/kg, 16 d 时停止用药。

1.2.2 B 组 患儿自接诊入院首日口服左乙拉西坦 30 mg/kg, 2 次/d。7 d 后逐渐减少给药剂量, 第 8 ~ 12 天将剂量减少至 10 mg/kg, 第 13 ~ 15 天将剂量减少至 5 mg/kg, 16 d 时停止用药。

1.3 评价指标

①两组患儿在追踪随访期间, 由专人负责记录其发热频次、高热惊厥复发例数及复发频次。②利用视频脑电图等技术监测两组患儿在治疗前及治疗后 6 个月的 24 h 动态脑电图。③对两组患儿在治疗前及治疗后 6 个月末的血清神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 与酸性钙结合蛋白 (acid calcium binding protein, S-100 β) 浓度进行检测。④比较两组患儿用药期间不良事件发生情况。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿发热频次、高热惊厥复发情况比较

A 组与 B 组发热频次、高热惊厥复发频次比较, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。A 组与 B 组高热惊厥复发比例比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患儿不同时间点脑电图异常发生率比较

A 组与 B 组治疗前脑电图异常发生率分别为 66.7% (28/42) 和 64.3% (27/42), 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.891, P = 0.157$)。A 组与 B 组治疗后脑电图异常发生率均为 28.6% (12/42), 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.073, P = 0.251$)。

表 1 两组患儿发热频次、高热惊厥复发情况比较
($n = 42$)

组别	发热频次 ($\bar{x} \pm s$)	高热惊厥复发	
		例 (%)	频次 ($\bar{x} \pm s$)
A 组	1.52 \pm 0.31	6 (14.3)	0.21 \pm 0.07
B 组	1.49 \pm 0.29	7 (16.7)	0.20 \pm 0.06
t/χ^2 值	0.673	0.579	0.863
P 值	0.317	0.251	0.324

2.3 两组治疗前后 NSE、S-100 β 比较

两组治疗前后 NSE、S-100 β 的差值比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = 6.520$ 和 4.347 , 均 $P = 0.000$), A 组低于 B 组。见表 2。

2.4 两组患儿不良事件发生情况比较

A 组与 B 组不良事件总发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.278, P = 0.413$)。见表 3。

表 2 两组治疗前后 NSE、S-100 β 的差值比较
($n = 42, \bar{x} \pm s$)

组别	NSE/ ($\mu\text{g/L}$)	S-100 β / (ng/L)
A 组		
治疗前	10.91 \pm 2.12	0.92 \pm 0.17
治疗后	9.42 \pm 2.13	0.54 \pm 0.16
差值	1.49 \pm 0.13	0.38 \pm 0.04
B 组		
治疗前	11.12 \pm 2.23	0.94 \pm 0.18
治疗后	9.39 \pm 2.09	0.50 \pm 0.17
差值	1.73 \pm 0.20	0.44 \pm 0.08

表 3 两组患儿不良事件发生情况比较 ($n = 42$)

组别	乏力 / 例	兴奋 / 例	嗜睡 / 例	暴躁 / 例	皮疹 / 例	恶心 / 例	总发生率 例 (%)
A 组	2	2	2	1	2	1	10 (23.8)
B 组	1	2	1	2	1	2	9 (21.4)

3 讨论

患儿出现单纯性或者短阶段性质的高热惊厥不会对脑组织造成损害, 如果惊厥持续性发作, 将极易引起脑组织受损, 进而诱发癫痫事件或者其他神经系统后遗症的出现。当前其反复发作的高热惊厥机制尚未明确, 可能的发病机制为反复出现的高热惊厥诱发机体出现 AMPA 通道, 对脑组织中的神经元细胞钙离

子信号传导渠道有所影响, 使离子通道基因出现异常性表达^[6]; 持续发作的高热惊厥将大大增加突触前大麻素受体 I 的数量, 从而反馈性影响 γ -氨基丁酸的释放, 使神经元细胞出现高度兴奋状态^[7]。就患儿来说, 其神经元长期处于生长发育阶段, 如果出现癫痫, 将影响个体的日常学习、情感状况、行为方式, 不利于个体的健康成长^[8]。

如果高热惊厥小儿出现病情反复发作,实施基于症状层面的对症干预,能减少癫痫的发生率^[9]。苯巴比妥、地西洋与丙戊酸钠等药物在防治高热惊厥方面具有良好效果,但是上述药物所致的毒副作用亦相对明显,对小儿肾功能、肝功能与神经功能均会产生不良影响。所以,为这类患儿选择安全性更高、毒副作用更低的干预药品成为当今研究的重点课题^[10]。

左乙拉西坦属于吡拉西坦衍生物,早期应用该药能有效控制癫痫发作。伴随着该药物治疗安全系数的提升,通过口服的方式能有效控制部分患儿癫痫的发作。该药极易溶于水剂,不易与血浆蛋白相结合,进入人体后不需经过肝脏代谢,主要通过乙酰胺水解酶的代谢方式,其产物不具备药理活性,由肾脏直接排除体外,所以该药物对人体的肝脏与肾脏无明显毒副作用^[11]。有文献指出,左乙拉西坦能透过人体的血脑屏障,直接进入大脑的脑皮质与海马区,从而有效抑制癫痫的放电效应^[12]。关于左乙拉西坦给药浓度的研究,有学者在动物身上开展过大量实验,高浓度给药组与低浓度给药组在改善高热惊厥复发率方面无差异^[13]。本研究数据表明,两组患儿治疗有效率、发热频次、惊厥复发率、复发次数及脑电图异常发生率比较无差异,表明不同给药浓度的左乙拉西坦防治高热惊厥的效果大致相当。分析可能的原因在于左乙拉西坦口服给药后,能被人体快速吸收,能有效抑制癫痫的放电状态,其生物利用度高达 100%。该药物进入人体后的血药浓度达到一定浓度时,其临床疗效已趋向于最佳水平,再增加给药剂量也不会明显提高疗效^[14-15]。

血清相关指标 NSE、S-100 β 属于大脑损伤敏感性标志物,若大脑神经中枢受损,将使上述 2 项指标出现异常升高^[16]。本研究数据表明,两组患儿的上述指标相较于治疗前有一定下降,但是两组比较无差异。表明左乙拉西坦在防治大脑神经元受损方面具有一定效果,而 2 种不同给药浓度的干预效果接近,但是其具体的发病机制是否与上述 2 项指标有关仍不清楚,还需后续临床及动物实验研究予以明确。本研究数据还表明,两组患儿不良事件的总发生率比较无差异,这表明不同给药浓度的左乙拉西坦在治疗高热惊厥患儿方面的效果基本一致。

综上所述,左乙拉西坦能有效防治高热惊厥,且能降低异常脑电图的发生率,但是给药浓度的高低对临床疗效无明显影响。本研究在设计上仍存有一定缺

陷,不同剂量的分组数较少,纳入的病例数相对有限,且尚未对左乙拉西坦的治疗安全性与其他药物展开多元化比较,所以还需在后续研究中进一步增大病例数,使结论更具科学性。

参 考 文 献:

- [1] SHAHBAZ N, KHAN S A, YOUNUS S M, et al. Levetiracetam induced increase in creatine phosphokinase levels[J]. Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan, 2017, 27(4): S63-S64.
- [2] HAN J Y, MOON C J, YOUN Y A, et al. Efficacy of levetiracetam for neonatal seizures in preterm infants[J]. BMC Pediatrics, 2018, 18(1): 131.
- [3] GUJJAR A R, NANDHAGOPAL R, JACOB P C, et al. Intravenous levetiracetam vs phenytoin for status epilepticus and cluster seizures: A prospective, randomized study[J]. Seizure, 2017, 49(3): 8-12.
- [4] 王卫平,孙锬,常立文. 儿科学[M]. 第 9 版. 北京:人民卫生出版社: 203-204.
- [5] 李学超,王建忠,张冬艳,等. 左乙拉西坦联合丙戊酸钠或地西洋预防小儿热性惊厥反复发作的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(29): 4106-4108,4109.
- [6] KANDA J, IZUMO N, KOBAYASHI Y, et al. Effects of the antiepileptic drugs phenytoin, gabapentin, and levetiracetam on bone strength, bone mass, and bone turnover in rats[J]. Biological Pharmaceutical Bulletin, 2017, 40(11): 1934-1940.
- [7] KIKUYAMA H, HANAOKA T, KANAZAWA T, et al. The mechanism of anti-epileptogenesis by levetiracetam treatment is similar to the spontaneous recovery of idiopathic generalized epilepsy during adolescence[J]. Psychiatry Investigation, 2017, 14(6): 844-850.
- [8] 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]. Italian Journal of Pediatrics, 2018, 44(1): 70-70.
- [9] SCHOENBERG M R, RUM R S, OSBORN K E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effects of levetiracetam on cognition, mood, and balance in healthy older adults[J]. Epilepsia, 2017, 58(9): 1566-1574.
- [10] GAN J, MA D, XIONG T. Efficacy and safety of levetiracetam in children with epilepsy: protocol for an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of randomised controlled trials[J]. BMJ Open, 2019, DOI: 10.1136/bmjopen-2019-029811.
- [11] ZHANG Z, ZHAO D H, ZHAO X T, et al. Levetiracetam administration is correlated with lower mortality in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a retrospective study[J]. Chinese medical journal, 2019, 132(3): 269-274.
- [12] GAO X J, MA L, LIU Q. Efficacy and safety of levetiracetam for

- adult seizure: a randomized controlled trial[J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2017, 38(8): 1040-1045.
- [13] SUNWOO J A, PARK B S, AHN S J, et al. Three-year retention rates of levetiracetam, topiramate, and oxcarbazepine: a retrospective hospital-based study[J]. Clinical Neuropharmacology, 2017, 40(2): 1.
- [14] JALIHAL V, SHANKAR R, HENLEY W, et al. Eslicarbazepine acetate as a replacement for levetiracetam in people with epilepsy developing behavioral adverse events[J]. Epilepsy & Behavior, 2018, 80(4): 365-369.
- [15] FALSAPERLA R, VITALITI G, MAUCERI L, et al. Levetiracetam in neonatal seizures as first-line treatment: a prospective study[J]. Journal of Pediatric Neurosciences, 2017, 12(1): 24.
- [16] ROTA E, ARENA L, CELLI L, et al. Levetiracetam-induced rhabdomyolysis: the first Italian case[J]. Neurological Sciences, 2018, 39(6): 1-2.

(唐勇 编辑)

本文引用格式: 张润春, 王玉珍, 李树华, 等. 不同浓度左乙拉西坦对高热惊厥患儿病情复发及血清相关指标的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(10): 107-111.