

丙戊酸钠治疗小儿全面强直阵挛性发作相关认知功能障碍的影响因素分析

陈晓蕊, 安闻, 孙洪强

哈尔滨医科大学附属第一医院儿内科, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要:目的 探讨丙戊酸钠治疗全面强直阵挛性发作相关认知功能障碍的影响因素。方法 选取2017年1月至2019年5月在我院就诊的80例小儿全面强直阵挛性发作癫痫患者作为研究对象。所有患儿均给予丙戊酸钠治疗, 后依据韦氏儿童智力量表(WISC-CR)智商得分分为认知正常组(≥ 80 分)和认知障碍组(< 80 分)。分析丙戊酸钠治疗3个月后感知功能障碍的影响因素。结果 两组患儿的发病年龄、每月发病频率、治疗剂量及疗程比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。回归分析显示, 发病年龄 < 5 岁、每月发病频率 ≥ 3 次、治疗剂量 ≥ 35 mg/(kg·d)、治疗疗程 ≥ 6 个月是丙戊酸钠治疗小儿癫痫后认知功能障碍的危险因素($P < 0.05$)。认知障碍组治疗3个月后每月发病频率、治疗剂量、治疗疗程与VIQ、PIQ、FIQ呈负相关($P < 0.05$); 发病年龄与VIQ、PIQ、FIQ呈正相关($P < 0.05$)。结论 发病年龄 < 5 岁、每月发病频率 ≥ 3 次、治疗剂量 ≥ 35 mg/(kg·d)、治疗疗程 ≥ 6 个月是丙戊酸钠治疗小儿癫痫后认知功能障碍的危险因素。

关键词: 癫痫; 全面强直阵挛性发作; 丙戊酸钠; 认知功能障碍; 影响因素; 儿童

中图分类号: R742.1

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.05.005

An analysis of factors influencing cognitive impairment after treatment of generalized tonic-clonic seizures in children with sodium valproate

CHEN Xiao-Rui, AN Wen, SUN Hong-Qiang. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Haerbin Medical University, Haerbin 150001, Heilongjiang, China

Corresponding author: CHEN Xiao-Rui, Email: kanghh158@163.com

Abstract: Objective To explore the factors influencing cognitive impairment after treatment of generalized tonic-clonic seizures in children with sodium valproate. **Methods** Eighty children admitted to our hospital for generalized tonic-clonic seizures from January 2017 to May 2019 were enrolled as subjects. All the children were treated with sodium valproate. The patients were divided into normal group (≥ 80) and cognitive impairment group (< 80) according to intelligence quotient (IQ) scores of the Wechsler Intelligence Scale for Children-China Revised. The influencing factors were analyzed for cognitive impairment after 3 months of treatment with sodium valproate. **Results** There were significant differences in age of onset, frequency of onset per month, therapeutic dose, and duration of treatment between the two groups ($P < 0.05$). According to the results of regression analysis, onset before age 5 years, no less than 3 times of onset per month, a therapeutic dose of ≥ 35 mg/(kg·d), and no less than 6 months of treatment were risk factors for cognitive impairment after treatment of generalized tonic-clonic seizures in children with sodium valproate ($P < 0.05$). In the cognitive impairment group treated with sodium valproate for 3 months, verbal IQ, performance IQ, and full-scale IQ scores were positively correlated with age of onset ($P < 0.05$) but negatively correlated with frequency of onset per month, therapeutic dose, and duration of treatment ($P < 0.05$). **Conclusions** Onset before age 5 years, no less than 3 times of onset per month, a therapeutic dose of ≥ 35 mg/(kg·d), and no less than 6 months of treatment are risk factors for cognitive impairment after treatment of generalized tonic-clonic seizures in children with sodium valproate.

Key words: epilepsy; generalized tonic-clonic seizures; sodium valproate; cognitive impairment; influencing factor; children

收稿日期: 2020-05-26; 修回日期: 2020-09-21

作者简介: 陈晓蕊 (1988-), 女, 本科, 住院医师, 研究方向: 主要从事儿科神经疾病研究。Email: kanghh158@163.com。

癫痫是以大脑神经元突发性异常放电引起反复痫性发作为特征的慢性脑部疾病,小儿癫痫的发病率约为 0.03% ~ 2.20%,对患儿的生长发育及学习、生活均会造成不良影响^[1]。丙戊酸钠(valproate, VPA)是既不含大芳香环又不含氮元素的一线广谱抗癫痫药物,对不同类型的癫痫均有良好的治疗效果^[2]。有研究显示,长期服用癫痫药物及癫痫疾病本身均会对患儿的认知功能存在一定的损害风险^[3]。本研究对癫痫患儿的临床资料进行单因素和多因素分析,找出影响丙戊酸钠治疗小儿癫痫后认知功能障碍的因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2017 年 1 月至 2019 年 5 月在我院就诊的 80 例小儿癫痫患者作为研究对象。患儿平均年龄为 (8.42 ± 1.85) 岁,平均病程为 (10.63 ± 2.48) 个月。

纳入标准:①依据《临床诊疗指南(癫痫病分册)》的诊断标准^[4],经脑电图、脑 CT、MRI 等检查确诊为癫痫,且均为全面强直阵挛性发作;②年龄 ≤ 12 周岁;③就诊前未服用过其他抗癫痫药物或其他影响认知功能的药物;④患儿家属同意参与本研究并签署知情同意书。

排除标准:①有明显认知功能障碍;②合并有心、肝、肾等多脏器严重疾病;③对丙戊酸钠有禁忌的患儿;④排除加用其他癫痫药物治疗的患儿。

本研究经我院伦理委员会审核通过(批号:HYDFS20160216)。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 通过查阅 80 例患儿的电子病历,获取患儿的临床信息,包括性别、年龄、疾病类型、发病年龄、每月发病频次等。所有患儿均为全面强直阵挛性发作,均给予丙戊酸钠[赛诺非(杭州)制药有限公司,国药准字 H20010595,规格 0.5 g $\times$ 30 片]治疗,起始剂量为 10 mg/(kg $\cdot$ d),1 次/d,连服 1 周,之后以每周增加 5 mg/(kg $\cdot$ d)的剂量加量,维持治疗剂量 30 ~ 40 mg/(kg $\cdot$ d),连续治疗 6 ~ 12 个月。

1.2.2 测量方法与分组 测试时患儿平均年龄 (8.42 ± 1.85) 岁,平均病程 (10.63 ± 2.48) 个月,所有患儿治疗前与治疗 3 个月后均接受韦氏儿童智力量表(Wechsler Children Intelligence Scale, WISC-CR)中文版^[5]测评,由我院神经内科经验丰

富的医护人员进行各项评定操作,测评前医护人员向患儿家属说明测评目的及注意事项,测评内容包括常识、理解、词汇、算术、类同、填图、排图、拼物、积木及译码。测评时患儿神志表现正常、精力充沛,环境光线充足、安静,测验顺序按言语测验与操作测验交替原则进行。记录量表得分,并计算出言语评分和操作评分,依据 IQ 等值表查找出对应的语言智商(verbal intelligence quotient, VIQ)、操作智商(performance intelligence quotient, PIQ)以及全量表智商(full intelligence quotient, FIQ)。智商划界分为: < 70 分判定为认知功能障碍;70 ~ 79 分判定为轻微认知功能障碍;80 ~ 89 分判定为基本正常; ≥ 90 分判定为正常。将 ≥ 80 分的患儿 60 例纳入对认知正常组; < 80 分的患儿 20 例纳入认知障碍组。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 17.0 软件进行数据分析统计。定性资料用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;定量资料,用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。采用多因素 logistic 回归分析找出丙戊酸钠治疗小儿癫痫后认知功能障碍的影响因素;采用 Pearson 法进行相关分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析

两组患儿的性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患儿的首次发病年龄、每月发病频率、治疗剂量及疗程等比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 1。

2.2 多因素 logistic 回归分析

以单因素分析中具有统计学意义的影响因素(发病年龄、每月发病频次、治疗剂量)为自变量,以治疗后患儿是否有认知功能障碍(是 = 1,否 = 0)为因变量。见表 2。

多因素 logistic 回归分析结果显示,发病年龄 < 5 岁、每月发病频率 ≥ 3 次、治疗剂量 ≥ 35 mg/(kg $\cdot$ d)、治疗疗程 ≥ 6 个月是丙戊酸钠治疗小儿癫痫后认知功能障碍的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 认知障碍组的 VIQ、PIQ、FIQ 与多因素间的相关分析

认知障碍组治疗 3 个月后每月发病频率、治疗剂量及疗程与 VIQ、PIQ、FIQ 呈负相关($P < 0.05$);发病年龄与 VIQ、PIQ、FIQ 呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

表1 丙戊酸钠治疗后认知功能障碍的临床资料的单因素分析
[n(%)]

因素	认知障碍组 (n=20)	认知正常组 (n=60)	χ^2 值	P 值
性别			0.017	0.896
男	11(24.44)	34(75.56)		
女	9(25.71)	26(74.29)		
年龄			2.255	0.133
≥8岁	4(14.81)	23(85.19)		
<8岁	16(30.19)	37(69.81)		
发病年龄			4.31	0.038
≥5岁	5(13.89)	31(86.11)		
<5岁	15(34.09)	29(65.91)		
每月发病频率			6.051	0.014
≥3次	14(37.84)	23(62.16)		
<3次	6(13.95)	37(86.05)		
治疗剂量			4.893	0.027
≥35 mg/(kg·d)	13(37.14)	22(62.86)		
<35 mg/(kg·d)	7(15.56)	38(84.44)		
治疗疗程			3.868	0.049
≥6个月	12(36.36)	21(63.64)		
<6个月	8(17.02)	39(82.98)		

表2 因素赋值表

因素	变量名	赋值
发病年龄	X1	<5=0, ≥5岁=1
每月发病频率	X2	<3=0, ≥3次=1
治疗剂量	X3	<35 mg/(kg·d)=0, ≥35 mg/(kg·d)=1
治疗疗程	X4	<6个月=0, ≥6个月=1

表3 多因素 logistic 回归分析

因素	B	Wald	P 值	OR 值	95% CI
发病年龄<5岁	0.898	5.088	0.024	2.454	0.355~4.168
每月发病频率≥3次	0.998	5.214	0.022	2.713	1.301~31.523
治疗剂量≥35 mg/(kg·d)	0.870	3.662	0.035	2.387	1.556~3.237
治疗疗程≥6个月	0.759	4.027	0.031	2.136	0.857~4.632

表4 治疗后 VIQ、PIQ、FIQ 与多因素间的相关分析

因素	VIQ(语言)		PIQ(操作)		FIQ(总智商)	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
发病年龄	0.867	0.001	0.235	0.121	0.363	0.014
每月发病频率	-0.432	0.001	-0.449	0.001	-0.397	0.001
治疗剂量	-0.532	0.001	-0.473	0.000	-0.486	0.001
治疗疗程	-0.559	0.001	-0.396	0.000	-0.341	0.000

3 讨论

小儿癫痫是指由阵发性及暂时性脑部疾病引起惊厥症状的神经性疾病,其临床表现为口吐白沫、肢体抽搐、意识障碍等,严重影响患儿的生活,同时也加重了家庭和社会的负担^[6]。有文献报道

显示,癫痫患者发生认知功能障碍的概率为30%~40%,主要表现为注意力、判断力及记忆力等方面的减退^[7]。现阶段小儿癫痫的治疗方法仍是以抗癫痫药物治疗为主,丙戊酸钠是目前治疗癫痫的广谱抗癫痫药物,可有效控制癫痫发作,缓解症状^[8]。但有研究显示长期服用丙戊酸钠会影响患儿的认知功能和情绪^[9]。

不同癫痫发病类型对患儿认知功能影响不同。目前临床研究认为全面强直阵挛性发作对认知功能的损害显著,可能与全脑放电及严重的缺血缺氧有关。患儿脑部受到电流刺激时,神经元过度兴奋使脑产生病性放电,刺激停止后仍持续放电,导致全身强直性发作。癫痫发作时脑内抑制性神经递质,如γ-氨基丁酸(GABA)突触抑制减弱,兴奋性递质,如N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体介导谷氨酸反应增强,神经元动作电位受刺激后出现连续去极化和超极化,产生兴奋性突触后电位(EPSP)和去极化漂移(DS),使细胞内Ca²⁺和Na⁺增加,细胞外K⁺增加,Ca²⁺减少,出现大量DS,并以比正常传导快数倍的速度向周围神经元扩散。全面强直阵挛性发作会使海马及颞叶神经元受损,进而引发认知功能障碍。丙戊酸钠通过促进脑内GABA合成,阻断GABA转氨酶抑制剂降解,增加突触后膜对GABA反应性,从而控制癫痫。但张洋等^[10]研究结果显示,丙戊酸钠单药治疗学龄期全面强直阵挛性发作癫痫患儿治疗16周后,经WISC-CR量表测评,积木、译码评分显著低于治疗前,表明丙戊酸钠单药治疗全身强直阵挛发作性癫痫可能对患儿右脑认知功能有一定的影响。

本研究结果显示,发病年龄<5岁,对患儿的认知功能影响越大,且与VIQ、PIQ、FIQ呈正相关关系,表明患儿发病年龄越小,神经元更易受异常放电的干扰,对认知功能损害越大,且服药时间越长,更加重对认知功能的影响。这与既往研究结果^[11]相似,说明癫痫发病年龄越小,对患儿的认知功能损害越严重。这是因为,儿童时期是神经系统发育的重要阶段,大脑的兴奋抑制机制尚不健全,癫痫发作时异常放电作用于大脑,导致Ca²⁺内流增加,激活氧自由基,使正常的神经元受损,细胞核、细胞质及细胞骨架的重要蛋白质降解失活,导致大量的神经元凋亡,抑制细胞的有丝分裂、减少细胞的数量,影响神经系统和脑细胞的正常发育,进而引起认知功能障碍。Berl等^[12]研究结果显示,

癫痫儿童比正常儿童更难以集中注意力,且发病年龄越早运动速度越慢。另有学者研究发现,癫痫发病年龄越小,意味着病程越长,且需长期服用抗癫痫药物控制病情发作,均会导致患者注意力和记忆力下降^[13]。

本研究结果显示,癫痫患儿每月发作频率 ≥ 3 次是丙戊酸钠治疗小儿癫痫后引发认知功能障碍的危险因素,且与 VIQ、PIQ、FIQ 呈负相关,表明患儿发作频率越高,对认知功能影响越大,其认知功能障碍越明显^[14]。分析原因,癫痫发作频繁对产生记忆的信息编码及信息储存两个过程影响较大,发作频繁会引起神经递质过度释放、酸中毒、低氧血症和高碳酸血症,导致神经元代谢异常及结构损伤。癫痫反复发作会导致患儿大脑处于频繁的异常放电状态以及海马与颞叶神经元硬化、死亡,从而导致大脑功能异常,加重对认知功能的损害。郭雅芹^[15]研究中,将症状性癫痫患者纳入病例组,无认知障碍的健康人群纳入正常组,经 WISC-CR 量表测评后结果显示病例组的 VIQ、PIQ 及 FIQ 均显著低于正常组,表明癫痫发作频次越多,对智商的影响越大。

本研究结果显示,治疗剂量 $\geq 35 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,对患儿的认知功能影响较大,且与 VIQ、PIQ、FIQ 呈负相关,表明当患儿的治疗剂量 $\geq 35 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 时,对认知功能影响越明显,表明丙戊酸钠小剂量、缓慢加量、维持低剂量治疗癫痫对患者 PIQ 具有不良影响。这是因为,谷氨酰胺在转运氨和脑组织固定过程中有重要作用,丙戊酸钠代谢产物可促进谷氨酰胺重吸收、增加谷氨酰胺活性酶、加快谷氨酰胺分解代谢,使体内游离氨浓度升高,当丙戊酸钠剂量过高时,会使体内游离氨浓度过高,进而引发认知障碍^[16-17];ATP 通过腺苷酸环化酶催化作用生成 cAMP,丙戊酸钠可有效抑制腺苷酸环化酶的活性,降低 cAMP 的合成。当丙戊酸钠剂量过高时,cAMP 合成过低会出现认知障碍^[18]。因此合理确定治疗剂量可减少对患者神经系统的损害,降低对认知功能的影响^[19]。

本研究结果显示,治疗疗程 ≥ 6 个月是丙戊酸钠治疗小儿癫痫后引发认知功能障碍的危险因素,且与 VIQ、PIQ、FIQ 呈负相关,表明治疗疗程越长,对认知功能影响越大,其原因可能是长期服药影响同型半胱氨酸(Hcy)代谢,可对脑内皮质神经传导产生刺激,提高内皮细胞的通透性,进而加重癫痫

发作频率及程度^[20]。Hcy 在机体中发生氧化反应,产生的 H_2O_2 及自由基会进一步增加对患者血管内皮的刺激,加重患者脑器质性级功能性损伤^[21]。同时 Hcy 可激活 N-甲基 D-天门冬氨酸受体,产生神经细胞毒性物质,进一步加剧神经细胞受损或死亡^[22]。长期服用癫痫药物会影响 Hcy 代谢,加重对患者认知功能的损害^[23]。以上结果提示,癫痫患儿家属应提高对丙戊酸钠及癫痫疾病的认识,让患儿接受知识教育,同时患儿家属和老师及时关注患儿心理变化,给予患儿更多的鼓励和关怀,提高患儿的自信心和认知水平,减少认知危险因素对后期学习的影响。

综上所述,发病年龄 < 5 岁、每月发病频次 ≥ 3 次及治疗剂量 $\geq 35 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 、治疗疗程 ≥ 6 个月是丙戊酸钠治疗小儿癫痫后认知功能障碍的危险因素。临床工作中应当提高对以上影响因素的监测,减少认知功能障碍的发生,提高患儿的生存质量。

参 考 文 献

- [1] 刘月梅,李敏,李晓辉,等.生酮饮食疗法对难治性癫痫患者发作频率、血清单胺类神经递质水平的影响[J].国际神经病学神经外科学杂志,2020,47(3):282-286.
- [2] 齐智慧,李东晓.依达拉奉联合丙戊酸钠对脑卒中后继发癫痫患者的临床疗效、神经元特异性烯醇化酶、炎症因子及不良反应的研究[J].国际神经病学神经外科学杂志,2019,46(2):150-153.
- [3] 徐曼,王娇,王治静,等.奥卡西平混悬液治疗儿童癫痫的疗效和安全性的临床观察[J].西安交通大学学报(医学版),2016,37(2):298-301,306.
- [4] 贾妮.拉莫莫三嗪联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(14):1293-1295.
- [5] 丁怡,肖非,范中豪,等.关于美国《韦氏儿童智力量表-第五版》的性能简介[J].中国特殊教育,2016(7):18-25.
- [6] 周正,王迎红,张明.小儿智力糖浆治疗儿童癫痫伴抑郁障碍的临床观察[J].儿科药学杂志,2015,21(1):12-15.
- [7] 吴丹,潘立平,宋毅军.癫痫伴认知功能障碍患者的睡眠结构变化[J].中华医学杂志,2020,100(19):1511-1513.
- [8] 张利利,程亚颖.左乙拉西坦与丙戊酸钠对小儿癫痫认知功能的影响比较[J].西北国防医学杂志,2016,37(5):346-347.

- [9] 黄丽. 苯巴比妥、托吡酯片、丙戊酸钠治疗小儿癫痫的疗效及预后分析[J]. 医学理论与实践, 2016, 29(9): 1154-1155.
- [10] 张洋, 周孟玲. 丙戊酸钠治疗学龄期全身强直阵挛发作性癫痫儿童的效果及对认知功能的影响[J]. 天津医药, 2018, 46(7): 733-737.
- [11] Chipaux M, Szurhaj W, Vercueil L, et al. Epilepsy diagnostic and treatment needs identified with a collaborative database involving tertiary centers in France[J]. Epilepsia, 2016, 57(5): 757-769.
- [12] Berl MM, Terwilliger V, Scheller A, et al. Speed and complexity characterize attention problems in children with localization-related epilepsy[J]. Epilepsia, 2015, 56(6): 833-840.
- [13] Lordo DN, Van Patten R, Sudikoff EL, et al. Seizure-related variables are predictive of attention and memory in children with epilepsy[J]. Epilepsy Behav, 2017, 73: 36-41.
- [14] Ghacibeh GA, Fields C. Interictal epileptiform activity and autism[J]. Epilepsy Behav, 2015, 47: 158-162.
- [15] 郭雅芹. 症状性癫痫患者认知功能障碍与其相关因素分析[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [16] Zeng Q, Dong X, Ruan C, et al. Cognitive impairment in Chinese IIDDs revealed by MoCA and P300[J]. Mult Scler Relat Disord, 2017, 16: 1-7.
- [17] 张洋, 周孟玲. 丙戊酸钠治疗学龄期全身强直阵挛发作性癫痫儿童的效果及对认知功能的影响[J]. 天津医药, 2018, 46(7): 733-737.
- [18] 卓实, 单丽. 丙戊酸钠所致不良反应 60 例临床分析[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(2A): 99-100.
- [19] 黄先萍, 余中红, 刘可心. 丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗癫痫患儿的剂量与疗效分析[J]. 西部医学, 2017, 29(10): 1429-1432, 1436.
- [20] 张孟媛, 吕媛, 洪秀琴, 等. 苯妥英钠对癫痫患者体内 3 种心血管疾病相关因子水平影响的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2020, 31(3): 353-357.
- [21] 范建华, 王培娟, 吴郁琼. 老年帕金森病患者发生认知障碍的影响因素研究[J]. 临床心身疾病杂志, 2016, 22(6): 94-96.
- [22] 邓晶, 毛希祥, 李智, 等. 首发精神分裂症患者的认知功能与其体内血清同型半胱氨酸水平的关联[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(1): 36-38.
- [23] 张爽. 血清同型半胱氨酸与癫痫患者认知功能损害的关系研究[J]. 中国医学创新, 2019, 16(1): 152-155.