

托吡酯与丙戊酸钠对癫痫患儿体质量、糖代谢影响的临床观察

叶静萍*(武汉大学人民医院儿科,武汉 430060)

中图分类号 R742.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)06-0740-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.06.08

摘要 目的:观察托吡酯与丙戊酸钠对癫痫患儿体质量、糖代谢的影响。方法:选取72例癫痫患儿随机均分为研究A组和研究B组,另选取40例健康儿童作为对照组。研究A组服用托吡酯片,初始剂量为0.5~1 mg/(kg·d),逐渐加至最大剂量3 mg/(kg·d);研究B组服用丙戊酸钠糖浆,初始剂量为15 mg/(kg·d)丙戊酸钠糖浆,逐渐加至最大剂量30 mg/(kg·d)。两组患儿观察时段均为6个月。比较两组患儿和对照组健康儿童治疗前后的体质量和糖代谢指标。结果:治疗6个月后,研究A组患儿体质量和体质量指数(BMI)显著低于研究B组、对照组,而研究B组患儿体质量和BMI显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究A组患儿脂联素显著高于研究B组、对照组,血清瘦素、胰岛素、胰岛素抵抗(IR)指数显著低于研究B组、对照组;而研究B组患儿脂联素显著低于对照组,血清瘦素、胰岛素、IR指数显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:托吡酯治疗后癫痫患儿体质量增长显著减缓,丙戊酸钠治疗后癫痫患儿体质量增长则显著加快,且两种药物均可使癫痫患儿的糖代谢指标出现不同程度的下降或者升高。故建议临床应当合理应用抗癫痫药物,最大限度地降低药物副作用的影响,确保患儿的正常生长发育。

关键词 儿童;癫痫;托吡酯;丙戊酸钠;体质量;糖代谢

Clinical Observation of the Effects of Topiramate and Sodium Valproate on Body Weight and Glucose Metabolism in Epileptic Children

YE Jing-ping (Dept. of Paediatrics, Wuhan University People's Hospital, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects of topiramate and sodium valproate on body weight and glucose metabolism in epileptic children. METHODS: 72 epileptic children were randomly divided into research group A and research group B; other 40 healthy children were included in control group. Research group A were given Topiramate tablets with initial dose of 0.5-1 mg/(kg·d), increasing to maximal dose of 3 mg/(kg·d) gradually. Research group B were treated with Sodium valproate syrup with initial dose of 15 mg/(kg·d), increasing to maximal dose of 30 mg/(kg·d) gradually. Both groups were observed for 6 months. The body weight index (BMI) and glucose metabolism index of 2 groups were compared with control group before and after treatment. RESULTS: After 6 months of treatment, body weight and BMI of research group A were significantly lower than those of research group B and control group; those of research group B were significantly higher than those of control group; there was statistical significance ($P<0.05$). The level of adiponectin in research group A was significantly higher than in research group B and control group; the leptin, insulin and insulin resistant (IR) index of research group A were significantly lower than those of research group B and control group. The level of adiponectin in research group B was significantly lower than in control group; the leptin, insulin and IR index of research group B were significantly higher than in control group; there was statistically significant difference ($P<0.05$). CONCLUSIONS: After topiramate therapy, the increased of body weight in epileptic children was slowed down significantly; after sodium valproate therapy, the increased of body weight in epileptic children was speeded up significantly; both drugs could decrease or increase glucose metabolism index of epileptic children to different extent. It is suggested to use anti-epileptic drugs rationally so as to reduce the side effects of drugs farthest and guarantee normal growth of children.

KEYWORDS Children; Epilepsy; Topiramate; Valproate; Body weight; Glucose metabolism

gates the immunosuppressive capability of murine gastric cancer cells and elicits antitumor immunity[J]. *FEBS J*, 2014, 5(2):89.

[11] 安广文,安爱军,叶进科,等.康艾注射液对中晚期胃恶性肿瘤化疗增效减毒作用及安全性评价[J].*现代中西医结合杂志*,2012,21(27):3 009.

[12] 王天武.康艾注射液配合化疗对恶性肿瘤患者生活质量

及免疫功能的影响[J].*中国实验方剂学杂志*,2012,18(19):281.

[13] 朱娅,文洽先,许彬,等.康艾注射液联合化疗对老年恶性肿瘤患者生活质量及免疫功能的影响[J].*中国老年学杂志*,2013,33(24):6 133.

[14] 陈素梅.康艾注射液对小鼠的放射保护作用及机制的探讨[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2007.

(收稿日期:2014-10-08 修回日期:2015-01-13)

(编辑:周 箐)

*主治医师,硕士。研究方向:儿童健康。电话:027-88041911-82206。E-mail:Yjp19701208@163.com

癫痫(Epilepsy, EP)主要是在多种病因联合作用下所形成的一种慢性脑部疾病^[1]。据相关调研报道显示,我国癫痫临床总发病率为7.0%,占全球癫痫患者总数的16%~25%,其中儿童癫痫发病率为3.45%,现已经成为我国神经内科第二大常见临床疾病。癫痫可导致患儿生长发育减缓、智力低下、睡眠障碍等,病情严重时可危及患儿生命,因此需要及时给予针对性的药物治疗,控制患儿癫痫病情发展,提高患儿生活质量,改善预后效果。托吡酯(Topiramate, TPM)、丙戊酸钠(Sodium valproate, VPA)属于比较常见的抗癫痫药物,在本研究中,笔者将尝试选取上述两种药物进行对照试验,全面监测药物对患儿体质量、糖代谢相关指标的影响,旨在为后续临床药物选择及应用提供必要参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取武汉大学人民医院儿科收治的72例癫痫患儿作为研究对象,按随机数字表法均分为研究A组和研究B组,并选取40例同期健康体检儿童作为对照组。各组儿童年龄均在3~36个月。研究组患儿临床诊断均参照2001年国际抗癫痫联盟(ILAE)制定的癫痫发作分类中的全面性发作和局灶性发作的定义相关规定^[2]。纳入标准:(1)临床诊断符合儿童癫痫疾病的诊断标准;(2)病情首次发作且未服用其他抗癫痫药物;(3)无先天性内分泌、代谢功能疾病;(4)未服用对生长发育、糖代谢有影响的药物;(5)经医院医学伦理委员会批准并在患儿监护人知情下签署知情同意书。研究A组男性20例、女性16例,平均年龄(14.8±2.3)个月,平均体质量(14.51±3.41)kg;研究B组男性19例、女性17例,平均年龄(14.1±1.9)个月,平均体质量(15.24±2.35)kg。两组患儿性别、年龄、体质量等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 给药方法

研究A组患儿单纯给予TPM(西安杨森制药有限公司,片剂,规格:25 mg),药物初始服用剂量为0.5~1 mg/(kg·d),温水口服,bid,服药期间根据患儿病情及耐药程度每间隔7 d增加1次剂量,每次增加剂量一般为0.5~1 mg/(kg·d),直至最大剂量3 mg/(kg·d)为止;研究B组患儿单纯服用VPA(天津市博爱制药有限公司,糖浆,规格:100 ml:5 g),药物初始服用剂量为15 mg/(kg·d),bid或tid,服药期间根据病情及患儿耐受程度每间隔7 d增加1次剂量,每次增加剂量一般为5~10 mg/(kg·d),直至最大剂量30 mg/(kg·d)或者无法耐受为止。两组

患儿观察时段均为6个月。

1.3 观察指标

研究A、B组患儿均在治疗前及治疗3、6个月后接受体质量测量,采集空腹静脉血3 ml测定患儿的糖代谢指标(如血糖、胰岛素、脂联素以及血清瘦素);对照组健康儿童均在研究组测量时间点接受体质量测量以及糖代谢指标测定,方法与研究组患儿相同。

1.4 统计学方法

将所有数据录入Excel表格并使用SPSS 13.0软件对相关数据进行统计学处理。计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组儿童体质量比较

治疗6个月后,研究A组患儿体质量和体质量指数(BMI)显著低于研究B组、对照组,而研究B组患儿体质量和BMI显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 各组儿童体质量比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of body weight among groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	观察时间	体质量,kg	BMI,kg/m ²
研究A组	36	治疗前	14.51±3.41	18.61±2.14
		治疗后3个月	15.24±3.35	18.01±2.28
		治疗后6个月	16.76±3.40 ^a	17.57±2.35 ^a
研究B组	36	治疗前	15.24±2.35	18.28±2.92
		治疗后3个月	17.37±3.61	21.17±2.70
		治疗后6个月	21.64±4.36 ^b	28.48±3.02 ^b
对照组	40	治疗前	15.07±3.64	18.92±2.37
		治疗后3个月	16.88±4.07	19.61±3.45
		治疗后6个月	18.02±3.81	20.35±4.62

注:与研究B组、对照组比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

Note: vs. research group B and control group, ^a $P<0.05$; vs. control group, ^b $P<0.05$

2.2 各组儿童糖代谢指标比较

治疗6个月后,各组儿童血糖比较差异无统计学意义($P>0.05$);研究A组患儿脂联素显著高于研究B组、对照组,血清瘦素、胰岛素、胰岛素抵抗(IR)指数显著低于研究B组、对照组;而研究B组患儿脂联素显著低于对照组,血清瘦素、胰岛素、IR指数显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 各组儿童糖代谢指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of glucose metabolism index among groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	观察时间	血糖,mmol/L	脂联素, μ g/ml	血清瘦素, μ g/ml	胰岛素,pmol/L	IR指数
研究A组	36	治疗前	5.13±0.15	11.52±3.05	4.06±0.75	8.53±6.83	1.19±0.14
		治疗后3个月	5.29±0.13	12.48±4.69	3.76±0.64	6.44±4.58	0.82±0.10
		治疗后6个月	5.29±0.15	16.36±5.88 ^a	3.01±0.47 ^a	6.36±3.85 ^a	0.70±0.09 ^a
研究B组	36	治疗前	5.02±0.21	12.06±4.12	4.02±1.39	8.94±3.61	1.12±0.21
		治疗后3个月	4.85±0.15	11.68±4.24	4.76±1.72	9.75±4.84	1.48±0.22
		治疗后6个月	4.92±0.11	10.07±4.88 ^b	5.62±1.93 ^b	11.66±1.75 ^b	1.54±0.33 ^b
对照组	40	治疗前	5.11±0.12	12.92±4.37	4.02±0.61	8.54±1.68	1.14±0.61
		治疗后3个月	5.10±0.10	12.82±5.09	4.31±0.94	8.88±1.57	1.22±0.37
		治疗后6个月	5.20±0.33	13.19±5.16	4.62±1.21	9.06±1.61	1.25±0.64

注:与研究B组、对照组比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

Note: vs. research group B and control group, ^a $P<0.05$; vs. control group, ^b $P<0.05$

3 讨论

3.1 TPM、VPA抗癫痫作用机制分析

TPM是一种新型抗癫痫药物,其作用机制主要为:(1)作用于AMPA受体,抑制人类大脑皮层、小脑皮层以及海马神经元的钙质内流,以此来保护大脑的神经元;(2)可对电压依赖性钠离子通道实现选择性阻断,由此减少脑内神经元群痫样发作时放电的持续时间以及电位数目^[2];(3)可以对谷氨酸受体、红藻氨酸受体等起到一定拮抗作用,从而最大限度降低患者神经兴奋程度;(4)可以进一步增强 γ -氨基丁酸(GABA)介导的神经抑制功效。

VPA是一种典型的广谱抗癫痫药物,其作用机制主要为:(1)对大脑皮层谷氨酸脱羧酶(GAD)、GABA转氨酶(GABA-T)活性以及GABA的代谢旁路产生一定影响作用;(2)可降低大脑内部兴奋性神经递质的浓度指数,促使抑制性神经递质GABA的浓度出现明显上升,由此可进一步增强对神经系统的抑制^[3];(3)可对离子(尤其是钠离子)起到一定抑制作用,有助于减弱T型钙离子电流;(4)可对其他神经递质产生一定作用,如抑制N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体介导反应等。

3.2 TPM、VPA对癫痫患儿体质量、糖代谢的影响分析

胰岛素是调整人体内血糖、蛋白质以及脂肪代谢的主要激素之一;瘦素主要作用是向中枢神经系统反馈人体营养状态及脂肪含量情况,从而控制食欲或者减少能量摄入,增加机体的能量消耗;脂联素则主要可增加机体对胰岛素的敏感性及促进脂肪组织氧化,降低体循环中的脂肪酸含量以及肝脏细胞中的甘油三酯含量,从而改善机体对胰岛素的抵抗;胰岛素可以帮助葡萄糖进入肝脏、脂肪以及肌肉组织内并合成糖原,另外还可通过氧化分解葡萄糖而提升机体的能量利用率^[4];IR指数可体现出患儿血液中的胰岛素浓度变化情况,其也是反映生理、病理变化的重要指标之一。

在临床应用中发现,TPM在成人患者中应用可导致患者出现食欲下降、体质减弱,而对于儿童患者则可减缓体质量增长和生长发育;而VPA则是相反的,其可以导致患者体质量显著增加,且可导致部分代谢指标出现改变^[5]。从本研究结果可见,研究A组患儿服用TPM3个月之后,体质量与治疗前比较无明显变化,而服用6个月之后体质量显著低于对照组,表明TPM可导致患儿体质量增长减缓;而当研究B组患儿服用VPA3个月、6个月体质量及BMI表现出持续上升状态,表明VPA可导致患儿出现肥胖症状,这与其他学者研究结果一致^[6]。

到目前为止,TPM、VPA引起患儿体质量改变的作用机制尚无定论,但是结合国内外相关研究文献及本研究结果,认为TPM导致患儿体质量增长减缓的主要因素有:(1)可导致患儿瘦素低于正常水平,进而使得患儿食欲下降,增加体能消耗,从而导致患儿体质量增长减缓(这是最主要的原因);(2)可改变糖代谢,使内分泌激素(脂联素)水平上升,增加胰岛素的敏感性,从而可降低患儿体内的胰岛素水平,由此导致脂肪合成减少,以致患儿体质量增长减缓^[6];(3)还可以抑制碳酸酐酶而减少体内脂肪合成,由此导致患儿体质量增长减缓。认为

VPA导致患儿出现肥胖症状的主要因素有:(1)可降低脂肪组织中的脂联素水平,由此减弱胰岛素的敏感性,影响脂肪酸 β -氧化,最终增加了体内的脂肪存储量,而引起患儿瘦素水平上升、体质量显著增加^[7];(2)可引起胰岛素抵抗,由此导致患儿体内胰岛素水平上升而促使体质量增加;(3)可刺激下丘脑而有助于增强患儿食欲,减少体能消耗,从而增加患儿体质量。

本研究结果还显示,TPM组患儿用药后胰岛素、IR指数出现持续下降,这可能与胰岛素敏感性增加有关联。而胰岛素水平下降可能会直接导致血糖水平出现上升。VPA组患儿用药3个月后胰岛素、IR指数出现显著上升,而在用药6个月后IR指数增长放缓,这表明VPA对胰岛素、IR指数的影响是不确定的。胰岛素是调节糖代谢的主要影响激素之一,TPM、VPA均可引起患儿胰岛素水平改变,因而可导致糖代谢指标出现变化,但是具体作用机制以及对患儿远期影响仍然需要进一步研究。同时,本研究结果也显示TPM、VPA对患儿血糖水平无显著影响,可能与患儿机体的内分泌激素调节有关,但是学术界对此仍然存在一定争议。另外,国内、外研究文献报道TPM、VPA对患儿生长发育的影响只是暂时的,停药之后可恢复正常^[8]。

综上所述,托吡酯治疗后使癫痫患儿体质量增长显著减缓,丙戊酸钠治疗后使癫痫患儿体质量增长显著加快,且两种药物均可使癫痫患儿的糖代谢指标出现不同程度的下降或者升高。故建议,临床应根据患儿实际情况合理选择抗癫痫药物,并在用药指南指导下合理用药;定期作针对性的复查,对于出现的异常变化采取及时停药等措施,从而能够在控制癫痫发作的同时最大限度降低药物副作用的影响,确保患儿的正常生长发育。

参考文献

- [1] 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(3):313.
- [2] 林庆,刘晓燕,秦炯.实用小儿癫痫病学[M].北京:北京科学技术出版社,2004:207.
- [3] 周银娥.托吡酯、丙戊酸钠对癫痫患儿体质量及糖代谢指标的影响[D].南宁:广西医科大学,2012.
- [4] 李海峰.丙戊酸钠和托吡酯对癫痫儿童体重及相关代谢指标的影响[D].杭州:浙江大学,2008.
- [5] 汪东良,彭维杰,张明,等.托吡酯对癫痫患者糖代谢的影响研究[J].中国全科医学,2013,16(03):249.
- [6] Meral C, Cekmez F, Vurucu S, *et al.* New adipocytokines (vaspin, apelin, visfatin, adiponectin) levels in children treated with valproic acid[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2011,22(2):118.
- [7] 陈越新,陈旭光,何英.丙戊酸钠对癫痫患儿糖代谢影响的临床研究[J].放射免疫学杂志,2010,23(05):486.
- [8] 陈峰,黄绍平.托吡酯与丙戊酸钠对婴幼儿癫痫体重及相关代谢指标的影响[J].中国儿童保健杂志,2009,17(6):643.

(收稿日期:2014-10-16 修回日期:2015-01-08)

(编辑:周 箐)