

. 论 著 .

左乙拉西坦联合盐酸舍曲林治疗癫痫伴抑郁患儿的疗效观察

邢琼波 赵秀英 吴小娜

【摘要】目的 探讨左乙拉西坦联合盐酸舍曲林治疗癫痫伴抑郁症儿童的临床疗效。**方法** 回顾性分析 112 例 6~15 岁癫痫伴抑郁症的临床资料,按年龄分为学龄组(6~12 岁,56 例)和少年组(13~15 岁,56 例),评估治疗前后癫痫发作频率、认知功能(WISC-CR)、汉密尔顿抑郁量表 17 项(HAMD-17)、生活质量、身体质量指数(BMI)、不良反应发生率。**结果** 与治疗前相比,两组治疗 6、12 个月,癫痫发作频率、认知功能、HAMD-17 评分、生活质量均显著改善($P<0.05$);同时,学龄组癫痫发作频率、认知功能、HAMD-17 评分、生活质量均显著优于少年组($P<0.05$);两组治疗后 BMI、不良反应发生率无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 采用左乙拉西坦联合盐酸舍曲林治疗癫痫伴抑郁症儿童可获得显著的疗效,其中学龄组疗效优于少年组。

【关键词】 癫痫;抑郁症;儿童;左乙拉西坦;盐酸舍曲林;疗效

【文章编号】 1009-153X(2018)05-0322-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 742.1; R 749.94

Curative effect of levetiracetam combined with sertraline hydrochloride on epilepsy children with depression

XING Qiong-bo, ZHAO Xiu-ying, WU Xiao-na. Centre of Rehabilitation, Peoples' Hospital of Hainan Province, Haikou 570203, China

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical curative effects of levetiracetam combined with sertraline hydrochloride on epilepsy children with depression. **Methods** The clinical data of 112 epilepsy children with depression aged 6~15 years, of whom, 56 were 6~12 years old (group A) and 56 were 13~15 years old (group B), were analyzed retrospectively. All the children were treated by levetiracetam combined with sertraline hydrochloride for 12 months. The frequency of seizures, Wechsler intelligence scale for children revised in China (WISC-CR), Hamilton Depression Rating Scale 17 (HAMD-17), and quality of life in children with epilepsy (QOLCE), body mass index (BMI) and incidence of adverse reactions in both groups were determined and analyzed before and after the treatment. **Results** The scores of WISC-CR and QOLCE were significantly higher and the frequency of seizures and the scores of HAMD-17 were significantly lower in both the groups after the treatment than those before the treatment ($P<0.05$). The scores of WISC-CR and QOLCE were significantly higher and the frequency of seizures and the scores of HAMD-17 were significantly lower in group A than those in group B after the treatment ($P<0.05$). However, there were insignificant differences in the BMI and the incidence of adverse reactions between the two groups after the treatment ($P>0.05$). **Conclusions** The curative effects of levetiracetam combined with sertraline hydrochloride on epilepsy children with depression are good in all the age groups, but their effects on epilepsy children with depression aged 6~12 years are better than those on epilepsy children with depression aged 13~15 years.

【Key words】 Epilepsy; Levetiracetam; Sertraline hydrochloride; Depression; Children

目前,我国约有 600 万活动性癫痫,同时每年有 40 万左右新发癫痫^[1]。癫痫容易反复发作,所以极易引发一些精神并发症如抑郁症、注意力缺陷、焦虑症等。最近,一项 meta 分析显示,癫痫伴抑郁症发生率在 2.2%~23.1%^[2]。有抑郁症病史癫痫发生耐药性或难治性癫痫的风险较无抑郁症病史病人高 2.2 倍^[3]。抑郁症不仅会降低病人的生活质量,同时会引起癫痫发作频率的增加^[4]。此类癫痫的治疗不仅仅是控制癫痫发作,还需要积极的辨别和控制抑郁

症。本文探讨左乙拉西坦联合盐酸舍曲林治疗癫痫伴抑郁症儿童的疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 3 月~2017 年 6 月在我院就诊的癫痫伴抑郁症儿童 112 例,其中男 58 例,女 54 例;年龄为 6~15 岁,平均(11.48±2.83)岁。

纳入标准:所有入组患儿均符合临床诊疗指南-癫痫病学分册的诊断及分型标准^[1]:①临床和脑电图确诊为癫痫;②无严重的器质性疾病;③符合国际疾病分类第 10 版(ICD-10)抑郁发作诊断标准;④汉密尔顿抑郁量表 17 项总分≥17 分。

排除标准:①合并脑肿瘤或神经功能缺陷;②有

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2018.05.006

作者单位:570203 海口,海南省人民医院康复中心(邢琼波、赵秀英、吴小娜)

严重药物过敏史;③4周内接受过其他药物的临床试验;④无法坚持随访。

根据患儿年龄分为学龄组(6~12岁)和少年组(13~15岁)。学龄组56例,其中男31例,女25例;平均年龄为(9.05±1.85)岁;治疗前3个月癫痫发作频率平均2.43次/月。少年组56例,其中男27例,女29例;平均年龄为(13.91±0.82)岁;治疗前3个月癫痫发作频率平均2.39次/月。

1.2 治疗方法 两组均采用左乙拉西坦+盐酸舍曲林治疗。左乙拉西坦片(比利时UCB S.A公司生产,注册证号H20110410)的起始剂量为10 mg/(kg·d),2次/d;每2周增加10 mg/(kg·d),维持治疗剂量为20~30 mg/(kg·d)。盐酸舍曲林片(浙江华海药业股份有限公司,国药准字H20080141)治疗起始剂量为25 mg/d,每两周根据患儿的病情及耐受性增加剂量,最大剂量为150 mg/d。持续治疗,并评估1年内的疗效与安全性。

1.3 评估指标 所有患儿在治疗开始前建立档案,记录治疗前,以及治疗6、12个月发作频率、身体质量指数以及汉密尔顿抑郁评估、认知功能评估。

认知功能评估:采用中国修订韦氏儿童智力测验量表^[5](Wechsler intelligence scale for children revised in China, WISC-CR),包含语言测验和操作测验。语言测验部分由知识、分类、算术、词汇、领悟、数字广度6个子测验构成,而操作测验则由填图、图片排列、木块图、图形拼凑及编码5个子测验构成。将各项子测验所得分值转换为量表分,言语子测量量表分相加得言语总量表分,然后转换为言语智商(verbal intelligence quotient, VIQ)。操作子测量量表分相加得到操作总量表分,然后转换为操作智商(performance intelligence quotient, PIQ)。言语量表分与操作量表分相加得总量表分,最后转换为全智商(full intelligence quotient, FIQ)。分值越高,表示认知功能越好。

汉密尔顿抑郁量表17项^[6](the 17-item Hamilton Depression Rating Scale, HAMD-17):含17个评分条目,大部分项目采用0~4分的5级评分法。各级的标准为:0分为无症状,1分为轻度,2分为中度,3分为重度,4分为极重度。少数项目采用0~2的3级评分法,分级的标准为:0分无症状,1分为轻~中度,2分为重度。<7分为正常,7~17分为轻度抑郁,18~24分为中度抑郁,>24分为重度抑郁。

生活质量评估:采用儿童癫痫生活质量量表^[7](quality of life in children with epilepsy, QOLCE)评估

生活质量。该量表含身体状况、认知功能、情绪状况、社会功能、行为功能、健康自评及生活质量自评7个维度,共76个评估问题。每个评价维度按照百分制,生活质量总分为7个评价维度平均分,分值越高,表示生活质量越好。

身体质量指数(body mass index, BMI):采用医用标准身体质量及身高测量仪测量患儿身高与体重。BMI=体重(kg)÷身高²(m²)。

1.4 统计学方法 应用SPSS 22.0软件进行分析;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,采用多样本Friedman非参数检验和Mann-Whitney U检验; $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后癫痫发作频率对比 两组治疗后6、12个月癫痫发作频率均显著降低($P<0.05$),而且,学龄组显著低于少年组($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组治疗前后认知功能对比 两组治疗后12个月VIQ、PIQ和FIQ均显著增高($P<0.05$),而且学龄组均明显高于少年组($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组治疗前后HAMD-17评分对比 两组治疗6、12个月HAMD-17评分均显著降低($P<0.05$),而且学龄组显著低于少年组($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组治疗前后生活质量对比 两组治疗后6、12个月,QOLCE评分均显著增高($P<0.05$),而且,学龄组显著高于少年组($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组治疗前后BMI对比 两组治疗后6、12个月BMI与治疗前无统计学差异($P>0.05$),两组之间也无统计学差异($P>0.05$)。见表5。

2.6 两组不良反应发生率对比 学龄组发生腹泻2例、恶心3例、头晕1例、呕吐2例、嗜睡1例;不良反应发生率为16.07%。少年组发生腹泻3例、恶心2例、呕吐1例、嗜睡1例;不良反应发生率为12.5%。两组不良反应发生率无统计学差异($P>0.05$)。

3 讨论

癫痫伴发抑郁症的发病机制至今尚不明确。目前,比较认可的假说主要有社会心理应激学说^[8]和抗癫痫药物(anti-epileptic drugs, AEDs)假说^[9]等。对于儿童来说,癫痫伴发抑郁症可严重影响儿童及家庭成员,如心理发育、学习能力、自杀倾向、生活质量等^[10]。有研究显示,增加5-羟色胺和去甲肾上腺素等递质浓度的抗抑郁治疗,可以抑制痫性肌阵挛发作^[11]。学龄期正处于大脑发育的关键时期,传统的AEDs(如苯巴比妥等)对癫痫患儿的认知功能、生长

表2 两组治疗前后认知功能比较(分)

组别	言语智商		操作智商		全智商	
	治疗前	治疗12个月	治疗前	治疗12个月	治疗前	治疗12个月
学龄组	95.89±1.27	105.32±1.9 [#]	102.14±1.91	112.14±2.21 [#]	100.79±1.98	111.05±2.44 [#]
少年组	96.29±1.72	103.7±2.03 [*]	102.77±1.98	110.55±2.51 [*]	101.23±1.96	109.18±3.08 [*]

注:与治疗前相应值比,* P<0.05;与少年组相应值比,# P<0.05

表1 两组治疗前后癫痫发作频率比较(次)

组别	治疗前	治疗6个月	治疗12个月
学龄组	2.43±0.93	1.11±0.76a [*]	0.57±0.57a [*]
少年组	2.39±0.85	1.48±0.81a	0.91±0.84a

注:与治疗前相应值比,* P<0.05;与少年组相应值比,# P<0.05

表3 两组治疗前后HAMD-17评分比较(分)

组别	治疗前	治疗6个月	治疗12个月
学龄组	18.18±1.01	11.18±1.6 a [*]	7.64±1.26 a [*]
少年组	18.29±1.12	12.09±1.72a	9.18±1.27a

注:与治疗前相应值比,* P<0.05;与少年组相应值比,# P<0.05;HAMD-17:汉密尔顿抑郁量表17项

表4 两组治疗前后QOLCE评分比较(次)

组别	治疗前	治疗6个月	治疗12个月
学龄组	60.3±1.74	63.13±1.63 [*]	66.82±1.96 [*]
少年组	60.57±1.7	62.34±2.46	65.32±2.04

注:与治疗前相应值比,* P<0.05;与少年组相应值比,# P<0.05;QOLCE:儿童癫痫生活质量量表

表5 两组治疗前后身体质量指数比较(kg/m²)

组别	治疗前	治疗6个月	治疗12个月
学龄组	19.81±0.52	20.42±0.62	20.72±0.8
少年组	19.95±0.66	20.61±0.48	20.92±0.7

发育等损害概率较高,而最新一代AEDs(如左乙拉西坦、拉莫三嗪等)对患儿的生长发育及认知功能等损害较小^[12]。由于左乙拉西坦的吸收率高达100%,与血浆蛋白的结合率低于10%,24h清除率高达95%以上,所以与其他药物联合使用一般不会发生拮抗作用。而盐酸舍曲林,虽然半衰期长达24h,但只有极少部分通过肝酶2D6代谢。所以,当两者联合应用的时候,既能保证疗效又能防止发生药物反应,从而可确保疗效与安全性。

有研究报道,癫痫伴发抑郁症状会引起癫痫发作频率的增加^[4]。本文结果显示左乙拉西坦和盐酸舍曲林联合治疗癫痫伴抑郁患儿,其发作频率明显改善。有研究显示,低龄人群抑郁症状的改善要明显优于高龄人群^[13]。本文学龄组治疗后癫痫发作频率显著低于少年组,可能是学龄组抑郁症状显著

改善的影响。

由于癫痫本身会反复和持久的发作以及痫性放电均会对大脑造成不同程度的损伤,此外,长时间服用AEDs可能对患儿的认知功能造成负面影响。但是,Meta显示,左乙拉西坦可显著改善病人认知功能^[14]。本文所有患儿的认知功能在治疗后都得到显著改善;同时,学龄组认知功能改善要优于少年组,这可能是及早进行抗癫痫干预有助于减少因癫痫频繁发作而造成对大脑的损伤,此外,左乙拉西坦具有改善认知功能的作用。

由于儿童精神心理和生长发育变化较快,因此,癫痫伴发抑郁症对心理发育的影响要比成人更为严重。研究表明,提高癫痫患儿的生活质量是一项重要的目标,而抑郁症会严重影响患儿的生活质量,如身体状况、情绪状况、认知功能等。盐酸舍曲林是唯一获准用于6岁以上儿童及青少年的抗抑郁药。王桂云^[15]报道,盐酸舍曲林可显著改善癫痫病人的抑郁症状。本文结果显示,两组患儿治疗后HAMD-17评分和QOLCE评分都得到显著改善;但是,治疗后6个月,两组之间QOLCE评分并无统计学差异;在治疗后12个月,学龄组QOLCE评分显著优于少年组。这可能是当治疗达到6个月时,虽然学龄组抑郁症状、认知功能改善要显著优于少年组,但是生活质量评估还涉及到身体状况、行为功能、社会功能、健康自评、生活质量自评等项目,由于治疗时间的不充分,导致两组间这些评估项目的改善无太大差异。而当治疗达到12个月时,这些项目的改善逐渐起效,从而表现出两组之间的差异。

研究显示AEDs可引起病人BMI的变化^[16]。但是,左乙拉西坦几乎不影响骨代谢与性激素水平^[17,18]。BMI可更为直接的反应患儿的生长情况,也能间接反应出AEDs的使用是否影响患儿的骨代谢及性激素水平。本文发现患儿BMI随着治疗的进行保持稳定,即本文治疗方式几乎不影响患儿的BMI。当然,具体还需要采取以同龄的健康人群做对照研究来进一步的证实。同时,两组病人在治疗过程中发生的不良反应基本类似,且发生率并无显著差异。

(下转第338页)

(上接第324页)

总之,左乙拉西坦联合盐酸舍曲林可显著改善癫痫伴抑郁症患儿的抑郁症状、癫痫发作频率及认知功能,不影响患儿BMI;学龄组疗效优于少年组。

【参考文献】

- [1] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南·癫痫病分册(2015修订版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2015.
- [2] Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, *et al.* Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurology*, 2013, 80(6): 590-599.
- [3] 蔡 伦,秦明芳. 癫痫相关性抑郁的炎症机制研究进展[J]. *重庆医学*, 2016, 45(33): 4716-4718.
- [4] 梁艳玲,薛 峥,康慧聪,等. 56例成年癫痫患者抑郁、焦虑的临床评估及危险因素分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2014, 9(1): 31-35.
- [5] 杨理明,陈 波,宁泽淑. 常规治疗联合拉莫三嗪对儿童难治性癫痫生活质量的影响[J]. *医学临床研究*, 2014, 31(2): 287-289.
- [6] 李 峰,薄奇静,赵 燕,等. 重性抑郁障碍病人生活质量及其影响因素[J]. *首都医科大学学报*, 2017, 38(2): 186-191.
- [7] 马小云,李 昭,王雪君,等. 左乙拉西坦添加治疗学龄期难治性癫痫患儿认知功能与生活质量的影响[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2016, 42(11): 671-675.
- [8] Mehndiratta P, Sajatovic M. Treatments for patients with comorbid epilepsy and depression: a systematic literature review [J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(1): 36-40.
- [9] Mula M, Sander JW. Suicide and epilepsy: do antiepileptic drugs increase the risk [J]? *Expen Opin Drug Saf*, 2015, 14(4): 553-558.
- [10] Kwong KL, Lam D, Tsui S, *et al.* Anxiety and depression in adolescents with epilepsy [J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(2): 203-210.
- [11] 陈 葵,潘映辐. 慢性颞叶癫痫后抑郁的基础研究进展[J]. *中华临床医师杂志*, 2011, 5(16): 4788-4790.
- [12] 柴贤亮. 不同发育阶段儿童癫痫的用药特点及不良反应分析[J]. *世界临床医学*, 2017, 11(1): 158.
- [13] DelBello MP, Goldman R, Phillips D, *et al.* Efficacy and safety of lurasidone in children and adolescents with bipolar depression: a double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2017, 56(12): 1015-1025.
- [14] Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. The cognitive impact of antiepileptic drugs [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2011, 4(6): 385-407.
- [15] 王桂云. 舍曲林治疗癫痫伴发轻中度抑郁50例临床疗效观察[J]. *临床合理用药*, 2012, 5(1B): 60.
- [16] 徐 耀,任晓梅,张衍忠,等. 癫痫发作对成年女性患者生活质量及血清瘦素水平的影响[J]. *临床神经病学杂志*, 2012, 25(4): 254-256.
- [17] Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health [J]. *Ther Adv Musculoskel Dis*, 2011, 3(5): 235-243.
- [18] Harden CL, Pennell PB. Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(1): 72-83.

(2017-12-19收稿,2018-01-12修回)