

## · 论 著 ·

唑尼沙胺与丙戊酸钠对癫痫患者  
认知功能的影响

陈 芳 孙素真 王丽辉 王 薇 张 静 郑华城

【摘要】 目的 评价唑尼沙胺(ZNS)作为新型抗癫痫药物与传统抗癫痫药物丙戊酸钠(VPA)对癫痫患者认知功能的影响。方法 唑尼沙胺与丙戊酸钠各单药治疗 30 例未经治疗的癫痫患者,所有患儿在治疗前、治疗后 3 个月及治疗后 6 个月时进行 WAIS-CR 问卷调查,对相关数据进行统计学分析。结果 唑尼沙胺组患者治疗后 3 个月时语言能力测定分值下降,操作及总智力测定分值无明显变化;治疗 6 个月后语言、操作及综合智力测定分值均下降;而丙戊酸钠组患者的语言、操作及综合智测水平在治疗后 3 个月时、6 个月时无明显变化。结论 唑尼沙胺对癫痫患者的认知功能有损害作用,以语言能力的损害最为突出;丙戊酸钠对癫痫患儿的认知功能无明显影响。

【关键词】 唑尼沙胺;丙戊酸钠;认知功能;癫痫;儿童

中图分类号: R742.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-351X(2015)03-188-03

Impact of zonisamide and valproate on cognition of children with epilepsy CHEN Fang, SUN Su-zhen, WANG Li-hui, WANG Wei, ZHANG Jing, ZHENG Hua-cheng. Department of Neurology, Childre's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, China

Corresponding author: ZHENG Hua-cheng, Email: zhenghcdactor@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the cognitive effects of new antiepileptic drug zonisamide(ZNS) and traditional antiepileptic drug valproate(VPA) on cognition impairment in children with epilepsy. Methods 30 untreated children with epilepsy were treated with ZNS in monotherapy; while other 30 children with epilepsy with VPA. All the patients were examined with WAIS-CR before and 3 months, 6 months after the treatment. Results The children's language abilities of ZNS group decreased after 3 months of treatment. The operation and total intelligence test scores showed no significant differences; The language, operation and comprehensive intelligence test scores decreased after 6 months of treatment; while children's language, operation and comprehensive intelligence testing level of VPA groups were showed no obvious changes at 3 months and 6 months of treatment. Conclusion It is suggested ZNS could damage the cognitive function of children with epilepsy, especially the language ability. The valproate could have no obvious effect on cognitive function of children with epilepsy.

【Key words】 Zonisamide; Valproate; Cognition; Epilepsy; Child

临床中最常见的癫痫患儿认知功能的损害是多因素的综合作用的结果。包括发病年龄、癫痫类型、发作频率、及抗癫痫药物的使用、脑电图(electroencephalogram, EEG)改变及社会心理学因素等<sup>[1]</sup>。10 岁以前是大脑发育逐渐成熟、获得认知能力的关键时期,对正在处于生长发育阶段的儿童,抗癫痫药物的选择更加慎重。在临床工作中,对认知方面的影响却是对抗癫痫药物选择上的一个最重要因素。本

实验以癫痫儿童为研究对象,探讨新型抗癫痫药物唑尼沙胺(zonisamide, ZNS)及传统抗癫痫药物丙戊酸钠(valproate, VPA)可能引起的认知功能损害。

## 资料与方法

## 一、研究对象

2012 年 12 月至 2013 年 12 月在河北省儿童医院神经内科门诊及住院病房首次诊断的未经治疗的癫痫患儿 60 例为癫痫组(年龄 8~12 岁;男性 17 例,女性 13 例)。

入选标准:①根据 2001 年国际抗癫痫联盟的诊断

基金项目:河北省 2013 年医学科学与研究课题计划(20130079)

作者单位:050031 石家庄 河北省儿童医院神经内科

通信作者:郑华城, Email: zhenghuacheng@126.com

标准 符合各项诊断标准; ②意识清楚, 听力、语言、理解、表达能力正常; ③未服用过任何抗癫痫药物; 1 个月内至少有 1 次以上癫痫发作; ④ZNS 物治疗的禁忌证, 如肝肾功能异常、对磺酰胺类药物过敏等; ⑤头颅 MRI 或 CT 检查证实没有肿瘤等脑部疾病或其他渐进性神经变性疾病; ⑥经我院伦理委员会批准 患儿及家长依从性好。

癫痫病人随机分为 ZNS 组及 VPA 组, 各 30 例。另取我院儿保科门诊体检的儿童 30 例为对照组。

二、研究方法

1. 给药方法:

ZNS 组初始剂量为 $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 剂量逐渐加至治疗剂量 $6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ; VPA 组患儿初始剂量为 $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 1w 后加量至治疗剂量 $20\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。两组病例达到治疗剂量后长期口服

维持。

2. 认知功能监测

请本院儿保科从事多年医学心理测试的专职人员 2~3 名对癫痫组所有病例进行 WAIS-CR 问卷调查检测语言( VIQ)、操作( PIQ) 及综合( FIQ) 智力水平; 此项检查分别于治疗前、治疗 3 个月及 6 个月进行。

三、统计学分析

采用 SPSS16.0 统计软件进行数据统计学分析。计量资料先行正态性检验, 服从正态分布的资料, 数据均用  $\bar{x} \pm s$  表示。方差齐性检验后, 两组间比较采用 LSD-*t* 检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

ZNS、VPA 治疗癫痫患儿认知功能影响( 表)

表 ZNS、VPA 治疗癫痫患儿认知功能改变的比较

	对照组	ZNS 组			VPA 组		
		治疗前	治疗 3 月	治疗 6 月	治疗前	治疗 3 月	治疗 6 月
VIQ	102.1011.02	101.1410.37	96.1110.58	96.2711.46	101.1710.57	102.1510.58	100.199.89
PIQ	101.8610.97	102.0911.56	100.1910.69	96.1910.19	102.2110.35	100.2911.55	101.229.68
FIQ	102.139.01	101.219.65	99.2210.95	96.209.76	100.1210.83	101.189.98	99.2710.09

注: 与治疗前比较, \*  $p < 0.05$ ; 与治疗前比较, #  $p < 0.05$ 。

治疗前各组患儿智测结果比较差异均无统计学意义, 在用药 3 个月后 ZNS 组患儿语言智力水平下降, 与正常对照组及治疗前比较差异具有统计学意义  $p < 0.05$ ; 在用药 6 个月后 ZNS 组患儿 VIQ、PIQ 及 FIQ 水平均低于正常患儿(  $p < 0.05$ ); VPA 组患儿各项智力水平在治疗 3 个月及 6 个月时差异无统计学意义。

讨 论

癫痫儿童的认知功能损害已得到更多的关注, 理想的抗癫痫药物应该是具有能够降低神经元的异常放电, 并避免影响正常的脑功能活动及认知功能。本实验采用韦氏儿童智力量表检测各组患儿的智力水平, 此项检测操作方便并且利于提高儿童患者的依从性等优点。此项结果可以客观的反应大脑认知功能的改变。

与传统抗癫痫药物 VPA 相比较 ZNS 是新一代的抗癫痫药物, 有研究表明它已作为单药及添加治疗各种类型的癫痫发作均显示其有效性<sup>[2]</sup>。ZNS 无传统大多数抗癫痫药物所含有的磺酰胺基结构, 具有独特的化学结构和广谱的抗癫痫活性<sup>[3]</sup>。已经在添加治疗难治性部分性发作的癫痫患者时有效率达到 52.5%<sup>[4]</sup>, 并且在一份长达 15 年的回顾性研究中提示长期治疗也持续有效<sup>[5]</sup>。然而, 有研究表明 35% 的患

者曾出现 ZNS 单药治疗后记忆力的丧失, 27% 的患者出现注意力降低。也有研究发现 ZNS 对记忆、语言的影响在 12~24w 逐渐出现<sup>[6]</sup>。这种情况的发生有可能是剂量相关性的, 研究发现在 ZNS 剂量达到  $300\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$  时症状更为显著<sup>[7]</sup>。然而, 其他的报道也指出, 认知方面的问题仅存在于 4%~12% 的儿童, 并且 ZNS 所造成的学习困难时非常小的<sup>[8]</sup>。

本文结果显示 ZNS 组患儿于服药 3 个月时出现语言功能异常, 到治疗 6 个月时语言、操作、综合治疗分值均下降。提示 ZNS 对语言的影响是最早出现的, 并长期存在。在长期口服药物治疗时认知功能的损害也持续存在。以传统抗癫痫药物 VPA 作为对照研究, 本实验结果提示, VPA 在  $20\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  的剂量长期维持时对患儿认知功能无影响, 与以往文献报道相一致<sup>[9]</sup>。

对临床医生来说, 在面对正处于生长发育阶段的儿童患者时, 更应该熟知各种抗癫痫药物的不良反应, 以便制定个体化的治疗方案。虽然 ZNS 对认知功能的影响已经被证实, 但其治疗作用还是肯定的。考虑到癫痫的治疗是一个长期的过程, 如何在治疗癫痫发作的基础上, 减少药物对认知功能的影响, 并提高癫痫患儿的生活质量, 是国际抗癫痫领域备受关注的一个问题。如果癫痫患者接受单药治疗即可得到症状的缓

解,那么抗癫痫药物对大脑认知功能的损害会相对较小<sup>[10]</sup>,所以我们临床医生在诊疗过程中需要权衡利弊、合理用药,最大限度的降低患者的认知功能损害。

### 参 考 文 献

- [1] 高素荣,李文忠,吴逊,等.癫痫病人智能障碍及相关因素分析[J].中华医学杂志,1993,7: 161-162.
- [2] Lee YJ, Kang HC, Seo JH, et al. Efficacy and tolerability of adjunctive therapy with zonisamide in childhood intractable epilepsy[J]. Brain Dev, 2010, 32: 208-212.
- [3] Holder JL Jr., Wilfong AA. Zonisamide in the treatment of epilepsy[J]. Expert Opin Pharmacother, 2011, 12: 2573-2581.
- [4] Villanueva V, Serrano-Castro PJ. Rev Neurol. Zonisamide in the epilepsy treatment: a literature review from add-on therapy to monotherapy[J]. Rev Neurol, 2013, 56: 429-438.
- [5] Faught E. Review of United States and European clinical trials of zonisamide in the treatment of refractory partial-onset seizures[J]. Seizure, 2004, 13: S59-S65.
- [6] Berent S, Sackellares JC, Giordani B, et al. Zonisamide( CI-912) and cognition: results from preliminary study[J]. Epilepsia, 1987, 28: 61-67.
- [7] Park SP, MD; Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs J [J]. J Clin Neurol, 2008, 4: 99-106.
- [8] Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. The cognitive impact of antiepileptic drugs[J]. Ther Adv Neurol Dis, 2011, 4: 385-407.
- [9] Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs[J]. Epilepsy Behav, 2009, 14: 202-209.
- [10] Aldenkamp AP, Weber B, Overweg-Plandsoen WC, et al. Educational underachievement in children with epilepsy: a model to predict the effects of epilepsy on educational achievement[J]. J Child Neurol, 2005, 20: 175-180.

(收稿日期: 2013-07-08)

## · 论 著 ·

# IFNM 技术在听神经瘤患者手术中的应用价值分析

冯 斌 蔡 明

**【摘要】** 目的 探讨听神经瘤显微切除术中的电生理监测(IFNM)对面神经功能保护的影响。方法 45例听神经瘤患者分别行单纯显微镜下切除肿瘤(非监测组,22例),显微镜下切除肿瘤过程中使用美国Bio-logic神经生理术中监测系统,对面神经进行监测(监测组,23例),观察术中面神经实时监测情况,随访所有患者术后面神经功能。结果 通过术中监测自发肌电图(EMG)结合、电刺激诱发EMG可以精确判断面神经的位置。本监测组23例听神经瘤,术后6个月面神经H-B分级,I级13例、II级3例、III级2例;非监测组22例听神经瘤,I级5例、II级2例、III级2例,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 术中神经电生理监测可以为手术时避免损伤面神经提供依据;肿瘤切除后可帮助确认面神经结构是否完整;全切肿瘤后引出EMG的最小电刺激强度与面神经预后密切相关。听神经瘤手术中行神经电生理监测可有效保护面神经。

**【关键词】** 听神经瘤;神经电生理监测;面神经

中图分类号: R739.41 文献标识码: A 文章编号: 1006-351X(2015)03-190-04

### Neurophysiological monitoring for preservation of facial nerve function in microsurgery for acoustic neuroma

FENG Bin, CAI Ming. Department of Neurosurgery the 251st Hospital of PLA Zhangjiakou Hebei 075000, China

Corresponding author: FENG Bin Email: fengbin@vip.sina.com

**【Abstract】 Objective** To assess the value of neurophysiological monitoring in preserving the facial nerve in microsurgery for acoustic neuroma. **Methods** 45 patients with acoustic neuroma were divided into monitoring group and non-monitoring group. The tumor was removed under the microscope without intraoperative facial nerve monitoring in 22 cases and with intraoperative monitoring in 23 cases. All the patients were followed up. **Results** House-Brack-

作者单位: 075000 河北, 张家口市解放军第二五一医院神经外科