

山东省部分地区^[6]等关于柯萨奇病毒感染的报道,说明了柯萨奇病毒感染在小儿中枢神经感染性疾病发生中占有重要地位。本组 262 例病毒性脑膜炎,具有以下几个特点:①集中发病在 5~8 月间;②病前半数患者有上呼吸道感染症状,少部分有消化道的前驱症状;③脑脊液呈无菌性脑膜炎特点;④柯萨奇病毒 B-IgM 和 IgG 滴度明显增高;⑤75 例脑脊液中 52% 柯萨奇病毒 B FQ-PCR 阳性;⑥临床症状较轻、病程短、预后好,少数低年龄组有死亡病例。尽管本组患者缺少双份血清抗体测定资料,但与文献资料比较,我们认为本次本地区小儿病毒性脑膜炎的流行原因是由柯萨奇病毒 B 感染所造成的,另外江苏省疾病预防控制中心从 1 例死亡患儿 CSF 中分离到一株柯萨奇病毒 B 亦证明了我们的观点(内部资料)。目前已知柯萨奇病毒 B 有 6 种亚型,有关这次感染的亚型种类,我们正在进行研究,从初步的实验结果和临床表现并结合文献资料推测可能是柯萨奇病毒 B³ 或 B⁵。

从感染途径来看,柯萨奇病毒感染方式多为粪一口途径,也就是说病毒从口腔进入后先在胃肠道或咽部细胞内繁殖,然后进入附近的淋巴结血液循环,再到其他组织如脑、心肌等引起病变,极少数严重病例发生在胰腺、肝脏、肾上腺等器官组织。病毒进入中枢神经后在脑膜和脑组织增殖,造成脑组织的损伤,同时病毒血症抑制体液和细胞免疫,以抑制细胞免疫为主。本组中有 12.3% 病例出现消化道症状,如反复腹痛、腹泻、恶心、呕吐等,说明了本次感染病例有一小部分是经消化道途径进行播散的。但在本资料中 68.2% 有一系列上呼吸道感染的症状,如轻微咳嗽、轻到中度的发热、声音嘶哑和喷嚏,说明本组中大部分病例的感染途径是呼吸道,事实

上文献上亦有呼吸道途径传播的报道。

小儿病毒性脑膜炎和脑炎的临床症状表现轻重不一,这与病毒的致病力和机体的免疫状态有关。本组病例绝大多数病情较轻,学龄前和学龄期儿童中较突出的神经症状包括头痛、呕吐、嗜睡等,伴随着较长病程的发热。如果警惕性不高或没有及时地进行脑脊液检查,可能会有一部分病例被误诊为上呼吸道感染。在本组病例中绝大多数预后良好,仅有 1 例小婴儿死亡。结合本市其他医院的病例调查发现死亡病例具有年龄小(<6 个月龄)、发病急和暴发性心肌炎的特征。因此我们在其后病例的治疗中加强对暴发性心肌炎的防治,死亡病例显著减少。这次徐州地区柯萨奇病毒 B 脑膜炎的暴发流行提醒我们应随时警惕其他病原体感染的暴发并采取积极的对应措施。

参考文献:

- [1] 王慕逖主编. 儿科学[M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2000. 398.
- [2] Severini GM, Mestroni L, Falaschi A, et al. Nested polymerase chain reaction for high sensitivity detection of enteroviral RNA in biological samples[J]. J Clin Microbiology, 1993, 31(5):1345-1349.
- [3] 吴克俭,袁宝强. 358 例儿童流行性柯萨奇 B 病毒性脑膜炎的脑电图分析[J]. 徐州医学院学报, 2002, 22(4):346-347.
- [4] 金汉珍,邵肖梅,夏绿蒂,等. 新生儿柯萨奇 B₅ 病毒性脑膜炎[J]. 中华儿科杂志, 1987, 25(4):206-207.
- [5] Lu CY, Lee CY, Kao CL, et al. Incidence and case-fatality rates resulting from the 1998 enterovirus 71 outbreak in Taiwan[J]. J Med Virol, 2002, 67(2): 217-223.
- [6] 蒋秀刚,于晓东,柳长锁,等. 乳山市小儿柯萨奇 B 病毒性脑膜炎流行病学调查及治疗探讨[J]. 中国实用儿科杂志, 2001, 16(1):20-22.

收稿日期:2002-11-08 修回日期:2003-03-05

本文编辑:程春开

托吡酯单药治疗小儿癫痫 53 例临床报告*

袁宝强

(徐州医学院附属医院儿科,江苏 徐州 221002)

摘要:目的 研究托吡酯对各型小儿癫痫单药治疗的效果和不良反应。方法 对 53 例符合癫痫诊断标准的患儿进行托吡酯单药治疗,观察疗效。结果 53 例癫痫患儿总有效率为 84.9%,平均剂量范围为 5~10 mg/(kg·d)。副作用轻微。结论 托吡酯是一种广谱、有效而安全的新型抗癫痫药物,可作为小儿癫痫治疗的一线药物。

关键词:癫痫;托吡酯;治疗

中图分类号:R72 **文献标识码:**B **文章编号:**1000-2065(2003)02-0136-03

* 作者简介:袁宝强(1963-),男,江苏睢宁人,副主任医师,副教授,硕士。

Topiramate used alone for childhood epilepsy in 53 cases

YUAN Bao-qiang

(Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 21002, China)

Abstract: Objective To study the effect and side effects of topiramate used alone for various types of childhood epilepsy. **Methods** In the 53 cases of authentically diagnosed childhood epilepsy, the dosage of solo topiramate was optimized and the effect and side effects were noted. **Results** The frequency of attacks was reduced by 50% in 84.9% of the patients. The topiramate dosage ranged 5~10 mg/(kg·d). The side effects were mild. **Conclusion** Topiramate is a new effective and well-tolerated safe antiepileptic drug, worthy of recommendation as a first-line option for childhood epilepsy.

Key words: epilepsy; topiramate; treatment

癫痫是一种常见的小儿神经系统疾病,虽然已有不少抗癫痫药物应用于临床,但仍有少部分癫痫患儿难以控制,药物联合应用往往又有较多的副作用。托吡酯(topiramate,商品名:妥泰)是1996年经美国FDA批准使用的新型抗癫痫药,据报道具有高效和安全的特点。我院自1999年开始使用托吡酯治疗癫痫,现将我们应用托吡酯单药治疗各型小儿癫痫53例的观察结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 病例选择 ①自1999年1月以来我院小儿神经专业门诊及住院患者,均经临床及脑电图检查确诊;②CT或MRI排除颅内占位性病变者;③已用一种基础抗癫痫药物未能控制发作或新诊断病例;④血、尿常规,肝肾功能正常。

1.2 病例资料 癫痫患者53例,男性32例,女性21例。年龄9个月至14岁,其中<2岁者5例,2~6岁34例,7~14岁者14例。托吡酯治疗前病程<1年者35例,>1年半者18例。53例中简单部分性发作(SPS)5例,复杂部分性发作(CPS)9例,部分性发作继发全身性发作(sGTCS)15例,全身强直一阵挛性发作(GTCS)20例,West综合征(WS)4例。在53例中每月发作1~3次41例,3次以上者12例,其中4例West综合征平均每例发作10次/d以上。已治疗病例34例,新病例19例。

1.3 给药方法 新诊断的19例患儿直接用托吡酯治疗:托吡酯根据体重的不同,起始量由0.5~1 mg/(kg·d)开始,每周增加0.5~1 mg/(kg·d),加至最佳剂量(完全控制发作剂量)或目标剂量[8~10 mg/(kg·d)],均分早晚2次服用。34例原先未能控制发作的病例在开始托吡酯治疗时保持原抗癫痫药物的种类和剂量,同时按上述原则加用托吡酯,在发作得到控制或发作减少75%以上之后逐渐停用原抗癫痫药物。所有病例治疗稳定期观察时间6~12个月。

均于用药前和加量期末(8周后)监测血、尿常规,肝、肾功能,脑电图。

1.4 疗效及不良反应判定 疗效判定标准:以治疗前8周患者的痫性发作频度作基线,与托吡酯治疗后8周发作频度进行自身比较。完全控制:痫性发作频度减少100%;显效:临床发作减少75%~99%;有效:临床发作减少50%~74%;无效:临床发作减少低于50%。不良反应判定标准:轻度为症状轻微,1~2周无需处理即消失;中度为症状明显,需给予对症处理或减缓加药速度;重度为症状突出,患者不能耐受,需减量或停药。

2 结果

2.1 疗效 本组53例经托吡酯治疗至少6个月之后[平均疗程(7±1.2)个月],发作得到完全控制者21例(39.7%),显效者12例(22.6%),有效12例(22.6%),无效8例(15.1%),总有效率84.9%。平均剂量范围为5~10 mg/(kg·d)。

2.2 发作类型与疗效 托吡酯治疗SPS、CPS、sGTCS和GTCS4种癫痫的总有效率分别为100%、88.9%、80%和90.1%,各组之间相比较,无显著性差异(表1, $P>0.05$)。对4例West综合征患儿来说,仅2例发作减少50.5%和43.1%,另外2例单药托吡酯治疗临床发作次数无明显减少。

表1 53例不同发作类型的疗效(例)

类型	例数	完全控制	显效	有效	无效
SPS	5	3	2	—	—
CPS	9	4	2	2	1
sGTCS	15	9	—	3	3
GTCS	20	11	4	3	2
WS	4	—	—	1	3

2.3 病程与疗效 病程在1年之内者疗效最佳,总有效率达91.8%,完全控制率为68.2%;病程在1

年半以上者总有效率为 69.7%，完全控制率为 42.3%。

2.4 不良反应 至目前为止托吡酯治疗的 53 例不同类型癫痫患儿肝肾功能和外周血象均正常，在服药后 4 周内有部分患儿出现嗜睡(8.6%)、头晕(1.2%)、肢端麻木与走路不稳(0.3%)、纳差与体重减轻(9.1%)等，所有副作用均轻微，在继续治疗后 2~3 个月消失。另外有 3 例(5.7%)患者出现无汗，同时体温接近 37.5℃，尤其在阳光照射下明显，而在荫凉或空调房间内则体温正常。

3 讨论

托吡酯作为一种新型的抗癫痫药物，其化学结构与其他抗癫痫药物不同，为吡喃果糖氨基磺酸酯。它的主要作用是阻止痫性发作的扩散而不是防止痫性发作的发生。目前认为其主要机制包括：①阻断电压依赖性钠通道，从而减少痫性放电的持续时间和减低放电产生的动作电位以及减少放电产生的动作电位数目；②拮抗红藻氨酸/AMPA-谷氨酸受体，从而阻断兴奋性氨基酸的激动作用；③在某些 GABA 受体增强 GABA 的活性，进而增加 GABA 介导的抑制作用；④轻度抑制碳酸酐酶，但它不是产生抗癫痫活力的主要方面，而与一些副反应有关；最近的研究表明，阻滞 L 型高电压依赖性钙离子通道可能也是托吡酯抗癫痫最重要的作用机制之一^[1]。

Wheless 研究说明在不考虑发作类型的情况下，单药托吡酯与卡马西平和丙戊酸钠有同样的抗癫痫疗效^[2]。欧洲 10 个医学中心分别进行的双盲对照实验表明托吡酯具有明显的抗癫痫疗效，在 527 个难治性癫痫病例中，治疗后发作减少 50% 以上者占 44%^[3]。本组结果表明托吡酯单药治疗 53 例癫痫患儿的总有效率达 84.9%，其中完全控制达 39.7%。在各种类型的癫痫中，简单部分性发作或全身性强直-阵挛性发作疗效最为满意，而病程在 1 年以内者又远好于病程 5 年以上者。因此我们认为早期、正规地使用托吡酯治疗小儿癫痫有利于及早稳定地控制癫痫发作，有利于减少癫痫的复发。本试验组中 66% (35/53) 的患者病程低于 1 年，35.8% (19/53) 的患者在发病早期即直接开始使用托吡酯治疗，这些可能是造成本研究患者总体疗效较好的一个原因。

本组结果还表明托吡酯的不良副作用通常均较轻，没有发生其他抗癫痫药物出现的血液系统、肝脏

损害及皮疹，亦无肾结石的报告。仅出现如嗜睡、头晕、肢端麻木与走路不稳、纳差与体重减轻等不良反应，无需停药，但可减慢加药速度或适当减量。本组有 3 例患儿出现服药后无汗，国外文献未见报道，此 3 例在服药前出汗正常，在继续服药 2 个月无汗得到改善。其他副作用亦大多在治疗后 2~3 个月消失。

药理学研究证实托吡酯口服吸收迅速，生物利用度高，约 2 h 后可达血浆峰浓度，小儿血浆半衰期较成人短，为 15~20 h/20~30 h^[1]。研究还表明托吡酯为线性药代动力学，其血药浓度与疗效未见统计学相关性，故无需监测血药浓度。与丙戊酸钠合用尚未见相互影响，但与苯妥英钠、卡马西平和苯巴比妥合用时可导致托吡酯血浓度分别下降 50%、32% 与 31%^[4]。临床研究说明托吡酯对各种类型发作都有效，目前主要用于难治性部分性发作、Lennox-Gastaut 综合征、West 综合征和原发性强直阵挛性发作。一般推荐的开始剂量为 0.5~1 mg/(kg·d)，每周或每两周增加 0.5~1 mg/(kg·d)，有效剂量多在 4~9 mg/(kg·d)，Glaser 等^[5]报告托吡酯的有效剂量范围在 4~20 mg/(kg·d)，本文病例平均有效剂量范围为 5~10 mg/(kg·d)。总之，结合国内外有关托吡酯的临床研究结果表明托吡酯是一种具有多种抗癫痫机制的新型抗癫痫药，兼有线性药物动力学特性、口服吸收好、生物利用度高、与其他药物的相互作用较小的优点；作为附加用药有明显疗效，单药治疗对控制多种类型癫痫的发作亦有较好的疗效；且副作用少，病人易于耐受。因此我们认为托吡酯可作为一线抗癫痫药物使用。

参考文献:

- [1] Glaser TA. Topiramate[J]. *Epilepsia*, 1999, 40 (suppl 5): 71-80.
- [2] Wheless JW. Use of topiramate in childhood generalized seizure disorders[J]. *J Child Neurol*, 2000, 15 (Suppl 1): 7-13.
- [3] Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages[J]. *Neurology*, 1996, 46(6): 1684-1690.
- [4] Glaser TA, Miles MV, Tang P, et al. Topiramate pharmacokinetics in infants[J]. *Epilepsia*, 1999, 40(6): 788-791.
- [5] Glaser TA, Levisohn PM, Ritter F, et al. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial[J]. *Epilepsia*, 41(suppl 1): 86-90.

收稿日期: 2002-11-08 修回日期: 2003-03-05

本文编辑: 程春开