论著

文章编号:1000-5404(2011)09-0964-03

奥卡西平口服混悬液对特发性癫痫患儿免疫功能的影响

孙素真[1],刘 芳[1],施荣富[1],王智华[2],张文杰[2],唐红霞[1],杨华芳[1] (050031 石家庄,河北省儿童医院神经内科[1];050051 石家庄,河北省人民医院老年病研究室[2])

【摘要】 目的 观察奥卡西平口服混悬液单药治疗对特发性癫痫患儿细胞免疫及体液免疫功能的影响。**方法** 采用定期门诊随访,用药前、用药后3个月、6个月分别采集25例特发性癫痫患儿(癫痫组)及21例健康体检儿童(正常对照组)空腹静脉血以全自动生化分析仪采用免疫比浊法检测血清免疫球蛋白IgG、IgA、IgM及流式细胞分析仪检测CD3、CD4、CD8及ICAM-I。**结果** 癫痫患儿用药前IgA[(0.75±0.42)g/L]、IgG[(7.74±2.65)g/L]、ICAM-1(38.07±12.87)、CD8(19.61±5.52)含量升高,CD3(40.27±9.66)、CD4(20.63±8.97)下降,与正常对照组比较差异有显著性($P<0.05$),而IgM[(1.10±0.50)g/L]与正常对照组比较差异无显著性($P>0.05$);用药3个月后IgA[(0.29±0.18)g/L]、IgG[(6.66±1.84)g/L]、CD8(16.27±6.53)下降,CD3(50.55±13.35)升高,与用药前比较差异有显著性($P<0.05$),与正常对照组比较差异无显著性($P>0.05$);用药6个月后IgA[(0.25±0.13)g/L]、IgG[(6.07±1.46)g/L]、CD8(14.22±4.76)、ICAM-1(29.83±10.84)下降,CD4(26.58±9.76)升高,与用药前比较差异有显著性($P<0.05$),与正常对照组比较差异无显著性($P>0.05$);IgM与正常对照组及用药前比较差异均无显著性($P>0.05$)。用药3个月与6个月各指标比较差异无显著性($P>0.05$)。**结论** 特发性癫痫患儿用药前即存在细胞免疫及体液免疫功能的紊乱,奥卡西平口服混悬液在控制癫痫发作的同时,可改善癫痫患儿的免疫状态。

【关键词】 特发性癫痫;儿童;奥卡西平口服混悬液;细胞免疫;体液免疫

【中图法分类号】 R749.17;R971.6;R392.1 **【文献标志码】** A

Therapeutic efficiency of Oxcarbazepine Oral Suspension on immune functions of idiopathic epilepsy children

Sun Suzhen[1], Liu Fang[1], Shi Rongfu[1], Wang Zhihua[2], Zhang Wenjie[2], Tang Hongxia[1], Yang Huafang[1] ([1]Department of Neurology, Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei Province, 050031; [2]Labolatory of Senile Disease, People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei Province, 050051, China)

【Abstract】 Objective To identify the efficiency of Oxcarbazepine Oral Suspension monotherapy on the cellular immunity and humoral immunity of children with idiopathic epilepsy. Methods A total of 25 children with idiopathic epilepsy (epilepsy group) who were outpatients from March to October 2009 and 21 gender and age matched normal children (control group) were subjected in this study. Before and in 3 and 6 months after treatment, their venous blood was collected respectively on an empty stomach. An automatic biochemical analyzer (olympusAu640) was employed to detect serum immunoglobulin IgG, IgA and IgM through immune turbidimetry, while the contents of CD3, CD4, CD8 and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) were measured with flow cytometry. Results Before the oral administration of Oxcarbazepine Oral Suspension, the serum levels of IgA (0.75±0.42 g/L), IgG (7.74±2.65 g/L), ICAM-1 (38.07±12.87), and CD8 (19.61±5.52) in the epilepsy children were significantly higher, while those of CD3 (40.27±9.66) and CD4 (20.63±8.97) were significantly lower than those of the normal control group ($P<0.05$), whereas there was no significant difference in serum level of IgM between epilepsy children (1.10±0.50 g/L) and normal control group ($P>0.05$). After the 3-month treatment, the serum levels of IgA (0.29±0.18 g/L), IgG (6.66±1.84 g/L), and CD8(16.27±6.53) were decreased, and that of CD3 (50.55±13.35) were increased. After the 6-month treatment, the serum levels of IgA (0.25±0.13 g/L), IgG (6.07±1.46 g/L), CD8(14.22±4.76), and ICAM-1 (29.83±10.84) were decreased, and that of CD4(26.58±9.76) was increased, with significant differences when compared with those before treatment ($P<0.05$). These values

【通信作者】 刘 芳,电话:(0311)85911070,E-mail:suofeiya002008@yahoo.com.cn

had no significant difference compared with those of normal control group ($P>0.05$), but there were significant differences when compared with those of normal control ($P>0.05$). There was no significant difference in serum level of IgM among the epilepsy group before or after treatment and normal control group ($P>0.05$). What's more, no significant difference was found in above-mentioned values between 3 and 6 months after treatment ($P>0.05$). **Conclusion** There are cellular immunity and humoral immunity disorders in children with idiopathic epilepsy before taking antiepileptic drugs. Oxcarbazepine Oral Suspension monotherapy can control as well as improve the immune function in epilepsy children.

[Key words] idiopathic epilepsy; children; Oxcarbazepine Oral Suspension; cellular immunity; humoral immunity

Corresponding author: Liu Fang, Tel: 86-311-85911070, E-mail: suofeiya002008@yahoo.com.cn

癫痫(epilepsy, Ep)是神经系统常见病,其发病机制迄今尚未完全阐明。探索癫痫发病机制、控制癫痫发作并保护脑细胞免受损伤一直是学者所关注的前沿课题,其中免疫学说越来越受到人们的重视[1-2]。研究发现某些癫痫患者存在细胞免疫和体液免疫功能紊乱[3]。因此,从免疫学的角度治疗癫痫已成为一种研究方向。小儿癫痫是一个独特的疾病领域,癫痫患者中有75%~80%起病于儿童期,小儿癫痫有其复杂的分型、疾病过程及个体化的治疗方案[4-5]。如何在安全用药的基础上,进一步提高癫痫的临床疗效,改善癫痫患儿的生活质量,成为癫痫领域备受关注的问题。奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)是目前国际公认的疗效好、副作用小的新型抗癫痫药物之一,适用于儿童部分性发作和全面性强直-阵挛性发作的首选单药或添加治疗[6]。现将2009年3-10月于河北省儿童医院神经内科门诊就诊的25例特发性癫痫患儿口服OXC混悬液治疗前后免疫功能的变化分析报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料及分组

癫痫组:25例均为2009年3-10月河北省儿童医院神经内科门诊新诊断特发性癫痫患儿,该组患儿均经小儿神经内科专家根据临床表现、脑电图及CT和/或MRI确诊为特发性部分性发作癫痫,诊断标准符合《国际抗癫痫联盟癫痫诊疗指南》[6],其中男性15例(59.3%),女性10例(40.7%),年龄6个月至11岁,平均8.25岁;病程6~18个月,平均7.9个月。所有患儿确诊后予以奥卡西平口服混悬液10 mg/(kg·d)口服,第2周增加剂量至20 mg/(kg·d),第3周增加剂量至30 mg/(kg·d)。全日总量分2次,于早、晚餐后服用。

对照组:21例均来自儿童保健科健康体检儿童。男性12例(57.1%),女性9例(42.9%),年龄6个月至12岁,平均7.95岁。经统计学处理两组间年龄、性别比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①临床和脑电图检查均符合癫痫的诊断。②未曾用过任何抗癫痫药物及其他影响免疫的药物。③符合奥卡西平治疗的适应证。④仅给予奥卡西平口服混悬液单药治疗,无其他慢性疾病及相关用药。⑤对照组中选择年龄、性别与癫痫患儿相匹配的门诊健康体检儿童。

排除标准:①用药前患感染性疾病、肝功能异常或应激状态。②奥卡西平治疗前6个月内接受过免疫类药物和促肾上腺皮质激素(ACTH)等治疗。③治疗过程中改用或合用其他抗癫痫药物。④存在免疫缺陷病、结缔组织病、哮喘、肾病综合征、血液系统疾病等其他影响免疫功能的疾病。⑤既往有脑部疾病史,如脑炎、脑膜炎、脑发育畸形、脑肿瘤和精神疾病史等。

1.2 标本采集

用一次性无菌注射器采集癫痫组及对照组晨起空腹静脉血2 ml不抗凝及1 ml枸橼酸钠抗凝静脉血,置4 ℃冰箱中冷存,采用免疫比浊法检测血清免疫球蛋白IgG、IgA、IgM及流式细胞分析仪检测CD3、CD4、CD8及ICAM-I。

1.3 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件进行统计学处理,对计量资料进行正态性检验和方差齐性检验,服从正态分布和方差齐性的资料,采用$\bar{x}\pm s$表示;计数资料组间比较采用χ^2检验。癫痫组在用药前、用药3个月及6个月各项指标的变化采用重复测量设计方差分析,对资料进行正态性及球对称性检验,不满足球对称性条件时,使用Greenhouse-Geisser(G-G)法的球对称系数进行校正。检验水准定为0.05。

2 结果

癫痫组患儿服药前IgA、IgG、CD8、CD54、ICAM-I升高,CD3、CD4降低,与正常对照组比较差异有显著性($P<0.05$);服用奥卡西平口服混悬液3个月后IgA、IgG、CD8降低,CD3升高与服药前比较差异有显著性($P<0.05$),与正常对照组比较差异无显著性,而ICAM-1含量降低、CD4升高、IgM与服药前及与正常对照组比较差异均无显著性($P>0.05$,表1)。

癫痫患儿服用奥卡西平口服混悬液6个月后IgA、IgG、CD8、ICAM-1含量降低,CD4含量升高与服药前比较差异有显著性($P<0.05$),与正常对照组比较差异无显著性,而IgM、CD3升高与服药前及与正常对照组比较差异均无显著性($P>0.05$,表1)。

癫痫组患儿服用奥卡西平口服混悬液3个月与6个月各指标比较差异无显著性($P>0.05$,表1)。

表1 正常对照组与癫痫组用药前后免疫指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别		n	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)	CD3	CD4	CD8	ICAM-I
癫痫组	用药前	25	0.75±0.42[a]	7.74±2.65[a]	1.10±0.50	40.27±9.66[a]	20.63±8.97[a]	19.61±5.52[a]	38.07±12.87[a]
	用药3个月	25	0.29±0.18[b]	6.66±1.84[b]	1.02±0.44	50.55±13.35[b]	24.31±10.32	16.27±6.53[b]	32.18±11.39
	用药6个月	25	0.25±0.13[b]	6.07±1.46[b]	0.94±0.39	46.92±12.28	26.58±9.76[b]	14.22±4.76[b]	29.83±10.84[b]
正常对照组		21	0.22±0.14	5.42±2.56	0.96±0.37	48.91±11.20	28.17±9.64	14.43±7.23	29.36±8.35

a：$P<0.05$，与正常对照组比较；b：$P<0.05$，与用药前比较

3 讨论

癫痫发病机制的研究从细胞水平逐步向分子水平、基因水平深化。神经-内分泌-免疫系统之间有相互调控的作用，已逐渐被人们所认识。癫痫作为一种典型的神经系统疾病不仅有内分泌的改变而且也有免疫功能的异常[7]。研究癫痫患者免疫功能的变化，有助于我们进一步了解癫痫的病因及神经-内分泌-免疫系统之间复杂的调控关系。但迄今为止，癫痫患者的免疫功能紊乱是存在于癫痫患者服药前还是服药后尚有争议。奥卡西平是卡马西平的10-酮衍生物，与卡马西平相比，奥卡西平具有更好的耐受性和更小的肝酶诱导作用。其抗癫痫作用主要通过抑制电压敏感性Na^+通道的持续、高频、反复点燃，导致剂量依赖性突触后兴奋性谷氨酸能电位对纹状体神经元的抑制而控制癫痫发作[8-9]。王晓青等[10]实验结果显示卡马西平可改善患儿的免疫功能。Lee等[11]发现接受钠通道和钙通道阻滞剂类抗癫痫药治疗的艾滋病患者的$CD4^+$T细胞数增加而$CD8^+$细胞数无明显变化。本组观察显示癫痫患儿治疗前即存在免疫功能紊乱主要表现IgA、IgG、CD8、CD54升高，CD3、CD4降低，奥卡西平口服混悬液应用6个月后患儿IgA、IgG、CD8升高而CD3降低但与正常对照组无差异，说明癫痫患儿服药后出现了免疫功能的改善，分析其原因主要是由于奥卡西平口服混悬液控制了癫痫发作，通过神经-内分泌-免疫网络的相互调控，使癫痫患儿治疗前出现的细胞免疫及体液免疫功能紊乱得以纠正，这具有重要的临床意义，因为癫痫需长期药物治疗，癫痫患儿在长期口服抗癫痫药物的过程中，需要面对感染、预防接种等诸多问题，如果抗癫痫药物在控制癫痫发作的同时，能使患儿的免疫功能得以改善，使其能够抵御外源微生物的侵犯，不仅可以减轻患儿癫痫发作的痛苦，同时又可以减少反复罹患感染性疾病而使癫痫患儿生活质量得以提高，可谓一举两得。

本组观察显示癫痫组ICAM-1表达上调，可能与癫痫发作引起脑缺血再灌注时炎症介质如IL-1β、TNF-α和干扰素-γ释放及核转录因子激活有关[12]。脑缺血时，脑组织局部WBC产生大量炎性细胞因子激活内皮细胞和白细胞，使其表面ICAM-I表达明显上调，细胞粘附性增强[13]。

本组观察样本量小，观察时间较短，关于长期应用奥卡西平口服混悬液对癫痫患儿免疫功能的影响，有待于进一步随访研究。

参考文献：

[1] De-Lanerolle N C, Lee T S, Spencer D D. Astrocytes and epilepsy[J]. Neurotherapeutics, 2010, 7(4): 424-438.

[2] Najjar S, Bernbaum M, Lai G, *et al*. Immunology and epilepsy[J]. Rev Neurol Dis, 2008, 5(3): 109-116.

[3] Zarczuk R, Lukasik D, Jedrych M, *et al*. Immunological aspects of epilepsy[J]. Pharmacol Rep, 2010, 62(4): 592-607.

[4] Tuxhorn I, Kotagal P. Classification[J]. Semin Neurol, 2008, 28(3): 277-288.

[5] Tsuji S. New international classification of epilepsy and new antiepileptic drugs for medically intractable epilepsy[J]. Rinsho Shinkeigaku, 2009, 49(11): 769-773.

[6] 中华医学会. 临床诊疗指南-癫痫病分册[M]. 北京：人民卫生出版社, 2007: 7.

[7] 穆莉芳，任尚申，吴春燕，等. 癫痫儿童T细胞免疫功能与其发病因素的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2007, 6(9): 43-44.

[8] 陈静，王薇薇，吴逊. 奥卡西平——一种新型抗癫癎药物[J]. 临床神经病学杂志, 2004, 17(1): 73-74.

[9] May T W, Korn-Merker E, Rambeck B. Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine[J]. Clin Pharmacokinet, 2003, 42(12): 1023-1042.

[10] 王晓青，韩静，刘瑾. 卡马西平对癫痫患儿细胞免疫功能调节作用的研究[J]. 中国全科医学, 2008, 11(3A): 389-390.

[11] Lee K, Vivithanaporn P, Siemieniuk R A, *et al*. Clinical outcomes and immune benefits of anti-epileptic drug therapy in HIV/AIDS[J]. BMC Neurol, 2010, 10: 44.

[12] Rijkers K, Majoie H J, Hoogland G, *et al*. The role of interleukin-1 in seizures and epilepsy: a critical review[J]. Exp Neurol, 2009, 216(2): 258-271.

[13] Lindsberg P J, Carpen O, Paetau A, *et al*. Endothelial ICAM-1 expression associated with inflammatory cell response in human ischemic stroke[J]. Circulation, 1996, 94(5): 939-945.

（收稿：2010-11-15 修回：2011-01-04）

（编辑 邓强庭）