

## · 临床报道 ·

冰片对小儿难治性癫痫血清和脑脊液  
丙戊酸钠浓度的影响徐娟玉<sup>1</sup> 朱乐婷<sup>2</sup> 俞雅珍<sup>1</sup> 高宝勤<sup>1</sup> 赵志刚<sup>2</sup> 樊永平<sup>3</sup> 姚春美<sup>1</sup>

癫痫是脑部的一种慢性疾患,我国的患病率约 5‰<sup>[1]</sup>,多数患儿的癫痫发作经药物治疗可得到控制,但仍有 20%~30% 的患儿对癫痫药物治疗反应差,癫痫发作难以控制,称为难治性癫痫。难治性癫痫一直是医学界的难题。癫痫的反复发作及抗癫痫药物的长期使用,对患者的身体和心理造成很大伤害,严重影响癫痫患者的生活质量。寻找难治性癫痫病因、减轻患者病痛的途径已经是当务之急。本研究是利用中药冰片能促进某些药物透过血脑屏障、提高药物生物利用度的特性,指导我们在应用丙戊酸钠的同时合用冰片,观察其提高抗癫痫药物(AEDs)脑脊液浓度的临床疗效,总结得出冰片可以辅助治疗难治性癫痫。

## 资料及方法

1 难治性癫痫诊断标准 依据参考文献[2],使用一线 AEDs 单药或多药联合正规治疗;剂量达到最大耐受剂量,血药浓度在治疗范围;治疗 2 年以上仍不能控制发作;影响日常生活者。

2 纳入标准 (1)符合小儿难治性癫痫诊断标准;(2)癫痫频繁发作超过每月 4 次,治疗观察 2 年仍不能控制发作;(3)应用第一线抗癫痫药物正规治疗,血中的药物浓度在有效范围内;(4)无严重的药物不良反应;(5)无进行性中枢神经系统疾病或占位性病变;(6)年龄 1~18 岁;(7)所有患儿的抗癫痫药物中均含丙戊酸钠;(8)患儿家长知情同意。

3 排除标准 (1)合并遗传代谢病;(2)孤独症合并癫痫;(3)染色体病合并癫痫。

4 临床资料 11 例均为 2012 年 1—12 月在北京天坛医院儿科就诊的儿童难治性癫痫住院患儿。其中男性 7 例,女性 4 例;年龄 3~12 岁,平均(7.27±3.29)岁。病程 2~10 年,平均(4.45±2.70)年。11 例患儿中全身性发作 6 例,单纯部分性发作 2 例,部分发作泛化全身 1 例,复杂部分性发作 2 例。病因明确者 6 例,其中 1 例为脑外伤行手术清除血肿后,2 例为海马异常信号,1 例为脑卒中后遗症,1 例为脑室周围白质软化,1 例为颅内异常信号影,病因不明确者 5 例。所有患儿均服用至少两种抗癫痫药物(均含丙戊酸钠)。通过北京天坛医院伦理委员会批准。

## 5 方法

5.1 治疗用药方法 常规服用丙戊酸钠口服液(300 mL/瓶,杭州赛诺菲制药有限公司,40 mg/mL;每位患儿每天服用剂量为 20~40 mg/kg,每 8 h 1 次)及其他抗癫痫药物,丙戊酸钠口服液按照每天上午 8:00,下午 4:00 及晚上 12:00 3 个时间段服药,至少 5 个半衰期(所有患儿均服用 1 个月以上)达到丙戊酸钠平稳有效血药浓度(50~100 mg/L)后,并于每天中午 12:00 留取脑脊液及血液。然后加用冰片(北京卫仁中药饮片厂,产地福建,2~6℃保存;每天 0.01 g/kg),与丙戊酸钠同时服用 7 天,并于每天中午 12:00 留取脑脊液及血液。

## 5.2 观察指标及评定方法

5.2.1 脑脊液及血液中丙戊酸钠浓度 采用荧光偏振法检测同一患者加用冰片辅助治疗前后脑脊液及血液中丙戊酸钠的药物浓度。

5.2.2 临床疗效 参照全国癫痫学术会议制定的癫痫疗效评定标准<sup>[3]</sup>制定。统计试验前 3 个月总发作次数/3 为每月发作次数,每天常规服用丙戊酸钠加服冰片(0.01 g/kg),连服 3 个月,统计试验后总发作次数/3 为每月发作次数,然后进行疗效评价。加用冰片后的 3 个月发作次数较治疗前 3 个月内发作次数减少>75%为显效,发作次数减少 50%~75%为有效,发作次数减少 25%~49%为改善,发作次数减少<25%为无效<sup>[4]</sup>。

基金项目:北京市中医管理局资助项目(No.JJ2011-15);北京市自然科学基金资助项目(No.7144210)

作者单位:1.首都医科大学附属北京天坛医院儿科(北京 100050);  
2.首都医科大学附属北京天坛医院药剂科(北京 100050);3.首都医科大学附属北京天坛医院中医科(北京 100050)

通讯作者:高宝勤, Tel:010-67096620, E-mail: gaobaoqin@sohu.com

**5.2.3 不良反应** 观察治疗期间,患儿皮疹、恶心、呕吐等临床表现,检测血常规,肝、肾功能。不良反应的监测:治疗期间,观察患儿有无皮疹、恶心、呕吐等表现,每周检测患儿血常规,肝、肾功能等指标。如有以上临床表现或实验室指标异常,则停用冰片。

**5.3 统计学方法** 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,先对每组数据进行正态分布检验,治疗前后脑脊液及血液丙戊酸钠浓度比较采用配对  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

**1 11 例难治性癫痫患儿治疗前后血液及脑脊液中丙戊酸钠浓度检测结果比较(表 1)** 合用冰片治疗后患儿血液丙戊酸钠浓度无明显提高,差异无统计学意义( $t = -1.85, P > 0.05$ );合用冰片治疗后患儿脑脊液丙戊酸钠浓度有明显提高,差异有统计学意义( $t = -2.37, P < 0.05$ )。合用冰片治疗后患儿脑脊液丙戊酸钠浓度与血液丙戊酸钠浓度比值较治疗前均有明显提高,差异有统计学意义( $t = -2.31, P < 0.05$ )。

表 1 11 例难治性癫痫患儿治疗前后血液及脑脊液中丙戊酸钠药物浓度比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 时间  | 丙戊酸钠浓度 (mg/L) |               |               |
|-----|---------------|---------------|---------------|
|     | 血液            | 脑脊液           | 脑脊液/血液        |
| 治疗前 | 86.46 ± 21.35 | 9.62 ± 4.03   | 10.89 ± 3.09  |
| 治疗后 | 94.93 ± 22.50 | 10.99 ± 3.89* | 11.48 ± 2.82* |

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$

**2 临床疗效** 11 例患儿中,有 2 例(显效)经冰片辅助治疗后每月发作次数由原先的 45 次减少为 10 次,原先的 5 次减少为 0 次(显效率 18.18%);有 5 例(有效)经冰片辅助治疗后每个月发作次数分别由 60 次减少为 20 次,由 90 次减少为 40 次,由 150 次减少为 70 次,由 5 次减少为 2 次,由 7 次减少为 3 次(有效率 45.45%);有 1 例(改善)患儿每个月发作次数由原先的 150 次减少为 90 次;有 3 例(无效)每个月发作次数无明显减少。总有效率为 63.64%。显效 2 例患儿中,1 例治疗 1 个月后完全控制无再发作。

**3 不良反应** 11 例患儿中有 5 例患儿因服用冰片剂量过大,出现恶心、干呕等症状,后按照药典说明从最小剂量开始逐渐增加剂量,摸索调整,这 5 例患儿未再出现上述不良反应,其余 6 例患儿均无皮疹、恶心、呕吐等临床表现,11 例患儿的肝、肾功能及血常规均在正常范围内。

## 讨 论

难治性癫痫的发病机制多种多样,多重耐药可能是其主要原因之一,目前有关耐药机制的研究主要集中在两个方面:(1)药物靶分子的敏感性降低或缺失;(2)药物进入中枢神经系统的能力减弱。后者与血脑屏障某些转运蛋白密切相关。这些转运蛋白主要分为 ATP 结合蛋白(ABC)转运蛋白超家族和其他转运蛋白 2 类,前者包括 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gP)、多药耐药相关蛋白(MRP)及乳腺癌耐药蛋白(BCRP)<sup>[5-7]</sup>。血脑屏障相关转运蛋白表达增加<sup>[8,9]</sup>,使血脑屏障的通透性减低,抑制了抗癫痫药物透过血脑屏障,从而进入脑脊液的抗癫痫药物浓度减少,抗癫痫作用减弱。

目前,调节血脑屏障通透性的主要方法有:(1)渗透性开放血脑屏障,能形成高渗透压开放血脑屏障的药物有:甘露醇、阿拉伯糖、尿素、果糖、乳酸胺、甘油等;(2)血管活性物质:组胺、MRP-7、白三烯 X4 等;(3)细菌葡萄糖肽开放血脑屏障;(4)油酸开放血脑屏障;(5)抗菌抗体开放血脑屏障,如:抗凝素丝状血(FHA)抗体;(6)纳米颗粒法等。安全有效地解决血脑屏障对药物通透性的问题,是当务之急。中医药是我国的资源宝库,冰片作为中药,已有上千年的应用历史,临床分天然冰片与合成冰片两种。天然冰片为龙脑香科植物龙脑香的提取物,合成冰片是以樟脑、松节油等原料化学合成。冰片味辛、苦、微寒,归心、脾、肺经。冰片作为“药引”广泛应用于中成药中以增加其他药物的治疗效果,能够“芳香走窜、引药上行”。研究发现冰片口服后不但能迅速透过血脑屏障,在脑内以较高的浓度蓄积,而且还能打开血脑屏障促使其他药物通过,如砷剂、甲氨蝶呤、顺铂等,发挥引药之用<sup>[10-12]</sup>。陈艳明等<sup>[13]</sup>通过制备含冰片的家兔血清进行实验得出冰片对 P-gp 的活性有明显地抑制作用。周金雯也曾做过研究证实天然冰片或合成冰片可以通过抑制多药耐药(MDR1) mRNA 的表达水平而下降 P-gp 的水平,从而影响 P-gp 转运功能<sup>[14]</sup>。有研究表明,冰片可提高血脑屏障对丙戊酸钠的通透性,增加丙戊酸钠在脑脊液中的分布<sup>[15]</sup>。且较早的研究显示冰片的毒性甚微<sup>[3,16]</sup>。

冰片的常见药物不良反应有胃肠道反应,如恶心、呕吐、腹痛等;过敏反应,如皮疹、全身风团起块、瘙痒等<sup>[17]</sup>。丙戊酸钠的常见药物不良反应有肝功能损害;血液系统异常:多为血小板减少,罕有贫血,白细胞减少或全血细胞减少<sup>[18]</sup>。较早就有研究报道,冰片在胃

肠道吸收迅速,极易透过血脑屏障进入脑组织,且不会有冰片在脑内蓄积现象产生,故其药物不良反应出现较快,消失较快<sup>[19]</sup>。而丙戊酸钠在体内的半衰期为 8~20 h,约 5~7 个半衰期达到稳态,故其不良反应则出现较冰片慢。由此可区分冰片及丙戊酸钠的药物不良反应。既往有文献报道通过制作家兔癫痫模型,注射丙戊酸钠加冰片后可以提高动物脑脊液中丙戊酸钠浓度<sup>[11]</sup>。总之,冰片可提高血脑屏障对丙戊酸钠的通透性,增加丙戊酸钠在脑脊液中的分布,对于应用新药反复耐药的癫痫患者,可辅助用药。

### 参 考 文 献

- [1] 常琳. 中国癫痫流行病学调查研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 161-164.
- [2] Farrell K, Wirrell E, Whiting S. The definition and prediction of intractable epilepsy in children[J]. *Adv Neurol*, 2006, 97: 435-442.
- [3] 马融, 戎萍, 李新民. 中医药治疗小儿癫痫疗效评定标准体系的研究[J]. 天津中医药, 2006, 23(2): 98-100.
- [4] 何庆, 夏忠玉. 冰片口服制剂安全性的实验研究[J]. 中国药师, 2006, 9(5): 419-421.
- [5] Han HK. Role of transporters in drug interactions[J]. *Arch Pharm Res*, 2011, 34(11): 1865-1877.
- [6] Pirker S, Baumgartner C. Termination of refractory focal status epilepticus by the P-glycoprotein inhibitor verapamil[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(12): e151.
- [7] Loscher W. Drug transporters in the epileptic brain[J]. *Epilepsia*, 2007, 48 (Suppl 1): 8-13.
- [8] Bankstahl JP, Loscher W. Resistance to antiepileptic drugs and expression of P-glycoprotein in two rat models of status epilepticus[J]. *Epilepsy Res*, 2008, 82(1): 70-85.
- [9] van Vliet EA, Redeker S, Aronica E, et al. Expression of multidrug transporters MRP1, MRP2, and BCRP shortly after status epilepticus, during the latent period, and in chronic epileptic rats[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(10): 1569-1580.
- [10] 肖玉强, 张良玉, 唐海涛, 等. 冰片促进神剂透过血脑屏障实验[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2007, 6(3): 244-246.
- [11] 杜杭根, 李宏宇, 田勇. 冰片联合顺铂对大鼠 C6 胶质细胞瘤的治疗作用[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(1): 35-36.
- [12] 高晨, 高晔, 史卫忠, 等. 冰片对甲氨蝶呤透过血脑屏障影响的实验研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(2): 134-137, 157.
- [13] 陈艳明, 王宁生. 冰片对 P-糖蛋白的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2003, 14(2): 96-99.
- [14] 周金雯. 天然冰片、合成冰片及薄荷脑对 P-糖蛋白的影响及其机制研究[D]. 南京: 南京师范大学, 2011.
- [15] 陈瑞玲, 赵志刚, 张星虎, 等. 冰片对丙戊酸钠透过血脑屏障的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(2): 151-153.
- [16] Azizan A, Blevins RD. Mutagenicity and anti-mutagenicity testing of six chemicals associated with the pungent properties of specific spices as revealed by the Ames Salmonella/microsomal assay[J]. *Arch Environ Contam Toxicol*, 1995, 28(2): 248-258.
- [17] 曲凤丽. 冰片外用致皮肤过敏反应 1 例[J]. 齐鲁药事, 2004, 23(4): 60.
- [18] 喻东山, 李广录, 汪春运. 丙戊酸钠的不良反应研究新进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2005, 32(4): 319-321.
- [19] 梁美蓉, 刘启德, 黄天来, 等. 冰片在大鼠血清和脑组织中的药代动力学特征[J]. 中药新药与临床药理, 1993, (4): 38-40 转 62.

(收稿:2014-10-14 修回:2016-06-01)