

论著 · 实验研究

左乙拉西坦、丙戊酸钠、苯巴比妥预防大鼠 反复热性惊厥疗效观察

程敏 黄志 李思秀

(重庆医科大学儿童医院神经内科,重庆 400014)

〔摘要〕 **目的** 比较左乙拉西坦、丙戊酸钠、苯巴比妥对大鼠反复热性惊厥的预防作用的差异,指导临床选药。**方法** 60只Wistar大鼠,随机分为4组,分别每日灌服左乙拉西坦(200 mg/kg)、丙戊酸钠(250 mg/kg)、苯巴比妥(30 mg/kg)及生理盐水(8 mL/kg)。连续灌服5 d后,用热水浴(45℃)诱导热性惊厥,观察其热性惊厥潜伏期、惊厥持续时间、惊厥严重程度改变情况。**结果** 大鼠用药后,3个药物干预组惊厥潜伏期延长、惊厥持续时间缩短,惊厥严重程度也明显减轻,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01),其中苯巴比妥组惊厥持续时间最短,惊厥严重程度最轻;左乙拉西坦组与丙戊酸钠组差异无统计学意义。**结论** 左乙拉西坦与丙戊酸钠、苯巴比妥比较均能有效预防大鼠反复热性惊厥,其中苯巴比妥疗效较好,左乙拉西坦与丙戊酸钠疗效无差异。

[中国当代儿科杂志,2010,12(7):573-575]

〔关键词〕 左乙拉西坦;热性惊厥;预防作用;大鼠

〔中图分类号〕 R-33 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1008-8830(2010)07-0573-03

Prophylactic efficacy of levetiracetam, valproate or phenobarbital on febrile convulsions in rats

CHENG Min, HUANG Zhi, LI Si-Xiu. Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Huang Z, Email: huangzhi3500@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To study and compare the prophylactic efficacy of levetiracetam, valproate and phenobarbital on febrile convulsions in rats. **Methods** Sixty Wistar rats were randomly administered with levetiracetam (200 mg/kg), valproate (250 mg/kg), phenobarbital (30 mg/kg) or normal saline (8 ml/kg) for 5 days. Five days later, febrile convulsions were induced by hyperthermal bath (45℃). The latency, duration and the severity of seizures were observed. **Results** In all the three drug-treated groups, the latency was significantly prolonged, and the duration and the severity of seizures were notably reduced compared with the saline group ($P < 0.05$ or 0.01). The phenobarbital group had the shortest duration of seizures and the least severe seizures among the three drug-treated groups. There were no significant differences between the levetiracetam and valproate groups. **Conclusions** Continuous administration of levetiracetam, valproate or phenobarbital is effective in preventing recurrent febrile convulsions in rats. Phenobarbital appears to be more effective than levetiracetam and valproate. There were no significant differences in the prophylactic efficacy between levetiracetam and valproate. [Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (7):573-575]

Key words: Levetiracetam; Febrile convulsion; Prophylactic efficacy; Rats

热性惊厥(febrile convulsion,FC)是小儿时期最常见的惊厥类型之一,反复热性惊厥会导致患儿出现不同程度的惊厥性脑损伤^[1]。传统用于预防复杂性热性惊厥复发的药物主要有丙戊酸钠、苯巴比妥、去氧苯巴比妥等,新近研究发现托吡酯也具有较好的预防动物和儿童热性惊厥的作用^[2-3]。而在我们前期的研究中已初步证实左乙拉西坦具有较好的预防动物FC发生和FC复发的作用^[4]。本实验将利用热水浴方法诱导出反复FC的大鼠模型,来了解并探讨左乙拉西坦、丙戊酸钠、苯巴比妥各自对反复热性惊厥的预防作用,并比较其之间的差异,为临床选择预防反复FC的药物提供参考。

〔收稿日期〕2009-09-24;〔修回日期〕2009-11-27
〔作者简介〕程敏,女,硕士,主治医师。
〔通信作者〕黄志,教授,主任医师。

1 材料与方法

1.1 筛选试验对象

随机选取健康的21日龄^[5]的清洁级雄性Wistar大鼠,体重为44~60 g,进行热水浴试验,水浴温度为45℃,在试验中5 min内发生惊厥的大鼠作为试验对象。

1.2 分组

随机将筛选合格的大鼠60只分为左乙拉西坦、丙戊酸钠、苯巴比妥及生理盐水对照组($n=15$)。各组均于(20±3)℃温度下饲养,自由进食饮水。最后各组动物存活数为13只,不足13只给予补足。

1.3 给药及模型制作

按照每日左乙拉西坦200 mg/kg、丙戊酸钠250 mg/kg、苯巴比妥30 mg/kg的剂量分别对实验各组大鼠逐日灌服含药溶液,生理盐水组按照每日生理盐水8 mL/kg的剂量逐日分2次灌服。各组幼鼠灌服5 d后,从第6天开始,每日灌药或生理盐水的同时,每两天对4组幼鼠使用热水浴法诱导FC 1次,水浴温度为45℃,共诱导10次,

1.4 观察指标

观察并记录大鼠在每次热水浴中发生惊厥的潜伏期、发作持续时间、惊厥严重程度及惊厥程度分级。惊厥程度分级^[5]:0级,无惊厥发作;Ⅰ级,点头、眨眼、颈动或湿狗样抖动;Ⅱ级,节律性点头;Ⅲ级,前肢阵挛抽搐;Ⅳ级,全身强直或阵挛;Ⅴ级,惊厥致跌倒,全身强直阵挛。

1.5 统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行统计分析。数值以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,重复测量资料方差分析比较各组之间差异,均值间两两比较作 t 检验;等级资料采用非参数的秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 热水浴诱导大鼠模型情况

在诱导大鼠反复FC的过程中,先后共有左乙拉西坦组3只,丙戊酸钠组2只,苯巴比妥组5只,生理盐水组4只大鼠因过度惊厥或其他原因发生死亡,各组大鼠惊厥时的肛温均大于42℃。

2.2 用药前后动物惊厥耐受情况比较

本研究发现,在筛选分组时,各组惊厥潜伏期之间差异无统计学意义。用药后生理盐水组潜伏期最短,苯巴比妥组最长。生理盐水组与3个实验组分别比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。而左乙拉西坦组与苯巴比妥组、丙戊酸钠组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。各组惊厥持续时间在筛选时无差异,用药后生理盐水组惊厥持续时间最长,苯巴比妥组最短。生理盐水组惊厥持续时间明显长于其余3组($P<0.01$)。同时左乙拉西坦组与苯巴比妥组之间比较差异有统计学意义($q=3.54, P<0.01$),左乙拉西坦组与丙戊酸钠组之间比较差异无统计学意义($q=1.12, P>0.05$)。见表1。

表1 用药前后大鼠发生FC的潜伏期及惊厥持续时间的比较 ($\bar{x} \pm s, s$)

组别	鼠数	潜伏期		惊厥持续时间	
		筛选时	用药后	筛选时	用药后
生理盐水组	13	231.3±34.6	318.6±70.3	131.3±35.0	115.6±65.9
左乙拉西坦组	13	231.3±34.6	318.6±70.3 ^a	131.3±35.0	115.6±65.9 ^a
丙戊酸钠组	13	220.7±34.8	306.6±70.2 ^a	27.9±42.4	107.0±58.7 ^a
苯巴比妥组	13	231.9±18.5	328.0±62.1 ^a	130.2±29.2	90.1±49.1 ^{a,b}
F 值		0.76	17.79	0.27	16.36
P 值		>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

a:与生理盐水组比较, $P<0.01$; b:与左乙拉西坦组比较, $P<0.01$

在筛选分组时,各组之间惊厥严重程度差异无统计学意义,用药后生理盐水组惊厥严重程度分级最高,与左乙拉西坦、丙戊酸钠、苯巴比妥3组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。3个药物干预组之间比较,苯巴比妥组惊厥严重程度分级最低,与左乙拉西坦组及丙戊酸钠组之间差异有统计学意义

($P<0.05$),而左乙拉西坦组与丙戊酸钠组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

虽然首次FC发作后是否需要预防性用药

尚有争议,但多数学者认为如果患儿呈复杂性或频繁复发性FC则必须进行跟踪随访和预防性用药。有研究表明首次惊厥发生和开始预防之间的间隔长短是影响预防FC效果的关键因素^[2]。预防用药包括短程间歇用药和长程连续用药两种方法,临床上常用的长期预防热性惊厥的经典药物为丙戊酸钠和苯巴比妥,新型抗癫痫药物为托吡酯^[3]。

本研究选用左乙拉西坦每日200 mg/kg(相当于儿童约每日30 mg/kg)、丙戊酸钠每日250 mg/kg(相当于儿童约每日40 mg/kg)、苯巴比妥每日30 mg/kg(相当于儿童约每日4.5 mg/kg)、进行对比研究,以观察药物对动物反复FC的预防作用。结果显示,3种抗癫痫药物对反复FC均有预防作用。其中苯巴比妥组的惊厥持续时间最短,程度最轻;左乙拉西坦组和丙戊酸钠组差异无统计学意义。因此,本研究认为,苯巴比妥预防FC的疗效最佳,但左乙拉西坦与丙戊酸钠也同样有较好的效果。

左乙拉西坦是一种乙酰胺吡咯烷类化合物,具备了较好的抗癫痫药物的所有代谢动力学特性^[6]。口服吸收完全,>95%;生物利用度高,接近100%;达峰时间短,只有0.6~1.3 h,每日两次给药48 h可达稳态浓度;血浆蛋白结合率低,小于10%;动物实验显示该药能迅速穿透血脑屏障分布于海马和前脑皮质细胞外液中^[7]。左乙拉西坦口服剂量在500~5 000 mg之间呈线性的药动学曲线,无需血药浓度监测,66%以原型从肾脏排泄,27%代谢为无活性成分。其代谢不依赖肝脏细胞色素P450酶系统,无肝酶及自身诱导作用,对肝功能无明显损害作用,且轻到中度肝功能损害的病人无需调整剂量^[8],与其他药物之间相互作用极少,其代谢不受其他抗癫痫药物的影响。而左乙拉西坦与传统的抗癫痫药物作用机制不同,对电压门控型钠离子和低电压激活T型钙离子通道无影响^[9],对GABAA、苯二氮卓以及N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)、海人酸(KA)以及其他谷氨酸类受体介导的兴奋性氨基酸也无明显的干预作用^[10],其主要作用机制是与脑内突触囊泡SV蛋白亚基SV2A在脑内有很高的亲和力,而且与抑制癫痫放电密切相关^[11],并抑制海马CA1区锥体神经元高电压激活的N-型钙通道^[12-13]。

本研究显示,左乙拉西坦与传统的预防FC复发的药物丙戊酸钠、苯巴比妥一样具有良好的预防动物FC的作用,同时具有较好的药代动力学特点及较小的副作用,并具有与传统抗癫痫药不同的作用机制,有较强的临床实用价值,值得我们进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] 常杏芝,秦炯,吴希如. 幼年大鼠反复热性惊厥脑损伤的研究[J]. 中国当代儿科杂志,2002,4(6):439-442.
- [2] 黄志,李娟. 三种抗癫痫药物预防动物热性惊厥的比较研究[J]. 华南国防医学杂志,2006,20(2):12-14.
- [3] 黄志,蔡方成,张小萍. 托吡酯预防FC的临床及实验研究[J]. 第三军医大学学报,2004,26(2):155-158.
- [4] 程敏,黄志,李思秀. 左乙拉西坦预防动物热性惊厥的试验研究[J]. 儿科学杂志,2009,15(4):16-18.
- [5] Jiang W, Duong TM, Lanerolle NC. The neuropathology of hyperthermic seizures in the rats[J]. *Epilepsia*, 1999, 40(1):5-19.
- [6] Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics [J]. *Pharmacol Ther*, 2000, 85(2):77-85.
- [7] Tong X, Patsalos PN. A microdialysis study of the novel antiepileptic drug levetiracetam: extracellular pharmacokinetics and effect on taurine in rat brain [J]. *Br J Pharmacol*, 2001, 133(6):867-874.
- [8] Brockmöller J, Thomsen T, Wittstock M, Coupez R, Lochs H, Roots I. Pharmacokinetics of levetiracetam in patients with moderate to severe liver cirrhosis (Child-Pugh classes A, B and C): characterization by dynamic liver function tests [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 77(6):529-541.
- [9] Zona C, Niespodziany I, Marchetti C, Klitgaard H, Bernardi G, Margineanu DG. Levetiracetam does not modulate neuronal voltage-gated Na⁺ and T-type Ca²⁺ currents [J]. *Seizure*, 2001, 10(4):279-286.
- [10] Klitgaard H. Levetiracetam: the preclinical profile of a new class of antiepileptic drugs? [J]. *Epilepsia*, 2001, 42 (Suppl 4):13-18.
- [11] Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(26):9861-9866.
- [12] Niespodziany I, Klitgaard H, Margineanu DG. Levetiracetam inhibits the high-voltage-activated Ca²⁺ current in pyramidal neurons of rat hippocampal slices [J]. *Neurosci Lett*, 2001, 306 (1-2):5-8.
- [13] Nagarkatti N, Deshpande LS, DeLorenzo RJ. Levetiracetam inhibits both ryanodine and IP3 receptor activated calcium induced calcium release in hippocampal neurons in culture [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 436(3):289-293.

(本文编辑:黄 榕)