

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.23.021

左乙拉西坦联合奥卡西平治疗对儿童局灶性癫痫 神经损伤及认知功能的影响

秦婉玉, 张 琦

铜川市人民医院儿科, 陕西铜川 727000

摘要:目的 分析左乙拉西坦联合奥卡西平治疗对儿童局灶性癫痫神经损伤及认知功能的治疗效果。方法 选取 2019 年 6 月至 2021 年 6 月该院收治的 100 例局灶性癫痫患儿为研究对象, 将其分为对照组及观察组, 每组 50 例。对照组采用奥卡西平治疗, 观察组采用左乙拉西坦联合奥卡西平治疗。比较两组临床疗效, 脑电图 α 、 β 、 δ 、 θ 频段功率, 神经损伤指标[血清中枢神经特异性蛋白(S-100 β)、髓鞘碱性蛋白(MBP)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)]水平, 以及认知功能言语智商(VIQ)、操作智商(PIQ)、总智商(FIQ)评分。结果 治疗后, 观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。治疗前, 两组脑电图 α 、 β 、 δ 、 θ 频段功率, 神经损伤指标 S-100 β 、MBP、GFAP、HMGB1 水平, 以及认知功能 VIQ、PIQ、FIQ 评分比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组脑电图各频段功率、认知功能各项评分较治疗前均升高($P < 0.05$), 且观察组均高于对照组($P < 0.05$); 神经损伤指标水平较治疗前均降低($P < 0.05$), 且观察组低于对照组($P < 0.05$)。结论 左乙拉西坦联合奥卡西平治疗儿童局灶性癫痫效果更佳, 能提高患儿的脑电图各频段功率, 减轻神经损伤, 改善认知功能, 值得临床应用。

关键词: 儿童局灶性癫痫; 左乙拉西坦; 奥卡西平; 脑电图; 神经损伤; 认知功能

中图分类号: R748

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)23-3246-04

Effect of levetiracetam combined with oxcarbazepine on neurological injury and cognitive function of focal epilepsy in children

QIN Wanyu, ZHANG Qi

Department of Pediatrics, People's Hospital of Tongchuan, Tongchuan, Shaanxi 727000, China

Abstract: **Objective** To analyze the therapeutic effect of levetiracetam combined with oxcarbazepine on neurological injury and cognitive function of focal epilepsy in children. **Methods** A total of 100 children with focal epilepsy treated admitted to this hospital from June 2019 to June 2021 were selected as the research objects. They were randomly divided into the control group and the observation group according to the odd-even number method of admission number, with 50 cases in each group. The control group was treated with oxcarbazepine, and the observation group was treated with levetiracetam combined oxcarbazepine. The clinical efficacy, electroencephalogram α , β , δ and θ frequency band power, neurological injury indicators [serum S-100 β , myelin basic protein (MBP), glial fibrillary acidic protein (GFAP), high mobility group B1 (HMGB1)] levels and cognitive function (VIQ, PIQ and FIQ) scores were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in the difference of electroencephalogram α , β , δ and θ frequency band power, neurological injury indicators levels of S-100 β , MBP, GFAP, HMGB1, as well as cognitive function (VIQ, PIQ and FIQ) scores ($P > 0.05$). After treatment, the power of each frequency band of electroencephalogram and the scores of cognitive function of the two groups were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of neurological injury indicators were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Levetiracetam combined with oxcarbazepine is more effective in the treatment of focal epilepsy in children. It could improve the power of each frequency band of electroencephalogram, reduce nerve damage and improve cognitive function, which is worthy of clinical application.

Key words: focal epilepsy in children; levetiracetam; oxcarbazepine; electroencephalogram; neurological injury; cognitive function

癫痫是临床神经内科中一种常见慢性疾病,多见于儿童群体,主要因为脑神经元的过度放电导致中枢神经系统失常,会对患儿认知功能、生长发育带来巨大影响^[1]。局灶性发作是儿童癫痫的常见类型,主要是颅内局部病灶引起大脑放电异常而导致部分性发作症状的癫痫,其可反复发作,若未能及时有效控制,可能导致持续性癫痫症状,从而引发脑损伤,严重损伤患儿神经及认知功能^[2]。因此临床需积极给予局灶性癫痫患儿治疗来减轻神经损伤,其中奥卡西平是目前广泛应用的抗癫痫药物之一,可阻止病灶放电的散布,适用于局限性及全身性癫痫发作的临床治疗,但仍有部分患儿经单药治疗效果不佳,发展成为难治性癫痫,增加临床治疗难度^[3-4]。故近年来多考虑应用合适且安全的抗癫痫药物联合治疗,而左乙拉西坦是一种新型抗癫痫药物,其见效迅速,长期耐受性和安全性较好,与其他药物联用可产生协同作用,提高治疗效果^[5]。但关于乙拉西坦联合奥卡西平方案治疗儿童局灶性癫痫的循证医学证据较为局限,临床还需进一步佐证。基于此,本研究从患儿治疗前后脑电图、神经损伤指标及认知功能等方面的变化分析该方案的应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2019 年 6 月至 2021 年 6 月本院收治的 100 例局灶性癫痫患儿作为研究对象。纳入标准:(1)诊断符合《小儿神经系统疾病基础与临床》^[6]中的局灶性癫痫标准,且经临床症状分析、实验室及 MRI、脑电图等辅助检查证实为局灶性癫痫;(2)每月发病频率≥3 次;(3)年龄≤12 岁;(4)首次入院治疗,可耐受药物;(5)近期无其他抗癫痫药物治疗史;(6)近 1 个月无糖皮质激素、免疫药物等治疗史。排除标准:(1)颅脑外伤或占位性病变等引起的癫痫患儿;(2)合并脑出血、脑膜炎等脑部疾病患儿;(3)合并心肺疾病或肝肾功能不全患儿;(4)先天性智力障碍或发育不全患儿;(5)合并精神疾病或神经系统疾病患儿;(6)对本研究药物过敏患儿。将入选的 100 例患儿分为对照组和观察组,每组 50 例。对照组男 26 例,女 24 例;年龄 3~12 岁,平均(5.19±2.08)岁;癫痫类型:单纯性 35 例,复杂性 15 例;病程 1~9 个月,平均(5.25±1.35)个月;发作频率 5~15 次/月,平均(13.58±2.36)次/月。观察组男 27 例,女 23 例;年龄 3~12 岁,平均(5.50±2.11)岁;癫痫类型:单纯性 37 例,复杂性 13 例;病程 1~8 个月,平均(5.03±1.42)个月;发作频率 5~17 次/月,平均(13.82±2.17)次/月。两组性别、年龄、癫痫类型、病程、发作频率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会批准,且患儿家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 对照组给予奥卡西平片(武汉人福药业有限责任公司;国药准字 H20040192;规格:

0.3 g)口服治疗,首次用药剂量为 5 mg/kg,2 次/天,再根据病情及耐受度调整剂量,原则上每周增加 5 mg/(kg·d),最大剂量为 48 mg/(kg·d)。观察组采用奥卡西平片联合左乙拉西坦片治疗,其中奥卡西平片用药方法和剂量调整同对照组一致;左乙拉西坦片(UCB Pharma S. A., 国药准字 H20110409,规格:0.25 g)口服治疗,首次用药剂量为 3~5 mg/kg,2 次/天,之后根据病情及耐受情况每 2 周增加剂量,控制在 5 mg/(kg·d),最大剂量为 30 mg/(kg·d)。两组患儿均于治疗 6 个月后评定疗效。

1.2.2 脑电图检查 治疗前后采用日本光电公司 9100/9200 型脑电图记录仪检测患儿脑电图各频段功率,主要包括 α 、 β 、 δ 、 θ 频段功率变化。

1.2.3 神经损伤指标检测 治疗前后采集患儿静脉血 4 mL,离心后取上层血清,低温保存待检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)及相应试剂盒检测血清中枢神经特异性蛋白(S-100 β)、髓鞘碱性蛋白(MBP)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平。试剂盒购自上海透景生命科技有限公司,检测仪器为日本东芝 TBA-40FR 型全自动生化分析仪。

1.2.4 认知功能评定 治疗前后采用韦氏儿童智力测试量表^[8]评估患儿认知功能,包含言语智商(VIQ,赋分 159 分)、操作智商(PIQ,赋分 159 分)和总智商(FIQ,赋分 171 分),评分越高,表明认知功能越好。

1.2.5 疗效评定 疗效根据癫痫症状及发作频率改善情况评价^[7]。完全控制:患儿癫痫症状完全消失,发作频率减少 100%;显效:癫痫症状基本消失,发作频率减少幅度>80%;有效:癫痫症状改善,发作频率减少幅度在 50%~80%;无效:癫痫症状无变化或加重,发作频率减少幅度不足 50%。总有效率=(完全控制例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验或配对 t 检验;计数资料以例数、率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床总有效率对比 经治疗,观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.332, P=0.037$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较						
组别	<i>n</i>	完全控制 (<i>n</i>)	显效 (<i>n</i>)	有效 (<i>n</i>)	无效 (<i>n</i>)	总有效 [<i>n</i> (%)]
观察组	50	17	18	12	3	47(94.00)
对照组	50	10	20	10	10	40(80.00)

2.2 两组脑电图各频段功率对比 治疗前,两组脑电图 α 、 β 、 δ 、 θ 频段功率比较差异均无统计学意义

($P>0.05$);治疗后,两组各脑电图各频段功率较治疗前均升高,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组神经损伤指标水平对比 治疗前,两组神经损伤指标 S-100 β 、MBP、GFAP、HMGB1 水平,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组各神经损伤指标水平较治疗前均降低,差异有统计学意义($P<$

0.05),且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组认知功能对比 治疗前,两组认知功能 VIQ、PIQ、FIQ 评分,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组认知功能各项评分较治疗前均升高,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 2 两组脑电图各频段功率比较($\bar{x}\pm s$, Hz)

组别	n	α		β		δ		θ	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	22.53 $\pm$ 1.26	29.12 $\pm$ 1.33 ^{ab}	7.68 $\pm$ 0.28	8.22 $\pm$ 0.18 ^{ab}	12.22 $\pm$ 1.05	16.93 $\pm$ 1.48 ^{ab}	15.21 $\pm$ 1.40	20.35 $\pm$ 1.70 ^{ab}
对照组	50	23.19 $\pm$ 1.22	25.73 $\pm$ 1.17 ^b	7.70 $\pm$ 0.25	7.97 $\pm$ 0.15 ^b	12.19 $\pm$ 1.07	14.25 $\pm$ 1.32 ^b	15.05 $\pm$ 1.32	17.53 $\pm$ 1.52 ^b

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与同组治疗前比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 两组神经损伤指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	S-100 β (μ g/L)		MBP(μ g/L)		GFAP(ng/L)		HMGB1(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	0.90 $\pm$ 0.13	0.46 $\pm$ 0.05 ^{ab}	12.08 $\pm$ 1.72	6.37 $\pm$ 1.15 ^{ab}	3.62 $\pm$ 1.030	1.70 $\pm$ 0.20 ^{ab}	8.75 $\pm$ 1.30	4.71 $\pm$ 1.10 ^{ab}
对照组	50	0.89 $\pm$ 0.10	0.67 $\pm$ 0.07 ^b	11.97 $\pm$ 1.65	9.12 $\pm$ 1.08 ^b	3.69 $\pm$ 1.06	2.42 $\pm$ 0.33 ^b	8.68 $\pm$ 1.38	6.04 $\pm$ 1.15 ^b

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与同组治疗前比较,^b $P<0.05$ 。

表 4 两组认知功能比较($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	n	VIQ 评分		PIQ 评分		FIQ 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	95.14 $\pm$ 10.12	115.36 $\pm$ 11.55 ^{ab}	92.78 $\pm$ 9.82	111.36 $\pm$ 10.95 ^{ab}	96.58 $\pm$ 9.70	117.72 $\pm$ 11.05 ^{ab}
对照组	50	94.52 $\pm$ 10.03	103.53 $\pm$ 11.06 ^b	92.56 $\pm$ 9.75	105.72 $\pm$ 10.58 ^b	95.17 $\pm$ 9.53	107.69 $\pm$ 10.24 ^b

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与同组治疗前比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨 论

癫痫多发于儿童群体,以局灶性癫痫最为常见,主要因大脑皮质局部病灶引起脑神经元阵发性或高度同步化异常放电所致,具有长期反复发作的特点,会给患儿脑神经元带来巨大损伤,影响其认知功能及生长发育^[9-10]。目前,通过长期口服抗癫痫药物来抑制癫痫发作是主要治疗方式,其中奥卡西平是临床广泛应用的抗癫痫药物,但有研究显示,仅服用奥卡西平治疗仍有部分患儿的癫痫控制效果不理想,需要联合其他药物来提高疗效^[11]。左乙拉西坦为新型抗癫痫药,其见效快,适合辅助其他药物共同治疗癫痫患儿,可取得较好成效^[12]。

研究表明,癫痫发作时因为患儿脑部在短时间内发出了超常的电信号,造成神经系统紊乱及大脑功能失调,即表现为脑电图及神经相关细胞因子水平分泌异常,长期如此会损伤大脑功能,导致患儿认知功能异常^[13-14]。其中脑电图各频段功率主要反映脑电图频率变化,可用于了解脑电活动的动态变化^[15]。神经相关细胞因子中 S-100 β 主要存在于神经元树突及胶质细胞中,当神经元或胶质细胞受损时其水平会明显

升高^[16];MBP 是中枢神经系统合成的一种蛋白,可作为判断中枢神经破坏程度的指标^[17];GFAP 存在于星形胶质细胞中,具有调节众多中枢神经系统生理与病理活动的作用,其水平升高会造成钾离子调节功能的紊乱,致使神经元异常兴奋,加重癫痫症状;HMGB1 是由神经胶质细胞分泌,神经元损伤时其水平升高会加剧脑损伤,影响患儿认知功能^[18]。在本研究中,患儿在经奥卡西平联合左乙拉西坦治疗后,观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。观察组脑电图各频段功率(α 、 β 、 δ 、 θ 频段功率)、神经损伤指标(S-100 β 、MBP、GFAP、HMGB1)水平及认知功能(VIQ、PIQ、FIQ)评分改善效果均明显优于对照组($P<0.05$),提示该联合用药方案对改善局灶性癫痫患儿脑电图、神经损伤及认知功能有明显作用。奥卡西平是治疗癫痫的常用神经性药物,其主要抗癫痫成分为 10-单羟基衍化物,在体内的代谢物羟基衍生物具有抗惊活性,可阻断脑细胞的电压及神经介质依赖性钠离子通道,促进钾离子电导增加,从而改变神经元兴奋性介质的活性,来抑制病灶神经元异常放电,稳定神经元放电状态,发挥治疗局灶性癫痫发作的作用^[19-20]。但单一使

用奥卡西平对患儿神经元的异常放电抑制效果不理想,容易导致复发,不利于认知功能改善;而在此基础上联用的左乙拉西坦是一种吡咯烷酮衍生物,属于新型抗癫痫药物,其主要作用靶点为中枢神经囊泡 SV 蛋白亚基,可与其选择性结合,参与神经元突触囊泡的聚合和胞吐作用,以此实现抑制神经递质释放、阻断神经元异常放电的传导途径^[14,21],故可减少痫性放电,改善脑电活动。同时左乙拉西坦还可作用于大脑皮层 γ 氨基丁酸(GABA)受体,通过抑制经高压激活的海马脑片 N 型钙离子通道来降低 GABA 受体表达,来减少大脑皮层异常放电现象,进一步减轻癫痫样突发放电对患儿神经功能的损伤^[22]。两种药物联合使用可起到增效作用,能最大限度抑制神经元异常放电,且左乙拉西坦的使用不会影响受体功能,对正常神经元兴奋性无影响,可更有效保护神经细胞,改善神经相关细胞因子水平,增强认知功能改善效果^[23]。

综上所述,左乙拉西坦联合奥卡西平治疗患儿局灶性癫痫,可提高疗效,改善患儿脑电图情况,减轻神经损伤程度,促进认知功能恢复。

参考文献

- [1] 穆青青,丁传刚. 儿童癫痫的诊治进展[J]. 医学综述, 2020,26(15):3012-3016.
- [2] 刘松江,宋赣军,刘衡. 局灶性癫痫儿童/青少年患者脑结构-功能连接耦合特征[J]. 中国医学影像技术, 2021,37(11):1645-1649.
- [3] 顾倩. 奥卡西平联合左乙拉西坦治疗癫痫的临床疗效及其安全性[J]. 山西医药杂志, 2021,50(24):3390-3392.
- [4] 满丽娜,王坤,栾馥. 左乙拉西坦联合奥卡西平治疗小儿癫痫的效果、不良反应及脑电图改善情况[J]. 实用临床医药杂志, 2017,21(1):174-175.
- [5] 赵斯钰,刘亮. 左乙拉西坦联合奥卡西平治疗儿童局灶性癫痫的临床效果和安全性[J]. 临床医学研究与实践, 2021,6(20):89-91.
- [6] 吴希如,林庆. 小儿神经系统疾病基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000:403-423.
- [7] 黄国玲,陈红兵. 奥卡西平+左乙拉西坦方案在小儿癫痫临床治疗中的可靠性[J]. 医学理论与实践, 2020,33(7): 1144-1145.
- [8] 戴晓阳,龚耀先,郑立新,等. 中国-韦氏幼儿智力量表(C-WYCSI)结构效度的研究[J]. 心理科学通讯, 1989(6): 32-36.
- [9] 罗为礼,林志加,陈少川,等. 左乙拉西坦片联合奥卡西平片对癫痫患者的临床效果及患者认知功能的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021,29(S1):21-24.
- [10] 徐哲. 奥卡西平联合左乙拉西坦治疗部分性癫痫患者的临床疗效[J]. 中国药物经济学, 2020,15(10):112-114.
- [11] 邱燕霞. 奥卡西平联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫的效果及不良反应观察[J]. 中外医学研究, 2020,18(28):9-11.
- [12] 覃州莲,李国伟,黄殷. 奥卡西平联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效及安全性分析[J]. 中国药物经济学, 2019, 14(5):123-125.
- [13] 张小军,徐建芳. 左乙拉西坦递增疗法对局灶性癫痫患儿脑神经递质及睡眠结构的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2021,18(2):156-159.
- [14] 王明光,吴海侠,姚丹,等. 左乙拉西坦与奥卡西平联合治疗小儿癫痫临床疗效及对患儿免疫功能、脑电图以及认知功能的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2019,27(12):783-787.
- [15] 杨爱云. 左乙拉西坦联合奥卡西平治疗小儿癫痫的效果、不良反应及脑电图改善情况研究[J]. 临床研究, 2020,28(12):66-67.
- [16] 周莎莎,龙治华,王载忠. 奥卡西平联合左乙拉西坦治疗对癫痫患儿脑电图及血清 S-100 β 蛋白、胶质纤维酸性蛋白水平的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018,33(14):1099-1101.
- [17] 谭向红,宋志彬,王琿,等. 左乙拉西坦辅助治疗对难治性癫痫部分性发作患者血清神经细胞因子、凋亡分子的影响[J]. 海南医学院学报, 2017,23(11):1575-1578.
- [18] 宋玉成,赵香莲. 癫痫患者血清 GFAP 水平变化及其与认知功能的关系[J]. 山东医药, 2015,55(45):91-92.
- [19] 刘松江,宋赣军,刘衡. 局灶性癫痫儿童/青少年患者脑结构-功能连接耦合特征[J]. 中国医学影像技术, 2021,37(11):1645-1649.
- [20] 李惟滔,陶玉瑛,廖明昊,等. 奥卡西平在癫痫儿童患者中的群体药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(13):1709-1713.
- [21] 郑小凤. 左乙拉西坦治疗癫痫发作临床疗效及对患儿认知功能的影响[J]. 陕西医学杂志, 2020,49(10):1329-1331.
- [22] 杜雅坤,陈芳,王磊,等. 左乙拉西坦对部分性癫痫患儿脑电图和认知功能的影响研究[J]. 中国全科医学, 2019,22(14):1689-1695.
- [23] 王玉梅. 奥卡西平与左乙拉西坦联合治疗对局灶性癫痫患儿神经损伤及认知功能改善的影响[J]. 医药论坛杂志, 2022,43(1):56-59.

(收稿日期:2022-03-23 修回日期:2022-09-15)