

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.08.019

❖ 临床研究 ❖

# 左乙拉西坦联合奥卡西平治疗癫痫患儿疗效及其对脑损伤指标的影响

张冬艳, 李彤, 张丽娜, 王雪勤, 王建忠, 李学超, 张芳  
(秦皇岛市妇幼保健院儿二科, 河北 秦皇岛 066000)

**【摘要】目的:** 探讨左乙拉西坦(LEV)联合奥卡西平(OXC)治疗癫痫的疗效。**方法:** 根据治疗手段不同将 113 例癫痫患儿分为联合组( $n=56$ )和单药组( $n=57$ )。联合组行 LEV 联合 OXC 治疗;单药组给予 OXC 治疗。比较两组患儿临床疗效、癫痫发作情况、脑损伤水平 [改良振幅整合脑电图(aEEG)、中枢神经特异蛋白 S100 $\beta$ (S-100 $\beta$ )、神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)]、认知功能 [韦氏儿童智力测试表(WISC-CR)]、炎症因子水平和并发症发生情况。**结果:** 治疗 6 个月后,联合组患儿临床疗效高于单药组( $P<0.05$ );两组患儿发作次数、持续时间、改良 aEEG 评分、S-100 $\beta$ 、GFAP 水平、炎症因子水平均降低( $P<0.05$ ),且联合组低于单药组( $P<0.05$ );两组患儿 WISC-CR 评分均升高( $P<0.05$ ),且联合组高于单药组( $P<0.05$ );两组并发症总发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:** LEX 联合 OXC 治疗癫痫患儿可显著改善脑组织损伤,促进认知功能恢复,治疗效果良好且安全性较高。

**【关键词】** 癫痫;左乙拉西坦;奥卡西平;改良振幅整合脑电图评分;认知功能

**【中图分类号】** R742.1 **【文献标志码】** A

## Efficacy of levetiracetam combined with oxcarbazepine on children with epilepsy and its influence on brain injury degree

ZHANG Dong-yan, LI Tong, ZHANG Li-na, WANG Xue-qin, WANG Jian-zhong, LI Xue-chao, ZHANG Fang  
(Department of Pediatrics II, Maternal and Child Care Center of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, Hebei, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the therapeutic effect of levetiracetam (LEV) combined with oxcarbazepine (OXC) on epilepsy in children. **Methods:** 113 children with epilepsy were selected as the research subjects. They were divided into combined group ( $n=56$ ) and single drug group ( $n=57$ ) according to different treatment methods. The combined group was treated with LEV and OXC, and the single drug group was treated with OXC. The clinical efficacy, epilepsy attack, brain injury [amplitude-integrated electroencephalogram (aEEG), S-100 beta protein (S-100 $\beta$ ), glial fibrillary acidic protein (GFAP)], cognitive function [Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-CR)], inflammatory factors and complications were compared between the two groups. **Results:** After 6 months of treatment, the clinical efficacy of children in combined group was higher ( $P<0.05$ ). The attack frequency, duration, modified aEEG score, S-100 $\beta$ , GFAP and inflammatory factors in both groups of children were decreased ( $P<0.05$ ), and the above indicators were lower in combined group ( $P<0.05$ ). The WISC-CR scores were increased in both groups of children ( $P<0.05$ ), and the combined group had higher WISC-CR scores ( $P<0.05$ ). There were no statistical differences in the incidence rates of complications between groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** LEX combined with OXC treatment in children with epilepsy significantly improves brain tissue damage and contributes to the recovery of cognitive function in children with epilepsy, with a good therapeutic effect and high safety.

**【Key words】** Epilepsy; Levetiracetam; Oxcarbazepine; Modified amplitude integrated electroencephalogram score; Cognitive function

癫痫是一种神经系统慢性疾病,患病率 0.5%~1%,终生发病率高达 5%,诱因较多,临床上呈现多种癫痫类型和综合征<sup>[1]</sup>,与年龄存在明显相关性,在儿童中发病率较高,长时间癫痫发作可能会增加认知和运动功能障碍等神经后遗症风险<sup>[2]</sup>。临床治疗以药物为主<sup>[3]</sup>,奥卡西平(oxcarbazepine,

OXC)隶属于卡马西平的酮类似物,是成人和儿童癫痫的首选药物,但 OXC 有较高的耐受性,单独使用疗效受限<sup>[4]</sup>。左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)常用作局灶性和全面性癫痫的一线治疗药物,可通过囊泡蛋白 2A 调节神经传递<sup>[5]</sup>。但 OXC 与 LEV 联合治疗癫痫鲜有报道,因此,本研究拟探讨 OXC 联合

LEX 对癫痫患儿的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 7 月至 2023 年 7 月秦皇岛市妇幼保健院收治的 113 例癫痫患儿为研究对象,按照治疗方式不同分为联合组( $n=56$ )和单药组( $n=57$ )。

纳入标准:(1)脑电确诊为癫痫发作<sup>[6]</sup>;(2)年龄 4~12 岁;(3)患儿家属签署自愿参与书。排除标准:(1)对治疗药物过敏;(2)伴有其他神经系统疾病;(3)伴发严重脑外伤;(4)合并家族性精神疾病史;(5)合并颅内占位性病变。本研究已获医学伦理学会批准。两组患儿一般资料无统计学差异( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较 [ $\bar{x}\pm s, n(\%)$ ]

组别	性别		年龄(岁)	平均病程(月)	疾病类型		
	男	女			知觉受损局灶性发作	知觉保留局灶性发作	双侧强直阵挛性发作
联合组( $n=56$ )	32(57.14)	24(42.86)	6.83 $\pm$ 1.24	10.83 $\pm$ 2.10	18(32.14)	24(42.86)	14(25.00)
单药组( $n=57$ )	30(52.63)	27(47.37)	6.97 $\pm$ 1.35	10.40 $\pm$ 1.98	14(24.56)	19(33.33)	24(42.11)
$\chi^2/t$ 值	0.232		0.574	1.120	0.800	1.087	3.703
$P$ 值	0.630		0.567	0.265	0.371	0.297	0.054

### 1.2 方法

单药组患儿给予奥卡西平片治疗,初始剂量为 8 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>,分两次口服,根据病情变化、耐受情况,每周加量 10 mg/kg,直至达到最小有效剂量则停止加量,剂量最多不超过 60 mg/kg。

联合组患儿在单药组的基础上联用左乙拉西坦片,左乙拉西坦片初始剂量为 20 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>,随后控制最大剂量 60 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>,两组均持续治疗 6 个月。

### 1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 显效:发作次数减少 75~90%;有效:发作频率降低 74~50%;无效:未达到上述标准;显效率与有效率之和为总有效率<sup>[7]</sup>。

1.3.2 癫痫发作情况 记录患儿治疗前后发作次数及持续时间。

1.3.3 脑损伤水平 于治疗前后,使用 Neurone 脑电测量系统评估患儿改良振幅整合脑电图(amplitude-integrated electroencephalogram, aEEG)评分,总分 12 分,得分越高脑损伤越严重,并通过电化学发光全自动免疫分析系统检测患儿中枢神经特异蛋白 S100 $\beta$ (S-100 beta protein, S-100 $\beta$ )、神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)水平。

1.3.4 认知功能 使用韦氏儿童智力测试表(Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC-CR)<sup>[8]</sup>评估治疗前和治疗 6 个月认知功能,分为语言智商(verbal intelligence quotient, VIQ)和操作智商(performance in-telligence quotient, PIQ)两部分,VIQ 得分 0~159 分,PIQ 得分 0~159 分,分数越高表明认知功能越好。

1.3.5 炎症因子 于治疗前后,使用酶联免疫吸附法检测患儿 B 细胞活化因子(B cell activating factor, BAFF)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)、白细胞介素 6(Interleukin-6, IL-6)水平。

1.3.6 并发症发生情况 记录治疗期间两组患儿头晕、恶心、呕吐、腹痛腹泻、便秘等并发症发生情况,计算并发症发生率。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行数据统计分析。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较行独立样本  $t$  检验,组内比较行配对样本  $t$  检验;计数资料以 [ $n(\%)$ ] 表示,组间比较行独立样本  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

联合组患儿总有效率高于单药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患儿临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

组别	显效	有效	无效	总有效
联合组( $n=56$ )	29(51.79)	22(39.29)	5(8.93)	51(91.07)
单药组( $n=57$ )	19(33.33)	24(42.11)	14(24.56)	43(75.44)
$\chi^2$ 值				4.936
$P$ 值				0.026

### 2.2 两组癫痫发作情况比较

治疗前,两组患儿癫痫发作情况差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患儿癫痫发作次数和持续时间均降低( $P<0.05$ ),且联合组低于单药

组( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.3 两组脑损伤水平比较

治疗前,两组患儿脑损伤指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗6个月后,两组患儿改良aEEG评分、S-100 $\beta$ 、GFAP水平均降低( $P < 0.05$ ),且联合组低于单药组( $P < 0.05$ )。见表4。

表3 两组患儿癫痫发作情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	发作次数(次/d)		持续时间(min/次)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组( $n=56$ )	1.95 $\pm$ 0.37	0.39 $\pm$ 0.06*	4.53 $\pm$ 0.83	1.83 $\pm$ 0.37*
单药组( $n=57$ )	2.03 $\pm$ 0.41	0.86 $\pm$ 0.14*	4.45 $\pm$ 0.79	2.61 $\pm$ 0.43*
$t$ 值	1.088	23.122	0.525	10.328
$P$ 值	0.279	<0.001	0.601	<0.001

\* $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

表4 两组患儿脑损伤水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	改良aEEG评分(分)		S-100 $\beta$ ( $\mu$ g/L)		GFAP(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组( $n=56$ )	9.34 $\pm$ 1.85	6.62 $\pm$ 1.05*	0.89 $\pm$ 0.17	0.60 $\pm$ 0.09*	4.33 $\pm$ 0.83	3.24 $\pm$ 0.65*
单药组( $n=57$ )	9.19 $\pm$ 1.80	7.76 $\pm$ 1.24*	0.87 $\pm$ 0.16	0.73 $\pm$ 0.14*	4.29 $\pm$ 0.80	3.86 $\pm$ 0.72*
$t$ 值	0.437	5.270	0.644	5.860	0.261	4.802
$P$ 值	0.663	<0.001	0.521	<0.001	0.795	<0.001

\* $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

### 2.4 两组认知功能比较

治疗前,两组患儿WISC-CR评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患儿WISC-CR评分均升高( $P < 0.05$ ),且联合组高于单药组( $P < 0.05$ )。见表5。

### 2.5 两组炎症因子比较

治疗前,两组患儿炎症指标水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患儿BAFF、TNF- $\alpha$ 、HMGB1、IL-6水平均降低( $P < 0.05$ ),且联合组低于

单药组( $P < 0.05$ )。见表6。

表5 两组患儿WISC-CR评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	VIQ		PIQ	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组( $n=56$ )	91.68 $\pm$ 14.52	102.80 $\pm$ 16.43*	94.16 $\pm$ 15.10	103.27 $\pm$ 16.62*
单药组( $n=57$ )	91.94 $\pm$ 14.81	95.08 $\pm$ 15.27*	93.82 $\pm$ 14.91	96.76 $\pm$ 14.29*
$t$ 值	0.094	2.588	0.120	2.234
$P$ 值	0.925	0.011	0.904	0.027

\* $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

表6 两组患儿炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	BAFF(ng/mL)		TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L)		HMGB1(ng/mL)		IL-6(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组( $n=56$ )	9.63 $\pm$ 1.79	5.11 $\pm$ 0.92*	54.27 $\pm$ 9.92	21.38 $\pm$ 3.86*	7.93 $\pm$ 1.37	3.24 $\pm$ 0.56*	9.68 $\pm$ 1.82	2.08 $\pm$ 0.35*
单药组( $n=57$ )	9.42 $\pm$ 1.58	6.82 $\pm$ 1.17*	52.84 $\pm$ 9.73	25.74 $\pm$ 4.16*	7.82 $\pm$ 1.28	4.70 $\pm$ 0.81*	9.40 $\pm$ 1.76	3.52 $\pm$ 0.46*
$t$ 值	0.661	8.626	0.774	5.773	0.441	11.126	0.831	18.703
$P$ 值	0.510	<0.001	0.441	<0.001	0.660	<0.001	0.408	<0.001

\* $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

### 2.6 两组并发症情况比较

两组患儿并发症总发生率无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表7。

表7 两组患儿并发症发生情况比较 [ $n$ (%) ]

组别	头晕	恶心	呕吐	腹痛腹泻	便秘	合计
联合组( $n=56$ )	1(1.79)	2(3.57)	1(1.79)	1(1.79)	2(3.57)	7(12.50)
单药组( $n=57$ )	0(0.00)	1(1.75)	1(1.75)	0(0.00)	1(1.75)	3(5.26)
$\chi^2$ 值	-	0.361	0.000	-	0.361	1.834
$P$ 值	0.496	0.548	0.990	0.496	0.548	0.176

“-”为Fisher确切概率法。

## 3 讨论

癫痫治疗周期长,易反复发作,除癫痫本身外,治疗不当诱发的继发性亦影响癫痫患儿的预后和生活质量,严重者甚至恶化心理障碍<sup>[9]</sup>。我国每年新增约60万癫痫患者,新型抗癫痫药物(anti-seizure medications,ASM)OXC和LEV为常用临床药物,可控制癫痫发作、改善症状<sup>[10]</sup>。

本研究显示,联合组患儿治疗后癫痫发作次数和持续时间均降低,且临床疗效的总有效率高于单药组,与郑诺等<sup>[11]</sup>研究结论基本一致。究其原因可能在于:OXC有助于钾离子电导,阻断脑细胞电压敏感的钠通道,抑制突触异常传递,抑制神经元的异

常放电。LEV 是乙酰吡咯烷化合物,有较高生物利用度,与突触囊泡蛋白 2A (synaptic vesicle glycoprotein 2A, SV2A) 相互作用,提升  $\gamma$  氨基丁酸 (gamma aminobutyric acid, GABA) 活性,调节脑内突触前神经递质释放,抑制神经元的异常放电。

癫痫发作期间,脑内神经元过度放电,若无法及时干预,会造成患儿脑细胞缺氧、脑组织损伤,诱发认知功能障碍<sup>[12]</sup>。S-100 $\beta$  在神经胶质细胞中高表达,与脑损伤程度呈正比。GFAP 与中枢神经系统的病理活动密切相关<sup>[13]</sup>。本研究显示,治疗后联合组患儿改良 aEEG 评分、S-100 $\beta$ 、GFAP 水平均低于单药组,说明联合组脑损伤程度较小,与李建波等<sup>[14]</sup>研究结果基本一致。LEV 可有效减少异常放电,减少脑电背景活动波动,对神经功能损害较小。本研究还发现 LEV 联合 OXC 治疗对认知功能的改善程度优于 OXC 单药。这可能是 OXC 促使神经出芽以及新突触生成,从而提高神经元处理信息的能力;LEV 调节神经递质的释放,提高患者的认知功能,联合治疗能够有效中止患儿癫痫持续状态,减少其对脑组织的器质性损伤,修复认知障碍。此外,癫痫发作通常伴随免疫炎症应答,炎症因子表达上调,神经元兴奋过度,细胞受损加剧。BAFF 是常见的炎症因子,与神经系统密切相关<sup>[15]</sup>。HMGB1 参与多种疾病的炎症过度反应,在癫痫发作中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。本研究显示,联合治疗相对于单纯 OXC 治疗,能更有效的控制患儿炎症因子水平,与金超等<sup>[17]</sup>研究结果一致,究其原因可能是左乙拉西坦可抑制炎性小体的活化。

综上,OXC 联合 LEV 治疗可提升癫痫患儿的治疗效果,改善脑损伤程度,有助于认知功能恢复。

#### 参考文献

[1] Marson A, Burnside G, Appleton R, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial [J]. *Lancet (London, England)*, 2021, 397 (10282): 1375 - 1386.

[2] Bättig L, Dünner C, Cserpan D, et al. Levetiracetam versus phenobarbital for neonatal seizures: a retrospective cohort study [J]. *Pediatric Neurology*, 2023, 138: 62 - 70.

[3] 孙慧静, 陈凌, 黎斌, 等. 丁苯酞胶囊联合丙戊酸钠治疗脑卒中后癫痫的疗效观察 [J]. *现代实用医学*, 2022, 34 (1): 61 - 62.

[4] Zhu H, Deng X, Feng L, et al. Efficacy comparison of oxcarbazepine and levetiracetam monotherapy among patients with newly diagnosed focal epilepsy in China: a multicenter, open-label, randomized study [J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2022, 28 (7): 1072 - 1080.

[5] Peter-Derex L, Philippeau F, Garnier P, et al. Safety and efficacy of prophylactic levetiracetam for prevention of epileptic seizures in the acute phase of intracerebral haemorrhage (PEACH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *The Lancet Neurology*, 2022, 21 (9): 781 - 791.

[6] Bosak M, Słowik A, Kacprzyk R, et al. Implementation of the new ILAE classification of epilepsies into clinical practice-A cohort study [J]. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 2019, 96: 28 - 32.

[7] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南-癫痫病分册 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 26 - 35.

[8] Zhou T, Guo J, Zhang J, et al. Sex-specific differences in cognitive abilities associated with childhood cadmium and manganese exposures in school-age children: a prospective cohort study [J]. *Biological Trace Element Research*, 2020, 193 (1): 89 - 99.

[9] Manral M, Dwivedi R, Gulati S, et al. Safety, efficacy, and tolerability of modified Atkins diet in persons with drug-resistant epilepsy: a randomized controlled trial [J]. *Neurology*, 2023, 100 (13): e1376 - e1385.

[10] 白艳敏, 杜开先, 陈豪, 等. Griffiths 精神发育评估量表中文版评估丙戊酸钠、奥卡西平及左乙拉西坦对癫痫患儿不同能区发育影响的研究 [J]. *中国全科医学*, 2023, 9 (23): 2918 - 2922.

[11] 郑诺, 刘晓鸣. 左乙拉西坦联合奥卡西平对儿童癫痫的疗效 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16 (5): 287 - 289.

[12] 丁博, 雷智贤, 朱乃云. 小儿病毒性脑炎继发癫痫患儿脑电图特点、临床特征及危险因素研究 [J]. *川北医学院学报*, 2023, 38 (8): 1030 - 1032, 1057.

[13] Eriksson H, Löwhagen Hendén P, Rentzos A, et al. Acute symptomatic seizures and epilepsy after mechanical thrombectomy [J]. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 2020, 104 (Pt B): 106520.

[14] 李建波, 杨玉峰, 刘聪, 等. 左乙拉西坦联合奥卡西平对颞叶癫痫患者认知和情绪的影响 [J]. *国际精神病学杂志*, 2023, 50 (1): 138 - 141.

[15] Han Y, Yang L, Liu X, et al. HMGB1/CXCL12-mediated immunity and Th17 cells might underlie highly suspected autoimmune epilepsy in elderly individuals [J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2020, 16: 1285 - 1293.

[16] Zhang S, Chen F, Zhai F, et al. Role of HMGB1/TLR4 and IL-1 $\beta$ /IL-1R1 signaling pathways in epilepsy [J]. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 904225.

[17] 金超, 董琰, 张双, 等. 药物联合方案治疗小儿癫痫临床疗效及其对高迁移率族蛋白-1、Toll 样受体 4 水平影响 [J]. *临床军医杂志*, 2022, 50 (6): 636 - 638, 641.

(收稿日期: 2024 - 01 - 29

修回日期: 2024 - 04 - 01)