

中图分类号: R969.4; R971⁺.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)23-0103-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.23.023



左乙拉西坦联合丙戊酸钠治疗老年局灶性癫痫临床观察*

程玲玲, 张林, 张萌[△]

(江苏省南京市中西医结合医院, 江苏 南京 210014)

摘要:目的 探讨左乙拉西坦联合丙戊酸钠治疗老年局灶性癫痫(FE)的临床疗效,以及对患者脑电图、神经、认知功能的影响。方法 选取医院2020年1月至2022年12月收治的老年FE患者110例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各55例。两组患者均口服丙戊酸钠缓释片,观察组患者加服左乙拉西坦片,均治疗6个月。结果 观察组治疗总有效率为83.64%,显著高于对照组的65.45%($P < 0.05$);治疗后,观察组癫痫发作频率、癫痫持续时间、脑电图 δ 和 θ 频段功率、血清神经元特异性烯醇化酶水平均显著低于对照组($P < 0.05$),简易精神状态量表(MMSE)评分、脑电图 α 和 β 频段功率、血清脑源性神经营养因子水平均显著高于对照组($P < 0.05$);观察组和对照组不良反应发生率相当(30.91%比23.64%, $P > 0.05$)。结论 左乙拉西坦联合丙戊酸钠治疗老年FE的临床疗效良好,能有效控制患者癫痫的发作,改善脑电图,降低神经损害,提高认知功能,且安全性良好。

关键词:局灶性癫痫;左乙拉西坦;脑电图;认知功能

Clinical Observation of Levetiracetam Combined with Sodium Valproate in the Treatment of Elderly Patients with Focal Epilepsy

CHENG Lingling, ZHANG Lin, ZHANG Meng

(Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Nanjing, Jiangsu, China 210014)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of levetiracetam combined with sodium valproate in the treatment of elderly patients with focal epilepsy (FE), and its effects on patients' electroencephalogram, neurological, and cognitive functions. **Methods** A total of 110 elderly patients with FE admitted to the hospital from January 2020 to December 2022 were selected and divided into the control group and the observation group by the random number table method, with 55 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Sustained - Release Sodium Valproate Tablets, while the patients in the observation group were additionally treated with Levetiracetam Tablets. Both groups were treated for six months. **Results** The total effective rate in the observation group was 83.64%, which was significantly higher than 65.45% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the frequency of epileptic seizures, duration of seizures, δ and θ frequency band power of electroencephalography, and serum neuron - specific enolase (NSE) level in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), while the Mini - Mental State Examination (MMSE) score, α and β frequency band power of electroencephalography, and serum brain - derived neurotrophic factor (BDNF) level in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$).

*基金项目:江苏省自然科学基金资助项目[2022HG003136]。

第一作者:程玲玲,女,大学本科,主管护师,研究方向为脑病的诊治,(电子信箱)cll15850749353@163.com。

[△]通信作者:张萌,女,大学本科,护师,研究方向为脑病的诊治,(电子信箱)924243727@qq.com。

[11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:290-291.

[12] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组. 黄褐斑和白癜风的诊疗标准(2010年版)[J]. 中华皮肤科杂志,2010,43(6):373.

[13] CARBONE ML, CAPONE A, GUERCIO M, et al. Insight into immune profile associated with vitiligo onset and anti - tumoral response in melanoma patients receiving anti - PD - 1 immunotherapy[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1197630.

[14] 王晓东, 黄秀琴. 毫火针、308 nm 准分子光、他克莫司软膏三联疗法治疗白癜风30例临床研究[J]. 医药论坛杂志, 2023, 44(14): 76-80.

[15] 田 硕, 武晏屹, 白 明, 等. 白芷治疗白癜风作用机制的网络药理学分析[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(8): 1147-1153.

[16] SHI MJ, ZHANG Y, SONG MM, et al. Screening the marker components in *Psoralea corylifolia* L. with the aids of spectrum - effect relationship and component knockout by UPLC - MS²[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): 3439.

[17] 陈秋霞, 徐 晶, 盘启敏, 等. 壮医药线灸对围绝经期大鼠血清IL-2、IFN- γ 和IL4、IL10表达的影响[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2022, 24(10): 3737-3744.

[18] 夏小灵. 中医药治疗白癜风的药理作用机制研究进展[J]. 新疆中医药, 2023, 41(4): 141-144.

[19] 许 芸. 窄谱中波紫外线联合退白汤治疗寻常型白癜风59例临床评价[J]. 中国药业, 2017, 26(18): 45-47.

(收稿日期:2024-05-08;修回日期:2024-08-10)

The incidence of adverse reactions between the observation group and the control group was comparable (30.91% vs. 23.64%, $P > 0.05$). **Conclusion** Levetiracetam combined with sodium valproate has good clinical efficacy and safety in the treatment of elderly patients with FE, which can effectively control epileptic seizures, improve electroencephalography, reduce neurological damage, and enhance cognitive function.

Key words: focal epilepsy; levetiracetam; electroencephalogram; cognitive function

癫痫为常见脑功能障碍综合征, 主要与遗传、脑部疾病、全身系统疾病等相关, 具有反复发作等特点, 给患者的身心健康和生活质量造成了严重影响^[1]。癫痫发作是由中枢神经元异常放电所致, 反复发作会损害患者的神经功能, 造成不同程度的认知功能障碍, 30%~40%的癫痫患者存在认知功能障碍^[2]。目前, 临床上多采用药物保守治疗癫痫, 部分患者常规单药治疗效果较差, 需多药协同作用, 但联合用药的有效性和安全性存在争议。丙戊酸钠是抗癫痫治疗的传统药物, 主要通过提高 γ -氨基丁酸(GABA)水平而抑制神经元的兴奋性, 从而发挥抗癫痫作用^[3]。左乙拉西坦为新型抗癫痫药物, 口服吸收快、生物利用度高, 具有较强的抗癫痫作用^[4]。丙戊酸钠联合左乙拉西坦能弥补单药治疗的不足, 提高疗效^[5], 但治疗老年局灶性癫痫(FE)的报道较少。本研究中探讨了左乙拉西坦联合丙戊酸钠治疗老年FE的临床疗效, 以及对患者脑电图、神经、认知功能的影响, 为癫痫的临床防治提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 符合FE诊断标准^[6]; 年龄 ≥ 60 岁; 积极配合治疗及检查; 尚未接受抗癫痫治疗; 临床资料完整。本研究方案经我院医学伦理委员会审批(编号: 20191123-001), 患者及家属均签署知情同意书。

排除标准: 脑部占位性病变、脑创伤、颅脑手术史及其他脑部疾病; 精神病史、智力障碍等; 重要器官功能代谢异常; 合并恶性肿瘤、内分泌疾病、血液疾病; 对本研究中所用药物过敏; 服药依从性差。

病例选择与分组: 选取我院2020年1月至2022年12月收治的老年FE患者110例, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 各55例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 55$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 55$)

组别	性别(男/女)	年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程($\bar{X} \pm s$, 月)	受教育年限($\bar{X} \pm s$, 年)
观察组	35/20	68.89 \pm 5.06	4.62 \pm 1.21	8.09 \pm 2.33
对照组	31/24	68.73 \pm 4.95	4.81 \pm 1.13	7.83 \pm 2.15
χ^2/t 值	0.606	0.175	0.796	0.511
P 值	0.436	0.861	0.428	0.611

1.2 方法

对照组患者口服丙戊酸钠缓释片(I)(赛诺菲<杭州>制药公司, 国药准字H20010595, 规格为每片以丙戊酸钠计0.5g), 初始剂量为0.5g/d, 7d后根据癫痫控制情况调整剂量至0.75~1.0g/d。观察组患者在对照组基础上加服左乙拉西坦片(华润赛科药业有限责任公司, 国药准字H20217081, 规格为每片0.25g), 初始剂量为每日2次, 每次0.25g, 根据癫痫控制情况调整剂量最大至2g/d。两组患者均连续治疗6个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标: 1) 癫痫的发作频率及其持续时间; 2) 采用简易精神状态量表(MMSE)评估患者的认知功能, 总分为30分, 评分越高表明认知功能越好; 3) 采用EEG-1200C型脑电图仪(日本光电工业株式会社)检测脑电图 α , β , δ , θ 频段的功率; 4) 抽取患者治疗前后的空腹静脉血各4mL, 离心(转速为2000r/min), 分离血清, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定血清脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平, 试剂盒购于武汉明德生物公司; 5) 比较两组患者头晕、易激惹、嗜睡等不良反应的发生情况。

疗效判定: 依据治疗后的癫痫症状及发作频率改善情况判定疗效^[7]。显效: 癫痫发作频率降低70%以上; 有效: 癫痫发作频率降低40%~70%; 无效: 癫痫发作频率降低低于40%。总有效 = 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 行 t 检验; 计数资料以率(%)表示, 行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 55$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 55$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	20(36.36)	26(47.27)	9(16.36)	46(83.64)
对照组	15(27.27)	21(38.18)	19(34.55)	36(65.45)
χ^2 值				4.791
P 值				0.029

表3 两组患者脑电图频段功率比较($\bar{X} \pm s, \text{Hz}, n = 55$)

Tab. 3 Comparison of EEG frequency band power between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{Hz}, n = 55$)

组别	α 频段		β 频段		δ 频段		θ 频段	
	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	25.89 ± 2.65	31.04 ± 2.45*	11.61 ± 1.65	14.07 ± 2.11*	19.31 ± 2.21	15.61 ± 2.14*	22.11 ± 2.73	19.94 ± 2.11*
对照组	26.31 ± 3.02	29.89 ± 2.53*	11.85 ± 1.73	12.73 ± 1.96*	19.54 ± 2.23	17.25 ± 2.17*	22.49 ± 2.75	21.38 ± 1.87*
t值	0.768	2.186	0.504	3.280	0.553	4.018	0.717	3.857
P值	0.444	0.031	0.615	0.001	0.582	0.000	0.475	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4和表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 5).

表4 两组患者癫痫发作频率及其持续时间与MMSE评分比较($\bar{X} \pm s, n = 55$)

Tab. 4 Comparison of seizure frequency, duration and MMSE scores between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 55$)

组别	发作频率(次/月)		持续时间(分/次)		MMSE评分(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	13.56 ± 2.23	4.67 ± 1.29*	6.33 ± 2.35	2.38 ± 0.63*	23.64 ± 3.38	27.21 ± 2.39*
对照组	13.85 ± 2.52	6.32 ± 1.68*	6.89 ± 2.68	3.08 ± 1.06*	24.04 ± 4.16	25.73 ± 2.37*
t值	0.638	3.499	1.185	2.934	0.818	3.240
P值	0.525	0.001	0.238	0.004	0.415	0.002

表5 两组患者血清BDNF与NSE水平比较($\bar{X} \pm s, n = 55$)

Tab. 5 Comparison of serum BDNF and NSE levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 55$)

组别	BDNF(ng/mL)		NSE($\mu\text{g/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30.95 ± 4.61	42.44 ± 5.63*	26.55 ± 3.84	14.49 ± 2.67*
对照组	30.28 ± 4.57	37.61 ± 5.04*	26.27 ± 3.51	19.43 ± 3.41*
t值	0.928	4.741	0.428	8.572
P值	0.356	0.000	0.670	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 55$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 55$]

组别	头晕	易激惹	嗜睡	合计
观察组	6(10.91)	4(7.27)	7(12.73)	17(30.91)
对照组	7(12.73)	3(5.45)	3(5.45)	13(23.64)
χ^2 值	0.733			
P值	0.392			

3 讨论

全球每年新发癫痫病例约5000万例,中国占比高达18%^[8]。目前,癫痫的治疗方法包括药物治疗、手术治疗、免疫调节、物理刺激等,其中药物治疗为首选、基础治疗。约70%的患者通过服用药物可有效控制病情,故正确选择用药方案对提高疗效十分重要^[9]。丙戊酸钠是一种广谱抗癫痫药物,对肌强直、失神、失张力等癫痫症状的控制效果良好,其作用机制可能为通过促进GABA合成,降低神经元兴奋性,最终达到抗癫痫目的^[10]。丙

戊酸钠口服后经胃肠道吸收,生物利用度高,但可能引起恶心、呕吐、眩晕、肝功能损伤等不良反应。左乙拉西坦为吡咯烷酮衍生物,其作用机制为通过与神经突触囊泡蛋白结合,调节神经递质释放,抑制神经元异常放电^[11]。研究表明,左乙拉西坦联合丙戊酸钠治疗成人FE的疗效良好,未发生明显不良反应,这是由于左乙拉西坦与丙戊酸钠等常规抗癫痫药物作用机制互补,具有良好的耐受性和药代动力学特征,可用于肌阵挛、复杂性局灶性发作及部分耐药性癫痫发作的治疗^[12]。本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),癫痫发作频率显著低于对照组,其持续时间显著短于对照组($P < 0.05$),表明两药联用具有协同增效作用,可有效控制癫痫发作,提高临床疗效。治疗过程中部分患者出现头晕、嗜睡、易激惹等不良反应,但均为一过性表现,随用药时间的推移逐渐消失,且两组不良反应发生率相当($P > 0.05$),表明两药联用的安全性良好。

脑电图是神经内科常用检测手段,记录大脑活动期间产生的生物电信号,对反映大脑活动状况具有较高的敏感性^[13]。脑电图是癫痫疾病诊断的必要依据,根据频率不同分为 α 、 β 、 δ 、 θ 等脑电波类型,每种脑电波具有不同作用,反映大脑的思维、感知、认知等行为能力^[14]。因此,监测脑电图状况对评估神经功能状况具有重要意义,可指导临床医师制订个性化治疗方案。本研究结果显示,观察组患者治疗后的 α 、 β 频段功率均显著高于对照组($P < 0.05$), δ 、 θ 频段功率均显著低于对照组($P < 0.05$),表明两药联用能有效改善患者的脑电图状况,提高学习、记忆和语言能力。这是由于左乙拉西坦可靶向作用于神经突触囊泡蛋白,调节神经递质分泌水平,阻断神经元异常放电,与丙戊酸钠发挥协同增效作用,改善脑电图的频段功率,从而抑制癫痫发作。

认知功能障碍为癫痫常见并发症,30%~40%的癫痫患者伴不同程度认知功能障碍,表现为记忆力、注意力、语言功能、执行力等下降,给患者的生活造成了巨大的负面影响^[15]。尤其对于难治性癫痫患者,其认知功能障碍更严重^[16]。本研究结果显示,观察组患者治疗后

的MMSE评分显著高于对照组($P < 0.05$),表明两药联用对老年FE患者认知功能具有明显改善作用,这与文献[17]的报道结果一致。其可能原因为抗癫痫药物对认知功能的影响与服用剂量、时间及药物敏感性有关,左乙拉西坦的生物利用度高、血浆蛋白结合率低等,口服后可在较短时间达到峰浓度,发挥较强的抗癫痫作用,避免癫痫发作造成不良影响,从而改善认知功能。癫痫发作过程中,神经递质分泌异常、神经元异常放电均会引起神经功能损害,造成认知功能障碍。控制癫痫发作能逆转和修复神经损害,有助于提高癫痫患者的认知功能。BDNF通过与神经细胞表面Trkb受体结合,发挥神经营养作用,调控神经细胞生长、发育、分化,维持神经元的正常结构和功能^[18]。BDNF-Trkb通路还能通过多种标志蛋白调节神经元突触可塑性,发挥神经保护作用,其可作为癫痫治疗的新靶点^[19]。NSE为神经损害的重要标志物,主要存在于神经元细胞中,神经受损导致神经细胞坏死,NSE被大量释放入血液,癫痫发作时脑组织受损,会造成血清NSE水平升高^[20]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的血清BDNF水平显著高于对照组($P < 0.05$),血清NSE水平显著低于对照组($P < 0.05$),表明两药联用能改善神经元营养状况,逆转神经组织受损状况,促进神经功能恢复。

综上所述,左乙拉西坦联合丙戊酸钠治疗老年FE的临床疗效良好,可有效改善患者的脑电图及癫痫发作症状,促进神经功能恢复,提高认知功能,且安全性良好。

参考文献

- [1] SCHEVON C, MICHALAK A. Demystifying interictal discharges and seizure initiation in focal epilepsy[J]. *Brain*, 2023, 146(5): 1734 - 1736.
- [2] MULA M, COLEMAN H, WILSON SJ. Neuropsychiatric and cognitive comorbidities in epilepsy [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2022, 28(2): 457 - 482.
- [3] 陈路佳, 刘清芳, 孙超, 等. 艾地苯醌联合丙戊酸钠治疗癫痫疗效及安全性 Meta 分析[J]. *中国药业*, 2022, 31(20): 104 - 110.
- [4] 蒋洁云, 陆旭东. 左乙拉西坦治疗老年癫痫的疗效及对患者脑电图和炎性因子的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(11): 2687 - 2690.
- [5] 郎继荣. 丙戊酸钠联合左乙拉西坦对癫痫患者发作次数、持续时间、认知功能的影响[J]. *航空航天医学杂志*, 2022, 33(6): 698 - 700.
- [6] SCHEFFER IE, BERKOVIC S, CAPOVILLA G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512 - 521.
- [7] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 189 - 191.
- [8] FALCO - WALTER J. Epilepsy - definition, classification, pathophysiology, and epidemiology [J]. *Semin Neurol*, 2020, 40(6): 617 - 623.
- [9] ASLAN M, GUNGOR S. Effectiveness of zonisamide in childhood refractory epilepsy [J]. *Childs Nerv Syst*, 2022, 38(5): 971 - 976.
- [10] 邓晓娟, 蒋翠云, 贝宁, 等. 左乙拉西坦联合依达拉奉治疗脑梗死继发癫痫临床研究[J]. *中国药业*, 2021, 30(13): 53 - 56.
- [11] 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 Neurosci Ther*, 2022, 28(7): 1072 - 1080.
- [12] NAKAMURA K, MARUSHIMA A, TAKAHASHI Y, et al. Levetiracetam versus fosphenytoin as a second - line treatment after diazepam for adult convulsive status epilepticus: a multicentre non - inferiority randomised control trial [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2023, 94(1): 42 - 48.
- [13] BERNABEI JM, SINHA N, ARNOLD TC, et al. Normative intracranial EEG maps epileptogenic tissues in focal epilepsy [J]. *Brain*, 2022, 145(6): 1949 - 1961.
- [14] FRAZZINI V, MATHON B, DONNEGER F, et al. Epilepsy related to focal neuronal lipofuscinosis: extra - frontal localization, EEG signatures and GABA involvement [J]. *J Neurol*, 2022, 269(8): 4102 - 4109.
- [15] AUVIN S. Paediatric epilepsy and cognition [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2022, 64(12): 1444 - 1452.
- [16] CHOI H, ELKIND MSV, LONGSTRETH WTJR, et al. Epilepsy, vascular risk factors, and cognitive decline in older adults: the cardiovascular health study [J]. *Neurology*, 2022, 99(21): e2346 - e2358.
- [17] VOSSSEL K, RANASINGHE KG, BEAGLE AJ, et al. Effect of levetiracetam on cognition in patients with Alzheimer disease with and without epileptiform activity: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(11): 1345 - 1354.
- [18] YU Y, JIANG J. COX - 2 / PGE2 axis regulates hippocampal BDNF / TrkB signaling via EP2 receptor after prolonged seizures [J]. *Epilepsia Open*, 2020, 5(3): 418 - 431.
- [19] JAVAID S, ALQAHTANI F, ASHRAF W, et al. Tiagabine suppresses pentylenetetrazole - induced seizures in mice and improves behavioral and cognitive parameters by modulating BDNF / TrkB expression and neuroinflammatory markers [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160(1): 114406.
- [20] HANIN A, DENIS JA, FRAZZINI V, et al. Neuron specific enolase, S100 - beta protein and progranulin as diagnostic biomarkers of status epilepticus [J]. *J Neurol*, 2022, 269(7): 3752 - 3760.

(收稿日期: 2023 - 11 - 23; 修回日期: 2024 - 06 - 29)