

左乙拉西坦添加治疗青年难治性癫痫患者的临床研究

梁玉婷

(中山大学附属第三医院粤东医院神经内科, 广东 梅州 514799)

摘要: 目的 探讨左乙拉西坦添加治疗对青年难治性癫痫患者认知功能、血清神经因子水平的影响与安全性。**方法** 按照随机数字表法将中山大学附属第三医院粤东医院 2019 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 110 例青年难治性癫痫患者分为对照组 (55 例, 采用苯巴比妥、卡马西平常规疗法治疗) 和观察组 (55 例, 在对照组治疗的基础上联合左乙拉西坦添加疗法治疗), 两组患者均治疗 6 个月。对比两组患者治疗 3、6 个月后临床疗效, 治疗 3、6 个月后蒙特利尔认知评估量表 (MOCA) 评分、生存质量量表 (QOLIE-31) 评分, 血清脑源性神经营养因子 (BDNF)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 及髓鞘碱性蛋白 (MBP) 水平, 治疗期间不良反应发生情况。**结果** 相较于对照组, 治疗 3、6 个月后观察组患者临床总有效率均较高, 治疗 3、6 个月后两组患者 MOCA 评分、QOLIE-31 评分、血清 BDNF 水平与治疗前比均升高, 且观察组高于对照组; 相较于治疗前, 治疗 3、6 个月后两组患者血清 NSE、MBP 水平均下降, 且观察组下降幅度较对照组更大; 相较于对照组患者不良反应总发生率 (30.91%), 观察组 (10.91%) 明显下降 (均 $P < 0.05$)。**结论** 将左乙拉西坦添加治疗用于青年难治性癫痫患者的治疗中, 可有效缓解临床症状, 抑制痫性发作, 改善认知功能, 使脑组织神经保护因子含量提高, 并减轻神经组织损伤, 提升其生活质量与治疗安全性。

关键词: 青年难治性癫痫; 左乙拉西坦; 脑源性神经营养因子; 神经元特异性烯醇化酶; 髓鞘碱性蛋白

中图分类号: R742.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.20.0018.04

Clinical study of Levetiracetam add-on therapy in the treatment of young patients with refractory epilepsy

LIANG Yuting

(Department of Neurology, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University Yuedong Hospital,
Meizhou, Guangdong 514799, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of Levetiracetam add-on therapy on cognitive function and serum nerve factor levels of young patients with refractory epilepsy and its safety. **Methods** A total of 110 young patients with refractory epilepsy admitted to The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University Yuedong Hospital from January 2019 to December 2020 were divided into the control group (55 cases, treated with phenobarbital and carbamazepine) and the observation group (55 cases, combined with levetiracetam add-on therapy on the basis of the control group) according to the random number table method, both groups were treated for 6 months. The clinical efficacy, Montreal Cognitive Assessment Scale (MOCA) score, Quality of Life Scale (QOLIE-31) score, serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neuron-specific enolase (NSE) and myelin basic protein (MBP) of patients 3 and 6 months after treatment and the incidence of adverse reactions during treatment of patients in the two groups were compared. **Results** Compared with the control group, the total clinical effective rate was higher than that in the observation group 3 and 6 months after treatment, and the MOCA score, QOLIE-31 score, serum BDNF levels of patients in the two groups 3 and 6 months after treatment increased compared with before treatment, and the observation group was higher than the control group; the serum NSE and MBP levels of patients in the two groups 3 and 6 months after treatment decreased compared with before treatment, and the observation group was lower than the control group; compared with the control group, the total incidence of adverse reactions in the control group was 30.91%, and the observation group (10.91%) decreased significantly compared with that in the control group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Levetiracetam add-on therapy in the treatment of young patients with refractory epilepsy can effectively relieve clinical symptoms, inhibit epileptic seizures, improve cognitive function, increase the content of neuroprotective factors in brain tissue, alleviate nerve tissue damage, and improve the quality of life and treatment safety.

Keywords: Young patients with refractory epilepsy; Levetiracetam; Brain-derived neurotrophic factor; Neuron-specific enolase; Myelin basic protein

作者简介: 梁玉婷, 大学本科, 住院医师, 研究方向: 神经系统感染与免疫。

癫痫是临床发病率较高的一种神经系统疾病,是无确定原因大脑神经元异常活动导致的反复痫性发作,现阶段临床主要通过药物、物理及手术方法进行治疗,其中药物治疗法应用较为广泛,如苯巴比妥、卡马西平等。相关研究显示,使用常规药物治疗可有效控制大部分癫痫患者的临床症状,但仍有 20%~30% 的患者无法取得预期的治疗效果,其原因主要在于常规抗癫痫药物依赖于抗惊厥作用,仅对某种发作类型的癫痫发挥作用^[1]。近年来新型抗癫痫药物的研发和应用不断增加,针对难治性癫痫患者癫痫发作的控制可通过新型抗癫痫药物添加治疗,如左乙拉西坦,其可有效抑制神经元生物电活动高度同步化,并可阻断 N 型钙通道,经过口服给药的方式,吸收和起效较快,具有较高生物利用率,对其他药物代谢无不良影响,药理作用更为独特且有效,患者对于药物有良好耐受性^[2-3]。基于此,本研究重点探讨了左乙拉西坦添加治疗青年难治性癫痫患者的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将中山大学附属第三医院粤东医院 2019 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 110 例青年难治性癫痫患者分为对照组(55 例)和观察组(55 例)。对照组中男、女性患者分别为 36、19 例;年龄 16~44 岁,平均(32.85±3.42)岁;病程 3~12 年,平均(7.65±1.48)年。观察组中男、女性患者分别为 32、23 例;年龄 15~44 岁,平均(32.76±3.51)岁;病程 2~11 年,平均(7.61±1.45)年。对比两组患者一般资料,差异无统计学意义($P>0.05$),可实施组间对比。诊断标准:参照《神经病学》^[4]中关于癫痫的诊断标准。纳入标准:符合上述诊断标准,入院后开展尿、血、大便常规检验,脑脊髓检查、神经电生理及相关影像学检查后确诊为难治性癫痫者;年龄 15~45 岁者;近 2 个月内癫痫发作 8 次以上者等。排除标准:头颅影像学检查发现合并进行性神经系统病变或颅内占位性病变者;对本研究使用药物过敏者;合并严重肝、肾功能障碍者;既往有哮喘或贫血等疾病病史者;合并药物或酒精成瘾症者;妊娠或哺乳期女性;近 2 周内严重感染病变者等。研究经中山大学附属第三医院粤东医院医学伦理委员会审核批准,患者及家属均自愿签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者采用常规疗法治疗,包括:苯巴比妥片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字 H31022038,规格:30 mg/片)口服治疗,单次剂量为 30~60 mg/次,3 次/d;卡马西平片(上海复旦复华药业有限公司,国药准字 H31021366,规格:0.1 g/片)口服治疗,初始阶段单次剂量为 0.1~0.2 g/次,2 次/d,如果患者症状有显著改善,可持续按照该剂量给药;如果患者症状

无明显缓解,可在 2 周后将单次给药剂量增至 0.4 g/次,2 次/d。观察组患者采用常规疗法联合左乙拉西坦添加疗法,常规疗法与对照组患者相同,基于此口服左乙拉西坦片(UCB Pharma S.A,注册证号 H20160253,规格:0.25 g/片),初始阶段单次给药剂量 0.25 g/次,2 次/d,如果患者症状有显著改善,可持续按照该剂量给药;如果患者治疗 1 个月后其症状无明显缓解,可将单次给药剂量增至 0.5 g/次,2 次/d,两组患者均进行为期 6 个月的治疗。

1.3 观察指标 ①将两组患者治疗 3、6 个月后临床治疗总有效率进行对比,其中治疗后患者未见痫性发作为完全缓解;治疗后患者痫性发作频率下降 $\geq 50\%$ 为有效;治疗后患者痫性发作频率下降 $<50\%$ 为无效;经过治疗患者痫性发作频率相比治疗前未下降或增加 25% 以上评为加重^[4]。临床治疗总有效率=完全缓解率+有效率。②对比两组患者治疗 3、6 个月时蒙特利尔认知评估量表(MOCA)^[5]、生存质量量表(QOLIE-31)^[6]评分,其中 MOCA 评分项主要包括视空间和执行能力、注意力、语言能力、命名、定向及延迟回忆等,量表总分 30 分,分值越高即患者认知功能越好;QOLIE-31 评分项主要包括药物影响、情绪影响、综合生活质量、对疾病发作担忧、社会功能等,量表共 100 分,分值越高即患者生活质量越高。③对比两组患者治疗 3、6 个月时脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)以及髓鞘碱性蛋白(MBP)等神经因子水平,分别采集两组患者空腹静脉血 3 mL,离心(3 000 r/min,10 min)后分离血清,采用酶联免疫吸附实验法检测。④对比两组患者睡眠障碍、行为异常、肝功能损伤、烦躁不安、倦怠无力等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 本研究应用 SPSS 20.0 统计软件分析处理数据,临床总有效率、不良反应发生率为计数资料,以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;治疗前后 MOCA 评分、QOLIE-31 评分与血清 BDNF、NSE 及 MBP 水平为计量资料,以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多时间点比较采用重复测量方差分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗 3 个月后临床疗效 与对照组比,治疗 3 个月后观察组患者临床总有效率升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 治疗 6 个月后临床疗效 与对照组比,治疗 6 个月后观察组患者临床总有效率升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 MOCA、QOLIE-31 评分 相较于治疗前,治疗 3、

6 个月后两组患者 MOCA、QOLIE-31 评分均升高，且治疗 3、6 个月后观察组均高于对照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见表 3。

表 1 两组患者治疗 3 个月后临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	完全缓解	有效	无效	加重	总有效
对照组	55	9(16.36)	18(32.73)	18(32.73)	10(18.18)	27(49.09)
观察组	55	16(29.09)	23(41.82)	10(18.18)	6(10.91)	39(70.91)
χ^2 值						5.455
P 值						<0.05

表 2 两组患者治疗 6 个月后临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	完全缓解	有效	无效	加重	总有效
对照组	55	15(27.27)	20(36.36)	13(23.64)	7(12.73)	35(63.64)
观察组	55	21(38.18)	25(45.45)	6(10.91)	3(5.45)	46(83.64)
χ^2 值						5.666
P 值						<0.05

2.4 神经因子水平 相较于治疗前，治疗 3、6 个月后两组患者血清 NSE、MBP 水平均降低，且治疗 3、6 个月后观察组下降幅度均大于对照组，血清 BDNF 水平升高，且观察组治疗 3、6 个月后升高幅度均大于对照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见表 4。

2.5 不良反应 对照组患者不良反应总发生率为 30.91%，相较于对照组，观察组不良反应总发生率（10.91%）明显下降，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表 5。

3 讨论

癫痫作为常见的神经系统疾病，常反复发作，对患者

表 3 两组患者 MOCA、QOLIE-31 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	例数	MOCA 评分			QOLIE-31 评分		
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
对照组	55	18.46 \pm 0.25	20.16 \pm 1.28*	23.41 \pm 1.17**	53.44 \pm 0.51	55.26 \pm 1.31*	60.42 \pm 1.36**
观察组	55	18.42 \pm 0.23	22.53 \pm 1.34*	25.52 \pm 1.26**	53.42 \pm 0.56	58.36 \pm 1.47*	63.54 \pm 1.28**
t 值		0.873	9.485	9.101	0.196	11.676	12.389
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ ；与治疗 3 个月后比，** $P<0.05$ 。MOCA：蒙特利尔认知评估量表；QOLIE-31：生存质量量表。

表 4 两组患者血清神经因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	例数	BDNF			NSE			MBP		
		治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月
对照组	55	6.14 \pm 0.33	6.58 \pm 0.34*	7.35 \pm 0.41**	26.59 \pm 2.82	20.34 \pm 2.46*	15.56 \pm 2.37**	13.52 \pm 2.42	11.25 \pm 1.42*	8.27 \pm 1.52**
观察组	55	6.12 \pm 0.35	7.25 \pm 0.42*	7.96 \pm 0.68**	26.55 \pm 2.75	16.41 \pm 2.63*	11.25 \pm 2.28**	13.47 \pm 2.38	9.68 \pm 1.25*	6.22 \pm 1.23**
t 值		0.308	9.195	5.697	0.075	8.093	9.719	0.109	6.155	7.775
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ ；与治疗 3 个月后比，** $P<0.05$ 。BDNF：脑源性神经营养因子；NSE：神经元特异性烯醇化酶；MBP：髓鞘碱性蛋白。

表 5 两组患者不良反应发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	睡眠障碍	行为异常	肝功能损伤	烦躁不安	倦怠无力	总发生
对照组	55	3(5.45)	3(5.45)	2(3.64)	5(9.09)	4(7.27)	17(30.91)
观察组	55	2(3.64)	0(0.00)	1(1.82)	2(3.64)	1(1.82)	6(10.91)
χ^2 值							6.652
P 值							<0.05

健康造成了严重的负面影响。而难治性癫痫相比普通癫痫的治疗难度更高，可严重损伤患者的神经功能，并对其生活、工作及学习造成不便，故需要开展及时有效的治疗以改善患者病情和生活质量。近年来在医学技术和新型抗癫痫药物不断发展与研发的背景下，癫痫患者的临床治疗不再局限于临床症状的控制和改善，而是更加注重对患者整体健康状态的调整。卡马西平主要是通过抑制谷氨酸的释放，降低神经细胞膜对钠离子（ Na^+ ）、钙离子（ Ca^{2+} ）的通透性，稳定过度兴奋的神经细胞膜，进而有效缓解癫痫患者的临床症状；苯巴比妥主要通过通过对中枢神经系统单突触和多突触传递进行有效抑制，从而提高发作的阈值，抑制放电冲动的扩散，进而起到抗惊厥的效果。但采用上述两种药物治疗抗惊厥作用的依赖性较强，因此仅针对某种特定发作类型有良好的控制作用，但治疗难治性癫痫患者效果欠佳^[7]。

左乙拉西坦属于吡咯烷酮衍生物的镜像异构体，其化学结构与吡拉西较为相似，具有多重抗癫痫发作的功效，对电压依赖性 Na^+ 通道有良好的阻断作用，进而减少痫样

放电造成的电位数,缩短持续放电时间;对海马锥体细胞的 N 型高电压也具有一定的选择性阻滞作用,可有效减少海马癫痫样突发性放电,同时该药可抑制神经递质 γ -氨基丁酸分泌量,下调其受体,抑制神经回路^[8]。研究报告,左乙拉西坦可通过影响患者注意力与语言中枢的代谢,提高认知功能;此外,其可使患者的发作频率降低,进而促进患者认知功能的改善,提高患者生活质量^[9]。本次研究中,治疗 3、6 个月后观察组患者临床总有效率、MOCA、QOLIE-31 评分均高于对照组,表明左乙拉西坦添加治疗青年难治性癫痫,可改善患者认知功能,提高生活质量。左乙拉西坦的药代动力学特征显示,经口服给药可完全快速吸收,具有极高的生物利用率,血浆蛋白结合率不足 10%,对血脑屏障穿透速度快且效果好;并且左乙拉西坦不经肝脏细胞色素 P450 酶代谢,主要经水解酶进行水解后代谢,经肾排泄,同时经水代谢后的无药理活性的对应产物也可经肾排泄,不会对肝药酶产生诱导或抑制性作用^[10]。与此同时,左乙拉西坦还具有较长的血浆半衰期,其药动学呈线性曲线,不必对血药浓度进行监测;与其他药物无过多相互作用,对其他类型抗癫痫药物代谢几乎无影响^[11]。上述数据结果可知,相较于对照组患者不良反应总发生率,观察组患者明显下降,表明左乙拉西坦添加治疗青年难治性癫痫安全性较好。

研究显示,癫痫发作会对患者的神经组织造成一定损伤,神经元胞内多种特异性因子会大量释放并穿透血脑屏障进入血循环,因此检测血清神经因子水平可直接反映癫痫造成的神经损伤严重程度^[12]。血清 NSE 是临床上常见的一项神经损伤指标,在正常生理状态下 NSE 仅在神经元树突、星形胶质细胞等处存在,发生神经元损伤后可进行血循环,其水平和神经元受损程度具有一致性;血清 MBP 是强碱性蛋白之一,有较高的神经组织特异性,血循环中的 MBP 水平能够判断中枢神经系统受损程度;血清 BDNF 是一种神经营养因子,可结合其受体络氨酸受体激酶以激活多种酶类,对特定基因启动子转录有启动作用,其可降低兴奋性氨基酸释放量,保证神经元胞内 Ca^{2+} 水平,并对氧自由基的产生进行有效抑制以保护患者神经元^[13]。左乙拉西坦可与突出囊泡蛋白 2A 进行选择结合,并有效抑制神经元突触前神经递质、氨基丁酸的释放,同时阻止突触前膜蛋白的结合,进而促进患者神经元损伤的改善^[14]。上述数据结果可知,相较于对照组,治疗 3、6 个月后观察组患者血清 NSE、MBP 水平均明显下降,血清 BDNF 水平均明显升高,表明左乙拉西坦添加治疗青年难治性癫痫,可提高脑组织神经保护因子含量,减轻患者神经组织损伤。

综上,将左乙拉西坦添加治疗用于青年难治性癫痫患

者的治疗中,可有效缓解患者临床症状,抑制癫痫发作,改善其认知功能,使脑组织神经保护因子含量提高,并减轻神经组织损伤,提升其生活质量与治疗安全性,相比常规疗法更具优势和临床推广价值。

参考文献

- [1] 曾唐怡.卡马西平片联合苯巴比妥治疗对癫痫患者 IL-1 β 、IL-6、Bcl-2、Bax 表达的影响[J].海南医学,2018,29(2):193-196.
- [2] 温玉梅,刘秀娟,刘晓宇,等.左乙拉西坦在难治性癫痫治疗中的应用[J].长春中医药大学学报,2016,32(3):612-613.
- [3] 夏敏,武士京,孔庆霞,等.左乙拉西坦添加治疗成人难治性癫痫部分性发作的临床疗效和脑电图分析[J].中风与神经疾病杂志,2015,32(2):168-170.
- [4] 吴江.神经病学[M].北京:人民卫生出版社,2007:264.
- [5] 苏琳,张庆文,宝辉,等.老年冠心病患者 2 年后蒙特利尔认知评估量表评分下降与主观记忆障碍及相关因素分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2017,19(5):488-491.
- [6] 陈万红,杨昉,戴征,等.情绪健康和睡眠质量对癫痫后轻微认知功能障碍的影响[J].医学研究生学报,2017,30(4):384-388.
- [7] 刘娟,郭明升,靳妍霞,等.卡马西平联合苯巴比妥治疗对癫痫患者 Bax Bcl-2 白细胞介素-1 β -6 表达的影响[J].山西医药杂志,2018,47(5):546-548.
- [8] 吕志芳,胡海涛,李妍.左乙拉西坦添加疗法治疗青年难治性部分性癫痫疗效及对患者认知功能的影响[J].中国药师,2015,18(4):613-615.
- [9] 黄莺莺,何苏.左乙拉西坦添加疗法治疗青年难治性部分性癫痫的疗效及其对患者认知功能和生活质量的影响[J].海南医学,2016,27(9):1429-1432.
- [10] 吴瑞,李海军,王柳毅,等.左乙拉西坦治疗难治性癫痫效果及其对细胞免疫水平的影响[J].疑难病杂志,2017,16(5):465-468.
- [11] 文睿婷,黄琳,于芝颖,等.左乙拉西坦添加治疗成人难治性癫痫部分性发作的回顾性分析[J].中国临床药理学杂志,2017,33(2):160-162.
- [12] 闫丽敏,代鸣明.托吡酯联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫的临床疗效及其对炎症反应和神经递质的影响[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(2):108-110.
- [13] 谭向红,宋志彬,王珥,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.
- [14] 沈文,陈兰英,谷婕,等.左乙拉西坦对难治性癫痫患者免疫功能及神经细胞因子的影响[J].贵州医科大学学报,2017,42(12):1456-1460.