

## 拉莫三嗪联合左乙拉西坦治疗小儿难治性癫痫的临床研究

聂文莎, 王惠萍\*, 王左华, 龚燕

昆明市儿童医院 神经内科, 云南 昆明 650000

**摘要:** **目的** 探讨拉莫三嗪与左乙拉西坦联合治疗小儿难治性癫痫的疗效及对患儿血清高迁移率族蛋白1 (HMGB1)、神经节苷脂抗体 (GM1-A) 的影响。**方法** 回顾性选择2017年6月—2020年6月在昆明市儿童医院治疗的难治性癫痫患儿120例为研究对象, 根据患儿的治疗方案分为对照组和试验组。对照组给予左乙拉西坦片治疗, 初始剂量为 $10\sim 20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , 每周增加 $5\sim 10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , 增加剂量至 $20\sim 40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , 加量期3~7周, 连续治疗6个月。试验组在对照组基础上给予拉莫三嗪片治疗, 初始剂量为 $0.3\sim 0.6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , 12h服药1次, 每周加量 $0.3\sim 0.6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , 目标剂量 $5\sim 10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , 治疗6个月。观察两组患者的治疗效果, 比较治疗前及治疗6个月后两组患儿认知功能、血清炎症因子水平、血清免疫球蛋白水平、血清HMGB1、GM1-A、神经特异性烯醇化酶 (NSE)、神经肽Y (NPY) 水平。记录治疗期间患儿不良反应发生情况。**结果** 试验组总有效率(88.33%)显著高于对照组总有效率(70%), 两组比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 治疗前两组患儿的言语智商、操作智商评分比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 治疗后两组患儿的言语智商、操作智商评分均显著升高 ( $P<0.05$ ), 且试验组升高更显著 ( $P<0.05$ ); 治疗前两组患儿的免疫球蛋白A (IgA)、免疫球蛋白M (IgM)、免疫球蛋白G (IgG) 水平比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 治疗后两组患者的IgA、IgM、IgG水平均显著升高 ( $P<0.05$ ), 且试验组升高更显著 ( $P<0.05$ ); 治疗前两组患儿的GM1-A、NSE、NPY水平比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 治疗后两组患儿的GM1-A、NSE水平均显著下降 ( $P<0.05$ ), NPY水平均显著升高 ( $P<0.05$ ), 且试验组改善更显著 ( $P<0.05$ ); 治疗前两组患儿的HMGB1、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、超敏C反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 治疗后两组患儿的HMGB1、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-6水平均显著下降 ( $P<0.05$ ), 且试验组下降更显著 ( $P<0.05$ ); 两组患儿的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。**结论** 拉莫三嗪联合左乙拉西坦治疗难治性癫痫的治疗效果较好, 可改善患儿的认知功能和免疫功能, 降低炎症反应, 改善HMGB1、GM1-A水平, 并且安全性较好。

**关键词:** 拉莫三嗪; 左乙拉西坦; 难治性癫痫; 儿童; 高迁移率族蛋白1; 神经节苷脂抗体

**中图分类号:** R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2022) 01-0111-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.01.014

## Clinical study of lamotrigine combined with levetiracetam in treatment of refractory epilepsy in children

NIE Wensha, WANG Huiping, WANG Zuohua, GONG Yan

Department of Neurology, Kunming Children's Hospital, Kunming 650000, China

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy of lamotrigine combined with levetiracetam in the treatment of refractory epilepsy in children and its effects on serum high mobility group protein 1 (HMGB-1) and ganglioside antibody (GM1-A). **Methods** Total 120 children with refractory epilepsy treated in Kunming Children's Hospital from June 2017 to June 2020 were selected retrospectively and divided into control group and experimental group according to the treatment scheme. Children in the control group were treated with Levetiracetam Tablets, with an initial dose of  $10\sim 20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , an increase of  $5\sim 10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  per week and an increase of dose to  $20\sim 40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , the dosage period was 3—7 weeks, and the treatment lasted for six months. The experimental group was treated with lamotrigine tablets on the basis of the control group, with an initial dose of  $0.3\sim 0.6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , once every 12 hours, an additional dose of  $0.3\sim 0.6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  per week, and a target dose of  $5\sim 10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  for six months. The

收稿日期: 2021-06-29

基金项目: 昆明市科学技术局科技保障民生发展计划(2017-1-S-15138)

第一作者: 聂文莎(1985—), 汉族, 河北晋州人, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为小儿神经系统相关疾病。E-mail: pkp9898@126.com

\*通信作者: 王惠萍(1970—), 彝族, 本科, 主任医师, 主要从事小儿神经系统疾病诊治研究。E-mail: wanhuiping@etyy.cn

therapeutic effects of the two groups were observed, and the cognitive function and the levels of serum inflammatory factor level, serum immunoglobulin level, serum HMGB-1, GM1-A, neuron specific enolase (NSE) and neuropeptide Y (NPY) were recorded. The incidence of adverse reactions in children during treatment was recorded. **Results** The total effective rate of the experimental group (88.33%) was significantly higher than that of the control group (70%), and there was significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the scores of verbal IQ and operational IQ between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ), the scores of verbal IQ and operational IQ of children in the two groups increased significantly after treatment ( $P < 0.05$ ), and the scores of children in the experimental group increased more significantly ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the levels of immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG) ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of IgA, IgM and IgG in the two groups increased significantly ( $P < 0.05$ ), and more significantly in the experimental group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the levels of GM1-A, NSE and NPY between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of GM1-A and NSE in the two groups decreased significantly ( $P < 0.05$ ), the levels of NPY increased significantly ( $P < 0.05$ ), and the improvement in the experimental group was more significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the levels of HMGB-1, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin-6 (IL-6) in the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of HMGB-1, TNF- $\alpha$ , hs-CRP and IL-6 in the two groups decreased significantly ( $P < 0.05$ ), especially in the experimental group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups. **Conclusion** Lamotrigine combined with levetiracetam is effective in the treatment of refractory epilepsy, which can improve children's cognitive and immune function, reduce inflammatory response, improve the levels of HMGB-1 and GM1-A, and has good safety.

**Key words:** lamotrigine; levetiracetam; intractable epilepsy; children; high mobility group protein 1; ganglioside antibody

癫痫是常见的神经系统疾病,在儿童中的发病率较高,具有发作性、短暂性、反复性、相对刻板性等特点。癫痫主要以药物治疗为主,大部分患儿经正规治疗后可有效控制病情,但是部分患者治疗1年后发作次数并不减少1/2,最终发展为难治性癫痫,严重影响患儿的身心健康,同时给家庭、社会带来较大的负担<sup>[1]</sup>。传统的抗癫痫药物治疗儿童难治性癫痫效果欠佳,并且不良反应较多,在临床受到限制。左乙拉西坦是一种吡咯烷类似物,可以调节神经递质的释放,从而起抗癫痫作用,并且生物利用率较高<sup>[2]</sup>。拉莫三嗪是一种新型药物,属于苯基三嗪类药物,可以通过抑制大脑神经元异常放电而起到治疗癫痫的作用<sup>[3]</sup>。目前已有2种药物分别治疗小儿难治性癫痫的报道,但联合应用治疗癫痫的报道很少<sup>[4]</sup>。本研究联合应用拉莫三嗪和左乙拉西坦治疗小儿难治性癫痫,观察其治疗效果。同时观察治疗后患儿血清人高迁移率族蛋白B1(HMGB-1)、神经节苷脂抗体(GM1-A)水平的变化,为临床难治性癫痫治疗和用药提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究为回顾性研究,选择2017年6月—2020年6月在昆明市儿童医院治疗的120例难治性癫痫患儿为研究对象,其中男67例,女53例;年龄8.5~12.4岁,平均(10.3±1.2)岁;病程1.8~3.7年,平均(2.40±0.30)年;部分性发作48例,全面性发作56

例,特发性癫痫16例。本研究经本院伦理委员会批准,所有患儿家属知情并签署知情同意书。

### 1.2 纳入及排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①所有患儿均符合《儿童癫痫诊断与分类》<sup>[5]</sup>中的诊断标准,均经过正规抗癫痫药物2种及2种以上药物治疗6~12个月后,癫痫的发作频率未减少1/2;②所有患儿治疗前2个月内发作次数在2次及以上。

**1.2.2 排除标准** ①非难治性癫痫者;②有癫痫病家族病史者;③合并心、肝、肾等脏器疾病者;④行脑部CT或者MRI检查有脑血管畸形、占位性病变或者CNS感染者;⑤合并甲状腺功能异常及其他内分泌疾病者;⑥进行性神经损伤引起的迟发性脑病患者;⑦合并免疫系统疾病、血液系统疾病、感染性疾病者;⑧不能遵医嘱服药者。

### 1.3 方法

对照组给予左乙拉西坦片(浙江京新药业股份有限公司,国药准字H20143177,规格每片0.25g,批号20170321、20180416、20190521、20200121)治疗,初始剂量为10~20 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,每周增加5~10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,增加剂量至20~40 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,加量期3~7周,连续治疗6个月。试验组在对照组基础上给予拉莫三嗪片(三金集团湖南三金制药有限责任公司,国药准字H20143194,规格每片50mg,批号20170121、20180311、20190712、20200223)治疗,初始剂量为0.3~0.6 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,12h服药1次,每

周加量 0.3~0.6 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 目标剂量 5~10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 治疗 6 个月。

#### 1.4 观察指标

**1.4.1 疗效标准** 治疗后观察两组患者的治疗效果<sup>[6]</sup>。完全控制:治疗后脑电图正常,临床症状完全缓解,癫痫无发作;显效:治疗后脑电图显示正常,临床症状显著缓解,发作次数较少 75% 以上;有效:治疗后脑电图改善,临床症状缓解,发作次数减少 50%~75%;无效:治疗后脑电图、临床症状无改善,发作次数减少 50% 以下。

总有效率=(完全控制+显效+有效)例数/总例数

**1.4.2 认知功能** 治疗前及治疗 6 个月后使用韦氏儿童智力量表中国修订版(WISC-CR)<sup>[7]</sup>评价患儿的认知功能,包含言语分量表(知识、分类、背数、领悟、算术、词汇)和操作分量表(积木、图片排列、译码、填图、拼图、迷津),统计各项评分,分数越高说明认知功能越好。

**1.4.3 免疫指标水平** 取治疗前及治疗 6 个月后空腹采集肘部静脉血 5 mL,以 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min 取上层血清,使用 ELISA 法(ALISEI 全自动酶标仪)检测免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 G(IgG)水平,试剂盒购于上海抚生实业有限公司(IgA 批号 20170104、20180421、20190312, IgM 批号 20161104、20180721、20190723, IgG 批号 20161203、20180312、20190817)。

**1.4.4 炎症因子、HMGB-1 水平** 治疗前及治疗 6 个月后空腹采集肘部静脉血 5 mL,以 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min 取上层血清,使用 ELISA(ALISEI 全自动酶标仪)法检测 HMGB-1、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素 6(IL-6)水平。试剂盒由晶美生物工程有限公司提供(HMGB-1 批号 20170103、20180328、20190508, TNF-α 批号 20161227、20180121、20190428, hs-CRP 批号 20161123、20171121、20190312, IL-6 批号 20161108、20170212、20180821)。

**1.4.5 GM1-A、NSE、NPY 水平** 治疗前及治疗 6 个月后空腹采集肘部静脉血 5 mL,以 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min 取上层血清,使用 ELISA 法(ALISEI 全自动酶标仪)检测 GM1-A、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、神经肽 Y(NPY)水平,试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司(GM1-A 批号 20161108、20180321、20190521, NSE 批号 20161201、20180321、20190530, NPY 批号 20161102、

20180421、20190518)。

**1.4.6 不良反应观察** 治疗期间观察两组患儿的不良反应情况。嗜睡:Epworth 嗜睡量表(ESS)评分 ≥ 8 即诊断为嗜睡<sup>[8]</sup>;头晕:出现头昏、头重脚轻、头胀、眼花、脑内摇晃等症状;肝肾功能损伤:丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)超过正常上限值 5 倍;血清肌酐(Cr) > 150 μmol·L<sup>-1</sup>。

#### 1.5 统计学方法

使用 SPSS 21.0 软件统计数据,计数资料使用百分率表示,组间比较用 χ<sup>2</sup> 检验,计量资料使用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较使用 *t* 检验, *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

根据治疗方法不同将患者分为对照组和试验组,每组各 60 例。对照组男 35 例,女 25 例;年龄 8.5~11.8 岁,平均(10.4 ± 1.1)岁;病程 1.9~3.7 年,平均(2.46 ± 0.32)年;其中部分性发作 22 例,全面性发作 31 例,特发性癫痫 7 例。试验组男 32 例,女 28 例;年龄 8.7~12.4 岁,平均(10.1 ± 1.5)岁;病程 1.8~3.4 年,平均(2.34 ± 0.28)年;其中部分性发作 26 例,全面性发作 25 例,特发性癫痫 9 例。两组患儿的一般资料比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),具有可比性。

### 2.2 两组患儿的治疗效果比较

试验组总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 两组治疗效果比较

Table 1 Comparison of treatment effect between two groups

组别	<i>n</i> /例	完全控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	2	19	21	18	70.00
试验	60	7	26	20	7	88.33*

与对照组比较:\**P* < 0.05

\**P* < 0.05 vs control group

### 2.3 两组患儿认知功能比较

治疗前两组患儿的言语智商、操作智商评分比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),治疗后两组患儿的言语智商、操作智商评分均较治疗前显著升高(*P* < 0.05),且试验组升高更显著,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 2。

表2 两组患儿认知功能比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of cognitive function of children between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n/例	言语智商		操作智商	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	97.51±10.24	101.78±11.28 <sup>*</sup>	108.01±10.56	112.26±12.25 <sup>*</sup>
试验	60	98.29±10.43	106.97±11.06 <sup>#</sup>	110.64±12.71	117.59±13.07 <sup>#</sup>

与同组治疗前比较:<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:<sup>#</sup> $P < 0.05$

<sup>\*</sup> $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.4 两组患儿的免疫功能相关指标比较

治疗前两组患者的IgA、IgM、IgG水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后两组患者的IgA、IgM、IgG水平均较治疗前显著升高( $P < 0.05$ ),且试验组升高更显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。

## 2.5 两组患儿炎症因子、HMGB-1水平比较

治疗前两组患儿的HMGB-1、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-6因子水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后两组患儿的HMGB-1、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-6水平均较治疗前显著下降( $P < 0.05$ ),且试验组下降更显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表4。

## 2.6 两组患儿GM1-A、NSE、NPY水平比较

治疗前两组患儿的GM1-A、NSE、NPY水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后两组患儿的GM1-A、NSE水平较治疗前均显著下降( $P < 0.05$ ),NPY水平显著升高( $P < 0.05$ ),且试验组改善更显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表5。

## 2.7 不良反应

两组患儿的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表6。

## 3 讨论

儿童癫痫是由大脑癫痫病灶异常放电引起的,放电的过程中可损伤神经元,引起一系列的症状、

表3 两组患儿IgA、IgM、IgG水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of levels of IgA, IgM, and IgG of children between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n/例	IgA/(g·L <sup>-1</sup> )		IgG/(g·L <sup>-1</sup> )		IgM/(g·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	1.08±0.46	1.44±0.53 <sup>*</sup>	8.25±1.22	9.59±1.40 <sup>*</sup>	0.74±0.52	1.06±0.51 <sup>*</sup>
试验	60	1.03±0.48	1.69±0.58 <sup>#</sup>	8.45±1.16	11.29±1.37 <sup>#</sup>	0.77±0.50	1.28±0.57 <sup>#</sup>

与同组治疗前比较:<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:<sup>#</sup> $P < 0.05$

<sup>\*</sup> $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表4 两组患儿炎症因子、HMGB-1水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of inflammatory factors and HMGB-1 levels of children between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n/例	HMGB-1/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )		TNF- $\alpha$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )		hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )		IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	7.9±1.8	6.5±2.5 <sup>*</sup>	109.56±14.26	65.89±17.49 <sup>*</sup>	10.0±2.1	8.3±2.8 <sup>*</sup>	15.29±1.77	10.87±1.27 <sup>*</sup>
试验	60	8.1±2.1	5.2±1.9 <sup>#</sup>	107.50±14.80	53.64±13.25 <sup>#</sup>	10.2±2.6	5.1±2.2 <sup>#</sup>	15.46±1.89	8.21±1.13 <sup>#</sup>

与同组治疗前比较:<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:<sup>#</sup> $P < 0.05$

<sup>\*</sup> $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表5 两组患儿GM1-A、NSE、NYP水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 5 Comparison of levels of GM1-A, NSE and NYP of children between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n/例	NSE/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )		GM1-A/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )		NPY/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	26.76±3.53	23.59±4.26 <sup>*</sup>	65.88±18.07	50.18±17.33 <sup>*</sup>	236.49±29.43	257.94±30.59 <sup>*</sup>
试验	60	26.87±3.44	20.10±4.01 <sup>#</sup>	66.37±17.82	40.26±16.54 <sup>#</sup>	235.18±27.16	298.79±36.82 <sup>#</sup>

与同组治疗前比较:<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:<sup>#</sup> $P < 0.05$

<sup>\*</sup> $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表6 两组患儿的不良反应情况

Table 6 Comparison of adverse reactions of children between two groups

组别	n/例	恶心呕 吐/例	嗜睡/ 例	头晕/ 例	肝肾功能 损伤/例	总发生 率/%
对照	60	3	2	2	4	18.33
试验	60	4	3	3	5	25.00

并发症,甚至引起患儿的智力发育障碍,影响患儿的生长发育。临床上常使用药物治疗癫痫,但是部分患儿使用常规药物后难以控制病情,再加上用药不当、治疗依从性差等原因,可发展为难治性癫痫,给患儿的生活带来较大影响,因此本研究探讨拉莫三嗪联合左乙拉西坦治疗难治性癫痫的治疗效果。

拉莫三嗪是一种电压敏感的钠通道阻滞剂,抗癫痫的机制主要是减少神经元钠离子的内流、增加神经元的细胞膜稳定性、抑制神经元的反复放电,同时抑制兴奋性氨基酸谷氨酸、天冬氨酸释放,稳定了突触前膜,谷氨酸被拉莫三嗪抑制后可有效控制大脑的异常放电<sup>[9-10]</sup>。左乙拉西坦是吡咯烷酮衍生物的镜像异构体,主要通过于中枢神经的突触前阻断神经递质的释放,阻断与神经末梢突触前膜蛋白的结合,从而减少神经元异常放电和传导;左乙拉西坦还可通过解除负性变构剂对氨基丁酸能和甘氨酸能神经元回路的抑制,间接性增强对大脑中枢神经的抑制作用;同时可抑制海马区CA1区椎体神经元高压电激活的N型钙通道,从而起到抗癫痫的作用<sup>[11-12]</sup>。在本研究中试验组总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明拉莫三嗪联合左乙拉西坦治疗难治性癫痫的效果较好,主要是因为两者从不同机制联合控制疾病的发作,从而增强了治疗效果。

难治性癫痫患儿的认知功能障碍机制较复杂,有研究发现癫痫发作可使大鼠海马部位的神经元变性,使海马区的神经元缺失,影响记忆功能和学习能力。HMGB-1是一种非组蛋白染色体结合蛋白,在癫痫患者中神经系统胶质细胞受到损伤,HMGB1释放进入血内,从而引起机体的炎症反应,加重脑组织的损伤<sup>[13]</sup>。GM1-A是一种鞘脂类蛋白,GM1-A可影响神经递质的释放,引起癫痫的反复发作<sup>[14]</sup>。有研究发现癫痫患儿的认知功能障碍与 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺(5-HT)等神经递质有关。在本研究中,治疗前两组患儿的言语智商、操作智商评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后两组患儿的言语智商、操作智商评分

均升高,且试验组升高更显著( $P < 0.05$ ),表明拉莫三嗪联合左乙拉西坦可改善难治性癫痫患儿的认知功能,可能与2种药物影响了神经递质有关,同时也可能与治疗后患儿的癫痫发作次数减少,患儿的记忆能力、注意力等中枢功能恢复有关。

HMGB-1是一种染色体结构蛋白,参与了中枢神经系统发育的过程,可以调节神经细胞分化、细胞迁移。HMGB-1在脑中含量较高,当癫痫发作时脑细胞损伤可释放HMGB-1,从而进一步加重炎症反应损伤神经组织。IL-6是由单核巨噬细胞分泌的细胞因子,可介导炎症反应,调节机体的免疫功能,同时IL-6在中枢神经系统免疫调节中也发挥了重要的作用,参与了神经元的分化、发育等过程。有研究发现IL-6可保护神经细胞,修复受损神经元、减轻癫痫脑损伤的作用<sup>[15-16]</sup>。在本研究中,治疗前两组患儿的HMGB-1、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-6因子水平比较无显著差异( $P > 0.05$ ),治疗后两组患儿的HMGB-1、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-6水平均显著下降,且试验组下降更显著( $P < 0.05$ ),表明拉莫三嗪联合左乙拉西坦可改善难治性癫痫患儿的炎症反应。

多种神经递质与癫痫的发作有较大关系,神经节苷脂是一种鞘脂类蛋白,是中枢神经髓鞘、轴突膜的重要组成部分,当神经节苷脂暴露后可激活机体的免疫系统,产生GM1-A。GM1-A可促使钾离子外流,抑制细胞的钠离子通道活性,使神经细胞去极化并产生逆行冲动,进而使神经元产生高频放电,诱发癫痫。而且GM1-A可在补体、免疫系统的辅助下损伤神经细胞,影响神经递质的释放,使癫痫反复发作。NPY是一种多肽物质,有神经递质、神经调质的功能,癫痫发作时海马神经异常放电,NPY可介导神经保护机制的启动,减少癫痫发作的频率及持续时间。NSE是一种烯醇化酶同工酶,在神经元细胞中特异性存在,可为神经元细胞提供能量。在癫痫发作时神经组织损伤,神经元细胞的NSE可释放到脑脊液中,通过血-脑屏障进入血液,可反映神经损伤的情况<sup>[17-19]</sup>。在本研究中,治疗前两组患儿的GM1-A、NSE、NPY水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后两组患儿的GM1-A、NSE水平均下降,NPY水平均升高,且试验组改善作用更显著( $P < 0.05$ ),表明拉莫三嗪联合左乙拉西坦可改善难治性癫痫患儿的神经功能,主要是因为两者联合减少了癫痫的发作次数,减少了神经元的损伤。

本研究中两组患儿的不良反应总发生率比较,

差异无统计学意义( $P < 0.05$ ),表明2种药物联合治疗难治性癫痫较安全。

本研究结果表明,拉莫三嗪联合左乙拉西坦联合应用治疗难治性癫痫的临床效果较好,可改善患儿的认知功能和免疫功能,降低患儿机体炎症反应,改善HMGB-1、GM1-A水平,并且较安全,在临床上值得深入研究及推广。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Sree C B, Belavadi G B. A study of clinical profile of intractable epilepsy in children [J]. *Int J Contemp Pediatr*, 2020, 7(3): 664.
- [2] 高唯一. 拉莫三嗪片联合左乙拉西坦片治疗癫痫部分性发作的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(23): 2999-3001, 3005.
- Gao W Y. Clinical trial of lamotrigine tablets combined with levetiracetam tablets in the treatment of partial seizures of epilepsy [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2019, 35(23): 2999-3001, 3005.
- [3] 解国圣, 刘子宸, 张娜, 等. 拉莫三嗪治疗儿童癫痫研究进展 [J]. *临床军医杂志*, 2021, 49(2): 236-238, 240.
- Xie G S, Liu Z C, Zhang N, et al. Research progress of lamotrigine in treatment of children with epilepsy [J]. *Clin J Med Offic*, 2021, 49(2): 236-238, 240.
- [4] 杨暖. 小儿难治性癫痫治疗现状及研究进展 [J]. *医学信息*, 2017, 30(6): 17-19.
- Yang N. Treatment status and research progress of intractable epilepsy in children [J]. *Med Inform*, 2017, 30(6): 17-19.
- [5] 秦炯. 儿童癫痫诊断与分类 [A]// 中华医学会. 中华医学会第三次全国儿科基层医师学术会议论文汇编 [C]. 北京: 中华医学会, 2007: 37-44.
- Qin J. Diagnosis and classification of epilepsy in children [A]// Chinese Medical Association. Chinese Medical Association Third National Pediatric Primary Physicians Academic Conference Papers [C]. Beijing: Chinese Medical Association, 2007: 37-44.
- [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: 403-404.
- Wu X R, Lin Q. *Basic and Clinical of Nervous System Diseases in Children* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000: 403-404.
- [7] 龚耀先, 蔡太生. 中国修订韦氏儿童智力量表 [J]. *中国临床心理学杂志*, 1994, 2(1): 1-6.
- Gong Y X, Cai T S. Revised Wechsler Intelligence Scale for children in China [J]. *Chin J Clin Psychol*, 1994, 2(1): 1-6.
- [8] 杜好瑞, 赵洪祖, 严宏力, 等. 不同病因白天过度嗜睡患者嗜睡相关因素研究 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2009, 18(6): 505-507.
- Du H R, Zhao H Z, Yan H L, et al. A study of drowsiness related factors of patients with excessive daytime drowsiness due to different causes [J]. *Chin J Behav Med Brain Sci*, 2009, 18(6): 505-507.
- [9] 陈益填, 林晓珍, 黄晓彬. 小剂量拉莫三嗪与丙戊酸合用治疗难治性癫痫的效果分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2019, 13(10): 74-76.
- Chen Y T, Lin X Z, Huang X B, et al. Efficacy analysis of low-dose lamotrigine combined with valproic acid in the treatment of intractable epilepsy [J]. *Chin J Mod Drug Appl*, 2019, 13(10): 74-76.
- [10] Zhang D L, Qiu L, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of sodium valproate plus lamotrigine in children with refractory epilepsy [J]. *Exp Ther Med*, 2020, doi: 10.3892/etm.2020.8984.
- [11] Zhou S H, Zhan Q, Wu X M. Effect of levetiracetam on cognitive function and clonic seizure frequency in children with epilepsy [J]. *Curr Mol Med*, 2019, 19(9): 699-703.
- [12] Nishiyama M, Takami Y, Ishida Y, et al. Lipid and thyroid hormone levels in children with epilepsy treated with levetiracetam or carbamazepine: A prospective observational study [J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 90: 15-19.
- [13] 桂兰, 康靖, 吕丽英. 癫痫患儿血清HMGB1、IL-2、INF- $\gamma$ 水平变化及其意义 [J]. *山东医药*, 2017, 57(11): 60-62.
- Gui L, Kang J, Lv L Y. Changes of serum HMGB1, IL-2 and INF- $\gamma$  levels in children with epilepsy and their significance [J]. *Shandong Med J*, 2017, 57(11): 60-62.
- [14] 陈钰湘, 张芾. 血清神经元特异性烯醇化酶、神经肽Y及神经节苷脂抗体对小兒难治性癫痫的鉴别价值 [J]. *临床神经病学杂志*, 2019, 32(6): 443-446.
- Chen Y X, Zhang F. Diagnostic value of serum neuron-specific enolase, neuropeptide Y and antibodies to GM1 ganglioside in children with refractory epilepsy [J]. *J Clin Neurol*, 2019, 32(6): 443-446.
- [15] 王鑫, 王婵, 郑有宁. 宫内感染早产儿血清及脑脊液炎症因子与脑损伤的关系 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(3): 290-292.
- Wang X, Wang C, Zheng Y N. Relationship between serum or cerebrospinal fluid inflammatory factors and brain injury in premature infants with intrauterine infection [J]. *J Clin Exp Med*, 2019, 18(3): 290-292.
- [16] Wang Y, Zhou S, Han Z F, et al. Fingolimod administration improves neurological functions of mice with subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 736: 135250.

- [17] 郝改领, 徐丽娟, 常海霞, 等. NSE、GFAP、ADM在热性惊厥患儿血清中变化与神经功能损伤的关系 [J]. 现代医学, 2020, 48(4): 452-455.  
Hao G L, Xu L J, Chang H X, et al. Relationship between changes of NSE, GFAP and ADM in serum and neurological impairment in children with febrile convulsions [J]. Mod Med J, 2020, 48(4): 452-455.
- [18] 裴裴, 卫汨. 癫痫患儿血清神经肽Y、S100B、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平变化及意义 [J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(7): 872-874.  
Pei P, Wei M. Changes and significance of serum neuropeptide Y, S100B and tumor necrosis factor- $\alpha$  in children with epilepsy [J]. Chin J Clin, 2018, 46(7): 872-874.
- [19] 幸黔鲁, 白国辉. 难治性癫痫患儿血清谷氨酸脱羧酶抗体、神经节苷脂抗体水平变化 [J]. 山东医药, 2018, 58(27): 57-59.  
Xing Q L, Bai G H. Changes of serum glutamate decarboxylase antibody and ganglioside antibody in children with refractory epilepsy [J]. Shandong Med J, 2018, 58(27): 57-59.

[责任编辑 刘东博]