

〔临床研究〕

添加拉考沙胺、吡仑帕奈治疗儿童局灶性癫痫的临床疗效及对血清 S100 β 、NSE 水平的影响

曹志伟,张润春,王玉珍

(唐山市妇幼保健院小儿神经科,河北 唐山 063000)

〔摘要〕目的 探讨添加拉考沙胺、吡仑帕奈治疗儿童局灶性癫痫的临床疗效及对血清 S-100 β 蛋白(S100 β)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平的影响。方法 选择 2019 年 12 月至 2022 年 12 月唐山市妇幼保健院收治的 122 例初始单药治疗控制不佳的局灶性癫痫患儿为研究对象。采用随机数字表法将患者分为拉考沙胺组(添加拉考沙胺治疗)和吡仑帕奈组(添加吡仑帕奈治疗),每组各 61 例。比较两组疗效,治疗前后智商、认知功能、血清 S100 β 、NSE 水平及治疗期间不良反应的差异。结果 两组治疗 1 个月、3 个月、6 个月治疗应答率比较差异均无统计学意义($P>0.05$);拉考沙胺组操作智商(PIQ)评分较治疗前增高($Z=2.775, P<0.05$),且高于吡仑帕奈组($Z=2.432, P<0.05$);拉考沙胺组短时记忆广度评分较治疗前增高($Z=2.849, P<0.05$),吡仑帕奈组治疗后注意分配测验、短时记忆广度评分较治疗前降低(Z 值分别为 2.522、2.475, $P<0.05$),拉考沙胺组治疗后注意分配测验、短时记忆广度评分高于吡仑帕奈组(Z 值分别为 3.065、4.035, $P<0.05$);两组治疗后血清 S100 β 、NSE 水平较治疗前均降低(t 值分别为 14.575、14.096、10.747、10.841, $P<0.05$),组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);吡仑帕奈组易怒不良反应发生率高于拉考沙胺组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 添加拉考沙胺和吡仑帕奈治疗儿童局灶性癫痫均可有效控制癫痫发作,降低血清 S100 β 、NSE 水平,对智力影响较小;吡仑帕奈对患儿认知功能和精神状态有一定负面影响。

〔关键词〕儿童;癫痫;拉考沙胺;吡仑帕奈;S-100 β 蛋白;神经元特异性烯醇化酶

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.09.008

〔中图分类号〕R179

〔文献标识码〕A

〔文章编号〕1673-5293(2024)09-0049-08

Clinical efficacies of lacosamide and perampanel as add-on therapy for refractory focal epilepsy in children and their influences on patients' serum S100 β and NSE levels

CAO Zhiwei, ZHANG Runchun, WANG Yuzhen

(Department of Pediatric Neurology, Tangshan Municipal Maternal and Child Health Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

〔Abstract〕Objective To investigate clinical efficacies of lacosamide and perampanel as add-on therapy on refractory local epilepsy in children and their influences on serum S-100 β protein (S100 β) and neuron-specific enolase (NSE) levels. Methods A total of 122 children with refractory local epilepsy who admitted to our hospital and had poor therapeutic effects in initial single antiepileptic drug treatment from December 2019 to December 2022 were selected as study subjects. In random number table method, the children were divided into two groups: lacosamide group ($n=61$, the children received lacosamide add-on therapy) and perampanel group ($n=61$, the children received perampanel add-on therapy). The therapeutic effects, intelligence quotient (IQ), cognitive function (CF), serum S100 β and NSE levels before and after treatment and adverse reactions during treatment were compared between the two groups. Results There were no significant differences in total response rates at 1 month, 3 months and 6 months of treatment between the two groups (all $P>0.05$). After treatment, the scores in performance intelligence quotient (PIQ) in Chinese-Wechsler intelligence scale of children (C-WISC) of the children in the lacosamide group were higher than those before treatment ($Z=2.775, P<0.05$), and the scores were also higher than those in the perampanel group ($Z=2.432, P<0.05$). And the scores in short-term memory span of the children in the lacosamide group after treatment were higher than those before treatment ($Z=2.849, P<0.05$). While in the perampanel group, after treatment, the scores in attention allocation test and short-term memory span of the children were lower than those before treatment ($Z=2.522$ and 2.475 respectively, both $P<0.05$). After treatment, the

〔收稿日期〕2023-08-31

〔基金项目〕河北省医学科学研究课题(20221747)

〔作者简介〕曹志伟(1987—),男,主治医师,主要从事小儿科神经疾病研究。

〔通讯作者〕王玉珍,副主任医师。

scores in attention allocation test and short-term memory span of the children in the lacosamide group were higher than those in the perampanel group ($Z = 3.065$ and 4.035 respectively, both $P < 0.05$). After treatment, the serum S100 β and NSE levels of the children in the two groups were higher than before treatment (in the lacosamide group: $t = 14.575$ and 14.096 respectively; in the perampanel group: $t = 10.747$ and 10.841 respectively, all $P < 0.05$), and there were no statistical significant differences between the two groups before and after treatment (all $P > 0.05$). The incidence of irritability as an adverse reaction of the children in the perampanel group was higher than that in the lacosamide group ($P < 0.05$). **Conclusion** In treatment of refractory local epilepsy in children, both lacosamide and perampanel can effectively control onset of seizures, reduce the serum levels of S100 β and NSE of the children, and they exert few effects on intelligence of the children, in addition, perampanel has certain negative effects on cognitive function and mental state of the children.

[Key words] children; epilepsy; lacosamide; perampanel; S-100 β protein; neuron-specific enolase

癫痫是一组以癫痫发作为特征的慢性神经系统疾病,易导致跌倒、烧伤、溺水和交通事故,癫痫患儿易受到歧视,对心理健康产生负面影响^[1]。传统一线抗癫痫药物虽可控制癫痫发作,但是具有肝肾毒性和认知损害等不良作用。拉考沙胺是一种功能化氨基酸,通过选择性地引起钠通道慢失活,防止突触电流的激活和病理性电波的传播,稳定神经网络,抑制癫痫的发作^[2]。吡仑帕奈是一种高度选择性非竞争性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate receptor, AMPA)受体拮抗剂,通过结合突触后膜上 AMPA 受体,抑制兴奋性递质谷氨酸诱导的过度神经传递,限制癫痫电活动的产生和扩散,发挥抗癫痫作用^[3]。S-100 β 蛋白 (S100 β)、神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 是神经损伤的标志物。研究显示癫痫患者血清 S100 β 、NSE 水平显著增高^[4]。拉考沙胺、吡仑帕奈在治疗局灶性癫痫的应用效果孰优孰劣尚不清楚,目前缺乏两种药物的比较研究。本研究尝试对比拉考沙胺、吡仑帕奈作为添加药物治疗儿童局灶性癫痫的临床疗效及对血清 S100 β 、NSE 水平的影响,旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 12 月至 2022 年 12 月唐山市妇幼保健院收治的 122 例局灶性癫痫患儿为研究对象。采用随机数字表法将患者分为拉考沙胺组和吡仑帕奈组,每组各 61 例。纳入标准:①结合临床症状、脑电图、影像学检查结果确诊为局灶性癫痫,经初始单药治疗控制不佳^[5];②年龄 4~18 周岁;③患儿法定

监护人知情同意,签署同意书。排除标准:①合并消化系统、呼吸系统、皮肤疾病;②血液肿瘤或其他部位肿瘤;③自身免疫性疾病;④先天性疾病、智力低下;⑤合并焦虑症、强迫症、恐惧症等情绪障碍。本研究已经获得我院伦理委员会批准(2020-038-01)。

1.2 研究方法

两组患儿均维持原有抗癫痫治疗药物剂量,包括奥卡西平(体重 ≤ 50 kg 者 $8 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 体重 > 50 kg 者 300 mg/d),或丙戊酸钠(体重 ≤ 50 kg 者 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 体重 > 50 kg 者 600 mg/d),或左乙拉西坦(体重 ≤ 50 kg 者每次 10 mg/kg , 每日 2 次, 体重 > 50 kg 者每次 500 mg , 每日 2 次)。

拉考沙胺组,在原有治疗基础上增加拉考沙胺(国药准字 J20200002,规格 50 mg/片)治疗,服用方法:初始剂量,体质量 < 50 kg 者 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 体质量 ≥ 50 kg 者 100 mg/d ,分早晚 2 次口服,每周增加使用剂量直到达目标维持剂量。目标维持剂量,体质量 < 30 kg 者 $8 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;体质量 $30 \sim 50$ kg 者为 $6 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;体质量 > 50 kg 者 $300 \sim 400 \text{ mg/d}$ 。

吡仑帕奈组,在原有治疗基础上增加吡仑帕奈(国药准字 HJ20210062,规格 2 mg/片)治疗,服用方法:初始剂量, 2 mg/d , 每间隔至少 1 周或 2 周根据临床反应及耐受性增加 2 mg 。目标维持剂量为 $4 \sim 8 \text{ mg/d}$, 不超过 12 mg/d 。

两组均连续治疗 6 个月。

1.3 观察指标

治疗应答:记录两组治疗前、治疗 1 个月、3 个月、6 个月治疗应答率,应答为癫痫发作频率较治疗前降低 $> 50\%$,发作频率定义为每周癫痫发作次数。

疗效:①显效:癫痫症状基本消失,发作频率降

低 $\geq 75\%$ ；②有效：临床症状有减轻，且 6 个月内癫痫发作频率降低 $50\% \sim < 75\%$ ；③无效：治疗 6 个月内癫痫发作频率无明显降低或降幅 $< 50\%$ ，临床症状未减轻。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

智商：治疗前、治疗 6 个月采用中国修订版韦氏儿童智力量表 (Chinese-Wechsler intelligence scale of children, C-WISC) 评估患儿智力水平^[6]。C-WISC 包括操作、言语测试，评分经年龄校正后得出操作智商 (performance intelligence quotient, PIQ)、语言智商 (verbal intelligence quotient, VIQ)、总智商 (fullscale intelligence quotient, FIQ) 评分，得分越高智力水平越高。

认知功能：治疗前、治疗 6 个月采用首都儿科研究所神经功能室在线认知测评系统评估患儿认知功能^[7]。该评分系统包括基本反应能力、空间认知能力、数学认知能力、语言理解能力、数字推理能力、序列关系、比较大小、物体数量认知、瑞文推理测验、注意分配测验、短时记忆广度和威斯康星卡片分类测试，测试结果均进行年龄标准化，得分越高表示认知功能越好。

血清 S100 β 、NSE 水平：治疗前、治疗 6 个月分别采集晨起空腹静脉血 3mL，采用酶联免疫吸附试验检测 S100 β 、NSE 水平，仪器为 Multiskan SkyHigh 全波长酶标仪。

1.4 不良反应

记录两组治疗期间头晕、嗜睡、疲劳、易怒、恶心、复视、共济失调等不良反应发生情况。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.00 录入和分析数据。符合正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用配对 (组内) 或独立样本 (组间) t 检验。非正态分布计量资料用中位数及四分位间距 $M(Q_1 \sim Q_3)$ 表示，采用 Wilcoxon 秩和检验 (组内) 或 Mann Whitney U 检验 (组间)。计数资料以例数 (n) 和百分比 (%) 表示，采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组基线资料

拉考沙胺组，年龄 4~17 岁，平均 (10.32 ± 2.69)

岁；男 39 例，女 22 例；癫痫类型：特殊类型的癫痫综合征 24 例，特殊病因引起的症状性癫痫 20 例，特发性或隐源性癫痫 17 例；病程 0.45~2.06 年，平均 (1.21 ± 0.20) 年；原抗癫痫治疗方案：奥卡西平 25 例，丙戊酸钠 19 例，左乙拉西坦 17 例；原抗癫痫治疗时间 0.22~1.95 年，平均 (1.19 ± 0.17) 年。吡仑帕奈组，年龄 5~18 岁，平均 (10.41 ± 2.42) 岁；男 41 例，女 20 例；癫痫类型：特殊类型的癫痫综合征 23 例，特殊病因引起的症状性癫痫 22 例，特发性或隐源性癫痫 16 例；病程 0.32~2.23 年，平均 (1.18 ± 0.17) 年；原抗癫痫治疗方案：奥卡西平 23 例，丙戊酸钠 18 例，左乙拉西坦 20 例；原抗癫痫治疗时间 0.29~2.27 年，平均 (1.15 ± 0.20) 年。两组性别、年龄、病程、癫痫类型、原抗癫痫治疗方案、原抗癫痫治疗时间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 两组治疗应答率比较

两组治疗 1 个月、3 个月、6 个月治疗应答率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。

表 1 两组各治疗时点治疗应答率比较 [n(%)]

Table 1 Comparison of response rates to treatment at three time points between the two groups [n(%)]

组别	例数	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月
拉考沙胺组	61	14(22.95)	21(34.43)	30(49.18)
吡仑帕奈组	61	10(16.39)	18(29.51)	25(40.98)
χ^2		0.830	0.339	0.828
P		0.362	0.560	0.363

2.3 两组疗效比较

两组治疗 6 月后总有效率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。

2.4 两组治疗前后智商比较

组内比较，拉考沙胺组 PIQ 评分较治疗前增高 ($Z = 2.775, P < 0.05$)，VIQ、FIQ 评分与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；吡仑帕奈组治疗后 PIQ、VIQ、FIQ 评分与治疗前比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)；组间比较，拉考沙胺组治疗后 PIQ 评分高于吡仑帕奈组 ($Z = 2.432, P < 0.05$)，两组治疗后 VIQ、FIQ 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 3。

表 2 两组治疗 6 月后疗效比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of curative effects between the two groups after 6 months of treatment [n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
拉考沙胺组	61	4(6.56)	26(42.62)	31(50.82)	30(49.18)
吡仑帕奈组	61	2(3.28)	23(37.70)	25(40.98)	25(40.98)
χ^2					0.828
P					0.363

表 3 两组治疗前后智商比较 [$M(Q_1 \sim Q_3)$, 分]Table 3 Comparison of IQ of the children before and after treatment between the two groups [$M(Q_1 \sim Q_3)$, scores]

指标	治疗	拉考沙胺组(n=61)	吡仑帕奈组(n=61)	Z	P
PIQ	治疗前	99(92~115)	99(90~116)	0.130	0.885
	治疗后	103(95~112)	99(92~106)	2.432	0.010
	Z	2.775	0.152		
	P	0.005	0.904		
VIQ	治疗前	91(81~99)	91(80~100)	0.069	0.923
	治疗后	91(82~100)	91(83~102)	0.012	0.982
	Z	0.127	0.051		
	P	0.915	0.960		
FIQ	治疗前	97(91~106)	97(90~107)	0.168	0.861
	治疗后	98(91~106)	97(90~105)	0.128	0.856
	Z	0.715	0.331		
	P	0.546	0.787		

2.5 两组治疗前后认知功能比较

组内比较,拉考沙胺组短时记忆广度评分较治疗前增高($Z=2.849, P<0.05$),吡仑帕奈组治疗后注意分配测验、短时记忆广度评分较治疗前降低(Z 值分别为 2.522、2.475, $P<0.05$),其他评分与治

疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);组间比较,拉考沙胺组治疗后注意分配测验、短时记忆广度评分高于吡仑帕奈组(Z 值分别为 3.065、4.035, $P<0.05$),其他评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 两组治疗前后认知功能比较 [$M(Q_1 \sim Q_3)$, 分]Table 4 Comparison of cognitive function of the children before and after treatment between the two groups [$M(Q_1 \sim Q_3)$, scores]

指标	治疗	拉考沙胺组(n=61)	吡仑帕奈组(n=61)	Z	P
基本反应能力	治疗前	5(3~6)	5(3~7)	0.032	0.653
	治疗后	5(3~6)	5(3~6)	0.421	0.322
	Z	0.410	0.203		
	P	0.962	0.901		
空间认知能	治疗前	4(2~5)	4(2~5)	0.213	0.513
	治疗后	4(2~6)	4(2~5)	0.257	0.469
	Z	0.307	0.593		
	P	0.712	0.827		

(转下表)

(续上表)

指标	治疗	拉考沙胺组 (n=61)	吡仑帕奈组 (n=61)	<i>Z</i>	<i>P</i>
数学认知能力	治疗前	4(2~5)	4(2~5)	0.632	0.258
	治疗后	4(2~6)	4(2~5)	0.145	0.749
	<i>Z</i>	0.203	0.123		
	<i>P</i>	0.850	0.913		
语言理解能力	治疗前	3(1~4)	3(1~4)	0.253	0.715
	治疗后	3(1~4)	3(1~4)	0.326	0.639
	<i>Z</i>	0.252	0.253		
	<i>P</i>	0.832	0.827		
数字推理能力	治疗前	3(1~4)	3(1~4)	0.476	0.502
	治疗后	3(1~4)	3(1~4)	0.325	0.657
	<i>Z</i>	0.248	0.379		
	<i>P</i>	0.812	0.820		
序列关系	治疗前	4(2~5)	4(2~5)	0.285	0.439
	治疗后	4(2~5)	4(2~5)	0.652	0.382
	<i>Z</i>	0.138	0.297		
	<i>P</i>	0.890	0.777		
比较大小	治疗前	5(3~5)	5(3~6)	0.285	0.603
	治疗后	5(3~6)	5(3~5)	0.420	0.513
	<i>Z</i>	0.119	0.041		
	<i>P</i>	0.925	0.952		
物体数量认知	治疗前	4(2~5)	4(2~6)	0.308	0.714
	治疗后	4(2~5)	4(2~6)	0.824	0.203
	<i>Z</i>	0.080	0.082		
	<i>P</i>	0.936	0.935		
瑞文推理测验	治疗前	5(2~6)	5(3~6)	0.129	0.842
	治疗后	5(2~6)	5(2~6)	0.328	0.643
	<i>Z</i>	0.108	0.240		
	<i>P</i>	0.915	0.811		
注意分配测验	治疗前	5(2~6)	5(2~6)	0.135	0.897
	治疗后	5(2~6)	4(2~5)	3.065	0.023
	<i>Z</i>	0.231	2.522		
	<i>P</i>	0.818	0.013		
短时记忆广度	治疗前	4(2~5)	5(2~5)	0.211	0.724
	治疗后	5(3~6)	4(2~5)	4.035	0.012
	<i>Z</i>	2.849	2.475		
	<i>P</i>	0.005	0.015		
威斯康星卡片分类测验	治疗前	5(3~6)	5(3~6)	0.352	0.685
	治疗后	5(3~6)	5(3~6)	0.452	0.519
	<i>Z</i>	0.188	0.240		
	<i>P</i>	0.851	0.811		

2.6 两组治疗前后血清 S100β、NSE 水平比较

组内比较,两组治疗后血清 S100β、NSE 水平较治疗前均降低(t 值分别为 14.575、14.096、10.747、

10.841, $P < 0.05$);组间比较,两组治疗后血清 S100β、NSE 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

表 5 两组治疗前后血清 S100β、NSE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Table 5 Comparison of serum S100β and NSE levels of the children between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

指标	治疗	拉考沙胺组(n=61)	吡仑帕奈组(n=61)	Z	P
S100β	治疗前	6.95±1.42	7.03±1.45	0.653	0.372
	治疗后	4.02±0.67	4.10±0.73	0.235	0.517
	Z	14.575	14.096		
	P	<0.001	<0.001		
NSE	治疗前	35.92±4.12	35.93±4.08	0.518	0.426
	治疗后	29.31±2.47	30.16±2.56	0.325	0.508
	Z	10.747	10.841		
	P	<0.001	<0.001		

2.7 两组不良反应比较

吡仑帕奈组易怒发生率高于拉考沙胺组,差异

有统计学意义($P < 0.05$);总不良反应比较差异无统计学意义,见表 6。

表 6 两组不良反应比较 [n(%)]

Table 6 Comparison of adverse reactions of the children between the two groups [n(%)]

组别	例数	头晕	嗜睡	疲劳	易怒	恶心	复视	共济失调	合计
拉考沙胺组	61	3(4.92)	2(3.28)	2(3.28)	0	1(1.64)	1(1.64)	1(1.64)	10(16.39)
吡仑帕奈组	61	2(3.28)	3(4.92)	4(6.56)	4(6.56)	1(1.64)	0	0	14(22.95)
χ^2		0.209	0.209	0.701	—	0.000	—	—	0.830
P		0.648	0.648	0.402	0.042	1.000	0.315	0.315	0.362

注:“—”表示使用 Fisher 确切概率法。

3 讨论

3.1 拉考沙胺和吡仑帕奈在儿童局灶性癫痫控制的应用效果

拉考沙胺和吡仑帕奈在治疗儿童初始治疗疗效欠佳的局灶性癫痫方面孰优孰劣尚不清楚,目前缺乏对比性研究。本研究两组分别以拉考沙胺、吡仑帕奈作为添加药物治疗儿童局灶性癫痫,发现两组治疗 6 个月应答率和总有效率分别为 49.18%、40.98%,两组之间比较无统计学差异,说明拉考沙胺和吡仑帕奈均可降低癫痫发作频率,提高治疗应答率和疗效。

拉考沙胺是第三代新型抗癫痫药物,与传统钠通道阻滞剂类抗癫痫药物不同,拉考沙胺主要通过

选择性增强钠通道的慢失活来降低神经元兴奋性,发挥抗癫痫作用。拉考沙胺具有线性动力学,在 1~4h 内达血药浓度峰值,半衰期为 13h,主要通过肾脏清除,不与肝脏细胞色素 P450 相互作用,与其他药物相互作用少,生物利用度高,且该药不影响钠通道快失活,在控制癫痫发作同时不影响正常生理功能^[8]。在欧盟和美国拉考沙胺被批准单药或辅助治疗成人、青少年和 4 岁以上儿童局灶性癫痫,并于 2018 年在我国上市,获批用于 4 岁及以上癫痫患者局灶性发作的联合治疗。拉考沙胺作为添加药物在儿童癫痫的治疗中已得到证实,临床研究显示拉考沙胺治疗儿童耐药性癫痫具有较好的有效性和耐受性^[9]。拉考沙胺持续治疗 18 岁以下儿童癫痫 12 个月时,44.4%的患儿癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$,且不

良反应在可控范围内^[10]。拉考沙胺辅助治疗儿童癫痫(88%为耐药性癫痫)12 周达最大剂量时,应答率为 42%,停药率为 14%,疗效和耐受性较高^[11]。

吡仑帕奈是一种 AMPA 受体拮抗剂,通过阻断 AMPA 受体抑制神经传递传导,发挥抗癫痫效果,口服给药后 0.5~2.5h 达血药浓度峰值,半衰期 105h,30%经尿液排泄,70%经粪便排泄。治疗剂量下吡仑帕奈仅阻断部分 AMPA 受体电流,能保留正常突触传递,并足以抑制癫痫样放电,具有较高的应用安全性^[12]。系统性分析显示吡仑帕奈作为添加药物治疗局灶性癫痫可有效控制癫痫发作频率,1 年 50%应答率为 52%,3 年 50%应答率为 60%,1 年无癫痫发作为 23%,3 年无癫痫发作为 30%^[13]。吡仑帕奈在儿童癫痫治疗中也表现出显著的有效性和安全性,研究显示吡仑帕奈作为添加药物治疗儿童失神性癫痫,3/4 的患儿对吡仑帕奈有反应,3/20 的患儿癫痫发作频率降低 50%^[14],在难治性癫痫治疗方面,吡仑帕奈辅助治疗后 3 个月、6 个月和 9 个月的应答率分别为 68.0%、58.0%和 46.0%^[15]。

3.2 拉考沙胺和吡仑帕奈对儿童局灶性癫痫认知功能的影响

拉考沙胺的良好药动学特性能持续控制癫痫发作,另外拉考沙胺可抑制脑衰反应调节蛋白 2 表达,减少海马神经元凋亡,预防颗粒细胞苔藓纤维出芽和癫痫发生^[16]。拉考沙胺还可降低细胞外钾离子水平,升高细胞外钙离子水平,阻止星形胶质细胞半通道激活,减少谷氨酸和腺苷三磷酸释放,进而有效抑制癫痫发作^[17]。吡仑帕奈具有较高的蛋白质结合率和较长的半衰期,在谷氨酸水平升高时也不会被其取代,可延长药物作用时间,持续发挥抗癫痫效果。本研究智力和认知功能比较拉考沙胺组 PIQ 评分、短时记忆广度评分较治疗前增高,表明拉考沙胺可降低癫痫对儿童智力的影响,改善局灶性癫痫患儿智力和认知功能。相关研究也指出拉考沙胺可提高癫痫患者执行功能和言语记忆功能,改善癫痫患者认知和行为^[18-19]。吡仑帕奈组治疗后 C-WISC 评分与治疗前比较无统计学差异,但注意分配测验、短时记忆广度评分较治疗前降低,表明吡仑帕奈可能影响癫痫患儿认知功能。Meador 等人^[20]报道也指出吡仑帕奈可能使癫痫患者注意力和记忆功能

下降。

3.3 拉考沙胺和吡仑帕奈对神经营养因子水平的影响

S100 β 、NSE 属于神经营养因子。S100 β 蛋白过量会产生神经毒性,加速神经系统炎症并导致神经功能恶化。NSE 作为神经细胞损伤严重程度的敏感指标,在各种神经损伤中表达增高。研究显示癫痫可导致血清 S100 β 、NSE 水平增高,且与癫痫样放电等脑电图异常有关^[21]。本研究两组治疗后血清 S100 β 、NSE 水平均较治疗前降低,组间比较差异无统计学意义,也说明拉考沙胺和吡仑帕奈可缓解癫痫引起的神经组织损伤,降低癫痫发作频率。

3.4 拉考沙胺和吡仑帕奈治疗儿童局灶性癫痫的安全性

安全性比较,拉考沙胺和吡仑帕奈不良反应主要以头晕、头痛、恶心、嗜睡和疲劳等发生率较高,两组间比较无统计学差异,但吡仑帕奈组治疗期间易怒发生率高于拉考沙胺组。Matsunuma 等人^[22]报道也指出吡仑帕奈添加治疗癫痫可能导致精神不稳定和情绪波动,可见拉考沙胺和吡仑帕奈总体耐受性可控,但吡仑帕奈对患儿精神状态和情绪影响有一定负面影响,临床用药前应排除患儿是否存在精神异常,避免加重精神症状。

综上,拉考沙胺和吡仑帕奈治疗局灶性癫痫均可有效控制癫痫发作,降低血清 S100 β 、NSE 水平,具有较高的疗效和耐受性,且对智力影响均较小。但吡仑帕奈对患儿认知功能和精神状态有一定影响,拉考沙胺可保护患儿认知功能。本研究样本例数有限,随访时间较短,可能存在一定偏倚,目前两药在临床的应用尚处于探索阶段,其疗效和安全性仍待进一步研究证实。

[参考文献]

- [1] Yang C, Hao Z, Mao Y, et al. Depression in children with epilepsy from western China: A cross-sectional survey [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(24): e20647.
- [2] Babar R K, Bresnahan R, Gillespie C S, et al. Lacosamide add-on therapy for focal epilepsy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 5(5): CD008841.
- [3] Chen T, Liu W B, Qian X, et al. The AMPAR antagonist perampanel protects the neurovascular unit against trau-

- matic injury via regulating Sirt3[J].CNS Neurosci Ther, 2021,27(1):134-144.
- [4] 邸丹丹,王会军,李军霞,等.脑梗死患者继发癫痫对血清 S100B、NSE 水平的影响及其与认知功能的关系分析[J].湖南师范大学学报(医学版),2022,19(1):14-17.
- [5] 吕传真,周辅良.实用神经病学[M].第 4 版.上海:科学技术出版社,2014,633-656.
- [6] 李毓秋,邱卓英,邹敏.6~18 岁重度智力残疾儿童的智力与适应性行为评定和分级方法研究[J].中国康复理论与实践,2019,25(1):6-9.
- [7] 李颖源,廖文静,周新林,等.注意缺陷多动障碍患儿多维计算机化执行功能训练的探索性随机对照研究[J].中华精神科杂志,2017,50(6):445-452.
- [8] Paquette V, Culley C, Greanya E D, et al. Lacosamide as adjunctive therapy in refractory epilepsy in adults: a systematic review[J]. Seizure, 2015, 25: 1-17.
- [9] Rügger A D, Freeman J L, Harvey A S. Lacosamide in children with drug-resistant epilepsy[J]. J Paediatr Child Health, 2019, 55(2): 194-198.
- [10] Sanmartí-Vilaplana F, Díaz-Gómez A. The effectiveness and safety of lacosamide in children with epilepsy in a clinical practice setting[J]. Epilepsy Behav, 2018, 79: 130-137.
- [11] Chang R S, Lui H K K, Lui H T C, et al. Efficacy upon 12-weeks after achievement of maximal dose and tolerability of lacosamide as an adjunctive therapy in epilepsy: Real world clinical experience[J]. J Neurol Sci, 2020, 409: 116601.
- [12] Perez D Q, Espiritu A I, Jamora R D G. Perampanel in achieving status epilepticus cessation: a systematic review[J]. Epilepsy Behav, 2022, 128: 108583.
- [13] 罗道皇,陈超阳,周双,等.拉考沙胺作为添加治疗对局灶性癫痫的长期疗效和安全性:Meta 分析[J].中国临床药理学杂志,2019,35(22):2911-2914.
- [14] Operto F F, Orsini A, Sica G, et al. Perampanel and childhood absence epilepsy: a real life experience[J]. Front Neurol, 2022, 13: 952900.
- [15] Qu R, Dai Y, Qu X, et al. Use of perampanel in children with refractory epilepsy of genetic aetiology[J]. Epileptic Disord, 2022, 24(4): 687-695.
- [16] 凡振玉,王天成.拉考沙胺在老年癫痫患者中的应用进展[J].癫痫杂志,2021,7(2):147-151.
- [17] Fukuyama K, Ueda Y, Okada M. Effects of carbamazepine, lacosamide and zonisamide on gliotransmitter release associated with activated astroglial hemichannels[J]. Pharmaceuticals, 2020, 13(6): 117.
- [18] Liguori C, Izzi F, Manfredi N, et al. Lacosamide may improve cognition in patients with focal epilepsy: EpiTrack to compare cognitive side effects of lacosamide and carbamazepine[J]. Epilepsy Behav Case Rep, 2018, 10: 35-37.
- [19] Meschede C, Witt J A, Rademacher M, et al. Evaluating the long-term cognitive effects of adjunctive perampanel compared to lacosamide in a naturalistic outpatient setting[J]. Seizure, 2018, 58: 141-146.
- [20] Meador K J, Yang H, Piña-Garza J E, et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: a randomized trial[J]. Epilepsia, 2016, 57(2): 243-251.
- [21] 马建宁,沈延君,李明,等.癫痫患者血清 S100β、NSE、凋亡因子、炎症因子与脑电图特征的关系研究[J].中国现代医学杂志,2019,29(23):34-37.
- [22] Matsunuma S, Sunaga S, Hoshiai A, et al. Psychiatric disorders of the combination of levetiracetam either with lacosamide or perampanel: a retrospective cohort study[J]. Int J Clin Pharm, 2021, 43(6): 1516-1522.

[专业责任编辑:周骥平]

[中文编辑:郭乐倩;英文编辑:杨周岐]