

奥卡西平治疗颞叶癫痫患者认知功能障碍的研究进展[△]

李欣潞*, 许虹[△](昆明医科大学第一附属医院神经内科, 昆明 650000)

中图分类号 R742.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)13-1868-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.13.28

摘要 目的:研究奥卡西平对颞叶癫痫患者认知功能障碍的治疗作用,为其临床应用提供参考。方法:以“奥卡西平”“颞叶癫痫”“认知功能”“Oxcarbazepine”“Temporal lobe epilepsy”“Cognitive function”等为关键词,组合查询2010年1月—2018年12月在中国知网、万方数据、Cochrane图书馆、PubMed、Embase、Ovid等数据库中的相关文献,对颞叶癫痫患者产生认知障碍的机制、奥卡西平治疗颞叶癫痫患者认知障碍的作用机制及临床疗效进行归纳和整理。结果:共检索到相关文献389篇,其中有效文献44篇。颞叶癫痫可通过引起海马亚区神经元病理性改变及突触可塑性改变、干扰即刻早期基因的表达等机制导致患者认知功能障碍。奥卡西平可通过干预离子通道、影响神经元细胞信号酶及跨膜蛋白表达、影响神经胶质细胞中相关蛋白及炎症因子表达、保护神经营养因子等降低神经元细胞膜兴奋性,保护中枢神经元细胞及脑组织结构,进而改善患者的认知功能障碍。目前,可通过神经电生理事件相关电位、脑电图、韦氏智力量表、韦氏记忆量表和功能核磁共振等方法对颞叶癫痫患者认知功能障碍的确诊及改善进行评估;与其他抗癫痫药比较,奥卡西平可提高患者精神活动的反应速度、降低动脉粥样硬化发生及减少癫痫发作次数,具有良好的临床治疗效果。由于奥卡西平在应用过程中也会发生相关不良反应,建议今后应进一步明确奥卡西平的药理作用靶点及作用机制,促进合理用药,为其临床应用提供参考。

关键词 奥卡西平; 颞叶癫痫; 认知功能障碍; 机制; 评估

奥卡西平是当今临床上广泛应用的一种新型抗癫痫药物,主要的药理活性成分为10,11-二氢-10-羟基-卡马西平,通过对电压依赖性钠离子通道及阻滞钙离子通道的作用从而阻止灶灶异常放电的扩散^[1]。颞叶癫痫是由颞部神经元同步化异常放电引起的一类神经系统疾病,是最常见的难治性癫痫,由于涉及认知功能的区域多位于人脑的颞叶及边缘系统,故颞叶癫痫患者常表现为不同程度的认知功能障碍^[2]。奥卡西平在临床上已广泛应用于治疗颞叶癫痫,但对奥卡西平的研究仍主要集中在控制其临床症状发作方面,对认知功能的改善作用论述较少,为了解奥卡西平对颞叶癫痫患者的认知功能障碍的治疗作用,笔者以“奥卡西平”“颞叶癫痫”“认知功能”“Oxcarbazepine”“Temporal lobe epilepsy”“Cognitive function”等为关键词,组合查询2010年1月—2018年12月在中国知网、万方数据、Cochrane图书馆、PubMed、Embase、Ovid等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献389篇,其中有效文献44篇。现对颞叶癫痫患者产生认知障碍的机制、奥卡西平治疗颞叶癫痫患者认知障碍的作用机制及临床疗效进行归纳和整理,以期奥卡西平用于颞叶癫痫患者认知功能障碍的治疗提供参考。

1 颞叶癫痫患者产生认知功能障碍的机制

目前认为颞叶和边缘系统是大脑涉及认知功能的

主要结构^[3],所以引起颞叶癫痫患者认知功能障碍的机制是多机制、多环节的。

1.1 引起海马亚区神经元病理性改变及突触可塑性改变

相关研究发现^[4],颞叶癫痫患者海马亚区神经元的病理改变可引起认知功能下降,不仅局限于海马亚区,甚至对海马旁回、杏仁核、颞叶皮层细胞及丘脑和小脑的信息环路等产生严重的不良损害,可广泛侵袭涉及认知的其他脑灰质细胞核团,如多数额颞叶纤维通路的脑白质区域,从而严重损伤患者的认知功能。癫痫反复发作可导致神经元功能紊乱;其次,大脑皮层的异常放电也会引起兴奋性神经细胞损伤,甚至神经元细胞凋亡,最终引起变性神经胶质细胞和反应性神经胶质增生,对内侧颞叶的结构造成不可逆的持续性损害。因此,海马体中的选择性神经元损失是颞叶癫痫发作的严重不良后果。此外,痫性发作导致海马突触可塑性的改变也是颞叶癫痫的重要发病原因之一,海马突触可塑性在记忆巩固中起重要作用,同时也是颞叶癫痫所致认知功能损害的基础,这是由于颞叶癫痫发作引起海马环路内不同解剖结构出现突触重组,改变了海马门区及内分子层局部环路,在颗粒细胞间形成异常兴奋性的联系通路^[4],海马突触重塑可导致大量谷氨酸的释放、突触后膜致密物质显著减少、海马神经元内钙离子超载、大量胶质细胞增生、基因表达异常,从而严重影响患者的认知功能。

1.2 干扰即刻早期基因的表达

相关研究发现^[5],即刻早期基因(Early immediate genes, IEGs)是一类在神经元活性刺激作用下迅速而短

[△] 基金项目:云南省科技计划项目[No.2017FE467(-035)]

* 硕士研究生。研究方向:癫痫及神经电生理。电话:0871-65324888。E-mail:491783491@qq.com

通信作者:主任医师,博士。研究方向:癫痫及神经电生理。电话:0871-65324888。E-mail:3053419674@qq.com

暂反应的基因,也是联系细胞生化改变与细胞最终对刺激发生特异性反应的中介物,亦可作为神经传导通路的标志,在颞叶癫痫发作时,神经元细胞的异常放电的启动区及异常脑电波的播散情况主要是通过对即刻早期基因的表达时程和区域来确定。在颞叶癫痫患者病程中,IEGs及其编码的基因启动蛋白可充当第三信使,诱导靶基因表达神经递质、神经营养因子、神经调节因子、受体和突触结合蛋白等,从而影响神经出芽和新突触形成,而突触可塑性与长期记忆的基础关系密切,长期的癫痫发作干扰了IEGs表达,影响了神经元突触的结构可塑性,从而影响神经元对信息的获取和巩固功能,引起颞叶癫痫患者认知功能障碍^[6-7]。

2 奥卡西平改善颞叶癫痫患者认知功能的作用机制

2.1 干预离子通道,降低神经元细胞膜兴奋性

相关研究认为^[1],奥卡西平治疗颞叶癫痫作用机制是一方面是通过阻断电压门控式钠通道或作用于钾、钙离子通道,稳定神经元细胞膜,抑制神经元间的异常放电,从而减轻神经元损害;另一方面是通过阻断电压门控式钠通道,减少突触前谷氨酸释放,降低细胞内环磷酸腺苷的含量,增加5-羟色胺的表达,降低神经元细胞膜兴奋性。颞叶癫痫发作对脑神经元细胞损伤极大,其痫性发作引起的神经细胞损害,同时大脑皮层的异常放电可影响认知功能^[7]。因此,奥卡西平对于颞叶癫痫患者的治疗主要是降低神经元细胞膜兴奋性,进而减少大脑皮层的异常放电对神经元的损伤,改善患者的认知障碍,提高患者的生活质量。钙结合蛋白(S-100 β)是一种能参与钙离子介导的信号传递通路的生化指标,血清中检测S-100 β 能客观地反映神经胶质细胞损伤情况^[8];相关研究者发现^[9],奥卡西平可对中枢神经细胞的电压依赖性通道进行阻断,减少神经元异常放电并稳定神经元细胞膜,同时抑制突触传递的兴奋冲动,增加K⁺内流,调节钙离子通道,降低血清S-100 β ,发挥良好神经保护和抗癫痫作用,从而增强认知功能。

2.2 影响神经元细胞信号酶及跨膜蛋白表达

Huang B等^[10]研究表明,细胞凋亡特别是神经元的程序性死亡,必然对认知功能造成损伤。胱天蛋白酶3(Caspase-3)的活化是细胞凋亡的中心环节,主要存在于线粒体中。另有文献^[11]显示,一氧化氮酶(iNOS)也可诱导细胞凋亡的发生。龙欣欣等^[12]通过建立癫痫大鼠模型证实了奥卡西平可通过降低大鼠神经细胞Caspase-3、iNOS的表达,从而发挥保护神经细胞的作用,进而改善认知功能障碍。神经细胞黏附分子(Neural cell adhesion molecule, NCAM)是一种调节细胞与细胞、细胞与细胞外基质间黏附功能的单链跨膜糖蛋白,NCAM

的过度表达可能与异常神经元环路的形成关系密切,引发神经元异常放电^[13]。周俊香等^[14]研究也发现,奥卡西平干预的幼鼠海马中NCAM阳性细胞数量明显减少,且免疫反应阳性明显减弱,NCAM mRNA表达量明显降低,提示奥卡西平可降低NCAM mRNA的表达,进而保护神经细胞功能,改善幼鼠认知功能障碍。在颞叶癫痫海马区神经元的凋亡过程中有海马神经元细胞存活促进因子(B-cell lymphoma leukemia-2, Bcl-2)的参与,奥卡西平可使颞叶癫痫海马神经元Bcl-2的表达增加,进而对细胞凋亡产生一定的抑制作用,发挥神经保护作用^[15]。另外,Boutte AM等^[16]研究发现,神经元特异性烯醇化酶(Neuron-specific enolase, NSE)是一种主要来源于海马体中神经元细胞质和神经内分泌细胞的酸性蛋白酶,是中枢神经元各种细胞损伤及预后的标志物,颞叶癫痫发作的患者血清NSE水平升高,经奥卡西平治疗后,可以显著降低患者血清NSE水平,减少由于癫痫异常放电对大脑的损害,同时保护中枢神经元细胞,进而提高患者的认知功能和生活质量。

2.3 影响神经胶质细胞中相关蛋白及炎性因子的表达

神经胶质细胞中的主要成分是星形胶质细胞,相关研究已证实胶质纤维酸性蛋白(Glial fibrillary acidic protein antibodies, GFAP)是星形胶质细胞的主要成分,在维系正常的神经系统功能方面发挥重要作用;其影响神经递质的摄取,维护内环境稳定,保护血脑屏障并参与神经元发育和成熟以及损伤后的修复^[17]。周俊香等^[18]研究奥卡西平对慢性癫痫小鼠模型的海马星形胶质细胞表达胶质纤维GFAP的影响发现,奥卡西平组小鼠的GFAP免疫反应阳性的胶质细胞数量逐渐减少,免疫反应阳性减弱,GFAP mRNA表达降低,提示奥卡西平可通过抑制星形胶质细胞表达GFAP,实现对认知功能的改善。金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP)是一种能催化降解细胞外基质中的Zn²⁺和Ca²⁺依赖性蛋白水解酶,若中枢神经系统神经元中的MMP-2、MMP-9过表达,将会降解基底膜,从而破坏血脑屏障,进而使大脑组织发生严重损伤,严重破坏神经细胞,影响认知功能^[19]。孟胜男等^[20]研究奥卡西平对大鼠脑组织内MMP-2、MMP-9表达的干预情况发现,奥卡西平可下调MMP-2、MMP-9的表达,抑制星形胶质细胞的活化,进而保护大脑神经元及脑组织结构,改善认知障碍改善,且保护作用具有剂量相关性。另有研究^[21]发现,癫痫的发生、发展在一定程度上与中枢神经系统(Central nervous system, CNS)的炎症反应关系密切,CNS炎症反应时可促进小胶质细胞(Microglia, MG)分泌大量的炎性因子,如细胞分化抗原40(Cluster differentiation-40, CD40)的表达。相关研究发现^[22],奥卡西平可抑制癫痫模型大鼠海马CD40的表达及小胶质细胞(Microglia, MG)的增

殖,改善癫痫模型大鼠海马神经元,特别是海马CA1区神经元的缺失,同时奥卡西平还可延长炎症反应的潜伏期,减少炎症反应的发作频率,提示奥卡西平可通过抑制CD40介导的炎症反应,减少MG的增殖,进而改善海马神经元的损伤,最终改善颞叶癫痫患者的认知功能。

2.4 保护神经营养因子

海马CA3区脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是在脑内合成的一种广泛分布于中枢神经系统内的蛋白质,对神经元的存活、分化、生长、发育起重要作用,是成熟的中枢及周围神经系统的神经元维持生存及正常生理功能所必需物质,能防止神经元受损伤凋亡、改善神经元的病理状态、促进受损神经元再生及分化等生物效应^[23]。此外,神经营养素3(Neurotrophins-3, NT-3)是由神经星形胶质细胞产生的一类神经细胞生长与存活所必需的蛋白质分子^[24]。石鹏程等^[25]通过研究奥卡西平对癫痫模型幼鼠的认知功能和海马BDNF和NT-3表达的影响研究发现,奥卡西平不会降低癫痫模型幼鼠海马CA3区BDNF和NT-3的表达,且不会破坏BDNF和NT-3的内源性神经系统的保护作用,对认知功能也有保护作用。

3 奥卡西平治疗颞叶癫痫患者认知功能障碍的评估方法、临床应用及优势

3.1 评估奥卡西平治疗颞叶癫痫患者认知功能障碍的疗效及方法

3.1.1 神经电生理事件相关电位评估 P300又称“认知电位”,属于事件相关电位的一个晚期成分,对评估患者认知功能损害的严重程度及服用抗癫痫药物治疗后患者认知障碍疗效方面具有重要意义^[26]。Yao X等^[27]观察50例颞叶癫痫患者服用奥卡西平后的临床疗效发现,奥卡西平治疗后患者P300潜伏期和反应时间较服药前明显缩短,P300波幅无显著性改变,提示颞叶癫痫患者的反应速度以及大脑加工的速度明显改善;研究者还发现^[4],右利手左侧颞叶癫痫患者的P300潜伏期较右侧颞叶癫痫患者延长明显,表明左侧致痫灶对颞叶癫痫患者执行功能影响更大;右利手颞叶癫痫患者服用奥卡西平后,其P300潜伏期明显短于服药前,特别是P300中内源性成分N2、P3的潜伏期缩短更加显著,表明奥卡西平对颞叶癫痫患者的执行功能具有明显的改善作用。

3.1.2 脑电图评估 痫性发作是由大脑神经元的异常放电引起的,临床上通过监测脑电图背景活动的改变情况来评估大脑功能损害的严重程度^[28]。国内研究者对比奥卡西平治疗颞叶癫痫患者前后的脑电图背景波发现,奥卡西平可明显改善颞叶癫痫患者脑电图 α 波减少、 θ 波增多、 δ 波增多的情况,提示奥卡西平可以改善患者的认知功能^[29]。同时有国外学者研究发现人脑的警觉

及定向网络功能与颞叶和顶叶有关^[30],脑电图检测时出现痫样放电的大脑区域和警觉网络及定向网络之间存在明显的相关性,即颞叶癫痫患者的警觉网络等改善可能与减弱其脑电图的异常放电关系密切。相关研究发现^[31],奥卡西平治疗颞叶癫痫患者可以很大程度地改善患者的警觉和定向网络系统,从而降低患者认知功能障碍发生的概率。

3.1.3 韦氏智力量表和韦氏记忆量表评估 韦氏智力量表是在临床上用于检测频繁发作的癫痫患者相关的认知障碍的常模标准和测量工具,特别是运用在语言表达能力、工作记忆、加工处理速率三个方面^[32]。韦氏记忆量表是评估各种记忆能力的成套测验,可对受试者提供临床记忆功能方面的详细评估^[33]。颞叶癫痫长期的慢性病程以及反复的发作都严重影响着患者的生活质量,容易导致抑郁、焦虑和认知障碍^[5]。国外学者用18个月的时间研究发现,颞叶癫痫患者的智力水平与发病年龄、病程及每次发作的持续时间呈反比,并采用韦氏成人记忆量表及韦氏成人智力量表观察奥卡西平对颞叶癫痫患者精神及智能的改善作用,发现其可控制患者发作,抑制患者颞部痫样放电,改善患者认知及行为障碍^[34]。

3.1.4 功能核磁共振评估 功能核磁共振是评价患者认知功能新的影像学检查方法,目前受到广泛的关注。Kim CH等^[35]在25例颞叶癫痫患者中通过高分辨率功能性磁共振成像分别对奥卡西平治疗前后的颞叶癫痫患者认知功能障碍,特别是语言和记忆方面进行探索,发现功能核磁共振可检测到奥卡西平治疗后患者的前颞叶激活图,而激活图可有助于预测将来颞叶癫痫患者已受损的语言功能的恢复情况,同时功能核磁共振可显示奥卡西平治疗后的致痫灶激活区域对比治疗前的致痫灶激活区域的改变^[36]。

3.2 奥卡西平较其他抗癫痫药对颞叶癫痫患者认知功能改善的优势

3.2.1 提高患者精神活动的反应速度 有研究发现,奥卡西平较丙戊酸钠的抗癫痫治疗作用更强,在控制癫痫发作的同时可以改善颞叶癫痫患者认知功能和生活质量,特别是在回忆与识别、语言的流畅性、命名、语言的理解、写作及视空间方面都有显著提高,且明显改善癫痫患者注意力^[37-38]。杨柳等^[39]研究奥卡西平与拉莫三嗪治疗中央颞区棘波的儿童良性癫痫患者发现,奥卡西平相比拉莫三嗪更能有效抑制癫痫样放电,减弱颞叶癫痫发作对患儿神经系统的影响^[40]。

3.2.2 降低动脉粥样硬化及减少癫痫发作次数 相关研究发现^[41],同型半胱氨酸是诱发脑血管疾病的重要危险因素,长期服用抗癫痫药物可能增加脑血管事件及血栓的风险,而奥卡西平较丙戊酸钠对血浆中高同型半胱

氨酸影响较小,在一定程度上减少了动脉粥样硬化及血管性认知功能障碍发生的风险,若服用奥卡西平期间加入维生素B₁₂则可显著降低颞叶癫痫患者血清高同型半胱氨酸浓度,降低冠状动脉粥样硬化发生率,同时提高患者认知功能。Chandrasekaran S等^[42]的研究也证实传统的抗癫痫药使患者心血管疾病的患病率明显升高,而奥卡西平可降低动脉粥样硬化的风险并改善患者认知功能。另有研究^[43]对比了奥卡西平与卡马西平治疗脑卒中后继发性颞叶癫痫的疗效,结果发现奥卡西平组患者总有效率(88.5%)显著高于卡马西平组(61.5%),差异有统计学意义($P < 0.05$),表明奥卡西平治疗脑卒中后继发性颞叶癫痫的疗效优于卡马西平。

4 结语

综上所述,认知障碍在颞叶癫痫患者中较为普遍,对患者生活质量可产生一定影响。目前奥卡西平对控制颞叶癫痫发作的治疗效果是肯定的,且其对认知功能障碍的改善作用是十分明显的,但奥卡西平对患者认知功能障碍的治疗机制研究仍处在基础阶段,临床的药物应用试验相对较少,很多治疗机制仍停留在动物实验模型阶段。临床上奥卡西平的不良反应用于皮肤松懈症、红斑疹、低钠血症居多,部分患者治疗过程中因不良反应不得不终止治疗^[44],提示今后应进一步明确奥卡西平的药理作用靶点及作用机制,促进合理用药,减轻不良反应。

参考文献

[1] LIN SF, LIN TC, HU HH, et al. Bilateral paramedian thalamic infarction presenting as status epilepticus: a case report and review of the literatures[J]. *Acta Neurologica Taiwanica*, 2015, 24(4): 125-130.

[2] 李陶乐, 许虹, 张林明. P300在颞叶癫痫认知功能障碍中的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(9): 12-15.

[3] ZHANG Z, LIAO W, XU Q, et al. Hippocampus-associated causal network of structural covariance measuring structural damage progression in temporal lobe epilepsy[J]. *Hum Brain Mapp*, 2016. DOI: 10.1002/hbm.23415.

[4] ELKOMMOS S, WEBER B, NIEHUSMANN P, et al. Hippocampal internal architecture and postoperative outcome in temporal lobe epilepsy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(11): 4147-4156.

[5] BALOGIANNIS S. Staining neurons with golgi techniques in degenerative diseases of the brain[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(5): 693-695.

[6] HELMSTAEDTER C, WITT JA. Epilepsy and cognition: a bidirectional relationship?[J]. *Seizure*, 2017. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.02.017.

[7] THEODORE WH, WIGGS EA, MAITINES AR, et al. Serotonin 1A receptors, depression, and memory in temporal

lobe epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(1): 129-133.

[8] WINTER CD, WHYTE T, CARDINAL J, et al. Re-exposure to the hypobaric hypoxic brain injury of high altitude: plasma S100B levels and the possible effect of acclimatisation on blood-brain barrier dysfunction[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(4): 533-539.

[9] 闫瑜, 王献娜. 癫痫患儿血清S-100 β 、高迁移率族蛋白1及白介素-6水平变化及意义[J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(1): 106-108.

[10] HUANG B, XIE Q, LU X, et al. GlyT1 inhibitor NFPS exerts neuroprotection via GlyR alpha1 subunit in the rat model of transient focal cerebral ischaemia and reperfusion[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(5): 1952-1962.

[11] 喻鹏久, 万利梅, 谢慧. STAT5通路抑制剂匹莫齐特对RAW264.7细胞炎症模型NO和iNOS表达的影响[J]. *中国药房*, 2015, 26(22): 3043-3045.

[12] 龙欣欣. 奥卡西平对癫痫大鼠认知功能和iNOS、Caspase-3的影响[D]. 济南: 山东大学, 2012.

[13] BRENNAMAN LH, MANESS PF. NCAM in neuropsychiatric and neurodegenerative disorders[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010. DOI: 10.1007/978-1-4419-1170-4_19.

[14] 周俊香, 陈琅, 陈巧彬, 等. 奥卡西平对癫痫幼鼠海马神经元神经细胞黏附分子表达的影响[J]. *福建医科大学学报*, 2013, 47(3): 133-136.

[15] 张洪源, 赵海滨. 奥卡西平联合丹参对戊四氮致癫痫大鼠海马Bcl-2表达的影响[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2014, 1(5): 708-708.

[16] BOUTTE AM, DENG-BRYANT Y, JOHNSON D, et al. Serum glial fibrillary acidic protein predicts tissue glial fibrillary acidic protein break-down products and therapeutic efficacy after penetrating ballistic-like brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(1): 147-156.

[17] 杨志仙, 刘晓燕, 秦炯, 等. 左乙拉西坦对伴睡眠中癫痫性电持续状态癫痫患儿的疗效[J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(12): 937-939.

[18] 周俊香, 陈琅, 陈昕, 等. 奥卡西平对戊四氮致癫痫幼鼠海马胶质纤维酸性蛋白表达的影响[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2011, 26(12): 915-917.

[19] 宋轶群, 刘梅, 于广. 丁苯酞对急性脑梗死患者认知功能和血清学指标的影响及二者相关性分析[J]. *中国药房*, 2017, 28(2): 243-246.

[20] 孟胜男, 金玉玲. 奥卡西平对戊四氮致癫痫大鼠脑组织内MMP-2、MMP-9表达的干预作用[J]. *黑龙江医药科学*, 2016, 39(1): 64-66.

[21] 吉翔, 华芸, 张学军. 癫痫发作患儿血清中IGF-1和NSE联合检测的临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(4): 650-652.

[22] 袁婕, 宋江莉, 张虹, 等. 奥卡西平治疗对癫痫患者血清炎症因子、细胞间黏附分子1及免疫功能的影响[J]. *海南医*

- 学院学报,2017,23(11):1571-1574.
- [23] BROMLEY RL, LEEMAN BA, BAKER GA, et al. Cognitive and neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs [J]. *Epilepsy Behav*, 2011, 22(1):9-16.
- [24] MEADOR KJ. Cognitive effects of levetiracetam versus topiramate[J]. *Epilepsy Curr*, 2010, 8(3):64-65.
- [25] 石鹏程,程世翔,赵永青,等.不同抗癫痫药物对幼鼠认知功能和海马BDNF和NT-3表达的影响[J].武警后勤学院学报(医学版),2014,23(3):185-189.
- [26] 朱慧,肖正军,高茂军.癫痫患者事件相关电位P300及影响因素研究[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(3):14-15.
- [27] YAO X, YU Q, YANG E, et al. Executive dysfunction in patients with temporal lobe epilepsy and its correlation with P300[J]. *Zhonghua yi xue za zhi*, 2014, 94(7):521-524.
- [28] DAN A, ZSOLT G, PAUL B, et al. Simultaneous determination of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide in different biological matrices by LC-MS/MS[J]. *J Interdisciplinary Med*, 2017, 2(3):211-218.
- [29] 葛梦娜,陈洁.奥卡西平治疗小儿部分性发作癫痫的临床疗效及对患者脑电图和认知功能的影响[J].现代医学,2018,46(6):660-663.
- [30] FITZGERALD J, JOHNSON K, KEHOE E, et al. Disrupted functional connectivity in dorsal and ventral attention networks during attention orienting in autism spectrum disorders[J]. *Autism Res*, 2015, 8(2):136-152.
- [31] 王云艳.奥卡西平用于癫痫治疗的效果分析[J].北方药学,2018,15(7):107-108.
- [32] ELISABETH M, BRIAN L, TARYN B, et al. Detecting epilepsy-related cognitive problems in clinically referred children with epilepsy: is the WISC-IV a useful tool? [J]. *Epilepsia*, 2012, 53(6):1060-1066.
- [33] IAMES B, HOELZLE, NATHANIEL W, et al. Comparison of wechsler memory scale-fourth edition (WMS-IV) and third edition (WMS-III) dimensional structures: improved ability to evaluate auditory and visual constructs [J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2011, 33(3):283-291.
- [34] MUELLER, SUSANNE G, et al. Different structural correlates for verbal memory impairment in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal lobe sclerosis[J]. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33(2):489-499.
- [35] KIM CH, CHUNG CK, KOO BB, et al. Changes in language pathways in patients with temporal lobe epilepsy: diffusion tensor imaging analysis of the uncinate and arcuate fasciculi[J]. *World Neurosurg*, 2011, 75(3/4):509-516.
- [36] DAS SR, MECHANI C, HAMILTON D, et al. Heterogeneity of functional activation during memory encoding across hippocampal subfields in temporal lobe epilepsy [J]. *Neuroimage*, 2011, 58(4):1121-1130.
- [37] 么冬爱,章军建,张磊.奥卡西平对老年癫痫患者认知功能的影响[J].武汉大学学报(医学版),2014,35(6):910-913.
- [38] CHHABRA YK, SOOD S, RATHI O, et al. Effect of renal transplantation on cognitive function in hemodialysis patients: a longitudinal study[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(1):1-8.
- [39] 杨柳,高丽,栾莹,等.不同药物治疗伴中央-颞区棘波的儿童良性癫痫对比研究[J].医药论坛杂志,2017,38(9):21-23.
- [40] 刘璐.不同药物治疗伴中央-颞区棘波的儿童良性癫痫对比研究[J].中国社区医师,2018,34(26):23-25.
- [41] 谭相如.丙戊酸钠与奥卡西平对癫痫患者血浆hs-CRP、Hcy、ADMA的影响[J].中国继续医学教育,2018,10(23):95-97.
- [42] CHANDRASEKARAN S, PATIL S, SUTHAR R, et al. Hyperhomocysteinaemia in children receiving phenytoin and carbamazepine monotherapy: a cross-sectional observational study[J]. *Arch Dis Child*, 2017, 102(4):346-351.
- [43] 王艳,赵新利,吴新艳,等.奥卡西平与卡马西平治疗脑卒中后继发性癫痫疗效比较[J].新乡医学院学报,2014,31(4):312-314.
- [44] 崔红霞,于苏文.163例奥卡西平不良反应文献分析[J].中国药物警戒,2017,14(11):46-49.

(收稿日期:2019-01-10 修回日期:2019-04-18)

(编辑:唐晓莲)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅