

奥卡西平联合左乙拉西坦治疗成人颞叶癫痫患者认知功能障碍的疗效观察[△]

李欣璐*, 许虹#, 梁稀(昆明医科大学第一附属医院神经内科, 昆明 650032)

中图分类号 R741 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)13-1628-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.13.16

摘要 目的:观察奥卡西平联合左乙拉西坦治疗成人颞叶癫痫患者认知功能障碍的疗效。方法:根据设定的纳入与排除标准,收集2018年1月—2019年10月在昆明医科大学第一附属医院神经内科诊治的成人颞叶癫痫患者83例,按随机数字表法分为对照组($n=39$ 例)和观察组($n=44$)。对照组患者给予奥卡西平片,初始剂量为 $8\sim 10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,分早、晚两次口服,然后根据患者具体情况每周增加 $5\sim 10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,最大剂量不超过 $45\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,以最低有效治疗剂量持续治疗3个月;观察组患者在对照组基础上加用左乙拉西坦片,起始治疗剂量为 $5\sim 10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,分早、晚两次口服,根据患者的病情严重程度每周增加 $5\sim 10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,但总剂量不超过 $2\ 000\text{ mg}/\text{d}$,以最低有效治疗剂量持续治疗3个月。测定两组患者治疗前后的Pz位点事件相关电位P300(包括N1、P2、N2、P3波的潜伏期和P3波的波幅),进行韦氏成人智力量表[WAIS-RC,包括分析语言智商(VIQ)、操作智商(PIQ)、总智商(FIQ)评分]和临床记忆量表[CMS,转化为记忆商(MQ)分值]测试,并记录不良反应发生情况。结果:对照组患者有5例脱落,观察组有7例脱落,共有71例(对照组34例、观察组37例)完成研究。治疗前,两组患者的Pz位点P300、WAIS-RC和CMS各项指标和评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗后N2、P3波潜伏期均显著缩短、P3波波幅均显著升高($P<0.05$),VIQ、FIQ以及MQ评分均显著升高($P<0.05$),并且观察组患者P2波潜伏期显著缩短、PIQ评分显著升高($P<0.05$)。与对照组比较,观察组患者治疗后P2、P3波潜伏期的缩短程度、P3波波幅的升高程度以及VIQ、PIQ、FIQ、MQ评分的升高程度均显著增大($P<0.05$)。对照组出现1例轻微皮疹、1例自感乏力,观察组出现1例恶心想吐、1例自感乏力、1例情绪不稳,但均未见严重不良反应发生。结论:奥卡西平联合左乙拉西坦可改善成人颞叶癫痫患者的认知功能障碍,且治疗效果明显优于奥卡西平单用。

关键词 奥卡西平;左乙拉西坦;颞叶癫痫;认知功能障碍;成人

Observation of Therapeutic Efficacy of Oxcarbazepine Combined with Levetiracetam in the Treatment of Cognitive Dysfunction in Adult Patients with Temporal Lobe Epilepsy

LI Xinlu, XU Hong, LIANG Xi (Dept. of Neurology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy of oxcarbazepine combined with levetiracetam in the treatment of cognitive dysfunction in adult patients with temporal lobe epilepsy. METHODS: According to inclusion and exclusion criteria, 83 adult patients with temporal lobe epilepsy were collected from neurology department of the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University during January 2018 to October 2019, and then divided into control group (39 cases) and observation group (44 cases). Control group was given Oxcarbazepine tablet with initial dose of $8\sim 10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, morning and night, increased by $5\sim 10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ each week according to patient's condition, the maximal dose was $45\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, lasting for 3 months with the lowest effective treatment dose. Based on treatment of control group, observation group was additionally given Levetiracetam tablet with initial dose of $5\sim 10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, morning and night, increased by $5\sim 10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ each week according to the severity of disease, the total dose was not more than $2\ 000\text{ mg}/\text{d}$, lasting for 3 months with the lowest effective treatment dose. The event-related potential P300 at Pz site in 2 groups was measured before and after treatment (including the incubation period of N1, P2, N2 and P3 waves, amplitude of P3 wave). Webster's Adult Intelligence Scale [WAIS-RC, including verbal IQ (VIQ), performance IQ (PIQ), full scale IQ (FIQ) scores] and Clinical Memory Scale [CMS, converting to memory quotient (MQ) score] were adopted. The occurrence of ADR was recorded. RESULTS: Totally 5 patients of control group and 7 patients of observation group fell off. Finally, a total of 71 patients participated in the entire study (34 cases in control group and 37 cases in observation group). Before treatment, there was no statistical significance in P300 at Pz site, WAIS-RC and CMS between 2

groups ($P>0.05$). Compared with before treatment, incubation period of N2 and P3 waves was shortened significantly in 2 groups, and amplitude of P3 wave was increased significantly after treatment ($P<0.05$); VIQ, FIQ and MQ scores were increased significantly ($P<0.05$). The

[△] 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

incubation period of P2 wave was shortened significantly, and PIQ score was increased significantly in observation group ($P < 0.05$). Compared with control group, the shortening degree of incubation period of P2, P3 waves, rising degree of amplitude of P3 wave and rising degree of VIQ, PIQ, FIQ, MQ scores were more bigger after treatment in observation ($P < 0.05$). In the control group, there was 1 case of slight rash, 1 case of conscious asthenia; in the observation group, there was 1 case of nausea and vomiting, 1 case of conscious asthenia, and 1 case of emotional instability; no serious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Oxcarbazepine combined with levetiracetam can improve cognitive dysfunction in adult patients with temporal lobe epilepsy, and the treatment effect is significantly better than oxcarbazepine monotherapy.

KEYWORDS Oxcarbazepine; Levetiracetam; Temporal lobe epilepsy; Cognitive dysfunction; Adult

颞叶癫痫是成人癫痫的最常见形式,其特征为自发性痫性发作伴认知功能障碍等风险增加^[1]。其中,认知功能是指与信息获取、处理和推理等相关的心理过程,包括学习、记忆、语言、注意力和决策等领域^[2]。临床上对于颞叶癫痫,仍以药物治疗为主。2018年国际《成人癫痫诊断和新药物治疗指南》中指出:首选单药进行癫痫治疗,效果不佳时可考虑联合用药^[3]。奥卡西平应用于临床多年,对癫痫的治疗效果较好,是临床上治疗癫痫的常用药。但据相关研究报道,奥卡西平单用治疗癫痫后,仍有约35%的患者的癫痫发作不能得到有效控制,需添加药物进行联合治疗^[4]。近年来,左乙拉西坦在美国、欧洲部分国家及中国的多个研究中心进行了多项临床研究,结果显示其单用或者作为添加药物治疗癫痫具有较好的疗效和安全性^[5]。并且有研究发现,左乙拉西坦作为添加药物的治疗效果优于其他抗癫痫药物^[6]。目前,对奥卡西平和左乙拉西坦联用的研究大多停留在临床疗效方面,而关于其对认知功能障碍的神经保护作用方面的基础研究数据及临床循证医学证据较少,仍需进一步研究和探讨。并且,国内外学者大多采用单一的量表或电生理方法研究颞叶癫痫患者的认知功能障碍,评价不够全面。而本研究首次运用电生理检查(事件相关电位P300)结合韦氏成人智力量表(WAIS-RC)和临床记忆量表(CMS)分析奥卡西平联合左乙拉西坦在控制癫痫发作后对患者认知功能的影响,旨在为促进颞叶癫痫患者临床合理用药及改善患者的认知功能障碍提供有益参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)根据2017年国际抗癫痫联盟癫痫发作和癫痫综合征分类标准^[7]诊断为颞叶癫痫的患者;(2)年龄 ≥ 18 周岁者;(3)视力、听力和语言功能正常,智力足以配合完成相关的辅助检查者;(4)诊断为颞叶癫痫前未服用任何抗癫痫药物或入组前6月以上未服用任何抗癫痫药物者;(5)所有研究对象均进行焦虑抑郁筛查,所有研究对象抑郁自评量表(SDS)评分 < 53 分,焦虑自评量表(SAS)评分 < 50 分;(6)遵医嘱规律服用药物者。

1.1.2 排除标准 (1)在患颞叶癫痫前已有明确认知功能障碍的患者;(2)脑内除癫痫外存在其他严重的、进行性的神经精神等器质性疾病的患者;(3)有长期酗酒等

不良嗜好或精神活性物质滥用史者;(4)治疗依从性差者;(5)对本研究涉及药物有禁忌证或过敏者。

1.2 研究对象

收集2018年1月—2019年10月在昆明医科大学第一附属医院神经内科门诊及住院部诊治的成人颞叶癫痫患者共83例,按照随机数字表法随机分为对照组($n = 39$)和观察组($n = 44$)。对所有入组的颞叶癫痫患者均进行基本信息和病史采集,并进行头颅磁共振成像(MRI)(采集1年内数据)、长程视频或动态脑电图检查。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者或其家属均知情,并签署了知情同意书。本试验中所有受试者均为右利手。

1.3 治疗方法

对照组患者给予奥卡西平片(瑞士诺华制药有限公司,批准文号:国药准字H20051518,规格:300 mg)口服治疗,初始剂量为8~10 mg/(kg·d),分早、晚两次口服,然后根据患者具体情况每周增加5~10 mg/(kg·d),最大剂量不超过45 mg/(kg·d),维持最低有效治疗剂量持续治疗。观察组患者在对照组基础上加用左乙拉西坦片[优时比(珠海)制药有限公司,批准文号:国药准字J20160085,规格:0.5 g],初始剂量为5~10 mg/(kg·d),分早、晚两次口服,然后根据患者的病情严重程度每周增加5~10 mg/(kg·d),但总剂量不超过2 000 mg/d,维持最低有效治疗剂量持续治疗。两组患者的治疗时间均为3个月,期间检测患者血常规、肝肾功能、电解质及血药浓度。患者出院后,临床工作人员每2周至少1次电话随访并监督其服药情况,每1~2周通知患者至医院复诊。

1.4 指标检测

1.4.1 事件相关电位P300检测 在用药前及药物规律治疗3个月后,分别对两组患者进行P300检测。使用仪器:ViKing QuesT 肌电/诱发电位仪(美国Nicolet公司)。记录方法:参照国际脑电学会10-20系统放置电极。采用Oddball范式刺激患者双耳,在出现概率较高(80%)的非靶刺激(NTS)(频率:1 kHz,强度:60 dB)中随机插入出现概率较低(20%)的靶刺激(TS)(频率:2 kHz,强度:80 dB)。受试者在安静、清醒的状态下分辨TS,从而对TS作出按键反应,记录P300叠加信号。全程检测TS叠加200~500次,分析时间1 s,灵敏度10 μ V,

带通范围1~50 Hz。观察指标:根据国际电生理学委员会修订的标准化建议^[9],以顶部(Pz)位点的P300为基本波形,额部(Fz)、中央(Cz)位点为辨认波形的参考,以Pz位点的N1、P2、N2、P3波的潜伏期(ms)和P3波的波幅(μV)为观察指标。判定标准:参照国际公认时间分析窗口标准^[9]以及《脑诱发电位学》^[9]。

1.4.2 智力评估 在服药前及用药规律治疗3个月后,采用WAIS-RC量表分别对两组患者进行智力评估。该量表包含语言测试和操作测试2个部分,分别分析患者的语言智商(VIQ,最高95分)和操作智商(PIQ,最高95分),并评价其总智商(FIQ,最高190分)。VIQ、PIQ和FIQ的评分按照量表《使用手册》中相应的计分规则^[10]算出。

1.4.3 记忆力评估 在服药前及用药规律治疗3个月后,采用CMS量表分别对两组患者进行记忆力评估。该量表共包含5个分测验,分别是指向记忆、联想学习、图像自由回忆、无意义图形再认和人像特点回忆(每项分测验的最高评分均为30分)。测试完成后,参照量表《使用手册》的指导原则,按照患者所属年龄段的常模样本参考值将量表总分转换成记忆商(MQ)分值(最高评分为190分)^[11]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 24.0统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例数和构成比表示。计数资料的组间比较采用非参数检验;在计量资料中,同组间治疗前后的比较采用配对 t 检验,治疗前两组间的比较采用独立样本 t 检验,两组间治疗前后差值的比较采用Wilcoxon秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

两组患者的年龄、性别、受教育年限、SDS评分、SAS评分、每月癫痫发作次数、头颅MRI及脑电图检查情况等差异均无统计学意义($P > 0.05$),基线可比,结果详见表1。

表1 两组患者的临床资料比较

Tab 1 Comparison of clinical data between 2 groups

组别	n	性别 (男/ 女),例	年龄($\bar{x} \pm s$), 岁	受教育年限 ($\bar{x} \pm s$),年	SAS评分 ($\bar{x} \pm s$),分	SDS评分 ($\bar{x} \pm s$),分	脑电图 MRI异 常/正常 例数	脑电图 痫样放 电/其他 例数	每月癫痫 发作 >4 次/ ≤ 4 次/例
对照组	39	19/20	35.20 \pm 15.01	10.07 \pm 2.86	37.34 \pm 7.17	39.01 \pm 7.70	7/32	38/1	16/23
观察组	44	25/19	33.20 \pm 13.60	10.56 \pm 3.28	35.29 \pm 5.82	38.25 \pm 6.03	9/35	42/2	19/25

2.2 脱落和最终入组情况

研究期间,对照组中因不能耐受药物不良反应而退出研究的有2例,因个人原因退出研究的1例,失访2例,最终共有34例患者完成本次研究。观察组中因不能耐受药物不良反应而退出研究的有3例,因依从性太差退出研究的1例,失访3例,最终共有37例患者完成本次

研究。

2.3 两组患者治疗前后Pz位点P300比较

治疗前,两组患者的Pz位点P300(包括N1、P2、N2、P3波潜伏期和P3波波幅)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,对照组患者N2、P3波潜伏期较治疗前显著缩短、P3波波幅显著升高($P < 0.05$),观察组患者P2、N2、P3波潜伏期较治疗前显著缩短、P3波波幅较治疗前显著升高($P < 0.05$);并且观察组患者治疗前后P2、P3波潜伏期缩短的程度以及P3波波幅升高的程度均显著大于对照组($P < 0.05$)。两组患者治疗前后Pz位点P300各波潜伏期及P3波波幅比较见表2。

表2 两组患者治疗前后Pz位点P300各波潜伏期及P3波波幅比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of Pz point P300 wave latency and P3 amplitude before and after treatment between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	N1波潜伏期,ms	P2波潜伏期,ms	N2波潜伏期,ms	P3波潜伏期,ms	P3波波幅, μV
对照组	34	治疗前	147.53 \pm 24.26	205.80 \pm 24.10	272.73 \pm 39.89	390.31 \pm 50.01	4.13 \pm 2.88
		治疗后	146.13 \pm 21.30	205.93 \pm 24.23	259.67 \pm 39.05*	373.46 \pm 51.33*	4.56 \pm 2.89*
观察组	37	治疗前	147.19 \pm 20.50	205.11 \pm 25.13	288.44 \pm 27.53	376.90 \pm 36.83	4.01 \pm 2.38
		治疗后	143.16 \pm 20.24	194.79 \pm 27.36**	265.50 \pm 26.82*	350.53 \pm 41.77**	4.88 \pm 1.96**

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;两组治疗前后的差值比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment of same group, * $P < 0.05$; vs. the difference between two groups before and after treatment, ** $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后的智力评估结果比较

治疗前,两组患者的VIQ、PIQ、FIQ评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,对照组患者的VIQ、FIQ评分和观察组患者的VIQ、PIQ、FIQ评分均显著高于同组治疗前($P < 0.05$);并且观察组患者治疗前后VIQ、PIQ、FIQ评分升高的程度显著大于对照组($P < 0.05$)。两组患者治疗前后VIQ、PIQ、FIQ评分比较见表3。

表3 两组患者治疗前后VIQ、PIQ、FIQ评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 3 Comparison of VIQ, PIQ and FIQ score before and after treatment between 2 groups($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	时段	VIQ	PIQ	FIQ
对照组	34	治疗前	82.33 \pm 4.34	86.13 \pm 6.23	81.26 \pm 5.46
		治疗后	84.73 \pm 5.37*	86.26 \pm 6.01	82.16 \pm 5.72*
观察组	37	治疗前	79.93 \pm 6.13	86.83 \pm 10.30	81.15 \pm 11.10
		治疗后	81.89 \pm 6.84**	89.01 \pm 10.15**	87.01 \pm 10.58**

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;两组治疗前后的差值比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment of same group, * $P < 0.05$; vs. the difference between two groups before and after treatment, ** $P < 0.05$

2.5 两组患者治疗前后记忆力评估结果比较

治疗前,两组患者的CMS各项评分及MQ评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者

的CMS各项评分及MQ评分均高于同组治疗前($P < 0.05$);并且观察组患者治疗前后指向记忆、人像特点回忆及MQ评分升高的程度显著大于对照组($P < 0.05$)。两组患者治疗前后的CMS各项评分及MQ得分比较见表4。

表4 两组患者治疗前后的CMS各项评分及MQ得分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of CMS and MQ scores before and after treatment between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	指向记忆	联想记忆	图像自由回忆	无意义图形再认	人像特点回忆	MQ
对照组	34	治疗前	15.90±1.51	15.23±2.11	16.19±2.46	16.77±2.01	13.52±2.66	78.52±4.85
		治疗后	17.10±2.30*	16.19±2.17*	18.65±1.96*	17.68±2.68*	15.16±2.85*	81.16±4.88*
观察组	37	治疗前	16.32±1.43	15.26±2.53	16.13±3.02	17.42±2.19	13.49±3.32	79.01±5.13
		治疗后	17.98±2.01**	15.75±2.51*	17.19±2.58*	17.83±2.48*	16.01±3.38**	82.92±4.83**

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;两组治疗前后的差值比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment of same group, * $P < 0.05$; vs. the difference between two groups before and after treatment, ** $P < 0.05$

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),且两组患者均未进行特殊处理,症状均自行消失。其血常规、肝肾功能及电解质等均未见明显异常,也未见严重不良反应发生。两组患者不良反应发生情况比较见表5。

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups[case(%)]

组别	n	轻微皮疹	恶心呕吐	自感乏力	情绪不稳	不良反应发生情况
对照组	34	1(2.94)	0(0)	1(2.94)	0(0)	2(5.88)
观察组	37	0(0)	1(2.70)	1(2.70)	1(2.70)	3(8.11)

3 讨论

奥卡西平主要的药理活性成分为10,11-二氢-10-羧基-卡马西平^[12]。其主要从以下两个方面改善癫痫患者的认知功能:一方面是增强钾离子内流,阻滞钙离子外流,抑制突触异常的兴奋冲动传递,影响神经出芽和新突触形成,改善神经元对信息的获取和巩固功能^[13-14];另一方面是通过降低突触前谷氨酸释放及细胞内环磷酸腺苷的含量,以降低神经元细胞膜兴奋性,保护神经细胞和脑组织的结构和功能^[15]。左乙拉西坦的药理活性成分为(S)- α -乙基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺,可通过与中枢神经突触囊泡蛋白(SV2A)相互结合,调节神经递质的释放,改善神经细胞突触的可塑性,提高细胞中腺苷三磷酸(ATP)水平;此外,其还可通过抑制细胞内钙离子水平升高和影响 γ -氨基丁酸活性,从而发挥神经保护作用^[16]。据相关文献报道,左乙拉西坦和奥卡西平联合用药时,前者不会影响后者的血药浓度,而后者也不会影响前者的药动学特性^[17]。

脑电图主要运用于描记脑部疾病所造成的局限或

弥散性神经系统病理变化,其脑电波反映总体的脑部功能和疾病对中枢神经的损伤程度。研究发现,当病灶距大脑皮层较远或患者处于亚临床认知功能障碍时,脑电图只能检测到轻微异常,甚至大多脑电图表现正常,故其对患者认知功能障碍的检测存在一定缺陷^[18]。而P300可弥补脑电图对于认知评估及事件诱发脑功能信号定位分析的不足。P300是观察人脑信息处理及认知过程中思维变化的重要手段,对于反映大脑高级认知功能具有特殊的重要意义^[19],目前已广泛应用于各类神经精神疾病的分析中。P300各波潜伏期可反映人脑高级认知过程的流畅速度^[20],P300波幅则可反映大脑对信息加工和信息对大脑的激活程度^[21]。本研究发现,两组患者治疗后P300各波潜伏期较服药前均明显缩短,P3波的波幅较治疗前均显著升高,且观察组患者P3波波幅的改善情况较对照组更为显著。这提示加用左乙拉西坦治疗后,颞叶癫痫患者大脑的信息整理效率以及精神反应速度明显提高,这与Shukla G等^[22]的研究结果一致。Fredrik S等^[23]研究发现,奥卡西平联合左乙拉西坦治疗颞叶癫痫后,患者的警觉网络系统反应速率较服药前明显提高,并记录到P300潜伏期的波幅有所升高,可见奥卡西平联合左乙拉西坦治疗更有助于颞叶癫痫患者认知功能的改善。

WAIS-RC量表经过引入和本土化修订后已被广泛应用于中国人群的智力评估,具有良好的效度及信度^[9]。本研究发现,两组患者治疗后VIQ、PIQ、FIQ评分均高于治疗前,且观察组患者治疗后VIQ、FIQ评分的升高程度显著大于对照组,这表明奥卡西平联合左乙拉西坦对颞叶癫痫患者的总体认知功能、言语及操作智商方面有显著的改善作用,且改善作用较奥卡西平单用更好。覃州莲等^[24]的研究也证实,使用奥卡西平联合左乙拉西坦治疗对颞叶癫痫患者的注意力、执行力、安全警觉性及学习能力的改善作用较单独使用奥卡西平更加显著。

CMS量表是衡量中国人记忆障碍的经典评估工具^[25]。本研究结果显示,治疗后两组患者的指向记忆、联想记忆、图像自由回忆、无意义图形再认、人像特点回忆及MQ得分均高于治疗前,且观察组患者的指向记忆、人像特点回忆及MQ得分的升高程度显著大于对照组,这提示奥卡西平联合左乙拉西坦组患者的注意力、回忆与识别、命名、语言的理解、写作速度及视空间方面的功能都有提高^[26],这与Min KS等^[27]的研究结果一致。

本次研究安全性评价结果显示,两组患者治疗时均未见严重的不良反应,服药期间检测血常规、肝肾功能等亦未见异常,这提示奥卡西平单用或联合左乙拉西坦治疗颞叶癫痫患者的安全性均较高。

综上所述,奥卡西平联合左乙拉西坦对颞叶癫痫患者认知功能障碍有明显的改善作用,且两药联用的临床效果优于奥卡西平单用。

参考文献

- [1] BUI AD, NGUYEN TM, CHARLES L, et al. Dentate gyrus mossy cells control spontaneous convulsive seizures and spatial memory[J]. *Science*, 2018, 359(6377): 787–790.
- [2] YOSUKE M, AYATAKA F, MITSUYO N, et al. The fence post depth electrode technique to control both brain tumors and epileptic seizures in patients with brain tumor-related epilepsy[J]. *Surg Neurol Int*, 2019, 10(29): 187–192.
- [3] KANNER AM, ASHMAN E, GLOSS D, et al. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy[J]. *Neurology*, 2018, 91(2): 74–81.
- [4] ZHANG Y, WILD I, COHEN G, et al. Patient emotions and perceptions of antiepileptic drug changes and titration during treatment for epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 69(10): 44–52.
- [5] BRITTA W, JASON S, MENEKA S, et al. Levetiracetam reduces abnormal network activations in temporal lobe epilepsy[J]. *Neurology*, 2014, 83(17): 210–218.
- [6] ILGDER R, GZEL O, AUIN H, et al. Efficacy and safety of iv levetiracetam in children with acute repetitive seizures[J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 51(5): 688–695.
- [7] MAGDALENA B, AGNIESZKA S, RADOSŁAW K, et al. Implementation of the new ILAE classification of epilepsies into clinical practice: a cohort study[J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 96(8): 28–32.
- [8] 陈素玲, 黄子夜, 贾碎林, 等. 事件相关电位在颅脑外伤后智能损害评估中的应用[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2018, 27(8): 749–752.
- [9] 张明岛, 陈兴时. 脑诱发电位学[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 1996: 15–16.
- [10] 丁怡, 肖非, 范中豪, 等. 关于美国《韦氏儿童智力量表: 第五版》的性能简介[J]. *中国特殊教育*, 2016, 21(7): 18–25.
- [11] 黄焰, 朱凯云, 沈鼎烈, 等. 颞叶癫痫(癇)患者前颞叶切除对认知功能影响的短期观察[J]. *中华神经科杂志*, 2006, 39(12): 836–841.
- [12] 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 Neurol Belg*, 2015, 24(4): 125–130.
- [13] 陈婷婷, 刘富岗. RP-HPLC法同时测定人血浆中左乙拉西坦、奥卡西平及其活性代谢产物的浓度[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(20): 2133–2136.
- [14] LIHUA Q, LIXUAN P, LI W, et al. Development of an on-line solid-phase extraction-liquid chromatography-mass spectrometric analysis of oxcarbazepine and its active metabolite licarbazepine from plasma with a direct injection step[J]. *J Chromatogr B*, 2019. DOI: 10.1016/j.jchromb.2019.06.037.
- [15] 于莹, 张娴. 奥卡西平和左乙拉西坦单药治疗儿童癫痫的疗效观察及安全性分析[J]. *海峡药学*, 2019, 31(8): 141–143.
- [16] IMRAN I, KONRAD K, HENRIK S, et al. Effects of three anti-seizure drugs on cholinergic and metabolic activity in experimental status epilepticus[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2019, 22(1): 340–351.
- [17] JI HYUN K, SANG KL, CHRISTIAN L, et al. Comparison of levetiracetam and oxcarbazepine monotherapy among Korean patients with newly diagnosed focal epilepsy: a long-term, randomized, open-label trial[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): e70–e74.
- [18] HEUGEL N, LIEBENTHAL E, BEARDSLEY SA. Method for spatial overlap estimation of electroencephalography and functional magnetic resonance imaging responses [J]. *J Neurosci Methods*, 2019, 9(56): 480–489.
- [19] RUI Z, MENG MENG L, QINGLING C, et al. The P300 event-related potential component and cognitive impairment in epilepsy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2019, 10(1): 943–948.
- [20] KANDHASAMY S, MINJU K, PONNUVEL D, et al. Application of the P300 event-related potential in the diagnosis of epilepsy disorder: a review[J]. *Scientia Pharm*, 2018, 86(2): 164–171.
- [21] 叶健. P300 电位对癫痫性精神障碍患者认知功能的评估价值[J]. *中国医药科学*, 2019, 9(5): 252–254.
- [22] SHUKLA G, GUPTA A, AGARWAL P, et al. Behavioral effects and somnolence due to levetiracetam versus oxcarbazepine: a retrospective comparison study of North Indian patients with refractory epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 64(16): 216–218.
- [23] FREDRIK S, CHRISTER J, ANDREI M, et al. Effects of coexisting asthma and obstructive sleep apnea on sleep architecture, oxygen saturation, and systemic inflammation in women[J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(2): 1508–1512.
- [24] 覃州莲, 李国伟, 黄殷. 奥卡西平联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效及安全性分析[J]. *中国药物经济学*, 2019, 14(5): 123–125.
- [25] 张津津, 逯志杰, 高艳杰, 等. 临床记忆量表的应用[J]. *医学理论与实践*, 2017, 30(17): 2543–2546.
- [26] 李欣璐, 许虹. 奥卡西平治疗颞叶癫痫患者认知功能障碍的研究进展[J]. *中国药房*, 2019, 30(13): 1868–1872.
- [27] MIN KS, SONG JY, CHANY L, et al. Effect of oxcarbazepine on background EEG activity and cognition in epilepsy[J]. *J Epilepsy Res*, 2013, 3(1): 7–15.

(收稿日期: 2020-01-27 修回日期: 2020-05-17)

(编辑: 林 静)