

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.07.014
文章编号: 1005-8982 (2023) 07-0085-05

临床研究·论著

左乙拉西坦治疗儿童良性癫痫伴中央颞区棘波 合并睡眠中癫痫性电持续状态的临床效果 及对放电指数的影响*

袁海, 李杏, 黄诗琴, 韩蕴丽

(广西医科大学第一附属医院 儿科, 广西 南宁 530021)

摘要: 目的 探讨左乙拉西坦治疗儿童良性癫痫伴中央颞区棘波(BECT)合并睡眠中癫痫性电持续状态(ESES)的临床效果及对放电指数的影响。**方法** 选取2019年8月—2021年8月广西医科大学第一附属医院收治的98例BECT合并ESES患儿, 根据随机数字表法分为研究组和对照组, 每组49例。对照组采用奥卡西平片和丙戊酸钠口服溶液治疗, 研究组在对照组的基础上给予左乙拉西坦治疗。比较两组患儿的癫痫发作频次、症状持续时间、放电指数、棘波指数、临床疗效、脑电活动情况、操作智商(PIQ)评分、语言智商(VIQ)评分、全量表智商(FIQ)评分及不良反应。**结果** 研究组的癫痫发作频次少于对照组, 症状持续时间均短于对照组($P < 0.05$); 研究组治疗前后放电指数差值高于对照组($P < 0.05$); 研究组总有效率高于对照组($P < 0.05$); 研究组治疗前后 α 波段、 β 波段、 θ 波段、 δ 波段差值均高于对照组($P < 0.05$); 研究组治疗前后PIQ、VIQ、FIQ评分差值均高于对照组($P < 0.05$); 研究组与对照组的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 左乙拉西坦用于治疗BECT合并ESES可以改善临床症状, 疗效确切, 同时可以改善放电指数和认知功能, 安全可靠。

关键词: 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波; 睡眠中癫痫性电持续状态; 左乙拉西坦; 放电指数

中图分类号: R742.1

文献标识码: A

Clinical effect of levetiracetam on children with BECT and ESES and its influence on discharge index*

Yuan Hai, Li Xing, Huang Shi-qin, Han Yun-li

(Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University,
Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To explore the clinical effect of levetiracetam on the treatment of benign childhood epilepsy with centro-temporal spike (BECT) and electrical status epilepticus during sleep (ESES) in children and its influence on discharge index. **Methods** Ninety eight children with BECT and ESES admitted to the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from August 2019 to August 2021 were randomly divided into the study group ($n = 49$) and the control group ($n = 49$). The control group was treated with oxcarbazepine tablets and sodium valproate, and the study group was treated with levetiracetam on the basis of the control group. The frequency of seizures, duration of symptoms, discharge index, spike wave index, clinical efficacy, brain electrical activity, perational intelligence quotient (PIQ), verbal intelligence quotient (VIQ), full scale intelligence quotient (FIQ) scores, and adverse reactions were compared in both groups. **Results** The frequency of seizures and duration of symptoms in the study group were lower than the control group ($P < 0.05$). The difference of discharge index in the

收稿日期: 2023-01-05

* 基金项目: 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(No:S2017033)

[通信作者] 韩蕴丽, E-mail: zhonghanyunli@163.com; Tel: 13978684409

study group before and after treatment was higher than the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the study group was higher than the control group ($P < 0.05$). The difference of α band, β band θ , band δ in the study group before and after treatment was higher than the control group ($P < 0.05$). The difference of PIQ, VIQ, and FIQ scores in the study group before and after treatment was higher than the control group ($P < 0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the study group and the control group ($P > 0.05$).

Conclusion Levetiracetam can be used to treat children with BECT and ESES. It can improve clinical symptoms with definite effect, as well as discharge index and cognitive function, and it is safe and reliable.

Keywords: benign childhood epilepsy with centro-temporal spike; electrical status epilepticus during sleep; levetiracetam; discharge index

儿童良性癫痫伴中央颞区棘波 (benign childhood epilepsy with centro-temporal spike, BECT) 是一种特发性局灶性癫痫, 占儿童癫痫的 15% ~ 25%, 多数患儿预后良好, 且无认知损害, 到青春期可自然消失^[1], 但部分患儿并发睡眠中癫痫性电持续状态 (electrical status epilepticus during sleep, ESES)。ESES 是一种神经电生理脑电现象, 患儿脑放电指数达 85% 以上, 大量持续性电活动可导致认知功能损伤和行为异常, 严重影响患儿的生长发育^[2]。研究发现, 慢波睡眠期间发生的持续弥散棘波与神经认知缺陷的发展有关, ESES 活动干扰癫痫放电灶局部慢波活动, 影响脑代谢, 导致局部可塑性障碍和神经功能损伤^[3]。有研究报道, ESES 持续时间越长, 患儿发生神经心理学后遗症的风险越高, 若 ESES 持续时间到 18 个月以上, 可能会发生永久后遗症^[4]。临床治疗 BECT 并发 ESES 需要控制癫痫发作, 并抑制 ESES 活动。丙戊酸钠等传统抗癫痫药物虽然可以减轻临床症状, 但整体治疗效果不理想^[5]。左乙拉西坦是一种新型抗癫痫药物, 生物利用度接近 100%, 口服后可快速达到稳定的药物浓度, 可以直接与中枢神经突触靶点结合, 有效抑制癫痫放电, 解除神经元抑制^[6]。然而, 左乙拉西坦用于治疗 BECT 合并 ESES 患儿的临床效果及对放电指数的影响鲜有报道, 本研究选取 98 例 BECT 合并 ESES 患儿, 探究左乙拉西坦的治疗效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2019 年 8 月—2021 年 8 月广西医科大学第一附属医院收治的 98 例 BECT 合并 ESES 患儿, 根据随机数字表法分为研究组和对照组, 每组 49 例。

两组患儿的年龄、性别构成和病程比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。纳入标准: ①符合《癫痫共病睡眠障碍治疗中国专家共识解读与评价》^[7] 的 BECT 合并 ESES 诊断标准; ②年龄 3 ~ 9 岁; ③病程 3 ~ 20 个月; ④发作次数 ≥ 1 次/月; ⑤放电指数 ≥ 50 ; ⑥入组前 1 个月均未接受其他抗癫痫药物治疗。排除标准: ①脑内占位性病变; ②原发性神经系统疾病; ③脑损伤史; ④心肝肾严重功能障碍; ⑤药物过敏; ⑥严重认知功能障碍; ⑦精神疾病; ⑧血液系统疾病。本研究经医院医学伦理委员会审核批准, 患儿家属签署知情同意书。

表 1 两组的基本资料比较 ($n=49$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(月, $\bar{x} \pm s$)
研究组	28/21	7.48 \pm 0.73	10.94 \pm 1.84
对照组	30/19	7.61 \pm 0.78	11.32 \pm 2.06
χ^2/t 值	0.169	0.852	0.963
P 值	0.681	0.396	0.338

1.2 方法

对照组给予奥卡西平片 150 mg/d (北京诺华制药有限公司, 国药准字: HJ20171030, 规格: 150 mg/片) 和丙戊酸钠口服溶液 [起始剂量为 20 mg/(kg·d), 2 次/d, 用药 1 周后逐渐增加至 30 ~ 40 mg/(kg·d), 赛诺菲 (杭州) 制药有限公司, 国药准字: H20041435, 规格: 300 mg/12 g] 治疗, 口服, 共治疗 6 个月。

研究组在对照组的基础上加用左乙拉西坦 (比利时优时比制药有限公司, 国药准字: J20160085, 规格: 250 mg/片) 治疗, 起始剂量为 10 mg/(kg·d), 用药 1 周后每周增加 5 ~ 10 mg/(kg·d), 持续 4 周后达到维持剂量 20 ~ 40 mg/(kg·d), 口服, 2 次/d, 共治疗 6 个月。

1.3 研究指标

1.3.1 癫痫发作频次、症状持续时间 治疗6个月后,随访3个月,统计两组患儿每月癫痫发作频次和症状持续时间,并计算平均值。

1.3.2 放电指数、棘波指数 分别于治疗前后采用日本光电 EEG-1200C 脑电波检测仪监测两组患儿的棘波指数,并计算放电指数。放电指数=(睡眠时间棘慢波发作时间/非快速眼动睡眠时间)。

1.3.3 临床疗效 治疗3个月后评定两组患儿的临床疗效。显效:症状消失,棘波指数减少>75%;有效:症状明显减轻,50%≤棘波指数减少≤75%;无效:临床症状未见减轻,棘波指数减少<50%。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%^[8]。

1.3.4 脑电活动情况 分别于治疗前后采用视频脑电图记录两组患儿30s内α波段、β波段、θ波段、δ波段数值,并统计治疗前后差值。

1.3.5 操作智商(performance intelligence quotient, PIQ)、语言智商(verbal intelligence quotient, VIQ)、全量表智商(full intelligence quotient, FIQ)评分 分别于治疗前后采用韦氏儿童智力测试量表评定两组患儿的PIQ、VIQ、FIQ评分,分数越高表示恢复越好^[9],并统计治疗前后差值。

1.3.6 不良反应 包括头晕、恶心、嗜睡等。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 26.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用t检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿的癫痫发作频次、症状持续时间比较

两组患儿的癫痫发作频次、症状持续时间比较,经t检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组癫痫发作频次少于对照组,症状持续时间短于对照组。见表2。

2.2 两组患儿的放电指数、棘波指数比较

研究组与对照组治疗前后放电指数的差值分别为(31.59±5.16)和(24.28±4.38),经t检验,差异有统计学意义($t=7.560, P=0.000$),研究组治疗前后放电指数差值高于对照组。

表2 两组患儿的癫痫发作频次、症状持续时间比较
($n=49, \bar{x} \pm s$)

组别	癫痫发作频次/(次/月)	症状持续时间/min
研究组	0.34±0.08	1.69±0.35
对照组	0.83±0.14	2.26±0.41
t值	21.272	7.402
P值	0.000	0.000

2.3 两组患儿的临床疗效比较

两组患儿的临床总有效率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=5.333, P=0.021$),研究组总有效率高于对照组。见表3。

表3 两组患儿临床疗效比较 [n=49, 例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
研究组	29(59.184)	17(34.694)	3(6.122)	46(93.878)
对照组	18(36.735)	20(40.816)	11(22.449)	38(77.551)

2.4 两组患儿的脑电活动情况比较

研究组与对照组治疗前后α波段、β波段、θ波段、δ波段的差值比较,经t检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组治疗前后α波段、β波段、θ波段、δ波段差值均高于对照组。见表4。

表4 两组患儿治疗前后脑电活动的差值比较
($n=49, \bar{x} \pm s$)

组别	α波段差值	β波段差值	θ波段差值	δ波段差值
研究组	6.35±1.17	4.61±0.93	3.73±0.87	3.58±0.61
对照组	2.48±0.55	1.97±0.36	2.95±0.52	1.96±0.38
t值	20.954	18.531	5.387	15.779
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

2.5 两组患儿的PIQ、VIQ、FIQ评分比较

两组患儿治疗前后PIQ、VIQ、FIQ评分差值比较,经t检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组治疗前后PIQ、VIQ、FIQ评分差值均高于对照组。见表5。

2.6 两组患儿不良反应比较

研究组有2例头晕,2例恶心,不良反应发生率为8.16%(4/49),对照组有1例恶心,1例嗜睡,不良反应发生率为4.08%(2/49),两组患儿的不良反应发生率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.178, P=0.673$)。

表 5 两组患儿治疗前后 PIQ、VIQ、FIQ 评分的差值比较

(n=49, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	PIQ	VIQ	FIQ
研究组	4.83 ± 1.04	6.41 ± 1.27	5.36 ± 1.13
对照组	3.56 ± 0.79	4.08 ± 0.93	3.74 ± 0.85
t 值	6.807	10.361	8.020
P 值	0.000	0.000	0.000

3 讨论

BECT 通常无器质性病变, 但出现 ESES 现象后, 癫痫发作形式增多, ESES 的发病机制尚不完全清楚^[10]。有研究发现, 慢波睡眠期间 ESES 中弥漫性癫痫样放电的性质似乎与皮质丘脑回路密切相关^[11]。在非快速眼动睡眠期间, 丘脑皮层和皮层振荡会出现典型的生理图形元素, 如睡眠纺锤波和 K 复合体, 可导致发作间期癫痫样放电的发生, 在这些致病区域存在的情况下, 丘脑结构的连接在癫痫样同步和扩散中发挥作用, 且皮质-丘脑回路的病理性破坏可导致 ESES 的脑电图模式^[12]。磁共振成像研究表明, ESES 患儿的特征是具有一致的特异性神经网络传播, 可能是癫痫发作激活了侧脑室周围/前额叶网络与丘脑皮质网络, 这可能解释了 ESES 的神经心理学缺陷和发育异常^[13]。临床采用丙戊酸钠治疗能够减少癫痫发作, 但对 ESES 效果不佳^[14]。目前关于 BECT 合并 ESES 的治疗方案尚缺乏统一标准。左乙拉西坦作为新型抗癫痫药物, 药代动力学强, 并且可以改善放电指数, 缓解脑电图的电持续状态, 进而减轻神经心理学损伤^[15]。

本研究组的癫痫发作频次、症状持续时间均少于对照组, 研究组治疗前后放电指数差值均高于对照组, 研究组总有效率高于对照组, 说明左乙拉西坦用于治疗 BECT 合并 ESES 可以改善临床症状, 疗效确切, 并且可以改善放电指数。分析原因可能为 BECT 出现 ESES 后, 棘慢波向额区扩散, 癫痫波数量增多, 而额叶与记忆、操作、思维活动及行为表现等密切相关^[16]。左乙拉西坦是吡咯烷酮衍生物, 其作用机制不通过受体和兴奋/抑制性递质发挥作用, 主要通过抑制海马癫痫样突触放电控制临床症状发作, 并且可以结合脑内突触囊泡蛋白 2A, 进而抑制癫痫性放电^[17]。有研究表明,

α 波段、 β 波段、 θ 波段、 δ 波段变化与中枢神经系统和认知功能密切相关^[17]。本研究结果显示, 研究组治疗前后 α 波段、 β 波段、 θ 波段、 δ 波段差值均高于对照组。可能的原因为左乙拉西坦能够抑制海马神经元高电压激活的 Ca^{2+} 通道, 减少动作电位反复产生, 延长动作电位持续时间^[18]。PIQ、VIQ、FIQ 评分是评估认知障碍的常用量表, 能够反映神经损伤和恢复情况。本研究组治疗前后 PIQ、VIQ、FIQ 评分差值均高于对照组。可能原因为左乙拉西坦可以提高脑细胞能量供应, 增强胆碱能神经元兴奋, 改善认知功能障碍^[19]。相关研究表明, 左乙拉西坦用于癫痫患儿治疗, 不会对正常神经元造成损伤, 且药物副作用少, 临床应用安全可靠^[20]。

综上所述, 左乙拉西坦用于治疗 BECT 合并 ESES 可以改善临床症状, 疗效确切, 同时可以提高放电指数和认知功能, 安全可靠。然而, 本研究仅纳入 98 例 BECT 合并 ESES 患儿, 样本量小, 使统计效能降低, 仍需增加样本量, 证实研究结果。

参考文献:

- [1] 路岩莉, 王媛媛, 戎萍, 等. 癫痫相关穴位电极记录伴中央-颞区棘波的小儿良性癫痫患儿棘波的特点分析[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(15): 1942-1947.
- [2] 张群群, 刘灵芝, 苏军, 等. 血清新饱食分子蛋白 1 联合癫痫持续状态严重程度评分量表评分对儿童癫痫持续状态近期预后的预测价值分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(9): 687-691.
- [3] YOKOSAKO S, MURAOKA N, WATANABE S, et al. Corpus callosotomy in pediatric patients with non-lesional epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep[J]. *Epilepsy Behav Rep*, 2021, 16: 100463.
- [4] NEUPERT D, ABBASSI P, PRANGE L, et al. Progression of alternating hemiplegia of childhood-related focal epilepsy to electrical status epilepticus in sleep with reversible encephalopathy[J]. *Epileptic Disord*, 2022, 24(1): 183-190.
- [5] 李金莲, 李好梅, 高琳琳, 等. 老年癫痫患者拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗无效的高危因素[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(2): 346-349.
- [6] 李立佳, 邹琴, 阎青青, 等. 左乙拉西坦与丙戊酸钠治疗儿童枕叶癫痫睡眠中癫痫性电持续状态的疗效及对认知功能的影响比较[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(6): 1-4.
- [7] 孙晴晴, 张亚男, 汤琪, 等. 癫痫共病睡眠障碍治疗中国专家共识解读与评价[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(11): 1039-1042.
- [8] 陈书远, 刘金宝, 刘世祺. 左乙拉西坦联合奥卡西平治疗儿童癫痫的疗效及对患者免疫功能、脑电图及认知功能的影响[J]. 海

- 南医学, 2022, 33(7): 894-897.
- [9] 徐红, 葛静芳. 小剂量托吡酯联合复方氨基丁酸维E对癫痫患儿的疗效分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(9): 1337-1343.
- [10] GONG P, XUE J, JIAO X R, et al. Genetic etiologies in developmental and/or epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep: cohort study[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 607965.
- [11] UCAR H K, ARHAN E, AYDIN K, et al. Electrical status epilepticus during sleep (ESES) in benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes (BCECTS): insights into predictive factors, and clinical and EEG outcomes[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(6): 1885-1896.
- [12] KILIÇ B, ACAR M, TOPÇU Y, et al. Epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep: evaluation of treatment response from a tertiary center[J]. *Turk J Pediatr*, 2022, 64(2): 302-311.
- [13] KILIÇ H, YILMAZ K, UYUR YALÇIN E, et al. Are interictal discharges associated with neuronal cell loss in electrical status epilepticus in sleep?[J]. *Turk Arch Pediatr*, 2022, 57(6): 611-615.
- [14] 杨炯, 张明华, 耿森, 等. 丙戊酸钠抗癫痫疗效相关枢纽基因鉴定[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(9): 1408-1415.
- [15] 吴昊昊, 杨君素, 黄保岗, 等. 左乙拉西坦注射液治疗惊厥性癫痫持续状态的疗效及预后[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(10): 151-156.
- [16] KESSI M, YAN F L, PAN L G, et al. Treatment for the benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes: a monocentric study[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 670958.
- [17] MARSON A, BURNSIDE G, APPLETON R, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10282): 1375-1386.
- [18] SAVASTANO E, PULITANO P, FAEDDA M T, et al. Clinical and electroencephalography assessment of the effects of brivaracetam in the treatment of drug-resistant focal epilepsy[J]. *Cureus*, 2021, 13(5): e15012.
- [19] 郭倩, 郭新, 王大军, 等. 左乙拉西坦联合醒脑静注射液治疗对癫痫患者神经功能、细胞免疫及脑电图频段功率的影响分析[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(6): 114-117.
- [20] 黄钰媛, 韦雪梅, 郑育秀, 等. 基于Wnt/β-catenin信号探讨左乙拉西坦对神经元损伤的治疗作用[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(12): 1214-1220.
- [21] MANREZA M L G D, PAN T A, CARBONE E Q, et al. Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy for refractory focal epilepsy[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2021, 79(4): 290-298.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 袁海, 李杏, 黄诗琴, 等. 左乙拉西坦治疗儿童良性癫痫伴中央颞区棘波合并睡眠中癫痫性电持续状态的临床效果及对放电指数的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(7): 85-89.

Cite this article as: YUAN H, LI X, HUANG S Q, et al. Clinical effect of levetiracetam on children with BECT and ESES and its influence on discharge index[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(7): 85-89.