

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.18.016

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220425.1850.012.html\(2022-04-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220425.1850.012.html(2022-04-26))

## 拉考沙胺在儿童局灶性癫痫添加治疗的疗效及安全性分析\*

李 蓓,贾珊珊,郑妍妍<sup>△</sup>

(西安市儿童医院神经内科,西安 710003)

**[摘要]** **目的** 探究拉考沙胺儿童局灶性癫痫添加治疗中的疗效及安全性。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2021 年 1 月该院常规抗癫痫药物治疗不佳的 40 例局灶性癫痫患儿作为研究对象,对其在常规药物治疗的基础上辅助添加拉考沙胺,记录该治疗方案的临床疗效,采用 ELISA 法比较患儿治疗前后高迁移率族蛋白 1 (HMGB1)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、Toll 样受体 4(TLR4)水平,以及白细胞介素(IL)-2、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平;并记录患儿不良反应发生情况。**结果** 患儿经常规药物和拉考沙胺添加治疗后,总有效率达到 92.5%;与治疗前比较,治疗后患儿脑电图放电指数明显降低( $P < 0.05$ ),HMGB1、GFAP、TLR4 水平及 IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均降低( $P < 0.05$ );患儿不良反应的总发生率为 22.5%,无严重不良反应发生。**结论** 拉考沙胺对改善儿童局灶性癫痫有明显疗效。

**[关键词]** 儿童;局灶性癫痫;拉考沙胺;疗效;安全性

**[中图分类号]** R724.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2022)18-3142-04

## Efficacy and safety analysis of lacosamide in the additive treatment of children with focal epilepsy\*

LI Bei, JIA Shanshan, ZHENG Yanyan<sup>△</sup>

(Department of Internal Medicine-Neurology, Xi'an Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710003, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the efficacy and safety of lacosamide in the additive treatment of focal epilepsy in children. **Methods** A total of 40 children with focal epilepsy who had been treated in this hospital but failed to take conventional antiepileptic drugs were taken as the research objects, and the children were assisted with lacosamide on the basis of conventional drug therapy. The clinical efficacy of the treatment was recorded. The ELISA method was used to compare high mobility group protein B1 (HMGB1), glial fibrillary acidic protein (GFAP), Toll-like receptor 4 (TLR4), and interleukin (IL)-6, IL-2, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). The tolerance and occurrence of adverse reactions were recorded. **Results** The total effective rate reached 92.5% after the treatment with conventional drugs and lacosamide. Compared with before treatment, the discharge index of electroencephalogram after treatment was significantly decreased ( $P < 0.05$ ), the levels of HMGB1, GFAP, TLR4, IL-2, IL-6 and TNF- $\alpha$  were also decreased ( $P < 0.05$ ). The overall incidence of adverse reactions was 22.5%, and no serious adverse reactions occurred. **Conclusion** The lacosamide is effective in improving the curative effect of focal epilepsy in children.

**[Key words]** children; focal epilepsy; lacosamide; curative effect; security

儿童局灶性癫痫是儿童癫痫的常见类型,因为儿童大脑皮质尚未发育完全,受到外界刺激时会导致神经元异常放电,表现为肌肉抽搐。如果局灶性癫痫未得到及时治疗,会严重影响患儿的身心健康<sup>[1]</sup>。癫痫

的发病机制复杂,可能与遗传、血脑屏障损伤、基因突变、细胞信号通路激活或抑制、免疫失调等相关<sup>[2-3]</sup>。近年来临床试验及动物实验发现局灶性脑组织标本中炎症因子,如白细胞介素(interleukin, IL)-2、IL-6、

\* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2017SF-292)。 作者简介:李蓓(1988—),主治医师,硕士,主要从事小儿神经系统疾病研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: libei0803@126.com。

肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等水平明显升高,表明炎症因子水平与癫痫发作密切相关<sup>[4]</sup>。此外,外伤、热惊厥、感染等因素可导致脑组织星形胶质细胞、神经细胞激活,活化的细胞释放高迁移率蛋白 1 (high mobility group protein B1, HMGB1),进而激活 Toll 样受体(toll like receptor, TLR)信号通路,可诱导 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子分泌,表明 HMGB1 诱导的信号通路及炎症反应在癫痫发作中有重要作用<sup>[5]</sup>。目前癫痫的常用治疗方案为药物治疗,但单药治疗效果往往不佳,且最终会发展为难治性癫痫,而新型药物或双药同时治疗可为局灶性癫痫治疗带来更好的疗效。拉考沙胺是被美国食品及药物管理局(food and drug administration, FDA)批准的治疗癫痫的新型药物,也有多个临床试验表明其对癫痫治疗有一定效果<sup>[6-7]</sup>;动物实验发现拉考沙胺通过减少对损伤的急性炎症反应,可以有效减轻炎症引发的疼痛,表明拉考沙胺与炎症反应密切相关<sup>[8-9]</sup>。但拉考沙胺作为常规药物的添加治疗、有效性和安全性还需进一步研究。基于此,本研究探究拉考沙胺与常规药物联合治疗后的有效性和安全性,并探讨其对炎症因子(IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$ )水平的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2021 年 1 月本院收治的 40 例儿童局灶性癫痫患儿作为研究对象。纳入标准:(1)符合癫痫诊断标准,并完善脑电图、头颅磁共振成像检查,确诊为局灶性发作;(2)年龄 3~16 岁;(3)背景资料完整;(4)经过两种常规抗癫痫药物,包括奥卡西平、托吡酯等疗效不佳。排除标准:(1)对拉考沙胺过敏的患儿;(2)严重心肺疾病及肝肾功能不全者;(3)精神障碍或智力障碍者。40 例患儿中男 21 例,女 19 例,年龄 3~16 岁,平均(7.56 $\pm$ 2.91)岁,病程 0.6~3.0 年,平均(1.56 $\pm$ 0.23)年。本研究所有患儿监护人均签署知情同意书,并经本院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

患儿在常规抗癫痫药物治疗基础上,癫痫仍未得到控制时,添加拉考沙胺治疗,奥卡西平按照原本的剂量继续服用,最大剂量不超过 40 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>;拉考沙胺起始剂量为 2 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>,每日给药 2 次,每隔 1 周增加 1 次剂量 2 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>,体重 30~<50 kg 的患儿维持剂量为 4~8 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>,体重 11~<30 kg 的患儿维持剂量为 6~12

mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>;连续用药 6 个月。

#### 1.2.2 临床观察指标

(1)疗效评估<sup>[10]</sup>。显效:癫痫症状基本消失,发作频率降低 $\geq$ 75%;有效:临床症状有减轻,且 6 个月内患儿发作频率降低 50%~<75%;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=显效率+有效率。(2)脑电图检测。在拉考沙胺添加治疗前和治疗 6 个月后进行,采用 16 导联视频脑电图仪(日本光电公司)检测,电极按 10~20 系统放置 19 个记录电极,常规单极导联描记,常规做睁闭眼试验、过度换气试验和闪光刺激试验,记录时间为 15 h,至少记录 1 个完整睡眠周期。采用连续回放的方法,截取完整的清醒期、思睡期及非快速动眼阶段睡眠(non-rem sleep, NREM)期,计算其放电频率,观察脑电图放电频率的变化。(3)记录患儿治疗期间不良反应发生情况。(4)比较患儿治疗前后神经损伤指标和炎症因子水平。采集所有患儿清晨空腹静脉血 2 mL,3 000 r/min 离心 15 min,取上清液,采用 ELISA 法测定神经损伤指标 HMGB1、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、TLR4 水平,以及炎症因子 IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$  水平。HMGB1、TLR4、GFAP ELISA 试剂盒购自上海臻科生物科技有限公司,炎症因子 ELISA 试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司,严格按照试剂盒步骤进行操作。

#### 1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,比较采用配对样本  $t$  检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患儿临床疗效

总有效率为 92.5%,其中显效患儿 16 例(40.0%),有效 21 例(52.5%),无效 3 例(7.5%)。

### 2.2 拉考沙胺添加治疗前后脑电图结果比较

患儿拉考沙胺添加治疗前放电指数平均为 66.35 $\pm$ 15.54,添加治疗后放电指数为 38.74 $\pm$ 12.25,差异有统计学意义( $t=8.566, P<0.001$ )。

### 2.3 患儿治疗前后血清神经损伤指标比较

与治疗前比较,治疗后 HMGB1、GFAP、TLR4 水平明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

### 2.4 患儿治疗前后血清炎症因子水平比较

与治疗前比较,治疗后 IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$  水平明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 1 患儿治疗前后血清神经损伤指标比较

 $(n=40, \bar{x} \pm s, \text{ng/mL})$ 

项目	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
HMGB1	8.1±3.0	4.3±1.1	6.508	<0.001
GFAP	4.5±0.8	2.2±0.6	6.005	0.010
TLR4	3.6±1.0	1.8±0.5	6.574	<0.001

表 2 患儿治疗前后血清炎症因子水平比较

 $(n=40, \bar{x} \pm s, \text{ng/mL})$ 

项目	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
IL-2	136.1±23.1	67.5±13.7	13.255	<0.001
IL-6	27.1±6.7	12.6±2.6	10.884	<0.001
TNF- $\alpha$	7.9±1.0	3.8±0.9	9.541	<0.001

## 2.5 不良反应发生情况

患儿总不良反应发生率为 22.5% (9 例), 其中恶心 2 例 (5.0%)、头晕 3 例 (7.5%)、嗜睡 2 例 (5.0%)、轻微皮疹 1 例 (2.5%)、腹泻 1 例 (2.5%); 4 例患儿不良反应可耐受, 无严重不良反应发生, 均在拉考沙胺治疗初始阶段发生, 以上不良反应在停药或服药一段时间后消失。

## 3 讨论

目前小儿癫痫的治疗以抗癫痫药物为主<sup>[11-12]</sup>, 常用的儿童抗癫痫药物有奥卡西平、托吡酯、拉莫三嗪、左乙拉西坦等<sup>[13]</sup>。但有相当一部分患儿癫痫发作控制不足, 因此, 仍然需要有效性、耐受性和(或)药代动力学特性更优的新型抗癫痫药物。

拉考沙胺为功能化氨基酸, 是一种新型抗癫痫药物, 已被 FDA 批准用于局灶性或继发全身性癫痫的添加治疗。目前的研究表明拉考沙胺的抗癫痫机制包括调节钠离子通道的缓慢失活, 调节 CRMP-2 蛋白介导的神经信号传导<sup>[14]</sup>。一项 III 期、双盲、开放性随机试验评估了拉考沙胺添加治疗中国和日本癫痫患者 (16~70 岁) 的长期安全性、耐受性和有效性, 结果发现拉考沙胺在长期添加治疗中有良好的耐受性, 且在治疗 36 个月后, 癫痫发生未明显增加<sup>[15]</sup>。冯杰等<sup>[16]</sup>探究拉考沙胺在儿童难治性癫痫添加治疗的临床效果, 发现与单纯使用常规抗癫痫药物组患儿相比, 添加拉考沙胺组患儿癫痫发作频率明显降低, 且两组不良反应无明显差异, 表明拉考沙胺添加治疗有助于癫痫患儿的临床治疗。这与本研究一致, 在添加拉考沙胺后, 患儿癫痫发作频率得到有效控制, 且无严重不良反应发生。

目前, 越来越多的临床数据表明促炎因子水平失调及炎症损伤是癫痫发作的核心机制<sup>[17-18]</sup>, 且

HMGB-1、IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$  在癫痫反复发作中起到重要作用, 可作为癫痫诊断和治疗的潜在靶点<sup>[19-20]</sup>。HMGB-1 主要由神经胶质细胞或免疫细胞分泌, 当神经元受损时, 会导致 HMGB1 高表达而引起免疫炎症损伤。李晓辉等<sup>[21]</sup>研究发现颞叶难治性癫痫患者致痫灶脑组织中 HMGB1、TLR4 水平明显升高, 炎症通路 HMGB1/TLR4 异常激活。同样 GFAP 由星形胶质细胞产生, 也能在一定程度上反映癫痫脑损伤程度<sup>[22-23]</sup>。本研究发现与治疗前相比, 拉考沙胺治疗后 HMGB1、GFAP、TLR4 水平均明显降低 ( $P < 0.05$ )。还有研究发现, 炎症因子 IL-2、IL-6 及 TNF- $\alpha$  在癫痫患儿中差异表达, 且与患儿病情具有一定相关性<sup>[24]</sup>。进一步探究治疗后炎症因子的变化, 结果发现患儿炎症因子 IL-2、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平与治疗前相比, 明显降低 ( $P < 0.05$ )。以上结果也表明拉考沙胺添加治疗后能降低癫痫患儿神经受损情况。

综上所述, 拉考沙胺添加治疗可以提高儿童局灶性癫痫的疗效, 能明显降低神经损伤指标及炎症因子水平, 并具有一定的安全性。

## 参考文献

- [1] MANREZA M, PAN T, 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.
- [2] GAO K, ANEL T, ZHANG Y, et al. A de novo loss-of-function GRIN2A mutation associated with childhood focal epilepsy and acquired epileptic aphasia [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0170818.
- [3] NUMIS A L, FOSTER-BARBER A, DENG X, et al. Early changes in pro-inflammatory cytokine levels in neonates with encephalopathy are associated with remote epilepsy [J]. *Pediatric Res*, 2019, 86(5): 616-621.
- [4] OLIVEIRA C V, GRIGOLETTO J, CANZIAN J M, et al. Effect of atorvastatin on behavioral alterations and neuroinflammation during epileptogenesis [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 78: 109-117.
- [5] CUI Y, LIANG Y, LIU Y, et al. High mobility group box 1 antibody represses autophagy and alleviates hippocampus damage in pilocarpine-induced mouse epilepsy model [J]. *Acta Histo-*

- chem, 2019, 122(2):151485.
- [6] MOHD-TAHIR N A, LI S C. Meta-analyses of newer antiepileptic drugs as adjunct for treatment of focal epilepsy in children[J]. *Epilepsy Res*, 2018, 139:113-122.
- [7] SEBASTIAN O, LADINO L D, RODRIGUEZ P, et al. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus; a systematic review [J]. *Seizure*, 2018, 56:34-40.
- [8] WANG B, DAWSON H, WANG H, et al. Lacosamide improves outcome in a murine model of traumatic brain injury [J]. *Neurocrit Care*, 2013, 19(1):125-134.
- [9] BEYREUTHER B, CALLIZOT N, STÖHR T. Antinociceptive efficacy of lacosamide in the monosodium iodoacetate rat model for osteoarthritis pain[J]. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9(1): R14.
- [10] 李龙宽, 谢娟, 张玲敏, 等. 左乙拉西坦及奥卡西平对癫痫患儿丙戊酸钠及其代谢产物 2-丙基-2-戊烯酸血药浓度的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(1):41-45.
- [11] 张伟国. 左乙拉西坦和卡马西平治疗对新诊断局灶性癫痫的疗效比较及对患者骨代谢的影响[J]. *中国医学创新*, 2019, 16(13):61-64.
- [12] ZHU L N, CHEN D, XU D, et al. Newer antiepileptic drugs compared to levetiracetam as adjunctive treatments for uncontrolled focal epilepsy; an indirect comparison[J]. *Seizure*, 2017, 51:121-132.
- [13] 钟羽, 陈斌, 刘世凯. 儿童癫痫局灶性发作采用奥卡西平与丙戊酸钠治疗临床疗效及其安全性比较[J]. *中外医疗*, 2018, 37(5):141-142.
- [14] 贺欢, 肖农. 拉考沙胺在儿童癫痫治疗中的研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(5):84-88.
- [15] INOUE Y, LIAO W, WANG X, et al. Safety and efficacy of adjunctive lacosamide in Chinese and Japanese adults with epilepsy and focal seizures: a long-term, open-label extension of a randomized, controlled trial[J]. *Epilepsy Res*, 2021, 176:106705.
- [16] 冯杰, 高丽, 李岩, 等. 拉考沙胺在儿童难治性癫痫添加治疗的临床效果观察[J]. *癫痫杂志* 2020, 6(2):98-101.
- [17] ULUSOY C, VANL-YAVUZ E N, ANL E, et al. Peripheral blood expression levels of inflammatory complex components in two different focal epilepsy syndromes[J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 347:577343.
- [18] LIPATOVA L V, SEREBRYANAYA N B, SIVAKOVA N A. The role of neuroinflammation in the pathogenesis of epilepsy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 10(1S):38-45.
- [19] 李超, 郭旗. 细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平在癫痫患者外周血中的变化及其意义[J]. *解放军预防医学杂志*, 2018, 36(3):375-377.
- [20] 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.
- [21] 李晓辉, 王新军, 杨如意, 等. 颞叶难治性癫痫患者致痫灶脑组织中 HMGB1, TLR4 表达及意义[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(19):3223-3227.
- [22] 宋玉成, 郭秀珍, 王爱芹. 左乙拉西坦对癫痫患者血清胶质纤维酸性蛋白水平、脑电活动及生活质量的影响[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2017, 25(1):11-14.
- [23] 周莎莎, 龙治华, 王载忠. 奥卡西平联合左乙拉西坦治疗对癫痫患儿脑电图及血清 S-100 $\beta$  蛋白、胶质纤维酸性蛋白水平的影响[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(14):1099-1101.
- [24] 关浩, 李海涛, 李伟佳. HMGB1, IL-2, IL-6 及 NSE 水平与癫痫患儿病情评估的关系[J]. *实验与检验医学*, 2020, 38(2):162-164.

(收稿日期:2021-12-22 修回日期:2022-04-15)