

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.008

论著·临床

# 拉考沙胺联合左乙拉西坦治疗癫痫患儿临床疗效及对神经功能相关指标的影响

谢晓辉,朱燕,赵婷,滕威,阿曼古力



基金项目:新疆维吾尔自治区新疆药学会科研基金项目(YXH202105)

作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院药学部(谢晓辉、朱燕、赵婷、滕威),儿科(阿曼古力)

通信作者:滕威,E-mail:zhanzhan2432@163.com

**【摘要】目的** 探究拉考沙胺联合左乙拉西坦治疗癫痫患儿的临床疗效及对神经功能相关指标的影响。**方法** 收集 2021 年 1 月—2022 年 7 月新疆维吾尔自治区人民医院儿科收治原发性癫痫患儿 120 例,以随机数字表法分为观察组和对照组,各 60 例。对照组患儿给予常规支持治疗及左乙拉西坦口服治疗,观察组患儿在对照组治疗基础上联合应用拉考沙胺片,2 组均连续治疗 6 个月。比较 2 组患儿治疗效果及不良事件发生率,治疗前后神经功能相关指标(MBP、S-100 $\beta$ 、HMGB1、GFAP、PGP)及癫痫发作情况变化。**结果** 治疗 6 个月后,观察组患儿治疗总有效率高于对照组(98.33% vs. 90.00%,  $\chi^2/P=4.184/0.041$ ),平均癫痫发作次数及癫痫发作持续时间均低于对照组( $t/P=13.288/<0.001, 2.956/0.002$ ),但 2 组患儿不良事件发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 6 个月后,2 组患儿血清 MBP、S-100 $\beta$ 、HMGB1、GFAP 及 PGP 水平低于治疗前,BDNF 水平高于治疗前,且观察组低于/高于对照组( $t/P=2.858/0.005, 4.672/<0.001, 2.142/0.034, 3.521/<0.001, 5.054/<0.001, 10.310/<0.001$ );相关性分析表明治疗后癫痫患儿癫痫发作次数与血清 PGP 水平呈正相关,与 BDNF 水平呈负相关( $r/P=0.577/<0.001, -0.338/<0.001$ )。**结论** 拉考沙胺联合左乙拉西坦的治疗方案能显著改善癫痫患儿神经功能相关指标,进而降低癫痫患儿癫痫发作频率、提高治疗有效率,同时临床安全性较好。

**【关键词】** 癫痫;拉考沙胺;左乙拉西坦;神经功能;儿童**【中图分类号】** R748 **【文献标识码】** A

**Effects of lacosamide combined with levetiracetam on neurological function and clinical efficacy in children with epilepsy** Xie Xiaohui\*, Zhu Yan, Zhao Ting, Teng Wei, Amanguli. \*Department of Pharmacy, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang Province, Urumqi 830001, China

**Funding program:** Research Fund Project of Xinjiang Pharmaceutical Association of Xinjiang Uygur Autonomous Region (YXH202105)

**Corresponding author:** Teng Wei, E-mail: zhanzhan2432@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effectiveness of the combination of lacosamide and levetiracetam in managing epilepsy in children, as well as its impact on serum BDNF, PGP, and other neurological function-related parameters. **Methods** During the period from January 2021 to July 2022, a total of 120 children diagnosed with primary epilepsy were enrolled from the Pediatrics Department of People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region. These patients were randomly allocated into two groups: the observation group ( $n=60$ ) and the control group ( $n=60$ ). The children in the control group were given routine support therapy and oral treatment with levetiracetam, while the children in the control group received standard treatment, lacosamide tablets were administered to the children in the observation group on top of that, and all children were treated continuously for 6 months. A comparison was made between the two groups in terms of therapeutic effects and the occurrence of adverse events, and the changes of neurological function related indexes (MBP, S-100 $\beta$ , HMGB1, GFAP, PGP), epileptic seizure were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The observation group exhibited a significantly higher overall effectiveness rate (98.33% vs. 90.00%,  $\chi^2/P=4.184/0.041$ ), while the average number of seizures and duration of seizures were lower than those in the control group ( $t/P=13.288/<0.001, 2.956/0.002$ ), although there were no significant differences in the occurrence of adverse events between the two groups ( $P>0.05$ ). The levels of serum MBP, S-100 $\beta$ , HMGB1, GFAP, and PGP considerably decreased in the observed group after treatment, in

comparison to the pre-treatment and control group levels. Meanwhile, the level of BDNF in the observed group notably increased in comparison to the pre-treatment and control group levels ( $t/P=2.858/0.005, 4.672/<0.001, 2.142/0.034, 3.521/<0.001, 5.054/<0.001, 10.310/<0.001$ ). Correlation analysis indicated a positive relationship between the number of post-treatment seizures in children with epilepsy and the serum PGP level, while a negative correlation was observed with the BDNF level ( $r/P=0.577/<0.001, -0.338/<0.001$ ). **Conclusion** Lacosamide combined with levetiracetam can significantly improve the related indexes of neurological function in children with epilepsy, so as to reduce the frequency of epileptic seizures and improve the efficiency of treatment. And the clinical safety of the treatment scheme is good, and it has a broad clinical application prospect for children with epilepsy.

**【Key words】** Epilepsy; Lacosamide; Levetiracetam; Neurological function; Children

我国儿童癫痫比例远高于成人,严重威胁儿童健康成长与神经功能发育<sup>[1]</sup>。目前临床仍以左乙拉西坦作为儿童癫痫的一线药物<sup>[2]</sup>,但多项临床研究均发现单药治疗后部分患儿仍会发展为难治性癫痫,因此在保证临床安全性的前提下联合药物治疗方案逐渐受到关注<sup>[3]</sup>。拉考沙胺是美国 FDA 批准的新型抗癫痫药物,不仅抗癫痫治疗效果显著,还可有效降低急性炎症反应及其引发的疼痛<sup>[4]</sup>。在治疗儿童癫痫过程中,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、P-糖蛋白(P-glycoprotein, PGP)等神经功能相关因子也是评价药物治疗有效性的的重要指标<sup>[5]</sup>。基于此,本研究旨在探索拉考沙胺联合左乙拉西坦对癫痫患儿的疗效及对血清 BDNF、PGP 等神经功能相关指标的影响,为抗癫痫药物联合应用的有效性提供一定理论依据,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 收集 2021 年 1 月—2022 年 7 月新疆维吾尔自治区人民医院儿科收治原发性癫痫患儿 120 例,以随机数字表法分为观察组 60 例和对照组 60 例,2 组患儿临床资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(KY20201228362),患儿家属知情同意并签署知情同意书。

**1.2 病例选择标准** (1)纳入标准:①所有患儿符合癫痫的临床诊断标准<sup>[6]</sup>;②经脑电图及头颅磁共振确诊为癫痫发作;③年龄小于 12 岁;④患儿一般状况尚可,能够配合治疗。(2)排除标准:①对拉考沙胺或左乙拉西坦过敏;②合并严重心血管、肝、肾、肺等脏器功能障碍或先天性疾病;③合并任何部位、任何类型的恶性肿瘤;④患儿存在严重精神障碍、智力障碍或交流障碍;⑤合并任何类型的急、慢性感染性疾病。

**1.3 治疗方法** 患儿均给予常规吸氧、平衡酸碱度、水电解质等对症支持治疗。在常规治疗方案基础上,对照组患儿应用左乙拉西坦片(浙江华海药业股份有限公司生产,250 mg/片) 10 mg/kg 口服,每日 2 次,

随患儿耐受程度可增加至每次 30 mg/kg。观察组患儿在对照组治疗基础上应用拉考沙胺片(石家庄四药有限公司生产,50 mg/片) 50 mg/次口服,每日 2 次。2 组均连续治疗 6 个月。

表 1 对照组、观察组癫痫患儿临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between control group and observation group of children with epilepsy

资 料	对照组 (n = 60)	观察组 (n = 60)	$t/\chi^2$ 值	P 值
性别[例(%)]	男 36(60.00)	38(63.33)	0.141	0.707
	女 24(40.00)	22(36.67)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	10.35 ± 1.59	10.25 ± 1.69	0.333	0.740
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	22.45 ± 1.19	22.26 ± 1.14	0.946	0.346
病程( $\bar{x} \pm s$ , 月)	5.07 ± 1.09	5.33 ± 1.11	1.326	0.187
诱因[例(%)]	遗传性 3(5.00)	2(3.33)	0.876	0.831
	结构性 1(1.67)	2(3.33)		
	免疫性 2(3.33)	1(1.67)		
	原因不明 54(90.00)	55(91.67)		
家族遗传史[例(%)]	3(5.00)	2(3.33)	0.209	0.648
癫痫发作类型 [例(%)]	局限性发作 24(40.00)	22(36.67)	0.142	0.932
	小发作 20(33.33)	21(35.00)		
	大发作 16(26.67)	17(28.33)		

## 1.4 观察指标与方法

**1.4.1 治疗效果:**治疗 6 个月内患儿未出现癫痫发作或癫痫发作频率降低 > 75% 判定为治疗显效;临床症状较治疗前有所减轻,癫痫发作频率降低 50% ~ 75% 判定为治疗有效;临床症状较治疗前无明显改善,癫痫发作频率无明显降低或降低幅度 < 50% 判定为治疗无效。有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

**1.4.2 神经功能相关指标检测:**于治疗前和治疗 6 个月后,收集患儿外周静脉血 6 ml,离心收集血清。以酶联免疫吸附试验检测血清中髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)、中枢神经特异性蛋白(S-100β)、高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box protein B1, HMGB1)、胶质纤维酸性蛋白(glia fibrillary acidic protein, GFAP)、BDNF 及 PGP 的表达水平。所有检测

试剂盒均购自上海抚生实业有限公司(货号: A100218、A099671、A098912、A097663、A095321、A098863)。所有检测均由同一名经验丰富的检验员严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4.3 记录癫痫发作次数及不良事件发生率:对比 2 组患儿治疗前后癫痫发作次数及癫痫发作持续时间的变化;统计治疗 6 个月内患儿严重不良事件发生率(皮疹、头晕、嗜睡、恶心等)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内前后比较采用配对 *t* 检验;计数资料采用频数或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 *U* 检验;相关性分析采用 Spearman 相关性检验。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组癫痫患儿治疗效果比较 治疗 6 个月后,观察组患儿治疗总有效率为 98.33%,高于对照组的 90.00% (*P* < 0.05),见表 2。

表 2 对照组、观察组癫痫患儿治疗效果比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of treatment effects between the control group and the observation group for children with epilepsy

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	60	13(21.67)	41(68.33)	6(10.00)	90.00
观察组	60	17(28.33)	42(70.00)	1(1.67)	98.33
<i>U</i> $\chi^2$ 值		<i>U</i> = 1.464			$\chi^2$ = 4.184
<i>P</i> 值		0.143			0.041

2.2 2 组患儿癫痫发作情况及神经功能相关指标比

表 3 对照组、观察组患儿癫痫发作情况及神经功能相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.3 Comparison of seizure status and neurological function related indicators between control group and observation group children

组别	时间	癫痫发作次数(次/月)	癫痫发作持续时间(min)	MBP( $\mu\text{g/L}$ )	S-100 $\beta$ ( $\mu\text{g/L}$ )	HMGB1( $\mu\text{g/L}$ )	GFAP( $\text{ng/L}$ )	BDNF( $\mu\text{g/L}$ )	PGP( $\text{ng/L}$ )
对照组 ( <i>n</i> = 60)	治疗前	7.27 $\pm$ 2.02	9.56 $\pm$ 4.01	11.83 $\pm$ 2.53	0.92 $\pm$ 0.12	9.20 $\pm$ 1.92	3.86 $\pm$ 0.98	1.02 $\pm$ 0.11	2.46 $\pm$ 0.64
	治疗 6 月后	5.57 $\pm$ 1.12	6.32 $\pm$ 2.78	7.94 $\pm$ 2.60	0.61 $\pm$ 0.09	6.35 $\pm$ 1.61	2.19 $\pm$ 0.42	1.21 $\pm$ 0.17	1.34 $\pm$ 0.21
观察组 ( <i>n</i> = 60)	治疗前	7.45 $\pm$ 1.82	10.23 $\pm$ 3.89	12.23 $\pm$ 2.22	0.93 $\pm$ 0.09	9.22 $\pm$ 1.71	3.87 $\pm$ 0.90	1.01 $\pm$ 0.14	2.45 $\pm$ 0.68
	治疗 6 月后	3.03 $\pm$ 0.96	5.01 $\pm$ 3.11	6.82 $\pm$ 1.61	0.51 $\pm$ 0.14	5.78 $\pm$ 1.24	1.96 $\pm$ 0.28	1.43 $\pm$ 0.29	1.04 $\pm$ 0.09
<i>t/P</i> 对照组内值		9.011/ <0.001	11.232/ <0.001	8.302/ <0.001	15.901/ <0.001	8.794/ <0.001	12.077/ <0.001	7.078/ <0.001	12.980/ <0.001
<i>t/P</i> 观察组内值		16.326/ <0.001	13.264/ <0.001	15.299/ <0.001	19.132/ <0.001	12.602/ <0.001	15.648/ <0.001	10.036/ <0.001	16.014/ <0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		13.288/ <0.001	2.956/ 0.002	2.858/ 0.005	4.672/ <0.001	2.142/ 0.034	3.521/ <0.001	5.054/ <0.001	10.310/ <0.001

表 5 癫痫患儿治疗后神经功能相关指标与癫痫发作次数的相关性分析

Tab.5 Correlation analysis between neurological function related indicators and seizure frequency in children with epilepsy after treatment

神经功能相关指标	MBP( $\mu\text{g/L}$ )	S-100 $\beta$ ( $\mu\text{g/L}$ )	GFAP( $\text{ng/L}$ )	HMGB1( $\mu\text{g/L}$ )	BDNF( $\mu\text{g/L}$ )	PGP( $\text{ng/L}$ )
<i>r</i> 值	0.129	0.197	0.139	0.154	-0.338	0.577
<i>P</i> 值	0.149	0.071	0.130	0.095	0.001	0.001

较 治疗 6 个月后,观察组患儿癫痫发作次数、癫痫发作持续时间及血清 MBP、S-100 $\beta$ 、HMGB1、GFAP、PGP 水平均低于治疗前(*P* < 0.01),BDNF 水平高于治疗前,且观察组低于/高于对照组(*P* < 0.01),见表 3。

2.3 2 组癫痫患儿不良事件发生率比较 治疗期间,观察组患儿总不良事件发生率为 11.67%,与对照组患儿的 10.00% 比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 4。

表 4 对照组、观察组癫痫患儿不良事件发生率比较 [例(%)]

Tab.4 Comparison of incidence of adverse events in children with epilepsy between the control group and the observation group

组别	例数	皮疹	头晕	嗜睡	恶心	总发生率(%)
对照组	60	1(1.67)	2(3.33)	1(1.67)	2(3.33)	10.00
观察组	60	1(1.67)	3(5.00)	2(3.33)	1(1.67)	11.67
$\chi^2$ 值		0.001	0.209	0.342	0.342	0.086
<i>P</i> 值		0.999	0.648	0.559	0.559	0.769

2.4 神经功能相关指标与癫痫发作次数的相关性分析 Spearman 相关性分析表明,治疗后癫痫患儿癫痫发作次数仅与血清 PGP 水平呈正相关,与 BDNF 水平呈负相关(*P* < 0.05),见表 5。

## 3 讨论

我国儿童癫痫发病率处于较高水平,且相比于成人癫痫,儿童癫痫发作对患儿生长发育及神经功能造成的负面影响更大,也对患儿及家长身心健康带来严重打击<sup>[7]</sup>。目前临床中治疗儿童癫痫的药物较多,其

中左乙拉西坦作为吡咯酮衍生物,通过参与神经元突触囊泡的聚合、胞吐作用抑制神经递质异常释放<sup>[8]</sup>。左乙拉西坦对中枢神经系统的影响和不良反应较小,因此常作为儿童癫痫治疗的一线药物<sup>[9]</sup>。拉考沙胺作为一种新型抗癫痫药物,辅助常规抗癫痫药物可显著降低癫痫患者的癫痫发作频率,且药物不良反应未明显增加<sup>[10]</sup>。在本研究中,观察组患儿治疗期间平均癫痫发作次数及癫痫发作平均时间均显著较低、治疗总有效率显著较高,且总不良事件发生率与对照组患儿相比差异无统计学意义。表明拉考沙胺联合左乙拉西坦具有可有效降低癫痫患儿癫痫发作频率,进而提高治疗有效率。分析原因,一方面可能由于拉考沙胺可有效调节钠离子通道活性,减缓钠离子通道的失活速度进而间接调节神经元放电平衡。同时,拉考沙胺可能通过调节 CRMP-2 蛋白介导的神经信号传导调节癫痫患儿脑内异常神经递质释放与灭活,进而减少癫痫发作次数<sup>[11]</sup>。另一方面,左乙拉西坦可通过作用于大脑皮质  $\gamma$  氨基丁酸受体减少大脑皮质异常放电次数,进而减轻癫痫患儿发作频率。且左乙拉西坦对钠离子、钙离子通道功能及  $\gamma$  氨基丁酸受体转氨酶活性均无影响,因此药物联用的安全性较高<sup>[12]</sup>。

MBP 是临床中常用于反映神经系统损伤的指标,与损伤程度呈正相关<sup>[13]</sup>;当癫痫发作造成神经元或神经胶质细胞损伤严重时,神经元树突及胶质细胞中 S-100 $\beta$ 、HMGB1 合成及分泌水平会显著升高,且与患者认知功能降低有关<sup>[14-15]</sup>;GFAP 大多存在于星形胶质细胞中,以往研究发现其表达水平升高会造成钾离子水平紊乱,可能导致神经元异常兴奋继而加重癫痫患者症状<sup>[16]</sup>;BDNF 是一种由多种氨基酸共同组成的碱性蛋白因子,广泛分布于中枢神经系统内并可通过完整的血脑屏障释放入血<sup>[17]</sup>。以往研究发现 BDNF 具有神经营养作用,且可显著抑制兴奋性神经递质减轻氧自由基对神经元的损伤作用<sup>[18]</sup>。PGP 是一种具有保护人体正常细胞免受外源性有害物质破坏的分子泵。PGP 不仅在多种癌症患者中水平会升高,在癫痫患者外周血中也会增高,且与癫痫发作频次相关<sup>[19]</sup>。本研究发现,观察组患儿治疗后血清 MBP、S-100 $\beta$ 、HMGB1、GFAP 及 PGP 水平较治疗前显著降低,BDNF 水平显著升高。以上结果说明拉考沙胺联合左乙拉西坦能显著降低癫痫患儿神经功能损伤程度、改善神经营养水平。

本研究通过相关性分析发现癫痫患儿癫痫发作次数与血清 PGP 水平呈正相关,与 BDNF 水平呈负相关,说明癫痫患儿 BDNF 水平升高、PGP 水平降低可能

是联合用药方案显著降低癫痫发作次数的重要原因。分析其原因,BDNF 可通过调节长时程突触增强神经元之间的信息传递效应,同时 BDNF 对神经元的生长分化有促进作用<sup>[20-22]</sup>。此外,当患儿因为癫痫发作导致脑损伤及血脑屏障破坏时,BDNF 在血脑屏障的通透性会显著提高,外周血中 BDNF 会发生显著改变,因此 BDNF 作为反映患儿神经系统功能及脑组织结构完整性的指标具有较高敏感性。而 PGP 在癫痫患者中会随着神经系统内环境的改变引起其过度表达,特别是当癫痫发作时异常放电会导致神经元、胶质细胞损伤,PGP 表达水平会显著升高。联合应用拉考沙胺及左乙拉西坦在减少癫痫发作次数的同时,可能通过促进 BDNF 的释放及抑制 PGP 表达有效保护神经元及脑部神经胶质细胞,增强 BDNF 在不同脑功能区对突触可塑性的调节及保护作用,进而有效提高癫痫患儿治疗效果,甚至可能帮助患儿改善记忆、认知、情绪控制等高级脑功能。

综上所述,拉考沙胺联合左乙拉西坦可显著改善患儿神经功能相关指标,进而降低癫痫患儿癫痫发作频率、提高治疗有效率。且该治疗方案临床安全性较好,对于癫痫儿童具有较为广阔的临床应用前景。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

谢晓辉、赵婷:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;朱燕、阿曼古力:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改,进行统计学分析;滕威:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

**参考文献**

- [1] 林海生,陈文雄. 儿童癫痫共患抽动障碍的诊治与管理[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38 ( 1 ): 64-69. DOI: 10. 19538/j. ek2023010612.
- [2] 王栋梁,宋海栋,许可,等. 新型抗癫痫药物临床应用研究[J]. 中国医学科学院学报,2019,41(4):566-571. DOI:10. 3881/j. issn. 1000-503X. 11500.
- [3] 黄涛. 左乙拉西坦治疗小儿癫痫临床研究近况[J]. 天津药学, 2017, 29 ( 3 ): 63-66. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5687. 2017. 03. 023.
- [4] Zhao T, Li HJ, Zhang HL, et al. Twelve-month efficacy of lacosamide monotherapy at maximal dose and tolerability for epilepsy treatment in pediatric patients: Real-world clinical experience[J]. *Pediatr Neurol*, 2023, 142: 23-30. DOI: 10. 1016/j. pediatrneurol. 2023. 01. 018.
- [5] 田利,王民杰. 左乙拉西坦对儿童癫痫的疗效及对 BDNF、骨代谢的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2021, 44(1): 188-190.
- [6] 梁锦平. 国际抗癫痫联盟 2017 年版癫痫分类特点及其解读[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35 ( 1 ): 47-54. DOI: 10. 19538/j. ek2020010613.
- [7] 穆青青,丁传刚. 儿童癫痫的诊治进展[J]. 医学综述, 2020, 26 ( 15 ): 3012-3016, 3022. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2020. 15. 019.

(下转 562 页)

- [18] Schagatay F, Diamant K, Lidén M, et al. Serum concentration of extracellular cold-inducible RNA-binding protein is associated with respiratory failure in COVID-19 [J]. *Front Immunol*, 2022, 7 (13): 945603. DOI:10.3389/fimmu.2022.945603.
- [19] Royster W, Wang P, Aziz M. The role of siglec-G on immune cells in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2021, 2 (12): 621627. DOI:10.3389/fimmu.2021.621627.
- [20] Borjas T, Jacob A, Kobritz M, et al. An engineered miRNA PS-OME miR130 inhibits acute lung injury by targeting eCIRP in sepsis [J]. *Mol Med*, 2023, 29 (1): 21. DOI:10.1186/s10020-023-00607-8.
- [21] Kanno Y. The uPA/uPAR system orchestrates the inflammatory response, vascular homeostasis, and immune system in fibrosis progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (2): 1796. DOI:10.3390/ijms24021796.
- [22] 曾勉, 常敏婵, 何婉媚, 等. 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体在脓毒症的诊断价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24 (7): 772-778. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.07.018.
- [23] Liu X, Shen Y, Li Z, et al. Prognostic significance of APACHE II score and plasma suPAR in Chinese patients with sepsis: A prospective observational study [J]. *BMC Anesthesiol*, 2016, 16 (1): 46. DOI:10.1186/s12871-016-0212-3.
- [24] Fan Y, Ye Z, Tang Y. Serum HMGB1 and soluble urokinase plasminogen activator receptor levels aid diagnosis and prognosis prediction of sepsis with acute respiratory distress syndrome [J]. *Biomark Med*, 2023, 17 (4): 231-239. DOI:10.2217/bmm-2022-0899.
- [25] Napolitano F, Rossi FW, Pesapane A, et al. N-formyl peptide receptors induce radical oxygen production in fibroblasts derived from systemic sclerosis by interacting with a cleaved form of urokinase receptor [J]. *Front Immunol*, 2018, 4 (9): 574. DOI:10.3389/fimmu.2018.00574.
- [26] 王磊, 李冀, 唐娟, 等. 人血白蛋白联合目标导向性补液对脓毒性休克并发急性呼吸窘迫综合征的治疗效果 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (11): 1147-1152. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.006.
- [27] 徐海涛, 黄彬, 卢安阳, 等. PDW/PLT、RDW/PLT 与脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者病情和预后的相关性分析 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (2): 145-150. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.008.
- [28] 张美华, 王谢桐. 甲酰胺受体在炎症和感染中的作用 [J]. *国际免疫学杂志*, 2020, 43 (6): 714-719. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2020.06.019.

(收稿日期:2024-01-25)

(上接 551 页)

- [8] 陈玉秀, 赵玉华. 抗癫痫药物左乙拉西坦治疗癫痫的研究进展 [J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2023, 32 (1): 42-45. DOI:10.19984/j.cnki.1674-8972.2023.01.08.
- [9] 彭晓奇. 拉莫三嗪联合左乙拉西坦治疗癫痫的效果 [J]. *中国医学创新*, 2022, 19 (32): 108-111. DOI:10.3969/j.issn.1674-4985.2022.32.025.
- [10] Matsunuma S, Sunaga S, Yoshimoto K, et al. Interference of new anti-seizure agents with hospital transfer of stroke patients in Japan: A retrospective cohort study [J]. *Biol Pharm Bull*, 2023, 46 (3): 440-445. DOI:10.1248/bpb.b22-00787.
- [11] Riva A, Roberti R, D Onofrio G, et al. A real-life pilot study of the clinical application of pharmacogenomics testing on saliva in epilepsy [J]. *Epilepsia Open*, 2023, 8 (3): 1142-1150. DOI:10.1002/epi4.12717.
- [12] Kessi M, Chen B, Shan LD, et al. Genotype-phenotype correlations of STXBP1 pathogenic variants and the treatment choices for STXBP1-related disorders in China [J]. *BMC Med Genomics*, 2023, 16 (1): 46. DOI:10.1186/s12920-023-01474-2.
- [13] Simiz G, Krsnik C, Knezovic V, et al. Prenatal development of the human entorhinal cortex [J]. *J Comp Neurol*, 2022, 530 (15): 2711-2748. DOI:10.1002/cne.25344.
- [14] Giovannini G, Bedin R, Orlandi N, et al. Neuro-glial degeneration in Status Epilepticus: Exploring the role of serum levels of Neurofilament light chains and S100B as prognostic biomarkers for short-term functional outcome [J]. *Epilepsy Behav*, 2023, 140 (2): 119. DOI:10.1016/j.yebeh.2023.109131.
- [15] Li S, Zhao Q, Sun J, et al. Association between high-mobility group box 1 levels and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2023, 13 (1): 3619. DOI:10.1038/s41598-023-30713-w.
- [16] Hanin A, Roussel D, Lecas S, et al. Repurposing of cholesterol-lowering agents in status epilepticus: A neuroprotective effect of simvastatin [J]. *Epilepsy Behav*, 2023, 14 (1): 131-138. DOI:10.1016/j.yebeh.2023.109133.
- [17] Gliwińska A, Czubińska-Lada J, Wieckiewicz G, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in diagnosis and treatment of epilepsy, depression, schizophrenia, anorexia nervosa and alzheimer's disease as highly drug-resistant diseases: A narrative review [J]. *Brain Sci*, 2023, 13 (2): 163. DOI:10.3390/brainsci13020163.
- [18] Zayed AA, Seleem MM, Darwish HA, et al. Role of long noncoding RNAs; BDNF-AS and 17A and their relation to GABAergic dysfunction in Egyptian epileptic patients [J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38 (4): 1193-1204. DOI:10.1007/s11011-023-01182-x.
- [19] Ip BY, Ko H, Wong GL, et al. Thromboembolic risks with concurrent direct oral anticoagulants and antiseizure medications: A population-based analysis [J]. *CNS Drugs*, 2022, 36 (12): 1313-1324. DOI:10.1007/s40263-022-00971-9.
- [20] 王卫星, 付淑芳, 陈凤仪, 等. 不同类型抗癫痫药物对伴中央颞区棘波儿童良性癫痫注意网络损害及脑电图痫样放电的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (9): 904-909. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.010.
- [21] 余书婷. 儿童难治性癫痫研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22 (5): 546-551. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.021.
- [22] Javid S, Alqahtani F, Ashraf W, et al. Tiagabine suppresses pentyle-netrazole-induced seizures in mice and improves behavioral and cognitive parameters by modulating BDNF/TrkB expression and neuroinflammatory markers [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160 (2): 140-146. DOI:10.1016/j.biopha.2023.114406.

(收稿日期:2024-01-26)