左乙拉西坦与吡仑帕奈对难治性癫痫的疗效比较及对 miR-106b、自噬相关蛋白的影响

赵家强，陈 娇，张冬丽，张 园，文硕望，刘晓鸣*
（徐州医科大学附属徐州儿童医院神经内科，江苏徐州 221006）

摘要：目的 比较左乙拉西坦与吡仑帕奈治疗难治性癫痫（intractable epilepsy，IE）的效果，以及对微小 RNA（micro RNA，miR）-106b、自噬相关蛋白的影响。**方法** 选取 2021 年 3 月至 2023 年 2 月我院收治的 IE 患儿 74 例为研究对象，按照简单排序随机法将其分为左乙拉西坦组（丙戊酸钠＋左乙拉西坦）和吡仑帕奈组（丙戊酸钠＋吡仑帕奈），每组 37 例。记录并比较两组治疗后临床疗效、脑电图活动、miR-106b、自噬相关蛋白、神经功能指标水平及不良反应发生率。**结果** 治疗后，吡仑帕奈组临床总有效率高于左乙拉西坦组（72.97% *vs* 48.65%，$P < 0.05$）。两组 α 波、β 波均较前显著升高（$P < 0.05$），δ 波、θ 波均显著下降（$P < 0.05$），且吡仑帕奈组 α 波、β 波显著高于左乙拉西坦组（$P < 0.05$）。两组 miR-106b 水平均较前显著下降（$P < 0.05$）。两组 Beclin-1、微管相关蛋白轻链（microtubule-associated protein light chain，LC）3- Ⅱ水平较前显著下降（$P < 0.05$），P62 水平较前显著升高（$P < 0.05$），且吡仑帕奈组 LC3- Ⅱ水平显著低于左乙拉西坦组（$P < 0.05$）。两组神经元特异性烯醇化酶、S100 钙结合蛋白 β 水平均较前显著下降（$P < 0.05$），且吡仑帕奈组的这两项指标水平显著低于左乙拉西坦组（$P < 0.05$）。治疗期间，两组不良反应发生率无显著差异（$P > 0.05$）。**结论** 吡仑帕奈的临床疗效显著优于左乙拉西坦，二者均能有效抑制 IE 患儿异常自噬，改善神经功能。

关键词： 左乙拉西坦；吡仑帕奈；难治性癫痫；微 RNA-106b；自噬相关蛋白
中图分类号： R742.1 **文献标志码：** A **文章编号：** 1672-9188（2024）11-1161-007
引用： 赵家强, 陈娇, 张冬丽, 等. 左乙拉西坦与吡仑帕奈对难治性癫痫的疗效比较及对miR-106b、自噬相关蛋白的影响[J]. 世界临床药物, 2024, 45（11）: 1161-1167. DOI：10.13683/j.wph.2024.11.008

Comparison of the therapeutic effects of levetiracetam and perampanel in the treatment of refractory epilepsy and their effects on miR-106b and autophagy related proteins

ZHAO Jiaqiang, CHEN Jiao, ZHANG Dongli, ZHANG Yuan, WEN Shuowang, LIU Xiaoming*
(*Department of Neurology, Xuzhou Medical University Affiliated Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou 221006, Jiangsu Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To compare the efficacy of levetiracetam and perampanel in the treatment of intractable epilepsy（IE）, and their effects on micro RNA（miR）-106b and autophagy related proteins. ***Methods*** A total of 74 children with IE admitted to our hospital from March 2021 to February 2023 were selected as the study objects, and they were divided into levetiracetam group（valproate sodium＋levetiracetam） and perampanel group（valproate sodium＋perampanel） according to simple ordering random method, with 37 cases in each group. The clinical efficacy, EEG activity, miR-106b, autophagy related proteins, nerve function indexes and the incidence of adverse reactions were recorded and compared between the two groups after treatment. ***Results*** After treatment, the total clinical effective rate of perampanel group was higher than that of levetiracetam group（72.97% *vs* 48.65%, $P<0.05$）. α wave and β wave in two groups were significantly increased（$P<0.05$）, δ wave and θ wave were significantly decreased（$P<0.05$）, and α wave and β wave in perampanel group were significantly higher than those in levetiracetam group（$P<0.05$）. The level

收稿日期：2024-04-28；**修回日期：**2024-08-12
作者简介：赵家强，副主任医师，研究方向：儿童癫痫。
通信作者：刘晓鸣，博士，主任医师，研究方向：儿童癫痫。
基金项目：徐州市卫生健康委科技项目（XWKYHT20210528）

of miR-106b in both groups was significantly decreased ($P<0.05$). Beclin-1 and microtubule-associated protein light chain (LC) 3-Ⅱ levels in 2 groups were significantly decreased compared with before ($P<0.05$), and P62 levels were significantly increased compared with before ($P<0.05$). LC3-Ⅱ level in perampanel group was significantly lower than that in levetiracetam group ($P<0.05$). The levels of neuron-specific enolase and S100 calcium-binding protein β in both groups were significantly decreased ($P<0.05$), and the levels of these two indexes in perampanel group were significantly lower than those in levetiracetam group ($P<0.05$). During treatment, there was no significant difference in the incidence of toxic reactions between the two groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** The clinical efficacy of perampanel is significantly higher than that of levetiracetam, both of which can effectively inhibit abnormal autophagy and improve neurological function in children with IE.

Key words: levetiracetam; perampanel; intractable epilepsy; micro RNA-106b; autophagy related protein

癫痫是一种反复发作的慢性脑部疾病，患者可能突然、无缘由地发病，临床症状主要为反复、短暂性意识障碍及肌肉抽搐等。癫痫发作患者接受常规药物治疗一段时间后，若病情仍不能有效控制则为难治性癫痫（intractable epilepsy，IE）[1]。新近数据显示，我国癫痫患病率为3‰～7‰[2]。微小RNA（micro RNA，miR）-106b是星形细胞介导的炎症调节中固有免疫反应的关键调节剂。癫痫患儿miR-106b表达水平明显高于正常儿童，血浆miR-106b可作为癫痫评估的生物标志物，有望成为癫痫的潜在治疗靶点[3]。自噬可调节细胞生长发育、神经保护性作用及神经退行性作用等，抑制癫痫发作可促进自噬相关蛋白表达[4]。

吡仑帕奈属于第3代新型抗癫痫药物，通过靶向抑制突触后膜α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体的谷氨酸活性，减少神经元过度兴奋，发挥抗癫痫作用[5—6]。左乙拉西坦目前被广泛用于成年人及4岁以上癫痫患者部分性发作（伴或不伴继发性全面性发作）的添加治疗，且对IE疗效显著[7—8]。目前，关于左乙拉西坦与吡仑帕奈对IE的疗效差异还在探索阶段，关于二者是否可影响miR-106b及自噬相关蛋白表达尚未知，本研究就此开展探索，旨在为临床提供一定参考，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2021年3月至2023年2月我院收治的IE患儿74例为研究对象。本研究经由本院伦理委员会批准通过后实施（2021-05-13H11），研究过程中保护受试者个人隐私及数据机密性。

1.1.1 样本量计算

本研究为随机对照研究，分为对照组左乙拉西坦组和试验组吡仑帕奈组，两组样本量设置为1∶1，考虑到失访、中途退出及病例资料不完整等情况，α选取0.05，β选取0.20，查$f(\alpha, \beta)$数值表查出$f(0.05, 0.50) = 7.9$，π_1为左乙拉西坦组预期有效率44%，π_2为吡仑帕奈组预期有效率76%，根据公式$n = f(\alpha, \beta)[\pi_1(100 - \pi_1) + \pi_2(100 - \pi_2)]/(\pi_1 - \pi_2)^2$，每组需约30例，本研究拟将74例（每组37例）癫痫患儿纳入本研究。

1.1.2 纳排标准

纳入标准：①符合《实用儿科学》[9]中癫痫诊断标准。②常规单药治疗无法控制，用药方案及血药浓度稳定。③年龄2～16岁。④动态脑电波可见发作期尖波、尖慢波、棘波及棘慢波等癫痫样放电。⑤患儿及家属知情同意，并自愿签署知情同意书。

排除标准：①既往有脑外伤史。②颅内占位性病变。③肝、肾功能性疾病或恶性肿瘤患者。④血液循环系统或免疫系统疾病患者。⑤伴有急慢性炎症、感染性疾病。⑥对本研究使用药物过敏或不耐受。

剔除标准：①受试者发生某些合并症、并发症

或特殊生理变化不适宜继续参与研究。②发生不可耐受的不良事件，或严重不良事件不适宜继续参与研究。

脱落标准：①受试者撤回知情同意书。②不愿继续参与本研究。③治疗期间失访。

1.2 治疗方法

采用简单排序随机法，将受试者分为左乙拉西坦组和吡仑帕奈组，每组 37 例。参照诊疗指南两组均予以监护、心理疏导、饮食调理及常规西药等治疗，其中常规药物治疗包括丙戊酸钠片（湖南省湘中制药有限公司，1H200335，0.2 g/ 片）治疗，初始剂量 5 ～ 10 mg/kg，若发作未控制，则在初始剂量基础上每周增加 5 mg/kg；若加至 20 mg/kg 仍有发作，则逐渐加量至最大剂量 40 mg/kg。

左乙拉西坦组在服用丙戊酸钠剂量至 40 mg/kg 基础上仍未控制时，加用左乙拉西坦片（浙江京新药业股份有限公司，A20020205，0.25 g/ 片）口服，初始剂量 3 ～ 5 mg/kg，一日 2 次，每周递增 5 ～ 10 mg/kg，最大剂量≤ 60 mg/kg。吡仑帕奈组在服用丙戊酸钠剂量至 40 mg/kg 基础上仍未控制时，加用吡仑帕奈片（Eisai Europe Limited，130656，2 mg/ 片）口服，初始剂量 0.04 mg/kg，一日 1 次，每 2 周递增 0.04 mg/kg，最大剂量≤ 6 mg/kg。

两组均连续治疗 6 个月，期间注意观察病情变化，并定期复查脑电图。

1.3 观察指标

1.3.1 主要指标

参照相关文献[10]制订判定标准。控制为完全不发作；显效为临床发作减少≥ 75%；有效为临床发作减少 50% ～＜ 75%；无效为临床发作减少≤ 49%。总有效率＝（控制例数＋显效例数＋有效例数）/ 总例数 ×100%。依据该标准记录并比较两组临床疗效。

1.3.2 次要指标

脑电图活动情况：采用日本光电 EEG-1200C 脑电图脑波测量仪测定治疗前后入组患儿脑电图各频段功率，得出 α 波、β 波、δ 波及 θ 波活动情况。

血清 miR-106b 水平：采集治疗前后入组患儿空腹静脉血 2 ml，离心后取上清液，保存于 −80 ℃备用；采用购自 Takara 宝日医生物技术有限公司的 RNAiso Blood 试剂盒（9113）提取总 RNA 并纯化，按同公司 PrimeScript RT Master Mix 逆转录试剂盒（RR036B）进行加尾法逆转录，后按同公司 Mir-X miRNA First-Strand Synthesis Kit 试剂盒（638315）进行实时荧光定量聚合酶链式反应。

自噬相关蛋白表达水平：采集两组治疗前后空腹静脉血 2 ml，析出血清后，采用上海酶联生物科技有限公司的酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒（双抗体夹心法）检测血清中 Beclin-1、P62、微管相关蛋白轻链（microtubule-associated protein light chain，LC）3- Ⅱ水平。

神经功能指标水平：采集两组治疗前后空腹静脉血 2 ml，析出血清后，采用 ELISA 试剂盒检测血清中神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase，NSE）、S100 钙结合蛋白（S100 calcium binding protein beta，S100）β 水平。

不良反应：观察并记录两组治疗期间不良反应，包括情绪激动、头晕 / 头痛、嗜睡、食欲减退及皮疹等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件进行统计学处理，符合正态分布的计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，非正态分布时采用 Mann-Whitney U 检验，以 M（P25, P75）表示，组内计量资料对比采用配对 t 检验；计数资料用 n（%）表示，比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

左乙拉西坦组男 21 例，女 16 例，年龄 5 ～ 13

岁，病程 2 ～ 7 年。吡仑帕奈组男 23 例，女 14 例，年龄 4 ～ 14 岁，病程 2 ～ 7 年。两组年龄、性别、体质量指数（body mass index，BMI）、病程、癫痫类型及平均抗癫痫治疗时间等一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 临床疗效比较

治疗 6 个月后，左乙拉西坦组显效 7 例（18.92%），有效 11 例（16.22%），无效 19 例（51.35%），总有效 18 例（48.65%）；吡仑帕奈显效 13 例（35.14%），有效 14 例（37.84%），无效 10 例（27.03%），总有效 23 例（72.97%）。吡仑帕奈组临床总有效率高于左乙拉西坦组，差异有统计学意义（$\chi^2 = 4.593$，$P < 0.05$）。

2.3 脑电图比较

治疗前，两组 α 波、β 波、δ 波和 θ 波比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，与治疗前比较，两组 α 波、β 波较前均显著升高（$P < 0.05$），δ 波、θ 波均显著下降（$P < 0.05$）；吡仑帕奈组 α 波、β 波显著高于左乙拉西坦组（$P < 0.05$），δ 波、θ 波无差异（$P > 0.05$）。详见表 2。

2.4 血清 miR-106b 水平比较

治疗前后，两组 miR-106b 水平比较，差异无

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目		左乙拉西坦组（n=37）	吡仑帕奈组（n=37）	χ^2/t值	P值
年龄/岁		8.46±1.97	8.18±2.02	0.604	0.548
性别（男/女）/n（%）		21（56.76）/16（43.24）	23（62.16）/14（37.84）	0.224	0.636
BMI/kg·m^{-2}		20.45±1.20	20.06±1.73	1.127	0.264
病程/年		4.16±1.28	4.34±1.35	0.589	0.558
癫痫类型/n（%）	特殊类型癫痫综合征	17（45.95）	15（40.54）	0.224	0.894
	特殊病因引起的症状性癫痫	12（32.43）	13（35.14）		
	特发性或隐源性癫痫	8（21.62）	9（24.32）		
发作情况/n（%）	局灶性发作	10（27.03）	11（29.73）	0.224	0.894
	局灶性兼全面性发作	10（27.03）	11（29.73）		
	全面性发作	17（45.95）	15（40.54）		
平均抗癫痫治疗时间/年		3.41±1.07	3.49±1.08	0.320	0.750

表 2 两组脑电图比较（$\bar{x}\pm s$，单位：Hz）

Table 2 Comparison of electroencephalogram between the two groups（$\bar{x}\pm s$, unit: Hz）

项目	时间	左乙拉西坦组（n=37）	吡仑帕奈组（n=37）	t值	P值
α波	治疗前	25.46±3.71	26.05±3.49	0.705	0.483
	治疗后	31.40±3.62*	33.14±3.57*	2.082	0.041
β波	治疗前	10.49±2.76	10.23±±2.82	0.401	0.690
	治疗后	11.45±2.44*	12.61±2.30*	2.104	0.039
δ波	治疗前	21.48±3.62	20.19±3.75	1.505	0.137
	治疗后	17.34±2.86*	16.20±2.87*	1.711	0.091
θ波	治疗前	23.65±3.58	23.96±3.61	0.371	0.712
	治疗后	21.74±2.92*	20.43±2.77*	1.980	0.052

注：较治疗前，*$P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P<0.05$.

统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，两组 miR-106b 水平均较前显著下降（$P < 0.05$），但两组间差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 3。

表 3 两组血清 miR-106b 水平比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 3 Comparison of serum miR-106b levels between the two groups（$\bar{x} \pm s$）

组别	miR-106b	
	治疗前	治疗后
左乙拉西坦组（n=37）	1.54±0.39	1.12±0.25*
吡仑帕奈组（n=37）	1.47±0.42	1.08±0.26*
t值	0.743	0.675
P值	0.460	0.502

注：较治疗前，*$P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P<0.05$.

2.5 自噬相关蛋白表达水平比较

治疗前，两组 Beclin-1、P62 及 LC3- Ⅱ水平比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组 Beclin-1、P62 水平无差异，吡仑帕奈组 LC3- Ⅱ水平显著低于左乙拉西坦组（$P < 0.05$）；与治疗前相比，治疗后两组 Beclin-1、LC3- Ⅱ水平显著下降，P62 水平显著升高（$P < 0.05$）。详见表 4。

2.6 神经功能指标比较

治疗前，两组 NSE、S100β 水平比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，吡仑帕奈组 NSE、S100β 水平显著低于左乙拉西坦组（$P < 0.05$）；与治疗前相比，治疗后两组 NSE、S100β 水平均显著下降（$P < 0.05$）。详见表 5。

2.7 不良反应比较

左乙拉西坦组发生情绪激动 2 例（5.41%），头晕 / 头痛 2 例（5.41%），嗜睡 3 例（8.11%），食欲减退 2 例（5.41%），不良反应总发生 9 例（24.32%）；吡仑帕奈组头晕 / 头痛 1 例（2.70%），嗜睡 1 例（2.70%），皮疹 2 例（5.41%），不良反应总发生 4 例（10.81%）。两组治疗期间不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$\chi^2 = 2.333$，$P = 0.127$）。

表 4 两组自噬相关蛋白表达水平比较（$\bar{x} \pm s$，单位：ng/ml）

Table 4 Comparison of autophagy related protein expression levels between the two groups（$\bar{x} \pm s$, unit: ng/ml）

组别	Beclin-1		P62		LC3-Ⅱ	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
左乙拉西坦组（n=37）	0.51±0.16	0.23±0.08*	0.54±0.13	0.89±0.26*	1.22±0.36	0.87±0.26*
吡仑帕奈组（n=37）	0.49±0.15	0.20±0.08*	0.57±0.15	0.96±0.28*	1.25±0.34	0.76±0.19*
t值	0.555	1.613	0.919	1.114	0.369	2.078
P值	0.581	0.111	0.361	0.269	0.714	0.041

注：较治疗前，*$P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P<0.05$.

表 5 两组神经功能指标比较（$\bar{x} \pm s$，单位：μg/L）

Table 5 Comparison of neurological function indexes between the two groups（$\bar{x} \pm s$, unit: μg/L）

组别	NSE		S100β	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
左乙拉西坦组（n=37）	21.85±3.47	16.79±2.88*	0.93±0.21	0.32±0.17*
吡仑帕奈组（n=37）	22.06±3.61	15.40±2.92*	0.89±0.20	0.24±0.13*
t值	0.255	2.062	0.839	2.274
P值	0.799	0.043	0.404	0.026

注：较治疗前，*$P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P<0.05$.

3 讨论

癫痫是神经系统常见疾病之一，通常由脑部神经元自限性异常放电引起，具有反复性、短暂性。多数患者经药物治疗后，癫痫发作能得到有效控制，但仍有部分患者对一线抗癫痫药物反应较差，属于IE[11]。IE病因复杂，病理损害严重，易致癫痫持续状态、脑功能障碍，甚至发生抑郁等并发症，给患者及其家庭造成严重身心负担[12]。因此，寻找快速、有效的IE治疗手段是目前相关领域的热点。

传统抗癫痫药物包括丙戊酸钠、卡马西平及苯巴比妥等，其中丙戊酸钠较常用，但疗效有限[13]。近年研究显示，若足量、适用抗癫痫药物单药治疗无效，可通过加用第2种抗癫痫药物进行干预，以控制疾病发作[14]。左乙拉西坦及吡仑帕奈分别是第2、3代抗癫痫药物，对IE疗效显著，安全性较传统药物高[15—16]。左乙拉西坦药代动力学理想，抗癫痫活性高，起效快，且安全性较佳[17]，可有效纠正多巴胺分泌异常，提高患者认知功能和生活质量，其抗癫痫作用机制与神经突触囊泡蛋白2有关[18—19]。吡仑帕奈自上市后被多个国家用于治疗各种儿童IE，有效性、安全性和耐受性良好[20—21]，其可通过与中枢神经系统兴奋性神经递质受体竞争性结合，抑制神经元过度兴奋，减少异常放电。

本研究中，吡仑帕奈组临床总有效率略高于左乙拉西坦组（72.97% *vs* 48.65%），说明吡仑帕奈疗效较左乙拉西坦稍好。脑电图检测结果显示，治疗后吡仑帕奈组α波、β波显著高于左乙拉西坦组，δ波、θ波无差异，但两组α波、β波较前均显著升高，δ波、θ波均显著下降，说明吡仑帕奈和左乙拉西坦对IE患者脑电图影响相似。研究显示，自噬在癫痫发病过程中至关重要，而miR-106b作为参与调控自噬因子，与自噬相关蛋白均可成为临床干预癫痫的潜在靶点[22]。既往研究中，颞叶癫痫大鼠模型的颞叶癫痫组织中miR-106b水平升高，可促进神经母细胞瘤细胞增殖，减少细胞凋亡[23]；miR-106b、自噬相关蛋白可通过自噬参与神经功能调节[24—25]。本研究中，治疗后两组miR-106b、Beclin-1、P62水平无显著差异，吡仑帕奈组LC3-Ⅱ水平低于左乙拉西坦组；两组miR-106b、Beclin-1、LC3-Ⅱ水平较前均显著下降，P62水平显著升高。说明吡仑帕奈与左乙拉西坦对IE患者血清中miR-106b、Beclin-1、P62、LC3-Ⅱ水平影响较一致，均能有效抑制异常自噬。与治疗前相比，两组治疗后NSE、S100β水平均显著下降，且吡仑帕奈组NSE、S100β水平明显更低，说明吡仑帕奈较左乙拉西坦能更有效地改善患儿神经功能。此外，两组治疗期间不良反应发生情况无显著差异，左乙拉西坦组多见嗜睡，吡仑帕奈组多见皮疹，说明吡仑帕奈与左乙拉西坦两种药物不良反应较一致，且无严重不良反应发生，安全性良好。

4 结论

综上所述，左乙拉西坦与吡仑帕奈均能有效纠正异常自噬反应，改善患儿神经功能，安全性较高。吡仑帕奈较对左乙拉西坦临床疗效稍好。然而，本研究样本量较小，可能导致结果出现偏倚，两种药物对自噬相关蛋白、miR-106b、NSE及S100β的影响机制亦尚未知，后期需扩大样本量，进一步证实本研究结果的准确性，并深入探讨其具体机制。

参考文献：

[1] Perucca E, Perucca P, White HS, *et al*. Drug resistance in epilepsy[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(8): 723-734.

[2] Liu W, Xu Y, Lin Y, *et al*. Burden of epilepsy in China and its provinces, 1990 to 2019: findings from the global burden of disease study 2019[J]. Chin Med J(Engl), 2023, 136(3): 305-312.

[3] Elnady HG, Abdelmoneam N, Eissa E, *et al*. MicroRNAs as potential biomarkers for childhood epilepsy[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(23): 3965-3969.

[4] 吴琼, 袁裕钧, 王华. 大麻素2型受体对癫痫持续状态大鼠海马CA1区自噬相关蛋白LC3、Beclin-1表达的影响[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(7): 486-491.

[5] Mir A, Alghamdi A, Alotaibi W, *et al*. A systematic review of the efficacy of perampanel as treatment for myoclonic seizures and symptomatic myoclonus[J]. Epileptic Disord, 2022, 24(4): 633-646.

[6] Rossi J, Cavallieri F, Bassi MC, *et al*. Efficacy and tolerability of perampanel in brain tumor-related epilepsy: a systematic review[J]. Biomedicines, 2023, 11(3): 651-664.

[7] Razieh R, Shafiei A, Dehghani Firouzabadi F, *et al*. Evaluation of the efficacy and tolerability of levetiracetam as add-on therapy in intractable epilepsy of children[J]. Iran J Child Neurol, 2022, 16(2): 77-84.

[8] Archna, Garg D, Goel S, *et al*. Modified Atkins diet versus levetiracetam for non-surgical drug-resistant epilepsy in children: a randomized open-label study[J]. Seizure, 2022, 103(1): 61-67.

[9] 胡亚美, 江载芳, 申昆玲, 等. 实用儿科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1315-1334.

[10] 张静雯, 张宇昕, 李旭锋, 等. 应用吡仑帕奈对小儿难治性癫痫添加治疗的临床研究[J]. 癫痫杂志, 2022, 8(3): 232-235.

[11] Zierath D, Mizuno S, Barker-Haliski M. Frontline sodium channel-blocking antiseizure medicine use promotes future onset of drug-resistant chronic seizures[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5): 4848.

[12] Kumar S, Shanker OR, Banerjee J, *et al*. Epigenetics in epilepsy[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2023, 198(1): 249-269.

[13] Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Psycho behavioural and cognitive adverse events of anti-seizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies[J]. CNS Drugs, 2022, 36(10): 1079-1111.

[14] Sunwoo JS, Jo H, Kang KW, *et al*. Survey on antiepileptic drug therapy in patients with drug resistant epilepsy[J]. J Epilepsy Res, 2021, 11(1): 72-82.

[15] 杨黎, 董宪喆, 齐晓涟, 等. 左乙拉西坦在临床应用中疗效与安全性的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(7): 607-610.

[16] Li Y, Zeng Y, Mu J, *et al*. The efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory focal-onset seizures in patients with epilepsy: a meta-analysis[J]. Epilepsia Open, 2022, 7(2): 271-279.

[17] Behmard E, Barzegari E, Najafipour S, *et al*. Efflux dynamics of the antiseizure drug, levetiracetam, through the P-glycoprotein channel revealed by advanced comparative molecular simulations[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 13674.

[18] Ucar HK, Sarigecili E, Bilen S, *et al*. Short-term and long-term effects of levetiracetam monotherapy on hematological parameters in children with idiopathic epilepsy[J]. Sisli Etfal Hastan Tip Bul, 2023, 57(1): 46-53.

[19] 李可. 左乙拉西坦对难治性癫痫多巴胺分泌异常的纠正作用[J]. 实用中西医结合临床, 2023, 23(13): 14-16.

[20] Qu R, Dai Y, Qu X, *et al*. Use of perampanel in children with refractory epilepsy of genetic aetiology[J]. Epileptic Disord, 2022, 24(4): 687-695.

[21] Chu SJ, Li Y, Tang JH. Effectiveness and tolerability of adjunctive perampanel in pediatric patients(aged 4—12 years) with refractory epilepsy: an observational study[J]. Medicine(Baltimore), 2022, 101(45): e31408.

[22] Zhu H, Wang W, Li Y. Molecular mechanism and regulation of autophagy and its potential role in epilepsy[J]. Cells, 2022, 11(17): 2621.

[23] Lin Q, Chen J, Zheng X, *et al*. Circular RNA Circ_ANKMY2 regulates temporal lobe epilepsy progression via the miR-106b-5p/FOXP1 axis[J]. Neurochem Res, 2020, 45(12): 3034-3044.

[24] Segaran RC, Chan LY, Wang H, *et al*. Neuronal development-related miRNAs as biomarkers for Alzheimer's disease, depression, schizophrenia and ionizing radiation exposure[J]. Curr Med Chem, 2021, 28(1): 19-52.

[25] Liu H, He S, Wang J, *et al*. Tetrandrine ameliorates traumatic brain injury by regulating autophagy to reduce ferroptosis[J]. Neurochem Res, 2022, 47(6): 1574-1587.

(编辑：虞 瑛)