拉考沙胺辅助治疗儿童良性癫痫伴中央颞区棘波的效果及对非快速眼动期放电指数的作用

吴海侠，黄秀秀，李兴广*，张　桐，邓星强，赵家强
（徐州医科大学附属徐州市儿童医院神经内科，江苏徐州 221006）

摘要：目的 分析拉考沙胺（lacosamide，LCM）辅助治疗伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫（benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes，BECTS）的效果及对非快速眼动期放电指数（spike-wave index，SWI）的作用。**方法** 收集我院门诊或住院部确诊 BECTS 并接受添加 LCM 抗发作治疗的患儿 36 例，设为 LCM 组，另设同期添加对照药物的患儿 36 例为对照组。收集并统计患儿基线资料及临床资料，比较治疗 3、6 及 9 个月后的临床疗效、SWI、发作频率、发作持续时间、认知功能［中文版韦氏儿童智力量表第四版（Wechsler intelligence scale for children-the fourth vision，WISC-Ⅳ）］及不良反应。**结果** 治疗 3、6 及 9 个月后，LCM 组总有效率均高于对照组（$P < 0.05$）；两组 SWI 均较前降低（$P < 0.05$），且 LCM 组低于对照组（$P < 0.05$）；两组发作频率、持续时间均较前降低（$P < 0.05$），且 LCM 组低于对照组（$P < 0.05$）。治疗 6 及 9 个月后，两组 WISC-Ⅳ量表操作智商、语言智商及全智商评分均较前升高，且治疗 3 个月后 LCM 组上述评分较前升高（$P < 0.05$），LCM 组各时间点上述评分均高于对照组（$P < 0.05$）。两组不良反应发生率无显著差异（$P > 0.05$）。**结论** LCM 辅助治疗 BECTS 短中期的效果确切，可改善非快速眼动期 SWI 及认知功能，减少发作，安全性较高。

关键词： 拉考沙胺；儿童良性癫痫；中央颞区棘波；非快速眼动期；放电指数；认知功能
中图分类号： R742.1　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 1672-9188(2024)11-1175-007
引用： 吴海侠, 黄秀秀, 李兴广, 等. 拉考沙胺辅助治疗儿童良性癫痫伴中央颞区棘波的效果及对非快速眼动期放电指数的作用[J]. 世界临床药物, 2024, 45(11): 1175-1181. DOI：10.13683/j.wph.2024.11.010

Effect of lacosamide in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes and its effect on spike-wave index during non-rapid eye movement

WU Haixia, HUANG Xiuxiu, LI Xingguang*, ZHANG Tong, DENG Xingqiang, ZHAO Jiaqiang
(*Department of Neurology, Xuzhou Medical University Affiliated Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou 221006, Jiangsu Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To analyze the effect of lacosamide (LCM) in the treatment of benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS) and its effect on spike-wave index (SWI) during non-rapid eye movement. ***Methods*** A total of 36 outpatients or inpatients diagnosed with BECTS in our hospital who received anti-seizure therapy with LCM were enrolled as the LCM group, and 36 children diagnosed with BECTS in the same period with control drug were selected as the control group. Baseline and clinical data of the children were collected and analyzed. Clinical efficacy, SWI, attack frequency, attack duration, cognitive function [Chinese Wechsler intelligence scale for children-the fourth vision (WISC-Ⅳ)] and adverse reactions were compared after 3, 6 and 9 months of treatment. ***Results*** After 3, 6 and 9 months of treatment, the total effective rate of LCM group was higher than that of control group ($P<0.05$). SWI in both groups was lower than before ($P<0.05$), and the LCM group was lower than that of the control group ($P<0.05$). The frequency and duration of attacks in both groups were lower than before ($P<0.05$), and the LCM group was lower than the control

收稿日期： 2024-06-28；**修回日期：** 2024-10-12
作者简介： 吴海侠，硕士研究生，主治医师，研究方向：儿童癫痫基础与临床。
通信作者： 李兴广，副主任医师，研究方向：癫痫及难治性癫痫研究。
基金项目： 徐州市儿童医院科研项目(22040441)

group（$P<0.05$）. After 6 and 9 months of treatment, the scores of operational IQ, verbal IQ and total IQ of WSC-Ⅳ scale in both groups were higher than before. After 3 months of treatment, the above scores in the LCM group were higher than those before treatment（$P<0.05$）, and the scores in the LCM group were higher than those in the control group at all time points（$P<0.05$）. There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups（$P>0.05$）. ***Conclusion*** LCM is effective in the short and medium term treatment of BECTS, which can improve non-REM SWI and cognitive function, reduce seizures and have high safety.

Key words: lacoxamide; benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes; non-rapid eye movement phase; spike-wave index; cognitive function

伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫（benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes，BECTS）是一种特发性、局灶性癫痫综合征，7～8岁儿童高发，约占儿童癫痫的13%～23%[1]。研究显示，BECTS发展过程中的临床发作及频繁脑电图（electroencephalogram，EEG）异常对患儿认知功能有严重不良影响[2]，故有效抑制EEG异常放电对治疗BECTS十分重要。

抗癫痫发作药物（anti-seizure medication，ASM）是目前治疗BECTS的主要手段，卡马西平、奥卡西平及左乙拉西坦等为一线治疗药物，但上述药物可能无法有效改善部分变异型BECTS患儿慢波睡眠期癫痫性放电，甚至诱发更严重症状[3]；联合糖皮质激素冲击治疗虽可提高疗效，但多种药物联用不良反应发生风险较高。拉考沙胺（lacosamide，LCM）属于第3代新型ASM，2018年于我国首次获批用于青少年和成年局灶性癫痫的辅助治疗，并被美国及欧盟批准用于4岁及以上局灶性癫痫患儿的辅助治疗，疗效及耐受性良好[4]。

儿童睡眠中癫痫性电持续状态（electrical status epilepticus during sleep，ESES）是一种特殊脑电现象，持续存在会造成患儿认知及语言表达障碍、睡眠障碍及攻击性行为。非快速眼动期放电指数即棘波指数（spike-wave index，SWI）是ESES的主要诊断标准，其持续时间决定着患儿认知功能恢复情况。因国内LCM辅助治疗儿童BECTS尚缺循证依据，现试分析LCM辅助治疗BECTS的效果及对非快速眼动期SWI的影响等，为临床提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以治疗9个月后临床疗效为结局指标，采用两样本率样本含量估算公式，$n=(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})^2[p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)]/(p_1-p_2)^2$，$\alpha$设定为0.05，$\beta$为0.2，$Z_{\alpha/2}$为1.96，$Z_{\beta}$为0.84，参考既往研究，$p_1$（LCM组预期总有效率）设为91%，$p_2$（对照组预期总有效率）设为63%，得$n=32$，考虑10%脱落率，每组至少纳入36例。

收集2019年8月至2022年8月我院门诊或住院部就诊接受LCM辅助治疗的BECTS患儿36例，纳入LCM组，按年龄、性别进行匹配，另选取同期选择卡马西平作为辅助治疗药物的36例，纳入对照组。本研究经所有患儿及其家属知情同意，经我院伦理委员会批准实施（2023-05-60-H60）。

纳入标准：①符合BECTS诊断标准[5]，EEG显示典型的中央颞区棘波。②有典型癫痫发作，发作与睡眠关系密切。③接受ASM治疗并遵医嘱用药。④临床资料完整。⑤年龄6～14岁。排除标准：①有LCM用药史。②对本研究所用药物过敏者。③合并其他神经系统，疾病肿瘤及内分泌、消化、心血管、血液、泌尿等系统疾病。④因其他疾病导致明显认知功能障碍。⑤患其他慢性疾病需长期服药。

1.2 方法

两组既往均参照《临床诊疗指南癫痫病分册》[6]予常规ASM治疗，并采用糖皮质激素冲击

方案：甲强龙一日 20 mg/kg，静脉滴注，最大剂量不超过一日 1 000 mg，连续冲击 3 d，一个月 1 次；治疗 3 个月后，依据 SWI 调整疗程；治疗间歇期予醋酸泼尼松 2 mg/kg。治疗过程中监测血糖、血压及心率等，及时补钙、补钾。

当癫痫发作仍未得到控制时，在不改变患儿常规服用 ASM 基础上，予辅助治疗建议，辅助治疗均在医生权衡利弊并取得家属同意后进行。对照组选择卡马西平辅助治疗，治疗方案参照《临床诊疗指南癫痫病分册》；LCM 组选择 LCM 辅助治疗，药物剂量在美国食品药品监督管理局批准的 LCM 用于儿童及青少年辅助治疗的剂量内，根据体质量确定剂量[7]。两组均辅助治疗疗程为 9 个月，治疗有效者维持原方案，无效者依据病情更换治疗方案。治疗过程中，患儿若出现严重心律失常，应对获益 / 风险进行评估，若需要应停用辅助治疗。

1.3 评价指标

收集并统计患儿一般资料及临床资料等。主要指标为临床疗效。癫痫平均发作频率的基线为治疗前 1 个月，对比治疗 3、6 及 9 个月各时间节点的癫痫发作减少频率以评定疗效，完全控制、有效控制、无效分别为发作减少 100%、≥ 50% 及＜ 50%。完全控制、有效控制计入总有效率[8]。次要指标：① SWI：采用日本光电公司 EEG 系统，监测时间为 24 h 以上，包括清醒期及至少 2 个完整的自然睡眠周期，并由至少 2 位神经电生理医生对 EEG 进行观察、分析。SWI ＝总棘慢波持续时间 / 总非快速动眼睡眠期睡眠时间。门诊患儿于治疗 3、6 及 9 个月后来院复查时监测。②认知功能：采用中文版韦氏儿童智力量表第四版（Wechsler intelligence scale for children-the fourth vision，WISC- Ⅳ）[9] 评估操作智商（performance intelligence quotient，PIQ）、语言智商（verbal intelligence quotient，VIQ）及全智商（fall intelligence quotient，FIQ）评分，得分与认知功能呈正相关。③安全性：统计治疗期间不良反应发生情况，如恶心、呕吐等。

1.4 统计学方法

应用 SPSS25.0 软件对数据进行统计分析。计量资料经检验符合正态分布，以（$\bar{x}\pm s$）表示，不同时间点计量资料行重复测量方差分析，进一步两两比较采用 LSD-t 检验。计数资料以 n(%) 表示，采用 χ^2 检验。均为双侧检验，检验水准 $\alpha = 0.05$。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

对照组男 20 例，女 16 例，年龄 6 ～ 13 岁，病程 1 ～ 7 年；LCM 组男 22 例，女 14 例，年龄 6 ～ 14 岁，病程 1 ～ 8 年。两组年龄、性别及病程等一般资料无显著差异（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 两组疗效比较

治疗 3、6 及 9 个月后，LCM 组总有效率均高于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），详见表 2。

2.3 两组 SWI 比较

由重复测量方差分析可知，两组 SWI 存在时间、

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	年龄/岁	确诊时年龄/岁	病程/年	性别/n(%)		癫痫家族史/n(%)		发作类型/n(%)	
				男	女	有	无	单纯局灶性发作	局灶继发全面性发作
对照组（n=36）	9.53±1.77	4.45±1.16	4.08±1.39	20(55.56)	16(44.44)	10(27.78)	26(72.22)	22(61.11)	14(38.89)
LCM组（n=36）	9.74±1.62	4.31±1.15	4.43±1.47	22(61.11)	14(38.89)	12(33.33)	24(66.67)	20(55.56)	16(44.44)
t/χ^2值	0.525	0.514	1.038	0.229		0.262		0.229	
P值	0.601	0.609	0.303	0.633		0.609		0.633	

表 2 两组疗效比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of curative effects between the two groups [n(%)]

时间	疗效情况	对照组(n=36)	LCM组(n=36)	χ^2值	P值
治疗	完全控制	2(5.56)	3(8.33)		
3个月后	有效控制	12(33.33)	20(55.56)		
	无效	12(33.33)	13(36.11)		
	总有效	14(38.89)	23(63.89)	4.504	0.034
治疗	完全控制	2(5.56)	5(13.89)		
6个月后	有效控制	19(52.78)	24(66.67)		
	无效	15(41.67)	7(19.44)		
	总有效	21(58.33)	29(80.56)	4.189	0.041
治疗	完全控制	3(8.33)	6(16.67)		
9个月后	有效控制	21(58.33)	26(72.22)		
	无效	21(58.33)	4(11.11)		
	总有效	24(66.67)	32(88.89)	5.143	0.023

组间、交互效应（$P < 0.05$）。治疗 3、6 及 9 个月后，两组 SWI 均低于治疗前（$P < 0.05$），且 LCM 组低于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

2.4 两组临床发作情况比较

由重复测量方差分析可知，两组发作频率、持续时间存在时间、组间、交互效应（$P < 0.05$）。治疗 3、6 及 9 个月后，两组发作频率、持续时间均较治疗前降低（$P < 0.05$），且 LCM 组低于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 4。

2.5 两组认知功能比较

由重复测量方差分析可知，两组 PIQ、VIQ 及 FIQ 评分存在时间、组间、交互效应（$P < 0.05$）。治疗 6、9 个月后，两组 PIQ、VIQ 及 FIQ 评分均高于治疗前，且治疗 3 个月后 LCM 组上述评分亦高于治疗前（$P < 0.05$），LCM 组各时间点均高于对照组（$P < 0.05$），见表 5。

表 3 两组 SWI 比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of SWI between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

时间	治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后	治疗9个月后
对照组(n=36)	90.47±8.39	80.62±7.43*	75.28±6.92*	70.53±6.25*
LCM组(n=36)	92.51±7.58	74.85±7.11*#	60.76±6.48*#	54.28±5.49*#
时间	F=106.978，P<0.001			
组间	F=53.224，P<0.001			
交互	F=19.276，P<0.001			

注：与治疗前相比，*P<0.05；与对照组相比，#P<0.05。

Note: *vs* before treatment, *P<0.05; *vs* the control group, #P<0.05.

2.6 两组安全性比较

对照组发生眩晕 2 例（5.56%），恶心 1 例（2.78%），呕吐 1 例（2.78%），复视 1 例（2.78%），头痛 2 例（5.56%），皮疹 1 例（2.78%），总发生不良反应 8 例（22.22%）；LCM 组发生眩晕 1 例（8.33%），恶心 1 例（2.78%），呕吐 2 例（5.56%），头痛 1 例（2.78%），皮疹 1 例（2.78%），总发生不良反应 6 例（16.67%）。两组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$\chi^2 = 0.355$，$P > 0.05$）。

表 4 两组临床发作情况比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of clinical seizures between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	发作频率/次·个月$^{-1}$				持续时间/min			
	治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后	治疗9个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后	治疗9个月后
对照组(n=36)	3.49±0.65	2.63±0.31*	1.84±0.26*	1.17±0.20*	2.75±0.37	2.41±0.36*	2.11±0.27*	1.98±0.21*
LCM组(n=36)	3.56±0.42	2.28±0.22*#	1.13±0.15*#	0.64±0.13*#	2.82±0.43	1.83±0.25*#	1.35±0.17*#	1.06±0.15*#
时间	F=102.199，P<0.001				F=99.382，P<0.001			
组间	F=62.581，P<0.001				F=68.149，P<0.001			
交互	F=22.497，P<0.001				F=25.024，P<0.001			

注：与治疗前相比，*P<0.05；与对照组相比，#P<0.05。

Note: *vs* before treatment, *P<0.05; *vs* the control group, #P<0.05.

表 5 两组认知功能比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）

Table 5 Comparison of cognitive function between the two groups ($\bar{x}\pm s$, unit: point)

认知功能	组别	治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后	治疗9个月后
	对照组（n=36）	90.12±8.44	91.06±8.15	93.97±7.39*	94.50±6.48*
	LCM组（n=36）	89.36±7.93	94.97±8.41*#	98.62±8.57*#	101.36±9.29*#
PIQ	时间		F=11.083，P=0.001		
	组间		F=15.186，P<0.001		
	交互		F=5.028，P=0.026		
	对照组（n=36）	92.15±9.28	93.70±9.37	97.14±8.42*	98.53±8.63*
	LCM组（n=36）	91.07±8.34	98.82±9.05*#	103.75±10.41*#	107.48±10.52*#
VIQ	时间		F=14.643，P<0.001		
	组间		F=20.572，P<0.001		
	交互		F=6.947，P=0.009		
	对照组（n=36）	91.04±8.83	92.29±8.45	95.11±8.36*	96.27±7.54*
	LCM组（n=36）	90.38±8.16	96.31±8.04*#	100.36±9.08*#	103.42±10.56*#
FIQ	时间		F=10.527，P<0.001		
	组间		F=14.384，P<0.001		
	交互		F=4.783，P=0.030		

注：与治疗前相比，*P<0.05；与对照组相比，#P<0.05。

Note: *vs* before treatment, *P<0.05; *vs* the control group, #P<0.05.

3 讨论

对首选治疗不耐受或不适用的 BECTS 患儿，临床常建议予辅助治疗。卡马西平是第 1 代 ASM，是癫痫经典治疗药物，亦可作为局灶性发作的辅助治疗药物[10]，但亦有癫痫患者经卡马西平治疗后发作次数增加的报道[11]。随着新型 ASM 上市，LCM 凭借独特优势被国外批准用于局灶性癫痫单药治疗，且 4 岁以上儿童均可使用[12]。对于 4 岁及以上儿童和青少年，临床应做到个体化用药，以确保疗效及耐受良好[13]。目前，我国已批准 LCM 用于辅助治疗局灶性癫痫，LCM 治疗儿童局灶性癫痫效果确切，耐受性佳[14—15]。

本研究中，治疗 3、6 及 9 个月后，LCM 组总有效率均高于对照组，且两组发作频率、持续时间存在时间、组间、交互效应，不同时间点发作情况有波动；治疗后各时间点发作频率、持续时间均较治疗前降低，且 LCM 组低于对照组。提示卡马西平与 LCM 辅助治疗 BECTS 均可有效控制疾病发作；随着治疗时间延长，改善效果放缓，逐渐达到最大治疗潜力；LCM 辅助治疗整体控制效果更显著，能更有效地提高短中期疗效。推测可能与 LCM 良好的耐受性及特殊作用机制有关。

在耐受性方面，LCM 通过肾脏、肝脏排出，通过肝细胞色素 P450 代谢生成无活性去甲基代谢物，故其用于辅助治疗几乎不与其他药物发生相互作用，耐受性较好。研究显示，LCM 用于长期辅助治疗癫痫患者的耐受性良好[16]，随服用时长增加治疗癫痫完全控制患儿比例亦逐渐增加[17]，可论证本研究中随治疗时间延长患儿癫痫发作控制效果逐步提升这一结果。在作用机制方面，脑部神经元异常放电频率与癫痫发作频率具有明显相关性。LCM 虽与卡马西平作用机制相同，均通过抑制钠离子通道进而抑制突触后神经元高频动作电位放电，从而发挥抗癫痫作用，但 LCM 可选择性地作用于电压门控慢失活钠通道，而非快失活，能延长钠通道失活状态时间，调控神经元过度兴奋，阻止放电，且几

乎不影响正常脑功能[18—19]。综上，癫痫患儿能随LCM治疗时间延长，获得更佳控制效果，在不同时间点表现出更低发作频率，且发作持续时间更短。

癫痫发作会损伤神经组织，且发作严重程度直接影响患儿认知功能损伤程度。研究显示，中枢神经系统神经递质分泌异常会影响记忆力、反应能力等大脑功能[20]。LCM对癫痫患儿认知功能具有一定改善作用，并从S-100β蛋白、胶质纤维酸性蛋白等神经损伤指标及多巴胺、去甲肾上腺素等神经递质指标的变化情况证实该结论。LCM联合奥卡西平治疗儿童难治性癫痫效果显著，可有效控制癫痫发作，调节神经递质水平，减轻神经损伤，且安全性较高[21]。发作期间的癫痫样放电，尤其是睡眠诱发的持续棘慢波，同样会损害大脑神经功能，导致癫痫患者发生认知功能障碍[22—23]。ESES是EEG中一种特殊的癫痫样放电现象，通常以SWI表示放电量。SWI既是诊断ESES的主要标准（SWI ≥ 85%即可判定为ESES），亦为评价治疗癫痫效果的重要指标[24]。本研究中，由重复测量方差分析可知，两组SWI存在时间、组间、交互效应；治疗3、6及9个月后，两组SWI均低于治疗前，且LCM组低于对照组。提示卡马西平及LCM作为辅助治疗均对改善SWI具有一定作用，但后者整体改善效果更显著。推测与LCM选择性作用于电压门控慢失活钠通道，可更持久、有效阻止癫痫放电而改善控制效果有关。

大脑痫样放电是癫痫发作的电生理基础与认知功能受损的重要原因。本研究中，两组PIQ、VIQ及FIQ评分存在时间、组间、交互效应。治疗6及9个月后，两组PIQ、VIQ及FIQ评分均高于治疗前，且治疗3个月后LCM组上述评分亦高于治疗前，LCM组各时间点均高于对照组。提示随着疗程增加，卡马西平及LCM辅助治疗均可一定程度上改善BECTS患儿认知功能，但后者整体改善效果更优。这一结论或可印证SWI的改善有利于减轻大脑神经功能损害的观点。分析认为，LCM在控制癫痫同时对生理功能无影响，可有效减少异常神经元放电对神经结构、功能的损伤，使脑损伤得以逆转修复，逐步恢复正常脑功能。此外，LCM还可与脑衰反应调节蛋白结合，提高超兴奋性脑神经细胞膜稳定性，抑制各神经异常放电。在一项动物试验中，LCM可有效减轻黑质纹状体内多巴胺能神经元退化，增加酪氨酸羟基化酶水平，保护多巴胺能神经元功能[25]。推测本研究的LCM组SWI、认知功能各项评分显著改善可能与上述机制有关。然而，曹志伟等[26]发现，LCM联合左乙拉西坦治疗局灶性癫痫患儿可有效减少发作频率，减轻神经损伤，但对认知功能无明显影响，与本研究结果不尽相同。原因可能在于样本量、治疗方案及评估时间等与本研究存在较大差别。另外，本研究两组不良反应发生情况无显著差异，表明LCM辅助治疗BECTS安全性尚可。Mohammadi等[27]的研究显示，对于无法控制的耐药局灶性癫痫患儿，LCM耐受性良好、不良反应较少，与本研究结果类似。

4 结论

综上，LCM辅助治疗BECTS可提高临床疗效，有效控制发作，且能改善非快速动眼睡眠期SWI及认知功能，具有较高安全性。但本研究未纳入血清指标，尚不了解LCM在BECTS患儿体内的药代动力学，且临床疗效影响因素较多，无法限定所有潜在因素，如治疗依从性、合并用药数量等，均可导致结果出现偏倚，后续有待开展进一步研究证实。

参考文献：

[1] 尹慧敏, 任洁钏, 陈超, 等. 儿童失神癫痫与儿童良性癫痫伴中央颞区棘波共存患者的临床分析[J]. 中华神经医学杂志, 2023, 22(12): 1206-1212.

[2] 房海波, 王荣, 褚琳娜, 等. 伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫共患注意缺陷多动障碍患儿不同放电侧别间认知损害差异分析[J]. 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(12): 757-762.

[3] 张云茜, 简秀群, 许虹. 伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫患

儿认知功能障碍影响因素的研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(7): 712-717.

[4] 苗婕, 孙美珍. 拉考沙胺治疗局灶性癫痫的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(23): 2825-2831.

[5] Ramos-Lizana J, Martinez-Espinosa G, Jimenez-Iniesta E, *et al*. Prognosis of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: clinical utility of objective diagnostic criteria[J]. Rev Neurol, 2020, 70(6): 206-212.

[6] 李世绰, 洪震. 临床诊疗指南.癫痫病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 35-45.

[7] Rüegger AD, Freeman JL, Harvey AS. Lacosamide in children with drug-resistant epilepsy[J]. J Paediatr Child Health, 2019, 55(2): 194-198.

[8] 李蓓, 贾珊珊, 郑妍妍. 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[J]. 重庆医学, 2022, 51(18): 3142-3145.

[9] 张厚粲. 韦氏儿童智力量表第四版(WISC-Ⅳ)中文版的修订[J]. 心理科学, 2009, 32(5): 1177-1179.

[10] 连张旭, 来青伟, 胡朋, 等. 左乙拉西坦、拉莫三嗪、卡马西平治疗成人局灶性癫痫的疗效: 一项前瞻性研究[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(12): 2855-2861.

[11] 薛莉, 王鑫, 李转会, 等. 天麻素联合卡马西平对癫痫患者氧化应激、炎性因子和脑源性神经营养因子的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(12): 777-778.

[12] 姜玉武, 王艺, 钟建民, 等. 拉考沙胺添加治疗在中国儿童局灶性癫痫发作中的安全性与有效性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(11): 850-856.

[13] 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): 406-410.

[14] Babar RK, Bresnahan R, Gillespie CS, *et al*. Lacosamide add-on therapy for focal epilepsy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 5(5): CD008841.

[15] 聂文龙. 拉考沙胺与左乙拉西坦添加治疗成人难治性癫痫发作患者临床疗效对比及安全性评估[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2021.

[16] 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.

[17] 于静, 赵婷, 李红健, 等. 拉考沙胺治疗新疆地区儿童癫痫的临床疗效和安全性[J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(5): 32-35.

[18] Kobayashi Y, Honda R, Yamada K, *et al*. Two-year efficacy of lacosamide as adjunctive therapy for generalized tonic-clonic seizures in patients with juvenile myoclonic epilepsy[J]. Brain Dev, 2023, 45(8): 451-455.

[19] Lupo C, Fernandes M, Spanetta M, *et al*. The effect of lacosamide monotherapy on sleep architecture in patients with epilepsy: a preliminary evidence[J]. J Neural Transm(Vienna), 2023, 130(2): 87-95.

[20] Akyuz E, Polat AK, Eroglu E, *et al*. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: an updated review[J]. Life Sci, 2021, 265: 118826.

[21] 张润春, 王玉珍, 张静, 等. 拉考沙胺联合奥卡西平对难治性癫痫患儿神经递质、发作频次的影响[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(3): 272-276.

[22] 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.

[23] Arican P, Gencpinar P, Olgac Dundar N, *et al*. Electrical status epilepticus during slow-wave sleep(ESES): current perspectives[J]. J Pediatr Neurosci, 2021, 16(2): 91-96.

[24] 王明光, 刘晓鸣, 张桐, 等. 睡眠中癫痫性电持续状态相关癫痫综合征患儿临床资料及脑电图分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(8): 1402-1405.

[25] Bilal B, Kirazlar M, Erdogan MA, *et al*. Lacosamide exhibits neuroprotective effects in a rat model of Parkinson's disease[J]. J Chem Neuroanat, 2023, 132: 102311.

[26] 曹志伟, 张淑敏, 董琰, 等. 拉考沙胺联合左乙拉西坦治疗局灶性癫痫患儿的疗效及对认知功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(4): 749-752.

[27] Mohammadi T, Nasiri J, Ghazavi MR, *et al*. Efficacy of lacosamide add-on therapy on refractory focal epilepsies in children and adolescents: an open-label clinical trial[J]. J Res Pharm Pract, 2023, 11(3): 109-115.

(编辑：虞 瑛)