左乙拉西坦联合吡仑帕奈对儿童良性癫痫放电指数及脑电图表现的影响

胡绘平，刘文春*
（恩施土家族苗族自治州中心医院儿童神经呼吸科，湖北恩施 445000）

摘要：目的 研究左乙拉西坦联合吡仑帕奈对儿童良性癫痫（benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes，BECT）放电指数及脑电图表现的影响。**方法** 选取我院儿童神经呼吸科收治的 BECT 患儿 95 例为研究对象，随机分为对照组（n = 47）和研究组（n = 48）。对照组予左乙拉西坦治疗，研究组在此基础上联用吡仑帕奈治疗。比较两组治疗后临床效果、脑电图发作期间放电指数、脑电图 α、θ、δ 波段差值以及语言智商与操作智商差值，监测治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗后，对照组总有效率低于研究组（78.72% vs. 95.83%，P < 0.05）。研究组放电指数差值大于对照组（P < 0.05）。研究组好转率高于对照组（91.67% vs. 70.21%，P < 0.05）。研究组脑电活动 α、θ、δ 波段差值均高于对照组（P < 0.05）。研究组语言智商评分差值、操作智商评分差值均高于对照组（P < 0.05）。两组不良反应发生率差异无统计学意义（P > 0.05）。**结论** 左乙拉西坦联合吡仑帕奈能有效改善 BECT 患儿放电指数，提高脑电图改善效果，促进认知功能恢复，且具有安全性较佳。

关键词： 左乙拉西坦；吡仑帕奈；良性癫痫；放电指数；脑电图
中图分类号： R742.1 **文献标志码：** A **文章编号：** 1672-9188(2025)09-0921-006
引用： 胡绘平, 刘文春. 左乙拉西坦联合吡仑帕奈对儿童良性癫痫放电指数及脑电图表现的影响[J]. 世界临床药物, 2025, 46(9): 921-926. DOI：10.13683/j.wph.2025.09.008

The influence of levetiracetam combined with perampanel on the discharge index and electroencephalogram manifestations of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes

HU Huiping, LIU Wenchun*
(*Department of Pediatric Neuro-Respiratory, the Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi 445000, Hubei Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To study the effects of levetiracetam combined with perampanel on the discharge index and electroencephalogram(EEG) manifestations of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes(BECT). ***Methods*** A total of 95 children with admitted to the department of pediatric neurorespiratory in our hospital were selected as the research subjects and randomly divided into the control group(n=47) and the study group(n=48). The control group was treated with levetiracetam, while the study group was treated with perampanel in combination on the control group. The clinical effects after treatment, the discharge index during the episode of electroencephalogram, the differences in the α, θ, and δ bands of EEG, and the differences between language intelligence quotient and operational intelligence quotient were compared between the two groups. The occurrence of adverse reactions during the treatment period was also monitored. ***Results*** After treatment, the total effective rate of the control group was lower than that of the study group(78.72% vs. 95.83%, P<0.05). The difference in discharge index of the study group was greater than that of the

收稿日期： 2024-10-18；**修回日期：** 2025-06-12
作者简介： 胡绘平，副主任医师，研究方向：儿童神经系统疾病诊治。
通信作者： 刘文春，主任医师，研究方向：儿童神经系统疾病诊治。
基金项目： 湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2021F092)

control group ($P<0.05$). The improvement rate of the study group was higher than that of the control group (91.67% vs. 70.21%, $P<0.05$). The differences in the α, θ and δ bands of EEG activity in the study group were all higher than those in the control group ($P<0.05$). The differences in language intelligence quotient scores and operational intelligence quotient scores of the study group were both higher than those of the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** Levetiracetam combined with perampanel can effectively improve the discharge index of children with , enhance the improvement effect of EEG, promote the recovery of cognitive function, and has good safety.

Key words: levetiracetam; perampanide; benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes; discharge index; electroencephalogram

癫痫是由多种因素导致的反复发作神经元异常放电而引起暂时性中枢神经系统功能障碍的一种慢性疾病，多发于儿童，具有较高患病与致残率[1]。儿童良性癫痫（benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes，BECT）是儿童癫痫中最常见类型之一，多数患儿发病年龄为2～14岁，临床表现为唇舌僵硬、吞咽困难、流涎、一侧肢体阵挛性抽动及躯体感觉障碍等，对患儿生长发育和身心健康造成较严重影响[2]。

目前，BECT主要治疗药物为抗癫痫药，但其易引起认知损害及精神行为异常[3]，且少数患儿需联合用药[4]。左乙拉西坦作为一种新型广谱抗癫痫药物，具有疗效佳、药物不良反应少的特点，但应用于部分患儿则不能完全治愈，对药物反应较差，最终诱发认知方面损害及精神行为方面异常[5]。抗癫痫新型药物吡仑帕奈主要用于治疗12岁及以上的儿童和成人的癫痫部分性发作[6—8]。笔者旨在分析左乙拉西坦联合吡仑帕奈对BECT患儿放电指数及脑电图表现影响，明确联合方案的疗效，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取2021年1月至2023年1月我院儿童神经呼吸科收治的BECT患儿为研究对象，患儿家属知情同意本研究，经我院伦理委员会审批通过（2020-058-11）。

纳入标准：①符合《中国儿童癫痫诊治现状与专家共识》BECT诊断标准[9]。②年龄4～12岁。③颅脑核磁检查无明显异常。排除标准：①肝肾功能异常。②原发性神经系统疾病。③既往长期用药。④意识或精神存在异常。

样本量计算：本研究以治疗有效率为主要结局指标。根据预实验数据，设定显著性水平 $\alpha=0.05$、检验效能 $1-\beta=0.80$。通过G*POWER3.1软件计算：$n=(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})^2\times[p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)]/(p_1-p_2)^2$，代入 $Z_{1-\alpha/2}=1.96$，$Z_{1-\beta}=0.84$，$p_1=0.9$，$p_2=0.65$，得每组需≥42例，考虑10%的失访率，最终纳入95例。

1.2 方法

分组：采用分层区组随机化法，以年龄（4～8岁、9～12岁）和病程（＜6个月、≥6个月）为分层因素，生成随机序列。通过SPSS20.0生成随机数字，分配方案隐藏于密封信封中，由独立统计师执行分组，确保研究者与受试者双盲。

受试患儿均规律作息、合理科学膳食，确保休息时长充足、避免不良因素影响。对照组口服左乙拉西坦片（250 mg/片，重庆圣华曦药业股份有限公司，202105612），起始一日10 mg/kg，用药1周后改为一日5～10 mg/kg，用药4周后改为一日20～40 mg/kg，连续治疗12个月以上。

参考既往用药方案[5,10—11]，研究组口服左乙拉西坦片联合吡仑帕奈片（2 mg/片，卫材药业有限

公司，202210025）治疗，左乙拉西坦片方案同对照组，吡仑帕奈片起始一日 1 ～ 2 mg，用药 1 周后改为一日 2 ～ 3 mg，用药 4 周后改为一日 2 ～ 8 mg/kg，连续治疗 12 个月以上。

疗程中，两组若出现病情加重或严重不良反应，则立即停药。

1.3 观察指标

主要指标：治疗总有效率[12]。无效：疗效指数＜ 25%；改善：25% ≤疗效指数＜ 50%；有效：50% ≤疗效指数＜ 75%；显效：疗效指数≥ 75%。疗效指数＝治疗前后癫痫发作频率差值 / 治疗前癫痫发作频率。$R = (n_x + n_y + n_z)/n_{tot} \times 100\%$，式中：$R$ 为总有效率，n_x 为改善例数，n_y 为显效例数，n_z 为有效例数，n_{tot} 为总例数。

次要指标：①治疗前、后，采用数字化视频脑电图仪（日本光电工业株式会社，EEG-1200c）监测棘波指数，放电指数＝睡眠时间棘慢波发作时间 / 非快速眼动睡眠时间。②治疗前、后，采用视频脑电图仪（日本光电工业株式会社，EEG-1200c）记录发作期间癫痫样放电情况，在治疗前后无伪差及基线平稳的脑电图中选 30 s，用自带软件将数据行快速变换后，计算 α、θ、δ 波段治疗前后的差值[13]。③治疗前、后，采用脑电图仪检测痫样放电变化。痫样放电消失为控制，放电降低≥ 50% 为明显好转，放电降低＜ 50% 为好转，放电增加或无变化为无效。④治疗前、后，采用韦氏儿童智力量表[14]测试患语言及操作智商，量表智商总分为 159 分，分数与智力成正比，分数越高提示儿童认知功能越强。⑤记录治疗期间各种不良反应，包括头疼、恶心呕吐、嗜睡或易怒等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件分析数据，计量资料经检验均符合正态分布，以（$\bar{x} \pm s$）表示，比较采用独立样本 t 检验；计数资料用 n（%）表示，比较采用 χ^2 检验。$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

纳入患儿中，包含男 53 例，女 42 例，年龄 4 ～ 12 岁。两组基线资料差异显著（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

表 1 两组基线资料比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups（$\bar{x} \pm s$）

组别	性别/n（%）		年龄/岁	癫痫病程/月	癫痫发作频率/次·月$^{-1}$
	男	女			
对照组（n=47）	25（53.19）	22（46.81）	7.38±1.29	9.38±2.54	2.66±0.48
研究组（n=48）	28（58.33）	20（41.67）	7.13±1.35	9.27±2.49	2.54±0.50
t/χ2值	0.255		0.951	0.217	1.169
P值	0.614		0.344	0.829	0.245

2.2 两组临床疗效对比

对照组显效 15 例（31.91%），有效 12 例（25.53%），改善 10 例（21.28%），无效 10 例（21.28%），总有效 78.72%；研究组显效 22 例（45.83%），有效 13 例（27.08%），改善 11 例（22.92%），无效 2 例（4.17%），总有效 95.83%。研究组治疗总有效率高于对照组，差异显著（$\chi^2 = 6.299$，$P < 0.05$）。

2.3 两组放电指数比较

治疗前，两组放电指数差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组放电指数较治疗前均上升（$P < 0.05$），且研究组放电指数差值大于对照组（$P < 0.05$），详见表 2。

2.4 两组脑电图比较

对照组脑电图控制 8 例（17.02%），明显好转 12 例（25.53%），好转 13 例（27.66%），无效 14 例（29.79%），好转率 33 例（70.21%）；研究组脑电图控制 17 例（35.42%），明显好转 15 例（31.25%），好转 12 例（25.00%），无效 4 例（8.33%），好转率 44 例（91.67%）。研究组好转率高于对照组，差异

表 2 两组放电指数比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of discharge indices between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	治疗前	治疗后	放电指数差值
对照组（n=47）	15.26±2.03	39.52±5.11*	24.26±5.87
研究组（n=48）	15.41±2.14	47.01±6.74*	31.60±6.49
t值	0.354	6.094	8.766
P值	0.724	＜0.001	＜0.001

注：较治疗前，*P＜0.05。

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

有统计学意义（χ^2 = 7.117，P ＜ 0.05）。

2.5 两组脑电活动差值比较

治疗前、后，研究组脑电活动的 α、θ、δ 波段差值均高于对照组，差异有统计学意义（P ＜ 0.05），详见表 3。

表 3 两组脑电活动差值比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of the differences in electroencephalogram activities between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	α波段差值	θ波段差值	δ波段差值
对照组（n=47）	3.48±0.53	2.82±0.43	2.15±0.53
研究组（n=48）	5.91±0.67	3.67±0.55	3.08±0.50
t值	19.572	8.384	8.799
P值	＜0.001	＜0.001	＜0.001

2.6 两组认知功能比较

治疗前，两组认知功能差异无统计学意义（P ＞ 0.05）。治疗后，两组语言、操作智商评分较治疗前上升（P ＜ 0.05），且研究组语言智商评分差值、操作智商评分差值均高于对照组，差异具有统计学意义（P ＜ 0.05），详见表 4。

2.7 两组不良反应比较

治疗期间，对照组发生易激怒 1 例（2.13%），嗜睡 2 例（4.26%），头晕 2 例（4.26%），不良反应 5 例（10.64%）；研究组发生易激怒 1 例（2.08%），嗜睡 3 例（6.25%），头晕 2 例（4.17%），不良反应 6 例（12.50%）。两组不良反应发生率差异无统计学意义（χ^2 = 0.080，P = 0.777）。

3 讨论

BECT 是儿童神经系统常见疾病之一，发病常源于先天性脑发育异常、围产期脑损伤、颅内感染或遗传相关代谢性疾病等，这些因素可引起神经系统兴奋与抑制功能障碍，进而导致脑电图发生多种异常变化[2]。口服抗癫痫药物是临床治疗 BECT 的首选方案，可帮助控制癫痫发作，保护患儿认知功能，最大限度减少药物不良反应[15]。

新型抗癫痫药物耐受性良好，联合使用可实现药物见机制互补、疗效增强[16]。吡仑帕奈是第三代广谱抗癫痫药物，可抑制突出后 α- 氨基 -3- 羟基 -5- 甲基 -4- 异噁唑丙酸受体的谷氨酸活性，降低神经元过度兴奋，发挥抗癫痫作用[17]。吡仑帕奈目前主要被用于部分性癫痫发作伴或不伴继发性全身性癫痫发作的治疗，帮助抗癫痫、抗惊厥，有效改善肌肉抽搐、口吐白沫、意识障碍等症状[18]。吡仑帕奈

表 4 两组认知功能比较（$\bar{x}\pm s$）

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

组别	语言智商			操作智商		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照组	84.34±1.86	86.38±1.17*	2.02±0.83	84.06±1.76	86.43±1.66*	2.36±0.61
研究组	84.42±1.76	88.38±1.08*	3.96±0.80	84.13±1.82	88.50±1.85*	4.38±0.57
t值	0.205	8.605	11.450	0.167	5.750	16.699
P值	0.838	＜0.001	＜0.001	0.868	＜0.001	＜0.001

注：较治疗前，*P ＜ 0.05。

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

在控制患儿癫痫发作、减少痫性放电方面效果佳，并可进一步降低血高迁移率族蛋白 B1、肿瘤坏死因子 -α、胶质纤维酸性蛋白水平及升高血清 γ- 氨基丁酸水平 [19]。

本研究中，研究组治疗总有效率高于对照组，且治疗前后放电指数差值高于对照组。提示加用吡仑帕奈能提高 BECT 临床疗效，改善放电指数。推测因吡仑帕奈作为一种长效抗癫痫药，进入人体后可被快速吸收，选择性对突触后膜的兴奋性神经递质产生拮抗作用，抑制癫痫发作 [11]。左乙拉西坦后能结合突触囊泡蛋白 2A，调节囊泡胞吐，减少谷氨酸能神经元过度兴奋，吡仑帕奈可抑制谷氨酸介导的突触后兴奋，二者联合能减少谷氨酸释放，阻断其受体，形成级联抑制，更好地治疗 BECT，改善放电指数 [12]。

研究 [20] 表明，脑电波 α、θ、δ 波段变化与中枢神经系统、认知功能有关。BECT 患儿存在一定程度的认知功能损害，而相关电位波段则能客观反映认知功能受损的程度 [21]。本研究中，治疗后两组放电指数较治疗前均有所上升，且研究组放电指数差值高于对照组；研究组脑电图好转率、脑电活动差值高于对照组。说明联合方案对 BECT 患儿脑电图改善效果较好，推测因吡仑帕奈通过选择性拮抗突触后膜谷氨酸受体，抑制兴奋性神经递质活性及癫痫发作，左乙拉西坦增强 γ - 氨基丁酸能抑制，提升 α 波段功率，改善脑电背景活动；同时通过调节突触囊泡蛋白 2A 稳定神经元膜电位，减少 θ/δ 频段异常慢波，逆转癫痫相关脑网络失调，从而更有效地改善 BECT 患儿脑电图指标 [22]。

语言智商、操作智商为评估患儿认知障碍的常用指标，能反映神经损伤与恢复情况。本研究中，研究组治疗前后语言、操作智商评分差值高于对照组。推测因吡仑帕奈减少钙离子内流及线粒体钙超载，维持 ATP 合成，优化神经元能量代谢，改善 BECT[23]。吡仑帕奈中毒常见不良反应为头晕、嗜睡、易怒，使用时应考虑患儿是否存在精神疾病史 [24—25]。本研究中，研究组不良反应为头晕、嗜睡、易激怒，无严重不良反应，其中吡仑帕奈可能影响边缘系统情绪调节，但低剂量起始可缓解；嗜睡与 γ- 氨基丁酸能增强及 α- 氨基 -3- 羟基 -5- 甲基 -4- 异噁唑丙酸受体抑制的叠加效应相关，但未影响治疗依从性，未来需扩大样本，验证对脑网络的长期影响。

4 结论

综上所述，左乙拉西坦联合吡仑帕奈可有效改善 BECT 患儿病情发作，改善放电指数与认知功能，改善脑电图，疗效佳且安全性好。同时，本研究亦存在一些不足，如选取样本量少，且为单中心研究，后期需进一步扩大样本，进行多中心研究。

参考文献：

[1] FINE AL, WONG-KISIEL LC, NICKELS KC, *et al*. Masking for school-age children with epilepsy: we do have consensus!: masking for children with epilepsy[J]. J Child Neurol, 2022, 37(2): 127-132.

[2] SHI XY, WANG G, LI T, *et al*. Identification of susceptibility variants to benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes(BECTS) in Chinese Han population[J]. E Bio Medicine, 2020, 57: 102-113.

[3] 李小亚, 庞保东. 常用抗癫痫药对癫痫儿童认知功能的影响[J]. 中国妇幼保健, 2007, 20: 2875-2877.

[4] SUZUKI T, HIGUCHI T, KAGAMI T, *et al*. Effects of pirenzepine on vonoprazan-induced gastric acid inhibition and hypergastrinemia[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2021, 77(7): 971-978.

[5] MESSIKH C, GAUTHIER M, ARMENGAUD C. Pirenzepine binding sites in the brain of the honeybee apis mellifera: localization and involvement in non-associative learning[J]. Insects, 2022, 13(9): 124-126.

[6] DING Z, WANG X, ZHANG N, *et al*. Metabolic activation of perampanel mediated by CYP1A2[J]. Chem Res Toxicol, 2022, 35(3): 490-498.

[7] HAN MM, FRIZZI KE, ELLIS RJ, *et al*. Prevention of HIV-1 TAT protein-induced peripheral neuropathy and mitochondrial disruption by the antimuscarinic pirenzepine[J]. Front

Neurol, 2021, 12: 663373.
[8] OZENIL M, SKOS L, ROLLER A, *et al*. Unexpected scaffold rearrangement product of pirenzepine found in commercial samples[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 233-235.
[9] 秦炯. 导言: 中国儿童癫痫诊治现状与专家共识[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版), 2010, 31(8): 5.
[10] 徐华, 赵金玲, 朱炜杰. 吡仑帕奈联合左乙拉西坦治疗局灶性癫痫患儿的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(23): 3384-3387.
[11] ABOU KM, NISSAN R, SEGEV A, *et al*. Levetiracetam interaction with direct oral anticoagulants: a pharmacovigilance study[J]. CNS Drugs, 2023, 37(12): 1111-1121.
[12] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局办公室关于印发中风病(脑梗死)等92个病种中医临床路径和中医诊疗方案(2017年版)的通知·小儿痫病(癫痫)中医诊疗方案(试行)[EB/OL]. (2017-03-22)[2022-09-08]. http://www.natcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/2651.html.
[13] 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.
[14] 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.
[15] 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.
[16] 杜真真, 郭武玲, 张莉, 等. 左乙拉西坦与拉莫三嗪治疗伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫的疗效比较[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2021, 30(2): 98-101.
[17] 赵彩红, 刘友红, 丁金金, 等. 吡仑帕奈在4～12岁局灶性癫痫患儿中单药治疗的效果及安全性研究[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2022, 31(5): 289-293.
[18] CEREDA GS, GIACOMO RD, DONISELLI FM, *et al*. Perampanel efficacy on focal status epilepticus in turner's syndrome with combined generalized and focal epilepsy[J]. Clin Neurophysiol, 2022, 137(1): 59-62.
[19] 汪学静, 马燕, 石红蕾. 左乙拉西坦联合吡仑帕奈治疗儿童良性癫痫的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(8): 1958-1963
[20] 束明珠, 石祺, 王小姗. 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波的研究进展[J]. 癫痫杂志, 2021, 7(4): 335-339.
[21] GUPTA S, PRASAD A, SINGH R, *et al*. Auditory and visual P300 responses in early cognitive assessment of children and adolescents with epilepsy[J]. J Pediatr Neurosci, 2020, 15(1): 9-14.
[22] 麦子荆, 崔晗, 樊彩芳, 等. 吡仑帕奈治疗儿童癫痫局灶性发作的疗效及安全性[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(2): 150-153.
[23] 尤华琴, 张延英, 吴俊晓, 等. 吡仑帕奈对癫痫大鼠ERK/CREB/BDNF信号通路及认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(15): 3715-3720.
[24] 经力, 吴静, 李玲, 等. 吡仑帕奈治疗儿童癫痫的病例报道及文献阅读[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(5): 417-420.
[25] 张科, 李波, 宋崟, 等. 基于OpenFDA挖掘与评价吡仑帕奈上市后的不良反应[J]. 重庆医学, 2022, 51(23): 4051-4055.

(编辑：虞 瑛)