

左乙拉西坦片联合奥卡西平片治疗癫痫患者的疗效 及对血清 miR-222、BAFF 水平的影响

席光明¹, 陈召东²

商洛市中心医院神经内科二病区¹、一病区², 陕西 商洛 726000

【摘要】目的 观察左乙拉西坦片联合奥卡西平片治疗癫痫患者的疗效, 探讨其对患者血清微小核糖核酸-222 (miR-222)、B 细胞活化因子(BAFF)水平的影响。**方法** 选择 2019 年 11 月至 2021 年 11 月商洛市中心医院神经内科接诊的 80 例癫痫患者进行研究, 按照随机数表法分为对照组和观察组各 40 例。对照组患者给予奥卡西平片治疗, 观察组患者给予左乙拉西坦片联合奥卡西平片治疗, 两组患者均持续治疗 3 个月。比较两组患者治疗后的疗效, 以及治疗前后的血清 miR-222、BAFF 水平、神经功能指标和不良反应发生情况。**结果** 观察组患者的治疗总有效率为 95.00%, 明显高于对照组的 77.50%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗前, 两组患者的 miR-222、BAFF 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗 3 个月后, 观察组患者的 miR-222、BAFF 水平分别为 0.87 ± 0.16 、 (4.96 ± 0.97) ng/mL, 明显低于对照组的 1.19 ± 0.21 、 (7.49 ± 2.04) ng/mL, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 治疗前, 两组患者的 S-100 β 蛋白(S-100 β)、神经元特异性烯醇化酶(NES)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗 3 个月后, 观察组患者的 S-100 β 、NES、GFAP 水平分别为 (0.41 ± 0.03) μ g/L、 (10.01 ± 2.12) ng/mL、 (2.54 ± 0.21) ng/L, 明显低于对照组的 (0.53 ± 0.04) μ g/L、 (15.03 ± 2.16) ng/mL、 (3.21 ± 0.14) ng/L, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 两组患者的不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 左乙拉西坦片联合奥卡西平片治疗癫痫可改善患者的血清 miR-222、BAFF 水平, 治疗效果显著, 具有临床应用价值。

【关键词】 癫痫; 左乙拉西坦片; 奥卡西平片; 疗效; 血清微小核糖核酸-222; B 细胞活化因子

【中图分类号】 R742.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2023)03-0318-04

Efficacy of levetiracetam tablets combined with oxcarbazepine tablets in the treatment of epilepsy patients and its effect on serum miR-222 and BAFF levels. XI Guang-ming¹, CHEN Zhao-dong². Second Department of Neurology¹, First Department of Neurology², Shangluo Central Hospital, Shangluo 726000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the curative effect of levetiracetam tablets combined with oxcarbazepine tablets in the treatment of patients with epilepsy, and to explore the effects of levetiracetam tablets on the levels of serum microribonucleic acid-222 (miR-222) and B cell activating factor (BAFF) in patients with epilepsy. **Methods** From November 2019 to November 2021, 80 patients with epilepsy admitted to Department of Neurology, Shangluo Central Hospital were selected and divided into the control group and the observation group according to random number table, each with 40 patients. The patients in the control group were treated with oxcarbazepine tablets, and the patients in the observation group were treated with levetiracetam tablets combined with oxcarbazepine tablets, both for 3 months. The curative effect, serum miR-222, BAFF levels, neurological function indicators, and adverse reactions of the two groups were compared before and after treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was 95.00%, which was significantly higher than 77.50% of the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in miR-222 and BAFF levels between the two groups ($P>0.05$); after 3 months of treatment, the levels of miR-222 and

基金项目: 陕西省科技攻关项目(编号: 2010K21393)。

第一作者: 席光明(1988—), 男, 主治医师, 主要研究方向为神经病学。

通讯作者: 陈召东(1982—), 男, 主治医师, 主要研究方向为神经病学, E-mail: 13991422784@139.com。

urokinase intravenous thrombolysis on serum oxidative stress, common carotid artery intra-media thickness and serum MMP-12 in patients with acute cerebral infarction and diabetes mellitus [J]. Shaanxi Medical Journal, 2022, 51(1): 88-91.

姜飞, 王东玉. 依达拉奉右莰醇联合尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死合并糖尿病对患者血清氧化应激水平、颈总动脉内-中膜厚度、血清基质金属蛋白酶-12 水平的影响[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(1): 88-91.

[16] Zhang YJ, Wang YQ, Mou YF, et al. Effect of edaravone dextrose on anxious-and depressive-like behaviors and its mechanism in rats with cerebral ischemia-reperfusion [J]. Chinese Journal of Behavioral Medical and Brain Science, 2022, 31(1): 17-24.

张亚洁, 王炎强, 牟英峰, 等. 依达拉奉右莰醇对脑缺血再灌注大鼠焦虑抑郁样行为的影响及机制[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2022, 31(1): 17-24.

(收稿日期: 2022-05-05)

BAFF in the observation group were 0.87 ± 0.16 and (4.96 ± 0.97) ng/mL, which were significantly lower than 1.19 ± 0.21 and (7.49 ± 2.04) ng/mL in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, the levels of S-100 β protein (S-100 β), neuron specific enolase (NES), and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in the two groups had no statistically significant difference ($P > 0.05$); after 3 months of treatment, the levels of S-100 β , NES, and GFAP in the observation group were (0.41 ± 0.03) $\mu\text{g/L}$, (10.01 ± 2.12) ng/mL, (2.54 ± 0.21) ng/L, significantly lower than (0.53 ± 0.04) $\mu\text{g/L}$, (15.03 ± 2.16) ng/mL, (3.21 ± 0.14) ng/L in the control group ($P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions in the two groups showed no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Levetiracetam tablets combined with oxcarbazepine tablets can improve the serum miR-222 and BAFF levels in patients with epilepsy, with significant treatment effect, which is worthy of clinical application.

[Key words] Epilepsy; Levetiracetam tablets; Oxcarbazepine tablets; Efficacy; Serum micrornucleic acid-222; B cell activating factor

癫痫属于神经系统疾病,是由脑神经元异常放电引起的脑功能障碍综合征,反复发作是其主要特征,该病的病因与脑损伤、遗传、代谢紊乱等因素有关,主要临床症状是口吐白沫、意识丧失和肌肉强迫收缩^[1]。癫痫是一种慢性疾病,可严重影响患者的健康、精神、社会地位等,危及患者的生命,需及时进行治疗。癫痫患者需长期接受抗癫痫药物治疗,选择合理的药物能够保护患者认知功能、改善生活质量。奥卡西平是临床常用的药物。该药主要在体内代谢成羟基衍生物,阻断其脑细胞电压的通道,从而使神经细胞膜稳定,影响神经元的放电异常,达到抗癫痫的目的^[2]。左乙拉西坦属于一种抗癫痫药物,可通过海马 CA1 区椎体神经元的高电压抑制 N 型钙通道的激活,从而防止神经元异常放电^[3]。本研究主要观察左乙拉西坦片联合奥卡西平片治疗癫痫患者的疗效,并探讨其对患者血清微小核糖核酸-222 (microRNA-222, miR-222)、B 细胞活化因子(B cell activating factor, BAFF)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 11 月至 2021 年 11 月商洛市中心医院神经内科收治的 80 例癫痫患者进行研究。纳入标准:(1)确诊为癫痫^[4];(2)临床表现为意识丧失、口吐白沫等;(3)患者均知情并签订同意书。排除标准:(1)由脑梗死、颅脑损伤、脑出血等导致的癫痫;(2)有感染性疾病;(3)依从性差。按照随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组 40 例。观察组患者中男性 22 例,女性 18 例;年龄 34~65 岁,平均(50.02 ± 6.14)岁;病程 1~5 年,平均(3.14 ± 0.72)年;癫痫类型:特发性 16 例,隐源性 24 例。对照组患者中男性 25 例,女性 15 例;年龄 33~64 岁,平均(49.94 ± 6.27)岁;病程 2~5 年,平均(3.19 ± 0.71)年;癫痫类型:特发性 15 例,隐源性 25 例。两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 对照组患者口服奥卡西平片 (Novartis Farma S.p.A, 国药准字 J20171082, 规格: 0.15 g) 治疗, 初始剂量: 300 mg/次, 2 次/d, 若患者类型不佳, 可逐渐增加剂量, 最大剂量不超过 1 800 mg/d。观察

组患者在对照组的基础上联合口服左乙拉西坦片(浙江普洛康裕制药有限公司, 国药准字 H20193256, 规格: 0.25 g)治疗, 初始剂量: 3 mg/kg, 2 次/d, 然后每周增加 5 mg/kg, 控制最大剂量不超过 60 mg/kg。两组患者均持续治疗 3 个月。

1.3 观察指标与评价(检测)方法 (1)疗效: 治疗 3 个月后评价两组患者的治疗效果。疗效评价标准^[5]: 显效, 患者癫痫发作减少>75%; 有效, 患者癫痫发作减少>50%, 症状显著改善; 无效, 未达以上标准。总有效率 = (显效例数+有效例数)/总例数×100%。(2)miR-222 和 BAFF: 于治疗前及治疗 3 个月后分别抽取两组患者的静脉血 5 mL, 10 000 r/min 离心, 每 1 mL TRIZOL 裂解液中加 0.2 mL 氯仿, 用无 RNA 酶水洗涤, 再 10 000 r/min 离心 5 min, 得到 RNA。把混合液放在 70℃ 环境中 3 min (干浴), 加 M-MLV 逆转录酶(冰水浴)。当试管内外的温度均衡时, 加 0.5 μL 的逆转录酶, 放在 37℃ 环境中 60 min (水浴), 常温静置 5 min。当其完全溶解、逆转录合成 cDNA 后, 参照 β-actin, 在反应体系中加入 dNTP、SYBR Green I 染料、上游和下游引物, 使总体积达到 20 μL, 待检。在 55℃ 下 2 min、93℃ 下 1 min、93℃ 下 2 min, 循环 40 次, 记录 miR-222 的数据。在治疗前和治疗 3 个月后, 分别于患者癫痫发作后的 12 h 内抽取 5 mL 空腹静脉血, 静置 30 min, 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清, 放在 -20℃ 冰箱待测, 选择酶联免疫吸附法检测 BAFF。(3)神经功能: 分别于治疗前及治疗 3 个月后, 抽取两组患者的空腹静脉血 3 mL, 离心 15 min, 取上层血清, 选择酶联免疫吸附法检测 S-100 β 蛋白(S-100 β)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NES)、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)。(4)不良反应: 比较两组患者治疗期间的恶心呕吐、便秘、腹痛腹泻、肝肾损害等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 应用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗效果比较 观察组患者的治疗总有效率为 95.00%，明显高于对照组的 77.50%，差异有统计学意义($\chi^2=5.165, P=0.023<0.05$)，见表 1。

表 1 两组患者的治疗效果比较(例)

Table 1 Comparison of treatment effects between the two groups (n)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	40	26	12	2	95.00
对照组	40	21	10	9	77.50

2.2 两组患者治疗前后的 miR-222、BAFF 水平比较 治疗前,两组患者的 miR-222、BAFF 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 3 个月后,两组患者的 miR-222、BAFF 水平较治疗前均显著降低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 3 两组患者治疗前后的神经功能指标比较(±s)

Table 3 Comparison of neurological function indexes between the two groups before and after treatment (±s)

组别	例数	S-100 β ($\mu\text{g/L}$)		NSE (ng/mL)		GFAP (ng/L)	
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
观察组	40	0.64±0.03	0.41±0.03 ^a	24.23±2.31	10.01±2.12 ^a	3.85±1.17	2.54±0.21 ^a
对照组	40	0.63±0.04	0.53±0.04 ^a	24.21±2.36	15.03±2.16 ^a	3.84±1.22	3.21±0.14 ^a
t 值		1.264	15.178	0.038	10.490	0.037	16.789
P 值		0.209	0.001	0.969	0.001	0.970	0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

Note: Compared with the value in the same group before treatment, ^a $P<0.05$.

2.4 两组患者的不良反应比较 观察组患者的不良反应总发生率为 7.50%，略高于对照组的 5.00%，但差异无统计学意义($\chi^2=4.501, P=0.034>0.05$)，见表 4。

表 4 两组患者的不良反应比较(例)

Table 4 Comparison of adverse reactions between the two groups (n)

组别	例数	恶心呕吐	便秘	腹痛腹泻	肝肾损害	总发生率(%)
观察组	40	1	1	1	0	7.50
对照组	40	1	0	0	1	5.00

3 讨论

癫痫是一过性的脑功能障碍,由脑神经元的异常放电导致,患者通常表现为肢体抽搐、突然头晕、口吐白沫和意识不清^[6]。目前,癫痫患者多给予抗癫痫药物治疗,以控制癫痫发作、改善症状^[7]。

奥卡西平属于新型抗癫痫药物,对各类癫痫均有一定的控制作用,其具有高度选择性的抑制大脑皮层运动,从而抵抗外部神经元异常放电,抑制癫痫^[8]。同时,奥卡西平能作用于 K⁺、Ca²⁺通道,抑制突触传递的兴奋,减少突触前释放谷氨酸,从而缓解病情。但对于一些病情较为复杂的患者,采取该药治疗的效果并不好,少数患者也有认知功能明显下降的表现,因此,需要选择高效、低毒的药物治疗该疾病。

左乙拉西坦是抗癫痫药物,药效机制是结合突触小泡蛋白,有效调节神经递质的释放,从而达到治疗

表 2 两组患者治疗前后的 miR-222、BAFF 水平比较(±s)

Table 2 Comparison of miR-222 and BAFF levels between the two groups before and after treatment (±s)

组别	例数	miR-222		BAFF (ng/mL)	
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
观察组	40	1.34±0.26	0.87±0.16 ^a	9.06±2.21	4.96±0.97 ^a
对照组	40	1.33±0.27	1.19±0.21 ^a	9.08±2.19	7.49±2.04 ^a
t 值		0.168	7.665	0.040	7.083
P 值		0.866	0.001	0.967	0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

Note: Compared with the value in the same group before treatment, ^a $P<0.05$.

2.3 两组患者治疗前后的神经功能指标比较 治疗前,两组患者 S-100 β 、NES、GFAP 水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 3 个月后,两组患者 S-100 β 、NES、GFAP 水平较治疗前均明显降低,且观察组明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

效果^[9-10]。左乙拉西坦具有生物利用度高、起效快、疗效持久、安全性高等优点,可静脉给药,无明显不良反应,且基本不影响认知,在抗癫痫方面效果理想,在临幊上逐渐受到青睐和推广^[11]。

BAFF 是肿瘤坏死因子超家族,其与免疫系统功能息息相关,在自身免疫中的作用十分关键,能参与机体的免疫调节,癫痫的发生与免疫功能障碍有关^[12]。作为调节剂,miR-222 由促炎因子的诱导分泌产生,对炎症因子、黏附因子进行刺激,加重炎症,损害神经元细胞、神经元鞘,导致异常放电,miRNA 参与癫痫的发生和发展,可调节下游基因的翻译和转录,改变相关蛋白的含量,激活细胞内信号,引发癫痫^[13]。本研究结果显示,治疗 3 个月后,联合治疗患者的总有效率明显高于单纯奥卡西平片治疗患者,所有患者的 miR-222、BAFF 水平均明显降低,且联合治疗患者 miR-222、BAFF 水平均明显低于单纯奥卡西平片治疗患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。究其原因,可能是左乙拉西坦片联合奥卡西平片对癫痫的发作进行控制,同时机体的免疫神经系统调控,可明显提高神经元抑制异常放电的作用,改善了患者免疫功能和炎症,从而提高疗效。

S-100 β 存在于神经胶质细胞中,当神经元或神经胶质细胞受损时,它可以穿透血脑脊液屏障,进入人

体血液,与患者脑损伤程度成正比。NSE 是一种特殊酶,存在于内分泌细胞和大脑神经元中,该表达可作为局部脑损伤标志物,辅助疾病评估和预后判断;GFAP 涉及中枢神经系统的生理和病理活动,当患者 GFAP 水平异常升高时,会引起其调节的 K⁺ 稳态紊乱,导致神经元异常和癫痫发作^[14-15]。本研究结果显示,治疗 3 个月后,所有患者的 S-100β、NES、GFAP 水平均明显降低,且联合治疗患者 S-100β、NES、GFAP 水平均明显低于单纯奥卡西平片治疗患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。经分析原因,左乙拉西坦为吡咯烷酮衍生物,不影响正常神经元兴奋性、钠离子通道、神经元电压门控 T 型钙电流,对患者的神经功能损害较小,联合奥卡西平使用,能够改善神经功能,双向调节神经及免疫,从而增强患者免疫功能。同时,本研究中,联合用药患者的不良反应与单纯奥卡西平片治疗患者相当,表明左乙拉西坦片联合奥卡西平片治疗癫痫不会增加患者的不良反应,安全性较高。

综上所述,左乙拉西坦片联合奥卡西平片治疗癫痫可明显改善患者的血清 miR-222、BAFF 水平,临床应用效果显著,具有临床应用价值。

参考文献

- [1] Xiong M, Su HQ, Xiang MJ. Research progress in the pathogenesis of epilepsy [J]. China Modern Medicine, 2019, 26(30): 24-27.
熊敏, 苏化庆, 向明钧. 癫痫发病机制的研究进展[J]. 中国当代医药, 2019, 26(30): 24-27.
- [2] Lu YR, Mao ZC. Observation on the efficacy of Xiaoer Anti epilepsy Capsule combined with Oxcarbazepine in the treatment of childhood epilepsy [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(2): 277-282.
卢俞任, 毛中臣. 小儿抗痫胶囊联合奥卡西平治疗小儿癫痫的疗效观察[J]. 药物评价研究, 2020, 43(2): 277-282.
- [3] Zhang YB, Wang J. Clinical study on epilepsy treated by epilepsy kang capsule and levetiracetam [J]. Drugs & Clinic, 2019, 34(6): 1713-1717.
张毅斌, 王静. 癫痫康胶囊联合左乙拉西坦治疗癫痫的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1713-1717.
- [4] Hu HX. Application value of AEEG in the diagnosis of secondary epilepsy after stroke [J]. Journal of Clinical Rational Drug Use, 2021, 14(2): 176-177.
胡惠霞. 动态脑电图在脑卒中后继发癫痫诊断中的应用价值[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(2): 176-177.
- [5] Functional Neurosurgery Group of Neurosurgery Branch of Chinese Medical Doctor Association, China Anti epileptic Association, and the Expert Steering Committee of the National Neurosurgery Robot Application Demonstration Project Chinese expert consensus on radiofrequency thermocoagulation guided by stereotactic electroencephalogram for treatment of drug-resistant epilepsy [J]. Natl Med J China, 2021, 101(29): 2276-2282.
中国医师协会神经外科分会功能神经外科学组, 中国抗癫痫协会, 国家神经外科手术机器人应用示范项目专家指导委员会. 立体定向脑电图引导射频热凝毁损治疗药物难治性癫痫的中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(29): 2276-2282.
- [6] Dhinakaran R, Mishra D. ILAE classification of seizures and epilepsies: an update for the pediatrician [J]. Indian Pediatrics, 2019, 56(1): 60-62.
- [7] Liu Y, Yu HB, Kong QF. Current status of epilepsy treatment and drug discovery [J]. Acta Pharm Sin, 2021, 56(4): 924-938.
刘颖, 于海波, 孔庆飞. 癫痫的治疗和药物发现现状[J]. 药学学报, 2021, 56(4): 924-938.
- [8] Chen WQ, Li XF, Feng YN. Self prepared Tongluo Huatan Formula combined with Oxcarbazepine Tablets in the treatment of epilepsy after ischemic stroke (syndrome of phlegm and blood stasis) and its effect on seizures and serum indicators [J]. Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine, 2021, 39(11): 160-163.
陈伟强, 李晓芳, 冯艳宁. 自拟通络化痰方联合奥卡西平片治疗缺血性卒中后癫痫(痰瘀互结证)的疗效及对癫痫发作、血清指标的影响[J]. 四川中医, 2021, 39(11): 160-163.
- [9] Abo ElAtta AS, Ali YBM, Bassyouni IH, et al. Upregulation of miR-221/222 expression in rheumatoid arthritis (RA) patients: correlation with disease activity [J]. Clin Exp Med, 2019, 19(1): 47-53.
- [10] Luo WL, Lin ZJ, Chen SC, et al. The clinical effect of levetiracetam tablets combined with oxcarbazepine tablets on patients with epilepsy and their cognitive function [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(S1): 21-24.
罗为礼, 林志加, 陈少川, 等. 左乙拉西坦片联合奥卡西平片对癫痫患者的临床效果及患者认知功能的影响[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2021, 29(S1): 21-24.
- [11] Zhang YJ, Yang GH, Liu XJ, et al. Clinical study of levetiracetam tablets and carbamazepine tablets in the treatment of patients with intractable epilepsy [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2020, 36(3): 254-256.
张艳君, 杨国帅, 刘炫君, 等. 左乙拉西坦片与卡马西平片治疗难治性癫痫患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(3): 254-256.
- [12] Li LW, Feng XJ, Cheng LL, et al. The relationship between serum BAFF and IL-10 levels and abnormal EEG changes in children with epilepsy [J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2021, 48(23): 22-25.
李凌蔚, 冯香菊, 程琳琳, 等. 血清 BAFF 及 IL-10 水平与癫痫患儿脑电图异常改变的关系[J]. 中国实用医刊, 2021, 48(23): 22-25.
- [13] Liu ZY, Yao SF. The clinical significance of serum miR-222 and BAFF levels in patients with epilepsy and their influence on prognosis [J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2021, 39(3): 684-687.
刘震宇, 姚淑芳. 癫痫患者血清 miR-222、BAFF 水平表达的临床意义及对预后的影响[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(3): 684-687.
- [14] Tonin R, Catarzi S, Caciotti A, et al. Progressive myoclonus epilepsy in Gaucher Disease due to a new Gly-Gly mutation causing loss of an exonic splicing enhancer [J]. J Neurol, 2019, 266(1): 92-101.
- [15] Chen Y, Liang YC, Huang ZH, et al. Effect of levetiracetam combined with sodium valproate on EEG, bone metabolism and bone mineral density in adult epileptic patients [J]. Hainan Medical Journal, 2022, 33(2): 162-165.
陈妍, 梁玉婵, 黄振华, 等. 左乙拉西坦联合丙戊酸钠对成人癫痫患者脑电图、骨代谢和骨密度指标的影响[J]. 海南医学, 2022, 33(2): 162-165.

(收稿日期:2022-04-07)