

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

康乐乐<sup>1</sup>, 苗婵婵<sup>1</sup>, 高海茸<sup>2</sup>

1. 延安大学附属医院神经内科, 陕西 延安 716000;

2. 延安市人民医院神经内科, 陕西 延安 716000

**【摘要】** 目的 探讨左乙拉西坦片联合奥卡西平片治疗癫痫的疗效及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 2 月至 2021 年 10 月延安大学附属医院收治的 106 例癫痫患者进行前瞻性研究,按照随机数表法分为观察组和对照组各 53 例。对照组患者给予奥卡西平片治疗,观察组患者在对照组基础上联合左乙拉西坦片治疗,两组患者均持续治疗 6 个月。比较两组患者治疗后的临床疗效,治疗前后的血清 miR-222、BAFF 水平、痫样放电数量、累及导联数、蒙特利尔认知量表(MoCA)评分以及治疗期间的不良反应发生情况。结果 治疗后,观察组患者的临床疗效总有效率为 94.34%,明显高于对照组的 77.36%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组患者的血清 miR-222、BAFF 水平分别为  $0.86\pm 0.15$ 、 $(5.21\pm 0.87)$  ng/mL,明显低于对照组的  $1.03\pm 0.12$ 、 $(6.89\pm 1.11)$  ng/mL,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组患者的痫样放电、累及导联数分别为  $(9.84\pm 1.67)$  t/180 s、 $(4.63\pm 0.77)$  t/180 s,明显低于对照组的  $(12.17\pm 1.83)$  t/180 s、 $(5.85\pm 0.92)$  t/180 s, MoCA 评分为  $(27.24\pm 1.52)$  分,明显高于对照组的  $(26.38\pm 1.30)$  分,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗期间,观察组和对照组患者的不良反应总发生率分别为 15.09% 和 11.32%,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可明显提高癫痫患者的治疗效果,且能降低血清 miR-222、BAFF 的表达水平,具有临床推广应用价值。

**【关键词】** 癫痫;奥卡西平片;左乙拉西坦片;微小核糖核酸-222;B 细胞活化因子;脑电图;认知功能

**【中图分类号】** R742.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2023)05-0625-04

**Efficacy of Levetiracetam combined with oxcarbazepine tablets in the treatment of epilepsy and its effect on serum miR-222 and B cell activating factor levels in the patients.** KANG Le-le<sup>1</sup>, MIAO Chan-chan<sup>1</sup>, GAO Hai-rong<sup>2</sup>. 1. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Neurology, Yan'an People's Hospital, Yan'an 716000, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To study the efficacy of levetiracetam combined with oxcarbazepine tablets in the treatment of epilepsy and its effect on serum levels of MicroRNA-222 (miR-222) and B cell activating factor (BAFF) in the patients. **Methods** A total of 106 patients with epilepsy admitted to Affiliated Hospital of Yan'an University from February 2019 to October 2021 were selected for a prospective study. They were divided into an observation group and a control group according to random number table method, with 53 patients in each group. The patients in the control group were treated with oxcarbazepine tablets, and the patients in the observation group were treated with levetiracetam tablet on the basis of the control group, for 6 months. The clinical efficacy after treatment, the serum miR-222, BAFF levels, the number of epileptic discharges, the number of involved leads, Montreal Cognitive Scale (MoCA) score before and after treatment, and the incidence of adverse reactions during treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate in the observation group was 94.34%, which was significantly higher than 77.36% in the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the serum miR-222 and BAFF levels in the observation group were  $0.86\pm 0.15$  and  $(5.21\pm 0.87)$  ng/mL, which were significantly lower than  $1.03\pm 0.12$  and  $(6.89\pm 1.11)$  ng/mL in the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the number of epileptic discharge and involved leads in the observation group were  $(9.84\pm 1.67)$  t/180 s and  $(4.63\pm 0.77)$  t/180 s, which were significantly lower than  $(12.17\pm 1.83)$  t/180 s and  $(5.85\pm 0.92)$  t/180 s in the control group, and the MoCA score was  $(27.24\pm 1.52)$  points, significantly higher than  $(26.38\pm 1.30)$  points in the control group ( $P<0.05$ ). During treatment, the total incidence of adverse reactions in the observation group and control group was 15.09% and 11.32%, with no statistically significant differences ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Levetiracetam combined with oxcarbazepine tablets can significantly improve the therapeutic effect of epilepsy, and can reduce the expression serum miR-222 and BAFF levels, which have significant clinical application value.

**【Key words】** Epilepsy; Oxcarbazepine tablets; Levetiracetam tablet; MicroRNA-222; B cell activating factor; Electroencephalogram; Cognitive function

基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(编号: S2020-JC-QN-1129)。

第一作者:康乐乐(1989—),女,硕士,主治医师,研究方向:癫痫疾病方面。

通讯作者:高海茸(1988—),女,学士,主治医师,研究方向:神经内科方向, E-mail: ghr137512344@163.com。

癫痫俗称“羊癫疯”，主要是由于大脑神经元出现突发性的异常放电所致的一种短暂性大脑功能障碍性疾病，是神经科中常见的病症类型。患者发病的临床症状表现形式多样，包括阵发性运动、感觉及自主神经功能障碍、精神意识障碍等，具有病程长、易反复发作的特点<sup>[1]</sup>。药物治疗是癫痫患者的主要治疗方式，奥卡西平是癫痫的常用药物，对神经元异常放电有较好的抑制作用，但单独使用该药物的疗效仍不太理想<sup>[2-3]</sup>。左乙拉西坦片是临床上的一种吡咯类似物，是第二代的广谱性药物，具有吸收迅速、不抑制肝酶活性的作用，也具有较好的抗癫痫作用，且能改善认知功能<sup>[4]</sup>。血清微小核糖核酸-222 (miR-222) 属于 miRNA 的重要成员，其中枢神经系统异常疾病中发挥着重要作用，B 细胞活化因子(BAFF)则是常见的炎症因子，其表达的升高可导致神经系统紊乱。近年来的研究也发现，血清 miR-222、BAFF 水平的升高和癫痫患者的不良预后密切相关，对患者的病情评估有较好价值<sup>[5]</sup>。但目前仍无左乙拉西坦片联合奥卡西平片对癫痫

患者血清 miR-222、BAFF 的相关作用报道。本研究旨在观察左乙拉西坦片联合奥卡西平片治疗癫痫的临床效果，并分析其对患者血清 miR-222、BAFF 水平的影响，现报道如下：

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 2 月至 2021 年 10 月延安大学附属医院收治的 106 例癫痫患者进行前瞻性研究。纳入标准：(1)参照《临床诊疗指南·癫痫病分册(2015 修订版)》<sup>[6]</sup>中相关标准，患者符合癫痫的相关诊断标准，并通过临床症状、脑电图等检查确诊；(2)年龄 18~70 岁；(3)近 3 个月内癫痫发作次数  $\geq 2$  次。排除标准：(1)难治性癫痫；(2)患有其余神经系统疾病、精神性疾病、认知功能障碍等；(3)由于颅脑损伤等因素所致的继发性癫痫；(4)合并恶性肿瘤；(5)处于妊娠期哺乳期；(6)药物、酒精成瘾史。按照随机数表法将患者分为观察组和对照组，每组 53 例。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，具有可比性，见表 1。本研究经我院伦理委员会批准，且患者及家属均签署研究知情同意书。

表 1 两组患者的一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s$ , 例(%)]

Table 1 Comparison of general data between the two groups [ $\bar{x} \pm s$ , n (%) ]

组别	例数	性别		年龄(岁)	病程(年)	发作类型			文化程度			致病病症		
		男	女			全面性发作	局灶性发作	其他	小学及以下	初中	高中及以上	枕叶	颞叶	额叶
观察组	53	31 (58.49)	22 (41.51)	39.73±6.85	3.42±0.66	28 (52.83)	20 (37.74)	5 (9.43)	6 (11.32)	18 (33.96)	29 (54.72)	19 (35.85)	23 (42.40)	11 (20.75)
对照组	53	33 (62.26)	20 (37.74)	40.11±6.49	3.41±0.74	31 (58.49)	17 (32.08)	5 (9.43)	7 (13.21)	16 (30.19)	30 (56.60)	22 (41.51)	21 (39.62)	10 (18.87)
$\chi^2/t$ 值		0.158		0.293	0.073	0.396			0.212			0.358		
$P$ 值		0.691		0.770	0.942	0.820			0.900			0.836		

1.2 治疗方法 对照组患者给予奥卡西平片(规格 0.3 g, 厂家: 西班牙 Novartis Pharma Schweiz AG, 批准文号 H20140098)治疗, 初始剂量 0.3 g/次, 2 次/d, 之后根据患者病情变化、药物耐受情况调整剂量, 维持剂量控制为 0.6~2.4 g/d。观察组患者在对照组基础上联合左乙拉西坦片(规格 0.5 g, 厂家: 重庆圣华曦药业股份有限公司, 国药准字 H20143179)治疗, 初始剂量 0.5 g/次, 2 次/d, 之后根据病情变化、药物耐受情况调整剂量, 最大剂量控制为 3 g/d。两组患者均持续治疗 6 个月。

1.3 观察指标与评价方法 (1)临床疗效: 比较两组患者治疗 6 个月后的临床疗效, 根据患者癫痫发作频率评价, 癫痫发作频率=(治疗结束后当月癫痫发作次数-治疗前 3 个月内每个月的平均发作次数)/治疗前 3 个月内每个月的平均发作次数  $\times 100\%$ , 控制: 无癫痫发作; 显效: 疗效发作频率降低程度  $> 75\%$ ; 有效: 疗效发作频率降低程度  $> 50\%$  且  $\leq 75\%$ ; 无效: 疗效发作频率降低程度  $\leq 50\%$ , 或出现增加; 总有效率=(控制+显效+有效)/总例数  $\times 100\%$ <sup>[6]</sup>。(2)血清 miR-222、BAFF 水平:

比较两组患者治疗前、治疗 6 个月后血清 miR-222、BAFF 水平, 采集空腹静脉血 3 mL, 使用 2 000 r/min 的转速离心处理 15 min, 分离上层血清液置于  $-80^\circ\text{C}$  的低温冷冻箱中, 使用 Trizol RNA 试剂盒(上海康朗生物科技有限公司)测定 miR-222 的表达, 使用酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(上海基免实业有限公司)测定 BAFF 的表达。(3)脑电图和认知功能: 分别于治疗前及治疗 6 个月后, 使用 NOTION2800 型脑电图仪(美国尼高力公司)对患者进行脑电图检查, 记录脑部痫样放电数量和累及导联数。采用蒙特利尔认知量表(MoCA-BJ)<sup>[7]</sup>评价患者的认知功能, 总共评价 7 个项目, 满分 30 分, 分值越高则表示患者的认知功能越好。(4)不良反应: 记录两组患者治疗期间的不良反应, 包括头晕、恶心呕吐、失眠、乏力等。

1.4 统计学方法 应用 SPSS26.0 软件包进行数据统计学分析。计量数据均符合正态分布, 以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用  $t$  检验, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 所有患者均获得随访。治疗后,观察组患者的临床疗效总有效率为 94.34%,明显高于对照组的 77.36%,差异有统计学意义( $\chi^2=6.290, P=0.012<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者的临床疗效比较(例)

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups of patients (n)

组别	例数	控制	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	53	17	26	7	3	94.34
对照组	53	10	23	8	12	77.36

2.2 两组患者治疗前后的血清 miR-222、BAFF 水平比较 治疗后,两组患者的血清 miR-222、BAFF 水平明显低于治疗前,且观察组患者的血清 miR-222、BAFF 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

2.3 两组患者治疗前后的脑电图、MoCA 评分比

表 4 两组患者治疗前后的脑电图、MoCA 评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of EEG and MoCA scores before and after treatment between the two groups of patients ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	痫样放电 (t/180 s)		累及导联数 (t/180 s)		MoCA 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53	16.02±2.31	9.84±1.67 <sup>a</sup>	7.73±1.62	4.63±0.77 <sup>a</sup>	25.32±2.15	27.24±1.52 <sup>a</sup>
对照组	53	16.10±2.15	12.17±1.83 <sup>a</sup>	7.78±1.35	5.85±0.92 <sup>a</sup>	25.26±2.27	26.38±1.30 <sup>a</sup>
t 值		0.185	6.847	0.173	7.403	0.140	3.858
P 值		0.854	0.001	0.863	0.001	0.889	0.001

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with this group before treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$ .

表 5 两组患者的不良反应比较(例)

Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups of patients (n)

组别	例数	头晕头痛	恶心呕吐	失眠	乏力	总发生率(%)
观察组	53	4	2	1	1	15.09
对照组	53	3	2	0	1	11.32

## 3 讨论

癫痫的各个年龄阶段均能发病,成人的癫痫具有高频率发作的特点,随着病程的延长,可直接损伤患者认知功能,对日常生活、工作等均能带来较多不良影响<sup>[8-9]</sup>。研究认为,癫痫发生、发展和炎症因子过度释放、自身免疫功能紊乱等存在着密切相关<sup>[10]</sup>。miR-222 是 miRNA 的重要成员,对炎症因子有调节作用,能够刺激机体炎症因子、黏附分子的大量分泌,从而影响机体免疫功能。相关研究显示,miR-222 对神经元细胞具有伤害性,能够破坏神经元鞘膜,导致神经元出现异常放电,诱发癫痫,和癫痫患者的不良预后密切相关<sup>[11]</sup>。BAFF 是肿瘤坏死因子超家族成员,主要分离来自于树突状细胞、单核细胞等,参与着机体的自身免疫功能的调节过程。有实验显示,在癫痫频发、癫痫处于持续状态的患者中,血清 BAFF 的表达明

表 3 两组患者治疗前后的血清 miR-222、BAFF 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of serum miR-222 and BAFF levels before and after treatment between the two groups of patients ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	miR-222		BAFF (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53	1.32±0.24	0.86±0.15 <sup>a</sup>	9.73±1.65	5.21±0.87 <sup>a</sup>
对照组	53	1.35±0.19	1.03±0.12 <sup>a</sup>	9.50±1.86	6.89±1.11 <sup>a</sup>
t 值		0.713	6.443	0.673	8.672
P 值		0.477	0.001	0.502	0.001

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with this group before treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$ .

较 治疗后,两组患者的痫样放电、累及导联数明显低于治疗前,MoCA 评分明显高于治疗前,且观察组患者的痫样放电、累及导联数均明显低于对照组,MoCA 评分明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

2.4 两组患者的不良反应比较 观察组和对照组患者的不良反应总发生率分别为 15.09%和 11.32%,差异无统计学意义( $\chi^2=0.329, P=0.566>0.05$ ),见表 5。

显升高,和癫痫病情程度密切相关<sup>[12]</sup>。

奥卡西平片是临床上常用的抗癫痫药物,主要药物成分为 10-单羟基代谢物,可阻断钙离子通道,且能促使钾离子电导增加,恢复过度兴奋的神经细胞膜,从而对神经元的异常放电起到抑制作用,发挥抗癫痫作用。但奥卡西平片在改善癫痫患者认知功能方面效果欠佳。左乙拉西坦是一种新型抗癫痫药物,其不仅对神经元的异常放电有抑制作用,且能调节神经递质的释放,修复认知功能。有报道显示,在传统抗癫痫药物基础上,联合左乙拉西坦能明显提高癫痫患者的治疗疗效,且能改善脑损伤标志物、炎症因子的表达<sup>[13]</sup>。也有研究将奥卡西平、左乙拉西坦联合用于治疗癫痫患者,结果发现联合用药能更有效的调节患者免疫功能及神经系统功能,总体疗效更理想<sup>[14]</sup>。

本研究结果显示,和单独使用奥卡西平片的患者相比,使用左乙拉西坦片联合奥卡西平片患者血清 miR-222、BAFF 水平得到更明显的降低,且患者脑电图结果、认知功能改善情况更明显,临床疗效也更高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。主要原因是由于,左乙拉西坦片对神经元钙通道具有抑制作用,可调节突

触前的神经递质的释放,维持神经元的正常状态在抑制神经元异常放电的同时,也有助于缓解炎症状态;加上神经-免疫-炎症网络之间可互相调控,也有助于纠正患者免疫功能紊乱等情况,因此联合用药的患者血清 miR-222、BAFF 水平的降低程度更明显。李佳鸿<sup>[15]</sup>动物研究中指出,左乙拉西坦可通过抑制炎症小体的活化、氧化应激等途径,对认知功能起到改善作用。另也有研究显示,左乙拉西坦能积极调节机体免疫球蛋白(Ig)的表达,促进免疫功能修复<sup>[16]</sup>。此外,左乙拉西坦片、奥卡西平片相互联合,可增加药物协同效应,提高抗癫痫效果,进一步提升患者临床疗效。且本研究结果中也显示,联合用药也未增加不良反应发生率,提示药物安全性较好。然而由于时间限制,未能持续性的观察患者停药后的癫痫控制情况及对患者复发率的影响等,且本研究未能纳入健康对照组对比血清 miR-222、BAFF 水平的表达差异等情况,今后也有待开展更高质量的研究。

综上所述,左乙拉西坦片联合奥卡西平片可明显提高癫痫患者的治疗效果,且能降低血清 miR-222、BAFF 水平的表达,改善脑电图,安全性较好,值得临床推广。

#### 参考文献

- [1] Beghi E. The epidemiology of epilepsy [J]. *Neuroepidemiology*, 2020, 54(2): 185-191.
- [2] Rissardo JP, Caprara ALF. Carbamazepine-, Oxcarbazepine-, eslicarbazepine-associated movement disorder: a literature review [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2020, 43(3): 66-80.
- [3] Chen SY, Liu JB, Liu SQ. Efficacy of levetiracetam combined with oxcarbazepine in the treatment of childhood epilepsy and its effects on immune function, EEG, and cognitive function [J]. *Hainan Medical Journal*, 2022, 33(7): 894-897.  
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.
- [4] Chen Y, Liang YC, Huang ZH, et al. Effect of levetiracetam and sodium valproate on electroencephalogram, bone metabolism, and bone mineral density in adult patients with epilepsy [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.
- [5] Liu ZY, Yao SF. Clinical significance of serum miR-222 and BAFF expression in patients with epilepsy and its 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.
- [6] Chinese Anti-Epilepsy Association. *Clinical Diagnosis and Treatment Guide · Epilepsy Volume (2015 Revised Edition)* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 26-35.  
中国抗癫痫协会. *临床诊疗指南·癫痫病分册(2015 修订版)*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 26-35.
- [7] Zhang MY. *Psychiatric Rating Scale Manual (2<sup>nd</sup> edition)* [M]. Changsha: Hunan Science and Technology Press, 2003: 123-125.  
张明园. *精神科评定量表手册*[M]. 2 版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2003: 123-125.
- [8] Liu TL, Han L, Liu WZ, et al. Influencing factors for health behaviors in adult patients with epilepsy [J]. *Journal of International Neurology and Neurosurgery*, 2021, 48(5): 447-450.  
刘天龙, 韩林, 刘维洲, 等. 成人癫痫患者健康行为及其影响因素 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48(5): 447-450.
- [9] Katayan A, Diaz-Medina G. Epilepsy: epileptic syndromes and treatment [J]. *Neurol Clin*, 2021, 39(3): 779-795.
- [10] Falco-Walter J. Epilepsy-definition, classification, pathophysiology, and epidemiology [J]. *Semin Neurol*, 2020, 40(6): 617-623.
- [11] Lin L, Shen YS, Tang H, et al. Changes of serum miR-222 and miR-21 levels in elderly patients with epilepsy and its clinical significance [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2017, 17(33): 6487-6490.  
林岚, 沈云松, 唐浩, 等. 老年癫痫患者血清 miR-222、miR-21 的水平变化及其临床意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(33): 6487-6490.
- [12] Jing Y, AiShanJiang · YSFJ, Lu MJ. The expressions of BAFF, IFN- $\gamma$  and IL-10 in serum of patients with epilepsy and the correlation between BAFF and IFN- $\gamma$  as well as IL-10 [J]. *Hebei Medical Journal*, 2020, 42(1): 88-91.  
景燕, 艾山江·玉苏甫江, 陆明佳. 癫痫患者血清 BAFF 表达及与 IFN- $\gamma$ 、IL-10 水平的相关性 [J]. *河北医药*, 2020, 42(1): 88-91.
- [13] Wu HW, Zhang N. Therapeutic effects of levetiracetam combined with sodium valproate on epilepsy and their influence on brain injury markers and inflammatory cytokines of patients [J]. *Hebei Medical Journal*, 2021, 43(10): 1535-1537, 1541.  
吴海威, 张娜. 左乙拉西坦联合丙戊酸钠治疗癫痫的效果及对脑损伤标志物和炎性因子的影响 [J]. *河北医药*, 2021, 43(10): 1535-1537, 1541.
- [14] Luo WL, Lin ZJ, Chen SC, et al. Effects of levetiracetam tablets combined with oxasepine tablets on clinical efficacy and cognitive function of patients with epilepsy [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]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29(S1): 21-24.
- [15] Li JH. Levetiracetam ameliorates cognitive impairment in APP/PS1 mice by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and oxidative stress [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2020, 37(24): 2979-2986.  
李佳鸿. 左乙拉西坦通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化和氧化应激改善 APP/PS1 小鼠的认知障碍 [J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(24): 2979-2986.
- [16] Zhang XQ, Sun SZ, Tang HX, et al. Effects of topiramate combined with levetiracetam on EEG Activity, immunoglobulin and quality of life in children with intractable epilepsy [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2020, 20(18): 3537-3540, 3591.  
张晓青, 孙素真, 唐洪侠, 等. 托吡酯联合左乙拉西坦对难治性癫痫患儿脑电活动、免疫球蛋白和生活质量的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(18): 3537-3540, 3591.

(收稿日期:2022-05-23)