

· 论著 ·

拉莫三嗪联合左乙拉西坦治疗癫痫持续状态的临床效果

魏淑娟*

开封市中心医院神经内科(河南 开封 475000)

【摘要】目的 探讨拉莫三嗪联合左乙拉西坦治疗癫痫持续状态的临床疗效，为临床提高癫痫持续状态治疗效果提供经验。方法 选取并以随机数字表法将开封市中心医院2020年1月-2022年6月收治的74例癫痫持续状态患者分为观察组与对照组，各37例。对照组口服左乙拉西坦，观察组在对照组基础上联合应用拉莫三嗪，均治疗3个月。比较两组患者治疗效果，对比两组患者治疗前、治疗后认知功能及大脑异常放电数目变化情况，并对比两组不良反应发生情况。结果 经静脉注射地西洋10-20mg后，观察组有3例治疗无效，对照组有4例治疗无效，剔除后观察组剩余34例，对照组剩余33例；治疗3个月，观察组治疗总有效率大于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；治疗3个月，两组蒙特利尔认知评定量表(MoCA)评分均升高，且观察组高于对照组，差异具有统计学意义($P<0.05$)；两组患者大脑异常放电数目均减少，且观察组少于对照组，差异具有统计学意义($P<0.05$)；两组用药期间不良反应发生率对比，差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 应用拉莫三嗪联合左乙拉西坦治疗癫痫持续状态可显著提高临床疗效，改善患者认知功能，并减少大脑异常放电数目，且安全性良好。

【关键词】癫痫持续状态；拉莫三嗪；左乙拉西坦；认知功能

【中图分类号】R742.1

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.9.010

Clinical Efficacy of Lamotrigine Combined with Levetiracetam in the Treatment of Status Epilepticus

WEI Shu-juan*

Department of Neurology, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475000, Henan Province, China

Abstract: *Objective* To explore the clinical efficacy of lamotrigine combined with levetiracetam in the treatment of status epilepticus, and to provide experience for improving the treatment effect of status epilepticus in clinical practice. *Methods* 74 patients with status epilepticus admitted to Department of Neurology of Kaifeng Central Hospital from January 2020 to June 2022 were selected and randomly divided into an observation group and a control group using a random number table method, with 37 patients in each group. The control group patients were treated with levetiracetam, while the observation group patients were treated with lamotrigine in combination on the basis of the control group. Both groups were treated for 3 months. The therapeutic effects of the two groups were compared. The changes of cognitive function and the number of abnormal brain discharges before and after treatment were compared, and the adverse reactions were compared between two groups. *Results* After intravenous injection of 10-20mg of diazepam, 3 cases in the observation group showed ineffective treatment, while 4 cases in the control group showed ineffective treatment. After exclusion, there were 34 remaining cases in observation group and 33 remaining cases in control group. After 3 months of treatment, the total effective rate of observation group was higher than control group, with a statistical significant difference ($P<0.05$). After 3 months of treatment, the scores of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) in both groups increased, and the observation group was higher than the control group, with a statistical significant difference ($P<0.05$). The number of abnormal brain discharges in both groups of patients decreased, and the observation group was less than the control group, with a statistical significant difference ($P<0.05$). There was no statistical significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during the medication period ($P>0.05$). *Conclusion* The use of lamotrigine combined with levetiracetam in the treatment of status epilepticus can significantly improve clinical efficacy, improve cognitive function, and reduce the number of abnormal brain discharges, with good safety.

Keywords: Status Epilepticus; Lamotrigine; Levetiracetam; Cognitive Function

作为临床常见的神经急症，癫痫持续状态若未得到及时有效治疗，可导致患者因持续高热引起永久性脑损害，威胁其生命健康^[1]。目前，临床针对癫痫持续状态以终止癫痫发作为主要原则，应尽早将苯二氮卓类药物静脉给药进行抗癫痫治疗，以快速控制癫痫发作，同时，在癫痫持续状态得到控制后，为预防癫痫复发，仍需给予患者抗癫痫药物维持治疗^[2-3]。拉莫三嗪、左乙拉西坦均为常见的抗癫痫药物，其中拉莫三嗪对于电压依赖性钠离子通道具有抑制作用，可稳定突触前膜并对兴奋性氨基酸起到阻断作用，达到理想的抗癫痫效果；而左乙拉西坦不仅能够调节神经递质释放，对于突触囊泡外的胞外分泌功能也具有调控作用，能够显著阻挡神经元的异常放电^[4-5]。目前，临床针对二者单独用药或与其他抗癫痫药物分别联合应用的研究较多，但二者联合用于治疗癫痫持续状态的研究较少，其是否能增加患者临床获益仍需进一步探究。基于此，本研究通过探讨癫痫持续状态联合应用左乙拉西坦与拉莫三嗪治疗的临床效果，为优化癫痫持续状态用

药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经开封市中心医院医学伦理委员会审批通过，选取2020年1月-2022年6月医院神经内科收治的癫痫持续状态患者。

纳入标准：符合《神经病学(第8版)》^[6]中癫痫持续状态诊断标准；首次发病；依从性好，可配合本研究；肝、肾等重要脏器功能正常；患者家属知情同意。排除标准：合并血液系统疾病；有酗酒史；对本研究药物成分过敏；哺乳期或妊娠期妇女；年龄<18岁；合并恶性肿瘤。剔除标准：静脉注射地西洋10-20mg后无效者；治疗过程中私自停药、换药者。

依据上述纳入、排除标准，共纳入74例癫痫持续状态患者为本次研究对象，以随机数字表法分为观察组与对照组，各37例。观察组男19例，女18例；年龄36-69岁，平均(53.14±7.26)

【第一作者】魏淑娟，女，主治医师，主要研究方向：帕金森，癫痫。E-mail: yanglu202306@163.com

【通讯作者】魏淑娟

岁；体重指数19.1-27.5kg/m²，平均(23.49±2.58)kg/m²；癫痫发作持续时间46-115min，平均(83.11±18.25)min。对照组男17例，女20例；年龄38-70岁，平均(52.86±7.49)岁；体重指数19.4-30.8kg/m²，平均(24.02±2.71)kg/m²；癫痫发作持续时间49-111min，平均(80.35±17.49)min。两组一般资料对比(P>0.05)，具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者入院后，为保持呼吸道通畅，均接受吸氧，同时密切监测脑电、心电、呼吸、血压，建立静脉通道注射生理盐水，依据患者情况进行纠正电解质紊乱、抗感染治疗及物理退热治疗。静脉注射地西洋注射液(西安利君制药，国药准字H61022214，规格：2mL:10mg/瓶)10-20mg，每分钟不超过2mg，以癫痫持续状态是否得到控制判定是否有效，针对治疗有效的患者，于静脉注射30min后将60-100mg地西洋溶于5%葡萄糖生理盐水中，并于12h内缓慢静脉注射，期间注意患者是否出现呼吸抑制，可在必要时加用呼吸兴奋剂。

癫痫发作控制后，对照组口服左乙拉西坦片(重庆圣华曦药业，国药准字H20163115，规格：0.25g/片)，初始剂量为500mg/次，2次/d，随后依据患者耐受性遵医嘱调整剂量。观察组在此基础上口服拉莫三嗪片(三金集团湖南三金制药，国药准字H20143194，规格：50mg/片)，初始剂量为50mg/次，1次/d，连服2周；随后2周100mg/d，分2次服用；之后每周遵循医嘱增加一次剂量，确保最大增加量不超过100mg。两组患者均连续治疗3个月。

1.2.2 观察指标 (1)临床疗效：参照文献^[7]，将经过治疗后，患者癫痫发作得到控制，发作次数较入院时频率减少>75%判定为显效；将经过治疗后，患者癫痫持续状态停止，且发作次数较入院时频率减少>50%判定为有效；将仍有持续的或频繁的癫痫发作或临床症体征加重，判定为无效；总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。(2)认知功能变化情况：于用药治疗前、治疗3个

月采用蒙特利尔认知评定量表(Montreal cognitive assessment scale, MoCA)^[8]对两组患者认知功能进行评价。量表涵盖记忆、视空间与执行能力、语言、延迟回忆、命名、注意与计算、抽象、定向。8个认知领域的11个条目，满分30分，认知功能与分数呈正比。(3)大脑异常放电数目变化情况：于用药治疗前、治疗3个月应用数字化多功能脑电图仪(深圳市德力凯医疗，型号：EEG-8101)监测大脑异常放电数目。(4)不良反应：观察并统计两组用药期间头痛、困倦、共济失调、易激惹不良反应发生情况。

1.3 统计学方法 应用SPSS 25.0软件，将计量资料进行Shapiro-Wilk检验，符合正态性的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示，行t检验；计数资料以百分率表示，组间比较用 χ^2 检验，若存在2个期望值<5，用Fisher精确检验；等级资料秩和检验；P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

经静脉注射地西洋10-20mg后，观察组有3例治疗无效，对照组有4例治疗无效(无效者后续静脉给予麻醉剂量的抗癫痫药物治疗)，剔除后观察组剩余34例，对照组剩余33例。

2.1 临床效果 治疗后，观察组总有效率大于对照组，差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.2 认知功能变化情况 治疗前，两组MoCA评分对比，差异无统计意义(P>0.05)；治疗3个月，两组MoCA评分均升高，且观察组高于对照组，差异具有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.3 大脑异常放电数目变化情况 治疗前，两组大脑异常放电数目对比，差异无统计意义(P>0.05)；治疗3个月，两组患者大脑异常放电数目均减少，且观察组少于对照组，差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.4 不良反应 两组用药期间不良反应发生率对比，差异无统计学意义(P>0.05)。见表4。

表1 两组临床效果对比n(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	34	14(41.18)	19(55.88)	1(2.94)	33(97.06)
对照组	33	7(21.21)	18(54.55)	8(24.24)	25(75.76)
Z/ χ^2	-	Z=2.512	-		
P	-	0.012	0.013a		

注：a，采用Fisher精确检验；“-”表示无此项

表2 两组认知功能变化情况(分)

组别	例数	治疗前	治疗后	t	P
观察组	34	14.18±1.29	25.24±1.28	35.664	<0.001
对照组	33	14.58±1.28	23.12±1.54	24.154	<0.001
t	-			1.274	6.126
P	-			0.207	<0.001

3 讨论

抗癫痫药物为临床治疗癫痫持续状态常用手段，但部分患者在用药后仍难以控制病情，可发展为难治性癫痫持续状态，导致患者残疾及病死风险不断增加^[9]。因此，寻找可提高癫痫持续状态临床效果的治疗方案具有重要意义。左乙拉西坦为一种新型抗癫痫药，且安全性高、不良反应少，在临床广泛应用^[10]。但冯启蒙等^[11]研究发现，单药治疗癫痫持续状态的临床效果不佳，可考虑联合用药以提高治疗效果，改善患者预后，但传统的抗癫痫药物在一定程度上会抑制肝药酶，会严重影响血药浓度，不宜进行联合用药，可考虑联合新型抗癫痫药物。作为一种新型的苯三嗪类抗癫痫药，拉莫三嗪可阻断大脑皮层神经元钙离子通道，减少大脑异常放电，且具有广谱、高效及安全性高的优势^[12]。基于

表3 两组大脑异常放电数目变化情况(次/180s)

组别	例数	治疗前	治疗后	t	P
观察组	34	8.47±1.56	3.01±0.82	19.706	<0.001
对照组	33	8.52±1.69	4.62±0.93	11.860	<0.001
t	-			0.115	7.658
P	-			0.909	<0.001

表4 两组不良反应对比n(%)

组别	例数	头痛	困倦	共济失调	易激惹	总发生
观察组	34	1(2.94)	2(5.88)	0	1(2.94)	4(11.76)
对照组	33	2(6.06)	3(9.09)	1(3.03)	1(3.03)	7(21.21)
χ^2	-					1.089
P	-					0.297

此，推测二者联合应用可提高癫痫持续状态患者临床治疗效果。本研究对比两组患者临床效果发现，左乙拉西坦与拉莫三嗪联合治疗癫痫持续状态可获得显著疗效。分析其原因，左乙拉西坦能够和脑内突触囊泡蛋白直接接触，与其结合后可通过减慢囊泡释放速度有效抑制神经元放电，同时能够抑制N型钙离子通道，从而抑制癫痫症状^[13]。此外，左乙拉西坦能够对负性变构剂起到解除作用，从而对 γ -氨基丁酸A受体产生抑制，间接增强中枢抑制作用，降低中枢神经兴奋性，改善患者临床症状。而拉莫三嗪天门冬氨酸谷氨酸具有抑制作用，从而抑制因藜芦碱引起的神经递质释放，产生抗癫痫作用。同时，拉莫三嗪还能够通过对突触后膜产生作用，从而降低神经元兴奋，达到改善临床症状、治疗癫痫持续状态的目的^[14]。两种药物联合应用可产生有利的药

效学相互作用，均可对脑内抑制性递质产生作用，最终达到治疗癫痫持续状态的效果。

癫痫持续状态的发生会引起脑组织结构异常，导致认知功能障碍出现^[15]。本研究对比两组患者治疗前后认知功能变化情况发现，拉莫三嗪与左乙拉西坦联合应用可更为明显的改善癫痫持续状态患者认知功能。分析其原因，线粒体是神经干细胞的中心调节者，对神经发育至关重要。左乙拉西坦能够调节并维持神经干细胞正常功能，改善线粒体功能，从而促进神经发育，改善患者认知功能^[16]。此外，左乙拉西坦还可直接作用于神经元轴突，对于神经元起到积极的调节作用，进而改善患者认知功能。而拉莫三嗪可阻断钙离子电流活动，发挥较强的改善神经元细胞功能的作用，从而保护脑细胞；并且拉莫三嗪可对脑神经元癫痫样发电产生较强抑制作用，帮助中枢功能恢复，进而改善认知功能^[17]。在二者协同作用下，癫痫持续状态患者认知功能可得到明显改善。

大脑异常放电为癫痫持续状态患者临床常见症状。本研究对比两组大脑异常放电数目发现，左乙拉西坦与拉莫三嗪联合治疗可有效减少大脑异常放电情况。分析其原因，左乙拉西坦可抑制延迟整流钾电流，从而减少动作电位的反复发生，并能够适当延长动作电位持续时间，增长神经元的不应期，进而减少异常放电^[18]。而拉莫三嗪能够对钠离子通道起到抑制作用、稳定细胞膜，从而有效阻滞神经细胞持续放电，进而抑制动作电位爆发，减少大脑异常放电^[19]。此外，本研究结果还显示，左乙拉西坦与拉莫三嗪联合应用不会增加不良反应发生风险，安全性良好。

综上所述，拉莫三嗪联合左乙拉西坦治疗癫痫持续状态可显著提高临床治疗效果，改善患者认知功能，并减少大脑异常放电数目，且具有良好的安全性。

参考文献

- [1]Cereda GS,Di Giacomo R,Doniselli FM,et al.Perampanel efficacy on focal status epilepticus in Turner's syndrome with combined generalized and focal epilepsy[J].Clin Neurophysiol,2022, 137:59-62.
- [2]陈石娇,陈运旺,陈妮,等.持续性静脉泵入咪达唑仑对癫痫持续状态小儿血NPY、GAL和BDNF的影响[J].临床和实验医学杂志,2020,19(14):1552-1556.

- [3]杨黎,董宪喆,张兰.左乙拉西坦和苯妥英钠治疗儿童惊厥性癫痫持续状态疗效与安全性meta分析[J].临床儿科杂志,2021,39(10):782-787.
- [4]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].儿科学杂志,2021,27(6):1-4.
- [5]王俊,李思焯,高柳柳,等.丙戊酸对拉莫三嗪在癫痫患儿体内药动学及给药剂量的影响[J].中国新药与临床杂志,2022,41(10):605-611.
- [6]贾建平,陈生弟.神经病学(第8版)[M].北京:人民卫生出版社,2018:368-370.
- [7]王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010:394-396.
- [8]张立秀,刘雪琴.蒙特利尔认知评估量表中文版的信效度研究[J].护理研究:上旬版,2007,21(11):2906-2907.
- [9]赵瑞,袁方,尹毅丹,等.脑炎后癫痫持续状态进展为难治性癫痫持续状态及超级难治性癫痫持续状态的早期预测因素[J].临床神经病学杂志,2021,34(1):1-4.
- [10]吴昊昊,君素,黄保岗,等.左乙拉西坦注射液治疗惊厥性癫痫持续状态的疗效及预后[J].昆明医科大学学报,2021,42(10):151-156.
- [11]冯启蒙,邓星强.甲泼尼龙冲击联合丙戊酸钠治疗儿童睡眠期癫痫性电持续状态的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(12):1903-1905.
- [12]王翀,朱晓蕾,王晓云.丙戊酸钠联合左乙拉西坦或拉莫三嗪治疗癫痫对脑电图的影响[J].河北医学,2021,27(3):516-521.
- [13]梁明娟,邱炜凤,张静雯,等.左乙拉西坦的国产仿制药替换治疗儿童癫痫的疗效及安全性研究[J].中国当代儿科杂志,2022,24(3):285-289.
- [14]Layer N,Brandes J,Lühns PJ,et al.The effect of lamotrigine and other antiepileptic drugs on respiratory rhythm generation in the pre-Bötzinger complex[J].Epilepsia,2021,62(11):2790-2803.
- [15]钟川,周丹,田永攀,等.托吡酯与卡马西平治疗对脑梗死后继发癫痫患者神经功能缺损、日常活动能力及认知功能的影响[J].实用医院临床杂志,2021,18(2):115-118.
- [16]李燕楚,王曼.左乙拉西坦联合迷走神经刺激治疗老年癫痫合并抑郁患者的临床疗效及其对认知功能、炎症反应、神经递质的影响[J].实用心脑血管病杂志,2022,30(2):120-123.
- [17]赵婧,王宁.四种抗癫痫药物对部分性癫痫患者认知功能及生活质量的影响对照研究[J].神经损伤与功能重建,2022,17(7):416-419.
- [18]郭倩,郭新,王大军,等.左乙拉西坦联合醒脑静注射液治疗对癫痫患者神经功能、细胞免疫及脑电图频段功率的影响分析[J].解放军医药杂志,2022,34(6):114-117.
- [19]杨春梅,陶黎.丙戊酸联合拉莫三嗪治疗老年癫痫患者对认知功能及脑电图改善的影响[J].湖南师范大学学报:医学版,2022,19(2):71-74.

(收稿日期: 2023-06-25)

(校对编辑: 韩敏求)

(上接第21页)

综上，脑梗塞潜在的致残和致死风险较高，正确选择治疗方式和药物对于改善患者的预后具有重要的作用。多项文献均证实阿托伐他汀钙片联合丁苯酞软胶囊具有理想的效果和安全性，本研究通过病例对比予以了证实，该方法值得借鉴并推广。

参考文献

- [1]要威,王盼,林祥芝.涤痰汤加味联合丁苯酞软胶囊对老年脑梗死恢复期患者神经功能及血液流变学的影响[J].广西中医药,2022,45(5):5-8.
- [2]吴再辉,李建民,赵雅宁,等.丁苯酞软胶囊治疗急性性脑卒中临床运用[J].中西医结合心脑血管病电子杂志,2019,7(20):56.
- [3]中华医学会神经科学会,全国第四届脑血管病学术会议.各类脑血管病诊断要点(1995)[J].中华神经科杂志,1996,29(6):397-380.
- [4]武玉良,朱玉英,赵孟德,等.脑血管疾病高危因素的颅内动脉瘤患者的单中心流行病学研究[J].医药论坛杂志,2022,43(20):60-62,66.
- [5]马廉亭.如何降低中国脑中风的死亡率[J].中国临床神经外科杂志,2022,27(5):425-426.
- [6]刘颖华.全科护理对老年脑梗塞患者的应用效果分析——评《全科护理实践》[J].中国辐射卫生,2022,31(6):3.
- [7]杨镇圭,张勇,程敬亮,等.急性大脑中动脉栓塞大鼠缺血半暗带动态演变的氧激发MRI研究[J].中华放射学杂志,2020,54(6):592-599.
- [8]郝璐,李悦,徐敬轩.脑灌注成像对大脑中动脉重度狭窄或闭塞患者局部微循环状态及梗死类型评估[J].分子影像学杂志,2022,45(1):18-22.
- [9]马丕慈,江珊,于洪伟.依洛尤单抗注射液联合阿托伐他汀钙片治疗超高危急性冠脉综合征患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(5):611-615.
- [10]黄永佳,丁玲,曾芳,等.血小板减少的房颤伴动脉粥样硬化患者的抗栓治疗管理策略及文献分析[J].中国药房,2023,34(2):223-227.

- [11]郭晶,惠晓艳,康飞.阿托伐他汀钙联合替米沙坦在脑梗塞合并高血压患者治疗中的应用[J].贵州医药,2021,45(11):1706-1707.
- [12]何道胜,周会,李良勇,等.脉管复康胶囊辅助治疗急性脑梗死的临床效果[J].中国医药导报,2022,19(14):60-64.
- [13]夏敏,寿宇雁,王伟,等.灯银脑通胶囊联合丁苯酞软胶囊对急性脑梗死患者脑血流动力学和炎症因子的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(5):847-851.
- [14]张悦.健脑益智饮治疗脑小血管病认知功能障碍的临床研究[D].山东中医药大学,2022.
- [15]况丹,黄丹.丁苯酞软胶囊结合阿托伐他汀钙片对脑梗塞患者NIHSS评分与BI评分的影响[J].中西医结合心脑血管病电子杂志,2020,8(27):71,94.
- [16]张翠宏.丁苯酞软胶囊联合阿托伐他汀钙片治疗脑梗塞的疗效及对患者侧支循环建立的影响[J].黑龙江医药,2021,34(1):54-56.
- [17]王树峰,霍飞飞,刘国华,等.芪参还五胶囊联合丁苯酞对痰瘀互结型早期血管性痴呆患者认知功能障碍及p38丝裂原活化蛋白激酶通路变化的影响[J].世界中西医结合杂志,2023,18(1):104-108,113.
- [18]唐南,席春华,张玲玲,等.天丹通络胶囊联合丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死的疗效及对炎症因子和脑血流动力学的影响[J].现代生物医学进展,2023,23(1):142-145,86.

(收稿日期: 2023-04-25)

(校对编辑: 韩敏求)