

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.08.004

神经系统疾病专题

# 拉考沙胺联合托吡酯治疗癫痫患者的疗效及对血清 HMGB1、FGL2 水平的影响

王威, 高润石, 陈佳, 张灿, 孙靓



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81503158);首都医科大学宣武医院“英才培养计划”项目(YC20220207)

作者单位: 100053 北京,首都医科大学宣武医院药学部(王威、张灿、孙靓),功能神经外科(高润石),神经内科(陈佳)

通信作者: 王威, E-mail: tr1380@sina.com

**【摘要】目的** 探讨拉考沙胺联合托吡酯治疗癫痫患者的疗效及对血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、纤维蛋白原样蛋白 2(FGL2)水平的影响。**方法** 回顾性选取 2023 年 1 月—2025 年 1 月首都医科大学宣武医院神经内科收治的癫痫患者 120 例的临床资料,根据患者用药情况分为 2 组,单用托吡酯患者为单药组( $n=58$ ),托吡酯联合拉考沙胺患者为联合组( $n=62$ )。治疗 6 个月后,观察比较 2 组临床疗效、癫痫发作情况、认知功能、脑电图、血清 HMGB1、FGL2 水平变化情况。**结果** 联合组总有效率为 91.94%,高于单药组的 77.59%( $\chi^2/P=4.839/0.028$ );治疗 6 个月后,联合组癫痫发作频次少于单药组,发作持续时间短于单药组( $t/P=12.247/<0.001, 8.608/<0.001$ );联合组简易精神状态量表(MMSE)评分、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分高于单药组( $t/P=5.650/<0.001, 4.988/<0.001$ );联合组  $\alpha$ 、 $\beta$  频段功率高于单药组, $\delta$ 、 $\theta$  频段功率低于单药组( $t/P=3.366/0.001, 3.922/<0.001, 3.235/0.002, 3.152/0.002$ );联合组血清 HMGB1、FGL2 水平均低于单药组( $t/P=2.160/0.033, 2.945/0.004$ )。**结论** 在托吡酯治疗基础上加用拉考沙胺进行联合治疗癫痫能够协同增效,减少癫痫患者的癫痫发作频次及持续时间,提高认知功能,改善脑电图频段功率,降低血清 HMGB1、FGL2 水平。

**【关键词】** 癫痫;托吡酯;拉考沙胺;高迁移率族蛋白 B1;纤维蛋白原样蛋白 2;疗效**【中图分类号】** R742.1;R453 **【文献标识码】** A

**Lacosamide augments topiramate's efficacy in epilepsy by modulating HMGB1/FGL2 pathways** Wang Wei\*, Gao Runshi, Chen Jia, Zhang Can, Sun Liang. \*Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81503158);The "Talents Cultivation Program" of Xuanwu Hospital, Capital Medical University(YC20220207)

Corresponding author: Wang Wei, E-mail: tr1380@sina.com

**【Abstract】 Objective** To compare lacosamide-topiramate combination vs topiramate monotherapy in epilepsy and its impact on serum HMGB1、FGL2 levels. **Methods** The clinical data of 120 epilepsy patients admitted to the Department of Neurology of Xuanwu Hospital, Capital Medical University from January 2023 to January 2025 were retrospectively selected. According to the medication situation of the patients, they were divided into 2 groups. Patients treated with topiramate alone were the monotherapy group ( $n=58$ ), and patients treated with topiramate combined with lacosamide were the combination group ( $n=62$ ). The clinical efficacy, epileptic seizure conditions, cognitive function, electroencephalogram, and changes in serum HMGB1 and FGL2 levels were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the combined group was 91.94%, which was higher than that of the single-drug group (77.59%) ( $\chi^2/P=4.839/0.028$ ). After 6 months of treatment, the frequency of epileptic seizures in the combination group was less than that in the single-drug group, and the duration of seizures was shorter than that in the single-drug group ( $t/P=12.247/<0.001, 8.608/<0.001$ ). The scores of the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in the combined group were higher than those in the single-drug group ( $t/P=5.650/<0.001, 4.988/<0.001$ ). The collaboration group had higher powers of  $\alpha$  and  $\beta$  bands than the topiramate group, and lower powers of  $\delta$  and  $\theta$  bands than the topiramate group ( $t/P=3.366/0.001, 3.922/<0.001, 3.235/0.002, 3.152/0.002$ ). The collaboration group had lower serum HMGB1 and FGL2 than the topiramate group ( $t/P=2.160/0.033, 2.945/0.004$ ). **Conclusion** Lacosamide synergizes with topiramate to enhance seizure control and neuroprotection.

**【Key words】** Epilepsy;Topiramate;Lacosamide; HMGB1; FGL2; Efficacy

癫痫是一类由复杂因素造成的慢性脑功能障碍病症,会造成患者运动、感觉、神经功能紊乱及意识障碍<sup>[1]</sup>。其发生主要和中枢神经电位失衡相关,患者由于脑组织损伤而出现离子通道功能改变,导致物质传输障碍,造成神经元放电异常,从而诱发癫痫<sup>[2]</sup>。癫痫主要临床表现为烦躁、犹豫、麻木、幻听、感知障碍等,长期反复发作则会危害患者认知及社会功能<sup>[3]</sup>。托吡酯是一种常用的抗癫痫药物,其可对患者的钠离子通道产生阻断机制,有效阻碍神经元放电,降低 $\gamma$ 氨基丁酸转氨酶活性,有效阻止中枢神经系统的传导,抑制癫痫的发作<sup>[4]</sup>。但临床实践发现,其安全性不足,不良反应多,停药后易造成癫痫的复发,影响患者康复质量。拉考沙胺是一个新的用于治疗癫痫的辅助药物,其可通过选择性促进电压门控钠通道缓慢失活,从而稳定超兴奋神经元细胞膜和抑制神经元重复放电,发挥抗癫痫作用<sup>[5]</sup>。研究表明其具有良好的安全性,可联合其他抗癫痫药物,发挥协同增效作用<sup>[6]</sup>。基于此,本研究采用拉考沙胺与托吡酯联合治疗癫痫患者,探究其疗效,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2023 年 1 月—2025 年 1 月首都医科大学宣武医院神经内科收治的癫痫患者 120 例的临床资料,根据患者用药情况分为 2 组,单用托吡酯患者为单药组( $n=58$ ),托吡酯联合拉考沙胺患者为联合组( $n=62$ )。2 组临床资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究已获得医院伦理委员会审批(临研审[2025]007 号),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合癫痫诊断标准<sup>[7]</sup>,并经临床症状、脑电图确诊;②年龄 $>18$ 岁;③使用托吡酯或联合拉考沙胺治疗,服用相关药物并维持剂量 6 个月以上;④患者肝、肾功能正常,性别、年龄、体质量、药物剂量、合并用药等资料记录完整。(2)排除标准:①难治性癫痫患者;②严重心、肝、肾等器官功能障碍者;③癫痫发作是由脑外伤、肿瘤、感染、精神疾病等病因引起者;④合并其他神经系统疾病如阿尔茨海默病等者;⑤对托吡酯、拉考沙胺过敏者;⑥同时参与其他研究者;⑦颅脑病变者;⑧急、慢性感染者;⑨长期酗酒及药物依赖者。

1.3 治疗方法 单药组患者口服托吡酯(西安杨森制药有限公司,规格:25 mg/片)25 mg/次,2 次/d。联合组患者在单药组基础上加用拉考沙胺(石家庄四药有限公司,规格:50 mg/片)50 mg/次,2 次/d,1 周后调整剂量为 100 mg/次,2 次/d。2 组均持续用药 6 个月。

表 1 单药组与联合组癫痫患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between monotherapy group and combination group of epilepsy patients

项 目	单药组 ( $n=58$ )	联合组 ( $n=62$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别[例(%)]			0.391	0.532
男	36(62.07)	35(56.45)		
女	22(47.93)	27(43.55)		
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	40.18 $\pm$ 6.52	41.22 $\pm$ 6.88	0.849	0.398
病程( $\bar{x}\pm s$ ,年)	3.40 $\pm$ 0.69	3.35 $\pm$ 0.64	0.412	0.681
发作类型[例(%)]			1.518	0.468
全面性发作	34(58.62)	30(48.39)		
局灶性发作	18(31.03)	22(35.48)		
其他	6(10.34)	10(16.13)		
诱因[例(%)]			1.439	0.697
遗传性	1(1.72)	3(4.84)		
结构性	2(3.45)	3(4.84)		
免疫性	2(3.45)	1(1.61)		
原因不明	53(91.38)	55(88.71)		
家族遗传史[例(%)]	2(3.39)	3(4.84)	0.003	0.955
烟酒等不良嗜好史[例(%)]	16(27.59)	20(32.26)	0.311	0.577

## 1.4 观察指标与方法

1.4.1 癫痫发作情况:统计 2 组患者治疗前、治疗后癫痫发作频次及每次发作持续时间。

1.4.2 认知功能评估:于治疗前、治疗后采用简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)评分<sup>[8]</sup>及蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分<sup>[9]</sup>评估患者治疗后认知功能。MMSE 评分包含 5 个项目,评分范围 0~30 分, $\geq 27$  分提示认知正常,21~26 分提示患者认知轻度受损,11~20 分提示患者认知中度受损,0~10 分提示患者认知重度受损。MoCA 评分范围 0~30 分, $\geq 26$  分提示认知正常,18~25 分提示患者认知轻度受损,10~17 分提示患者认知中度受损,0~9 分提示患者认知重度受损。

1.4.3 脑电图检查:于治疗前、治疗后采用数字化脑电图仪(康泰医学,KT88-3200)检测患者 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 、 $\theta$ 波频率。电极放置遵循国际公认的 10/20 系统标准,选择振幅 100  $\mu$ V/min,持续记录 60 min。

1.4.4 血清学指标检测:采集患者治疗前、治疗后空腹肘静脉血 4 ml,离心留取血清,采用 ELISA 法检测高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、纤维蛋白原样蛋白 2(FGL2)水平,试剂盒购自美国雅培公司。

1.5 疗效评定标准 (1)临床控制:治疗后,患者无癫痫发作,脑电图检查无痫样放电;(2)显效:发作次数减少 $>50\%$ 且每次持续时间明显变短,脑电图检查结果

果显示,痫样放电下降>50%;(3)有效:发作次数减少为 25%~50%且每次持续时间有所变短,脑电图检查结果,痫样放电下降为 25%~50%;(4)无效:未达到以上标准者。总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行数据统计分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或构成比(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 联合组总有效率为 91.94%(57/62),高于单药组的 77.59%(45/58),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 单药组与联合组癫痫患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between monotherapy group and combination group in epilepsy patients

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率 (%)
单药组	58	8(13.79)	19(32.76)	18(31.03)	13(22.41)	77.59
联合组	62	20(32.26)	23(37.10)	14(22.58)	5(8.06)	91.94
$U/\chi^2$ 值			$U=3.030$			$\chi^2=4.839$
<i>P</i> 值			0.002			0.028

2.2 2 组治疗前后癫痫发作情况比较 治疗前,2 组患者癫痫发作频次、发作持续时间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 6 个月后,2 组发作频次及持续时间均较治疗前显著改善( $P < 0.01$ ),且联合组癫痫发作频次少于单药组,发作持续时间短于单药组( $P < 0.01$ ),见表 3。

2.3 2 组治疗前后认知功能比较 治疗前,2 组患者 MMSE 评分、MoCA 评分比较,差异无统计学意义( $P >$

0.05);治疗 6 个月后,2 组 MMSE 评分、MoCA 评分均较治疗前升高( $P < 0.01$ ),且联合组 MMSE 评分、MoCA 评分均高于单药组( $P < 0.01$ ),见表 4。

表 3 单药组与联合组癫痫患者治疗前后癫痫发作情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.3 Comparison of epileptic seizures between the monotherapy group and the combination group of epilepsy patients

组别	时间	癫痫发作频次(次/月)	发作持续时间(min)
单药组 ( <i>n</i> =58)	治疗前	3.62±0.94	5.12±1.16
	治疗后	1.84±0.51	3.75±1.12
联合组 ( <i>n</i> =62)	治疗前	3.78±1.02	5.19±1.28
	治疗后	0.92±0.29	2.28±0.72
<i>t/P</i> 单药组内值		27.882/<0.001	16.735/<0.001
<i>t/P</i> 联合组内值		37.696/<0.001	34.818/<0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		12.247/<0.001	8.608/<0.001

表 4 单药组与联合组癫痫患者治疗前后 MMSE 评分、MoCA 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Tab.4 Comparison of MMSE and MoCA scores between the monotherapy group and the combination group of epilepsy patients

组别	时间	MMSE 评分	MoCA 评分
单药组 ( <i>n</i> =58)	治疗前	18.86±1.92	18.09±1.92
	治疗后	24.74±2.61	22.82±2.89
联合组 ( <i>n</i> =62)	治疗前	19.16±2.09	18.34±1.96
	治疗后	27.57±2.86	25.52±3.03
<i>t/P</i> 单药组内值		33.984/<0.001	24.675/<0.001
<i>t/P</i> 联合组内值		45.887/<0.001	35.885/<0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		5.650/<0.001	4.988/<0.001

2.4 2 组治疗前后脑电图比较 治疗前,2 组患者  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 、 $\theta$  频段功率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 6 个月后,2 组各频段功率均显著改善( $P < 0.01$ ),且联合组  $\alpha$ 、 $\beta$  频段功率高于单药组( $P < 0.01$ ), $\delta$ 、 $\theta$  频段功率低于单药组( $P < 0.01$ ),见表 5。

表 5 单药组与联合组癫痫患者治疗前后  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 、 $\theta$  频段功率比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu V$ )

Tab.5 Comparison of alpha, beta, delta, and theta frequency band power between the monotherapy group and the combination group of epilepsy patients

组别	时间	$\alpha$ 频段	$\beta$ 频段	$\delta$ 频段	$\theta$ 频段
单药组 ( <i>n</i> =58)	治疗前	26.24±3.24	11.12±2.04	19.44±2.83	23.81±3.28
	治疗后	30.48±3.17	12.54±1.94	17.20±2.03	20.54±2.08
联合组 ( <i>n</i> =62)	治疗前	25.86±3.52	11.37±2.18	19.86±2.52	23.37±3.41
	治疗后	32.51±3.42	13.96±2.02	16.06±1.83	19.36±2.02
<i>t/P</i> 单药组内值		18.405/<0.001	9.927/<0.001	11.950/<0.001	14.981/<0.001
<i>t/P</i> 联合组内值		27.607/<0.001	17.704/<0.001	23.537/<0.001	18.141/<0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		3.366/0.001	3.922/<0.001	3.235/0.002	3.152/0.002

2.5 2 组治疗前后血清学指标比较 治疗前, 2 组患者血清 HMGB1、FGL2 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗 6 个月后, 2 组 HMGB1、FGL2 水平均显著降低 ( $P<0.01$ ), 且联合组血清 HMGB1、FGL2 水平均低于单药组 ( $P<0.05$ ), 见表 6。

表 6 单药组与联合组癫痫患者治疗前后血清 HMGB1、FGL2 水平比较 ( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$ )

Tab.6 Comparison of serum HMGB1 and FGL2 levels between the monotherapy group and the combination group of epilepsy patients

组别	时间	HMGB1	FGL2
单药组 ( $n=58$ )	治疗前	9.26±1.88	247.08±72.46
	治疗后	6.32±1.36	122.66±40.39
联合组 ( $n=62$ )	治疗前	9.21±1.91	244.12±68.53
	治疗后	5.83±1.12	104.02±28.25
$t/P$ 单药组内值		23.605/<0.001	25.392/<0.001
$t/P$ 联合组内值		27.263/<0.001	29.530/<0.001
$t/P$ 治疗后组间值		2.160/0.033	2.945/0.004

### 3 讨论

癫痫具有病程长、意外死亡风险高等特点, 常见病因有先天性遗传、脑损伤、脑炎、脑瘤、脑血管疾病、代谢异常等, 发作类型可分为局灶性、全面性和未分类等<sup>[10]</sup>。老年人群普遍存在神经、血管功能减退, 器官功能衰退, 自理能力变差等情况, 当血管病变、神经病变、系统病变出现后, 极易引起癫痫的发作, 故患病率更高。各项检查表明癫痫发作时伴随神经元异常放电, 患者无法对自身脑部神经功能进行有效控制, 即常有感觉、运动、意识障碍等伴随发生<sup>[11]</sup>。癫痫发作后患者一般有强直抽搐等表现, 全身肌肉均会受到损伤, 长期较高频率或癫痫持续状态、脑电图持续放电还会影响到认知功能, 若延误治疗, 会加重神经受损程度, 造成不可逆影响<sup>[12]</sup>。因此, 癫痫患者早期的诊断与治疗尤为重要, 及早规范抗癫痫发作药物治疗不仅能够控制癫痫发作, 同时也有效提高患者的生活质量。

托吡酯为临床常见的抗癫痫药物, 其为硫化物, 内部化学结构为纯天然单糖基右旋类物质, 用药后可对具有电压依赖作用的钠离子通路产生较强的阻断作用, 激活  $\gamma$  氨基丁酸相关受体, 进而增加氯离子内流总量, 增强神经抑制功能<sup>[13]</sup>。托吡酯可有效抑制神经元组织异常放电作用, 调控局部电流, 也可作用于谷氨酸受体, 继而缓解癫痫发作时神经元异常放电等临床症状。相关研究还发现, 对于癫痫患者, 采用托吡酯进行治疗可减少脑组织损伤, 改善认知功能<sup>[14]</sup>。但临床实践发现, 对于癫痫患者, 单一采用托吡酯进行治疗疗

效欠佳, 且癫痫病程较长, 需为患者提供长期的持续治疗, 较长治疗周期易引发诸多不良反应, 导致安全性下降。拉考沙胺是一种新引入的抗癫痫药物 (AED), 已被 FDA 批准作为单药治疗和辅助治疗成人局灶性发作和  $\geq 4$  岁儿童患者。拉考沙胺可通过选择性增强慢失活钠通道发挥抗癫痫作用, 通过该方式而降低病理性神经元过度兴奋, 且不影响生理神经元功能<sup>[15]</sup>。既往研究已经证实, 拉考沙胺作为局灶性癫痫发作成人患者的辅助治疗药物具有较好有效性和耐受性<sup>[16]</sup>。结果显示, 拉考沙胺联合托吡酯治疗癫痫患者具有显著疗效, 可减少癫痫发作, 改善认知功能及脑电图频段功率。

研究指出, 机体免疫应答、神经炎症反应、神经传导和免疫调节中, 血清细胞因子均在癫痫发作中发挥关键性作用, 特别是神经传导, 会参与到多个中枢神经系统病理改变中<sup>[17-19]</sup>。HMGB1 为高度保守的核蛋白, 在哺乳动物细胞广泛分布, 研究指出, 其作为一种重要的炎症因子, 可作用于 Toll 样受体 4 和晚期糖基化终产物受体, 激活核转录因子, 从而作用于 N-甲基-D-天门冬氨酸等谷氨酸受体, 加剧过度兴奋和癫痫<sup>[20-21]</sup>。癫痫发作后, 神经元异常放电, 一旦损伤中枢神经系统就会激活上调 HMGB1 的表达和迁移, 进入血液循环, 致使其水平明显上升<sup>[22]</sup>。部分研究还表示, HMGB1 水平与认知功能呈相关性, 其水平越高, 患者认知功能损伤越严重<sup>[23-24]</sup>。FGL2 是一种主要由 T 淋巴细胞分泌的新型纤维蛋白原, 其在多种炎症反应性疾病的发生发展中均有参与, 可能与阿尔茨海默病的发生机制有关<sup>[25]</sup>。刘丹丹等<sup>[26]</sup> 研究结果显示, 癫痫患者血清 FGL2 水平与脑电图异常及认知功能呈密切相关性, FGL2 水平越高, 提示脑部炎症反应损伤越严重, 脑电图异常加重, 进而影响认知功能。本研究结果显示, 治疗后, 联合组血清 HMGB1、FGL2 水平均低于单药组。提示拉考沙胺联合托吡酯治疗癫痫患者可能通过抑制血清 HMGB1、FGL2 的表达发挥抗癫痫、改善认知功能的作用。

### 4 结论

综上所述, 与单用托吡酯治疗相比, 采用拉考沙胺与托吡酯联合的治疗方案能够进一步减轻癫痫患者的神经元异常放电, 提高认知功能, 减少癫痫发作频次和持续时间, 改善脑电图波段功率, 同时有利于减轻神经炎症反应, 提高治疗总有效率, 且研究发现联合方案抗癫痫效果提升的原因可能与抑制患者血清 HMGB1、FGL2 表达水平有关。同时拉考沙胺与托吡酯联合的治疗方案安全性良好, 在癫痫患者的治疗中具有广阔

的临床应用前景。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

王威:课题设计,分析试验数据,论文撰写;高润石、陈佳:提出研究思路,资料搜集整理,统计学分析;张灿、孙靓:论文修改

**参考文献**

[1] Borowicz-Reutt K, Czernia J, Krawczyk M. Genetic background of epilepsy and antiepileptic treatments[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22):16280. DOI: 10.3390/ijms242216280.

[2] Galan FN, Beier AD, Sheth RD. Advances in epilepsy surgery[J]. *Pediatr Neurol*, 2021, 122(21):89-97. DOI: 10.1016/j.pediatr-neurol.

[3] Neri S, Mastroianni G, Gardella E, et al. Epilepsy in neurodegenerative diseases[J]. *Epileptic Disord*, 2022, 24(2):249-273. DOI: 10.1684/epd.2021.1406.

[4] 陈静, 杨菊萍, 靳红光, 等. 拉莫三嗪联合托吡酯治疗癫痫患儿的临床疗效及其对患者认知功能, 神经因子水平的影响[J]. *医学临床研究*, 2024, 41(4):565-568. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2024.04.024.

[5] 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. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.18.016.

[6] 肖彩霞, 张赞, 王书霞, 等. 奥卡西平联合拉考沙胺治疗成人局灶性癫痫的疗效及对患者认知, 痫样放电和睡眠结构的影响[J]. *海南医学*, 2024, 35(21):3081-3085. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2024.21.008.

[7] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南:癫痫病分册[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2015:6.

[8] 江利琛, 曾慧, 吴大兴. 简易精神状态量表在不同性别及文化程度老年人群中的测量等值性[J]. *中国临床心理学杂志*, 2022, 30(4):940-943. DOI:10.16128/j.cnki.1005-3611.2022.04.036.

[9] 康婧, 耿文清, 姜拥军, 等. 蒙特利尔认知评估量表和国际人类免疫缺陷病毒痴呆量表在男男同性性行为人类免疫缺陷病毒感染不同认知功能障碍筛查中的应用[J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38(6):348-352. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20190903-00280.

[10] Fawcett J, Davis S, Manford M. Further advances in epilepsy[J]. *J Neurol*, 2023, 270(11):5655-5670. DOI: 10.1007/s00415-023-11860-6.

[11] Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure medications for adults with epilepsy: A review[J]. *JAMA*, 2022, 327(13):1269-1281. DOI: 10.1001/jama.2022.3880.

[12] Operto FF, Pastorino GM, Viggiano A, et al. Epilepsy and cognitive impairment in childhood and adolescence: A mini-review[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2023, 21(8):1646-1665. DOI: 10.2174/1570159X20666220706102708.

[13] Bai YF, Zeng C, Jia M, et al. Molecular mechanisms of topiramate and its clinical value in epilepsy[J]. *Seizure*, 2022, 98(1):51-56. DOI: 10.1016/j.seizure.2022.03.024.

[14] Elewa M, Alghanem SS, Al-Hashel J, et al. Population pharmacokinetics of topiramate in patients with epilepsy using nonparametric modeling[J]. *Ther Drug Monit*, 2023, 45(6):797-804. DOI: 10.1097/FTD.0000000000001143.

[15] 赵婷, 孙岩, 张惠兰, 等. 拉考沙胺在癫痫患儿中的临床疗效和血药浓度研究[J]. *中国药学杂志*, 2022, 57(5):403-407. DOI: 10.11669/cpj.2022.05.012.

[16] 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. DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2024.04.035.

[17] 谢晓辉, 朱燕, 赵婷, 等. 拉考沙胺联合左乙拉西坦治疗癫痫患儿临床疗效及对神经功能相关指标的影响[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(5):548-551, 562. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.008.

[18] 向开华, 王天成. 癫痫持续状态发病机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2023, 29(13):2601-2605. DOI:10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2024.04.016.

[19] 余书婷. 儿童难治性癫痫研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(5):546-551. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.021.

[20] 王澍, 关宇光. HMGB1-TLR 信号通路在癫痫发生及治疗中的研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2021, 20(8):833-838. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20201023-00839.

[21] 季燕, 朱锋, 宋建华. 高迁移率族蛋白 B1、脂蛋白相关磷脂酶 A2、中性粒细胞与淋巴细胞比值诊断高血压患者合并急性脑梗死的价值及其与病情严重程度的关系研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(12):75-79. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.300.

[22] 李芳, 贾晶晶, 蒋建华. 癫痫患者血清 HMGB1, TLR4 及 IL-1 $\beta$  水平的变化及其对病情严重程度的评估价值[J]. *海南医学*, 2023, 34(12):1749-1752. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2023.12.018.

[23] 冯娇娇, 邢雅杰, 刘丹丹, 等. AQP4, MMP-9 及 HMGB1 预测癫痫患儿认知功能损害的价值分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(6):28-33. DOI:10.3969/j.issn.1673-5293.2023.06.004.

[24] 廖晶晶, 朱雅琪, 何诚, 等. 针刺通过调控高迁移率族蛋白 1/晚期糖基化终末产物受体信号通路对血管性痴呆大鼠认知功能和神经炎症的影响[J]. *河北中医*, 2024, 46(12):2010-2016, 2023. DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2024.12.016.

[25] Lee J, Park S, Kim Y, et al. Exploring the genetic associations between the use of statins and Alzheimer's disease[J]. *J Lipid Atheroscler*, 2022, 11(2):133-146. DOI: 10.12997/jla.2022.11.2.133.

[26] 刘丹丹, 孙彩霞, 姜晓霞. 癫痫患者血清 CyPA、FGL2 水平、脑电图异常与认知功能的关系[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(2):143-146. DOI:10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2023.0034.

(收稿日期:2025-03-18)