

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.02.035

丙戊酸钠联合奥卡西平治疗小儿癫痫的疗效 及对患儿脑电图、认知功能和血清神经因子的影响*

刘 幸¹ 王 敏² 张 蕾³ 王婉娟¹ 刘晓庆^{1Δ}

(1 西北妇女儿童医院药剂科 陕西 西安 710061;

2 西安交通大学附属儿童医院儿科 陕西 西安 710003; 3 陕西省中医医院药剂科 陕西 西安 710003)

摘要 目的:评价丙戊酸钠联合奥卡西平治疗小儿癫痫的疗效及对患儿脑电图、认知功能和血清神经因子的影响。**方法:**选入 2019 年 1 月~2022 年 12 月收治的癫痫患儿 104 例,根据治疗方法不同分为单药组(丙戊酸钠治疗)和联合组(丙戊酸钠+奥卡西平治疗),各 52 例。评价两组的临床疗效、脑电图、认知功能、血清神经因子等指标,并进行统计比较。**结果:**联合组治疗后癫痫发作频率及每次持续时间显著低于单药组($P<0.05$),EEG 显示痫样放电率、总异常亦明显低于单药组($P<0.05$);联合组治疗总有效率 94.23%,明显高于单药组的 71.15%($P<0.05$);两组治疗后 WISC-CR 量表 VIQ、PIQ 和 FIQ 评分均较治疗前明显升高($P<0.05$),而联合组升高幅度更大,与单药组差异显著($P<0.05$);治疗前,两组血清 BDNF、NSE 和 S-100 β 蛋白无明显差异($P>0.05$),而治疗后,联合组血清 BDNF 水平明显高于单药组,NSE 和 S-100 β 水平显著低于单药组($P<0.05$);两组不良反应总发生率无差异($P>0.05$)。**结论:**丙戊酸钠联合奥卡西平治疗小儿癫痫疗效较好,可有效缓解临床症状,控制脑部异常放电,改善认知功能,调节血清神经因子水平,且安全性良好。

关键词:小儿癫痫;丙戊酸钠;奥卡西平;疗效;脑电图;认知功能;血清神经因子

中图分类号:R742.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)02-381-05

The Efficacy of Sodium Valproate Combined with Oxcarbazepine in the Treatment of Pediatric Epilepsy and Its Effects on Electroencephalogram, Cognitive Function, and Serum Neurotrophic Factors*

LIU Xing¹, WANG Min², ZHANG Lei³, WANG Wan-juan¹, LIU Xiao-qing^{1Δ}

(1 Department of Pharmacy, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710061, China;

2 Department of Pediatrics, Children's Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710003, China;

3 Department of Pharmacy, Shaanxi Provincial Hospital of Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi, 710003, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the efficacy of sodium valproate combined with oxcarbazepine in the treatment of pediatric epilepsy and its effects on electroencephalogram, cognitive function and serum neurotrophic factors. **Methods:** 104 children with epilepsy from January 2019 to December 2022 were selected and divided into a monotherapy group (sodium valproate treatment) and a combination group (sodium valproate + oxcarbazepine treatment) based on different treatment methods, with 52 cases in each group. Evaluate and compare the clinical efficacy, EEG, cognitive function, serum neurofactors, and other indicators between the two groups. **Results:** After treatment, the frequency and duration of seizures in the combination group were lower than those in the monotherapy group ($P<0.05$), and the EEG showed a lower epileptiform discharge rate and total abnormality compared to the monotherapy group ($P<0.05$). The total effective rate of the combination group was 94.23%, higher than 71.15% in the monotherapy group ($P<0.05$). After treatment, the scores of VIQ, PIQ, and FIQ on the WISC-CR scale in both groups were higher than before treatment ($P<0.05$), while the increase in the combination group was greater than that in the monotherapy group ($P<0.05$). There was no difference in serum BDNF, NSE and S-100 β between the two groups before treatment ($P>0.05$), but after treatment, the serum BDNF level in the combination group were higher than that in the monotherapy group, NSE and S-100 β levels were lower than those in the monotherapy group ($P<0.05$). There was no difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Valproate combined with oxcarbamazepine is effective in pediatric epilepsy, which can effectively relieve clinical symptoms, control abnormal brain discharge, improve cognitive function, regulate the level of serum nerve factors, and have good safety.

Key words: Pediatric epilepsy; Sodium valproate; Oxcarbazepine; Efficacy; EEG; Cognitive function; Serum Neurofactors

Chinese Library Classification(CLC): R742.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2024)02-381-05

* 基金项目:陕西省科技厅一般项目-青年项目(2022JQ-853)

作者简介:刘幸(1995-),女,本科,主管药师,研究方向:临床合理用药,E-mail:slxx198@163.com

Δ 通讯作者:刘晓庆(1994-),女,本科,主管药师,研究方向:妇科、儿科、生殖用药,E-mail:slxx198@163.com

(收稿日期:2023-05-06 接受日期:2023-05-30)

前言

癫痫,俗称“羊癫疯”或“羊角风”,为临床常见的慢性神经系统疾病之一,由一侧或两侧大脑神经元异常同步放电所致,具有发作性、短暂性、刻板性及反复性的特点^[1-2]。该病在14岁以下儿童及青少年中的发病率较高,约占发病人群总数的70%以上,患儿多表现为两眼发直、口吐白沫、昏厥、身体抽搐或痉挛、震颤等症状,并可进一步导致脑水肿、脑损伤等严重并发症,危及生命^[3-5]。抗癫痫药(Antiepileptic drugs, AEDs)治疗是当前治疗癫痫的主要手段,且绝大多数患儿经合理、规范化AEDs治疗后能够控制发作,甚至治愈^[6,7]。近年来,随着对癫痫及其相关药物研究的深入,越来越多的AEDs应用于临床,除了传统AEDs(如卡马西平、丙戊酸钠、苯巴比妥),新型AEDs(如奥卡西平、左乙拉西坦)亦不断问世^[8]。以往常对患儿施行单一药物治疗,但效果并不理想,部分患儿易复发,为保证疗效,有必要采取联合用药,而何种药物配伍方案对患儿获益最大,一直是临床争议的热点。鉴于此,本研究评价了丙戊酸钠联合奥卡西平治疗小儿癫痫的疗效及对患儿脑电图(electroencephalogram, EEG)、认知功能和血清神经因子的影响,旨在为临床合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选入2019年1月~2022年12月收治的癫痫患儿104例,根据治疗方法不同分为单药组和联合组,各52例。单药组中,男29例,女23例;平均年龄(4.52 ± 1.96)岁;平均病程(2.07 ± 0.86)年;发作类型:全面性发作37例,局限性发作15例;发作频率:2~11次/月,平均(6.61 ± 1.18)次/月。联合组中,男28例,女24例;平均年龄(4.47 ± 2.15)岁;平均病程(2.11 ± 0.93)年;发作类型:全面性发作38例,局限性发作14例;发作频率:1~12次/月,平均(6.67 ± 1.20)次/月。两组一般资料无差异($P > 0.05$)。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)经既往病史、临床表现、EEG及颅脑影像学检查确诊为癫痫;(2)年龄 ≤ 14 岁;(3)近期无AEDs使用史;(4)无进行性中枢神经系统疾病或颅内占位性病变;(5)患儿及监护人自愿配合。

排除标准:(1)合并心、肝、肾、血液系统、免疫系统及其他重要脏器疾病;(2)伴有透露占位性病变、血管畸形以及其他神经系统进行性或变型性疾病、遗传代谢病;(3)智力发育滞后或低下者;(4)癫痫发作过频或间隔时间过短无法清楚计算者;(5)对研究药物过敏;(6)治疗依从性较差者。

1.3 治疗方法

单药组:采用丙戊酸钠口服溶液(赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字H20041435)治疗,口服,每日两次,每日用量取决于年龄和体重。

联合组:在单药组基础上联合奥卡西平口服混悬液(Delpharm Huningue S.A.S,进口药品注册证号:H20140647)治疗,初始剂量8~10 mg/(kg·d),分早晚两次口服;后续视患儿病情进展情况适当行剂量每周递增,单次剂量增加幅度5~10 mg/

(kg·d),直至达到维持剂量20~40 mg/(kg·d)。

两组均连续治疗16周,服药期间加强对患儿不良反应的关注,必要时予以对症处理,确保患儿治疗中的安全性。

1.4 观察指标

1.4.1 癫痫发作情况 记录两组治疗前后癫痫的发作频率和每次持续时间。

1.4.2 EEG检查 所有患儿均于治疗前后进行24 h动态EEG监测,参照国际10/20系统安放头皮电极,操作过程包括睁眼、闭眼及过度换气等诱发性试验,分析24 h描记结果,统计痫样放电(包括尖波、尖慢波、棘波、棘慢波等)、非特异性异常(包括背景波异常、睡眠纺锤等)情况。

1.4.3 认知功能 采用中国修订的韦氏儿童智力量表(WISC-CR)^[9]进行评价,包括言语分测试(常识、类同、算术、词汇、理解、背数)和操作分测试(填图、排图、积木、拼物、译码、迷津),将各测验的粗分换算为年龄校正的量表分,分别计算语言商(VIQ)、操作商(performance IQ, PIQ)和总智商(full IQ, FIQ),总得分159分,得分与认知能力成正比。

1.4.4 血清神经因子测定 于治疗前后抽取患儿空腹外周静脉血,采用ELISA法测定脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和中枢神经特异蛋白(S-100 β 蛋白)水平。

1.4.5 不良反应 统计不良反应,包括头晕、嗜睡、胃肠道反应、肝肾功能损伤、皮疹、性格改变等。

1.5 疗效判定

(1)完全控制:临床症状、痫样放电等全部消失,且未复发;(2)显效:发作频率减少 $> 75\%$, EEG示痫样放电降低 $\geq 50\%$;(3)有效:发作频率减少50%~75%,痫样放电降低25%~ $< 50\%$;(4)无效:改善未达上述标准,或无明显改善甚至恶化。以(完全控制+显效+有效)计算治疗总有效率。

1.6 统计学方法

采用SPSS 26.0软件分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 癫痫发作情况比较

两组治疗后癫痫发作频率、每次持续时间均较治疗前明显减少($P < 0.05$),而联合组减少幅度更大,与单药组差异显著($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组 EEG 检查结果比较

治疗后,联合组EEG显示痫样放电率、总异常明显低于单药组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组临床疗效比较

联合组治疗总有效率94.23%,明显高于单药组的71.15%($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组认知功能比较

两组治疗前WISC-CR量表各项得分无明显差异($P < 0.05$);治疗后,联合组WISC-CR量表中VIQ、PIQ和FIQ评分均显著高于单药组($P < 0.05$),见表4。

表 1 癫痫发作情况比较($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of seizure status ($\bar{x}\pm s$)

Groups	Seizure frequency(times/month)		Duration of seizures(min)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Monotherapy group (n=52)	6.61±1.18	2.94±0.80 ^a	5.22±1.26	2.57±0.64 ^a
Combination group (n=52)	6.67±1.20	1.75±0.67 ^a	5.27±1.31	1.21±0.53 ^a
t	0.257	8.224	0.198	11.802
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

Note: Compared with before treatment in this group, ^a $P<0.05$.表 2 EEG 检查结果比较[n(%)]
Table 2 Comparison of EEG examination results [n(%)]

Groups	Epileptiform discharge		Non-specific abnormality		Total anomaly	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Monotherapy group (n=52)	35 (67.31)	19 (36.54) ^a	14 (26.92)	9 (17.31)	49 (94.23)	28 (53.85) ^a
Combination group (n=52)	37 (71.15)	8 (15.38) ^a	13 (25.00)	8 (15.38)	50 (96.15)	16 (30.77) ^a
χ^2	0.181	6.053	0.050	0.070	0.210	5.673
P	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

Note: Compared with before treatment in this group, ^a $P<0.05$, the same below.表 3 临床疗效比较[n(%)]
Table 3 Comparison of clinical efficacy [n(%)]

Groups	Full control	Apparent effect	Effective	Invalid	Total effective rate (%)
Monotherapy group (n=52)	11 (21.15)	16 (30.77)	10 (19.23)	15 (28.85)	71.15
Combination group (n=52)	17 (32.69)	29 (55.77)	3 (5.77)	3 (5.77)	94.23
χ^2					9.674
P					<0.05

表 4 治疗前后 WISC-CR 评分比较($\bar{x}\pm s$, 分)
Table 4 Comparison of WISC-CR scores before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

Index	Time	Monotherapy group (n=52)	Combination group (n=52)	t	P
VIQ	Before treatment	100.03±4.74	99.71±5.05	0.333	>0.05
	After treatment	102.84±4.20 ^a	107.35±3.26 ^a	6.117	<0.05
PIQ	Before treatment	95.59±3.48	95.68±3.75	0.127	>0.05
	After treatment	98.71±3.70 ^a	104.39±3.51 ^a	8.031	<0.05
FIQ	Before treatment	97.75±4.58	97.49±4.42	0.295	>0.05
	After treatment	99.42±2.87 ^a	105.57±3.07 ^a	10.552	<0.05

2.5 两组血清神经因子比较

两组治疗前血清 BDNF、NSE 和 S-100 β 蛋白无明显差异 ($P>0.05$); 治疗后, 联合组血清 BDNF 水平明显高于单药组、NSE 和 S-100 β 水平显著低于单药组 ($P<0.05$), 见表 5。

2.6 不良反应情况

两组不良反应总发生率无差异 ($P>0.05$), 见表 6。

3 讨论

小儿癫痫病因复杂, 多因大脑出现暂时性功能紊乱、间歇失调, 致使内部神经元出现阵发性异常放电, 引起惊厥, 严重威胁患儿的身体健康及生命安全^[10-12]。儿童时期是脑组织发育、身体发育等的关键时期, 频繁的癫痫发作会造成患儿脑细胞损伤

表 5 血清神经因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of serum neurotrophic factor levels ($\bar{x} \pm s$)

Index	Time	Monotherapy group (n=52)	Combination group (n=52)	<i>t</i>	<i>P</i>
BDNF(ng/mL)	Before treatment	5.53±1.17	5.55±1.21	0.086	>0.05
	After treatment	7.90±1.52 ^Δ	9.68±1.73 ^Δ	5.574	<0.05
NSE(μg/L)	Before treatment	19.85±4.17	20.03±4.11	0.222	>0.05
	After treatment	12.79±3.06 ^Δ	9.25±2.44 ^Δ	6.522	<0.05
S-100β(ng/L)	Before treatment	118.73±31.02	119.01±29.85	0.047	>0.05
	After treatment	104.29±21.17 ^Δ	96.15±15.20 ^Δ	2.252	<0.05

表 6 不良反应情况比较[n(%)]

Table 6 Comparison of adverse reactions [n(%)]

Groups	Dizziness and headache	Drowsiness	Gastrointestinal reactions	Rash	Character change	Total occurrence rate(%)
Monotherapy group(n=52)	1(1.92)	2(3.85)	1(1.92)	1(1.92)	1(1.92)	9.61
Combination group (n=52)	2(3.85)	2(3.85)	2(3.85)	0(0.00)	1(1.92)	13.46
χ^2						0.377
<i>P</i>						<0.05

及免疫系统调节异常,导致认知功能减退、身体发育障碍、社交能力低下等后遗症^[13,14],给患儿及家庭带来沉重的精神负担与生活压力。目前,小儿癫痫的发病机制尚未完全阐明,普遍认为围产期损伤、颅内感染、神经递质平衡失调、离子通道功能紊乱、自身免疫反应及遗传等因素与该病的发生密切相关^[15]。因此,现代医学对小儿癫痫的治疗主要以对症治疗为主,包括口服 AEDs、手术、神经调控、皮质类固醇激素、免疫球蛋白、生酮饮食等,其中口服 AEDs 是该病的首选治疗手段,且多项研究与临床实践发现^[16,17],70%以上的癫痫发作在经过规范化 AEDs 治疗后可得到良好控制,使其健康成长。

丙戊酸钠在口服后胃肠道吸收迅速,生物利用度接近 100%,且易通过血脑屏障^[18],其作用机制主要表现在:通过提高谷氨酸脱氢酶(glutamic dehydrogenase, GDH)的活性,阻断 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)转氨酶活性,增加脑内抑制性神经介质 GABA 的合成,加强突触后膜对 GABA 的反应性^[19,20],从而降低神经元兴奋性,实现镇静、抗惊厥、控制癫痫发作的目的;同时,还能抑制 Ca^{2+} 、 Na^{+} 通道(神经元兴奋性的重要通道)的开放,降低神经元持续放电。Kessi M 等^[21]的研究证实,因丙戊酸钠作用靶点为神经递质、受体或神经元离子通道,对患者的认知功能存在一定的影响。奥卡西平是一种新型 AEDs,为卡马西平的 10- 酮基衍生物,药效与卡马西平相似或稍强,口服后能在肝脏经胞质酶反应转为单羟基衍生物,从而快速穿过血脑屏障,选择性抑制大脑皮质,阻断 Na^{+} 、 K^{+} 、 Ca^{2+} 通道,阻止病灶放电的扩布,达到减少癫痫发作的目的^[22,23],且经肾脏排出,体内残留少,不良反应发生率相对较低且程度较轻,具有起效快、生物利用度高、安全性高等优势。但单独口服上述药物的效果有限,停药后病情易反复。因此,为了保证临床

治疗的有效性,常选择联合用药。鉴于此,本研究将丙戊酸钠与奥卡西平联合用于小儿癫痫的临床治疗,结果显示:联合组(丙戊酸钠 + 奥卡西平)治疗后癫痫发作频率及每次持续时间显著低于单药组(丙戊酸钠)($P < 0.05$),EEG 显示痫样放电率、总异常亦明显低于单药组($P < 0.05$);同时,联合组治疗总有效率明显高于单药组(94.23% vs. 71.15%, $P < 0.05$),两组不良反应总发生率无差异($P > 0.05$)。表明联合用药可减少癫痫发作频率、缩短发作持续时间,避免脑电图异常放电,提高临床疗效,且不增加不良反应。

认知功能是指认识社会、适应社会的能力,主要包括记忆力、注意力、抽象概括能力及判断力等,它依赖于神经细胞对各种信息的正确加工。临床研究表明,癫痫患儿普遍存在认知功能损害,表现为记忆力、注意力和操作技能水平低下等^[24]。本研究中,两组治疗前 WISC-CR 量表各项得分无明显差异($P < 0.05$),而在治疗后,联合组 WISC-CR 量表中 VIQ、PIQ 和 FIQ 评分均显著高于单药组($P < 0.05$)。由此说明,联合用药在改善癫痫患儿认知功能方面具有重要价值,考虑可能与奥卡西平能通过减少小胶质细胞的增殖,减少海马神经元的损伤,缓解认知功能损伤有关^[25]。另有研究证实,癫痫发作引起的神经元损伤可能是导致认知功能下降的病理基础^[26]。BDNF 是一种具有神经营养作用的蛋白质,主要分布在中枢神经系统、周围神经系统,尤其是大脑皮质层中含量最高^[27];NSE 和 S-100 β 蛋白是反映神经元受损的敏感性指标^[28],前者主要来自于神经细胞与神经内分泌细胞,是一种烯醇化酶,正常情况下其血清水平极低,若神经元受损,脑脊液 NSE 会被大量释放;而后者是一组低分子量的钙结合蛋白,主要存在神经胶质细胞内,在神经元放电过程中具有重要作用,其表达水平增加时可促进神经功能损伤

程度^[20]。本研究中,治疗前,两组血清 BDNF、NSE 和 S-100 β 蛋白无明显差异($P>0.05$),而治疗后,联合组血清 BDNF 水平明显高于单药组,NSE 和 S-100 β 水平显著低于单药组 ($P<0.05$)。可见,联合用药可减少癫痫患儿的神经功能损伤。这可能是二者联合治疗改善认知功能的分子机制。

综上所述,丙戊酸钠联合奥卡西平治疗小儿癫痫疗效肯定,可有效缓解患儿的临床症状,控制脑部异常放电,改善认知功能,调节血清神经因子水平,且安全性良好。但本研究仍存在不足之处,如样本量较小、观察时间较短等,故确切结论还需进一步研究证实。

参考文献(References)

- [1] Falco-Walter J. Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology[J]. *Semin Neurol*, 2020, 40(6): 617-623.
- [2] Pack AM. Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2019, 25(2): 306-321.
- [3] Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1398-1442.
- [4] Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, et al. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis [J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(6): 1099-1109.
- [5] Abdel-Mannan O, Hughes E, Dunkley C. Epilepsy deaths in children: Improvements driven by data and surveillance in pediatrics [J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 103(Pt B): 106493.
- [6] Tenney JR. Epilepsy-Work-Up and Management in Children[J]. *Semin Neurol*, 2020, 40(6): 638-646.
- [7] Moosa ANV. Antiepileptic Drug Treatment of Epilepsy in Children[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2019, 25(2): 381-407.
- [8] Wang DL, Song HD, Xu K, et al. Clinical Application of New Antiepileptic Drugs [J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2019, 41(4): 566-571.
- [9] 张慧敏. 韦氏儿童智力量表第四版(WISC-IV)在癫痫儿童认知评估中的应用[D]. 安徽医科大学, 2019.
- [10] Holmes GL. Drug Treatment of Epilepsy Neuropsychiatric Comorbidities in Children[J]. *Paediatr Drugs*, 2021, 23(1): 55-73.
- [11] Moreira GA, Moraes Neto R, Ribeiro RG, et al. Cannabidiol for the treatment of refractory epilepsy in children: a critical review of the literature[J]. *Rev Paul Pediatr*, 2022, 41: e2021197.
- [12] Sartori S, Nosadini M, Tessarin G, et al. First-ever convulsive seizures in children presenting to the emergency department: risk factors for seizure recurrence and diagnosis of epilepsy [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2019, 61(1): 82-90.
- [13] Park JT, Fernandez-Baca Vaca G. Epileptic seizure semiology in infants and children[J]. *Seizure*, 2020, 77: 3-6.
- [14] Auvin S. Pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with epilepsy [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2019, 175(3): 141-143.
- [15] Symonds JD, Elliott KS, Shetty J, et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants[J]. *Brain*, 2021, 144(9): 2879-2891.
- [16] 王栋梁, 宋海栋, 许可, 等. 新型抗癫痫药物临床应用研究[J]. *中国医学科学院学报*, 2019, 41(4): 566-571.
- [17] Moosa ANV. Antiepileptic Drug Treatment of Epilepsy in Children [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2019, 25(2): 381-407.
- [18] Liu Z, Li J, Yang F, et al. Sodium valproate combined with levetiracetam in pediatric epilepsy and its influence on NSE, IL-6, hs-CRP and electroencephalogram improvement [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(3): 2043-2048.
- [19] Marson A, Burnside G, Appleton R, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10282): 1375-1386.
- [20] 廖礼尚, 张明伟. 丙戊酸钠对大鼠缺血性脑卒中后血管生成及神经保护作用的研究[J]. *重庆医学*, 2020, 49(22): 3702-3708.
- [21] Kessi M, Yan F, Pan L, et al. Treatment for the Benign Childhood Epilepsy With Centrottemporal Spikes: A Monocentric Study[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 670958.
- [22] Beydoun A, DuPont S, Zhou D, et al. Current role of carbamazepine and oxcarbazepine in the management of epilepsy [J]. *Seizure*, 2020, 83: 251-263.
- [23] Han MJ, Min JH, Kim SJ. Effect of Oxcarbazepine on Language Function in Patients With Newly Diagnosed Pediatric Epilepsy [J]. *J Clin Neurol*, 2023, 19(1): 76-82.
- [24] Besag FMC, Vasey MJ. Neurocognitive Effects of Antiseizure Medications in Children and Adolescents with Epilepsy [J]. *Paediatr Drugs*, 2021, 23(3): 253-286.
- [25] 傅征然, 王晓玲, 方方. 基于药物副作用 SIDER 数据库的抗癫痫药相关认知、语言及骨代谢不良反应分析 [J]. *药物不良反应杂志*, 2019, 21(6): 431-434.
- [26] 闫霞霞, 郑辑英, 李满, 等. 癫痫伴发认知障碍发病机制的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(24): 3967-3969.
- [27] Lin TW, Harward SC, Huang YZ, et al. Targeting BDNF/TrkB pathways for preventing or suppressing epilepsy [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 167: 107734.
- [28] Hanin A, Denis JA, Frazzini V, et al. Neuron Specific Enolase, S100-beta protein and progranulin as diagnostic biomarkers of status epilepticus[J]. *J Neurol*, 2022, 269(7): 3752-3760.
- [29] Fang Wen, Lizhi Yu, Chengcai Xia, et al. Development and study of S100 calcium-binding protein B and Neuron-specific enolase-based predictive model for epilepsy secondary to cerebral infarction[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 68(10): 130-135.