

· 论 著 ·

癫痫患儿外周血单个核细胞主穹窿蛋白、P-糖蛋白的表达及左乙拉西坦的干预效果

李大良, 江德勤, 周宏, 陈建容, 严家华

自贡市第四人民医院儿科, 四川 自贡 643000

摘要: **目的** 探讨癫痫患儿外周血单个核细胞(PBMCs)主穹窿蛋白(MVP)、P-糖蛋白(P-gp)表达情况,并比较左乙拉西坦、丙戊酸钠对患儿外周血 MVP、P-gp 蛋白表达和认知功能的影响。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2020 年 12 月自贡市第四人民医院收治的良性癫痫患儿 64 例,采用随机数字表法分为观察组(32 例)和对照组(32 例)。对照组给予奥卡西平+丙戊酸钠治疗,观察组给予奥卡西平+左乙拉西坦治疗,两组均连续治疗 6 个月。评估两组临床疗效,采用蛋白免疫印迹法检测 PBMCs 的 MVP、P-gp 蛋白相对表达量,采用韦氏儿童智力量表评分评估认知功能,并进行比较。**结果** 治疗 6 个月后,观察组总有效率为 90.63%,高于对照组的 75.00%,但差异无统计学意义($\chi^2 = 2.744, P = 0.098$)。两组 PBMCs 的 MVP、P-gp 蛋白相对表达水平较治疗前下调,且观察组均低于对照组($P < 0.05$)。两组智商(IQ)、操作智商(PIQ)、语言智商(VIQ)及全量表智商(FIQ)评分较治疗前均升高,且观察组均高于对照组($P < 0.05$)。两组用药期间均未出现严重不良反应。**结论** MVP、P-gp 可能参与癫痫的发生发展;左乙拉西坦可能通过下调患儿外周血 MVP、P-gp 表达,改善认知功能,发挥抗癫痫作用。但其联合奥卡西平能否提高抗癫痫疗效,尚待扩大样本量继续观察。

关键词: 癫痫; 儿童; 主穹窿蛋白; P-糖蛋白; 认知功能; 丙戊酸钠; 左乙拉西坦; 智商

中图分类号: R742.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)08-1059-05

Expressions of major vault protein and P-glycoprotein in peripheral blood mononuclear cells and effects of levetiracetam in treatment of children with epilepsy

LI Da-liang, JIANG De-qin, ZHOU Hong, CHEN Jian-rong, YAN Jia-hua

Department of Pediatrics, Zigong Fourth People's Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China

Abstract: Objective To investigate the expressions of major vault protein (MVP) and P-glycoprotein (P-gp) in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of children with epilepsy and compare the effects of levetiracetam and sodium valproate on the expressions of MVP and P-gp protein and cognitive function. **Methods** A total of 64 children with benign epilepsy treated in Zigong Fourth People's Hospital from January 2017 to December 2020 were randomly divided into observation group and control group ($n = 32$, each). Oxcarbazepine combined with sodium valproate was given in control group, and oxcarbazepine combined with levetiracetam was used in observation group. After continuous treatment for 6 months in both groups, the relative expression levels of MVP and P-gp protein were detected by Western blotting, and the cognitive function was evaluated by Wechsler intelligence scale for children (WISC). The clinical effects were compared and analyzed between two groups. **Results** After 6 months of treatment, there was no statistical difference in total effective rate between two groups, even though it was higher in observation group than that in control group (90.63% vs 75.00%, $\chi^2 = 2.744, P = 0.098$). Compared with those before treatment, the relative expression levels of MVP and P-gp protein in PBMCs decreased significantly after treatment in two groups, and they were lower in observation group than those in control group ($P < 0.05$). The scores of intelligence quotient (IQ), performance IQ

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.08.006

基金项目: 四川省卫计委科研课题重点研究项目 (17ZD041)

出版日期: 2022-08-20

(PIQ), verbal IQ (VIQ) and full-scale IQ (FIQ) increased significantly compared with those before treatment in two groups and were higher in observation group than those in control group ($P < 0.05$). There was no serious adverse reaction in both groups. **Conclusion** MVP and P-gp protein may be involved in the occurrence and development of epilepsy. Levetiracetam can improve cognitive function and play an anti-epileptic role by down-regulating the expressions of MVP and P-gp protein in PBMCs. However, whether the combination therapy of levetiracetam and oxcarbazepine can increase the antiepileptic effect remains to be observed by expanding the sample size.

Keywords: Epilepsy; Children; Major vault protein; P-glycoprotein; Cognitive function; Sodium valproate; Levetiracetam; Intelligence quotient

Fund program: Key Scientific Research Project of Sichuan Provincial Health Commission (17ZD041)

癫痫是由大脑神经元反复发作性异常放电引起的神经系统疾病,多见于儿童,具有明显的遗传倾向。癫痫患儿的脑功能、神经功能等多系统功能尚未发育完全,癫痫反复发作及抗癫痫药物 (antiepileptic drugs, AEDs) 均可对患儿身心健康、生长发育造成影响,故选择效果显著且毒副作用低的 AEDs 具有重要意义^[1]。丙戊酸钠是治疗良性癫痫极具代表性药物之一,是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitors, HDACI), 具有较好的抗惊厥作用^[2]。近年来,左乙拉西坦作为一种新型 AEDs, 其作用机制与传统药物完全不同, 药物口服后吸收迅速完全, 其独特的疗效和优势在癫痫治疗中的表现颇为突出^[3]。既往研究表明, 大部分癫痫经 AEDs 治疗后其癫痫发作可得到控制, 但约 20% 的患儿对 AEDs 耐药而治疗无效, 分析可能是由于脑内多药转运体表达增加导致 AEDs 在脑组织内的有效浓度降低而产生耐药^[4]。主穹窿蛋白 (MVP) 作为一种脑内胞质蛋白颗粒, 可通过调控细胞核与细胞质间的物质交换和囊泡运输参与耐药。孙明霞等^[5] 研究发现耐药性癫痫患者血管内皮细胞、神经元和脑组织中 MVP 表达上调。MDR1 编码蛋白 P-糖蛋白 (P-gp) 在血脑屏障中表达丰富, 可将进入脑实质的 AEDs 泵出, 降低进入癫痫灶内 AEDs 浓度而产生耐药^[6]。本研究通过检测癫痫患儿外周血 MVP、P-gp 蛋白表达情况, 并比较在奥卡西平基础上, 左乙拉西坦、丙戊酸钠对患儿外周血单个核细胞 (PBMCs) MVP、P-gp 蛋白表达和认知功能的影响, 旨在探讨左乙拉西坦可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2020 年 12 月自贡市第四人民医院收治的良性癫痫患儿 64 例, 纳入标准: (1) 符合《小儿内科学》^[7] 中相关诊断标准, 经临床表现及脑电图等检查确诊为良性癫痫; (2) 参与研究 1 个月前未服用 AEDs; (3) 单纯或复杂失神发

作。排除标准: (1) 合并心、肝、肾等脏器相关疾病; (2) 合并脑血管畸形或进行性神经系统疾病等; (3) 合并血液、免疫系统等全身性疾病; (4) 对吡咯烷酮衍生物过敏; (5) 药源性黄疸个人史或家族史。采用随机数字表法将患儿分为观察组 (32 例) 和对照组 (32 例)。对照组, 男 18 例, 女 14 例; 年龄 6~12 (9.51±1.06) 岁; 病程 1~12 (6.84±1.12) 个月; 体重 14~41 (25.94±1.71) kg。观察组, 男 16 例, 女 16 例; 年龄 6~13 (9.57±1.08) 岁; 病程 2~12 (6.62±1.10) 个月; 体重 15~41 (26.13±1.72) kg。两组一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究已通过医院医学伦理委员会审核 (编号: 2017LC018), 患者及家属均知情同意。

1.2 方法 两组均给予奥卡西平治疗。奥卡西平 (北京四环制药, 国药准字 H20051518, 规格: 0.3 g) 口服, 初始剂量 8~10 mg/(kg·d), 分 2 次服用; 依据病情控制情况调整剂量, 增加 5~10 mg/(kg·d), 直至增加至有效剂量, 最大剂量 50 mg/kg。在此基础上, 对照组给予丙戊酸钠治疗, 丙戊酸钠 (辽宁格林生物药业, 国药准字 H21021811, 规格: 0.1 g) 口服, 初始剂量 15 mg/kg, 可依据患儿需求情况每周调整 1 次剂量, 增加 5~10 mg/kg, 直至有效或患儿无法耐受为止, 连续治疗 6 个月。观察组给予左乙拉西坦治疗, 左乙拉西坦 (UCB Pharma S. A., 批准文号 H20160255, 规格: 1.0 g) 口服, 初始剂量 10 mg/kg, 2 次/d, 最大剂量 30 mg/kg, 2 次/d, 连续治疗 6 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评估 治疗 6 个月后评估两组临床疗效^[8]。控制: 癫痫不发作。显效: 癫痫发作频率减少 $\geq 75\%$ 。有效: 癫痫发作减少 50%~74%。无效: 癫痫发作减少 $< 50\%$ 或加重。总有效率 = 控制率 + 显效率 + 有效率。

1.3.2 PBMCs 的 MVP、P-gp 蛋白表达 分别于治疗前、治疗 6 个月后, 无菌条件下采集外周静脉血 3 ml,

置于EDTA抗凝管中,采用Ficoll密度梯度离心法分离PBMCs。按膜蛋白提取试剂盒说明提取PBMCs膜蛋白,采用蛋白免疫印迹法检测MVP、P-gp蛋白相对表达量。以 β -actin为内参,以目的蛋白电泳条带灰度值与内参蛋白电泳条带灰度值的比值表示MVP、P-gp蛋白相对表达量。

1.3.3 认知功能 分别于治疗前、治疗6个月后,采用儿童心理发育诊断量表评估智商(intelligence quotient, IQ)评分,采用韦氏儿童智力量表-中国修订(Wechsler Intelligence Scale for children-Chinese Revised, WISC-CR)^[9]评估操作智商(performance intelligence quotient, PIQ)、语言智商(verbal intelligence quotient, VIQ)及全量表智商(full intelligence quotient, FIQ)评分,评分越高认知功能水平越好。

1.3.4 不良反应 记录治疗期间出现的不良反应,包括嗜睡、乏力、腹泻、恶心呕吐等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 24.0软件进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间用独立样本 t 检验,组内用配对样本 t 检验;计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较 治疗6个月后,观察组总有效率为90.63%,高于对照组的75.00%,但差异无统计学意义($P=0.098$)。见表1。

2.2 PBMCs的MVP、P-gp蛋白相对表达量比较 治疗6个月后,两组PBMCs的MVP、P-gp蛋白相对表达量较治疗前均下调,且观察组均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。见表2。

2.3 认知功能评分比较 治疗6个月后,两组IQ、PIQ、VIQ、FIQ评分较治疗前均升高,且观察组均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。见表3。

2.4 不良反应 治疗期间,观察组出现嗜睡3例,乏力3例,腹泻2例,恶心2例;对照组出现嗜睡2例,乏力2例,腹泻3例,恶心1例。上述不良反应均在患儿耐受及可控范围内,未给予特殊处理。两组均未出现严重不良反应。

表1 两组疗效比较 ($n=32$,例)
Tab. 1 Comparison of the effects between two groups ($n=32$, case)

组别	控制	显效	有效	无效	总有效[例(%)]
观察组	18	8	3	3	29(90.63)
对照组	12	8	4	8	24(75.00)
χ^2 值					2.744
P 值					0.098

表2 两组PBMCs的MVP和P-gp蛋白相对表达量比较 ($n=32, \bar{x}\pm s$)

Tab. 2 Comparison of the relative expression of MVP and P-gp proteins in PBMCs between the two groups ($n=32, \bar{x}\pm s$)

组别	时间	MVP	P-gp
观察组	治疗前	0.21 \pm 0.01	0.53 \pm 0.03
对照组	治疗前	0.21 \pm 0.01	0.53 \pm 0.03
t 值		0.348	0.428
P 值		0.730	0.670
观察组	治疗后	0.18 \pm 0.01 ^a	0.39 \pm 0.05 ^a
对照组	治疗后	0.20 \pm 0.01 ^a	0.42 \pm 0.06 ^a
t 值		5.887	2.530
P 值		<0.001	0.015

注:与同组治疗前对比,^a $P<0.05$ 。

表3 两组认知功能评分比较 ($n=32$,分, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of the cognitive function scores between the two groups ($n=32$, point, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	IQ	PIQ	VIQ	FIQ
观察组	治疗前	58.33 \pm 4.71	91.13 \pm 3.28	96.46 \pm 2.28	92.87 \pm 2.45
对照组	治疗前	58.12 \pm 4.59	91.18 \pm 3.29	96.51 \pm 2.29	92.91 \pm 2.46
t 值		0.181	0.061	0.088	0.065
P 值		0.858	0.952	0.930	0.948
观察组	治疗后	79.85 \pm 6.24 ^a	97.96 \pm 2.87 ^a	104.87 \pm 3.47 ^a	99.89 \pm 3.42 ^a
对照组	治疗后	69.52 \pm 7.98 ^a	94.24 \pm 2.64 ^a	100.64 \pm 3.15 ^a	95.38 \pm 2.48 ^a
t 值		5.769	2.481	5.106	6.039
P 值		<0.001	0.016	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前对比,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

目前,癫痫的发病机制尚未完全明确,多认为与遗传、氧化应激损伤、神经递质失衡及神经胶质细胞增生等多种因素相关^[10]。癫痫患儿由于癫痫反复发作,脑功能受损,中枢神经系统神经元发生结构性改变,导致认知功能损害,记忆力、注意力等多方面功能障碍^[11-12]。丙戊酸钠是常用抗良性癫痫的药物,通过提高抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(γ -GABA)的合成分泌,大幅度减弱神经元传导的兴奋性,进而控制癫痫发作^[13]。并且丙戊酸钠作为HDACI,还可有效抑制中枢神经损伤后的细胞凋亡及炎症反应,减轻氧化应激损伤,保护血脑屏障的完整性,发挥神经保护作用^[14]。但有研究指出,良性癫痫患儿长时间服用丙戊酸钠后存在学习能力和注意力降低及反迟钝等情况^[15]。

左乙拉西坦具有独特的作用机制,且起效迅速,表现出良好的抗癫痫疗效和耐受性、安全性^[16]。中枢神经突触囊泡蛋白2A可对突触囊泡的胞外分泌功能和突触前神经递质分泌起到调节作用,刺激神经递质的正常释放^[17]。而左乙拉西坦能够与其相互结合,选择性抑制癫痫发作及癫痫样突发放电的超同步性,减少癫痫的发作次数,尽可能避免脑功能受损,进

而改善认知功能^[18]。同时,左乙拉西坦可选择性抑制海马、CA1 区域锥体细胞 N 型高电的钙离子通道,解除负性变构抑制剂对甘氨酸能和 γ -GABA 能神经元的抑制,阻断大脑皮质 γ -GABA 受体下调,加强 γ -GABA 抑制神经元回路作用,进一步抑制癫痫发作^[19]。可见,丙戊酸钠与左乙拉西坦在良性癫痫中均有积极的应用价值,但在治疗时应优先选择何种药物并未被详细报道,相关的研究结果也不统一。有研究表明在儿童癫痫患者中,有 20% 的患儿对 AEDs 反应较差,癫痫发作难以控制^[20]。目前,多药耐药转运体蛋白过度表达和脑内药物靶点与癫痫耐药关系是研究热点。

MVP 主要分布于细胞浆内,形成囊泡状结构,能与进入胞质中的 AEDs 形成囊泡,并通过胞吐作用排出细胞,从而降低靶点 AEDs 有效浓度而产生耐药^[21]。MVP 还可能通过改变 AEDs 在细胞内的分布,在胞内隔离药物,导致药物与细胞内作用靶点隔离而产生耐药。张丽霞等^[22]研究表明左乙拉西坦可通过下调 MVP 蛋白表达而改善癫痫患者的认知功能障碍。P-gp 作为能量依赖泵,可通过水解 ATP 提供的能量将 AEDs 泵入血液,致使癫痫灶内 AEDs 浓度降低,进而影响 AEDs 对神经细胞痫性放电的抑制作用^[23]。因此,P-gp 表达升高和活性增强可使 AEDs 进入癫痫灶受到抑制,是导致耐药的重要原因之一。张林等^[24]研究表明左乙拉西坦可通过下调外周血 P-gp 蛋白表达进而控制癫痫发作。本研究发现,癫痫患儿外周血 MVP、P-gp 蛋白表达升高,提示 MVP、P-gp 蛋白可能参与癫痫的发生发展。观察组治疗 6 个月后 PBMCs 的 MVP、P-gp 蛋白相对表达量均低于对照组,提示左乙拉西坦可通过下调外周血 MVP、P-gp 蛋白表达水平,减少细胞内药物泵出,提高脑组织中药物浓度,起到抗癫痫作用。本研究还发现,观察组治疗 6 个月后的 IQ、PIQ、VIQ、FIQ 评分均高于对照组,且用药期间未出现严重不良反应。提示左乙拉西坦可有效改善癫痫患儿认知功能,且安全性较高,更有利于病情控制。观察组总有效率(90.63%)较对照组(75.00%)有提高趋势,但差异无统计学意义,不排除样本量较小的局限,有待扩大样本量进一步观察。

综上所述,MVP、P-gp 蛋白可能参与癫痫的发生发展,左乙拉西坦可通过下调患儿外周血 MVP、P-gp 蛋白表达,改善认知功能,发挥抗癫痫作用,这也可能是其控制癫痫发作和发挥神经保护作用的机制。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 王卫星,付淑芳,陈凤仪,等.不同类型抗癫痫药物对伴中央颞区棘波儿童良性癫痫注意网络损害及脑电图痫样放电的影响[J]. 疑难病杂志,2019,18(9):904-909.
Wang WX, Fu SF, Chen FY, et al. Effects of different types of anti-epileptic drugs on attention network impairment and epileptiform discharge of electroencephalogram in children with benign epilepsy accompanied by central temporal spikes[J]. Chin J Difficult Complicat Cases, 2019, 18(9): 904-909.
- [2] Elkjær LS, Bech BH, Sun YL, et al. Association between prenatal valproate exposure and performance on standardized language and mathematics tests in school-aged children[J]. JAMA Neurol, 2018, 75(6): 663-671.
- [3] 师媛,屈文英,薛涛,等.左乙拉西坦与卡马西平对新诊断癫痫患者认知功能及复发影响的对比研究[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(10):1227-1229.
Shi Y, Qu WY, Xue T, et al. Comparative study of effect of levetiracetam and carbamazepine on cognitive function and recurrence in patients newly diagnosed with epilepsy[J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2019, 19(10): 1227-1229.
- [4] Banerjee Dixit A, Sharma D, Srivastava A, et al. Upregulation of breast cancer resistance protein and major vault protein in drug resistant epilepsy[J]. Seizure, 2017, 47: 9-12.
- [5] 孙明霞,华颖,殷飞,等.左乙拉西坦对难治性癫痫患者外周血淋巴细胞主穹窿蛋白表达的影响[J].神经解剖学杂志,2015,31(1):109-113.
Sun MX, Hua Y, Yin F, et al. Effect of ievetiracetam on major vault protein expression in peripheral blood of patients with refractory epilepsy[J]. Chin J Neuroanat, 2015, 31(1): 109-113.
- [6] 于忠娟,柴峰,时宝林,等.缬草酸对癫痫小鼠神经元保护及 P-糖蛋白表达的影响[J].中国比较医学杂志,2020,30(11):34-39.
Yu ZJ, Chai F, Shi BL, et al. Effect of valeric acid on neuronal protection and P-glycoprotein expression in epileptic mice[J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(11): 34-39.
- [7] 黄绍良,陈述枚,何政贤.小儿内科学[M].北京:人民卫生出版社,2004:790-801.
Huang SL, Chen SM, He ZX. Pediatric internal medicine[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004: 790-801.
- [8] 中国抗癫痫协会.临床诊疗指南癫痫病分册[M].北京:人民卫生出版社,2015:7.
China Anti Epilepsy Association. Clinical diagnosis and treatment guidelines epilepsy volume [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 7.
- [9] 张厚燊.韦氏儿童智力量表第四版(WISC-IV)中文版的修订[J].心理科学,2009,32(5):1177-1179.
Zhang HC. The revision of WISC-IV Chinese version[J]. Psychol Sci, 2009, 32(5): 1177-1179.
- [10] Zhao XH, Wang AQ, Wang SJ, et al. Atypical features of benign rolandic epilepsy in Chinese children: retrospective study[J]. Pediatr Int, 2017, 59(7): 793-797.

- [11] Li R, Liao W, Yu YY, et al. Differential patterns of dynamic functional connectivity variability of striato-cortical circuitry in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes [J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(3): 1207-1217.
- [12] 张静, 王玉珍, 李树华, 等. 癫痫患儿共患认知障碍的临床特征分析[J]. *中国临床研究*, 2021, 34(10): 1380-1383.
Zhang J, Wang YZ, Li SH, et al. Clinical characteristics of comorbid cognitive impairment in children with epilepsy[J]. *Chin J Clin Res*, 2021, 34(10): 1380-1383.
- [13] 金超, 郝立成, 陈娜, 等. 丙戊酸钠单药治疗学龄期癫痫患儿的疗效及对认知功能的影响[J]. *儿科学杂志*, 2019, 25(7): 23-27.
Jin C, Hao LC, Chen N, et al. Efficacy of sodium valproate monotherapy in the treatment of school-age children with epilepsy and its effects on cognitive function[J]. *J Pediatr Pharm*, 2019, 25(7): 23-27.
- [14] 黎洵, 廖海兵, 刘首峰, 等. 依达拉奉联合丙戊酸钠治疗卒中后癫痫的效果[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(2): 69-72.
Li X, Liao HB, Liu SF, et al. Effectiveness of Edaravone combined with Sodium Valproate in the treatment of post-stroke epilepsy[J]. *China Med Her*, 2020, 17(2): 69-72.
- [15] 席绪明, 仰炯, 宋春梅, 等. 丙戊酸钠缓释片对癫痫患者谷氨酸和 γ -氨基丁酸及认知功能的影响[J]. *西北药学杂志*, 2019, 34(2): 231-233.
Xi XM, Yang J, Song CM, et al. Effect of Sodium Valproate Sustained Release Tablets on plasma glutamic acid, γ -aminobutyric acid and cognitive function in epileptic patients[J]. *Northwest Pharm J*, 2019, 34(2): 231-233.
- [16] Muramatsu K, Sawaura N, Ogata T, et al. Efficacy and tolerability of levetiracetam for pediatric refractory epilepsy [J]. *Brain Dev*, 2017, 39(3): 231-235.
- [17] 肖秀珍, 欧阳远寒, 宋治, 等. 癫痫发病中突触机制的研究进展[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(1): 90-94.
Xiao XZ, Ouyang YH, Song Z, et al. Progress in synaptic mechanism in epileptogenesis[J]. *J Central South Univ Med Sci*, 2018, 43(1): 90-94.
- [18] Bansal R, Suri V, Chopra S, et al. Levetiracetam use during pregnancy in women with epilepsy: preliminary observations from a tertiary care center in Northern India[J]. *Indian J Pharmacol*, 2018, 50(1): 39-43.
- [19] 董健, 宫蕾, 卢云宏, 等. 左乙拉西坦对原发性癫痫患儿免疫功能及认知功能的影响[J]. *中国临床研究*, 2018, 31(7): 889-892.
Dong J, Gong L, Lu YH, et al. Effect of levetiracetam on immune function and cognitive function in children with primary epilepsy[J]. *Chin J Clin Res*, 2018, 31(7): 889-892.
- [20] 张晓青, 刘欣月, 钟珊. 难治性癫痫患儿应用左乙拉西坦添加治疗对外周血多药耐药相关蛋白表达的影响[J]. *医药论坛杂志*, 2020, 41(12): 57-61.
Zhang XQ, Liu XY, Zhong S. Effect of levetiracetam on expression of multidrug resistance related protein in children with intractable epilepsy[J]. *J Med Forum*, 2020, 41(12): 57-61.
- [21] 宋婷婷, 李丹, 黄绍平, 等. 环氧合酶-2 选择性抑制剂塞来昔布对癫痫持续状态大鼠脑内主穹隆蛋白表达的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(5): 440-445.
Song TT, Li D, Huang SP, et al. Effects of cyclooxygenase-2 selective inhibitor celecoxib on the expression of major vault protein in rats with status epilepticus[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2016, 18(5): 440-445.
- [22] 张丽霞, 王一晶. 左乙拉西坦对癫痫患者主穹隆蛋白水平及认知功能的影响[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2019, 26(1): 40-43.
Zhang LX, Wang YJ. Effect of levetiracetam on major vault protein level and neuro-cognitive function in epileptic patients[J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2019, 26(1): 40-43.
- [23] 袁斯远, 王潇慧, 孙江燕, 等. 耐药性癫痫与 P 糖蛋白的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(22): 3531-3534.
Yuan SY, Wang XH, Sun JY, et al. Research progress of drug-resistant epilepsy and P-glycoprotein [J]. *Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis*, 2019, 17(22): 3531-3534.
- [24] 张林, 孙明霞, 马静波, 等. 左乙拉西坦对难治性癫痫患儿外周血单个核细胞 MDR1 mRNA 和 P-gp 表达的影响[J]. *山东医药*, 2019, 59(10): 34-37.
Zhang L, Sun MX, Ma JB, et al. Effect of levetiracetam on expression of MDR1 mRNA and P-gp in peripheral blood of children with refractory epilepsy[J]. *Shandong Med J*, 2019, 59(10): 34-37.

收稿日期:2021-11-18 修回日期:2022-02-08 编辑:石嘉莹