

# 左乙拉西坦在癫痫治疗中的应用进展

王学禹, 李明霞

(山东大学附属省立医院, 山东济南 250021)

[关键词] 左乙拉西坦; 癫痫

[中图分类号] R742.1 [文献标识码] A [文章编号] 1002-266X(2008)11-0110-02

左乙拉西坦(levetiracetam)是比利时UCB公司研发的具有全新抗癫痫机制的抗癫痫药物。与其他抗癫痫药物相比,具有独特的抗癫痫机制、较好的药代动力学特点且高效、安全。现将左乙拉西坦在癫痫治疗中的应用进展作一综述。

## 1 左乙拉西坦的抗癫痫作用机制

左乙拉西坦为一种乙酰胺吡咯烷类化合物,分子式为 $C_8H_{14}N_2O_2$ 。其抗癫痫机制可能为:①与脑内突触囊泡蛋白SV2A结合。实验表明脑膜及缺乏SV2A的纯化小鼠突触囊泡不与氘标记的左乙拉西坦衍生物结合,表明SV2A为左乙拉西坦结合的必须条件。左乙拉西坦与SV2A在脑内有很高的亲和性(但与SV2B、SV2C的作用反之),且与抑制痫性放电密切相关。②抑制海马CA1区锥体神经元高电压激活的N-型钙通道。③通过解除负性变构剂( $\beta$ -carbolines和锌)对GABA能和甘氨酸能神经元的抑制,间接增强中枢抑制作用。④阻断大脑皮层GABA受体下调,并将下调的受体滞留于海马而增强GABA对神经元回路的抑制作用。动物实验研究表明左乙拉西坦不仅能控制杏仁核点燃大鼠惊厥发作,还可显著持久地缩短点燃后放电时间。最新研究表明,左乙拉西坦还可在突触前阻断神经递质释放,但确切机制不明,可能是通过与选择性表达于神经末梢突触前膜的某种蛋白结合而发挥作用。另外,左乙拉西坦可通过减少红藻氨酸盐- $\alpha$ -氨基羧基甲基恶唑丙酸(AMPA)诱导的电流及降低微兴奋性突触后电流(mEPSCs)的幅度及频次调节大脑皮层的AMPA受体,这可能是七抗癫痫作用的另一机制<sup>[1]</sup>。

左乙拉西坦能否起神经保护作用方面,报道不一。Klitgaard等报道,在急性最大电休克癫痫模型和戊四唑诱导的急性癫痫模型中,左乙拉西坦几乎不发挥抗惊厥作用;但在毛果芸香碱(pilocarpine)和红藻氨酸药物诱发的颞叶癫痫中能够减少海马神经元死亡,显示出神经保护作用,且在大剂量时对动物行为影响极小,说明其特殊的抗癫痫机制和安全性。Brandt等<sup>[2]</sup>研究表明,在自发性再发(SRS)大鼠癫痫模型,对基底节行持续电刺激诱发癫痫持续状态后大鼠的海马损伤和行为改变,左乙拉西坦无抗癫痫或神经保护作用,说明其不能防止或减少脑损伤后病变的远期进展。Gibbs通过动物实验证明,左乙拉西坦对长时间(>5h)癫痫持续状态造成的线粒体损伤无直接保护作用,但可减少发作强度而

保护线粒体功能。此外, Kim等报道,抗癫痫药物可引起未成熟大脑神经细胞凋亡,尤其在联合用药时。左乙拉西坦,卡马西平、托吡酯三种药物单药治疗时未出现脑神经细胞凋亡,但后两者在与苯妥英钠联用时可加重苯妥英钠导致的神经细胞凋亡,左乙拉西坦与卡马西平联用时不加重神经细胞凋亡。表明左乙拉西坦可能是通过减少发作对神经元的损伤而对神经细胞起保护作用,但其对严重脑损伤有无保护作用尚需进一步研究。

## 2 左乙拉西坦在癫痫治疗中的应用

2.1 癫痫部分性发作 2000年全球范围内开展了3个大规模多中心、随机、双盲、安慰剂对照左乙拉西坦疗效及安全性研究。参加研究的904例患者年龄14~70岁,均为难治性部分性癫痫发作,包括简单部分性、复杂部分性、继发或不继发性全身性发作,结果显示左乙拉西坦对癫痫部分性发作具有良好的有效性和安全性<sup>[3]</sup>。Ben-Menachem等在欧洲对癫痫部分性发作患者进行左乙拉西坦3000mg/d添加治疗,有效率为42.1%,明显高于安慰剂组的16.7%;转换单药治疗的结果较基线期相比癫痫发作中位数减少73.8%,有效率为59.2%。Cereghino等对美国294例患者的研究显示,左乙拉西坦1000mg/d和3000mg/d组有效率分别为33.0%和39.8%,安慰剂组为10.8%( $P < 0.001$ );左乙拉西坦组11例发作停止,安慰剂组无发作停止病例。其采用左乙拉西坦治疗1422例难治性儿童癫痫,平均治疗期399d,治疗6个月后有效率为36.1%。其中左乙拉西坦与一种其他抗癫痫药联合治疗者中19.8%的发作停止,5%在试验结束时单药治疗无发作。

2.2 癫痫全身性发作 Grosso等对110名儿童进行的多中心、前瞻性研究结果显示,左乙拉西坦亦可使全身性发作频率减少。经过7个月观察,39%有效,9%发作停止,但部分性癫痫的有效率(58%)高于全身性发作(37%)。有学者<sup>[4]</sup>对特发性全身性癫痫进行的多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究结果显示,每星期左乙拉西坦组发作减少72.2%、对照组减少45.2%( $P < 0.001$ ),强直阵挛发作控制比率分别为34.2%、10.7%( $P < 0.001$ ),所有发作形式减少总比例分别为24.1%、8.3%( $P < 0.005$ )。认为左乙拉西坦是一种安全而且有效的添加治疗,对难控制的全身强直阵挛

有效。Sharpe 报道左乙拉西坦单药治疗 30 例青少年肌阵挛癫痫, 24 例发作停止, 2 例发作明显减少, 认为对青少年肌阵挛癫痫左乙拉西坦可作为一线药物。左乙拉西坦对失神发作、新生儿癫痫亦有明显疗效。

2.3 继发性癫痫或癫痫伴有脑内病变 左乙拉西坦对有机酸尿症的难治性癫痫、合并蛛网膜囊肿的复杂部分性癫痫、脑瘫合并癫痫持续状态、急性脑损伤继发癫痫或预防惊厥发作、脑转移瘤继发癫痫、结节硬化症合并癫痫等均有效。

2.4 癫痫持续状态 左乙拉西坦的静脉制剂可用于非惊厥性癫痫持续状态的治疗, 有望替代苯二氮草类或对其耐药者。

2.5 其他适应证 有文献报道<sup>[5,6]</sup>, 应用左乙拉西坦治疗原发性震颤、儿童抽动症等锥体外系疾病, 但观点不一。左乙拉西坦对双相情感障碍和神经痛治疗和偏头痛的预防等有一定作用。

### 3 左乙拉西坦的安全性及耐受性

左乙拉西坦安全性高, 耐受性好, 不良反应少见。常见的为中枢神经系统反应, 如疲乏、头昏、嗜睡、头痛, 儿童可有兴奋、易激惹等表现, 缓慢加量可能避免。Cereghino 等研究结果显示不良反应发生率为 10%, 多为轻中度(疲乏、嗜睡、头痛、头昏、流感样症状等), 新生儿、婴幼儿及老年人亦可耐受。嗜睡为最常见的不良反应, 可能机制为左乙拉西坦可减少日间活动和提高神经动作电位, 但对夜间睡眠的总时间和睡眠质量无明显影响。有报道认为左乙拉西坦可导致情绪障碍, 甚至自杀倾向。关于左乙拉西坦是否对认知、学习有

影响, 目前观点不一。总之, 左乙拉西坦作为一种全新抗癫痫药物, 具有良好的线性药代动力学, 以原型肾脏自排出, 无肝脏毒性, 药物间相互作用少, 有效率高, 耐受性强, 无严重不良反应, 有望在全面性和部分癫痫中得到广泛应用。

### 【参考文献】

- [1] Carunchio I, Pieri M, Ciotti MT, et al. Modulation of AMPA receptors in cultured cortical neurons induced by the antiepileptic drug levetiracetam [J]. *Epilepsia*, 2007, 48(4): 654-662.
- [2] Brandt C, Glien M, Gastens AM, et al. Prophylactic treatment with levetiracetam after status epilepticus: Lack of effect on epileptogenesis, neuronal damage, and behavioral alterations in rats [J]. *Neuropharmacology*, 2007, 53(2): 207-221.
- [3] Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures [J]. *Epilepsia*, 2000, 41(9): 1179-1186.
- [4] Striano P, Goppola A, Pezzella M, et al. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy [J]. *Neurology*, 2007, 69(3): 250-254.
- [5] Mula M, Sander JW. Suicidal ideation in epilepsy and levetiracetam therapy [J]. *Epilepsy Behav*, 2007, 11(1): 130-132.
- [6] Ondo WC, Jimenez JE, Vuong KD, et al. An open-label pilot study of levetiracetam for essential tremor [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2004, 27(6): 274-277.

(收稿日期: 2008-02-17)

## · 经验交流 ·

# 腺苷脱氨酶水平检测在结核性胸腹腔积液诊断中的作用

闫 蓓, 白秀燕, 王春梅

(山东省警官总医院, 山东济南 250002)

2004~2006 年, 我们检测了 30 例胸腹腔积液患者积液中腺苷脱氨酶(ADA)水平, 旨在探讨其在判断积液性质中的价值。

资料与方法: 胸腹腔积液患者 30 例, 男 27 例, 女 3 例; 年龄 17~62 岁, 平均 31.1 岁; 均为羁押人员。其中结核患者 20 例, 非结核患者 10 例(肺癌 6 例, 肝硬化、风湿性心脏病、扩张型心肌病、淋巴瘤各 1 例), 均经影像学、病理检查证实诊断。抽取积液后检测 ADA, 严格按试剂盒说明书操作。采用 SPSS11.0 软件行统计学处理。所测数据行 *t* 检验, 检验水准  $\alpha=0.05$ 。

结果: 结核患者积液中 ADA 水平为  $(44.02 \pm 18.048)$  U/L, 非结核患者为  $(7.8 \pm 5.1)$  U/L, 两者比较,  $P < 0.01$ 。

讨论: 胸腹腔积液的病因诊断对治疗起决定作用。ADA 是一种与机体细胞免疫活性有重要关系的核酸代谢酶类, 广泛存在于人体各组织中, 以胸腺、脾和其他淋巴组织中含量最高, 各种细胞内 ADA 水平各不相同, 淋巴细胞 ADA 活性较红细胞高 10 倍以上。结核菌感染后细胞免疫受刺激, 淋巴细胞明显增多, 故 ADA 水平明显升高。国内外研究表明, ADA 对诊断结核性渗出液的特异性和敏感性明显优于活检和细菌学等方法。结核性胸腹腔积液 ADA 水平显著增高, 癌性胸腹腔积液无显著增高。本观察与之相符。监狱是结核病的高发区, 检测胸腹腔积液 ADA 水平对诊断结核性胸腹膜炎简单方便、敏感性及特异性较高, 值得临床借鉴。

(收稿日期: 2008-01-07)