

左乙拉西坦联合托吡酯对难治性 癫痫患儿的免疫功能以及认知功能的影响

高玉娟¹, 潘鹏克¹, 韦瑞含², 韦晓阳¹

(广西壮族自治区河池市人民医院, 1. 神经内科; 2. 儿内科, 广西 河池, 547000)

摘要: 目的 探讨左乙拉西坦联合托吡酯对难治性癫痫患儿免疫功能以及认知功能的影响。方法 选取 54 例难治性癫痫患儿, 随机分成对照组与联合组。均予原抗癫痫药物治疗方案, 并积极预防并发症。对照组再予左乙拉西坦治疗, 联合组在上述基础上再予托吡酯治疗, 均治疗 3 个月。检测外周血 T 细胞亚群及免疫球蛋白水平。行脑电图分析, 并评定认知功能, 比较治疗效果。结果 与治疗前比较, 2 组患儿 CD_3^+ 、 CD_4^+ 及 CD_4^+/CD_8^+ 显著升高 ($P < 0.05$), CD_8^+ 显著降低 ($P < 0.05$), 血清 IgA、IgG 显著升高 ($P < 0.05$), IgM 无显著变化 ($P > 0.05$), δ 、 α 、 β 频段相对功率无显著变化 ($P > 0.05$), θ 频段相对功率显著降低 ($P < 0.05$), 视空间与执行能力、注意与集中、记忆力、计算与定向力及总分显著升高 ($P < 0.05$), 命名、语言、抽象思维评分无显著变化 ($P > 0.05$)。与对照组比较, 联合组患儿 CD_3^+ 、 CD_4^+ 及 CD_4^+/CD_8^+ 较高 ($P < 0.05$), CD_8^+ 较低 ($P < 0.05$), IgA、IgG 较高 ($P < 0.05$), θ 频段相对功率降低 ($P < 0.05$), 视空间与执行能力、注意与集中、记忆力、计算与定向力及总分较高 ($P < 0.05$), 总有效率较高 ($P < 0.05$)。结论 左乙拉西坦联合托吡酯对少儿难治性癫痫疗效确切, 可有效提高患儿免疫功能及认知功能。

关键词: 难治性癫痫; 左乙拉西坦; 托吡酯; 免疫功能; 认知功能

中图分类号: R 742.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2017)09-073-05 DOI: 10.7619/jcmp.201709019

Effects of levetiracetam combined with topiramate on immune function and cognitive function in children with refractory epilepsy

GAO Yujuan¹, PAN Pengke¹, WEI Ruihan², WEI Xiaoyang¹

(1. Department of Neurology; 2. Department of Pediatric Medicine, Hechi
People's Hospital, Hechi, Guangxi, 547000)

ABSTRACT: Objective To investigate the effects of levetiracetam combined with topiramate on immune function and cognitive function in children with intractable epilepsy. **Methods** A total of 54 hospitalized children with intractable epilepsy were randomly divided into control group and combination group. All the children were treated with antiepileptic drugs, and the complications were prevented. The control group was treated with levetiracetam and the combination group was treated with topiramate. All the children were treated for 3 months. The levels of peripheral blood T lymphocyte subsets and immunoglobulin levels were detected by EEG analysis, and the cognitive function was evaluated. **Results** Compared with before treatment, levels of CD_3^+ , CD_4^+ and CD_4^+/CD_8^+ increased significantly in both groups ($P < 0.05$), CD_8^+ decreased significantly ($P < 0.05$), and levels of serum IgA and IgG increased significantly ($P < 0.05$). There were no significant changes in IgM and relative power of δ , α and β bands ($P < 0.05$), and the relative power of the θ band decreased ($P < 0.05$). Visual space and executive ability, attention and concentration, memory, calculation and orientation, and total scores increased significant ($P < 0.05$), and scores of naming, language, abstract thinking did not change ($P < 0.05$). Compared with the control group, levels of CD_3^+ , CD_4^+ and CD_4^+/CD_8^+ in the combined group were significantly higher ($P < 0.05$), CD_8^+ was significantly lower ($P < 0.05$), levels of IgA, IgG were significantly higher ($P < 0.05$), relative

power reduction of the θ band were significantly lower ($P < 0.05$), and visual space and executive ability, attention and concentration, memory, calculation and orientation and total score were significantly higher ($P < 0.05$), and the total effective rate was significantly higher ($P < 0.05$). **Conclusion** Levetiracetam combined with topiramate is effective in the treatment of intractable epilepsy in children, which can effectively improve the immune function and cognitive function.

KEY WORDS: intractable epilepsy; levetiracetam; topiramate; immune function; cognitive function

癫痫是神经元异常放电造成短暂性大脑功能失常的疾病^[1],也是神经系统常见慢性综合征。难治性癫痫则是经系统正规药物治疗,发作仍未能控制的癫痫,其中小儿难治性癫痫(IE)占癫痫20%~30%^[2],其发作频繁,药物控制不理想,可造成小儿发育迟缓、智力低下及神经衰退^[3],患儿病死率较普通人群高^[4]。小儿处于生长发育关键阶段,加上难治性癫痫发病机制较复杂,极大地影响了患儿生活、生长发育。目前,IE往往需要2种、3种甚至4种以上的药物治疗,故IE药物治疗关键在于如何合理联合用药^[5]。研究^[6]表明,左乙拉西坦联合托吡酯治疗小儿难治性癫痫效果较好。本文探讨左乙拉西坦联合托吡酯治疗IE的作用机制,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2013年10月—2016年1月在本院神经内科及儿内科住院收治的54例难治性癫痫患儿,随机分成对照组和联合组各27例。对照组男14例,女13例,年龄4~11岁,平均(8.12±1.03)岁;病程1~4年,平均(2.34±0.28)年;发作类型:强直-阵挛性发作14例,局限性运动性发作5例,失神发作4例,复杂部位性发作4例。联合组男12例,女15例,年龄4~12岁,平均(8.36±1.12)岁;病程1~5年,平均(2.51±0.32)年;发作类型:强直-阵挛性发作12例,局限性运动性发作4例,失神发作6例,复杂部位性发作5例。2组患儿临床资料比较无显著差异($P > 0.05$),有可比性。诊断标准:儿童难治性癫痫诊断标准参照目前国内普遍承认的诊断标准^[7],即已正确诊断的癫痫患儿,应用正规AEDs(2种以上)合理治疗6个月至1年,发作仍未能减少50%者。纳入标准:①均符合临床儿童难治性癫痫诊断标准;②年龄4~12周岁;③经头颅CT或MRI检查证实无肿瘤及其他神经变性疾病;④近1个月

内未服用其他治疗癫痫药物;⑤本院医学伦理会批准,患儿监护人签署知情同意。排除标准:①伴严重心、肝、肾等重要器官功能障碍或先天性、遗传性疾病者;②伴免疫缺陷、哮喘、肾病综合征等影响免疫系统疾病,或近期感染或免疫药物服用史;③颅内占位或脑血管病等其他疾病导致发作;④存在左乙拉西坦及托吡酯用药禁忌证;⑤患儿依从性差,不能配合研究,影响结果判定。

1.2 治疗方法

入院后完善相关检查,二级护理,避免情绪波动,注意休息,积极预防治疗期间其他并发症的发生。均予原抗癫痫药物治疗方案,体质量明显改变或药物浓度变化较大者,适当调整原有药物剂量。对照组予左乙拉西坦(开浦兰,UCB Pharma S.A.,批号:0000059923,规格500 mg/片),起始剂量以10 mg/(kg·d),分2次口服,以同等剂量每1~2周增加1次,增至不发作或终剂量60 mg/(kg·d)。联合组在上述基础上再予托吡酯(妥泰,西安杨森制药有限公司,批号:99BQ065,规格25 mg/片),起始剂量0.50~1.00 mg/(kg·d),每周增加0.50~1.00 mg/(kg·d),若递增过程中疗效明显则停止,并以此剂量为维持剂量,目标剂量4.00~9.00 mg/(kg·d),以期最小剂量达到最佳效果,达到个体化用药。均连服3个月。

1.3 观察指标

①外周T细胞亚群:应用Beckman CytoFLEX FCM 贝克曼流式细胞仪检测患儿外周血T淋巴细胞亚群:CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺。②血清免疫球蛋白:应用免疫比浊法检测血清免疫球蛋白:免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM),试剂盒均购自上海钰博生物科技有限公司。③脑电图(EEG):应用Nicoletone 脑电图仪,按照国际10/20系统安置圆盘电极,滤波30 Hz,时间常数0.3 s,灵敏度10 uV/mm。在患儿安静、清醒、闭目、卧位情况下

描记 20 min, 记录 δ (0.8 ~ 3.8 Hz)、 θ (4.0 ~ 7.8 Hz)、 α (8 ~ 12.8 Hz)、 β (13 ~ 30 Hz) 4 个频段相对功率, 并计算 20 min 内癫痫放电次数。④ 认知功能: 根据蒙特利尔认知评估量表 (Mo-CA)^[8] 评定认知功能, 包含视空间与执行能力、注意与集中、命名、语言、抽象思维、记忆力、计算与定向力等多方面, 总分 30 分。校正: 受教育年限 ≤ 12 年, 则增加 1 分。总分 < 26 分则存在认知功能障碍。⑤ 疗效评价标准: 临床疗效评价标准参照《中国癫痫临床诊疗指南》^[9]。临床控制: 癫痫完全控制, 未见任何形式发作; 显效: 癫痫发作频率减少 $\geq 75\%$; 有效: 癫痫发作频率减少 $\geq 50\% \sim < 75\%$; 无效, 癫痫发作频率减少 $< 50\%$, 或增加 $< 25\%$; 加重: 癫痫发作频率增加 $\geq 25\%$ 。总有效率 = (临床控制例数 + 显效例数 + 有效例

数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 17.0 软包进行数据分析, 计量资料以均数 \pm 标准差表示, 组间比较采用 t 检验, 等级资料以 $[n(\%)]$ 表示, 采用秩和检验, 均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外周 T 细胞亚群

与治疗前比较, 2 组患儿外周血 CD_3^+ 、 CD_4^+ 及 CD_4^+/CD_8^+ 水平均显著升高 ($P < 0.05$), CD_8^+ 水平显著降低 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 联合组患儿 CD_3^+ 、 CD_4^+ 及 CD_4^+/CD_8^+ 水平均显著较高 ($P < 0.05$), CD_8^+ 水平显著较低 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组患儿外周 T 细胞亚群比较

组别	例数	时间	CD_3^+	CD_4^+	CD_8^+	CD_4^+/CD_8^+
对照组	27	治疗前	48.49 \pm 6.69	31.27 \pm 4.34	37.41 \pm 5.22	0.97 \pm 0.11
		治疗后	56.32 \pm 7.78*	39.68 \pm 5.52*	30.13 \pm 4.14*	1.19 \pm 0.16*
联合组	27	治疗前	48.52 \pm 6.74	31.30 \pm 4.40	37.44 \pm 5.30	0.96 \pm 0.12
		治疗后	77.19 \pm 10.72**	53.58 \pm 7.37**	24.28 \pm 3.31**	1.77 \pm 0.24**

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.2 免疫球蛋白

与治疗前比较, 2 组患儿血清 IgA、IgG 水平均显著升高 ($P < 0.05$), IgM 水平无显著变化 ($P > 0.05$); 与对照组比较, 联合组患儿 IgA、IgG 水平均显著较高 ($P < 0.05$), IgM 水平无显著差异 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 2 组患儿血清免疫球蛋白比较

组别	例数	时间	IgA	IgG	IgM
对照组	27	治疗前	0.54 \pm 0.06	5.51 \pm 0.74	1.02 \pm 0.12
		治疗后	0.79 \pm 0.11*	6.34 \pm 0.87*	1.05 \pm 0.14
治疗组	27	治疗前	0.55 \pm 0.07	5.50 \pm 0.77	1.01 \pm 0.13
		治疗后	1.07 \pm 0.13**	8.71 \pm 1.21**	1.07 \pm 0.14

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 EEG 各频段

与治疗前比较, 2 组患儿 δ 、 α 、 β 频段相对功率均无显著变化 ($P > 0.05$), θ 频段相对功率显著降低 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 联合组患儿

δ 、 α 、 β 频段相对功率均无显著差异 ($P > 0.05$), θ 频段相对功率显著较低 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 认知功能

与治疗前比较, 2 组患儿视空间与执行能力、注意与集中、记忆力、计算与定向力及总分均显著升高 ($P < 0.05$), 命名、语言、抽象思维评分无显著变化 ($P > 0.05$); 与对照组比较, 联合组患儿视空间与执行能力、注意与集中、记忆力、计算与定向力及总分均显著较高 ($P < 0.05$), 命名、语言、抽象思维评分无显著差异 ($P > 0.05$), 见表 4。

2.5 临床疗效

经 3 个月治疗后, 对照组总有效率为 77.78% (21/27), 低于联合组总有效率 88.89% (24/27), 差异有统计学意义 ($Z = -2.019, P = 0.043$), 见表 5。

表 3 2 组患儿 EEG 各频段相对功率比较

组别	例数	时间	δ 频段	θ 频段	α 频段	β 频段
对照组	27	治疗前	11.01 \pm 1.36	21.64 \pm 3.01	30.66 \pm 4.14	8.34 \pm 1.12
		治疗后	11.07 \pm 1.41	19.55 \pm 2.62*	30.28 \pm 4.04	8.26 \pm 1.09
联合组	27	治疗前	11.02 \pm 1.33	21.60 \pm 3.03	30.70 \pm 4.11	8.32 \pm 1.10
		治疗后	11.10 \pm 1.43	17.04 \pm 2.37**	29.99 \pm 4.21	8.19 \pm 1.04

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表 4 2 组患儿 MoCA 评分比较

分

项目	对照组 (n=27)		联合组 (n=27)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
视空间与执行能力	3.01 ± 0.36	3.68 ± 0.48 *	3.03 ± 0.40	4.54 ± 0.62 *#
注意与集中	3.14 ± 0.42	3.96 ± 0.53 *	3.12 ± 0.44	4.81 ± 0.66
命名	2.91 ± 0.38	2.97 ± 0.41	2.92 ± 0.40	3.02 ± 0.43
语言	3.08 ± 0.42	3.11 ± 0.40	3.06 ± 0.41	3.14 ± 0.44
抽象思维	1.91 ± 0.24	1.98 ± 0.26	1.92 ± 0.23	2.03 ± 0.28
延迟记忆	2.29 ± 0.31	3.63 ± 0.46 *	2.30 ± 0.30	4.43 ± 0.61 *#
计算与定向力	2.87 ± 0.39	3.99 ± 0.54 *	2.85 ± 0.40	5.12 ± 0.71 *#
总分	19.27 ± 2.62	23.69 ± 3.17 *	19.24 ± 2.70	28.72 ± 4.03 *#

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表 5 2 组患儿临床疗效比较 [n(%)]

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	加重	总有效率/%
对照组	27	6(22.22)	7(25.93)	8(29.63)	4(14.81)	2(7.41)	77.78
联合组	27	12(44.44)	8(29.63)	4(14.81)	2(7.41)	1(3.70)	88.89 *

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

IE 已是一个世界性的医学难题,表现为癫痫长期反复发作,不能被抗癫痫药物(AEDs)有效控制,其中小儿难治性癫痫较常见^[10]。在 IE 中,皮质发育不良是一个重要病理改变^[11],可能与大脑皮质解剖学结构的不完整和异位神经元中各种受体的表达差异有关。频繁的癫痫发作不仅给患儿的身心健康和家庭幸福造成严重的负面影响,还增加了社会负担。目前治疗 IE 方案众多,包括手术、物理、药物等,但如何正确评估患儿机体状况及病情严重程度,从而选择疗效佳并不不良反应小的最佳方案,是临床亟待解决的问题。

左乙拉西坦(LEV)作为新型 AEDs,自 21 世纪初于美国上市以来,一直是美国癫痫治疗中心首选药物之一^[12]。LEV 属吡咯烷酮衍生物,其作用机制独特,通过与中枢神经的突触囊泡蛋白 2A(SV2A)结合^[13],从而调控突触囊泡内的神经递质释放,阻断神经元异常放电的传导而达到抗癫痫作用。与此同时,LEV 经患儿口服后吸收度达 95% 以上,并有极高生物利用度,可在较短时间(0.6~1.3 h)达到血药浓度峰值,具有理想药动力学特征。LEV 主要经肾脏排出,只有小部分以非活性代谢产物形式排出,故耐受性和安全性好,与卡马西平等非线性代谢抗癫痫药物相比有明显优势^[14]。托吡酯(TPM)最初用于 IE,近年来可作为添加或单药治疗各型癫痫,并均有较好疗效^[15]。TPM 为天然单糖基右旋果糖硫化物,具有

多重抗癫痫机制,可通过阻滞 Na^+ 通道抑制重复持续放电,还可增加 GABA 活性,增强氨基丁酸介导的神经抑制作用,另外可阻断 AMPA 亚型谷氨酸受体介导的神经兴奋^[16]。口服后被迅速吸收,达峰时间 2~4 h,代谢物从尿液中排出,故不会给肾脏带来较大负担,并不不良反应较少,已被广泛用于临床。本研究结果显示,联合组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),表明 LEV 联合 TPM 治疗少儿难治性癫痫效果理想。

癫痫是一种免疫相关性疾病,而癫痫患儿免疫系统处于活化状态^[17],这与自身疾病及长期服用 AEDs 等有关。张念陪^[18]报道,癫痫患儿存在部分免疫功能低下和免疫功能紊乱。癫痫发作时神经元异常放电造成神经内分泌紊乱,从而影响免疫系统的调节,导致免疫功能异常,加上 IE 频繁发作使机体处于应激状态,进而影响免疫功能^[19]。T 细胞亚群中, CD_3^+ 为成熟 T 淋巴细胞, CD_4^+ 为辅助或诱导 T 淋巴细胞, CD_8^+ 具有杀伤细胞毒作用, $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 比值降低提示机体处于免疫抑制状态。因此,通过 T 辅助细胞和 T 抑制细胞比值,可判断机体免疫异常特征。免疫球蛋白是人体免疫系统重要组成部分,通过排除外来抗原以及特异性抗原结合发挥免疫作用, IgA、IgG、IgM 均为典型的免疫球蛋白,可准确反映机体免疫功能。本研究发现,联合组外周血 T 细胞亚群及免疫球蛋白均显著优于对照组($P < 0.05$),提示难治性癫痫患儿服用 LEV 和 TPM 后免疫功能得到明显改善,通过神经-内分泌-免疫

网络的互相调控,从而纠正免疫功能紊乱,加强抵御外援微生物侵入能力^[20],减轻癫痫发作时痛苦。

大脑异常放电是癫痫特征型改变,故脑电活动的异常是评价癫痫是否好转的常用指标之一^[21],EEG则在各型IE诊断、治疗策略、疗效评估及预后判断方面均具有重要作用。本研究发现,联合组 θ 频段相对功率显著低于对照组($P < 0.05$),表明LEV联合TPM可有效控制难治性癫痫患儿大脑异常放电,因此代表癫痫发作的 θ 频段相对功率随之下降^[22]。研究^[23]表明,癫痫患儿存在认知功能损害,并可能在癫痫发作前就存在,这与患儿年龄较小、脑组组显微结构异常以及信号传导通路异常等有关。同时IE长时间得不到有效控制,可导致认知功能下降。本研究结果显示,联合组认知功能评分优于对照组($P < 0.05$),证实LEV联合TPM可有效改善难治性癫痫患儿认知功能。虽然大多数AEDs对癫痫患者认知功能具有一定损伤作用,但本研究MoCA评分未降低,极可能与药物用量有关。

参考文献

[1] 曹化,仲玲玲,居克举,等.拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗青年难治性部分性癫痫的疗效及对认知功能的影响研究[J].脑与神经疾病杂志,2017,25(1):33-37.

[2] 王薇,么安亮,陈芳,等.生酮饮食对小儿难治性癫痫免疫功能的影响[J].中国煤炭工业医学杂志,2016,19(3):351-353.

[3] 单永治,赵国光,樊晓彤,等.小儿难治性癫痫的手术治疗及病理结果分析[J].中华神经外科杂志,2014,30(9):921-924.

[4] Berg A T, Nickels K, Wirrell E C, et al. Mortality risks in new-onset childhood epilepsy [J]. Pediatrics, 2013, 132(1): 124-131.

[5] 杨琳,黄绍平.儿童难治性癫痫抗癫痫药物治疗策略[J].中国实用儿科杂志,2016,31(1):5-10.

[6] 潘志雄,翁璇铃,庄婵芝,等.开浦兰联合托吡酯治疗难治性癫痫患儿的临床疗效及其对认知功能的影响[J].中国实用医药,2016,11(10):122-123.

[7] 石秀玉,邹丽萍.儿童难治性癫痫临床相关问题——儿童难治性癫痫临床诊断现状[J].中国实用儿科杂志,2011,26(7):481-484.

[8] Cameron J, Worrall-Carter L, Page K, et al. Screening for mild cognitive impairment in patients with heart failure: Montreal cognitive assessment versus mini mental state exam[J].

European Journal of Cardiovascular Nursing, 2013, 12(3): 252-260.

[9] Vaughn B V, Ali I. Sleep and epilepsy: opportunities for diagnosis and treatment[J]. Neurologic Clinics, 2012, 30(4): 1249-1274.

[10] Fragaki K, Ait-El-Mkadem S, Chaussonot A, et al. Refractory epilepsy and mitochondrial dysfunction due to GM3 synthase deficiency [J]. European Journal of Human Genetics Ejhg, 2013, 21(5): 528-534.

[11] 马倩,任榕娜.小儿难治性癫痫病理机制及相关研究[J].东南国防医药,2012,14(4):342-344.

[12] 丁锦希,丁志琛,徐卓环,等.数据保护制度对创新药品可获得性正向效应研究--基于左乙拉西坦中美上市准入比较分析[J].上海医药,2014,35(17):56-60.

[13] 李夏良,龙连圣,辛志成,等.卡马西平、托吡酯联合左乙拉西坦治疗创伤性难治性癫痫[J].创伤外科杂志,2014,16(2):116-119.

[14] 张颖,张雅西,李岱,等.左乙拉西坦添加治疗难治性部分性发作癫痫疗效的Meta分析[J].中国现代神经疾病杂志,2012,12(5):542-551.

[15] 黄从刚,卞红强,罗正利,等.左乙拉西坦和托吡酯治疗癫痫疗效和安全性的系统评价[J].中华神经医学杂志,2014,13(5):499-503.

[16] 王媛媛,王明光,姚丹,等.托吡酯与苯巴比妥对小儿癫痫患儿发作次数及痫样放电的影响对比[J].现代生物医学进展,2014,14(15):2918-2920.

[17] 车千红,周佳任,张莹.154例初诊癫痫患儿免疫功能及营养指标的变化[J].实用预防医学,2015,22(7):869-872.

[18] 张念陪.癫痫患儿的免疫状态[J].实用儿科临床杂志,2011,26(12):944-945.

[19] Chen SJ. Immune-mediated limbic encephalitis-tip of the iceberg in childhood autoimmune epilepsy [J]. Pediatrics & Neonatology, 2013, 54(4): 217-218.

[20] 江天丽,马烈,徐常清.左乙拉西坦对癫痫患儿的症状改善效果及免疫调节作用研究[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(2):23-24.

[21] Grosso S, Parisi P, Spalice A, et al. Efficacy and safety of lacosamide in infants and young children with refractory focal epilepsy [J]. European Journal of Paediatric Neurology, 2014, 18(1): 55-59.

[22] Ntsambi-Eba G, Vaz G, Docquier MA, et al. Patients with refractory epilepsy treated using a modified multiple subpial transection technique[J]. Neurosurgery, 2013, 72(6): 897-898.

[23] 杨湘峰,尹飞.六岁以下癫痫患儿认知功能损害的影响因素探讨[J].中国医师进修杂志,2016,39(8):721-723.