

单剂量免疫球蛋白维持治疗视神经脊髓炎1例 并文献复习

高超,孙艳,胡素娟,高鹤,郭晓玲

关键词 视神经脊髓炎;自身免疫疾病;AQP4抗体;免疫球蛋白

中图分类号 R741;R744.52 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210430

本文引用格式:高超,孙艳,胡素娟,高鹤,郭晓玲.单剂量免疫球蛋白维持治疗视神经脊髓炎1例并文献复习[J].神经损伤与功能重建,2023,18(2):121-124.

作者单位

中国人民解放军联
勤保障部队第九八
一医院神经内科
河北 承德 067000

收稿日期

2021-05-11

通讯作者

郭晓玲

gx1266@sina.com

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)是一种免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,以视神经和脊髓受累为主,具有复发率高、预后差的特点。如何有效减少NMO复发、改善NMO患者的生活质量是临床上的难题,现将我院应用单剂量免疫球蛋白维持治疗1例AQP4抗体阳性NMO缓解期患者临床疗效显著的个案报道如下,以期对临床治疗提供思路。

1 病例资料

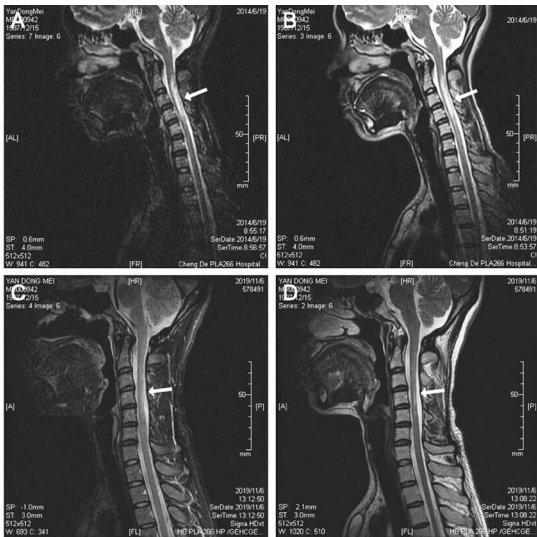
患者,女,32岁,亚急性起病,慢性病程。因“间断四肢力弱8年,视力下降6年”于2020年8月3日入我院。2012年3月患者无诱因出现右侧肢体麻木,偶伴有抽痛,严重时难以忍受,后逐渐出现左侧肢体麻木、疼痛,周身乏力,右侧肢体出汗多,行走费力,需他人搀扶,抬头、翻身费力。于当地医院住院。神经系统查体:颅神经检查未见异常,左侧肢体肌力3级,右侧肢体肌力4级,双侧肌张力均减低。左侧T₂、右侧T₃以下痛觉减退,双侧肢体节段性痛觉过敏,双侧T₂以下音叉振动觉减退,双足趾关节运动觉减退,双侧腹壁反射消失,双侧掌颏反射阳性,双侧Babinski征阳性。颈椎+胸椎MRI:部分延髓及C₁~T₁水平脊髓内可见边界模糊条状长T₁、长T₂信号影;T₅~T₁₁水平脊髓内见边界模糊条片状长T₁、长T₂信号影。脑脊液检查见多条IgG寡克隆区带。临床诊断“视神经脊髓炎(NMO)”,给予甲基强的松龙冲击及对症治疗,10 d后双手可持轻物,15 d后可自行行走,出院后强的松口服逐渐减至最小剂量(10 mg)并长期维持。2012年8月电生理检查提示周围神经受损,右眼视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)p100潜伏期延长,右胫神经体感诱发电位(somatosensory evoked potential, SEP)p40潜伏期延长(表1)。2012年10月复查右眼VEP p100潜伏期恢复正常(表1)。2013年9月四肢力量基本恢复正常。

2014年5月患“重感冒”,1个月后出现双眼视力下降,以右眼为著,并逐渐出现左侧肢体麻木、力弱,当地诊断为“视神经萎缩”。再次就诊我院,神

经系统查体:粗测双眼视力减退,右眼颞侧视野范围缩小,双侧视乳头苍白,左侧偏身痛觉减退,双侧运动觉减退,左侧T₂以下音叉振动觉减退,左侧肢体肌力4+级,双侧肱二、三头肌腱反射(+),双侧跟腱反射(+),双侧腹壁反射减弱,双侧Babinski征阴性。复查颈椎MRI: C₂~C₅水平脊髓异常信号(图1A、B);视觉诱发电位:双眼VEP p100潜伏期延长,右眼分化差(表1)。考虑NMO复发,再次给予糖皮质激素冲击治疗,出院后逐渐减量并长期维持,同时联合免疫抑制剂环磷酰胺0.4 g静脉输注(1次/月,共6个月),出院1个月 after 视力、肌力恢复正常,一般生活可自理。

2015年12月患者再次出现双眼视物不清,四肢力弱,尚能自行行走,偶有四肢僵硬及麻木感,时有下腹部胀痛,就诊于北京协和医院,化验血清水通道蛋白4抗体(aquaporin-4, AQP4-IgG)阳性,给予免疫抑制剂吗替麦考酚酯及维生素B₁、维生素B₁₂营养神经治疗,病情稍好转。2017年2月患者自感双下肢力弱明显加重,不能自行行走,住我院后给予静脉输注免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)冲击治疗5 d,继之以糖皮质激素维持治疗,病情逐渐缓解,视力及肌力较前恢复。2017年10月11日眼眶+头部MRI平扫:眼眶MRI平扫未见明显异常;C₂~C₅、T₇~T₁₁脊髓内异常信号影,考虑NMO;颈椎曲度直、C₃~C₇椎间盘轻度突出。2018年8月23日颈椎核磁平扫:C₅~C₆、C₆~C₇椎间盘轻度突出;脊髓异常信号,胸椎核磁平扫未见明显异常。2019年复查颈部核磁平扫:C₂~C₅水平颈髓略粗,可见压脂高信号,边缘模糊,且见条片状T₂信号(图1C、D)。自2017年2月至2020年8月(42个月)每月IVIG(2.5 g/次)维持治疗,并口服强的松每日10 mg长期维持,病情逐渐好转(表1),未再复发。

既往史:平素体质一般。否认“高血压病、糖尿病、高脂血症”病史,否认肝炎、结核、疟疾等传染病史,否认手术史、外伤史、输血史、食物及药物过敏史,预防接种史不详。个人史:生于辽宁省凌源市,无放射线、毒物接触史,无毒品接触史,无疫区居住



注：A：2014年颈部核磁平扫压脂像：C₂~C₅水平脊髓内STIR序列呈高信号；B：2014年颈部核磁平扫T₂像：C₂~C₅水平脊髓内见条片状长T₂信号；C：2019年颈部核磁平扫压脂像：C₂~C₅水平颈髓略粗，可见压脂高信号、边缘模糊；D：2019年颈部核磁平扫T₂像：C₂~C₅水平颈髓略粗，且见条片状T₂信号。

图1 患者颈部核磁平扫

史，无疫水、疫源接触史，无吸烟史、无饮酒史，无冶游史。婚姻史：24岁结婚，已离异。月经史：13岁首次月经，月经周期28~30 d，每次5~7 d，2020年7月21日末次月经。家族史：家族中无遗传病史。

体格检查：体温36.3℃，脉搏110次/分，呼吸18次/分，血压94/76 mmHg，体重42 kg。发育正常，营养良好，正常面容，神志清楚，言语流利，步入病房，自动体位，查体合作。全身皮肤、粘膜无黄染、皮疹及出血点，皮肤弹性正常，右侧耳前可触及一枚黄豆粒大小肿物，活动度可，无压痛，与周围组织无粘连，双肺呼吸音粗，未闻及干湿性啰音及胸膜摩擦音。心腹未见明显异常。双下肢无水肿。神经系统专科查体：神志清楚，精神尚可，高级智能正常，言语流利。颅神经：嗅觉正常；粗测双眼视力减退，右眼颞侧视野缩小，眼底视乳头边界清，色苍白，生理凹清晰，动静脉比例2:3；眼睑无下垂，无眼球凸出及凹陷，双侧瞳孔等大等圆，左：右=3.0 mm:3.0 mm，右侧瞳孔直接对光反射迟钝、间接对光反射灵敏，左侧瞳孔直接对光反射灵敏、间接对光

反射迟钝，眼位居中，眼球各向运动自如，调节反射存在；张口无偏斜，咀嚼肌有力，角膜反射灵敏；额纹对称，皱眉、闭目有力，鼓腮不漏气，示齿对称，舌前2/3味觉正常；粗测双耳听力正常，无耳鸣，未引出水平眼震；双侧软腭拾举一致，悬雍垂居中，咽下运动正常，咽反射灵敏，舌后1/3味觉正常；耸肩、转颈有力；舌在口内位置居中，伸舌居中，无舌肌萎缩、震颤。运动系统：右利手，无肌萎缩，双上肢肌力5级，双下肢肌力5级，肌张力正常，无不自主运动。共济运动：双侧指指、指鼻试验稳准，双侧跟-膝-胫试验稳准，双侧快复轮替试验灵活，Romberg征、直线行走检查不能配合。感觉系统：痛觉、温度觉正常，运动觉正常，位置觉正常，震动觉正常，两点辨别觉正常，图形觉正常，实体觉正常。浅反射：双侧角膜反射存在，双侧腹壁反射消失，双侧足趾反射存在。深反射：双侧肱二头肌反射+++，双侧肱三头肌反射+++，双侧桡骨膜反射+++，双侧膝、跟腱反射++，双侧膝、踝阵挛阴性，病理征：双侧Babinski征阳性，余病理征阴性。内分泌植物神经系统：体型正力型，女性性征、性器官发育未查，汗分泌正常，眼心反射正常，皮肤划痕反应正常。

辅助检查：血常规：RBC 3.63×10¹²/L[正常(3.80~5.80)×10¹²/L]、HCT 34.6%(正常35.0%~50.0%)，余项正常；生化常规：TP 60.09 g/L(正常62.00~85.00 g/L)、GLO 17.24 g/L(正常20.00~35.00 g/L)、APOB 0.60 g/L(正常0.63~1.14 g/L)，余项正常；尿常规、免疫球蛋白定量未见明显异常；胸部CT：未见明确病变。电生理检查见表1。

结合患者的临床表现和各项检查，诊断AQP4抗体阳性NMO缓解期，给予每月IVIG(2.5 g/次)维持治疗，并口服强的松每日10 mg长期维持。病情稳定出院。

随访：出院后每月入我院常规免疫球蛋白巩固治疗。现患者左眼视力正常，右眼视物模糊(较前有好转)，四肢肌力基本恢复正常，偶有肢体发紧感，日常活动完全自理。

2 讨论

NMO由Devic于1894年提出，是一种以体液免疫为主导、涉及多种免疫成分参与的中枢神经系统炎性疾病，以脱髓鞘改变为特点，部分发病机制与AQP4-IgG相关^[1]。

研究显示，AQP4是一种III型跨膜蛋白，大量分布于视神经

表1 患者电生理检查结果

检查日期	腓肠神经 传导速度 /(m/s) (左/右)	胫神经 传导速度 /(m/s) (左/右)	胫神经SEP p40 /ms (左/右)	VEP p100 /ms (左/右)	腓神经 传导速度 /(m/s) (左/右)	正中神经 传导速度 /(m/s) 左/右	尺神经 传导速度 /(m/s) 左/右
2012年8月25日	41.7L	44.5L	41.0/分化不清	82.5/135.6	48.4L	57.6L	50.9L
2012年10月8日	35.7L	49.7L	-	88.6/85.8	-	-	-
2014年6月19日	-	-	-	140.4/166.0	-	-	-
2014年7月2日	-	-	-	132.6/146.7	-	-	-
2017年6月6日	48.0/46.0	43.0/46.0	分化不清	116.0/分化不清	46.0/46.0	63.0L	60.0L
2017年10月17日	-	-	-	118.0/分化不清	-	-	-
2020年8月3日	54.0/42.0	46.0/43.0	47.5/48.4	112.0/分化不清	49.0/52.0	58.0R	62.0R

和脊髓,负责调节大脑、脑脊液和血液之间的水转运^[1],协助缓冲细胞外多余的K⁺离子,降低神经元兴奋性^[2]。浆母细胞分泌的AQP4抗体,特异性结合星形胶质细胞表面的AQP4蛋白,使其发生肿胀、变性,并激活补体途径,引起补体依赖的细胞毒性反应,导致血脑屏障破坏,同时诱导炎症细胞和炎症因子进入中枢神经系统造成二次损伤。此外AQP4-IgG与AQP4特异性结合后细胞外谷氨酸增加,对谷氨酸浓度敏感的少突胶质细胞受到兴奋性氨基酸毒性损伤,进而发生髓鞘脱失^[3]。因此,AQP4-IgG的发现对于认识视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder,NMOSD)的发病机制有重要作用。最新研究表明,血清AQP4-IgG阳性患者疾病活动度大,复发率更高,神经损害更严重^[4],但抗体阳性与否并不是预测疾病演变的唯一指标^[5]。

本例患者主要表现为四肢活动障碍(脊髓不全横贯损害)及视力受损,头颅及脊髓MRI显示视神经萎缩、多个节段脊髓损害,且血液检测AQP4抗体阳性,符合《中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南》中AQP4-IgG阳性的NMOSD的诊断标准^[6]。

为改善患者预后,对于NMOSD患者应该尽早诊断、尽早治疗,但截至目前还没有形成一套完备的治疗方案,暂以《中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南》提供的治疗意见为主。在急性期使用糖皮质激素、血浆置换、静脉注射大剂量免疫球蛋白等方法缓解症状、改善预后;在缓解期,通过序贯治疗预防复发、减少长期神经功能障碍,适用于AQP4-IgG阳性的NMOSD和AQP4-IgG阴性的复发型NMOSD^[6]。

免疫球蛋白是细胞免疫关键成分,可以通过调节B细胞、介导IgG分解代谢降低AQP4抗体水平等途径发挥治疗作用^[7,8]。研究发现,对于不适于糖皮质激素、免疫抑制剂及血浆置换治疗或治疗无效的NMOSD,每月0.4~1.0 g/(kg·d)剂量的免疫球蛋白治疗4~5 d,持续多个周期后,有显著治疗效果^[9-12],但缺乏临床大样本数据支撑,且价格昂贵。但间断应用IVIG为临床提供了新的治疗思路。本例患者2012年3月至2017年2月5年期间反复发作4次,我们在急性期给予糖皮质激素冲击,缓解期给予口服糖皮质激素、免疫抑制剂等序贯维持治疗,临床效果不佳。2017年初再次复发,给予免疫球蛋白冲击治疗后,我们尝试缓解期每月输注一次免疫球蛋白2.5 g,同时坚持口服糖皮质激素10 mg,1次/天,症状逐渐好转,至2020年12月(46个月)未再反复,且生活完全自理。

值得注意的是,NMO最常累及的部位是视神经和脊髓,但从本例患者电生理结果发现,除视神经外,胫神经、正中神经、腓肠神经等周围神经也出现不同程度的受累,这种现象在临床上并不罕见。早在1991年就有学者发现NMO可以累及周围神经,并对累及的腓肠神经进行了活检,指出NMO在中枢神经系统和周围神经系统中可能存在共同的发病机制^[13]。汪梦琳等^[14]研究进一步证实部分NMOSD患者可合并周围神经系统受损,病理表现为广泛性轴索损伤,伴有脱髓鞘改变和传导障碍。对于其发病机制,相关研究认为中枢神经系统和周围神经系统具

有至少两种相同的髓鞘抗原,抗原-抗体的交叉反应使中枢神经系统和周围神经系统同时出现脱髓鞘改变^[15]。

该患者在发病早期VEP异常(当时无明显视力减退),经过激素治疗曾恢复正常,说明急性脱髓鞘性疾病的神经髓鞘可以再生,且恢复较迅速,程度较完全。但再次复发后右眼受累较左眼重,经过长时间应用免疫球蛋白治疗后左眼的诱发电位恢复,右眼视力主观感觉略有恢复但诱发电位仍分化不清,可能与慢性脱髓鞘性疾病反复脱髓鞘与髓鞘再生、雪旺细胞增殖、轴突变性,神经修复更加困难有关。在2017年2月持续应用免疫球蛋白治疗后无论周围神经传导还是SEP及左眼VEP均在逐渐恢复,说明小剂量维持应用免疫球蛋白对脱髓鞘性疾病神经修复有帮助。

反复发作是NMO的疾病特点,如何降低复发率一直是临床医生的困扰。对某些难治性NMO病例,应用单一药物治疗效果欠佳、不耐受或停药后易复发,此时可考虑联合用药方案^[16,17]或者尝试IVIG,均有一定治疗效果。在本案例治疗过程中,我们发现相比周围神经及脊髓后索,该患者视神经损伤更重且难以完全恢复,这是否与该病本身易侵犯视神经有关,还需要进一步研究证实。免疫球蛋白应用的最佳剂量、给药间隔、维持治疗疗程以及对于AQP4抗体阳性和阴性病例的治疗方案是否应该相同都值得临床进一步探索,也为我们下一步的研究指明了方向。

参考文献

- [1] 方丽波,刘广志,薛迎红.视神经脊髓炎谱系疾病的免疫治疗策略[J].中国康复理论与实践,2018,24: 987-992.
- [2] Jin BJ, Zhang H, Binder DK, et al. Aquaporin-4 - dependent K⁺ and water transport modeled in brain extracellular space following neuroexcitation[J]. J Gen Physiol, 2013, 141: 119-132.
- [3] Marignier R, Nicolle A, Watrin C, et al. Oligodendrocytes are damaged by neuromyelitis optica immunoglobulin G via astrocyte injury[J]. Brain, 2010, 133: 2578-2591.
- [4] 邓兵梅,康健捷,杨红军,等.血清NMO-IgG阳性视神经脊髓炎谱系疾病患者的临床分析[J].神经损伤与功能重建,2018,13: 448-452.
- [5] 周静,崔春平,李蕊,等.首次检测水通道蛋白-4抗体阴性视神经脊髓炎谱系疾病的临床转归[J].中国神经精神疾病杂志,2020,46: 346-350.
- [6] 中国免疫学会神经免疫学分会,中华医学会神经病学分会神经免疫学组,中国医师协会神经内科分会神经免疫专业委员会.中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2016,23: 155-166.
- [7] 郭俊,李宏增,李柱一.视神经脊髓炎谱系疾病的免疫治疗策略[J].中华神经科杂志,2017,50: 401-404.
- [8] Jacob S, Rajabally YA. Current proposed mechanisms of action of intravenous immunoglobulins in inflammatory neuropathies[J]. Curr Neuropharmacol, 2009, 7: 337-342.
- [9] Magraner MJ, Coret F, Casanova B. The effect of intravenous immunoglobulin on neuromyelitis optica[J]. Neurologia, 2013, 28: 65-72.
- [10] Okada K, Tsuji S, Tanaka K. Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica[J]. Intern Med, 2007, 46: 1671-1672.
- [11] Altunrende B, Akdal G, Bajin MS, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for recurrent optic neuritis[J]. Noro Psikiyatr Ars, 2019, 56: 3-6.
- [12] Viswanathan S, Wong AHY, Quek AMI, et al. Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica[J]. J Neuroimmunol, 2015, 282: 92-96.
- [13] Aimoto Y, Ito K, Moriwaka F, et al. Demyelinating peripheral neuropathy in Devic disease[J]. Jpn J Psychiatry Neurol, 1991, 45: 861-864.

[14] 汪梦琳,李淮玉,施勤,等.视神经脊髓炎谱系疾病周围神经病变的相关神经电生理研究[J].临床神经病学杂志,2018,31:294-296.
[15] 李美山,许虹.中枢-周围炎症性脱髓鞘综合征的临床与基础研究进展[J].临床神经电生理学杂志,2002,11:252-254.
[16] de Andrés C, Teijeiro R, Saiz A, et al. Changes in B and T-cell subsets and NMO-IgG levels after immunoglobulins and rituximab treatment for

an acute attack of neuromyelitis optica[J]. Neurologia, 2015, 30: 276-282.
[17] Lim YM, Kim H, Lee EJ, et al. Beneficial effects of intravenous immunoglobulin as an add-on therapy to azathioprine for NMO-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 42: 102109.
(本文编辑:雷琪)

(上接第116页)

多种抗病毒药物、抗癫痫药物、抗肿瘤药物、钙通道拮抗剂、免疫抑制剂等^[21]。有研究表明,P-gp可通过水解ATP提供的能量将抗癫痫药物泵入血液,使致癫痫灶内药物浓度降低,进而影响抗癫痫药物对神经细胞痫性放电的抑制作用^[22]。刘伟等^[23]研究结果显示,在RE患儿脑组织中srGAP2的表达量显著低于正常脑组织,升高srGAP2表达量可以降低轴突和树突分支的数量,降低轴突和树突分支对提高RE患者疗效有重要的意义。本文研究结果亦显示,甲泼尼龙联合丙戊酸钠治疗有助于降低RE患儿P-gp水平,提高srGAP2水平,改善患儿的临床症状,促进患儿的恢复。

本研究还发现,首发年龄较低、发作类型为精神运动性或强直痉挛性、脑电图异常及存在智能障碍的RE患儿对甲泼尼龙联合丙戊酸钠治疗疗效较差。首发年龄较低患儿的脑组织发育也相对不成熟,存在智能障碍的几率较高,癫痫发作导致脑损伤的风险也较高,一定程度地增加了治疗难度。文献亦报道^[24],精神运动性或强直痉挛性的发作类型治疗难度高,即缓解率低,但失神发作的缓解率较高,5年缓解率达100%,本文结果与文献相似。脑电图常作为首次确诊癫痫患儿的常用手段。报道显示^[25],患儿脑内多存在尖波、棘波等痫样放电,且脑电图异常患者的缓解率明显低于脑电图正常者。

根据国际抗癫痫联盟规定,RE的分类还包括不能分类以及合并≥2种发作,但本文研究样本较少,未能收纳这类患儿,仍需后续进一步的研究。

参考文献

[1] 杨春兰,张艺宁,任洁钊.基于DTI的颞叶癫痫患者认知功能研究综述[J].北京工业大学学报,2021,47:76-84.
[2] 周峰,王秀,胡文瀚,等.颞顶枕叶离断术治疗后头部药物难治性癫痫的临床疗效[J].中华神经外科杂志,2021,37:690-693.
[3] Hwang ST, Stevens SJ, Fu AX, et al. Intractable Generalized Epilepsy: Therapeutic Approaches[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019, 19: 16.
[4] 邢星,王建斌.左乙拉西坦治疗儿童难治性癫痫的效果及影响因素[J].河北医药,2021,43:1834-1836,1840.
[5] Moosa ANV. Antiepileptic Drug Treatment of Epilepsy in Children[J]. Continuum (Minneapolis Minn), 2019, 25: 381-407.
[6] 王艳,张晓鑫,杨清成.丙戊酸钠和苯妥英钠联合治疗对难治性癫痫患者痫样放电及认知功能的影响[J].新乡医学院学报,2018,35:114-117.

[7] Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, et al. Methylprednisolone pulse therapy in 31 patients with refractory epilepsy: A single-center retrospective analysis[J]. Epilepsy Behav, 2020, 109: 107116.
[8] Garg N, Joshi R, Medhi B. A novel approach of targeting refractory epilepsy: Need of an hour[J]. Brain Res Bull, 2020, 163: 14-20.
[9] 刘伟,吕秀丽,李战华.难治性癫痫患儿脑组织srGAP2γ-氨基丁酸及MCP-1表达的意义[J].中国实用神经疾病杂志,2018,21:2605-2611.
[10] Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, et al. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8[J]. PLoS One, 2017, 12: e0187139.
[11] 彭镜,尹飞,姜玉武,等.儿童智力障碍或全面发育迟缓病因诊断策略专家共识[J].中华儿科杂志,2018,56:806-810.
[12] 李世焯,吴立文.临床诊疗指南:癫痫病分册[M].北京:人民卫生出版社,2007:102-105.
[13] 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,2017,25:33-37.
[14] 刘晓燕.临床脑电图学[M].北京:人民卫生出版社,2008:131-132.
[15] 张希,遇涛,朱晋,等.迷走神经刺激术治疗药物难治性癫痫的疗效预测因素分析[J].中华神经医学杂志,2021,20:458-462.
[16] 唐文,杨梅媚,唐亚宁.拉莫三嗪+丙戊酸钠联合治疗对难治性癫痫患者神经细胞营养状态及凋亡状态、炎症反应的影响[J].海南医学院学报,2018,24:141-144.
[17] 闫丽敏,代鸣明.托吡酯联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫的临床疗效及其对炎症反应和神经递质的影响[J].实用心脑血管病杂志,2018,26:108-110.
[18] 王松江,庞素玲,李相磊,等.甲泼尼龙冲击治疗癫痫患儿的疗效及对炎症因子的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23:1160-1164.
[19] 李路明,王明玉,徐丙超,等.甲泼尼龙对难治性癫痫患儿免疫细胞分化及HMGB1、NSE表达的影响[J].空军医学杂志,2020,36:322-324,328.
[20] 冯启蒙,邓星强.甲泼尼龙冲击联合丙戊酸钠治疗儿童睡眠期癫痫性电持续状态的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17:1903-1905.
[21] Elmeligy M, Vourvahis M, Guo C, et al. Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inducers on Exposure of P-gp Substrates: Review of Clinical Drug-Drug Interaction Studies[J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59: 699-714.
[22] 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,2019,59:34-37.
[23] 刘伟,吕秀丽,李战华.难治性癫痫患儿脑组织srGAP2γ-氨基丁酸及MCP-1表达的意义[J].中国实用神经疾病杂志,2018,21:2605-2611.
[24] Ali A. Global Health: Epilepsy[J]. Semin Neurol, 2018, 38: 191-199.
[25] Lin Y, Du P, Sun H, et al. Identifying Refractory Epilepsy Without Structural Abnormalities by Fusing the Common Spatial Patterns of Functional and Effective EEG Networks[J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2021, 29: 708-717.