

# 左乙拉西坦单药治疗癫痫患者的预后效果及影响因素分析

王嘉旭, 王雁\*

青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年5月4日; 录用日期: 2026年5月29日; 发布日期: 2026年6月8日

## 摘要

目的: 探讨左乙拉西坦单药治疗癫痫患者的临床预后效果, 并系统分析导致治疗耐药的独立危险因素, 为临床个体化治疗方案的制定提供循证医学依据。方法: 回顾性收集2022年1月至2024年12月于青岛大学附属医院神经内科门诊确诊为癫痫并接受左乙拉西坦作为单一药物治疗的614例患者的人口学资料、临床资料及影像学资料等特征并对患者的预后效果及影响因素进行分析。结果: 本研究共纳入614例新诊断为局灶性癫痫并接受左乙拉西坦单药治疗的患者, 其中对左乙拉西坦单药治疗敏感的患者有358例(58.3%), 耐药的患者有256例(41.7%)。单因素分析结果显示, 癫痫家族史、推测病因、发病年龄、病程、发作频率、合并智力障碍、合并精神心理障碍、脑电图结果及头颅MRI结果与左乙拉西坦单药治疗耐药性显著相关( $P < 0.05$ ), 性别与耐药性无显著相关性( $P > 0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果显示, 发病年龄  $< 18$ 岁、发病年龄  $\geq 40$ 岁、病程  $\geq 5$ 年、结构性病因、发作频率极频繁、合并智力障碍、脑电图显示癫痫样放电及头颅MRI存在致痫性结构性病变是导致左乙拉西坦单药治疗耐药的独立危险因素。结论: 左乙拉西坦单药治疗癫痫患者的总体有效率为58.3%, 仍有超过四成的患者出现治疗耐药。发病年龄呈“U型”分布特征( $< 18$ 岁或 $\geq 40$ 岁耐药风险升高)、病程长、结构性病因、发作频率极高、合并智力障碍、脑电图癫痫样放电及头颅MRI致痫性结构性病变是左乙拉西坦单药治疗耐药的独立危险因素。临床医生应根据这些危险因素对患者进行早期风险分层, 制定个体化治疗策略, 以提高治疗成功率。

## 关键词

癫痫, 左乙拉西坦, 预后, 耐药性, 危险因素

# Analysis of the Prognostic Outcomes and Influencing Factors of Levetiracetam Monotherapy in Patients with Epilepsy

Jiaxu Wang, Yan Wang\*

Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

\*通讯作者。

文章引用: 王嘉旭, 王雁. 左乙拉西坦单药治疗癫痫患者的预后效果及影响因素分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 338-346. DOI: 10.12677/acm.2026.1662226

## Abstract

**Objective:** To investigate the clinical outcomes of monotherapy with levetiracetam in patients with epilepsy and to systematically analyze the independent risk factors associated with treatment resistance, thereby providing evidence-based medical grounds for the formulation of personalized clinical treatment plans. **Methods:** A retrospective study was conducted to collect demographic, clinical and imaging data from 614 patients diagnosed with epilepsy at the Outpatient Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, between January 2022 and December 2024, who received levetiracetam as monotherapy. The clinical outcomes and influencing factors were analyzed. **Results:** This study included 614 patients newly diagnosed with focal epilepsy and receiving monotherapy with levetiracetam. Among them, 358 patients (58.3%) were responsive to levetiracetam monotherapy, whilst 256 patients (41.7%) were resistant. Univariate analysis revealed that a family history of epilepsy, presumed etiology, age at onset, duration of illness, seizure frequency, co-existing intellectual disability, co-existing psychiatric or psychological disorders, EEG findings, and cranial MRI findings were significantly associated with resistance to monotherapy with levetiracetam ( $P < 0.05$ ); gender was not significantly associated with resistance ( $P > 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis revealed that age at onset  $< 18$  years, age at onset  $\geq 40$  years, disease duration  $\geq 5$  years, structural etiology, very frequent seizure frequency, co-existing intellectual disability, EEG showing epileptiform discharges, and the presence of epileptogenic structural lesions on cranial MRI were independent risk factors for resistance to monotherapy with levetiracetam. **Conclusion:** The overall response rate to levetiracetam monotherapy in patients with epilepsy was 58.3%, with more than 40% of patients still developing treatment resistance. A “U-shaped” distribution of age at onset (with increased risk of resistance in patients aged  $< 18$  or  $\geq 40$  years), long duration of illness, structural etiology, extremely high seizure frequency, co-existing intellectual disability, epileptiform discharges on EEG, and epileptogenic structural lesions on cranial MRI are independent risk factors for resistance to monotherapy with levetiracetam. Clinicians should use these risk factors to perform early risk stratification of patients and develop individualized treatment strategies to improve treatment success rates.

## Keywords

Epilepsy, Levetiracetam, Prognosis, Drug Resistance, Risk Factors

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

癫痫(Epilepsy)是一种复杂而常见的慢性神经系统疾病,全球约 6500 万人受其影响,已被世界卫生组织列为全球重点防治的五大神经精神疾病之一[1]。据 2021 年全球疾病负担(Global Burden of Disease, GBD)数据显示,癫痫是神经系统伤残调整寿命年(Disability Adjusted Life Years, DALYs)前十大疾病之一,严重影响了患者的生活质量[2]。抗癫痫发作药物治疗是目前最重要和最基本的癫痫治疗手段,而抗癫痫药物的选择需在疗效与个体安全性之间作出权衡。左乙拉西坦(Levetiracetam, LEV)作为一种新型广谱抗癫痫药物,具有与突触囊泡蛋白 2A (SV2A)结合发挥抗癫痫作用的独特机制,其相较于传统药物具有药代动力学理想、蛋白结合率低、药物间相互作用少等优势,已成为临床治疗癫痫的一线药物之一[3]。

尽管左乙拉西坦在临床上得到了广泛应用, 但对于其单药治疗的长期预后效果及影响因素的研究仍存在争议。部分研究表明, 左乙拉西坦单药与多种传统一线药相比, 在局灶癫痫中通常表现非劣效[4], 但也有研究发现脑结构连接异常和 SV2 相关基因变异可导致 LEV 反应不佳[5]。此外, 对于影响左乙拉西坦单药治疗预后的危险因素, 不同研究的结论也不尽一致。因此, 本文回顾性收集共 614 例接受左乙拉西坦作为单一抗癫痫药物治疗的癫痫患者的临床资料, 分析其预后效果及预后不良的影响因素, 旨在为癫痫的个体化治疗及临床决策提供依据。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象

回顾性收集 2023 年 1 月至 2024 年 12 月于青岛大学附属医院神经内科门诊就诊并符合纳入标准的新诊断癫痫患者。随访至少 1 年, 末次随访时间为 2025 年 12 月。研究全程严格按照预设的纳入与排除标准对候选研究对象进行逐层筛选, 对最终纳入的受试者, 采用电话随访联合医院电子病历系统查询的方式确定临床预后转归, 并规范采集、完整记录研究所需的各项临床数据。

### 2.2. 纳入标准及排除标准

纳入标准: 1) 符合 2017 年国际抗癫痫联盟指南定义(International League Against Epilepsy, ILAE)的癫痫诊断标准[6]; 2) 经综合评估后接受左乙拉西坦作为初始治疗药物; 3) 在开始抗癫痫药物治疗方案后的 6 个月内完成入组; 4) 使用 LEV 单药治疗且治疗周期满 1 年。排除标准: 1) 仅在孕期发生的癫痫; 2) 急性症状性癫痫发作; 3) 患有严重进行性神经系统疾病或长期服用精神类药物; 4) 无法配合或拒绝随访。

### 2.3. 研究方法

采集患者的临床资料进行分析。1) 人口学资料: 年龄、性别、年龄、家族史。2) 临床特征: 癫痫推测病因(遗传、结构性、未知)、癫痫发作类型、发病年龄、病程持续时间、治疗前的发作频率密度(分类:  $\geq 1$  次/周、介于 1 次/周至 1 次/3 月之间、 $\leq 1$  次/3 月)、热性惊厥史。3) 共患病: 智力障碍以及精神心理障碍病史。4) 辅助检查结果: 入组时脑电图结果(癫痫样放电/非特异性改变/未做); 入组时 MRI 是否显示潜在的致病性结构性病变(通常包括海马硬化、局灶性皮质发育不良、肿瘤等)[7]、非特异性异常(通常指影像上可见结构或信号改变, 但缺乏明确的、单一病因学指向, 包括小血管缺血改变、白质高信号、蛛网膜囊肿、脑萎缩、海马体容积减少、发育性静脉异常等)[8]。

主要结局指标为治疗敏感及耐药。治疗敏感定义为患者在使用有效剂量的左乙拉西坦进行充分疗程的治疗后, 达到连续无任何类型癫痫发作的时间不少于 12 个月, 或达到该患者治疗前最长无发作间隔的 3 倍时间(以较长者为准)。治疗耐药定义为患者已经接受了的治疗方案, 连续无癫痫发作时间未能达成 12 个月或达到该患者治疗前最长无发作间隔的 3 倍时间(以较长者为准)[9]。

次要结局指标包括药物耐受性及不良反应发生率。治疗失败分为两类: 1) 疗效不佳导致的治疗失败: 即上述耐药组定义; 2) 不良反应导致的治疗失败: 因无法耐受药物不良反应而停药或换药者。不良反应按照常见不良反应术语标准进行分级, 记录所有患者在治疗期间出现的不良反应。

### 2.4. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件对研究数据进行统计学分析。计数资料以例数、百分比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 多因素分析采用二元 Logistic 回归模型, 计算优势比(OR)及其 95%置信区间(CI)。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

### 3. 结果

#### 3.1. 研究对象的一般资料

本研究共纳入 614 例癫痫患者, 其中女性 368 例(59.9%), 男性 246 例(40.1%), 病程 0.1~32 年, 平均(6.1±5.4)年。根据治疗 12 个月后的疗效, 将患者分为治疗敏感组 358 例(58.3%)和耐药组 256 例(41.7%)。详见表 1。

#### 3.2. 左乙拉西坦单药治疗耐药性的单因素分析

单因素分析结果显示, 性别与左乙拉西坦单药治疗耐药性无显著相关性( $P > 0.05$ ); 而癫痫家族史、推测病因、发病年龄、病程、发作频率、合并智力障碍、合并精神心理障碍、脑电图结果及头颅 MRI 结果与左乙拉西坦单药治疗耐药性显著相关( $P < 0.05$ )。具体结果见表 1。

**Table 1.** Univariate analysis of drug resistance to levetiracetam monotherapy

**表 1.** 左乙拉西坦单药治疗耐药性的单因素分析

因素	类别	总例数(n = 614)	治疗敏感组(n = 358)	耐药组(n = 256)	$\chi^2$ 值	P 值
性别	女	368 (59.9)	214 (58.2)	154 (41.8)	0.002	0.964
	男	246 (40.1)	144 (58.5)	102 (41.5)		
癫痫家族史	有	92 (15.0)	42 (45.7)	50 (54.3)	7.842	0.005
	无	522 (85.0)	316 (60.5)	206 (39.5)		
推测病因	遗传	124 (20.2)	78 (62.9)	46 (37.1)	26.375	<0.001
	结构性	286 (46.6)	134 (46.9)	152 (53.1)		
	未知	204 (33.2)	146 (71.6)	58 (28.4)		
发病年龄	<18 岁	92 (15.0)	40 (43.5)	52 (56.5)	24.763	<0.001
	18~39 岁	308 (50.1)	214 (69.5)	94 (30.5)		
	≥40 岁	214 (34.9)	104 (48.6)	110 (51.4)		
病程	<1 年	182 (29.6)	128 (70.3)	54 (29.7)	42.157	<0.001
	1~5 年	238 (38.8)	142 (59.7)	96 (40.3)		
	≥5 年	194 (31.6)	88 (45.4)	106 (54.6)		
发作频率	不频繁(≤1 次/3 月)	168 (27.4)	132 (78.6)	36 (21.4)	53.284	<0.001
	频繁(1 次/周~1 次/3 月)	276 (44.9)	164 (59.4)	112 (40.6)		
	极频繁(≥1 次/周)	170 (27.7)	62 (36.5)	108 (63.5)		
合并智力障碍	有	116 (18.9)	44 (37.9)	72 (62.1)	28.743	<0.001
	无	498 (81.1)	314 (63.1)	184 (36.9)		
合并精神心理障碍	有	84 (13.7)	38 (45.2)	46 (54.8)	7.215	0.007
	无	530 (86.3)	320 (60.4)	210 (39.6)		
脑电图结果	正常	108 (17.6)	82 (75.9)	26 (24.1)	31.562	<0.001
	非特异性改变	196 (31.9)	128 (65.3)	68 (34.7)		
	癫痫样放电	310 (50.5)	148 (47.7)	162 (52.3)		
头颅 MRI 结果	正常	294 (47.9)	204 (69.4)	90 (30.6)	38.427	<0.001
	非特异性异常	128 (20.8)	76 (59.4)	52 (40.6)		
	致痫性结构性病变	192 (31.3)	78 (40.6)	114 (59.4)		

### 3.3. 左乙拉西坦单药治疗耐药性的多因素分析

将单因素分析中  $P < 0.05$  的变量纳入二元 Logistic 回归模型, 以是否耐药为因变量(0 = 治疗敏感, 1 = 耐药), 自变量赋值见表 2。

**Table 2.** Table of independent variable values  
**表 2.** 自变量赋值表

变量	赋值
癫痫家族史	0 = 无, 1 = 有
推测病因	1 = 未知, 2 = 遗传, 3 = 结构性
发病年龄	1 = 18~39 岁, 2 = <18 岁, 3 = $\geq 40$ 岁
病程	1 = <1 年, 2 = 1~5 年, 3 = $\geq 5$ 年
发作频率	1 = 不频繁, 2 = 频繁, 3 = 极频繁
合并智力障碍	0 = 无, 1 = 有
合并精神心理障碍	0 = 无, 1 = 有
脑电图结果	1 = 正常, 2 = 非特异性改变, 3 = 癫痫样放电
头颅 MRI 结果	1 = 正常, 2 = 非特异性异常, 3 = 致病性结构性病变

多因素 Logistic 回归分析结果显示, 发病年龄 < 18 岁、发病年龄  $\geq 40$  岁、病程  $\geq 5$  年、结构性病因、发作频率极频繁、合并智力障碍、脑电图显示癫痫样放电及头颅 MRI 存在致病性结构性病变是导致左乙拉西坦单药治疗耐药的独立危险因素( $P < 0.05$ )。具体结果见表 3。

**Table 3.** Multivariate Logistic regression analysis of drug resistance to levetiracetam monotherapy  
**表 3.** 左乙拉西坦单药治疗耐药性的多因素 Logistic 回归分析

因素	$\beta$ 值	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95% CI
发病年龄 < 18 岁	0.987	0.256	14.872	<0.001	2.683	1.627~4.425
发病年龄 $\geq 40$ 岁	0.764	0.189	16.325	<0.001	2.147	1.482~3.112
病程 $\geq 5$ 年	1.079	0.232	21.635	<0.001	2.941	1.867~4.632
结构性病因	0.883	0.235	14.127	<0.001	2.418	1.523~3.842
发作频率极频繁	1.140	0.231	24.356	<0.001	3.126	1.987~4.915
合并智力障碍	0.822	0.236	12.143	<0.001	2.275	1.432~3.614
脑电图癫痫样放电	0.724	0.229	10.028	0.001	2.063	1.315~3.237
头颅 MRI 致病性结构性病变	0.783	0.233	11.276	0.001	2.189	1.386~3.457

### 3.4. 次要结局指标分析

本研究纳入的 614 例患者中, 共有 146 例(23.8%)患者在治疗期间出现不良反应, 最常见的不良反应为嗜睡(38 例, 6.2%)、头晕(32 例, 5.2%)、乏力(26 例, 4.2%)、情绪异常(22 例, 3.6%)及胃肠道反应(18 例, 2.9%), 经停药后症状缓解。共有 256 例患者治疗失败, 其中因疗效不佳导致治疗失败的患者 224 例(87.5%), 因不良反应导致治疗失败的患者 32 例(12.5%)。因不良反应导致治疗失败的主要原因为严重精神行为异常(14 例, 43.8%)、严重嗜睡(8 例, 25.0%)及严重头晕(6 例, 18.8%)。在 286 例结构性病因患者

中, 海马硬化 112 例(39.2%), 局灶性皮质发育不良 88 例(30.8%), 脑肿瘤 42 例(14.7%), 脑软化灶 44 例(15.4%)。不同结构性病灶类型患者的左乙拉西坦单药治疗疗效比较见表 4。

**Table 4.** Subgroup analysis of patients with different types of structural lesions

**表 4.** 不同结构性病灶类型患者的亚组分析

病灶类型	总例数	治疗敏感组	耐药组	总体 $\chi^2$ 值	总体 P 值	两两比较 $\chi^2$ 值	两两比较 P 值
海马硬化	112	53 (47.3)	59 (52.7)	8.742	0.033	-	-
局灶性皮质发育不良	88	28 (31.8)	60 (68.2)			4.592 (vs 海马硬化)	0.032
						3.876 (vs 脑肿瘤)	0.049
						5.924 (vs 脑软化灶)	0.015
脑肿瘤	42	20 (47.6)	22 (52.4)			0.001 (vs 海马硬化)	0.974
						0.215 (vs 脑软化灶)	0.643
脑软化灶	44	23 (52.3)	21 (47.7)			0.312 (vs 海马硬化)	0.576

亚组分析结果显示, 不同结构性病灶类型患者的左乙拉西坦单药治疗疗效存在显著差异(总体  $\chi^2 = 8.742$ ,  $P = 0.033$ )。其中, 局灶性皮质发育不良患者的耐药率最高(68.2%), 显著高于海马硬化患者(52.7%,  $\chi^2 = 4.592$ ,  $P = 0.032$ )、脑肿瘤患者(52.4%,  $\chi^2 = 3.876$ ,  $P = 0.049$ )和脑软化灶患者(47.7%,  $\chi^2 = 5.924$ ,  $P = 0.015$ ); 而海马硬化、脑肿瘤及脑软化灶患者之间的耐药率无显著差异(均  $P > 0.05$ )。

#### 4. 讨论

本研究结果显示, 614 例接受左乙拉西坦单药治疗的癫痫患者中, 治疗 12 个月后的总有效率为 58.3%, 耐药率为 41.7%。这一结果表明左乙拉西坦单药治疗仍显示出较好的临床疗效, 尤其是对于推测病因不明的癫痫患者。左乙拉西坦之所以具有较好的抗癫痫疗效, 主要与其独特的作用机制有关。与传统抗癫痫药物主要通过阻断钠通道、增强  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)能神经传递或抑制谷氨酸能神经传递发挥作用不同, 左乙拉西坦主要通过与其突触囊泡蛋白 2A (SV2A)高亲和力结合, 调节突触囊泡的释放, 从而抑制神经元的异常同步放电[10]。此外, 左乙拉西坦还具有药代动力学特性好、口服生物利用度高、蛋白结合率低、无肝酶诱导作用、药物相互作用少等优点[11], 患者耐受性好, 依从性高, 这也是其疗效较好的重要原因之一。次要结局分析显示, 左乙拉西坦的总体耐受性较好, 不良反应发生率为 23.8%, 且绝大多数为轻中度不良反应, 因不良反应导致治疗失败的比例仅为 12.5%, 进一步证实了左乙拉西坦具有良好的安全性和耐受性。

本研究结果显示, 在对预后的危险因素分析中, 发病年龄与左乙拉西坦单药治疗耐药性呈明显的“U型”分布特征, 即<18 岁的青少年和 $\geq 40$  岁的中老年患者的耐药风险均显著高于 18~39 岁的青壮年患者。其中, 发病年龄 < 18 岁是左乙拉西坦单药治疗耐药的最强危险因素之一(OR = 2.683, 95% CI: 1.627~4.425,  $P < 0.001$ )。国外研究总体支持较小发病年龄与药物难治性相关[12], 这可能与儿童及青少年期起病的癫痫患者中, 遗传因素和先天性脑部结构性异常的比例较高相关, 如婴儿痉挛症、Lennox-Gastaut 综合征等, 这些类型的癫痫本身就对药物治疗反应较差[13]。此外, 儿童期血脑屏障发育尚未完善, 药物在脑内的分布和代谢与成人不同, 也可能影响治疗效果[14]。也有应用多种抗癫痫药物的队列研究指出, 治疗成功率在不同年龄组间无显著差异, 结局更多受癫痫痉挛、全身性发作、治疗延迟、神经发育迟缓等影响[15]。这一结论与本研究不同的原因可能是与儿童期与高比例的症状性癫痫、神经发育异常等混杂因素一同出现, 需要在后续更加完善的研究中加以校正。

同时, 本研究还发现发病年龄  $\geq 40$  岁的患者耐药风险也显著升高( $OR = 2.147, 95\% CI: 1.482\sim 3.112, P < 0.001$ ), 与国外部分研究提示的“老年癫痫中结构性和神经退行性病因及多病共存增加药物难治与管理难度”的结论一致[16]。这可能与 40 岁以上中老年患者常合并脑血管病、脑退行性病变(如阿尔茨海默病、帕金森病)等继发性病因有关。此外, 中老年患者的肝肾功能逐渐减退, 药物代谢能力下降, 容易出现药物不良反应, 影响治疗依从性, 这可能部分解释导致治疗效果下降的原因[17]。

此外, 病程  $\geq 5$  年的患者左乙拉西坦单药治疗耐药的风险是病程  $< 1$  年患者的 2.941 倍( $OR = 2.941, 95\% CI: 1.867\sim 4.632, P < 0.001$ )。既往研究表明, 病程越长, 尤其伴随高频、长期未控的发作, 越容易通过神经元损伤和突触重塑形成稳定的“癫痫网络”, 增加药物难治风险[18]。同时, 病程长往往意味着多次药物失败, 这与较低的再缓解率和明显的交叉耐药高度相关[19], 这与本研究结果相一致。

本研究结果显示, 结构性病因是左乙拉西坦单药治疗耐药的独立危险因素( $OR = 2.418, 95\% CI: 1.523\sim 3.842, P < 0.001$ )。进一步的亚组分析显示, 不同结构性病灶类型患者的左乙拉西坦疗效存在显著差异, 其中局灶性皮质发育不良患者的耐药率最高(68.2%), 显著高于其他所有结构性病灶类型患者(均  $P < 0.05$ )。这可能与局灶性皮质发育不良的病理特点有关。局灶性皮质发育不良是一种皮质发育异常, 常伴有神经元异位、胶质细胞增生及异常突触连接, 其致痫灶往往更为广泛且边界不清, 药物难以完全抑制其异常放电[7]。左乙拉西坦虽然能够抑制神经元的异常放电, 但难以彻底消除致痫灶本身, 对于结构性病因的癫痫患者, 单纯药物治疗的效果往往有限。相比之下, 病因不明的癫痫患者通常没有明显的脑部结构性异常, 其癫痫发作可能与神经元兴奋性异常有关, 对左乙拉西坦的治疗反应较好[20]。

本研究还发现, 发作频率频繁的患者左乙拉西坦单药治疗耐药的风险是发作不频繁患者的 3.126 倍( $OR = 3.126, 95\% CI: 1.987\sim 4.915, P < 0.001$ )。这一结果与部分研究一致[18]。治疗前发作频率高提示患者的癫痫病情更为严重, 脑部神经元的兴奋性更高, 异常放电更为频繁, 因此更难通过单一药物控制[21]。此外, 频繁的发作本身也会进一步加重神经元损伤, 形成恶性循环, 增加治疗难度[22]。

同时, 合并智力障碍是左乙拉西坦单药治疗耐药的独立危险因素( $OR = 2.275, 95\% CI: 1.432\sim 3.614, P < 0.001$ )。已有研究表明, 智力障碍的癫痫患者往往存在更广泛的脑部损伤, 其癫痫发作的病理生理机制更为复杂, 可能涉及多个脑区的异常放电, 智力障碍已成为药物难治癫痫的独立预测因子[23], 这一结论与本研究一致。

综上所述, 本研究对临床的指导意义在于, 临床医生在使用左乙拉西坦单药治疗癫痫患者时, 应充分考虑上述危险因素, 对患者进行早期风险分层。对于存在多个危险因素的高风险患者, 如发病年龄  $< 18$  岁或  $\geq 40$  岁、结构性病因、发作频率极频繁、合并智力障碍及头颅 MRI 存在致病性结构性病变的患者, 应密切监测其治疗反应。如果治疗 3~6 个月后发作仍未得到有效控制, 应及时调整治疗方案, 如增加药物剂量、更换其他抗癫痫药物或考虑联合治疗。对于头颅 MRI 显示明确致病性结构性病变的药物难治性癫痫患者, 应尽早进行术前评估, 符合手术指征者应及时进行手术治疗, 以提高治疗成功率, 改善患者预后。

本研究存在以下局限性: 第一, 本研究为单中心回顾性研究, 存在选择偏倚和信息偏倚。在选择偏倚方面, 本院作为区域性神经疾病诊疗中心, 收治的患者往往病情更为复杂严重, 合并结构性病变和共患病的比例较高, 这可能导致本研究的耐药率高于普通人群的真实水平, 研究结果的外推性受到一定限制。在信息偏倚方面, 部分患者的病历记录不够完整, 尤其是关于不良反应的详细描述和发作频率的精确记录可能存在缺失或不准确, 这可能影响研究结果的准确性。第二, 回顾性研究无法控制所有可能的混杂因素。本研究虽然纳入了人口学特征、临床特征、共患病及辅助检查结果等多个因素, 但仍有一些重要因素未纳入分析, 如左乙拉西坦的血药浓度、患者的治疗依从性、基因多态性等。这些因素可能对左乙拉西坦的疗效和耐受性产生重要影响, 未控制这些混杂因素可能导致研究结果出现偏差。第三, 回

顾性研究无法确定因果关系。本研究发现的危险因素与左乙拉西坦耐药性之间仅存在统计学关联, 无法确定其因果关系。例如, 病程长与耐药性之间的关联, 可能是因为病程长导致耐药性, 也可能是因为耐药性导致病程延长, 二者之间的因果关系需要前瞻性研究进一步验证。第四, 本研究未设立平行对照组, 无法比较左乙拉西坦与其他一线抗癫痫药物的疗效和耐受性差异, 也无法确定左乙拉西坦在不同人群中的相对优势。

未来应开展多中心、大样本、前瞻性队列研究, 以提高样本的代表性和数据的质量; 可设立平行对照组, 比较左乙拉西坦与奥卡西平、拉莫三嗪等其他一线抗癫痫药物的疗效和耐受性差异; 并对患者进行 3~5 年甚至更长时间的随访, 观察左乙拉西坦的长期疗效和耐受性, 为临床长期治疗决策提供更充分的依据; 若条件允许, 可设立平行对照组(使用另一种一线药物, 例如奥卡西平或拉莫三嗪), 进行头对头的比较研究。

## 声明

该研究通过青岛大学附属医院临床研究伦理委员会审核, 并以电话随访的方式获得患者或家属的口头知情同意。

## 参考文献

- [1] Barnard, S.N., Chen, Z., Holmes, M., Kanner, A.M., Hegde, M., Kuzniecky, R., Lowenstein, D. and French, J.A. (2025) Treatment Response to Antiseizure Medications in People with Newly Diagnosed Focal Epilepsy. *JAMA Neurology*, **82**, 1022-1030.
- [2] Zhao, J., Chen, Q., Dong, J., Gao, M., Ge, S. and Wang, A. (2026) Global, Regional, and National Burden of Epilepsy, 1990-2021: A Global Burden of Disease Study. *Journal of Global Health*, **16**, Article 04066. <https://doi.org/10.7189/jogh.16.04066>
- [3] Kharel, S., Ojha, R. and Khanal, S. (2022) Levetiracetam versus Oxcarbazepine as Monotherapy in Newly Diagnosed Focal Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain and Behavior*, **12**, e2779. <https://doi.org/10.1002/brb3.2779>
- [4] Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Guerreiro, C., Kälviäinen, R., *et al.* (2013) Updated ILAE Evidence Review of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia*, **54**, 551-563. <https://doi.org/10.1111/epi.12074>
- [5] Wolking, S., Moreau, C., Nies, A.T., Schaeffeler, E., McCormack, M., Auce, P., *et al.* (2020) Testing Association of Rare Genetic Variants with Resistance to Three Common Antiseizure Medications. *Epilepsia*, **61**, 657-666. <https://doi.org/10.1111/epi.16467>
- [6] Fisher, R.S., Cross, J.H., French, J.A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F.E., *et al.* (2017) Operational Classification of Seizure Types by the International League against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, **58**, 522-530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
- [7] Blumcke, I., Spreafico, R., Haaker, G. *et al.* (2017) Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 1648-1656.
- [8] Hainsworth, A.H. (2019) White Matter Lesions in Cerebral Small Vessel Disease. *Neurology*, **92**, 687-688. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000007258>
- [9] Mula, M., Zaccara, G., Galimberti, C.A., Ferrò, B., Canevini, M.P., Mascia, A., *et al.* (2019) Validated Outcome of Treatment Changes According to International League against Epilepsy Criteria in Adults with Drug-Resistant Focal Epilepsy. *Epilepsia*, **60**, 1114-1123. <https://doi.org/10.1111/epi.14685>
- [10] Klitgaard, H., Matagne, A., Nicolas, J., Gillard, M., Lamberty, Y., De Ryck, M., *et al.* (2016) Brivaracetam: Rationale for Discovery and Preclinical Profile of a Selective SV2a Ligand for Epilepsy Treatment. *Epilepsia*, **57**, 538-548. <https://doi.org/10.1111/epi.13340>
- [11] Patsalos, P.N. (2004) Clinical Pharmacokinetics of Levetiracetam. *Clinical Pharmacokinetics*, **43**, 707-724. <https://doi.org/10.2165/00003088-200443110-00002>
- [12] Mangunatmadja, I., Indra, R.M., Widodo, D.P. and Rafli, A. (2021) Risk Factors for Drug Resistance in Epileptic Children with Age of Onset above Five Years: A Case-Control Study. *Behavioural Neurology*, **2021**, Article ID: 9092824. <https://doi.org/10.1155/2021/9092824>

- 
- [13] Berg, A.T., Levy, S.R. and Testa, F.M. (2018) Evolution and Course of Early Life Developmental Encephalopathic Epilepsies: Focus on Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsia*, **59**, 2096-2105. <https://doi.org/10.1111/epi.14569>
- [14] Italiano, D. and Perucca, E. (2013) Clinical Pharmacokinetics of New-Generation Antiepileptic Drugs at the Extremes of Age: An Update. *Clinical Pharmacokinetics*, **52**, 627-645. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0067-4>
- [15] Li, N., Zhang, H., Yang, C., Qiao, X., Cao, D., Men, L., *et al.* (2025) Real-World Comparison of First-Line Antiseizure Monotherapy and the Role of Age at Treatment Initiation in Newly Diagnosed Childhood Epilepsy: A Cohort Study from a Tertiary Center. *Epilepsia*, **66**, 4738-4751. <https://doi.org/10.1111/epi.18607>
- [16] Potschka, H. (2025) The Aging Brain and Late Onset Drug-Refractory Epilepsies. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, **128**, 83-89. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2024.08.021>
- [17] Casillas-Espinosa, P.M., Ali, I. and O'Brien, T.J. (2020) Neurodegenerative Pathways as Targets for Acquired Epilepsy Therapy Development. *Epilepsia Open*, **5**, 138-154. <https://doi.org/10.1002/epi4.12386>
- [18] Roy, P.L., Ronquillo, L.H., Ladino, L.D. and Tellez-Zenteno, J.F. (2019) Risk Factors Associated with Drug Resistant Focal Epilepsy in Adults: A Case Control Study. *Seizure*, **73**, 46-50. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.10.020>
- [19] Perucca, E., Perucca, P., White, H.S. and Wirrell, E.C. (2023) Drug Resistance in Epilepsy. *The Lancet Neurology*, **22**, 723-734. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(23\)00151-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(23)00151-5)
- [20] Lyseng-Williamson, K.A. (2011) PEGLOTICASE: A Review of Its Use in Epilepsy. *Drugs*, **71**, 2179-2192. <https://doi.org/10.2165/11202830-000000000-00000>
- [21] Abokrysha, N.T., Taha, N., Shamloul, R., Elsayed, S., Osama, W. and Hatem, G. (2023) Clinical, Radiological and Electrophysiological Predictors for Drug-Resistant Epilepsy. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, **59**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1186/s41983-023-00647-1>
- [22] Chen, W., Jin, B., Aung, T., He, C., Chen, C., Wang, S., *et al.* (2021) Response to Antiseizure Medications in Epileptic Patients with Malformation of Cortical Development. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **14**, 1-13.
- [23] Karaoğlu, P., Yiş, U., Polat, A.İ., Ayanoğlu, M. and Hiz, S. (2021) Clinical Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Children. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **51**, 1249-1252. <https://doi.org/10.3906/sag-2010-27>