

论著·临床研究

拉莫三嗪单药治疗儿童癫痫的系统评价

刘砚韬^{1,2,3} 张伶俐^{1,2,3} 黄亮^{1,2,3} 曾力楠^{1,2,3}

(1. 四川大学华西第二医院药学部, 四川 成都 610041;
2. 四川大学华西第二医院循证药学中心, 四川 成都 610041;
3. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041)

[摘要] **目的** 系统评价拉莫三嗪单药治疗儿童癫痫的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、CNKI、VIP、CBM、万方等中英文数据库, 获得拉莫三嗪单药治疗儿童癫痫的随机对照试验。应用 Cochrane 协作网推荐的方法进行文献筛选, 资料提取和文献质量评估, 采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 9 个 RCTs (1016 例)。拉莫三嗪的癫痫发作完全控制率明显低于乙琥胺, 与卡马西平和丙戊酸钠的差异均无统计学意义。拉莫三嗪的不良反应发生率明显低于卡马西平, 与丙戊酸钠和乙琥胺的差异均无统计学意义; 3 种药物的退出率比较差异无统计学意义。**结论** 对于传统抗癫痫药物治疗无效、不良反应明显患儿, 拉莫三嗪是一种较为理想的替代药物。但仍有待高质量、大样本及较长随访时间的随机对照试验予以证实。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(7): 582-588]

[关键词] 拉莫三嗪; 单药治疗; 癫痫; 系统评价; Meta 分析; 儿童

Lamotrigine monotherapy in children with epilepsy: a systematic review

LIU Yan-Tao, ZHANG Ling-Li, HUANG Liang, ZENG Li-Nan. Department of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Zhang L-L, Email: zhlingli@sina.com)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of lamotrigine monotherapy in children with epilepsy via a systematic review. **Methods** PubMed, Cochrane, CNKI, VIP, CBM, Wanfang Data were searched for randomized controlled trials (RCTs) of lamotrigine monotherapy in children with epilepsy. Literature screening, data extraction, and quality assessment were performed according to the method recommended by Cochrane Collaboration. RevMan 5.2 software was used to conduct the Meta analysis. **Results** A total of 9 RCTs involving 1016 participants were included. Lamotrigine yielded a significantly lower complete control rate of seizure than ethosuximide, but the complete control rate of seizure showed no significant differences between lamotrigine and carbamazepine/sodium valproate. Patients treated with lamotrigine had a significantly lower incidence rate of adverse events than those treated with carbamazepine, but the incidence rate of adverse events showed no significant differences between patients treated with lamotrigine and sodium valproate/carbamazepine. The drop-out rate showed no significant differences between the three treatment groups. **Conclusions** Lamotrigine is an ideal alternative drug for children who do not respond to traditional antiepileptic medication or experience significant adverse reactions; however, more high-quality RCTs with a large sample size and a long follow-up time are needed to confirm these conclusions.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(7): 582-588]

Key words: Lamotrigine; Monotherapy; Epilepsy; Systematic review; Meta analysis; Child

癫痫是由多种原因引起的脑部慢性疾病, 主要发病机制为脑内神经元群反复发作性过度放电, 引起突发性、暂时性脑功能失常^[1]。儿童是癫痫

的高发人群, 其发病率约为成人的 10~15 倍, 约 60% 的癫痫起病于儿童期^[2], 我国 18 岁以下癫痫患儿占 75%~80%^[3]。癫痫治疗的首选方案为抗癫

[收稿日期] 2016-04-01; [接受日期] 2016-05-09

[基金项目] 国家自然科学基金中国儿童合理用药评价指标体系的循证研究 (81373381)。

[作者简介] 刘砚韬, 男, 硕士研究生, 主管药师。

[通信作者] 张伶俐, 女, 主任药师。

癫痫药物 (Antiepileptic drugs, AEDs) 的单药使用, 无效者方考虑多药联合治疗^[4-5]。相较于丙戊酸钠、卡马西平等传统 AEDs, 拉莫三嗪, 托吡酯, 奥卡西平等新型 AEDs 具有抗癫痫谱广、不良反应少、耐受性和安全性好等优点^[6], 为临床治疗儿童癫痫提供了更多的选择。

拉莫三嗪主要作用机制为抑制兴奋性电压依赖性钠通道, 稳定神经细胞膜和减少兴奋性氨基酸-谷氨酸释放^[6-7], 适用于简单或复杂部分性发作、原发性或继发性全身强直-阵挛发作的单药治疗^[8], 具有口服生物利用度高, 半衰期较长, 肝肾功能影响小等特点^[9], 国内外多项研究均提示其单药治疗儿童癫痫具有较好疗效, 不良反应发生率低, 对患儿生活质量影响较小^[10], 但各研究间设计和实施存在差异, 样本量较小, 其是否优于传统 AEDs 尚无统一结论。本研究运用系统评价方法对拉莫三嗪单药治疗儿童癫痫的有效性和安全性进行评价, 为其进一步的儿科临床应用和将来的临床研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、维普数据库 (VIP)、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方数据库, 检索时间均从建库至 2015 年 6 月。英文检索词包括 "epilepsy、epilepsia、seizure、Epileptic、Lamotrigine、Lamictal、Child、Infant、Paediatr" 等, 中文检索词 "包括癫痫、发作、拉莫三嗪、利必通、儿童、小儿、青少年、婴儿、幼儿" 等。追踪检索相关参考文献, 手检相关杂志、摘要和会议记录, 查阅各种会议记录、会议论文集、学位论文等。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准: 拉莫三嗪单药治疗儿童癫痫的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 语言限定为中文和英文。研究对象为 0~20 岁癫痫患儿, 性别、人种不限。癫痫及类型的诊断参照国际抗癫痫联盟 (ILAE) 制定的标准。分为试验组 (拉莫三嗪单药治疗) 和对照组 (安慰剂或其他 AEDs 单药或添加治疗)。

排除标准: ①未设立对照组的文献; ②缺乏

判效指标和数据的文献; ③重复发表的文献; ④研究数据不全, 联系作者也无法获得有效数据者。

1.3 观察指标

癫痫发作完全控制率 (治疗期间不再发作的比例)、治疗期间退出率、不良反应。

1.4 文献筛选、质量评价与数据提取

两名研究者按照纳入排除标准独立筛选文献、提取资料并交叉核对。纳入研究的方法学质量由两名研究者独立采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0^[11] 推荐的偏倚风险评估标准, 对纳入文献的随机序列生成、分配隐藏、受试者和研究者施盲、结果施盲、数据完整性、选择性报告结果和其它偏倚等 7 个方面进行评价。若研究满足以上 6~7 条质量评价标准, 则存在偏倚的可能性很小 (A 级), 若满足 2~5 条以上标准为部分满足, 存在偏倚的可能为中等 (B 级), 若仅满足 1 条标准或完全不满足, 则存在偏倚的可能很大 (C 级)。分歧经讨论或由第三位研究者协助解决。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。使用卡方检验及 I^2 进行各研究间的异质性检验。若 $P \geq 0.10$, 则异质性无统计学意义, 采用固定效应模型。若 $P < 0.1$ 或 $I^2 \geq 50\%$, 存在统计学异质性, 采用随机效应模型。计量资料采用加权均数差值 (WMD) 作为疗效分析统计量, 计数资料采用相对危险度 (relative risk, RR) 作为疗效分析统计量, 均以 95% 置信区间 (CI) 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。不良反应的严重程度按照美国卫生部和癌症协会的不良反分级标准 (CTCAE)^[12] 分为 5 级。采用漏斗图和 STATA12.0 软件进行 Egger's 检验评估纳入研究是否存在潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 基本情况

初检获得文献 1541 篇, 按照纳入与排除标准筛选后最终纳入 9 篇^[13-21] 文献, 均为 RCT 研究, 共纳入患儿 1016 例 (试验组 473 例, 对照组 543 例), 年龄为 6 个月~20 岁。9 项研究中, 6 项对照组干预措施为丙戊酸钠^[13-18], 2 项为卡马西平^[19-20], 1 项为丙戊酸及乙琥胺^[21]。纳入研究的基本情况见表 1。

表 1 纳入研究的基本情况

纳入研究	国家	研究例数		患儿年龄 (岁)	干预措施		疗程	观察指标
		试验组	对照组		试验组	对照组		
张言春 2012 ^[13]	中国	17	18	3~10	拉莫三嗪	丙戊酸钠	12 个月	①③
刘俊 2011 ^[14]	中国	28	27	0.5~13	拉莫三嗪	丙戊酸钠	12 个月	①⑤
李冠慧 2008 ^[15]	中国	17	17	3~14	拉莫三嗪	丙戊酸钠	12 个月	①②③④
黄铁栓 2009 ^[16]	中国	24	24	6~10	拉莫三嗪	丙戊酸钠	12 个月	①②③
Biton 2003 ^[17]	美国	18	20	12~20	拉莫三嗪	丙戊酸钠	32 周	①②③⑥
Coppolal 2004 ^[18]	意大利	19	19	3~13	拉莫三嗪	丙戊酸钠	12 个月	①②③
So-HeeEun 2012 ^[19]	韩国	43	41	6~12	拉莫三嗪	卡马西平	32 周	①②③④
Nieto Barreral 2001 ^[20]	英国	158	75	2~12	拉莫三嗪	卡马西平	24 周	①②③
Glauser 2013 ^[21]	美国	149	(1)147 (2)155	2~12	拉莫三嗪	(1) 丙戊酸钠 (2) 乙琥胺	20 周	①②③

注：观察指标中①示癫痫发作完全控制率；②示治疗期间退出率；③示药物不良反应发生情况；④示治疗前后认知功能改变；⑤示治疗前后血脂水平；⑥示治疗前后身高体重变化。

2.2 质量评价

9 项研究均为随机分组，4 项研究^[17-19,21]报告了采用的随机方法；3 项研究^[17-18,21]描述了分配隐藏方法；3 项研究为^[17-18,21]为双盲试验，2 项^[13,19]为对研究者施盲；6 项研究^[15-19,21]报道了失访和退

出情况；所有研究均无法获得预先制定的研究计划，但 7 项研究^[13,15-19,21]报告了 3 个及以上的主要判效指标，选择性报告结果的可能性较小。3 项研究^[17-18,21]对企业资助信息进行了说明。见表 2。

表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法		结果数据的完整性 (退出/失访)	选择性 报告研究结果	其他偏倚来源	质量 等级
			研究者、 受试者	结局测 量者				
张言春 2012 ^[13]	依据患者入院先后顺序	未提及	对研究者 设盲	充分	未纳入失访患儿	充分	未提及	B
刘俊 2011 ^[14]	未交代具体随机方法	未提及	未提及	未提及	未提及	不清楚	未提及	C
李冠慧 2008 ^[15]	未交代具体随机方法	未提及	未提及	未提及	失访率不超过 20%， 对研究结果无影响	充分	未提及	B
黄铁栓 2009 ^[16]	未交代具体随机方法	未提及	未提及	未提及	失访率不超过 20%， 对研究结果无影响	充分	未提及	B
Biton 2003 ^[17]	充分：电脑生成随机表格	充分	充分	充分	失访率不超过 20%， 对研究结果无影响	充分	可能因利益冲突引 入偏倚	A
Coppolal 2004 ^[18]	充分：电脑生成随机码	充分	充分	充分	无失访	充分	声明未经任何商业 机构赞助	A
So-HeeEun 2012 ^[19]	充分：独立随机化程序	未提及	对研究者 设盲	未提及	无失访	充分	未提及	B
Nieto Barrera 2001 ^[20]	充分：患者以 2:1 的比例 分层随机	未提及	未提及	未提及	未提及	不清楚	未提及	B
Glauser 2013 ^[21]	充分：电脑生成随机序列	充分	充分	充分	失访率不超过 20%， 对研究结果无影响	充分	声明研究结果未受 相关企业影响	A

2.3 疗效分析

所有研究均报告了癫痫发作完全控制的情况。因对照组干预措施不尽相同，存在临床异质性而无法合并，因此按照对照组干预措施不同进行分

析：①拉莫三嗪 vs 丙戊酸钠：7 项研究^[13-18,21]对比了拉莫三嗪和丙戊酸钠单药的癫痫发作完全控制率，其中 Glauser 等^[21]的研究为同时以丙戊酸钠和乙琥胺作为对照，除去该研究进行敏感性分

析, 异质性检验结果显示无统计学异质性 ($P=0.81$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示两组差异无统计学意义 ($RR=0.81$, $95\%CI$: $0.64\sim 1.03$, $P=0.08$), 提示尚不能认为拉莫三嗪癫痫发作完全控制率低于丙戊酸钠; ②拉莫三嗪 vs 卡马西平: 2 项研究^[19-20]对比了拉莫三嗪和卡马西平的效果, 异质性检验结果显示无统计学异质性 ($P=0.72$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型。结果

显示两组差异无统计学意义 ($RR=0.90$, $95\%CI$: $0.74\sim 1.09$, $P=0.28$), 提示尚不能认为拉莫三嗪癫痫发作完全控制率低于卡马西平; ③拉莫三嗪 vs 乙琥胺: Glauser 等^[21]的研究报告了对比乙琥胺的癫痫发作完全控制率, 分别为 29% 和 58%, 两组差异有统计学意义 (χ^2 检验, $P<0.05$), 提示拉莫三嗪癫痫发作完全控制率低于乙琥胺组。见图 1。

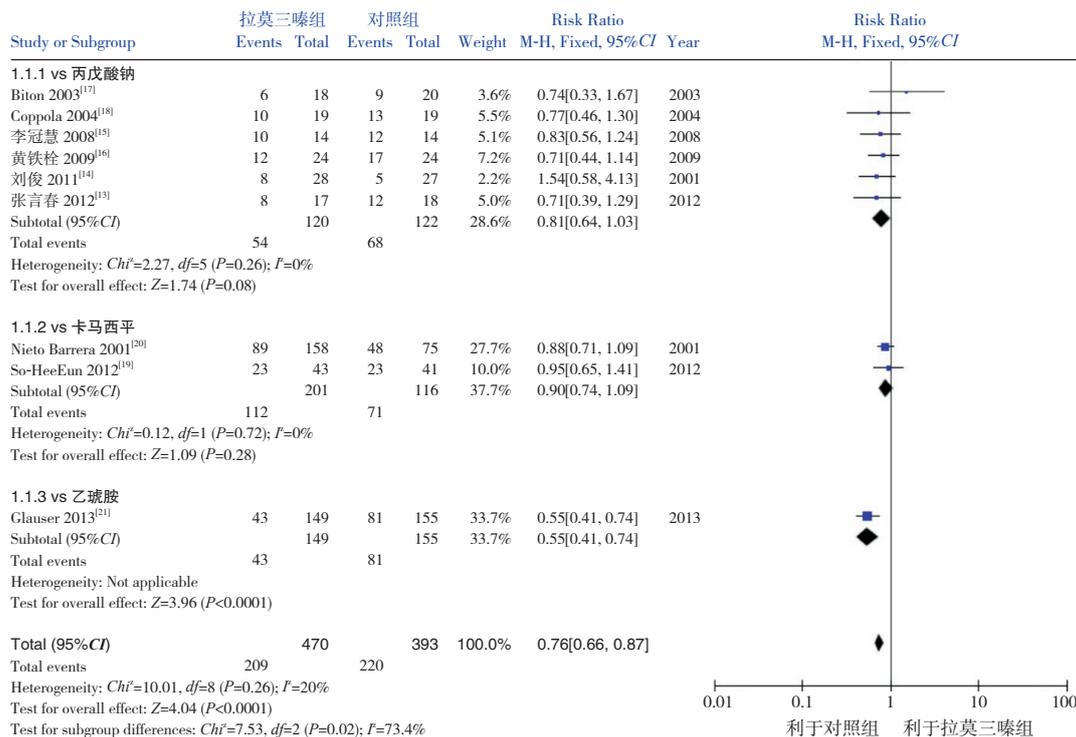


图 1 拉莫三嗪组和对照组癫痫发作完全控制率比较的 Meta 分析

2.4 治疗期间退出率

治疗期间退出率是综合反映癫痫治疗有效性和安全性的指标, 也是 ILEA 推荐使用的主要判效指标^[22]。共 7 项研究^[15-21]报告了治疗期间的退出情况, 按照干预措施不同进行分析: ①拉莫三嗪 vs 丙戊酸钠: 5 项研究^[15-18,21]对比了拉莫三嗪组和丙戊酸钠的癫痫治疗期间退出率, 分别为 13.21% 和 10.13%。异质性检验结果显示无统计学异质性 ($P=0.78$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示, 两组差异无统计学意义 ($RR=1.31$, $95\%CI$: $0.79\sim 2.16$, $P=0.30$), 提示尚不能认为拉莫三嗪治疗期间退出率高于丙戊酸钠; ②拉莫三嗪 vs 卡马西平: 2 项研究^[19-20]对比了拉莫三嗪和卡马西平, 退出率分别为 11.94%

和 12.07%。异质性检验结果显示无统计学异质性 ($P=0.95$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型。结果显示, 两组差异无统计学意义 ($RR=0.91$, $95\%CI$: $0.49\sim 1.70$, $P=0.78$), 尚不能认为拉莫三嗪治疗期间退出率低于卡马西平; ③拉莫三嗪 vs 乙琥胺: Glauser 等^[21]的研究报告了拉莫三嗪对比乙琥胺的结果, 退出率分别为 12.08% 和 12.90%。两组差异无统计学意义 ($P=0.83$, $I^2=0\%$), 尚不能认为拉莫三嗪治疗期间退出率低于乙琥胺。

2.5 不良反应发生率

8 项研究^[13,15-21]报告了不良反应的发生率。按照干预措施不同进行分析: ①拉莫三嗪 vs 丙戊酸钠: 6 项研究^[13,15-18,21]对比了拉莫三嗪和丙戊酸钠的不良反应发生率, 分别为 24.18% 和 26.12%。

异质性检验结果显示无统计学差异 ($P=0.25$, $I^2=24\%$), 使用固定效应模型。结果显示两组差异无统计学意义 ($RR=0.94$, $95\%CI: 0.70\sim 1.26$, $P=0.68$), 提示不能认为拉莫三嗪不良反应发生率低于丙戊酸钠; ②拉莫三嗪 vs 卡马西平: 2 项研究^[19-20]对比了拉莫三嗪和卡马西平的不良反应发生率, 分别为 41.29% 和 44.82%。异质性检验显示无统计学差异 ($P=0.62$, $I^2=0\%$), 使用固定效应

模型。结果显示, 两组差异有统计学意义 ($RR=0.81$, $95\%CI: 0.64\sim 1.03$, $P=0.05$), 提示拉莫三嗪不良反应发生率低于卡马西平; ③拉莫三嗪 vs 乙琥胺: 1 项研究^[21]报告了拉莫三嗪对比乙琥胺的不良反应发生率, 分别为 16.78% 和 23.87%, 两组差异无统计学意义 ($P=0.13$), 尚不能认为拉莫三嗪癫痫不良反应发生率低于乙琥胺。见图 2。

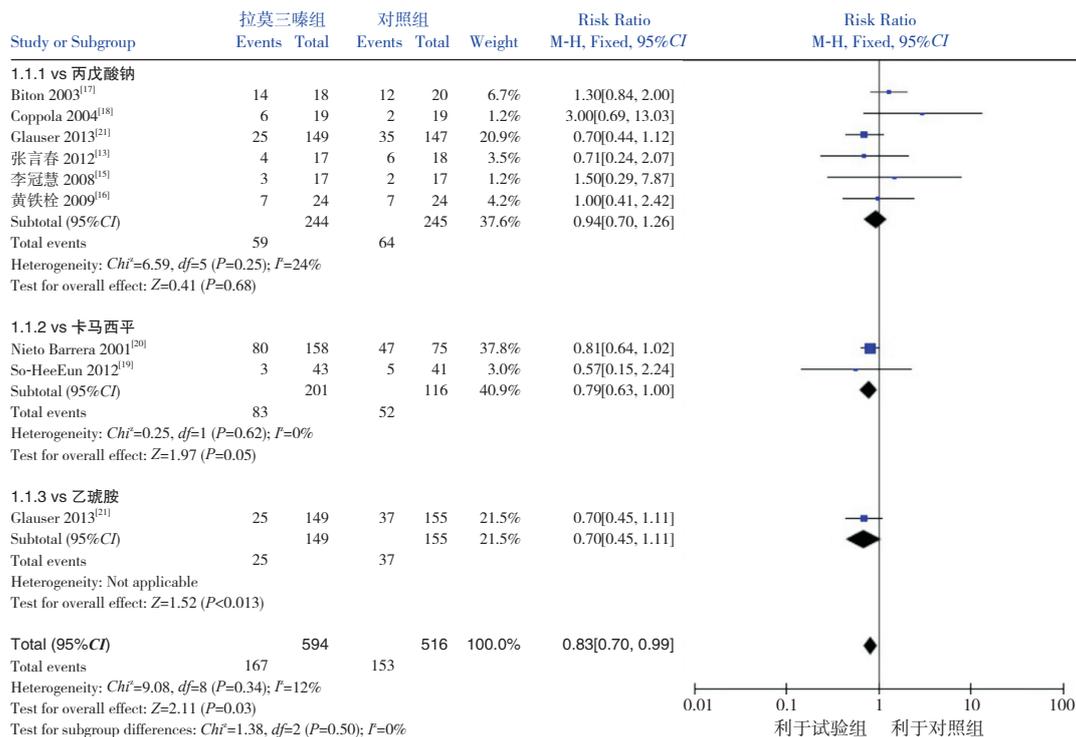


图 2 拉莫三嗪组和对照组不良反应发生率比较的 Meta 分析

2.6 不良反应

纳入研究报道的不良反应主要为 1~2 级轻、中度不良反应, 包括皮疹、头晕、头痛、嗜睡、乏力等; 3~4 级严重不良反应中, 拉莫三嗪组出现全身性过敏性皮疹 2 例, 且导致患儿退出观察; 对照组出现肝功能轻度损害 1 例, 转氨酶升高 7 例,

原始研究分析很可能与药物有关。两组 3~4 级不良反应发生率分别为 0.45% 和 1.5%, 试验组低于对照组, 但差异无统计学意义 ($P=0.06$)。未见 5 级不良反应。所有研究均未报道死亡病例发生。见表 3。

表 3 试验组和对照组不良反应

研究	试验组不良 反应例 数 / 患者数	不良反应等级及名称 (例数)		对照组 干预措施	对照组不 良反应例 数 / 患者数	不良反应等级及名称 (例数)	
		1~2 级	3~4 级			1~2 级	3~4 级
张言春 2012 ^[13]	4/17	皮疹 (1), 食欲减退 (1), 烦躁 (2)	/	丙戊酸钠	6/18	食欲亢进、肥胖 (3), 烦躁 (1), 学习困难 (1)	肝功能轻度损害 (1)
李冠慧 2008 ^[15]	3/17	头痛 (1), 呕吐 (1), 嗜睡 (1)	/	丙戊酸钠	2/17	呕吐 (1), 嗜睡 (1)	/
黄铁栓 2009 ^[16]	7/24	轻度头晕, 恶心 (4), 困倦, 乏力 (1)	全身过 敏性皮 疹 (2)	丙戊酸钠	7/24	/	转氨酶升高 (7)
Biton 2003 ^[17]	14/18	未提及	/	丙戊酸钠	12/20	未提及	/
Coppola 2004 ^[18]	6/19	头痛 (2), 皮疹 (1), 复视 (1), 神经紧张 (1), 食欲增加 (1)	/	丙戊酸钠	2/19	腹泻 (1), 体重增加 (1)	/
Eun 2012 ^[19]	3/43	皮疹 (3)	/	卡马西平	5/41	皮疹 (3), 疲劳 (1), 嗜睡 (1)	/
Nieto-Barrera 2001 ^[20]	80/158	感染 (20), 头痛 (12), 乏力 (4), 嗜睡 (5), 咽喉炎 (13), 皮疹 (11), 头晕 (1), 其它轻微不良 反应 (14)	/	卡马西平	47/75	头痛 (12), 乏力 (1), 嗜睡 (7), 咽喉炎 (8), 皮疹 (6), 头晕 (11), 其它轻微不良 反应 (2)	/
Glause 2013 ^[21]	25/149	皮疹 (5), 疲劳 (2), 头痛 (2), 消化功能紊乱 (3), 神经系统, 行为或心理的影响 (9), 其它 (4)	/	丙戊酸钠	35/147	皮疹 (2), 疲劳 (5), 头痛 (2), 消化功能紊乱 (6), 神经系统, 行为或心理的影响 (20)	/
				乙琥胺	37/155	皮疹 (6), 疲劳 (3), 头痛 (3), 消化功能紊乱 (9), 神经系统, 行为或心理的影响 (12), 其它 (4)	/
合计	142/445	140	2		153/516	145	8

2.7 发表偏倚

各研究在漏斗图两侧分布对称较好。而癫痫发作完全控制率、治疗期间退出率和不良反应发生率 meta 分析的 Egger's 检验 P 值均 >0.05 , 提示无明显发表偏倚。图 3~4、见表 4。

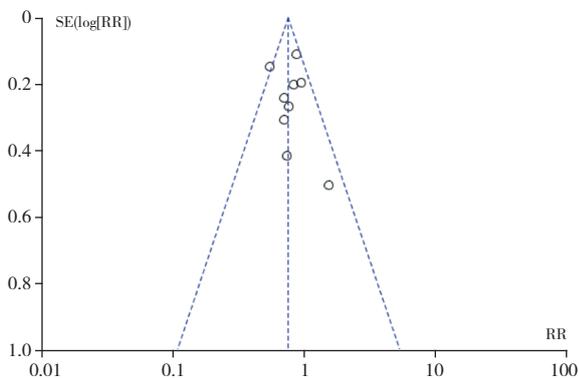


图 3 基于癫痫发作完全控制率的漏斗图

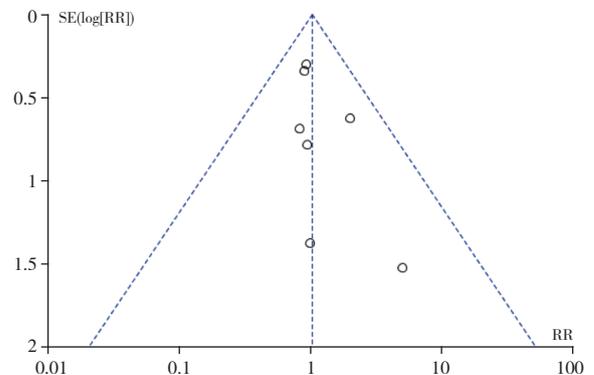


图 4 基于治疗期间退出率的漏斗图

表 4 Egger's 检验结果

项目	t 值	P 值	95%CI
癫痫发作完全控制率	-1.06	0.323	-1.37~0.52
治疗期间退出率	2.35	0.078	-0.05~0.68
不良反应发生率	0.47	0.655	-0.52~0.78

3 讨论

本研究以癫痫发作完全控制率、退出率、不

良反应发生率等作为结局指标, 系统评价拉莫三嗪单药治疗儿童癫痫的有效性和安全性, 结果显示: 在有效性方面, 拉莫三嗪单药治疗儿童癫痫

同丙戊酸钠及卡马西平相比,在癫痫发作完全控制率、退出率方面差异无统计学意义;同乙琥胺相比,拉莫三嗪单药治疗癫痫发作完全控制率相对较低,退出率差异无统计学意义。在安全性方面,拉莫三嗪与丙戊酸钠和乙琥胺相比总体不良反应发生率相似,低于卡马西平,差异有统计学意义。相关不良反应多轻微且为一过性,罕见严重不良反应。

本研究存在的局限性:(1)纳入的9项研究仅4项详细描述了随机方法,仅3项研究对实施者和研究对象采用盲法,2项研究结果测量实施盲法,存在选择偏倚、实施偏倚及测量偏倚的可能,对结果的解释应慎重;(2)因语言限制只纳入中英文文献,存在选择偏倚的可能;(3)纳入研究的治疗和随访时间相对较短,最长的研究时间为12个月,无法评估长期治疗的疗效,有待更高质量的研究验证。

综上,可初步评价拉莫三嗪对比传统AEDs如丙戊酸钠、卡马西平等在单药治疗儿童癫痫时,癫痫发作完全控制率、退出率无明显差异,不良反应发生率相对较低,严重不良反应罕见。因此,对于传统AEDs治疗无效、不良反应明显患儿,在考虑经济性的前提下,拉莫三嗪可作为较理想的替代药物。由于纳入的临床试验存在方法学质量不高,样本量相对较小,疗程相对较短等局限性,对上述结果的解释应持谨慎态度。总体而言,拉莫三嗪单药治疗儿童癫痫有潜在的应用前景,有待高质量、大样本及较长随访时间的随机对照试验予以证实。

[参 考 文 献]

- [1] 吴江. 神经病学[M]. 北京:人民卫生出版社. 2005: 264-281.
- [2] World Health Organization. Epilepsy. Fact sheet N°999, World Health Organization[EB/OL]. (October, 2012). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>.
- [3] World Health Organization. Epilepsy Management at Primary Health Level in rural China[EB/OL]. (March, 2009). http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy_china_report_english.pdf.
- [4] 李雪华. 癫痫的治疗方法研究进展[J]. 临床合理用药, 2012, 5(6): 155.
- [5] 李世焯, 吴立文. 中华医学会. 临床诊疗指南——癫痫病分册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007: 48-50.
- [6] Sitges M, Guameros A, Nekrassov V, et al. Effects of carbamazepine, phenytoin, valproic acid, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate and vinpocetine on the presynaptic Ca²⁺ channel-mediated release of [3H] glutamate: Comparison with the Na⁺ channel-mediated release[J]. Neuropharmacology, 2007, 53(7): 854-862.
- [7] Stefani A, Spadoni F, Siniscalchi A, et al. Lamotrigine inhibits Ca²⁺ currents in cortical neurons: functional implications[J]. Eur J Pharmacol, 2006, 307(1): 113-116.
- [8] 拉莫三嗪药品说明书. 2011年版. GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
- [9] Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007[J]. Epileptic Disord, 2007, 9(4): 353-412.
- [10] 宋春杰, 陈惠玲, 王小勇. 拉莫三嗪添加或单药治疗部分发作性癫痫的有效性和耐受性研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2009, 16(5): 344-347.
- [11] Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. Available at: <http://www.cochrane-handbook.org/>: The Cochrane Collaboration, 2011.
- [12] National Institute of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.3. Available from: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/about.html>.
- [13] 张言春. 拉莫三嗪治疗儿童失神癫痫的疗效研究[J]. 中国社区医师(医学专业), 2012, 14(27): 101.
- [14] 刘俊. 拉莫三嗪及丙戊酸钠对癫痫患儿血脂的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(19): 133-135.
- [15] 李冠慧, 庞桂香, 王荣, 等. 拉莫三嗪和丙戊酸钠治疗典型失神发作疗效比较[J]. 中国实用儿科杂志, 2008, 23(7): 549-550.
- [16] 黄铁栓, 朱金兰, 李冰, 等. 丙戊酸和拉莫三嗪治疗儿童失神癫痫的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(8): 653-655.
- [17] Biton V, Levisohn P, Hoyler S, et al. Lamotrigine versus valproate monotherapy-associated weight change in adolescents with epilepsy: results from a post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial[J]. Journals of Child Neurology, 2003, 18(2): 133-139.
- [18] Coppola G, Auricchio G, Federico R, et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study[J]. Epilepsia, 2004, 45(9): 1049-1053.
- [19] Eun SH, Eun BL, Lee JS. Effects of lamotrigine on cognition and behavior compared to carbamazepine as monotherapy for children with partial epilepsy[J]. Brain & Development, 2012, 34(10): 818-823.
- [20] Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy[J]. Epilepsy Research, 2001, 46(2): 145-155.
- [21] Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: Initial monotherapy outcomes at 12 months[J]. Epilepsia, 2013, 54(1): 141-155.
- [22] Commission on antiepileptic drugs. Considerations on designing clinical trials to evaluate the place of new antiepileptic drugs in the treatment of newly diagnosed and chronic patients with epilepsy[J]. Epilepsia, 1998; 39(7): 799-803.

(本文编辑: 王庆红)