

苯妥英钠对癫痫患者体内3种心血管疾病相关因子水平影响的Meta分析^Δ

张孟媛^{1*}, 吕 媛¹, 洪秀琴^{1,2}, 易尚辉¹, 刘桃成^{1#}(1.湖南师范大学医学院分子流行病学湖南省重点实验室,长沙410013;2.湖南师范大学附属第一医院科研部,长沙 410005)

中图分类号 R971^Δ.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)03-0353-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.03.20

摘 要 目的:系统评价苯妥英钠对癫痫患者体内3种心血管疾病相关因子(叶酸、维生素B₁₂、同型半胱氨酸)水平的影响,为临床治疗癫痫提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Google Scholar、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库,检索时限为1991年1月—2019年1月,收集使用苯妥英钠(试验组)对比未使用抗癫痫药(对照组)的癫痫患者血清中叶酸、维生素B₁₂、同型半胱氨酸水平的观察性研究。对符合纳入标准的文献进行资料提取,并采用横断面研究评价标准(AHRQ)量表进行质量评价后,采用Rev Man 5.3软件和Stata 11软件进行Meta分析。结果:共纳入10项研究,合计745例患者。Meta分析结果显示,试验组患者叶酸水平显著低于对照组[SMD=-0.90,95%CI(-1.18,-0.62),P<0.001],同型半胱氨酸水平显著高于对照组[SMD=1.22,95%CI(0.73,1.71),P<0.001];两组患者维生素B₁₂水平比较,差异无统计学意义[SMD=-0.19,95%CI(-0.39,0.02),P>0.05]。结论:苯妥英钠可降低癫痫患者体内叶酸水平,升高其同型半胱氨酸水平。
关键词 苯妥英钠;癫痫;叶酸;维生素B₁₂;同型半胱氨酸;Meta分析

Effects of Phenytoin on 3 Kinds of Cardiovascular Disease-related Factor in Patients with Epilepsy: A Meta-analysis

ZHANG Mengyuan¹, LYU Yuan¹, HONG Xiuqin^{1,2}, YI Shanghui¹, LIU Taocheng¹(1.Key Laboratory of Molecular Epidemiology of Hunan Province, School of Medicine, Hunan Normal University, Changsha 410013, China;2. Dept. of Science Technology Research, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, China)

ciated GRIN2A mutations reduce NMDA receptor trafficking and agonist potency-molecular profiling and functional rescue[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):66-80.

[5] BEGHI E, BERG A, CARPIO A, et al. Comment on epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(10):1698-1699.

[6] 林雪玉, 张燕青, 林鹏锋, 等. UGT1A6、UGT1A9 基因多态性对汉族癫痫患者丙戊酸血药浓度的影响[J]. *中国药房*, 2017, 28(8):1013-1017.

[7] HESS S, DAGGETT L, CRONA J, et al. Cloning and functional characterization of human heteromeric N-methyl-D-aspartate receptors[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, 278(2):808-816.

[8] TRAYNELIS SF, WOLLMUTH LP, MCBAIN CJ, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function[J]. *Pharmacol Rev*, 2010, 62(3):405-496.

[9] BERNARD-TRIFILO JA, KRAMAR EA, TORP R, et al. Integrin signaling cascades are operational in adult hippocampal synapses and modulate NMDA receptor physiology[J]. *J Neurochem*, 2005, 93(4):834-849.

[10] ZAINAL ABIDIN S, TAN EL, CHAN SC, et al. DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behaviour among Malaysian Parkinson's disease patients[J]. *BMC Neurology*, 2015, 15(1):59-69.

[11] 杨雅玲, 吴钢, 胡志坚, 等. 中国人 GRIN2B、SNCA 基因多态性与帕金森病相关幻觉的关联分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35(3):205-210.

[12] XIANGWEI W, JIANG Y, YUAN H. De novo mutations and rare variants occurring in NMDA receptors[J]. *Current Opinion in Physiology*, 2018.DOI: 10.1016/j.cophys.2017.12.013.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81773530);湖南省教育厅项目(No.湘教通[2017]451号, No.湘教通[2017]452号, No.湘教通[2018]505号)

* 硕士研究生。研究方向:流行病与卫生统计。E-mail: 54392680@qq.com

通信作者:副教授,硕士生导师,硕士。研究方向:流行病与卫生统计、循证医学。E-mail: 1509946865@qq.com

(收稿日期:2019-09-18 修回日期:2019-12-16)
(编辑:邹丽娟)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the effects of phenytoin on 3 kinds of cardiovascular disease-related factors (Folic acid, vitamin B₁₂ and homocysteine) in epilepsy patients, and to provide evidence-based reference for clinical treatment of epilepsy. **METHODS:** Retrieved from PubMed, Google scholar, CJFD, VIP and Wanfang database, observational studies about using phenytoin (trial group) versus using no antiepileptics (control group) on the levels of folic acid, vitamin B₁₂ and homocysteine in serum were collected during Jan. 1991-Jan. 2019. After data extraction of included literatures, quality evaluation with evaluation criteria for cross-sectional study (AHRQ) scale, Rev Man 5.3 and Stata 11 softwares were used for statistical analysis. **RESULTS:** A total of 10 studies were included, involving 745 patients. Meta-analysis showed that the folic acid level of trial group was significantly lower than control group [SMD=-0.90, 95% CI (-1.18, -0.62), *P*<0.001]; the level of homocysteine in trial group was significantly higher than control group [SMD=1.22, 95% CI(0.73, 1.71), *P*<0.001]. There was no significant difference in the levels of vitamin B₁₂ between 2 groups [SMD=-0.19, 95% CI (-0.39, 0.02), *P*>0.05]. **CONCLUSIONS:** Phenytoin can reduce the level of folic acid and increase the level of homocysteine in epilepsy patients. **KEYWORDS** Phenytoin; Epilepsy; Folic acid; Vitamin B₁₂; Homocysteine; Meta-analysis

癫痫(Epilepsy)是一种常见的神经性疾病,世界卫生组织(WHO)报告显示,全球约有5 000万癫痫患者,其发作与中枢神经系统兴奋和抑制不平衡有关^[1]。目前癫痫主要通过长期药物治疗,而苯妥英钠等药物长期服用可能会增加患者发生心血管疾病的风险,例如升高同型半胱氨酸(Hcy)、降低叶酸和维生素B₁₂水平等,而癫痫又是心血管疾病的并发症之一^[2]。因此,对于抗癫痫药物的选择不仅要考虑到良好的治疗效果更需要降低其带来的风险。多项研究支持抗癫痫药物会改变血管疾病相关影响因子(如叶酸、维生素B₁₂、Hcy)的水平^[2]。其中,临床常用抗癫痫药苯妥英钠对这些因子影响的研究结果还有分歧。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了苯妥英钠对癫痫患者血清叶酸、维生素B₁₂及Hcy水平的影响,以期为临床治疗癫痫提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的观察性研究,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 按相应指南文件^[3]确诊的癫痫患者,年龄、性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组为接受苯妥英钠单药治疗的癫痫患者,对照组为未使用任何抗癫痫药物的癫痫患者。

1.1.4 结局指标 ①叶酸水平;②维生素B₁₂水平;③Hcy水平。

1.1.5 排除标准 ①不符合纳入标准要求;②动物实验或体外研究;③没有提及苯妥英钠作为单独疗法;④数据信息不完整;⑤综述性文献。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Google Scholar、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库,研究对象为人类,检索时限为1999年1月—2019年1月。英文检索词包括“Antiepileptic drug”“Phenytoin”“Folate”“Folic acid”“Vitamin B₁₂”“Cobalamin”“Homocysteine”等,中文检索词包括“抗癫痫药物”“苯妥英钠”“叶酸”“维生素B₁₂”“钴胺素”“同型半胱氨酸”等;此外,手动检

索引文献。

1.3 资料提取及质量评价

1.3.1 资料提取 两位研究者进行检索培训后按照规定的流程进行文献筛选工作,当出现不符合预计判断标准的文献或有分歧时交给第三方判断决定。两位研究者根据检索标准在规定数据库按照流程检索浏览所有文献的题目及摘要,判断是否选入下一步并进行标记,阅读完所有文献后获取标记文献全文。获得全文后进行全面阅读,通过纳排标准将文献进一步筛选,对最后纳入研究的文献进行数据提取。提取信息如下:第一作者、出版年份、国家、年龄、疗程、样本量、指标(血清Hcy、维生素B₁₂、叶酸)的均数和标准差。

1.3.2 质量评价 本研究使用美国卫生保健质量和研究机构推荐的横断面研究评价标准(AHRQ)量表对纳入文章进行质量评价。详细内容包括:是否明确资料来源;是否列出试验和对照组的纳入和排除标准;是否给出鉴别患者的时间阶段;如果不是人群来源的话,研究对象是否连续;评价者主观因素是否掩盖了研究对象的其他情况;是否描述了任何为保证质量而进行的评估(如对主要结局指标的检测/再检测);是否解释了排除患者的理由;是否描述如何控制混杂因素;是否描述如何处理丢失数据;是否描述应答率和数据完整性;如果有随访是否描述应答率和随访结果。由两位评价员独立进行质量评价,如有分歧根据第三方意见达成一致。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3软件进行分析。连续型变量使用标准化均数差(SMD)为效应分析统计量;采用 I^2 统计量来评估异质性^[4]: $I^2<25\%$ 、 $25\%\leq I^2<50\%$ 、 $50\%\leq I^2\leq 75\%$ 分别表示基本无异质性、轻度异质性、可接受异质性。根据异质性决定使用固定效应模型或者随机效应模型进行合并,并对异质性高的部分进行亚组分析。潜在的发表偏倚使用Stata 11软件中的漏斗图和Egger检验评估,纳入文献数量较多时使用漏斗图和Egger检验,纳入文献数量少时使用Egger检验。采用Stata 11软件中的敏感性分析检测结果的稳定性,探索异质性来源。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

共检出 2 836 篇文章,按规定流程筛选后最终有 9 篇文献^[5-13],共计 10 项研究(文献[7]包括 2 项研究)被纳入本研究中,详细流程见图 1。

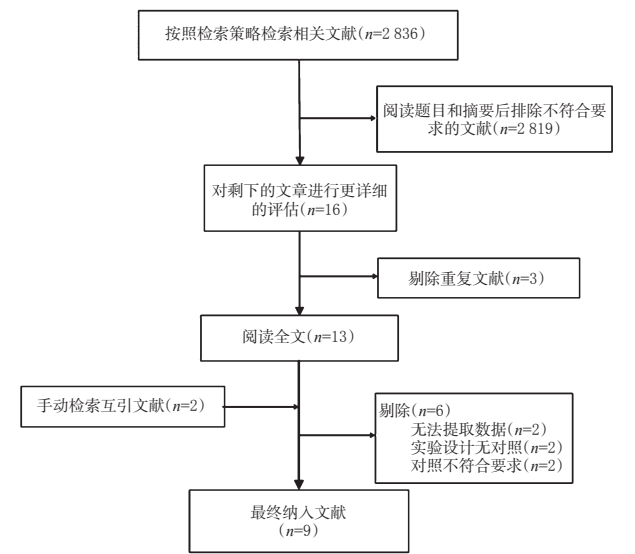


图 1 文献筛选流程图

Fig 1 Literature screening procedure

本次研究纳入了 9 篇文章,共包括 10 项研究。10 项研究中 5 项在印度^[5,8-9,11,13]、3 项在中国^[7,12]、1 项在德国^[6]、1 项在土耳其^[10]进行,研究时间在 1999—2017 年间。纳入研究基本信息见表 1。

表 1 纳入研究的基本信息

第一作者及发表年份	国家	年龄,岁	例数		疗程	结局指标
			试验组	对照组		
Nayyar AS(2012) ^[9]	印度	18~50	25	25	6个月	①
Linnebank M(2011) ^[6]	德国	未报道	15	170	未描述	①②
李 平(1999) ^[7]	中国	1~65	16	44	1个月~8年	①
李 平(1999) ^[7]	中国	1~65	7	7	2个月	①
Nayyar AS(2014) ^[8]	印度	18~50	40	40	1年	①
Nayyar AS(2013) ^[5]	印度	18~50	25	25	6个月	①
Sener U(2006) ^[10]	土耳其	17~45	16	18	1~26年	①②③
Sharma TK(2007) ^[11]	印度	2~15	50	50	3个月	①②③
王小花(2007) ^[12]	中国	16~58	30	30	2个月~13年	①②③
Chandrasekaran S(2016) ^[13]	印度	2~15	62	50	>6个月	①②③

2.2 质量评价结果

使用 AHRQ 量表对纳入文章进行质量评价,结果显示除了 1 项研究^[10]为 5 分外,其他研究分数均大于 7 分,文献质量评价结果见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 叶酸水平 10 项研究^[5-13](共包括试验组 286 例、

表 2 文献质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation of literatures

第一作者及发表年份	项目评价	1.是否明确了资料的来源(调查或文献回顾)	2.是否列出了暴露组和非暴露组(试验和对照)的纳入及排除标准或参考以往的出版物	3.是否给出鉴别患者的时间阶段	4.如果不是人群来源的话,研究对象是否连续	5.评价者的主观因素是否掩盖了研究对象其他方面情况	6.是否描述了任何为保证质量而进行的评估(如对主要结局指标的检测/再检测)	7.是否解释了排除患者的理由	8.是否描述了如何评价和(或)控制混杂因素的措施	9.是否描述了如何处理丢失的数据	10.是否描述了应答率和数据完整性	11.如果有随访,是否描述了应答率和随访结果
Nayyar AS(2013) ^[5]	是	√	√	√	√		√	√			√	
	否					√			√			√
	不清楚									√		
Sener U(2006) ^[10]	是	√	√	√		√	√	√			√	√
	否				√				√	√		
	不清楚											
Chandrasekaran S(2016) ^[13]	是	√	√	√	√		√	√	√		√	
	否					√				√		√
	不清楚											
李 平(1999) ^[7]	是	√	√	√	√		√	√	√		√	
	否					√				√		√
	不清楚											
Sharma TK(2017) ^[11]	是	√	√	√			√	√	√		√	
	否					√						√
	不清楚				√					√		
Linnebank M(2011) ^[6]	是	√	√		√		√		√		√	
	否			√		√						√
	不清楚							√		√		
Nayyar AS(2012) ^[5]	是	√	√		√	√	√	√	√		√	
	否									√		√
	不清楚			√								
王小花(2007) ^[12]	是	√	√	√	√		√	√	√		√	
	否					√				√		√
	不清楚											
Nayyar AS(2014) ^[8]	是	√	√	√	√		√	√	√		√	
	否					√				√		√
	不清楚											

对照组 459 例)报道了叶酸水平,各研究间有统计学异质性($I^2=61\%$, $P<0.001$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果,试验组患者叶酸水平显著低于对照组,差异有统计学意义[SMD=-0.90, 95% CI(-1.18, -0.62), $P<0.001$],详见图 2。

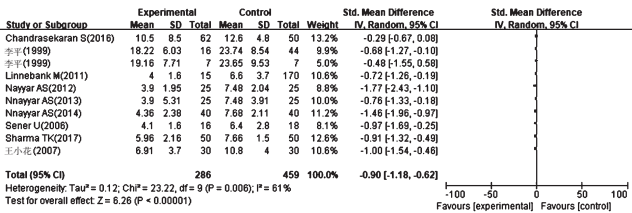


图 2 叶酸水平的 Meta 分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of folic acid level
2.3.2 维生素 B₁₂ 水平 5 项研究^[6, 10-13](共包括试验组 173 例、对照组 318 例)报道了维生素 B₁₂ 水平,各研究间无统计学异质性($I^2=6\%$, $P>0.05$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果,两组患者维生素 B₁₂ 水平比较,差异无统计学意义[SMD=-0.19, 95% CI(-0.39, 0.02), $P>0.05$],详见图 3。

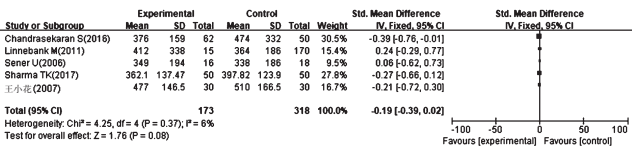


图 3 维生素 B₁₂ 水平的 Meta 分析森林图

Fig 3 Forest Plot of Meta-analysis of vitamin B₁₂ level
2.3.3 Hcy 水平 4 项研究^[10-13](共包括试验组 158 例、对照组 148 例)报道了 Hcy 水平,各研究间有统计学异质性($I^2=72\%$, $P<0.05$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果,试验组患者 Hcy 水平显著高于对照组,差异有统计学意义[SMD=1.22, 95% CI(0.73, 1.71), $P<0.001$],详见图 4。

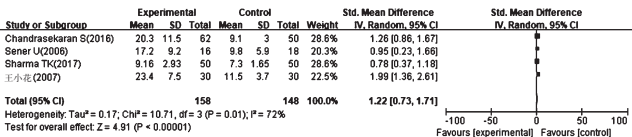


图 4 Hcy 水平的 Meta 分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of Hcy level

2.4 敏感性分析及亚组分析

对异质性相对较高的叶酸和 Hcy 水平进行敏感性分析。结果显示,叶酸水平异质性的潜在来源为 Chandrasekaran S 等^[13]的研究,排除了该项研究后异质性明显下降($I^2=36\%$, $P>0.05$),合并值[SMD=-1.00, 95% CI(1.24, -0.75), $P<0.001$];而排除其他任意一项研究,叶酸水平的异质性均无明显改变。Hcy 水平的异质性来源为王小花等^[12]的研究,排除这一项研究后异质性下降($I^2=28\%$, $P>0.05$),合并值[SMD=1.01, 95% CI(0.68, 1.33), $P<0.001$];而排除其他任意一项研究 Hcy 水平的异质性均无明显改变,排除异质性来源文章后 Hcy 总体合并值无明显改变。

根据年龄对叶酸和 Hcy 水平进行亚组分析,根据疗程对叶酸水平进行亚组分析。结果,试验组年龄 ≥ 16 岁患者的叶酸水平[SMD=-1.07, 95% CI(-1.39, -0.76), $P<0.05$]显著低于对照组,年龄 ≥ 16 岁[SMD=1.48, 95% CI(0.46, 2.50), $P<0.05$]或 <16 岁[SMD=1.02, 95% CI(0.54, 1.50), $P<0.001$]患者的 Hcy 水平均低于对照组,差异均有统计学意义;疗程 ≥ 6 个月患者的叶酸水平显著低于对照组,差异有统计学意义[SMD=-0.98, 95% CI(-1.39, -0.58), $P<0.001$]。年龄的亚组分析结果见表 3,疗程的亚组分析结果见表 4。

表 3 年龄的亚组分析

项目		合并值效应量		异质性检验	
		SMD(95%CI)	P	I ² , %	P
叶酸	≥ 16	-1.07(-1.39, -0.76)	<0.05	45	>0.05
	<16	-0.59(-1.21, 0.01)	>0.05	79	<0.05
Hcy	≥ 16	1.48(0.46, 2.50)	<0.05	78	>0.05
	<16	1.02(0.54, 1.50)	<0.001	72	<0.05

表 4 疗程的亚组分析

项目		合并值效应量		异质性检验	
		SMD(95%CI)	P	I ² , %	P
叶酸	<6 个月	-0.30(-0.67, -0.07)	>0.05	0	>0.05
	≥ 6 个月	-0.98(-1.39, -0.58)	<0.001	74	<0.05

2.5 发表偏倚分析

叶酸水平的发表偏倚检验漏斗图左右对称,各点均匀地分布在两侧,可认为无发表偏倚;叶酸的 Egger 检验显示无发表偏倚($P>0.05$)。维生素 B₁₂、Hcy 水平的 Egger 检验显示均无发表偏倚($P>0.05$)。叶酸水平的倒漏斗图见图 5,叶酸、维生素 B₁₂、Hcy 水平的 Egger 检验结果见表 5。

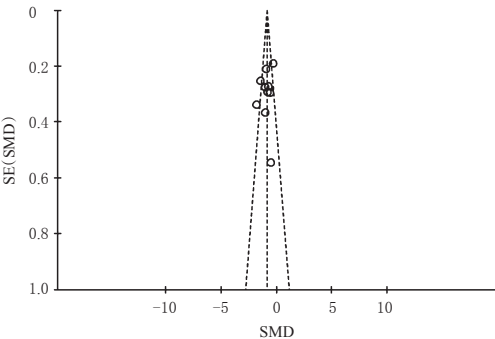


图 5 叶酸水平的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of folic acid group

表 5 Egger 检验结果

项目		t	P
叶酸		-0.91	0.39
维生素 B ₁₂		2.16	0.12
Hcy		0.68	0.57

3 讨论

癫痫是由脑神经元异常放电导致的痫性反复发作,

该病的病因复杂,药物治疗是临床治疗的常用方法。苯妥英钠是通过增加神经递质 5-羟色胺(5-HT)和 γ -氨基丁酸(GABA)来抑制异常放电,进而产生抗癫痫作用。苯妥英钠可能会作为一种诱导剂直接调节肝酶的活性,而肝酶导致叶酸、B 族维生素等辅助性因子耗尽^[14],也可能通过干扰叶酸代谢使叶酸减少、导致 Hcy 水平升高^[15]。另有研究显示,长期抗癫痫药物治疗可能会导致全身的氧化应激和炎症反应^[16]。

本研究共纳入 10 项研究,合计 745 例患者。Meta 分析结果显示,苯妥英钠单药治疗的试验组叶酸水平明显低于未进行抗癫痫药物治疗的对照组,维生素 B₁₂ 水平组间无显著差异,试验组 Hcy 水平明显高于对照组。因此,在使用药物过程中患者需要注意补充维生素 B₁₂ 和叶酸,并监测有意义的指标以防止治疗带来的负面影响。

本次研究纳入的文献质量较好,从漏斗图和发表偏倚检测(Egger 检验)中我们可以看出本次研究无发表偏倚。叶酸和 Hcy 两个部分研究具有异质性,故进一步开展了敏感性分析和亚组分析探索异质性来源。亚组分析方面,虽然亚组分析不能完全解释异质性来源,但从结果来看不同年龄组之间具有差异。不同疗程的亚组分析也可以看出,疗程 ≤ 6 个月组对叶酸的不利影响低于疗程 ≥ 6 个月组。这种现象产生,一种可能原因是药物使用周期越长对于叶酸和 Hcy 的影响也越大,另一种可能则是由于年龄的差距,年长的人心血管疾病风险更大,表现出更高的 Hcy 水平。

本次研究的优势在于纳入的 10 项研究均采用未使用任何药物治疗的癫痫患者作为对照组,相比使用健康人群作为对照而言考虑了疾病本身的影响,使对比结果更具有代表性和说服力。本次研究中也存在着一些局限性:首先,一些文献达到基本的要求但无法提取数据,也未能联系到作者;其次,本次文章纳入的均为公开发表的文献,没有纳入未发表的文献,导致相关文献纳入存在不完整性;再次,本研究由于数据问题,没有考虑到药物使用剂量和疾病严重程度等问题;最后,本次研究是基于观察性研究的汇总,因此无法很好地控制一些混杂因素,循证等级也相对较低。

综上所述,苯妥英钠单药治疗能降低癫痫患者叶酸水平,升高 Hcy 水平,使用该药物治疗时应考虑叶酸减少和 Hcy 增加带来的不良反应。受纳入研究方法学质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本 RCT 加以验证。

参考文献

[1] STAFSTROM CE, CARMANT L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015.DOI: 10.1101/j.1528-1167.2011.03316x.
[2] NAYLOR J, THEVATHASAN A, CHURILLOV L, et al. Association between different acute stroke therapies and

development of post stroke seizures[J]. *BMC Neurol*, 2018.DOI: 10.1186/s12883-018-1064-x.
[3] 李世焯,洪震.临床诊疗指南癫痫病分册:2015 年版[M].北京:人民卫生出版社,2015:17-18.
[4] 唐仕炜,田方圆,谷娟,等.多索茶碱与氨茶碱治疗老年慢性阻塞性肺疾病安全性比较 Meta 分析[J]. *中国药业*, 2019,28(4):41-45.
[5] NAYYAR AS, KHAN M, SUBHAS GT, et al. Serum folic acid levels in epilepsy patients before and after phenytoin therapy[J]. *Neurology Asia*, 2012, 17(3):205-208.
[6] LINNEBANK M, MOSKAU S, SEMMLER A, et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B₁₂ serum levels[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(2):352-359.
[7] 李平,吕冰清,杨晓苏.抗癫痫药物对血清叶酸水平的影响[J]. *医学临床研究*, 1999, 16(4):245-247.
[8] NAYYAR AS, KHAN M, VIJAYALAKSHMI KR, et al. Phenytoin, folic acid and gingival enlargement: breaking myths[J]. *Contemp Clin Dent*, 2014, 5(1):59-66.
[9] NAYYAR AS, KHAN M, VIJAYALAKSHMI KR, et al. A study on gingival enlargement and folic acid levels in phenytoin-treated epileptic patients: testing hypotheses[J]. *Surg Neurol Int*, 2013.DOI: 10.7754/clin.lab.2017.161205.
[10] SENER U, ZORLU Y, KARAGUZEL O, et al. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B₁₂, folic acid and vitamin B₆[J]. *Seizure*, 2006, 15(2):79-85.
[11] SHARMA TK, VARDEY SK, SITARAMAN S. Homocysteine metabolism and hematological parameters in early stage of phenytoin treated epileptic children[J]. *Clin Lab*, 2017, 63(7):1089-1097.
[12] 王小花,张同霞,赵秀鹤,等.抗癫痫药物对血中同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B₁₂ 浓度的影响[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2007, 45(4):357-359.
[13] CHANDRASEKARAN S, PATIL S, SUTHAR R, et al. Hyperhomocysteinaemia in children receiving phenytoin and carbamazepine monotherapy: a cross-sectional observational study[J]. *Arch Dis Child*, 2017, 102(4):346-351.
[14] MUNISAMY M, ALGAHTANY M, TRIPATHI M, et al. Impact of MTHFR (C677T) gene polymorphism on antiepileptic drug monotherapy in North Indian epileptic population[J]. *Ann Saudi Med*, 2015, 35(1):51-57.
[15] CHUANG YC, CHUANG HY, LIN TK, et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(1):120-128.
[16] MINTZER S, MILLER R, SHAH K, et al. Long-term effect of antiepileptic drug switch on serum lipids and C-reactive protein[J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 5(58):127-132.

(收稿日期:2019-09-03 修回日期:2019-11-13)
(编辑:刘明伟)