

丙戊酸钠对比左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效及安全性的Meta分析

王麟奇¹, 张倩影², 李玮桓², 纪 硕¹, 周珊珊¹, 秦 锟¹, 李秀茹²

1. 华北理工大学药学院 (河北唐山 063210)

2. 华北理工大学附属医院药学部 (河北唐山 063210)

【摘要】目的 系统评价丙戊酸钠对比左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效及安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science、CNKI、VIP、WanFang Data 和 SinoMed 数据库, 搜集丙戊酸钠对比左乙拉西坦治疗小儿癫痫的随机对照试验 (RCT), 检索时限均由建库至 2022 年 6 月 26 日。由两名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.4.1 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 14 个 RCT, 包括 1 219 例患者。Meta 分析结果显示, 左乙拉西坦治疗小儿癫痫的有效率高于丙戊酸钠, 但差异无统计学意义 [RR=0.96, 95%CI (0.90, 1.02), $P=0.20$]; 左乙拉西坦总的药品不良反应发生率低于丙戊酸钠, 差异有统计学意义 [RR=1.40, 95%CI (1.08, 1.81), $P=0.01$], 其中丙戊酸钠更易发生肝功能异常, 对比左乙拉西坦的结果差异有统计学意义 [RR=7.00, 95%CI (2.12, 23.12), $P=0.001$]。**结论** 现有证据表明, 丙戊酸钠与左乙拉西坦治疗小儿癫痫均具有较好的疗效, 且左乙拉西坦治疗的安全性高于丙戊酸钠。丙戊酸钠肝损伤发生率较高, 临床应密切关注使用该药患儿的肝功能。受纳入研究数量及质量的限制, 上述结论仍需更多大样本、多中心、高质量的研究予以验证。

【关键词】 丙戊酸钠; 左乙拉西坦; 儿童; 癫痫; Meta 分析; 随机对照试验

Efficacy and safety of valproate versus levetiracetam in the treatment of pediatric patients with epilepsy: a Meta-analysis

Lin-Qi WANG¹, Qian-Ying ZHANG², Wei-Huan LI², Shuo JI¹, Shan-Shan ZHOU¹, Kun QIN¹, Xiu-Ru LI²

1. School of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, Hebei Province, China

2. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, Hebei Province, China

Corresponding author: Qian-Ying ZHANG, Email: qianying_1326@126.com

【Abstract】Objective To systematically review the efficacy and safety of sodium valproate versus levetiracetam in the treatment of pediatric epilepsy. **Methods** PubMed, EMbase, The Cochrane Library, Web of Science, CNKI, VIP, WanFang Data and SinoMed databases were electronically searched for randomized controlled trials (RCTs) of sodium valproate (experimental group) versus levetiracetam (control group) in the treatment of pediatric epilepsy from inception

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202303008

基金项目: 河北省卫生厅科技项目 (20191148)

通信作者: 张倩影, 硕士, 副主任药师, Email: qianying_1326@126.com

<https://ywlxwb.whuzhmedj.com/>

to June 26th, 2022. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies, then, Meta analysis was performed by using RevMan 5.4.1 software. **Results** A total of 14 RCTs involving 1 219 patients were included. The results of Meta-analysis showed that the effective rate of levetiracetam in the treatment of pediatric epilepsy was higher than that of sodium valproate, but the difference was not statistically significant (RR=0.96, 95%CI 0.90 to 1.02, $P=0.20$). The total incidence of adverse reactions of levetiracetam was lower than that of sodium valproate, with statistically significant difference (RR=1.40, 95%CI 1.08 to 1.81, $P=0.01$), and sodium valproate was more prone to abnormal liver function, and the difference was statistically significant compared with levetiracetam (RR=7.00, 95%CI 2.12 to 23.12, $P=0.001$). **Conclusion** Current evidence suggests that both sodium valproate and levetiracetam have good efficacy in the treatment of pediatric epilepsy, but the safety of levetiracetam in the treatment of pediatric epilepsy is higher than that of valproate, and the incidence of liver damage of sodium valproate is higher, so the liver function of children using the drug should be paid close attention to clinically. Due to the limitations of the quantity and quality of included studies, more large-sample, multi-center and high-quality studies are required to verify the above conclusions.

【Keywords】 Valproate; Levetiracetam; Children; Epilepsy; Meta-analysis; Randomized controlled trial

癫痫是儿童常见的神经系统疾病之一，儿童癫痫患病率在发达国家为（3.2~5.5）/1 000，在不发达国家为（3.6~44）/1 000^[1]。儿童正处于生长发育的关键阶段，若患儿童癫痫发作不能得到良好控制，不仅会影响到患儿日常生活和学习教育，也会为家庭以及社会带来一定的负担。口服抗癫痫药物是大部分癫痫患儿的主要治疗方法。国内外指南^[2-3]均提到儿童癫痫长期管理理念要注重诊疗的全过程，其中初始选药治疗至关重要，应兼顾抗癫痫药物的疗效和安全性。丙戊酸钠为经典抗癫痫药物，左乙拉西坦为新型抗癫痫药物，二者均具有较广谱的抗癫痫作用。近年来，左乙拉西坦用作小儿癫痫单药治疗处方量明显增加^[4]。目前关于丙戊酸钠对比左乙拉西坦治疗小儿癫痫的研究很多，但对于两者有效率与药品不良反应发生率比较的结论尚无定论。为此，本研究对已发表的随机对照试验（RCT）进行系统评价，以评估丙戊酸钠和左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效及安全性，为小儿癫痫临床诊疗药物合理使用提供循证医学证据。

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 RCT。

1.1.2 研究对象

年龄 < 16 岁，经脑电图或临床诊断为癫痫的患者，癫痫种类不限，性别不限。

1.1.3 干预措施

试验组患儿给予丙戊酸钠口服给药治疗，对照组患儿给予左乙拉西坦口服给药治疗。两组均未使用其他抗癫痫药物。

1.1.4 结局指标

①有效率，有效率 = （控制 + 显效 + 有效） / 总例数 × 100%，即发作频次减少 ≥ 50% 的患者比例；②药品不良反应发生率，药品不良反应发生率 = 发生药品不良反应的例数 / 总例数 × 100%。

1.1.5 排除标准

①重复发表的文献；②纳入人群包括成人但无法分离出可用数据的文献；③数据存在错误，前后结果表述不一致的文献；④非中文、英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science、CNKI、VIP、WanFang Data 和 SinoMed 数据库，搜集丙戊酸钠对比左乙拉西坦治疗小儿癫痫的 RCT，检索时限均由建库至 2022 年 6 月 26 日。中文检索方式为主题词 + 主题词扩展词，英文检索方式为 Mesh 主题词 + 自由词。中文检索词包括：丙戊酸钠、左乙拉西坦、小儿、癫痫；英文检索词包括：Valproic Acid、

Levetiracetam、Pediatric、Epilepsy、Randomized Controlled Trials。以 PubMed 为例，具体检索策略见框 1。

```
#1 ("Valproic Acid"[Mesh]) OR (2-Propylpentanoic Acid) OR
(Depakote) OR (Vupral) OR (Valproate) OR (Valproate Sodium)
OR (Sodium Valproate) OR (Calcium Valproate) OR (Depakine)
#2 ("Levetiracetam"[Mesh]) OR (Etiracetam, S-isomer) OR
(Etiracetam, S isomer) OR (S-isomer Etiracetam) OR (Ucb L059)
OR (UCB 6474) OR (alpha ethyl 2 oxo 1 Pyrrolidineacetamide) OR
(Ucb L060) OR (LEV)
#3 ("Pediatrics"[Mesh]) OR ("Child"[Mesh]) OR (Children) OR
(infantile) OR (Adults)
#4 ("Epilepsy"[Mesh]) OR (Epilepsies) OR (Seizure Disorder) OR
(Epilepsy, Awakening) OR (Epilepsy, Cryptogenic) OR
(Cryptogenic Epilepsies) OR (Aura)
#5 ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR
("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR (Clinical
Trials, Randomized) OR (Trials, Randomized Clinical) OR
(Controlled Clinical Trials, Randomized)
#6 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. PubMed search strategy

1.3 文献筛选与资料提取

由两名研究员独立筛选文献、提取资料并交叉核对，如有分歧，则由第3名研究员协商解决。采用 Endnote X9 软件对重复文献筛选并剔除。通过阅读文献标题及摘要，剔除内容不符合纳入要求的文献，剩余文献通过仔细阅读全文，剔除不符合纳入要求的文献，最后确定入选文献。资料提取内容包括：①纳入文献的基本情况，包括作者、发表年份、题目、发表期刊；②纳入研究的基本情况，包括入组患者的例数、平均年龄、维持剂量、疗程等；③偏倚风险评价的关键要素；④所关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由两名研究员独立评价纳入研究的偏倚风险，并交叉核对结果。偏倚风险评价采用 Cochrane 手册 5.1.0 推荐的 RCT 偏倚风险评价工具^[5]，共包括 7 个方面：①随机序列产生（选择性偏倚）；②分配隐藏（选择性偏倚）；③研究者和受试者盲法（实施偏倚）；④结局评价者盲法（测量偏倚）；⑤结果数据的完整性（失访偏倚）；⑥选择性报告（报告偏倚）；⑦其他来源偏倚。每一条评价结果按“低风险”“不清楚”“高风险”进行评价。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.4.1 软件进行 Meta 分析。二分类资料采用风险比（risk ratio, RR）为效应分析统计量。纳入研究结果间的异质性采用 Cochran's Q 检验进行分析，同时结合 I^2 定量判断异质性大小。若各研究结果间异质性较低（ $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50%$ ），则采用固定效应模型进行 Meta 分析；反之，则进一步分析异质性来源，在排除明显临床异质性的影响后，采用随机效应模型进行 Meta 分析。若存在明显的异质性采用亚组分析进行处理，若异质性过大，则只行描述性分析。Meta 分析的检验水准设为 $\alpha = 0.05$ 。采用 Stata 16.0 MP 软件辅助进行敏感性分析和发表偏倚的评估。运用逐一排除法进行敏感性分析。对发表偏倚采用漏斗图及 Egger's、Begg's 检验进行判断。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 359 篇，经逐步筛选后，最终纳入 14 个 RCT^[6-19]，文献筛选流程及结果见图 1，共纳入患者 1 219 例，其中试验组（丙戊

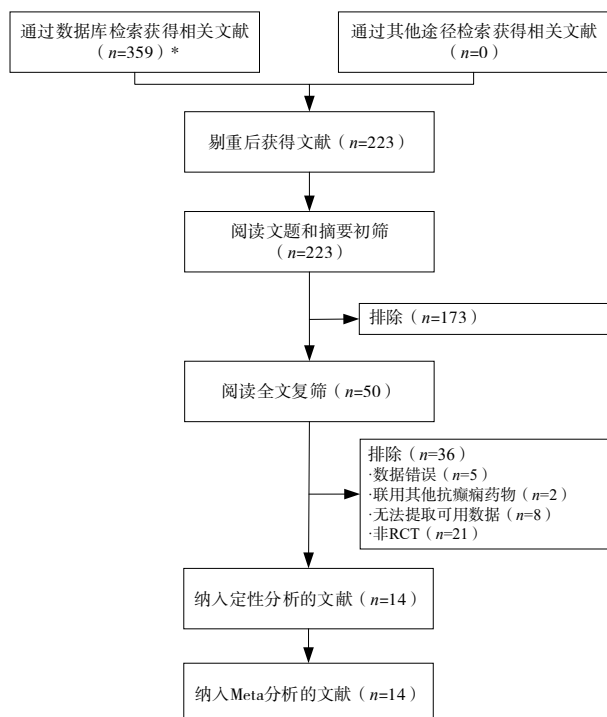


图1 文献筛选流程与结果

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：CNKI (n=60)、WanFang Data (n=77)、SinoMed (n=52)、VIP (n=66)、PubMed (n=27)、EMbase (n=20)、Web of Science (n=51)、Cochrane Library (n=6)

酸钠组) 609 例, 对照组 (左乙拉西坦组) 610 例。纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 纳入研究的偏倚风险评价结果

3 项研究^[11,13,15]采用了抽签法进行随机分组, 1 项研究^[12]采用随机信封法, 其他 10 项研究均采用随机数字表法, 所有研究对应的选择性偏倚评价均为“低风险”; 所有研究分配隐藏对应的选择偏倚均评为不清楚; 仅 1 项研究^[9]提到了

双盲, 但并未给出方法, 因此所有研究的实施偏倚及测量偏倚均评为不清楚; 所有研究均无脱落、失访, 失访偏倚均评为低风险; 2 项研究^[6,16]未给出药品不良反应具体分型, 报告偏倚评为不清楚, 其他研究均评为低风险; 2 项研究^[6-7]因两组给药剂量计算方式不同或缺少基线资料在其他偏倚评为高风险, 其他研究评为不清楚。见表 2。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1. Basic characteristics of included studies

纳入研究	例数 (T/C)	年龄 (T/C, 岁)	性别 (男/女)	干预措施 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)		随访时间 (月)	结局指标
				T	C		
李锋同2016 ^[6]	25/25	6.5 ± 0.3/6.5 ± 0.3	21/29	3*	20~40	6	①
孙文英2016 ^[7]	40/40	-	-	30~40	30~40	3	①②
万德煌2016 ^[8]	41/42	6.6 ± 2.3/6.6 ± 2.4	55/28	20~30	30	3	①②
张利利2016 ^[9]	45/45	9.1 ± 1.8/8.5 ± 1.7	52/38	11.5~60	30~40	4	①②
秦永平2017 ^[10]	38/38	6.2 ± 1.4/6.7 ± 1.2	45/31	25~30	30	4	①②
李大良2018 ^[11]	49/48	6.19 ± 1.36/6.21 ± 1.32	50/47	不超过60	30	3	①②
李刚2018 ^[12]	41/41	4.6 ± 3.1/4.4 ± 3.2	45/37	20~30	30	3	①②
陈伊洁2019 ^[13]	30/30	8.8 ± 0.6/8.5 ± 0.4	37/23	20~30	30	12	①②
刘凯2019 ^[14]	45/45	5.7 ± 1.4/5.6 ± 1.3	47/43	11.5~60	不超过40	12	①②
吴名展2019 ^[15]	40/40	8.8 ± 0.6/8.5 ± 0.4	43/37	20~40	20~40	12	①②
王冬2020 ^[16]	70/70	4.63 ± 2.59/4.81 ± 2.49	76/64	30	40	6	①
王磊2020 ^[17]	50/50	7.2 ± 1.7/7.5 ± 1.9	57/43	20~30	10~60	6	①②
梁增红2022 ^[18]	45/46	6.25 ± 3.49/6.95 ± 3.18	47/44	10~40	20~40	5	①②
陆琳2022 ^[19]	50/50	8.9 ± 1.7/9.1 ± 1.6	61/39	20~30	30	6	①②

注: T: 丙戊酸钠组; C: 左乙拉西坦组; -: 未提及; 结局指标: ①癫痫控制有效率; ②药品不良反应发生率; *表示单位为mL

表2 纳入研究的偏倚风险评估结果

Table 2. Risk of bias in the included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	对研究者和 受试者施盲	对结局评价者 施盲	结果数据完整性	选择性报告 研究结果	其他偏倚
李锋同2016 ^[6]	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	高风险
孙文英2016 ^[7]	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	高风险
万德煌2016 ^[8]	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
张利利2016 ^[9]	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
秦永平2017 ^[10]	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
李大良2018 ^[11]	抽签法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
李刚2018 ^[12]	随机信封法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
陈伊洁2019 ^[13]	抽签分组法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
刘凯2019 ^[14]	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
吴名展2019 ^[15]	抽签分组法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
王冬2020 ^[16]	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
王磊2020 ^[17]	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
梁增红2022 ^[18]	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
陆琳2022 ^[19]	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率

共纳入14项研究^[6-19]。随机效应模型Meta分析结果显示，左乙拉西坦治疗小儿癫痫的有效率高于丙戊酸钠，但差异无统计学意义[RR=0.96, 95%CI (0.90, 1.02), P=0.20]，见图2。纳入的14项研究结果间存在统计学异质性(P=0.004, I²=57%)，因此，进一步对维持剂量一致的4项研究^[8,12-13,19]进行亚组分析，研究结果间的统计学异质性较低(P=0.30, I²=18%)，固定效应模型Meta分析结果显示，左乙拉西坦组治疗小儿癫痫的有效率高于丙戊酸钠组，但差异无统计学意义[RR=0.94, 95%CI (0.87, 1.02), P=0.11]。

2.3.2 药品不良反应发生率

共纳入12项研究^[7-15,17-19]，其中10项研究

^[7,9-15,17,19]提到了消化道相关不良反应，8项研究^[7,9,11-15,17]提到了情绪异常相关不良反应，8项研究^[8,10-11,13-15,18-19]提到了嗜睡，7项研究^[8-10,13,15,18-19]提到了头晕/头痛，5项研究^[7,9,13,15,19]提到了肝功能异常相关不良反应，其他不良反应被提到较少(包括脱发^[9]、皮疹^[18]、肾功能异常^[19]等)，这些研究被纳入其他药品不良反应类别中。对药品不良反应进行亚组分析。Meta分析结果显示，丙戊酸钠组与左乙拉西坦组药品不良反应发生率的亚组分析比较中，仅肝功能异常相关不良反应差异有统计学意义[RR=7.00, 95%CI (2.12, 23.12), P=0.001]，其余不良反应发生率在两组之间的差异无统计学意义；总不良反应发生率差异有统计学意义[RR=1.40, 95%CI (1.08, 1.81), P=0.01]。详见表3。

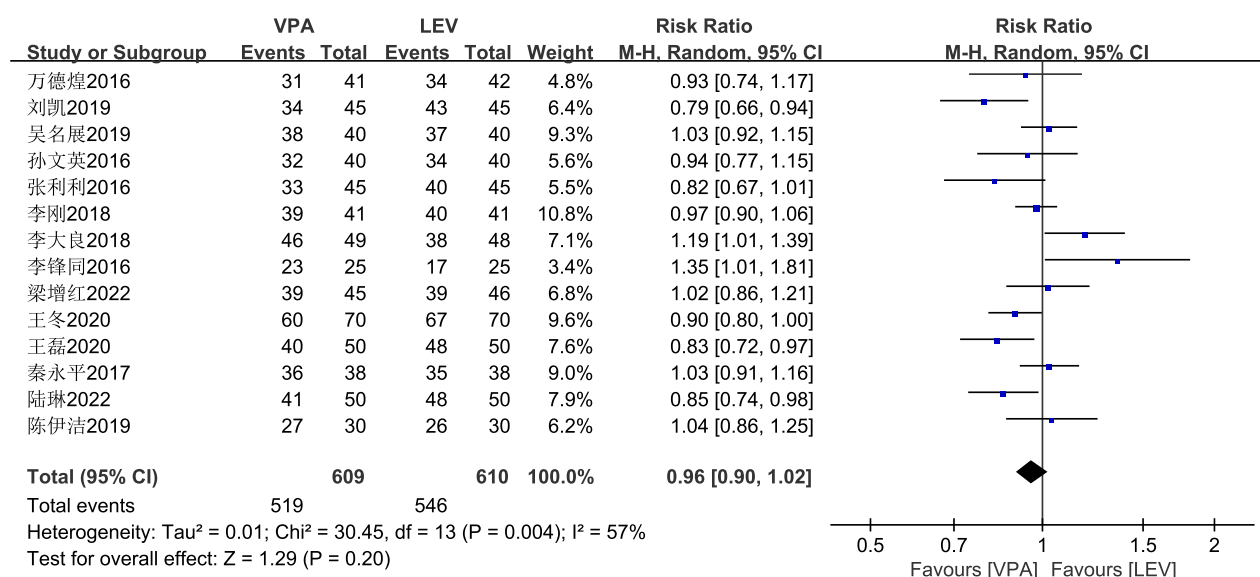


图2 丙戊酸钠组与左乙拉西坦组有效率比较的Meta分析

Figure 2. Forest plot of effective rate comparing sodium valproate group and levetiracetam group

表3 丙戊酸钠组与左乙拉西坦组药品不良反应发生率比较的Meta分析

Table 3. Meta-analysis of the incidence of adverse drug reactions comparing sodium valproate group and levetiracetam group

结局指标	纳入研究数	发生例数/总例数		异质性检验		效应模型	Meta分析结果	
		丙戊酸钠	左乙拉西坦	P	I ² (%)		RR (95%CI)	P
消化道反应	10 ^[7,9-15,17,19]	33/428	21/427	0.70	0	固定	1.54 (0.92, 2.58)	0.10
情绪异常	8 ^[7,9,11-15,17]	8/340	14/339	0.49	0	固定	0.65 (0.31, 1.36)	0.25
嗜睡	8 ^[8,10-11,13-15,18-19]	13/338	10/339	0.55	0	固定	1.25 (0.59, 2.64)	0.55
头晕/头痛	7 ^[8-10,13,15,18-19]	12/289	15/291	0.66	0	固定	0.81 (0.39, 1.68)	0.57
肝功能异常	5 ^[7,9,13,15,19]	19/205	1/205	0.98	0	固定	7.00 (2.12, 23.12)	0.001
其他	10 ^[7-9,11-13,15,17-19]	35/431	22/432	0.67	0	固定	1.56 (0.95, 2.55)	0.08
总不良反应	12 ^[7-15,17-19]	120/2 031	83/2 033	0.71	0	固定	1.40 (1.08, 1.81)	0.01

2.4 敏感性分析

针对两组有效率运用逐一排除法进行敏感性分析结果显示,剔除单个研究后 Meta 分析结果未发生方向性变化,提示结果可靠且稳定。

2.5 发表偏倚

针对有效率这一指标使用漏斗图进行 Egger's 及 Begg's 检验辅助分析发表偏倚。结果表明,总有效率的 Egger's 检验 ($P=0.757$) 及 Begg's 检验 ($P=0.913$) 提示均无发表偏倚的存在。针对药品不良反应发生率指标绘制漏斗图,纳入研究的文献大致对称分布在倒置的漏斗图内,提示纳入文献存在发表偏倚的可能性较小。

3 讨论

近年来,丙戊酸钠与左乙拉西坦仍是许多国家最常用的单药治疗小儿癫痫的抗癫痫药物^[20-24],但对于两者在治疗小儿癫痫的疗效及安全性方面谁更具优势尚无定论。本研究结果显示,在疗效方面,对纳入的 14 项研究进行 Meta 分析,但研究结果间存在较高的统计学异质性,通过进一步将维持剂量一致的 4 项研究进行亚组分析,研究结果间的统计学异质性较低,尽管两次 Meta 分析结果显示左乙拉西坦组治疗小儿癫痫的疗效高于丙戊酸钠治疗组,但差异均无统计学意义;在安全性方面,纳入研究中丙戊酸钠组与左乙拉西坦组消化道方面的不良反应发生率均较高,但两组差异无统计学意义;丙戊酸钠具有较高的肝功能异常发生率,且丙戊酸钠组总的不良反应发生率高于左乙拉西坦组,表明左乙拉西坦具有更高的安全性。除此之外,其他不良反应的发生也需要得到临床医师和药师的关注,如丙戊酸钠与动脉粥样硬化^[25-27]、甲状腺生化异常^[28]、认知能力下降^[29]、高血氨脑病^[30]等不良反应的关联,以及左乙拉西坦与骨代谢^[31]、幻觉^[32]、自残^[33]等不良反应的关联。

本研究采用 RevMan 软件对纳入的文献进行系统评价,考虑到使用漏斗图判断发表偏倚存在较大的主观性,为了进一步验证纳入研究的稳定性及是否存在发表偏倚,同时使用了 Stata 软件辅助分析,最终分析结果同样表明本次纳入分析的研究较为稳定且存在发表偏倚的可能性较小。

本研究仍存在一定的局限性:①本研究纳入文献均为中文文献,且均未对分配隐藏以及双盲

的方法进行详细描述,因此需要更多的高质量研究进一步验证;②纳入的 14 项研究在研究设计上存在差异,包括纳入人群、药物的维持剂量以及随访天数的不同,均可能对结果造成影响;③本研究在对药品不良反应进行亚组分析的过程中,由于某些药品不良反应发生率较低而无法进行亚组分析,未来可以纳入更多的研究针对药品不良反应做进一步的亚组分析。

综上所述,丙戊酸钠与左乙拉西坦治疗小儿癫痫疗效相当,但左乙拉西坦安全性较高。受纳入研究数量及质量的限制,上述结论仍需更多大样本、多中心、高质量的研究予以验证。

参考文献

- 1 Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children[J]. *Epileptic Disord*, 2015, 17(2): 117-123. DOI: 10.1684/epd.2015.0736.
- 2 中华医学会儿科学分会神经学组. 新诊断儿童癫痫的初始单药治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(10): 734-737. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.10.005.
- 3 Glauser TA, Loddenkemper T. Management of childhood epilepsy[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2013, 19(3): 656-681. DOI: 10.1212/01.CON.0000431381.29308.85.
- 4 Zhang L, Wang C, Li W. A meta-analysis of randomized controlled trials on levetiracetam in the treatment of pediatric patients with epilepsy[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14(1): 769-779. DOI: 10.2147/NDT.S151413.
- 5 Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343(7829): 889-893. DOI: 10.1136/bmj.d5928.10.1136/bmj.d5928.
- 6 李锋同. 丙戊酸钠治疗小儿癫痫疗效及诱发肥胖研究[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(20): 2922-2923. [Li FT. Study on the therapeutic effect of sodium valproate on epilepsy and obesity in children[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2016, 13 (20): 2922-2923.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.20.028.
- 7 孙文英. 丙戊酸钠与左乙拉西坦治疗小儿癫痫的临床疗效分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(6): 100-102. [Sun WY. Clinical efficacy analysis of sodium valproate and levetiracetam in the treatment

- of childhood epilepsy [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2016, 19 (6):100-102.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2016.06.068.
- 8 万德煌. 左乙拉西坦治疗癫痫患儿的疗效及安全性分析 [J]. 中国药物经济学, 2016, 11(11): 60-61. [Wan DH. Efficacy and safety analysis of levetiracetam in the treatment of children with epilepsy [J]. China Journal of Pharmaceutical Economics, 2016, 11(11): 60-61.] DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2016.11.019.
- 9 张利利, 程亚颖. 左乙拉西坦与丙戊酸钠对小儿癫痫认知功能的影响比较 [J]. 西北国防医学杂志, 2016, 37(5): 346-347. [Zhang LL, Cheng YY. Comparison of the effects of levetiracetam and valproate on cognitive function in children with epilepsy [J]. Medical Journal of National Defending Forces in Northwest China, 2016,37(5): 346-347.] DOI: 10.16021/j.cnki.1007-8622.2016.05.026.
- 10 秦永平, 魏海燕. 探讨丙戊酸钠与左乙拉西坦治疗小儿癫痫的临床效果 [J]. 中国民康医学, 2017, 29(19): 62-64. [Qin YP, Wei HY. To explore the clinical effect of sodium valproate and levetiracetam in the treatment of childhood epilepsy [J]. Medical Journal of Chinese People's Health, 2017, 29(19): 62-64.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2017.19.030.
- 11 李大良, 江德勤, 周宏, 等. 丙戊酸钠与左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效分析 [J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38: 178. [Li DL, Jiang DQ, Zhou H, et al. Analysis of the efficacy of sodium valproate and levetiracetam in the treatment of childhood epilepsy[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine University of Hunan, 2018, 38: 178.] <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=7000812877>.
- 12 李刚. 丙戊酸钠与左乙拉西坦治疗小儿癫痫 82 例疗效分析 [J]. 医药前沿, 2018, 8(4): 63-64. [Li G. Efficacy analysis of sodium valproate and levetiracetam in treating 82 children with epilepsy [J]. Yiyao Qianyan, 2018, 8 (4): 63-64.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2018.04.055.
- 13 陈伊洁, 吴名展. 左乙拉西坦治疗儿童癫痫疗效、生活质量观察 [J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(9): 129-131. [Chen YJ, Wu MZ. Observation on the efficacy and quality of life of levetiracetam in the treatment of epilepsy in children[J]. China Continuing Medical Education, 2019, 11(9): 129-131.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2019.09.058.
- 14 刘凯, 刘俊巧. 左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效与安全性研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(34): 138, 140. [Liu K, Liu JQ. Study on the efficacy and safety of levetiracetam in the treatment of childhood epilepsy[J]. World Latest Medical Information, 2019, 19(34): 138, 140.] DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.34.099.
- 15 吴名展, 陈伊洁, 郭晓成, 等. 左乙拉西坦治疗儿童及青少年癫痫临床分析 [J]. 中国基层医药, 2019, 26(3): 310-314. [Wu MZ, Chen YJ, Guo XC, et al. Clinical analysis of levetiracetam in the treatment of epilepsy in children and adolescents[J]. China Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2019, 26(3): 310-314.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2019.03.015.
- 16 王冬. 左乙拉西坦单药治疗小儿癫痫的疗效及对患儿脑电图和血清胰岛素样生长因子-1、神经元特异性烯醇化酶水平的影响 [J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(2): 191-194. [Wang D. The efficacy of levetiracetam in the monotherapy of pediatric epilepsy and its effects on elec-troencephalogram and levels of serum IGF-1 and NSE[J]. Practical Journal of Clinical Medicine, 2020, 17(2): 191-194.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2020.02.057.
- 17 王磊. 左乙拉西坦单药在小儿癫痫治疗中的安全性及可行性 [J]. 中国医药指南, 2020, 18(17): 113-114. [Wang L. The safety and feasibility of levetiracetam in the treatment of pediatric epilepsy[J]. Guide of China Medicine, 2020, 18(17): 113-114.] DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2020.17.052.
- 18 梁增红, 辛晓红. 拉莫三嗪、左乙拉西坦与丙戊酸钠治疗儿童癫痫的临床研究 [J]. 医药论坛杂志, 2022, 43(7): 77-80. [Liang ZH, Xin XH. Clinical study of lamotrigine, levetiracetam and sodium valproate in the treatment of childhood epilepsy[J]. Journal of Medical Forum, 2022, 43(7): 77-80.] <http://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotat-HYYX202207018.htm>.
- 19 陆琳, 马素青, 毕金珠. 丙戊酸钠与左乙拉西坦治疗儿童原发性癫痫的效果比较 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(14): 84-87. [Lu L, Ma SQ, Bi JZ. Comparison of the effect of sodium valproate and levetiracetam on children with primary epilepsy[J]. China Medical Herald, 2022, 19(14): 84-87.] <http://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotat-YYCY202214016.htm>.
- 20 Egunsola O, Choonara I, Sammons HM. Anti-epileptic drug utilisation in paediatrics: a systematic review[J].

- BMJ Paediatr Open, 2017, 1(1): 1–7. DOI: 10.1136/bmjpo-2017-000088.
- 21 Yu L, Feng J, Yu Z, et al. Trends of anti-seizure medication use in pediatric patients in six cities in China from 2013 to 2018[J]. *Epilepsy Res*, 2020, 167(1): 1–6. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2020.106448.
- 22 Kikucji D, Obara T, Kashiwagura S, et al. Trends in prescription of anti-seizure medicines for Japanese pediatric outpatients during 2013–2019[J]. *Epilepsy Behav Rep*, 2021, 16(1): 1–6. DOI: 10.1016/j.ebr.2021.100474.
- 23 Heger K, Skipsfjord J, Kiselev Y, et al. Changes in the use of antiseizure medications in children and adolescents in Norway, 2009–2018[J]. *Epilepsy Res*, 2022, 181(1): 1–8. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2022.106872.
- 24 Kılıç B, Serdaroğlu E, Polat BG, et al. Trends in the choice of antiseizure medications in juvenile myoclonic epilepsy: a retrospective multi-center study from Turkey between 2010 and 2020[J]. *Seizure*, 2022, 99(1): 48–53. DOI: 10.1016/j.seizure.2022.05.005.
- 25 Karatoprak E, Tosun O. Effects of valproic acid and levetiracetam monotherapy on carotid intima-media and epicardial adipose tissue thickness in non-obese children with epilepsy[J]. *Brain Dev*, 2020, 42(2): 165–170. DOI: 10.1016/j.braindev.2019.11.004.
- 26 Kolekar VU, Sindgikar SP, Uppoor R, et al. Effects of long-term antiepileptic therapy on carotid artery intima-media thickness[J]. *J Pediatr Neurosci*, 2021, 16(2): 131–136. DOI: 10.4103/jpn.JPN_84_20.
- 27 El-farahaty RM, El-mitwlli A, Azzamz H, et al. Atherosclerotic effects of long-term old and new antiepileptic drugs monotherapy: a cross-sectional comparative study[J]. *J Child Neurol*, 2015, 30(4): 451–457. DOI: 10.1177/0883073814551388.
- 28 Ilija TS, Dragoumi P, Papanikolopoulou S, et al. Is the prevalence of thyroid disease higher in children receiving antiepileptic medication? A systematic review and meta-analysis[J]. *Seizure*, 2022, 94(1): 117–125. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.11.010.
- 29 Operto FF, Pastorino GMG, Di BC, et al. Effects of antiseizure monotherapy on visuospatial memory in pediatric age[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2021, 32(1): 106–114. DOI: 10.1016/j.ejpn.2021.04.004.
- 30 孙振晓, 于相芬. 丙戊酸钠引起高血氨性脑病 1 例[J]. *药物流行病学杂志*, 2013, 22(5): 278–279. [Sun ZX, Yu XF. A case of hyperammoniacal encephalopathy caused by sodium valproate[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2013, 22(5): 278–279.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2013.05.021.
- 31 Fan HC, Lee HS, Chang KP, et al. The impact of anti-epileptic drugs on growth and bone metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8): 1–22. DOI: 10.3390/ijms17081242.
- 32 Erdogan S, Bosnak M. Hallucination: a rare complication of levetiracetam therapy[J]. *North Clin Istanbul*, 2017, 4(3): 267–269. DOI: 10.14744/nci.2017.44366.
- 33 Shakya DR, Dutta A, Gautam R. Hallucination in a seizure patient using levetiracetam: a case report[J]. *Case Rep Med*, 2012, 2012(1): 1–3. DOI: 10.1155/2012/706243.

收稿日期: 2022年08月26日 修回日期: 2022年11月08日
本文编辑: 杨燕 钟巧妮