左乙拉西坦对比丙戊酸治疗儿童癫痫有效性和安全性的Meta分析Δ

李　蕊[1*]，刘　畅[2]，徐鲁杰[2]，刘　璐[2]，闫美兴[2#]（1.中国海洋大学医药学院，山东 青岛　266003；2.青岛妇女儿童医院药学部，山东 青岛　266000）

中图分类号　R748；R971+.6　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）02-0205-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.02.15

摘　要　目的　比较左乙拉西坦与丙戊酸治疗儿童癫痫的有效性与安全性，为临床用药提供循证参考。**方法**　计算机检索中国知网、维普网、中国生物医学文献数据库、万方数据、PubMed、Embase、Cochrane Library，收集左乙拉西坦（试验组）对比丙戊酸（对照组）的随机对照试验（RCT），检索时限均为各数据库建库起至2021年10月1日。筛选文献、提取资料后，采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价；采用RevMan 5.3软件进行Meta分析、敏感性分析和发表偏倚分析。**结果**　共纳入33项RCT，共计3 116例患儿。Meta分析结果显示，试验组患儿的有效率显著高于对照组[RR＝1.06，95%CI（1.02，1.11），*P*＝0.003]。按不同疗程进行的亚组分析结果显示，治疗1、3个月时，两组患儿的有效率比较，差异均无统计学意义（*P*＞0.05）；治疗6个月时，试验组患儿的有效率显著高于对照组（*P*＜0.05）。试验组患儿的不良反应总发生率显著低于对照组[RR＝0.50，95%CI（0.41，0.61），*P*＜0.000 01]；在具体不良反应中，试验组患儿的恶心呕吐发生率显著低于对照组（*P*＜0.05），但两组患儿的皮疹、嗜睡、情绪异常、食欲不振、头晕头痛等发生率比较，差异均无统计学意义（*P*＞0.05）。敏感性分析结果显示，所得结果稳定可靠。发表偏倚分析结果显示，本研究存在发表偏倚的可能性较小。**结论**　左乙拉西坦和丙戊酸治疗儿童癫痫的短期疗效（1、3个月）相当，左乙拉西坦的长期疗效（6个月）更好；且左乙拉西坦在消化系统中的安全性较好。

关键词　儿童癫痫；左乙拉西坦；丙戊酸；Meta分析；有效性；安全性

Efficacy and safety of levetiracetam versus valproic acid in the treatment of pediatric epilepsy: a meta analysis

LI Rui[1], LIU Chang[2], XU Lujie[2], LIU Lu[2], YAN Meixing[2] (1. School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Shandong Qingdao 266003, China; 2. Dept. of Pharmacy, Qingdao Women and Children's Hospital, Shandong Qingdao 266000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To compare the efficacy and safety of levetiracetam versus valproic acid in the treatment of pediatric epilepsy, and to provide evidence-based reference. **METHODS** The databases including CNKI, VIP, China Biomedical Literature Database, Wanfang data, PubMed, Embase and Cochrane Library were searched for the RCTs about levetiracetam (trial group) and valproic acid (control group) were collected from the inception to October 1st, 2021. After literature screening and data extraction, the quality of included literature was evaluated using the bias risk assessment tool recommended by Cochrane system evaluator manual 5.1.0 and RevMan 5.3 software were used for meta-analysis, sensitivity analysis and bias risk analysis. **RESULTS** A total of 33 RCTs were included, involving 3 116 patients in total. The results of the meta-analysis showed that the effective rate of trial group was significantly higher than control group [RR＝1.06, 95%CI (1.02, 1.11), *P*＝0.003]. The subgroup analysis according to different courses of treatment showed that there was no statistical significance in the effective rate between 2 groups after 1 and 3 months of treatment (*P*＞0.05); after 6 months of treatment, the effective rate of trial group was significantly higher than that of control group (*P*＜0.05). The incidence of adverse drug reaction in trial group was significantly lower than control group [RR＝0.50, 95%CI (0.41, 0.61), *P*＜0.000 01]; among specific adverse drug reactions, the incidence of nausea and vomiting in trial group was significantly lower than control group (*P*＜0.05); but there was no statistical significance in the incidence of rash, drowsiness, abnormal mood, loss of appetite, dizziness or headache (*P*＞0.05). Results of sensitivity analysis showed that study results were stable and reliable. Results of publication bias analysis showed that there was little possibility of publication bias in this study. **CONCLUSIONS** The short-term efficacy (1, 3 months) of LEV is similar to that of VPA in the treatment of pediatric epilepsy, but long-term efficacy (6 months) of LEV is better than that of VPA; moreover, LEV shows better safety in digestive system.

KEYWORDS　pediatric epilepsy; levetiracetam; valproic acid; meta-analysis; efficacy; safety

Δ **基金项目**　山东省卫生健康委员会第一批药品临床综合评价项目

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：hbydlr@163.com

＃**通信作者**　主任药师，硕士生导师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：meixing@163.com

癫痫是神经系统常见的疾病之一，具有遗传性、反复发作等特点，是仅次于头痛的第二大神经科常见病。我国900万癫痫患者中，有70%～80%为儿童患者[1]。目前，治疗儿童癫痫仍以口服抗癫痫药物为主，丙戊酸钠（valproate，VPA）是抗癫痫的代表药物，对多种类型的癫痫均有较好的治疗效果，临床应用较为广泛，但长期服用容易引起多种不良反应，如记忆力减退、血液系统病变、肝功能异常、内分泌紊乱等，严重影响儿童的成长发育，因此VPA用于儿童癫痫存在一定局限性，其临床应用价值也存在争议[2]。左乙拉西坦（levetiracetam，LEV）是一种新型的抗癫痫药物，除用于难治性癫痫的加用治疗外，其适应证已扩展到新发癫痫的单药治疗。该药的耐受性较好，安全性较高，且能迅速稳定血药浓度，给癫痫的临床治疗提供了更多选择[3]。近年来，很多学者对LEV和VPA治疗儿童癫痫的有效性进行了比较，但结论存在争议，如曹现芳[4]研究结果显示，VPA的疗效更好，在临床上更具优势；智常青等[5]研究发现，LEV的疗效显著高于VPA。基于此，本研究采用Meta分析的方法比较了LEV和VPA治疗儿童癫痫的有效性和安全性，旨在为临床用药提供循证参考。

1　资料与方法

1.1　纳入与排除标准

1.1.1　研究类型　本研究纳入的文献类型为公开发表的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）；语种限定为中文和英文。

1.1.2　研究对象　本研究的患儿为年龄小于18岁的儿童癫痫患者，癫痫发作类型不限。

1.1.3　干预措施　试验组患儿给予LEV，对照组患儿给予VPA；两组用药的剂型、剂量均不限。

1.1.4　结局指标　本研究的结局指标包括：（1）有效率；（2）不良反应总发生率及具体不良反应发生率，如恶心呕吐、嗜睡、皮疹、头晕头痛、情绪异常、食欲不振等。

1.1.5　排除标准　本研究的排除标准为：（1）重复文献；（2）综述；（3）仅为研究方案或单纯介绍分析理论的文献。

1.2　文献检索策略

计算机检索中国知网、维普网、中国生物医学文献数据库、万方数据、Cochrane Library、PubMed、Embase。中文检索词包括“儿童”“小儿”“婴儿”“幼儿”“婴幼儿”“青少年”“新生儿”“癫痫”“癫痫发作”“癫痫先兆”“癫痫性发作”“唤醒期癫痫”“左乙拉西坦”“开浦兰”“左浦兰”“丙戊酸钠”“丙戊酸”“丙基戊酸钠”“二丙基乙酸”“双丙戊酸钠”“德巴金”“典泰”等；英文检索词包括“epilepsy”“seizure disorder”“awakening epilepsy”“infant”“adolescent”“kid”“teen”“youth”“child”“children”“levetiracetam”“keppra”“UCB L059”“UCB 6474”“UCB L060”“valproate acid”“2 propylpentanoic acid”“divalproex”“depakene”“divalproex sodium”“semisodium valproate”“vupral”“propylisopropylacetic acid”等。检索时限均为各数据库建库起至2021年10月1日。采用主题词与自由词相结合的检索方式，同时手工检索纳入文献的参考文献。

1.3　文献筛选与资料提取

由3名研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献，如意见不一致时，则通过协商解决或由第三方裁定。提取资料包括第一作者、发表年份、患儿例数、性别、年龄、平均病程、疗程、干预措施、结局指标等。

1.4　纳入文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评价，具体包括随机分组方法、分配隐藏、盲法、结果数据完整性、是否选择性报告结果、其他偏倚来源；每项分为低风险、高风险和不清楚[6]。

1.5　统计学方法

采用RevMan 5.3统计软件进行Meta分析。二分类变量使用相对危险度（relative risk，RR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示。采用χ^2检验进行异质性分析，当$P\geq0.1$、$I^2<50\%$时，各研究间无统计学异质性，采用固定效应模型进行Meta分析；反之，则采用随机效应模型进行Meta分析，并对异质性进行敏感性分析。采用倒漏斗图进行发表偏倚分析。检验水准$\alpha=0.05$。

2　结果

2.1　文献筛选结果与纳入研究基本信息

初检共得到相关文献6 166篇，经阅读标题、摘要、全文后，最终纳入33篇文献[4-5,7-37]，共计3 116例患儿，其中试验组1 548例，对照组1 568例。文献筛选流程见图1，纳入研究基本情况见表1。

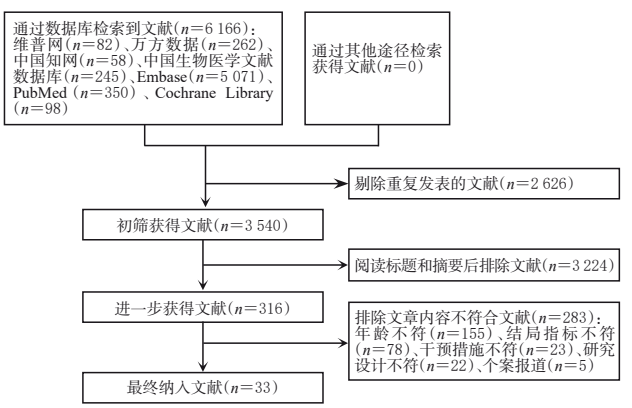


图1　文献筛选流程图

表1　纳入研究基本信息

第一作者及发表年份	国家	癫痫类型	组别	例数	平均年龄/岁	平均病程/月	干预措施	疗程/月	结局指标
曹现芳 2017[4]	中国	不详	试验组	60	6.2	27.6	LEV 30 mg/(kg·d)，一日2次	3	①②④⑤⑧
			对照组	60	6.2	27.6	VPA最小有效剂量，一日3次		
智常青 2019[5]	中国	不详	试验组	50	8.6	12.0	LEV最小有效剂量，一日2次	12	①②④⑤⑥⑦⑧
			对照组	50	8.7	14.4	VPA 20～30 mg/(kg·d)，一日2次		
Abdelmesih 2021[7]	埃及	全面强直阵挛发作	试验组	31	2.11	30.60	LEV 20～60 mg/(kg·d)，一日2次	6	①②④⑤
			对照组	29	3.13	35.28	VPA 20～60 mg/(kg·d)，一日2次		
Zhou 2019[8]	中国	不详	试验组	68	5.36	54.36	LEV 30～40 mg/(kg·d)，一日2次	3	①
			对照组	68	5.33	54.96	VPA 30～40 mg/(kg·d)，一日3次		
严建华 2018[9]	中国	不详	试验组	36	5.84	31.80	LEV 30～40 mg/(kg·d)，一日2次	2	①②④⑦⑧
			对照组	36	5.72	32.52	VPA 30～40 mg/(kg·d)，一日2次		
何颖 2021[10]	中国	各种发作	试验组	50	8.7	不详	LEV 20～40 mg/(kg·d)，一日2次	6	①②③⑦
			对照组	72	9.7	不详	VPA 20～30 mg/(kg·d)，一日2次		
冯枚 2017[11]	中国	各种发作	试验组	100	5.12	25.68	LEV最小有效剂量，一日2次	1	①②④⑤⑦
			对照组	100	5.11	45.56	VPA最小有效剂量，一日2次		
刘丕松 2011[12]	中国	各种发作	试验组	35	5.7	32.4	LEV 20～40 mg/(kg·d)，一日2次	1	①
			对照组	35	5.7	32.4	VPA最小有效剂量，一日3次		
刘凯 2019[13]	中国	不详	试验组	45	5.6	30.0	LEV最小有效剂量，一日2次	1	①②④⑤⑧
			对照组	45	5.7	31.2	VPA最小有效剂量，一日2次		
刘开宇 2019[14]	中国	各种发作	试验组	58	3.09	26.40	LEV 10～40 mg/(kg·d)，一日2次	6	①②④⑤⑥⑦⑧
			对照组	58	3.13	25.56	VPA 15～30 mg/(kg·d)，一日2次		
刘惜弟 2020[15]	中国	不详	试验组	40	9.65	不详	LEV最小有效剂量，一日2次	6	①②④⑥⑦
			对照组	40	10.25	不详	VPA最小有效剂量，一日2次		
吕永刚 2020[16]	中国	各种发作	试验组	100	7.81	6.48	LEV 30～40 mg/(kg·d)，一日2次	2	①②③④⑤⑧
			对照组	100	7.62	6.52	VPA最小有效剂量，一日2次		
周玲 2021[17]	中国	不详	试验组	50	2.65	不详	LEV 20 mg/(kg·d)，一日2次	不详	①②
			对照组	50	2.84	不详	VPA 10 mg/(kg·d)，一日2次		
周田 2011[18]	中国	儿童良性癫痫	试验组	33	7.6	11	LEV最小有效剂量，一日2次	3	①②④⑤
			对照组	36	8.3	11	VPA最小有效剂量，一日3次		
尹君平 2017[19]	中国	不详	试验组	40	8.4	34.8	LEV 20～40 mg/(kg·d)，一日2次	2	①②④⑦⑧
			对照组	40	9.1	2.7	VPA最小有效剂量，一日2次		
庄朝辉 2017[20]	中国	不详	试验组	36	7.24	6.54	LEV最小有效剂量，一日2次	6	①②④⑦
			对照组	36	7.21	6.60	VPA 20～30 mg/(kg·d)，一日2次		
张光林 2019[21]	中国	不详	试验组	46	5.72	31.68	LEV 30～40 mg/(kg·d)，一日2次	6	①②④⑦
			对照组	46	5.66	30.96	VPA 30～40 mg/(kg·d)，一日2次		
曹时珍 2017[22]	中国	不详	试验组	33	6.3	33.6	LEV 20～40 mg/(kg·d)，一日2次	不详	①②④⑦
			对照组	33	6.1	26.4	VPA最小有效剂量，一日2次		
李刚 2018[23]	中国	各种发作	试验组	41	4.6	不详	LEV 30 mg/(kg·d)，一日2次	3	①②⑤
			对照组	41	4.4	不详	VPA 20～30 mg/(kg·d)，一日2次		
李振宏 2011[24]	中国	儿童良性癫痫	试验组	15	不详	不详	LEV最小有效剂量，一日2次	3	①②
			对照组	15	不详	不详	VPA 40 mg/(kg·d)，一日2次		
李磊 2018[25]	中国	不详	试验组	42	5.75	55.80	LEV 30 mg/(kg·d)，一日2次	6	①②⑦
			对照组	40	5.69	55.08	VPA 20～30 mg/(kg·d)，一日2次		
梁燕锦 2019[26]	中国	不详	试验组	78	5.5	10.6	LEV 30 mg/(kg·d)，一日2次	4	①②④⑤⑦
			对照组	78	5.6	10.3	VPA 40 mg/(kg·d)，一日2次		
王冬 2020[27]	中国	各种发作	试验组	70	4.81	28.20	LEV最小有效剂量，一日2次	6	①②
			对照组	70	4.63	31.32	VPA 30 mg/(kg·d)，一日2次		
王加朋 2017[28]	中国	不详	试验组	32	5.8	10.4	LEV 40 mg/(kg·d)，一日2次	4	①②⑤⑦
			对照组	32	5.8	10.5	VPA 30 mg/(kg·d)，一日2次		
王玲 2018[29]	中国	不详	试验组	40	7.98	6.68	LEV 40 mg/(kg·d)，一日2次	6	①
			对照组	40	7.54	6.44	VPA最小有效剂量，一日2次		

①：有效率；②：不良反应总发生率；③：皮疹发生率；④：嗜睡发生率；⑤：情绪异常发生率；⑥：食欲不振发生率；⑦：头晕头痛发生率；⑧：恶心呕吐发生率

续表1

第一作者及发表年份	国家	癫痫类型	组别	例数	平均年龄/岁	平均病程/月	干预措施	疗程/月	结局指标
田利 2021[30]	中国	不详	试验组	45	9	11	LEV 30 mg/(kg·d)，一日2次	6	①②③④⑦
			对照组	45	10	10	VPA 20～30 mg/(kg·d)，一日2次		
田永刚 2018[31]	中国	不详	试验组	40	8.3	26.64	LEV 30～40 mg/(kg·d)，一日2次	6	①
			对照组	40	8.18	27.84	VPA最小有效剂量，一日2次		
秦永平 2017[32]	中国	不详	试验组	38	6.7	不详	LEV 30 mg/(kg·d)，一日2次	4	①②④⑦⑧
			对照组	38	6.2	不详	VPA 25～30 mg/(kg·d)，一日2次		
肖斌 2010[33]	中国	各种发作	试验组	30	6.7	45.6	LEV 20～30 mg/(kg·d)，一日2次	1	①
			对照组	30	6.7	45.6	VPA最小有效剂量，一日3次		
邹撰 2019[34]	中国	不详	试验组	37	10.2	不详	LEV最小有效剂量，一日2次	不详	②⑦
			对照组	37	9.4	不详	VPA 20～30 mg/(kg·d)，一日2次		
郑小凤 2020[35]	中国	不详	试验组	60	2.82	26.51	LEV 20～50 mg/(kg·d)，一日2次	3	①②④⑥⑧
			对照组	60	2.73	26.07	VPA 20～30 mg/(kg·d)，一日2次		
陈丽红 2017[36]	中国	不详	试验组	36	8.5	不详	LEV 30～40 mg/(kg·d)，一日2次	6	①
			对照组	36	8.3	不详	VPA最小有效剂量，一日3次		
陈升东 2012[37]	中国	失神发作	试验组	33	7.8	不详	LEV 20～30 mg/(kg·d)，一日2次	6	①②④⑦
			对照组	32	7.8	不详	VPA 15～40 mg/(kg·d)，一日2次		

2.2 纳入文献质量评价结果

所有研究均为RCT[4－5,7－37]。15项研究报道了序列产生的方法[7－9,12,19,23,25,27－33,35]；2项研究报道了分配隐藏[7－8]；2项研究描述了盲法[7,17]；3项研究描述了对研究结局的盲法评价[7－8,17]；28项研究结果数据完整[4－5,7－16,18－23,25－26,28,30－32,34－37]；14项研究选择性报道结局[4,7－9,11,13,19,21,25－26,28,30,32,35]；所有研究均不清楚是否存在其他偏倚来源。结果见图2、图3。

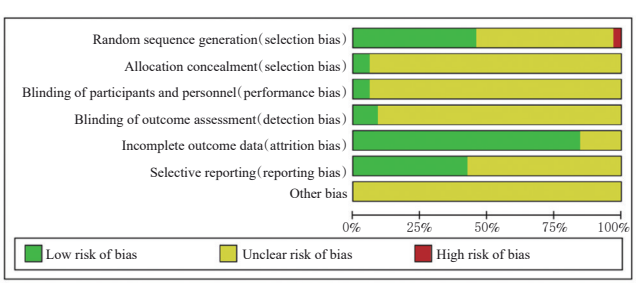


图2 风险偏倚条形图

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 32项研究报道了有效率[4－5,7－33,35－37]。各研究间有统计学异质性（$P<0.000\ 1$，$I^2=56\%$），采用随机效应模型进行Meta分析，详见图4。Meta分析结果显示，试验组患儿的有效率显著高于对照组[RR＝1.06，95%CI(1.02，1.11)，$P=0.003$]。

按疗程的不同进行亚组分析结果显示，治疗1个月时，两组患儿的有效率比较，差异无统计学意义[RR＝1.12，95%CI(0.98，1.29)，$P=0.10$]。治疗3个月时，两组患儿的有效率比较，差异无统计学意义[RR＝1.01，95%CI(0.90，1.14)，$P=0.84$]。治疗6个月时，试验组患儿的有效率显著高于对照组[RR＝1.06，95%CI(1.02，1.11)，$P=0.005$]。结果见图5。

2.3.2 不良反应总发生率 27项研究报道了不良反应总发生率[4－5,7,9－11,13－28,30,32,34－35,37]。各研究间无统计学异质性（$P=0.28$，$I^2=12\%$），采用固定效应模型进行Meta分析，详见图6。Meta分析结果显示，试验组患儿的不良反应总发生率显著低于对照组[RR＝0.50，95%CI(0.41，0.61)，$P<0.000\ 01$]。

2.3.3 具体不良反应发生率 试验组患儿的恶心呕吐发生率显著低于对照组（$P<0.05$），但两组患儿的皮疹、嗜睡、情绪异常、食欲不振、头晕头痛等发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表2。

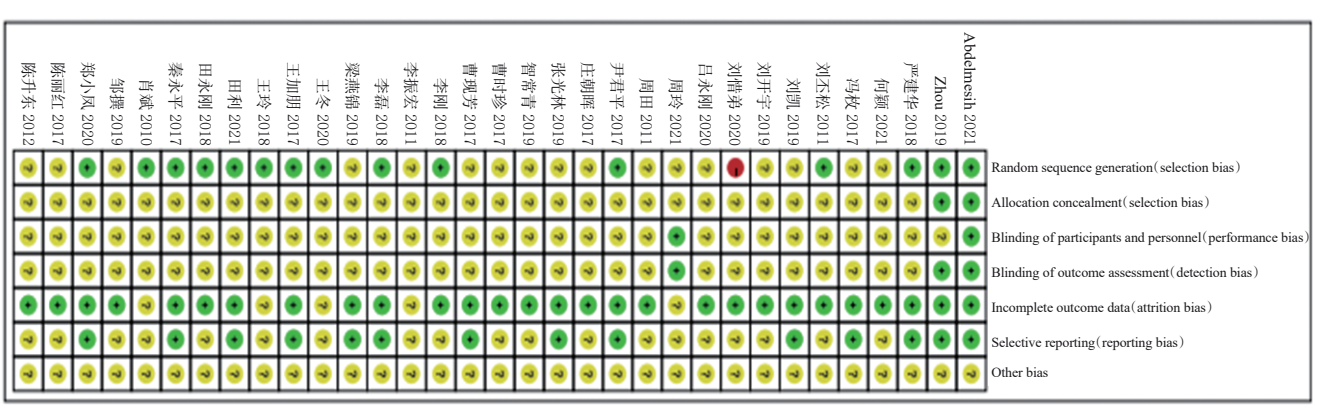


图3 风险偏倚图

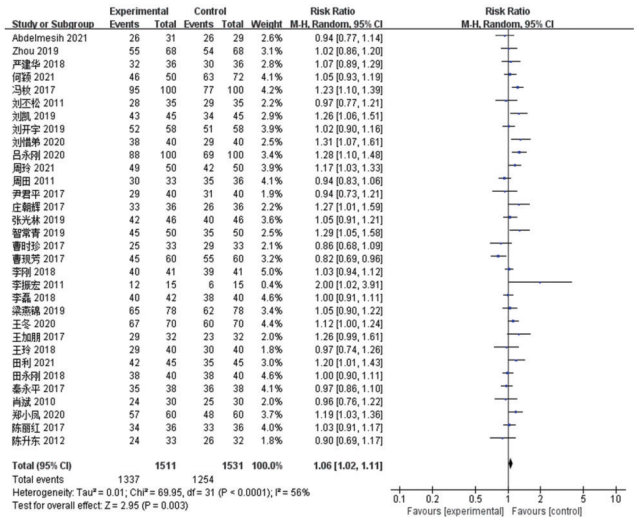


图4　两组患儿有效率的Meta分析森林图

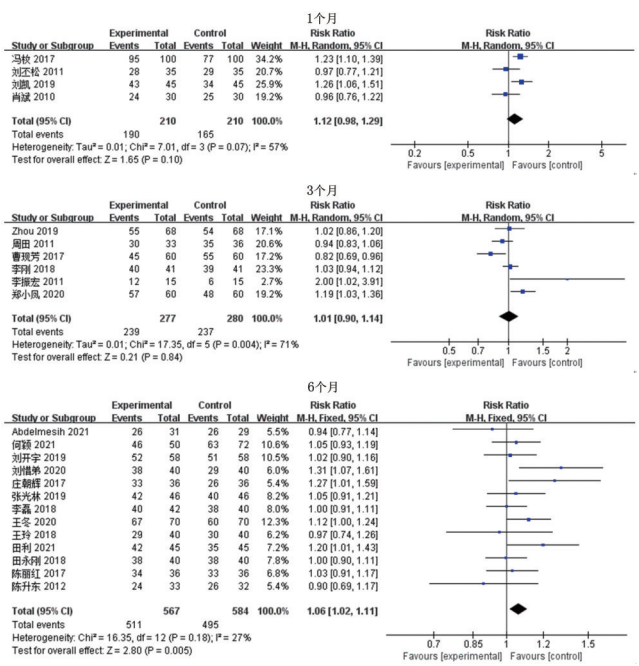


图5　不同疗程亚组有效率的Meta分析森林图

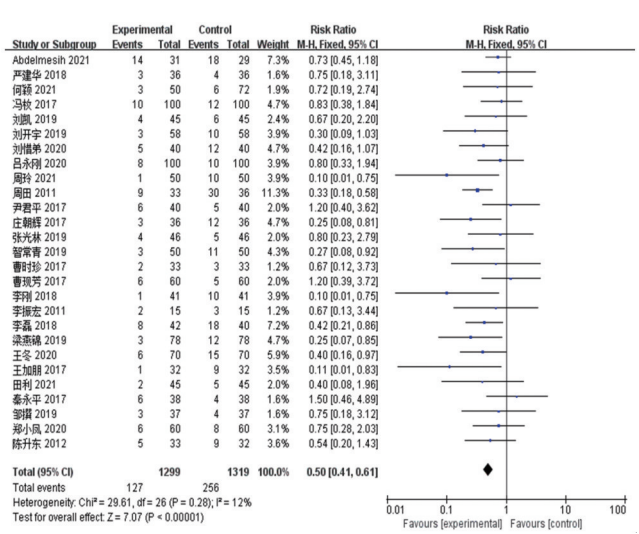


图6　两组患儿不良反应总发生率的Meta分析森林图

表2　两组患儿具体不良反应发生率的Meta分析结果

指标	纳入研究数	异质性		效应模型	RR(95%CI)	P
		I^2/%	P			
皮疹	3[10,16,30]	0	0.95	固定效应模型	0.38(0.08,1.87)	0.23
嗜睡	19[4-5,7,9,11,13-16,18-22,26,30,32,35,37]	0	0.93	固定效应模型	0.93(0.63,1.37)	0.70
情绪异常	11[4-5,7,11,13-14,16,18,23,26,28]	21	0.25	固定效应模型	1.06(0.55,2.05)	0.86
食欲不振	4[5,14-15,35]	0	0.71	固定效应模型	0.69(0.21,2.27)	0.54
头晕头痛	17[5,9-11,14-15,19-22,25-26,28,30,32,34,37]	0	0.84	固定效应模型	0.64(0.39,1.05)	0.07
恶心呕吐	9[4-5,9,13-14,16,19,32,35]	0	0.64	固定效应模型	0.54(0.30,0.97)	0.04

2.4　敏感性分析

以有效率为指标进行敏感性分析，在逐一剔除文献后，Meta分析结果的异质性差异均无统计学意义。当剔除曹现芳[4]、冯枚等[11]、吕永刚[16]时，Meta分析结果的异质性变化相对较大，提示这3篇文献可能为异质性的主要来源。将上述3篇文献剔除后再进行Meta分析，结果显示，试验组患儿的有效率仍显著高于对照组[RR＝1.07，95%CI(1.04，1.11)，P<0.000 01]，与剔除前一致，提示Meta分析结果稳定可靠。

2.5　发表偏倚分析

以有效率和不良反应总发生率为指标绘制倒漏斗图。结果显示，各研究散点分布相对对称，极少数研究散点散落分布，提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。结果见图7。

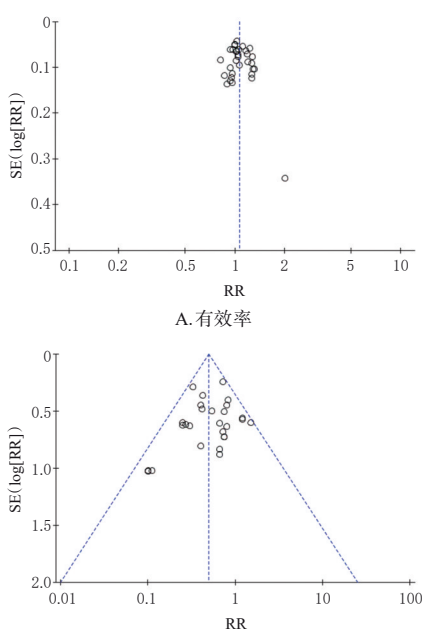


图7　发表偏倚分析的倒漏斗图

3　讨论

LEV作为目前公认的新型抗癫痫药物，具有全新的抗癫痫机制和良好的药动学特性，口服给药吸收迅速，生物利用度可达95%以上，且与其他抗癫痫药物联合使用时不良反应较少[38]。LEV最常见的不良反应有嗜睡、头晕、情绪异常等，但对患儿的认知功能、肝肾功能的影响较小，经过剂量调整不良反应可以逐渐消失，未见有严重不良反应发生[39]。相较于VPA，LEV不需要经肝脏

代谢，代谢产物无药理活性，通过肾脏排出体外，长期使用不易发生肝、肾功能损害，且药物相互作用较少，耐受性更好[40]。王冬[27]研究发现，LEV治疗多种类型儿童癫痫的有效率为95.71%，显著高于VPA的85.71%，且LEV可以更好地抑制大脑痫样放电，改善脑电图；李振宏等[24]研究发现，LEV治疗伴中央-颞区棘波儿童良性癫痫的有效率高于VPA；梁明娟等[41]对LEV仿制药替代原研药治疗儿童癫痫的研究发现，二者有效性及安全性相当。

本研究结果显示，试验组患儿的有效率显著高于对照组，且不同疗程的亚组分析结果显示，治疗1、3个月时，两组患儿的有效率比较，差异均无统计学意义；治疗6个月时，试验组患儿的有效率显著高于对照组。这提示，癫痫作为一种慢性疾病，因病程长、易反复、难治愈、病因复杂，多种癫痫类型之间还可能相互转化，因此建议根据病情适当延长用药疗程。本研究结果还显示，试验组患儿的不良反应总发生率、恶心呕吐发生率均显著低于对照组，但两组患儿的皮疹、嗜睡、情绪异常、食欲不振、头晕头痛等发生率比较，差异均无统计学意义。这提示，LEV在消化系统中的安全性较好，但临床使用LEV时应密切关注患儿的情绪及精神状态。敏感性分析结果显示，曹现芳[4]、冯枚等[11]、吕永刚[16]3篇文献可能是结果异质性的主要来源；发表偏倚分析结果显示，本研究存在发表偏倚的可能性较小。

综上所述，LEV和VPA治疗儿童癫痫的短期疗效（1、3个月）相当，LEV的长期疗效（6个月）更好；且LEV在消化系统中的安全性较好。本研究的局限性为：（1）纳入的中文文献较多，所得结果可能较为片面；（2）少数文献样本量较少，所得结果具有一定的偶然性；（3）多数文献未提及癫痫的发作类型，疾病的严重程度可能影响结果的可靠性。故本研究所得结论有待更多大样本、多中心RCT进一步证实。

参考文献

[1] 洪震. 癫痫流行病学研究[J]. 中国现代神经疾病杂志，2014，14(11)：919-923.

[2] BROMLEY RL，BAKER GA，CLAYTON-SMITH J，et al. Intellectual functioning in clinically confirmed fetal valproate syndrome[J]. Neurotoxicol Teratol，2019(71)：16-21.

[3] WEIJENBERG A，BROUWER O F，CALLENBACH P M C. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy：a systematic review[J]. CNS Drugs，2015，29(5)：371-382.

[4] 曹现芳. 丙戊酸钠与左乙拉西坦治疗小儿癫痫的临床疗效分析[J]. 实用中西医结合临床，2017，17(5)：91-92.

[5] 智常青，焦海朝. 左乙拉西坦治疗儿童癫痫的疗效[J]. 东方药膳，2019(22)：43.

[6] HIGGINS J P T，ALTMAN D G，GØTZSCHE P C，et al. The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ，2011，343：d5928.

[7] ABDELMESIH S K，ELKHATEEB N，ZAKARIA M，et al. Initial levetiracetam versus valproate monotherapy in antiseizure medicine（ASM）-naïve pediatric patients with idiopathic generalized epilepsy with tonic-clonic seizures [J]. Seizure，2021，91：263-270.

[8] ZHOU S H，ZHAN Q，WU X M. Effect of levetiracetam on cognitive function and clonic seizure frequency in children with epilepsy[J]. Curr Mol Med，2019，19(9)：699-703.

[9] 严建华，唐尚鸿，张秀琴. 丙戊酸钠与左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效及安全性比较[J]. 内科，2018，13(5)：750-752.

[10] 何颖. 左乙拉西坦与丙戊酸钠治疗儿童癫痫疗效对比[J]. 海峡药学，2021，33(5)：148-150.

[11] 冯枚，廖红梅，唐静文，等. 左乙拉西坦治疗小儿癫痫的临床疗效和安全性分析[J]. 临床医学工程，2017，24(3)：355-356.

[12] 刘丕松，幸鸿宇. 丙戊酸钠与左乙拉西坦治疗小儿癫痫70例疗效分析[J]. 内蒙古中医药，2011，30(18)：96-97.

[13] 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.

[14] 刘开宇，王建怡，杨再兰，等. 左乙拉西坦单药治疗儿童癫痫的疗效及其对认知功能影响的临床观察[J]. 当代医学，2019，25(31)：82-84.

[15] 刘惜弟，黎幼思. 左乙拉西坦治疗儿童癫痫的效果探究[J]. 当代医药论丛，2020，18(5)：140-141.

[16] 吕永刚. 左乙拉西坦治疗儿童癫痫的临床疗效及神经保护作用[J/OL]. 国际感染病学（电子版），2020，9(2)：69-70[2020-05-14]. https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/gjgrzz-d20200251.

[17] 周玲，刘玉平. 左乙拉西坦治疗小儿癫痫的有效性及不良反应分析[J]. 母婴世界，2021(8)：103.

[18] 周田，刘铮. 左乙拉西坦、丙戊酸钠治疗中央棘波良性癫痫69例[J]. 陕西医学杂志，2011，40(4)：481-483.

[19] 尹君平. 丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志，2017，20(5)：112-114.

[20] 庄朝晖. 观察左乙拉西坦治疗儿童癫痫的疗效与安全性[J]. 北方药学，2017，14(9)：160-161.

[21] 张光林. 丙戊酸钠与左乙拉西坦治疗小儿癫痫临床分析[J]. 中外医学研究，2019，17(36)：9-11.

[22] 曹时珍，苏惠兰. 丙戊酸钠及左乙拉西坦治疗小儿癫痫的效果对比[J]. 中外医学研究，2017，15(36)：53-54.

[23] 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.

[24] 李振宏，黄郁波，黄涛. 左乙拉西坦治疗伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫疗效观察[J]. 江西医药，2011，46(11)：1030-1031.

[25] 李磊，邢利嫦. 左乙拉西坦治疗儿童癫痫的效果及对患儿骨代谢的影响[J]. 中国医院用药评价与分析，2018，18(11)：1511-1512，1515.

[26] 梁燕锦，赖远花，唐尚鸿. 左乙拉西坦在小儿癫痫治疗中的疗效与安全性分析[J]. 深圳中西医结合杂志，2019，29(6)：119-121.

[27] 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.

[28] 王加朋，梁彩艳. 丙戊酸钠、奥卡西平与左乙拉西坦分别

治疗小儿癫痫的疗效及对认知功能的影响[J]. 药物评价研究,2017,40(5):687-690.
[29] 王玲,李燕春,陆萍,等. 丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效及对TLR4/NF-κB的影响[J]. 现代医学,2018,46(8):915-919.
[30] 田利,王民杰. 左乙拉西坦对儿童癫痫的疗效及对BDNF、骨代谢的影响[J]. 黑龙江医药科学,2021,44(1):188-190.
[31] 田永刚. 左乙拉西坦对小儿癫痫治疗效果及对骨代谢的影响[J]. 国外医学(医学地理分册),2018,39(2):116-118.
[32] 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.
[33] 肖斌. 丙戊酸钠与左乙拉西坦治疗小儿癫痫60例疗效分析[J]. 中国民族民间医药,2010,19(12):9-10.
[34] 邹撰. 小儿难治性癫痫应用左乙拉西坦治疗的临床疗效分析[J]. 医药前沿,2019,9(13):57-58.
[35] 郑小凤. 左乙拉西坦治疗癫痫发作临床疗效及对患儿认知功能的影响[J]. 陕西医学杂志,2020,49(10):1329-1331,1335.
[36] 陈丽红. 左乙拉西坦单药治疗癫痫患儿临床效果及其对骨代谢的影响[J]. 中国实用医药,2017,12(25):143-144.
[37] 陈升东,郑秀琴,于苏文,等. 左乙拉西坦治疗儿童失神癫痫的疗效[J]. 实用儿科临床杂志,2012,2(19):1515-1517.
[38] PILLAY-FUENTES LORENTE V,BEKKER A,KALI G T J,et al. The pharmacokinetics of crushed levetiracetam tablets administered to neonates[J]. J Trop Pediatr,2021,67(2):fmab041.
[39] HOWARD P,REMI J,REMI C,et al. Levetiracetam[J]. J Pain Symptom Manage,2018,56(4):645-649.
[40] AGRAWAL A,BANERGEE A. A review on pharmacokinetics of levetiracetam in neonates [J]. Curr Drug Metab,2017,18(8):727-734.
[41] 梁明娟,邱炜凤,张静雯,等. 左乙拉西坦的国产仿制药替换治疗儿童癫痫的疗效及安全性研究[J]. 中国当代儿科杂志,2022,24(3):285-289.

(收稿日期:2022-05-19 修回日期:2022-10-25)
(编辑:陈 宏)

(上接第172页)

本研究通过溶剂浇铸法制备载美洲大蠊提取物的蛛丝蛋白膜,并对其进行表征,探讨了载药膜的体外释放行为。结果表明,本研究所制备的载药膜具有三维多孔结构;在人工唾液中具有较好的缓释性,可作为一种具优异生物相容性的药物缓释载体,有望作为新型口腔膜及黏膜制剂等应用于临床。

参考文献

[1] 谢靖,盛沛,李博,等. 放射性口腔黏膜炎的发病机制及中西医防治研究进展[J]. 南京中医药大学学报,2019,35(3):338-343.
[2] 顾田,贾立群. 恶性肿瘤患者放射性口腔炎的中医治疗进展[J]. 北京中医药,2018,37(1):90-93.
[3] 张汉超,耿福能,沈咏梅,等. 康复新液药理作用及临床应用的研究进展[J]. 中国民族民间医药,2017,26(3):57-60.
[4] 王琳. 康复新液治疗放射性口腔溃疡的疗效及对患者免疫功能和炎性因子水平的影响[J]. 中国医药指南,2021,19(28):120-121.
[5] 宋小勇,陈勇,刘小兰,等. 康复新液对放射性口腔溃疡患者免疫功能和炎性因子水平的影响[J]. 现代药物与临床,2021,36(6):1245-1249.
[6] 卿晨,耿福能,沈咏梅,等. 一种蛛丝载药口腔缓释膜的制备方法及应用:CN114344284A[P]. 2022-04-15.
[7] WENK E,MERKLE H P,MEINEL L. Silk fibroin as a vehicle for drug delivery applications[J]. J Control Release,2011,150(2):128-141.
[8] 周文,陈新,邵正中. 红外和拉曼光谱用于对丝蛋白构象的研究[J]. 化学进展,2006,18(11):1514-1522.
[9] SLOTTA U,TAMMER M,KREMER F,et al. Structural analysis of spider silk films[J]. Supramol Chem,2006,18(5):465-471.
[10] 谢孟峡,刘媛. 红外光谱酰胺Ⅲ带用于蛋白质二级结构的测定研究[J]. 高等学校化学学报,2003,24(2):226-231.
[11] 国家市场监督管理总局,中国国家标准化管理委员会. 纺织品-色牢度实验-耐唾液色牢度:GB/T 18886-2019[S]. 北京:中国标准出版社,2019:2.
[12] 张玉滢,薛阳,岳美涵,等. 替硝唑口腔贴片体外释药规律研究[J]. 人参研究,2021,33(5):40-43.
[13] 尹灿灿,李婧炜,李冬梅. 美洲大蠊促创面修复活性成分的研究进展[J]. 广州化工,2022,50(4):36-39.
[14] 廖倩,庞兰,石金凤,等. 基于多肽组学的美洲大蠊肽类组分分析及促创面修复活性多肽筛选[J]. 中草药,2022,53(7):2085-2094.
[15] QING C,LI Q Y,XUE N N,et al. The outlook of the development of innovative products from biocompatible natural spider silk in the beauty thread-lifting industry[J]. Nat Prod Bioprospect,2021,11(1):21-30.
[16] 曾惠娜,耿福能,刘彬,等. 一种载药缓释蛛丝蛋白膜的制备方法及应用:CN114366726A[P]. 2022-04-19.

(收稿日期:2022-06-21 修回日期:2022-08-15)
(编辑:曾海蓉)