

# 卡马西平单药治疗与癫痫患者血浆同型半胱氨酸水平间关系的 meta 分析

应茵<sup>1</sup>, 陆绪亮<sup>2</sup>, 董威夷<sup>2</sup>, 宋洪涛<sup>2</sup>, 张旭辉<sup>3</sup> (1.浙江省立同德医院, 杭州 310000; 2.南京军区福州总医院药学科, 福州 350025; 3.福建医科大学药学院, 福州 350108)

**摘要:** **目的** 探讨卡马西平单药治疗与癫痫患者血浆同型半胱氨酸水平变化间的关系。**方法** 以卡马西平、同型半胱氨酸、癫痫、carbamazepine、homocysteine、epilepsy 和 epilep\*为检索词, 检索建库至 2016 年 3 月维普网(VIP)、万方数据库、中国知网(CNKI)以及 Cochrance 图书馆、美国国立医学图书馆(PubMed)、科学引文索引数据库(Web of Science)、荷兰医学文摘(EMBASE)等数据库, 查找卡马西平与血浆同型半胱氨酸相关文献, 使用 Newcastle-Ottawa 量表对筛选所得文献进行质量评价, 采用 RevMan 5.2 软件对相关数据进行统计学分析。**结果** 共纳入符合条件的中英文文献 22 篇, 其中中文文献 9 篇, 英文文献 13 篇。纳入研究对象总计 1 604 例, 其中病例组 575 例, 正常对照组 1 029 例。Meta 分析显示, 卡马西平单药治疗组患者血浆同型半胱氨酸水平显著高于正常对照组[SMD=1.55, 95%CI: [1.09, 2.01],  $P<0.000\ 01$ ]; 经异质性检验存在明显的异质性( $P<0.000\ 01$ ;  $I^2=93\%$ ), 按照地域差别和受试者年龄差异进行亚组分析, 结果显示西亚组癫痫患者异质性风险( $I^2=58\%$ ,  $P=0.07$ )较全体( $I^2=93\%$ ,  $P<0.000\ 01$ )显著降低。使用 Stata 12.0 统计软件进行敏感性分析, 结果表明稳定性良好。采用漏斗图法、Begg 法对 meta 分析的发表偏倚进行检测, 结果显示, 漏斗图基本对称,  $Pr>|Z|=0.091>0.05$ (无统计学意义), 提示本研究不存在明显发表偏倚。失安全系数(Nfs)0.05 为 7 269.16( $P=0.05$ ), 提示需加入约 7 269 个阴性结果的研究才能推翻本研究的结论。**结论** 卡马西平单药治疗对癫痫患者血浆同型半胱氨酸的代谢存在影响, 可明显增加癫痫患者血浆同型半胱氨酸水平, 适当补充叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 和维生素 B<sub>6</sub> 以降低同型半胱氨酸水平可能对在服卡马西平的癫痫患者有益。

**关键词:** 癫痫; 卡马西平; 同型半胱氨酸; meta 分析

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2017)04-0591-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.04.025

## Meta-analysis of the Relationship Between Plasma Homocysteine Levels and Carbamazepine Monotherapy in Epileptic Patients

YING YIN<sup>1</sup>, LU Xuliang<sup>2</sup>, DONG Weiyi<sup>2</sup>, SONG Hongtao<sup>2</sup>, ZHANG Xuhui<sup>3</sup> (1. Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310000, China; 2. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, China; 3. College of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To evaluate the relationship between carbamazepine(CBZ) monotherapy and plasma homocysteine(Hcy) levels in epileptic patients. **METHODS** Articles concerning the homocysteine levels in carbamazepine monotherapy patients with epilepsy and published from building a database to March 2016 through VIP, Wanfang, CNKI, Cochrance Library, PubMed, Web of Science, EMBASE by searching the key words of carbamazepine, homocysteine, epilepsy and epilep\*. The quality of controlled clinical trials (CCT) found in the study was assessed by the Newcastle-Ottawa scale(NOS), the relevant data of included studies were performed through RevMan 5.2 software. **RESULTS** A total of 22 eligible studies were enrolled in this meta-analysis, including 9 Chinese literature and 13 English literature. The study included a total of 1 604 cases, including 575 cases of patient group and normal control group 1 029 cases. Results of meta-analysis showed that plasma homocysteine levels in CBZ treated patients with epilepsy were higher than healthy control group [SMD=1.55, 95% CI: [1.09, 2.01],  $P<0.000\ 01$ ], there was significant heterogeneity in the estimates according to  $I^2$  test ( $P<0.000\ 01$ ;  $I^2=93\%$ ). Futher subgroup analysis showed that no significant difference was present when grouped by regional and age, but the risk of heterogeneity in West Asian group( $I^2=58\%$ ,  $P=0.07$ ) was diminished when compared with overall groups ( $I^2=93\%$ ,  $P<0.000\ 01$ ). The result of sensitivity analysis by Stata 12.0 showed good stability. Using the funnel plot method, Begg method for meta-analysis to detect publication bias, the results showed substantially symmetrical funnel plot,  $Pr>|Z|=0.091>0.05$  (no statistical significance), suggesting that the study there was no significant publication bias. Loss factor of safety (Nfs) 0.05 equaled 7 269.16 ( $P=0.05$ ), required the addition of about 7 269 negative results of the study in order to overthrow the conclusions of this study. **CONCLUSION** Carbamazepine monotherapy presence on the metabolism of plasma homocysteine in patients with epilepsy, the seizures significantly rise plasma homocysteine levels, appropriate to add folic acid, vitamin B<sub>12</sub>

作者简介: 应茵, 女, 硕士, 副主任药师

Tel: (0571)89972240

E-mail: kingadams@163.com

and vitamin B<sub>6</sub> to reduce homocysteine may be beneficial for patients with epilepsy taking carbamazepine.

**KEY WORDS:** epilepsy; carbamazepine; homocysteine; meta-analysis

癫痫是由多种原因引起大脑神经元突发性异常放电, 导致短暂的大脑功能障碍的一种临床综合征。该临床综合征为神经科比较常见的疾病, 具有发病率高、病程长、容易复发等特点。全球癫痫患者大概有 5 000 万, 国内流行病学资料显示癫痫的人群患病率约为 7%, 发病率为 25/10 万~45/10 万, 仅我国就大约有 1 000 万的癫痫患者, 且以每年 45 万的速度增长<sup>[1]</sup>。Sener 等<sup>[2]</sup>研究表明癫痫本身并不会增加同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平。然而, 现有研究发现, 长期服用抗癫痫药物可引起患者体内代谢异常导致 Hcy 浓度升高<sup>[3]</sup>, 其中 10%~40%的癫痫患者会并发高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteine, Hhcy)<sup>[4]</sup>。Eikelboom 等<sup>[5]</sup>研究表明, Hhcy 可引起血管内皮功能受损、血栓形成、胆固醇和甘油三酯合成代谢的紊乱以及单核细胞的活化, 从而参与硬化性疾病, 包括肾小球硬化的发生和发展。近年来, Hhcy 被认为是动脉粥样硬化和心脑血管等疾病的独立危险因素<sup>[6]</sup>。因此, 抗癫痫药物可能是引起这些疾病发生风险增大的原因之一。目前, 抗癫痫药物广泛应用于癫痫患者, 而卡马西平(carbamazepine, CBZ)是最常用的一线抗癫痫药物, 是治疗复杂部分性发作的首选药物<sup>[7]</sup>。关于 CBZ 对 Hcy 的水平影响尚存在争议, 且国内外现有相关研究尚少, 具体机制尚不明确, 更准确及全面的结论有待于进一步研究。本研究通过 meta 分析的方法探讨 CBZ 单药治疗与血浆 Hcy 的水平变化间关系, 为临床合理用药提供依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 检索策略

计算机检索建库至 2016 年 3 月维普网(VIP)、万方数据库、中国知网(CNKI)以及 Cochrane 图书馆、美国国立医学图书馆(PubMed)、科学引文索引数据库(Web of Science)、荷兰医学文摘(EMBASE)等数据库。中文以“卡马西平”、“同型半胱氨酸”、“癫痫”作为检索词; 英文以“carbamazepine”、“homocysteine”、“epilepsy”、“epilep\*”作为检索词。对已检索到的文献, 逐一查阅其参考文献, 获取可能符合纳入标准的参考文献。文献语种仅限为中英文。

### 1.2 纳入、排除标准及结局指标

纳入标准: ①临床对照试验研究; ②试验组为接受 CBZ 单药治疗的癫痫患者, 对照组为未服用抗癫痫药物的健康受试者; ③仅纳入中英文文献。排除标准: ①非临床试验研究; ②试验设计不严谨的研究, 如试验组与对照组比例严重失衡等; ③综述性、数据不完整及重复数据的文献; ④Hcy、叶酸、维生素 B 先天代谢缺陷患者; 高血压、糖尿病、冠心病、脑卒中、肝肾疾病等患者; 药物治疗过程中添加 B 族维生素作为辅助药物; 吸烟、长期酗酒、素食者; 肿瘤、近期手术及创伤者; 合并周围血管疾病或周围血管栓塞性疾病者; 内分泌疾病如甲状腺功能减退症; 精神疾病: 如抑郁症和精神分裂症; 正在服用噻嗪类利尿剂或磺胺嘌呤类药物<sup>[8]</sup>。干预措施: 试验组为 CBZ 单药治疗的癫痫患者, 对照组为未使用药物干预的正常人群。结局指标: 接受 CBZ 单药治疗后癫痫患者或未使用药物干预正常人群同期血浆 Hcy 水平, 核心数据为连续型变量数据( $\bar{x} \pm s$  表示)。

### 1.3 资料筛选和质量评价

**1.3.1 资料筛选** 由 2 位相互独立的评价员根据纳入与排除标准, 分别对文献进行筛选。①初筛: 预览文献标题和摘要, 剔除与研究内容不符、综述、动物或体外试验、不良反应报道、重复性文献。②阅读全文: 对检出可能合格的文献逐一阅读和分析, 以确定是否符合纳入标准。③异议处理: 筛选过程中出现异议者, 由 2 位评价员集体讨论后决定取舍。

**1.3.2 质量评价** 由 2 位研究者分别对每篇符合纳入标准的文献采用 Newcastle-Ottawa 量表(NOS)进行质量评价包括: 确定病例是否恰当, 病例的代表性, 对照的选择、对照的确定, 采用相同的方法确定病例和对照组暴露因素, 无应答率。质量评价标准为: ①病例组和正常对照组研究人群的选择, 最高评分为 4 分。②病例组和正常对照组间的可比性, 最高评分为 2 分。③暴露因素的测量, 最高评分为 3 分。总评分最高为 9 分, >6 分者即为高质量文献。如有异议, 2 位研究者经讨论后再决定。

## 1.4 数据提取

由 2 位研究者独立提取记录相关数据资料,若有异议,由二者达成共识后再行提取。提取数据按照以下形式列出:第一作者、文献发表时间、研究所在地区、病例组和对照组的信息(CBZ 治疗剂量和治疗时限、受试者例数、2 组受试者的血浆 Hcy 水平)。

## 1.5 统计学分析

根据纳入文献所提供的数据,通过 RevMan 5.2 软件进行统计学分析。采用  $\chi^2$  检验和  $I^2$  检验对各研究结果进行异质性检验。当  $I^2 < 50\%$  时,表明各研究具有同质性,采用固定效应模型进行合并统计分析;当  $I^2 \geq 50\%$  时,表明各研究间具有异质性,采用随机效应模型进行合并统计分析。本研究测量结果均为连续型变量,计算标准化均数差(SMD)和 95%可信区间(95%CI)并制作森林图。若存在异质性风险,采用敏感性分析等方法对产生异质性的原因进行分析,并进行亚组分析。使用漏斗图法、Begg 法、Egger 法或失安全系数对 meta 分析进行发表偏倚分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

根据检索策略,共检索到中英文文献 722 篇,

其中中文文献共 94 篇:CNKI 67 篇, VIP 16 篇,万方 11 篇;英文文献共 628 篇: Pubmed 120 篇, Web of Science 75 篇, EMBASE 433 篇。排除重复性文献得 657 篇,通过阅读文题和摘要剔除不满足纳入标准文献后得 79 篇,最终通过阅读全文纳入 22 篇相关文献(中文文献 9 篇和英文文献 13 篇),检索策略见图 1,纳入研究的基本参数资料见表 1。

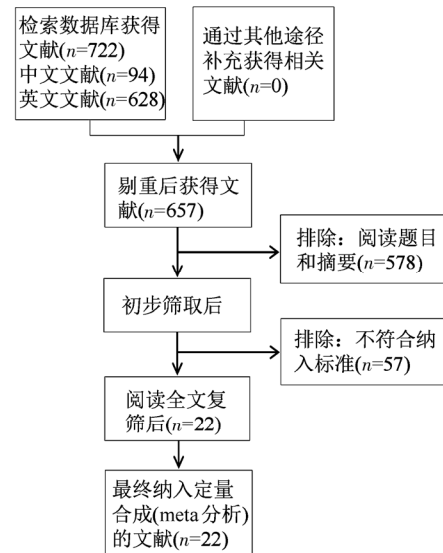


图 1 文献检索策略

Fig. 1 Literature retrieval strategy

表 1 所纳入研究的基本参数资料

Tab. 1 Basic parameters of the included studies

研究	地域	CBZ 组				对照组	
		持续时间	剂量	n	Hcy/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	n	Hcy/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
Markus Schwaninger(1999) <sup>[9]</sup>	欧洲	$\geq 1$ 月	-	15	21.7 $\pm$ 9.6	35	9.5 $\pm$ 0.5
A.Verrotti(2000) <sup>[10]</sup>	欧洲	1 年	-	28	14.1 $\pm$ 8.1	63	7.9 $\pm$ 4.5
T.Apeland(2001) <sup>[11]</sup>	欧洲	6 月	-	42	13.8 $\pm$ 1.6	42	9.3 $\pm$ 0.4
Achilleas Attilakos(2006) <sup>[12]</sup>	欧洲	20 周	-	20	7.6 $\pm$ 1.7	172	6.4 $\pm$ 1.6
Semra Kurul(2007) <sup>[13]</sup>	西亚	>1 年	-	11	8.13 $\pm$ 5.28	10	7.66 $\pm$ 2.34
Sebahattin Vurucu(2008) <sup>[14]</sup>	西亚	$\geq 6$ 月	-	29	6.38 $\pm$ 1.73	62	5.52 $\pm$ 2.53
Scott Mintzer(2009) <sup>[15]</sup>	欧洲	6 月	-	15	11.1 $\pm$ 4.2	16	11.5 $\pm$ 5.3
Yao-Chung Chuang(2011) <sup>[16]</sup>	东亚	>2 年	-	41	13.31 $\pm$ 8.41	60	9.41 $\pm$ 2.65
Reham M(2014) <sup>[17]</sup>	北非	>2 年	10~17 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	14	8.63 $\pm$ 2.99	34	2.7 $\pm$ 0.5
Hamza Karabiber(2002) <sup>[18]</sup>	西亚	>12 月	-	30	16.0 $\pm$ 13.1	29	9.2 $\pm$ 2.7
Jun-Hyun Yoo(1999) <sup>[19]</sup>	东亚	<5 年	-	23	12.7 $\pm$ 1.7	103	7.9 $\pm$ 1.2
Ufuk Sener(2005) <sup>[20]</sup>	西亚	2 年	-	19	19.6 $\pm$ 21.4	11	11.5 $\pm$ 11.4
Osama Nour Eldeen(2012) <sup>[21]</sup>	北非	1 年	-	8	5.5 $\pm$ 1.9	30	5.5 $\pm$ 1.4
陈夏(2012) <sup>[22]</sup>	东亚	6 月	0.6 $\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$	35	11.31 $\pm$ 2.66	74	9.79 $\pm$ 2.23
李俊(2013) <sup>[23]</sup>	东亚	>1 年	-	40	10.005 $\pm$ 2.9494	40	6.755 $\pm$ 1.5726
刘春明(2012) <sup>[24]</sup>	东亚	2 月	0.3 $\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$	45	24.5 $\pm$ 5.9	50	10.0 $\pm$ 4.0
李明(2014) <sup>[25]</sup>	东亚	1 个疗程	-	32	21.92 $\pm$ 11.54	32	12.74 $\pm$ 5.29
谢雪峰(2012) <sup>[26]</sup>	东亚	5 月~3 年	-	19	13.56 $\pm$ 4.34	40	6.56 $\pm$ 2.11
王小花(2007) <sup>[27]</sup>	东亚	2 月~13 年	-	30	21.1 $\pm$ 6.4	40	10.20 $\pm$ 4.3
黄彩芝(2008) <sup>[28]</sup>	东亚	2 月~4.5 年	-	31	12.78 $\pm$ 3.06	36	6.17 $\pm$ 1.34
张其梅(2013) <sup>[29]</sup>	东亚	$\geq 32$ 周	-	23	22.64 $\pm$ 10.45	20	10.30 $\pm$ 4.43
单峒(2014) <sup>[30]</sup>	东亚	1 月	-	25	20.77 $\pm$ 5.23	30	10.47 $\pm$ 2.43

## 2.2 纳入研究基本特征

本研究共纳入符合条件的文献 22 篇，均为队列研究，包括研究对象 1 604 例，其中病例组 575

例，正常对照组 1 029 例。对纳入文献进行 Newcastle-Ottawa 质量评价，10 篇文献质量评价得分 7 分，12 篇 6 分，结果见表 2。

表 2 所纳入研究的质量评价(Newcastle-Ottawa 量表评分)

Tab. 2 Quality evaluation of the included studies(Newcastle-Ottawa scale rating scale)

研究	研究人群选择				组间可比性		暴露因素的测量			总计
	暴露组的代表性如何	非暴露组的选取方法	暴露因素的确证方法	确定研究起始时尚无观察的结局指标	控制重要因素	控制另一个因素	研究对于结果的评 价是否充分	结果发生后随访是否足够长	暴露组和非暴露组的随访是否充分	
Markus Schwaninger(1999)	1	0	1	1	1	1	1	1	0	7
A.Verrotti(2000)	1	0	1	1	1	1	1	1	0	7
T.Apeland(2001)	1	0	1	1	1	1	1	1	0	7
Achilleas Attilakos(2006)	1	0	1	1	1	0	1	1	0	6
Semra Kurul(2007)	1	0	1	1	1	1	1	1	0	7
Sebahattin Vurucu(2008)	1	0	1	1	1	0	1	1	0	6
Scott Mintzer(2009)	1	0	1	1	1	0	1	1	0	6
Yao-Chung Chuang(2011)	1	0	1	1	1	1	1	1	0	7
Reham M(2014)	1	0	1	1	1	1	1	1	0	7
Hamza Karabiber(2002)	1	0	1	1	1	0	1	1	0	6
Jun-Hyun Yoo(1999)	1	0	1	1	1	0	1	1	0	6
Ufuk Sener(2005)	1	0	1	1	1	0	1	1	0	6
Osama Nour Eldeen(2012)	1	0	1	1	1	0	1	1	0	6
陈夏(2012)	1	0	1	1	1	1	1	1	0	7
李俊(2013)	1	0	1	1	1	1	1	1	0	7
刘春明(2012)	1	0	1	1	1	0	1	1	0	6
李明(2014)	1	0	1	1	1	1	1	1	0	7
王小花(2007)	1	0	1	1	1	0	1	1	0	6
张其梅(2013)	1	0	1	1	1	1	1	1	0	7
黄彩芝(2008)	1	0	1	1	1	1	1	1	0	6
谢雪峰(2012)	1	0	1	1	1	0	1	1	0	6
单峤(2014)	1	0	1	1	1	0	1	1	0	6

## 2.3 Meta 分析结果

**2.3.1 异质性检验** 对最终纳入的 22 篇文献进行异质性检验，各项临床试验之间具有异质性 ( $I^2=93%$ ,  $P<0.000 01$ )，采用随机效应模型进行统计分析。结果显示，总体差异具有统计学意义，

即 CBZ 单药治疗组患者血浆 Hcy 水平高于正常对照组(总体效应 SMD=1.55, 95%CI: [1.09, 2.01],  $P<0.000 01$ )，结果见图 2。分析结果有差异，各项研究之间存在异质性，故需进行亚组分析，以探究异质性的来源。

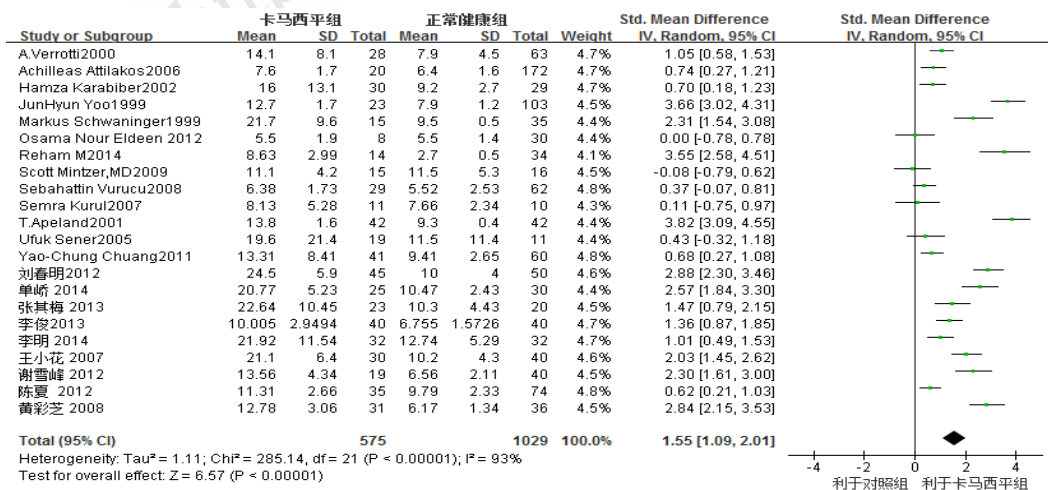


图 2 CBZ 单药治疗与癫痫患者血浆 Hcy 水平变化的森林图

Fig. 2 Forest map of plasma homocysteine level in patients treated with CBZ monotherapy

**2.3.2 亚组分析** 按纳入研究的地域不同分为 4 个亚组, 分别为欧洲组、北非组、西亚组和东亚组, 见图 3; 接受试者年龄差异分为 2 个亚组, 分别为 <18 岁组和 ≥18 岁组, 见图 4。亚组分析显示, 西亚组 ( $I^2=58%$ ,  $P=0.07$ ) 较整体 ( $I^2=93%$ ,  $P<0.000 01$ ) 异质性风险降低, 具体见表 3。

**2.3.3 敏感性分析** 使用 Stata 12.0 软件对 meta 分析的稳定性进行敏感性分析评价, 结果显示, 所有的研究结果都在上限和下限之间, 即本研究的 SMD 总体趋势一致, 稳定性好, 结果见图 5。

表 3 所纳入研究亚组分析结果

Tab. 3 Results of subgroup analysis

亚组	n	标准化均数差	95%CI	异质性检验/%	P 值
<b>地域</b>					
欧洲	5	4.12	1.61~6.62	94%	<0.000 01
西亚	11	7.41	5.30~9.52	58%	0.07
东亚	4	2.34	-0.51~5.18	95%	<0.000 01
北非	2	2.95	-2.86~8.77	97%	<0.000 01
<b>年龄</b>					
<18	8	3.45	1.34~5.55	94%	<0.000 01
≥18	14	6.78	5.12~8.44	94%	<0.000 01

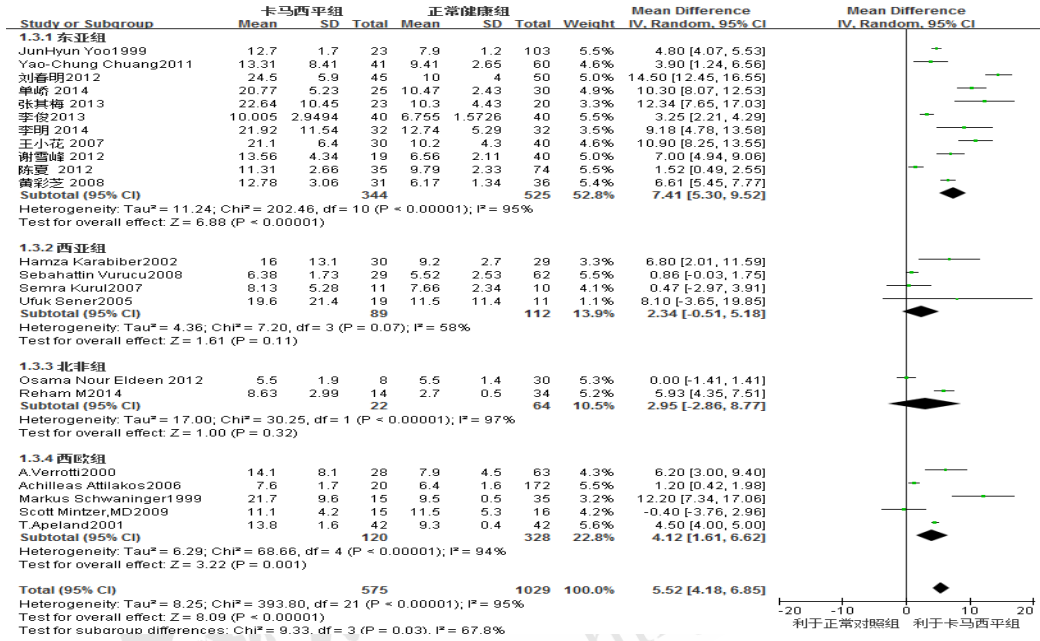


图 3 研究所在地区分组

Fig. 3 Groups in the study area

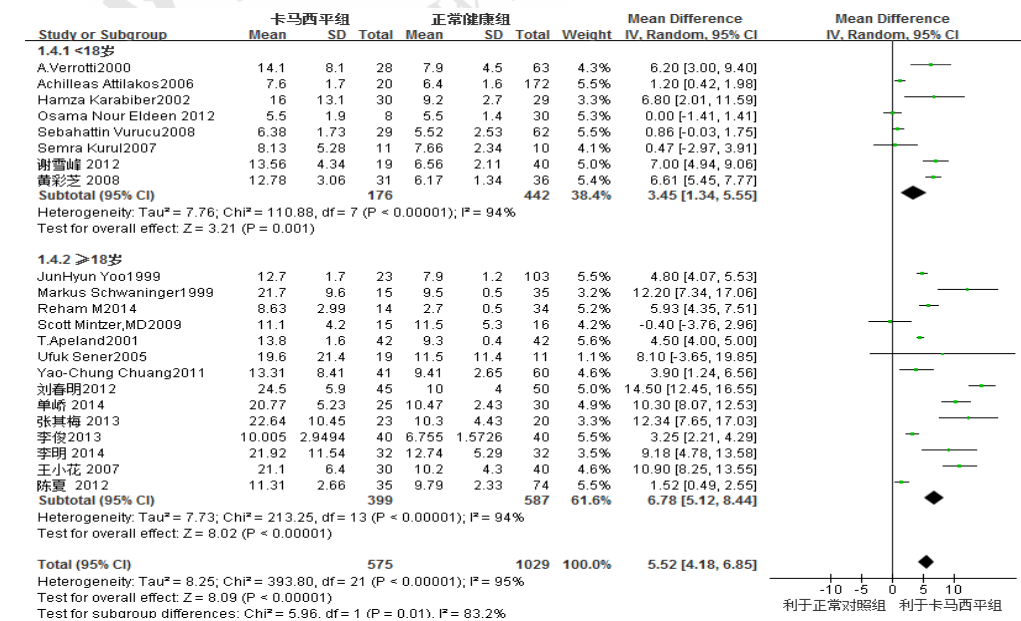


图 4 受试者年龄分组

Fig. 4 Groups of different age

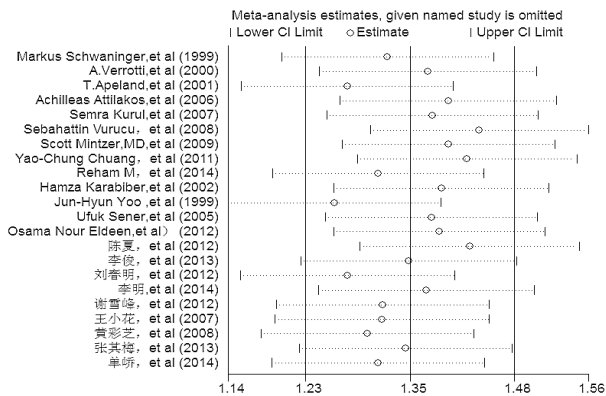


图5 敏感性分析  
Fig. 5 Sensitivity analysis

**2.3.4 发表性偏倚分析** 评价 meta 分析中的发表偏倚有多种方法, 漏斗图法是常用的偏倚检测方法, 本研究以标准均数差为横坐标, 标准误为纵坐标绘制漏斗图。研究结果显示, 漏斗图基本对称。使用 Stata 12.0 软件进行 Begg 法检测结果为  $Pr>|Z|=0.091>0.05$ , 说明结果无统计学意义, 即提示本研究不存在明显的发表偏倚, 结果见图 6。

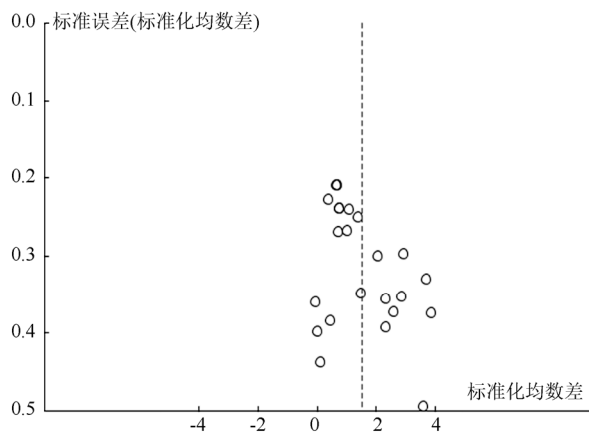


图6 漏斗图  
Fig. 6 Funnel plot

**2.3.5 失安全系数分析** 失安全系数分析是当 meta 分析的结果具有统计学意义时, 为排除存在偏倚的可能, 计算最少需要多少个阴性结果的研究才能使本次 meta 分析的结论发生逆转, 失安全系数越大, 说明 meta 分析结果越稳定, 存在偏倚的可能性较小<sup>[31]</sup>。本研究的失安全系数 (Nfs)<sup>[32]</sup>0.05 为 7 269.16 ( $P=0.05$ ), 即需加入约 7 269 个阴性结果的研究才能推翻 CBZ 单药治疗的癫痫患者血浆 Hcy 水平显著升高的结论。

### 3 讨论

癫痫主要靠药物治疗, 绝大多数的癫痫患者需要长期甚至终身服用抗癫痫药物来控制癫痫的

发作。然而, 现有研究发现, 长期服用抗癫痫药物可引起患者体内代谢异常导致 Hcy 浓度升高<sup>[3]</sup>。Hcy 是一种含硫基的非必需氨基酸, 它是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的重要中间产物。现有研究发现, Hcy 可以通过损伤血管的内皮细胞, 致使细胞选择性通透功能发生障碍, 从而引起胆固醇和甘油三酯在血管壁的沉积, 诱导平滑肌细胞增殖, 抑制 NO 合成, 促进 NO 降解, 造成血管平滑肌痉挛, 还可通过促进血栓素和前列环素形成, 影响血小板聚集的凝血因子的活性, 进而促进动脉粥样硬化的发生和血栓的形成, 导致心脑血管疾病的发生<sup>[33-34]</sup>。同时, Gu 等<sup>[35]</sup>和 Castro 等<sup>[36]</sup>研究也表明, 血浆 Hcy 水平为动脉粥样硬化和心血管疾病的主要风险因素。CBZ 作为一线抗癫痫药物被广泛应用于控制多种类型的癫痫发作, 长期服用 CBZ 可能是癫痫患者动脉粥样硬化和心血管疾病的重要风险因素之一。

维生素 B<sub>12</sub>、维生素 B<sub>6</sub> 和叶酸是 Hcy 代谢过程中的辅助因子, 通常认为 Hcy 水平与血中维生素 B<sub>12</sub>、维生素 B<sub>6</sub> 和叶酸水平呈非线性负相关, 即血清维生素 B<sub>12</sub>、维生素 B<sub>6</sub>、叶酸浓度过低, 将使血浆 Hcy 浓度增高<sup>[37]</sup>。Consuelo 等<sup>[38]</sup>研究发现, 长期服用抗癫痫药物治疗的癫痫患者即使服用非常低剂量的叶酸, 患者体内血浆 Hcy 水平也会产生明显下降。但仍有一些研究显示并没有发现 CBZ 单药治疗对叶酸水平造成影响<sup>[11,39]</sup>。Tümer 等<sup>[40]</sup>研究发现, CBZ 与酶诱导性抗癫痫药物通过诱导肝酶加速体内叶酸代谢的机制有所不同, 它通过干扰叶酸肠道吸收或直接影响叶酸代谢过程中的辅酶而导致叶酸水平下降。而 Linnebak 等<sup>[41]</sup>研究发现, 适当口服维生素 B<sub>12</sub>、维生素 B<sub>6</sub> 和叶酸及减少饮食中蛋氨酸含量, 可降低血 Hcy 水平。

异质性评价是 meta 分析中必须要进行的一项工作, 对于保证 meta 分析的质量具有重要的意义<sup>[42]</sup>。本研究采用敏感性分析和亚组分析对 meta 分析进行异质性分析, 根据纳入人群的地域和年龄不同进行亚组分析发现, 西亚组患者异质性风险较整体降低。不同地域的人群因饮食习惯不同导致维生素 B<sub>12</sub>、维生素 B<sub>6</sub> 和叶酸摄入量存在差异, 可能为影响血浆 Hcy 水平重要因素, 更准确及全面的结论仍有待进一步研究。发表性偏倚是影响 meta 分析质量的重要因素之一, 评价 meta 分析发表偏倚的方法有很多, 包括漏斗图法、Begg 法、

Egger 法、Trim 法和失安全系数法等。目前最常用的偏倚检测方法有倒漏斗图法和失安全系数法,但两者不能对发表偏倚进行量化检测。Begg 法和 Egger 法则可对偏倚进行量化检测<sup>[31]</sup>。另外,由于漏斗图法只有纳入研究数量较多时才能发挥较高的效力,本研究纳入 22 篇文献,纳入研究数量较少,漏斗图的应用受到很大限制<sup>[43]</sup>,故使用 Begg 法进行量化检测。

本研究结果显示,长期( $\geq 1$  个月)使用 CBZ 单药治疗组的癫痫患者血浆 Hcy 水平明显高于正常对照组。为了降低 CBZ 致 Hhcy 的风险,建议长期服用 CBZ 的患者应定期监测血 Hcy 水平,及早发现和干预。一旦发现 Hcy 水平升高,适当补充叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 和维生素 B<sub>6</sub> 以降低 Hcy 可能对在服 CBZ 的癫痫患者有益。但由于本研究存在仅纳入公开发表的中英文文献、各组研究间疗程相差较大、CBZ 给药剂量不明确等局限性,更可靠及全面的结论有待于更多的、大样本的高质量研究加以验证。

## REFERENCES

- [1] DING D, HONG Z, WANG W Z, et al. Assessing the disease burden due to epilepsy by disability adjusted life year in rural China [J]. *Epilepsy*, 2006, 47(12): 2032-2037.
- [2] SENER U, ZORLU Y, KARAGUAEL O, et al. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B<sub>12</sub>, folic acid and vitamin B<sub>6</sub> [J]. *Seizure*, 2006, 15(2): 79-85.
- [3] KARABIBER H, SONMEGOZ E, OZEROL E, et al. Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, vitamin B<sub>12</sub>, and folic acid [J]. *Brain Dev*, 2003, 25(2): 113-115.
- [4] KHANNA S, KAPOOR P, PILLAI K K, et al. Homocysteine in neurological disease: a marker or a cause? [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2011, 10(3): 361-369.
- [5] EOKELBOOM J W, LONN E, GENEST J, et al. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence [J]. *Ann Intern Med*, 1999, 131(5): 363-375.
- [6] WAN H M, YU H D, GUO H, et al. Effects of pravastatin on level of plasma homocysteine and degree of carotid atherosclerosis in patients with carotid atherosclerosis [J]. *J Clin Neurol(临床神经病学杂志)*, 2011, 24(2): 132-133.
- [7] 李金恒. 临床治疗药物监测的方法和应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 28.
- [8] HU X W, QIN S M, LI D, et al. Elevated homocysteine levels in levodopa-treated idiopathic Parkinson's disease: A meta-analysis [J]. *Acta Neurol Scand*, 2013, 128(2): 73-82.
- [9] SCHWANINGER M, RINGLEB P, WINTER R, et al. Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment [J]. *Epilepsia*, 1999, 40(3): 345-350.
- [10] VERROTTI A, PASCARELLA R, TROTTA D, et al. Hyperhomo-cysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine [J]. *Epilepsy Res*, 2000, 41(3): 253-257.
- [11] APELAND T, MANSOOR M A, STRANDJORD R E. Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels [J]. *Epilepsy Res*, 2001, 47(1-2): 27-35.
- [12] ATILAKOS A, PAKONSTANTINOOU E, SCHULPIS K, et al. Early effect of sodium valproate and carbamazepine monotherapy on homocysteine metabolism in children with epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2006, 71(2/3): 229-232.
- [13] KURUL S, ÜNALP A, YIS U. Homocysteine levels in epileptic children receiving antiepileptic drugs [J]. *J Child Neur*, 2007(22): 1389-1393.
- [14] VURUCU S, DEMIRKAYA E, KUL M, et al. Evaluation of the relationship between C677T variants of methylenetetrahydrofolate reductase gene and hyperhomocysteinemia in children receiving antiepileptic drug therapy [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(3): 844-848.
- [15] MINTZER S, SKIDNORE CT, ABIDIN CJ, et al. Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein [J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(4): 448-456.
- [16] CHUANG Y C, CHUANG H Y, LIN T K, et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis [J]. *Epilepsia*, 2012, 53(1): 120-128.
- [17] EL-FARAHATY R M, EL-MITWALLI A, AZZAM 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.
- [18] KARABIBERA H, SONMEZGOZB E, OZEROL E, et al. Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, vitamin B<sub>12</sub>, and folic acid [J]. *Brain Dev*, 2003, 25(2): 113-115.
- [19] YOO J H, HONG S B. A common mutation in the methylene-tetrahydrofolate reductase gene is a determinant of hyperhomocysteinemia in epileptic patients receiving anticonvulsants [J]. *Metabolism*, 1999, 48(8): 1047-1051.
- [20] SENER U, ZORLU Y, KARAGUZEL O, et al. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B<sub>12</sub>, folic acid and vitamin B<sub>6</sub> [J]. *Seizure*, 2006, 15(2): 79-85.
- [21] ELDEEN O N, ELDAYEM S M A, SHATLA R H, et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B<sub>12</sub> levels in serum of epileptic children [J]. *Egypt J Med Human Gen*, 2012, 13(2): 275-280.
- [22] 陈夏. 卡马西平及奥卡西平对成人癫痫患者血管疾病危险因素的影响[D]. 南昌: 南昌大学, 2012.
- [23] LI J, ZHANG M, CHEN X, et al. Effects of carbamazepine on carotid artery intima media thickness in epileptic patients and relative risk factors [J]. *Chin Pharm(中国药房)*, 2013, 24(20): 1879-1882.
- [24] 刘春明, 孙一帆. 抗癫痫药物对血中超敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸、血脂浓度的影响[J]. 2012, 34(6): 749-751.
- [25] 李明. 卡马西平对癫痫患者血同型半胱氨酸和叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 水平的影响[J]. 2014, 20(10): 135-136.
- [26] 谢雪峰. 常用抗癫痫药物对小儿癫痫血同型半胱氨酸水平的影响深析[J]. *健康必读*, 2012, 11(10): 357.
- [27] WANG X H, ZHANG T X, ZHAO X H, et al. Effect of anti-epileptic drugs on the blood levels of homocysteine, folate and vitamin B<sub>12</sub> [J]. *J Shandong Univ(Health Sci)(山东大学学报: 医学版)*, 2007, 45(4): 357-359.



- [28] HUANG C Z, MO L Y, HU B, et al. Effect of antiepileptic drugs on the level of serum homocysteine in epileptic children [J]. *Mod Prev Med(现代预防医学)*, 2008, 35(23): 4737-4738.
- [29] ZHANG Q M, XIA J, ZHANG J Y. Effect of carbamazepine on the levels of homocysteine, folic acid, vitamin B<sub>12</sub> in patients with epilepsy [J]. *Hainan Med J(海南医学)*, 2013, 24(1): 11-12.
- [30] SHAN Q, WANG S X, LI P D, et al. Effects of multi-vitamin supplement therapy on plasma homocysteine level in patients with epilepsy [J]. *J Chongqing Med Univ(重庆医科大学学报)*, 2014, 39(2): 197-202.
- [31] XU T C, LI X, WANG W L, et al. Detection of publication bias in meta-analysis of dichotomous variable—Egger test and Begg test [J]. *J Evid Base Med(循证医学)*, 2009, 3(9): 181-184.
- [32] MAI J Z, LI H, FANG Z Q, et al. Estimation of fail-safe number in meta-analysis [J]. *J Evid Base Med(循证医学)*, 2006, 6(5): 297-303.
- [33] UPCHURCH G R J, WELCH G N, FABIAN A J, et al. Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase [J]. *J Biol chem*, 1997, 272(27): 17012-17017.
- [34] YAN Q C, XIONG A H, XIAO X, et al. Significance of plasma 8-iso-prostaglandin F<sub>2α</sub> level in acute myocardial ischemia and intervention effect of *N*-acetylcysteine: a study in rats [J]. *J First Military Med Univ(第一军医大学学报)*, 2003, 23(6): 605-607.
- [35] GU Q, LI Y, CUI Z L, et al. Homocysteine, folate, vitamin B<sub>12</sub> and B<sub>6</sub> in mothers of children with neural tube defects in Xinjiang, China [J]. *Acta Paediatr*, 2012, 101(11): e486-490.
- [36] CASTRO R, RIVERA I, BLOM H J, et al. Homocysteine metabolism, hyperhomocysteinaemia and vascular disease: an overview [J]. *J Inher Metab Dis*, 2006, 29(1): 3-20.
- [37] WANG Q T, QIN X G. Homocysteine detection and its clinical application [J]. *Chin J Lab Med(中华检验医学杂志)*, 2006, 29(3): 193-195.
- [38] FERNANDEZ-MIRANDA C, DE LA PEÑA P, PENAS M, et al. Hyperhomocysteinemia and treatment with antiepileptic drugs. Effects of different doses of folic acid [J]. *Med Clin(Barc)*, 2005, 124(14): 521-524.
- [39] SEMMLER A, MOSKAU HARTMANN S, STOFFEL WAGNER B, et al. Homocysteine plasma levels in patients treated with antiepileptic drugs depend on folate and vitamin B<sub>12</sub> serum levels, but not on genetic variants of homocysteine metabolism [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(3): 665-669.
- [40] TÜRER L, SERDAROĞLU A, HASANOĞLU A, et al. Plasma homocysteine and lipoprotein(a) levels as risk factors for atherosclerotic vascular disease in epileptic children taking anticonvulsants [J]. *Acta Paediatr*, 2002, 91(9): 923-926.
- [41] LINNEBAK M, MOSKAU S, SEMMLER A, et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B<sub>12</sub> serum levels [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(2): 352-359.
- [42] WEI L J, DONG H J. The identification and solution of heterogeneity in meta-analysis [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ(第二军医大学学报)*, 2006, 27(4): 449-450.
- [43] BILJANA M, JELENA M, BRANISLAV J, et al. Bias in meta-analysis and funnel plot asymmetry [J]. *Stud Health Technol Inform*, 1999(68): 323-328.

收稿日期: 2016-09-18

(本文责编: 李艳芳)