

丙戊酸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

倪冠中 秦家明 方子妍 陈义书 陈子怡 周珏倩 周列民

【摘要】 目的 分析癫痫患者血浆同型半胱氨酸水平变化与丙戊酸单药治疗间的关系。方法 选择 epilepsy, valproate, homocysteine 和 epilep* 为检索词, 计算机检索 1990 年 1 月-2013 年 8 月美国国立医学图书馆、科学引文索引数据库、荷兰医学文摘等数据库, 获得丙戊酸单药治疗与癫痫患者血浆同型半胱氨酸水平间关系的相关英文文献, 均为丙戊酸单药治疗的癫痫患者与正常对照受试者血浆同型半胱氨酸水平比较的病例-对照临床研究。通过 Newcastle-Ottawa 量表独立进行文献质量评价和数据提取, Stata 12.0 统计软件行 Meta 分析。结果 共纳入符合条件的英文文献 8 篇, 包括 266 例行丙戊酸单药治疗的癫痫患者和 489 例正常对照受试者, 所有纳入文献质量评分均 > 6 分。Meta 分析显示, 丙戊酸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 [标准化均数差 (SMD) = 0.620, 95% CI: 0.320 ~ 0.920; $P = 0.000$]; 经异质性检验存在显著异质性 ($I^2 = 65.600\%$, $P = 0.005$), 根据不同地区和受试者年龄差异行进一步亚组分析, 结果显示西亚组癫痫患者异质性风险 ($I^2 = 47.400\%$, $P = 0.107$) 较整体 ($I^2 = 65.600\%$, $P = 0.005$) 降低。采用敏感性分析评价 Meta 分析之稳定性, 当任何一项研究被剔除后, 相应的 SMD 值均不发生变化, 表明分析结果稳定性良好。结论 丙戊酸单药治疗可显著增加癫痫患者血浆同型半胱氨酸水平, 后者是否受种族因素的影响尚待进一步研究。

【关键词】 癫痫; 丙戊酸; 半胱氨酸; Meta 分析

Meta-analysis of plasma homocysteine levels in valproic acid treated patients with epilepsy

NI Guan-zhong, QIN Jia-ming, FANG Zi-yan, CHEN Yi-shu, CHEN Zi-yi, ZHOU Jue-qian, ZHOU Lie-min
Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: ZHOU Lie-min (Email: lmzhou56@163.com)

【Abstract】 **Objective** To determine whether valproic acid (VPA) monotherapy influences homocysteine metabolism in patients with epilepsy. **Methods** Articles in English concerning the homocysteine levels in VPA monotherapeutic patients with epilepsy and published from January 1990 to August 2013 were searched through PubMed, Web of Science and EMBASE. Observational case-control studies that evaluated homocysteine levels in subjects with epilepsy compared to controls were selected. Any study lacking information regarding specific effect of VPA on homocysteine in patients with epilepsy was rejected. Definitely, non-controlled design studies, reviews, and animal or *in vitro* studies were also excluded. Two reviewers independently evaluated the quality of included articles and extracted the data using Newcastle-Ottawa Scale. A Meta-analysis was conducted by using Stata 12.0 software. **Results** A total of 8 eligible studies were enrolled in this Meta-analysis. VPA treated patients with epilepsy ($N = 266$) and matched healthy controls ($N = 489$) were included. All included studies reached a total quality score of 6 or higher. Results of the Meta-analysis showed that plasma homocysteine levels in VPA treated patients with epilepsy was significantly higher than healthy controls under a random effect model [standardized mean difference (SMD) = 0.620, 95% CI: 0.320-0.920; $P = 0.000$]. There was significant heterogeneity in the

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.12.006

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 81071050); 广东省自然科学基金资助项目(项目编号: S2011020005483)

作者单位: 510080 广州, 中山大学附属第一医院神经内科

通讯作者: 周列民 (Email: lmzhou56@163.com)

estimates according to I^2 test ($I^2 = 65.600\%$, $P = 0.005$). Further subgroup analysis suggested that no significant difference was present when grouped by ethnicity and age, but the risk of heterogeneity in West-Asian group ($I^2 = 47.400\%$, $P = 0.107$) was diminished when compared with overall groups ($I^2 = 65.600\%$, $P = 0.005$). Sensitivity analysis was also conducted to evaluate the stability of Meta-analysis. When any single study was deleted, the corresponding pooled SMD was not substantially altered. **Conclusions** VPA monotherapy is associated with the increase of plasma homocysteine levels in patients with epilepsy, and whether this association is influenced by ethnicity needs further research.

【Key words】 Epilepsy; Valproic acid; Cysteine; Meta-analysis

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81071050) and Natural Science Foundation of Guangdong Province of China (No. S2011020005483).

同型半胱氨酸(Hcy)是生物体内一碳单位代谢之重要中间产物,由甲硫氨酸脱甲基生成,通过甲基化和转硫作用继续参与机体的生物代谢,其中叶酸和维生素 B₁₂是参与同型半胱氨酸代谢的重要辅酶^[1],叶酸和维生素 B₁₂水平下降可造成同型半胱氨酸代谢障碍和水平升高。研究显示,长期应用抗癫痫药物(AEDs)治疗的癫痫患者可因叶酸和维生素 B₁₂水平降低而导致同型半胱氨酸水平升高^[2]。对未服用抗癫痫药物的癫痫患者与正常人群血浆同型半胱氨酸水平进行比较,发现二者无明显差异^[3],由此推测癫痫之病理过程并不干扰同型半胱氨酸的代谢,而抗癫痫药物可能是造成同型半胱氨酸水平升高的主要原因。根据抗癫痫药物对细胞色素 P450(CYP450)同工酶的影响,可分为酶诱导性(卡马西平、苯妥英钠和苯巴比妥)和酶抑制性(丙戊酸)^[4]。其中,酶诱导性抗癫痫药物在显著降低叶酸水平的同时,还具有升高同型半胱氨酸水平的作用^[1,5]。目前,关于抗癫痫药物引起叶酸水平下降的机制尚不十分清楚,可能与干扰叶酸的肠道吸收、诱导肝酶对叶酸的代谢和影响叶酸辅酶的代谢有关^[6]。无论何种机制导致的叶酸水平下降,均认为抗癫痫药物是癫痫患者同型半胱氨酸水平升高的主要原因。目前,高同型半胱氨酸血症是动脉粥样硬化和某些胎儿畸形的重要生物学标志,最近的研究提示,抗癫痫药物性高同型半胱氨酸血症是癫痫患者发生动脉粥样硬化的主要原因之一^[7];接受丙戊酸治疗的妊娠期癫痫女性其胎儿罹患神经管畸形的风险增加 10~20 倍,而妊娠期高同型半胱氨酸血症一直被认为是胎儿神经管畸形的危险指标之一^[8,9]。丙戊酸作为一线抗癫痫药物广泛用于控制多种类型的癫痫发作,研究表明,经丙戊酸单药治疗的癫痫患者血浆同型半胱氨酸表达变化不一致^[5,10]。因大多数研究纳入的样本量过少,我们试图通过 Meta 分析对丙戊酸

单药治疗的癫痫患者同型半胱氨酸水平进行分析,探究血浆同型半胱氨酸表达变化与丙戊酸单药治疗间的关系,以为临床用药提供参考。

资料与方法

一、纳入与排除标准

1. 研究类型 丙戊酸单药治疗的癫痫患者血浆同型半胱氨酸水平相关病例-对照临床研究。

2. 研究对象 (1)纳入标准:接受丙戊酸单药治疗的癫痫患者;病例-对照临床研究,设丙戊酸单药治疗组和正常对照组;核心数据(血浆同型半胱氨酸水平)为连续型变量资料[以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示]。(2)排除标准:代谢性疾病如糖尿病;药物治疗过程中添加 B 族维生素作为辅助药物;肝肾功能障碍;恶性肿瘤;血管病如冠心病或脑血管病;内分泌系统疾病如甲状腺功能减退症;精神疾病如重度抑郁症或精神分裂症;吸烟或长期酗酒;正在服用噻嗪类利尿剂或硫唑嘌呤等药物^[11]。

3. 干预措施 病例组为丙戊酸单药治疗的癫痫患者,对照组为不使用任何药物干预的正常人群。

二、文献检索

1. 数据来源 计算机检索 1990 年 1 月-2013 年 8 月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)等国际大型数据库的相关文献,同时查找和阅读所检出文献的参考文献,以避免漏检相关病例-对照临床研究。

2. 检索策略 语种限制为英文,检索词分别为 epilepsy、valproate、homocysteine 和 epilep*。

三、资料筛选和质量评价

1. 资料筛选 由两位相互独立的评价员根据纳入与排除标准,分别对文献进行选择。(1)初筛:首先预览检出文献的标题和摘要,不符合要求者,以

及非病例-对照临床研究、综述、动物或体外实验等文献被剔除。(2)阅读全文:对检出的可能合格的文献逐一阅读和分析,以确定其是否符合纳入标准。(3)异议处理:筛选过程中出现异议者,由研究小组集体讨论后决定取舍。

2. 质量评价 采用 Newcastle-Ottawa 量表 (NOS) 评价文献质量,由两位研究者独立对每篇符合纳入标准的文献进行质量评价和数据提取,若有异议,由研究小组集体讨论后决定。质量评价标准为:(1)病例组和正常对照组的选择方法,最高评分为 4 分。(2)病例组和正常对照组的可比性,最高评分为 2 分。(3)接触暴露评价方法,最高评分为 4 分。总评分最高为 10 分,>6 分者即为高质量文献。

3. 数据提取 核心数据由两位研究者同时提取,若有异议由二者达成共识后提取。提取的数据按以下形式列出:第一作者、发表年限、研究所在地区、病例组和正常对照组信息(受试者例数、丙戊酸治疗剂量和治疗时限、两组受试者血浆同型半胱氨酸水平)。

四、统计分析方法

采用 Stata 12.0 统计软件对所提取的数据进行综合、归纳和评价。对各项研究结果进行异质性检验,无异质性者采用固定效应模型、有异质性者采用随机效应模型进行分析,同时根据地区和年龄差异对异质性来源进行亚组分析。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,利用敏感性分析评价总体效应估计值是否可靠。

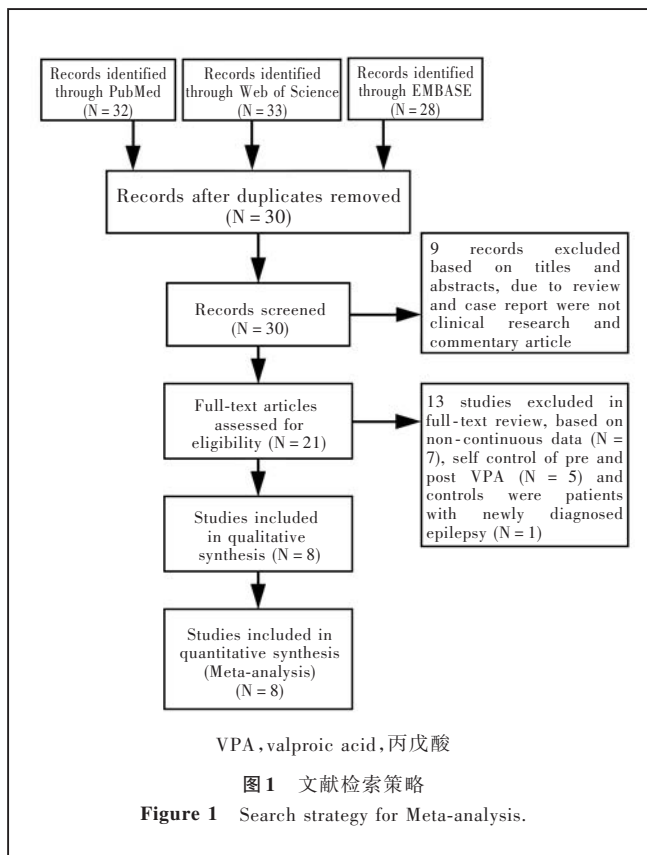
结 果

一、文献检索结果

按照检索策略(图 1),初筛出与丙戊酸单药治疗癫痫患者血浆同型半胱氨酸水平相关的文献共 30 篇,按纳入与排除标准进一步筛选,最终纳入 8 篇相关文献^[1-3,7,10,12-14],共纳入研究对象 755 例,其中病例组 266 例、对照组 489 例,纳入研究的基本参数资料详见表 1。

二、纳入文献的质量评价

采用 Newcastle-Ottawa 量表对所纳入的临床试验进行质量评价。结果显示,病例的诊断均是正确的,且是独立、有效的,正常对照组的定义也同样是有效的,其中有 3 项临床试验所纳入的患者为连续



入组病例,具有良好代表性。所有纳入的临床试验的质量评分均>6分(表 2)。

三、血浆同型半胱氨酸表达变化与丙戊酸单药治疗关系的分析

1. 异质性检验和 Meta 分析 对最终纳入的 8 篇文献进行异质性检验,各项临床试验之间具有异质性($I^2 = 65.600\%$, $P = 0.005$),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,即丙戊酸单药治疗组患者血浆同型半胱氨酸水平高于正常对照组(总体效应 $SMD = 0.620$, $95\% CI: 0.320 \sim 0.920$, $P = 0.000$; 图 2)。虽然分析结果有差异,但由于各项临床试验之间存在异质性,故需进一步行亚组分析,以探究异质性之来源。

2. 亚组分析 根据所纳入临床试验的地区不同分为 3 个亚组,分别为欧洲组、西亚组和东亚组,同时根据受试者年龄的不同分为 2 个亚组,分别为 < 18 岁组和 ≥ 18 岁组。进一步亚组分析显示,西亚组($I^2 = 47.400\%$, $P = 0.107$)较整体($I^2 = 65.600\%$, $P = 0.005$)异质性风险降低(表 3)。

3. 敏感性分析 采用敏感性分析评价 Meta 分析之稳定性,结果显示,当任何一项临床试验被剔除后,对其余文献再进行数据合并分析,其 SMD 总

表 1 所纳入研究的基本参数资料

Table 1. Summary of studies included in the Meta-analysis

Study	Ethnicity	VPA group				Control group	
		N	Duration	Dose	Hcy (μmol/L)	N	Hcy (μmol/L)
Verrotti, et al ^[1] (2000)	European	32	12 months	(21.70 ± 6.80) mg/(kg·d)	12.70 ± 7.10	63	7.90 ± 4.50
Karabiber, et al ^[2] (2003)	West-Asian	30	> 12 months	Unknown	14.00 ± 6.80	29	9.20 ± 2.70
Sener, et al ^[3] (2006)	West-Asian	22	(6.50 ± 6.20) years	Unknown	17.00 ± 8.00	11	11.50 ± 11.40
Kurul, et al ^[13] (2007)	West-Asian	8	(4.78 ± 2.07) years	Unknown	7.18 ± 2.54	10	7.66 ± 2.34
Vurucu, et al ^[10] (2008)	West-Asian	64	(27.36 ± 21.12) months	Unknown	6.88 ± 2.24	62	5.52 ± 2.53
Yildiz, et al ^[12] (2010)	West-Asian	19	> 6 months	54.49 mg/ml	6.73 ± 2.81	23	6.79 ± 1.95
Belcastro, et al ^[14] (2010)	European	37	> 6 months	(946.40 ± 172.00) mg/d	10.40 ± 3.04	231	9.10 ± 3.04
Chuang, et al ^[7] (2012)	East-Asian	54	(8.70 ± 5.20) years	750-1000 mg/d	13.84 ± 4.29	60	9.41 ± 2.65

VPA, valproate, 丙戊酸; Hcy, homocysteine, 同型半胱氨酸

表 2 所纳入研究的质量评价(Newcastle-Ottawa 量表评分)

Table 2. Results of quality assessment by Newcastle-Ottawa Scale

Study	Selection				Comparability		Exposure			Total
	Adequate definition of cases	Representativeness of cases	Selection of controls	Definition of controls	Control for important factor	Control for additional factor	Ascertainment of exposure	Same method to ascertain	Non-response rate	
Verrotti, et al ^[1] (2000)	1	0	1	1	1	1	1	1	0	7
Karabiber, et al ^[2] (2003)	1	0	1	1	1	0	1	1	0	6
Sener, et al ^[3] (2006)	1	0	1	1	1	0	1	1	0	6
Kurul, et al ^[13] (2007)	1	0	1	1	1	1	1	1	0	7
Vurucu, et al ^[10] (2008)	1	0	1	1	1	0	1	1	0	6
Yildiz, et al ^[12] (2010)	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7
Belcastro, et al ^[14] (2010)	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7
Chuang, et al ^[7] (2012)	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7

体趋势一致。

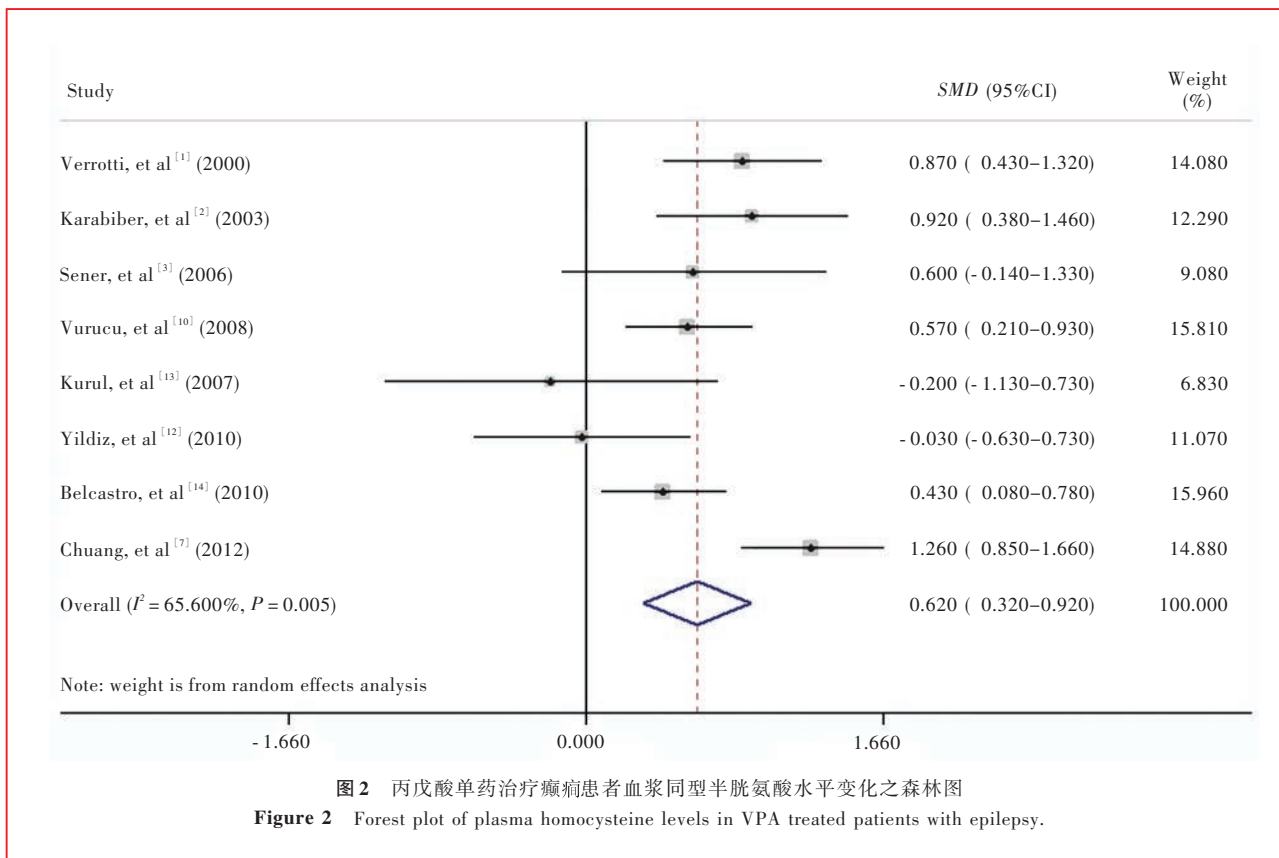
讨 论

丙戊酸作为一线抗癫痫药物自 20 世纪 60 年代被发现以来,一直广泛应用于控制多种类型的癫痫发作。其中绝大多数癫痫患者需长期甚至终身用药以控制发作。然而,丙戊酸长期应用可产生较多不良反应,如代谢和内分泌紊乱、动脉粥样硬化性血管病或先天性畸形^[7,15]。血浆同型半胱氨酸被认为是动脉粥样硬化性血管病(冠心病、缺血性卒中)和某些先天性畸形(如神经管畸形)之危险因素^[16-17]。目前,关于丙戊酸单药治疗是否干扰同型半胱氨酸代谢的结论尚未取得共识,本研究结果显示:接受丙戊酸单药治疗的癫痫患者其血浆同型半胱氨酸水平显著高于正常对照受试者。

同型半胱氨酸在体内主要通过甲基化过程和

转硫过程两大途径参与一碳单位循环,其中叶酸和维生素 B₁₂ 等 B 族维生素作为辅酶也参与其中。有研究显示,经抗癫痫药物治疗的癫痫患者血浆同型半胱氨酸水平与叶酸水平呈负相关^[18],虽然大多数临床研究结果均显示丙戊酸单药治疗可降低叶酸水平^[1-2],但仍有一些临床试验并未发现丙戊酸单药治疗对叶酸水平的影响^[3,5]。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,丙戊酸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^[19]。

血浆同型半胱氨酸水平升高并非单纯由叶酸水平下降所致,还与叶酸代谢酶的基因多态性相关。Yoo 和 Hong^[20] 研究发现,叶酸代谢的关键酶 N5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)677C>T 基因突变可导致抗癫痫药物治疗的癫痫患者血浆同型半胱氨酸水平升高,因此认为抗癫痫药物与叶酸代



谢酶基因的相互作用是导致血浆同型半胱氨酸水平升高的原因。Ono 等^[21]认为,高同型半胱氨酸血症与 *MTHFR* 基因多态性的关系仅出现在多药联合治疗的癫痫患者中,而非单药治疗患者。而 Vurucu 等^[10]的临床观察发现, *MTHFR* 基因多态性与抗癫痫药物治疗的癫痫患者血浆同型半胱氨酸水平升高无关。因此,关于叶酸代谢酶之基因多态性是否导致丙戊酸或其他抗癫痫药物治疗的癫痫患者血浆同型半胱氨酸水平升高,尚待进一步研究。

本研究结果显示,丙戊酸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,但对各项临床试验之间的异质性检验结果则提示存在显著异质性;而根据纳入人群的地区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。*MTHFR* 677C>T 基因突变可降低该酶活性而致同型半胱氨酸水平升高,但种群和人群所处地理位置不同可影响 *MTHFR* 677C>T 基因型比例^[22-23]。此外,不同地区人群的饮食习惯亦会造成对叶酸摄入量的差异,从而影响血浆同型半胱氨酸水平^[24]。因此,纳入人群的地区差异可能也是本研究统计学的异质性的来源之一。

血浆同型半胱氨酸水平升高可以通过多种机

制影响血管结构和功能,高同型半胱氨酸血症被认为是冠心病、脑卒中和周围血管病变的主要危险因素^[25]。临床常采用超声测定颈总动脉内中膜厚度 (IMT) 以反映动脉粥样硬化程度,Chuang 等^[7]发现,丙戊酸单药治疗的癫痫患者不仅血浆同型半胱氨酸水平升高,而且颈总动脉内中膜厚度亦随之增加,且与丙戊酸治疗时限密切相关。因此,长期接受丙戊酸治疗的癫痫患者,可能通过升高血浆同型半胱氨酸水平而致动脉粥样硬化风险增加^[7,26]。

目前认为,妊娠期女性血浆同型半胱氨酸水平升高是胎儿罹患神经管畸形的危险因素。作为一碳单位代谢的重要中间产物,同型半胱氨酸水平可间接反映体内甲基化情况,高同型半胱氨酸血症伴全基因组甲基化水平降低,而全基因组甲基化水平降低是神经管畸形发生的重要危险因素,血浆同型半胱氨酸水平升高可能干扰基因的甲基化过程而致神经管发育异常^[27-28]。虽然国外多所抗癫痫药物与妊娠登记中心指出,妊娠期癫痫女性服用丙戊酸可增加胎儿罹患神经管畸形的风险^[29],但具体机制尚未阐明。我们推测,妊娠期癫痫女性服用丙戊酸所导致血浆同型半胱氨酸水平升高可能是胎儿罹患神经管畸形的主要危险因素。

表 3 所纳入研究的亚组分析结果

Table 3. Results of subgroup analysis in selected studies

Subgroup	Study	SMD	95%CI	I ² (%)	P value
Ethnicity					
European	2	0.630	0.190-1.060	58.000	0.005
West-Asian	5	0.450	0.080-0.810	47.400	0.016
East-Asian	1	1.260	0.850-1.660	0.000	0.000
Age (year)					
< 18	5	0.520	0.150-0.890	58.800	0.006
≥ 18	3	0.770	0.770-1.360	79.000	0.010

根据本研究结果,我们建议:对于临床上长期应用丙戊酸单药治疗的癫痫患者应常规进行血浆叶酸、维生素 B₁₂和同型半胱氨酸水平监测,一旦发现叶酸水平下降或同型半胱氨酸水平升高,应及时采取补充叶酸治疗。

参 考 文 献

[1] Verrotti A, Pascarella R, Trotta D, Giuva T, Morgese G, Chiarelli F. Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine. *Epilepsy Res*, 2000, 41: 253-257.

[2] Karabiber H, Sonmezgoz E, Ozerol E, Yakinci C, Otlu B, Yologlu S. Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, vitamin B₁₂, and folic acid. *Brain Dev*, 2003, 25:113-115.

[3] Sener U, Zorlu Y, Karaguzel O, Ozdamar O, Coker I, Topbas M. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B₁₂, folic acid and vitamin B₆. *Seizure*, 2006, 15:79-85.

[4] Cheng LS, Prasad AN, Rieder MJ. Relationship between antiepileptic drugs and biological markers affecting long-term cardiovascular function in children and adolescents. *Can J Clin Pharmacol*, 2010, 17:E5-46.

[5] Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE. Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels. *Epilepsy Res*, 2001, 47(1/2):27-35.

[6] Ono H, Sakamoto A, Eguchi T, Fujita N, Nomura S, Ueda H, Sakura N, Ueda K. Plasma total homocysteine concentrations in epileptic patients taking anticonvulsants. *Metabolism*, 1997, 46: 959-962.

[7] Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, Chang CC, Lu CH, Chang WN, Chen SD, Tan TY, Huang CR, Chan SH. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia*, 2012, 53:120-128.

[8] Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*, 2012, 78:1692-1699.

[9] Zhao W, Mosley BS, Cleves MA, Melnyk S, James SJ, Hobbs CA. Neural tube defects and maternal biomarkers of folate, homocysteine, and glutathione metabolism. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2006, 76:230-236.

[10] Vurucu S, Demirkaya E, Kul M, Unay B, Gul D, Akin R, Gokçay E. Evaluation of the relationship between C677T

variants of methylenetetrahydrofolate reductase gene and hyperhomocysteinemia in children receiving antiepileptic drug therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32: 844-848.

[11] Hu XW, Qin SM, Li D, Hu LF, Liu CF. Elevated homocysteine levels in levodopa-treated idiopathic Parkinson's disease: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*, 2013, 128:73-82.

[12] Yildiz M, Simsek G, Uzun H, Uysal S, Sahin S, Balci H. Assessment of low-density lipoprotein oxidation, paraoxonase activity, and arterial distensibility in epileptic children who were treated with anti-epileptic drugs. *Cardiol Young*, 2010, 20: 547-554.

[13] Kurul S, Unalp A, Yiş U. Homocysteine levels in epileptic children receiving antiepileptic drugs. *J Child Neurol*, 2007, 22: 1389-1392.

[14] Belcastro V, Striano P, Gorgone G, Costa C, Ciampa C, Caccamo D, Pisani LR, Oteri G, Marciani MG, Aguglia U, Striano S, Ientile R, Calabresi P, Pisani F. Hyperhomocysteinemia in epileptic patients on new antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 2010, 51:274-279.

[15] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F; EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*, 2011, 10:609-617.

[16] Gu Q, Li Y, Cui ZL, Luo XP. Homocysteine, folate, vitamin B₁₂ and B₆ in mothers of children with neural tube defects in Xinjiang, China. *Acta Paediatr*, 2012, 101:E486-490.

[17] Castro R, Rivera I, Blom HJ, Jakobs C, Tavares de Almeida I. Homocysteine metabolism, hyperhomocysteinemia and vascular disease: an overview. *J Inher Metab Dis*, 2006, 29:3-20.

[18] Semmler A, Moskau-Hartmann S, Stoffel-Wagner B, Elger C, Linnebank M. Homocysteine plasma levels in patients treated with antiepileptic drugs depend on folate and vitamin B₁₂ serum levels, but not on genetic variants of homocysteine metabolism. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51:665-669.

[19] Tümer L, Serdaroglu A, Hasanoglu A, Biberoglu G, Aksoy E. Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels as risk factors for atherosclerotic vascular disease in epileptic children taking anticonvulsants. *Acta Paediatr*, 2002, 91:923-926.

[20] Yoo JH, Hong SB. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a determinant of hyperhomocysteinemia in epileptic patients receiving anticonvulsants. *Metabolism*, 1999, 48:1047-1051.

[21] Ono H, Sakamoto A, Mizoguchi N, Sakura N. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene contributes to hyperhomocysteinemia in patients taking anticonvulsants. *Brain Dev*, 2002, 24:223-226.

[22] Albert MA, Pare G, Morris A, Rose L, Buring J, Ridker PM, Zee RY. Candidate genetic variants in the fibrinogen, methylenetetrahydrofolate reductase, and intercellular adhesion molecule - 1 genes and plasma levels of fibrinogen, homocysteine, and intercellular adhesion molecule - 1 among various race/ethnic groups: data from the Women's Genome Health Study. *Am Heart J*, 2009, 157:777-783.

[23] Stevenson RE, Schwartz CE, Du YZ, Adams MJ Jr. Differences in methylenetetrahydrofolate reductase genotype frequencies, between Whites and Blacks. *Am J Hum Genet*, 1997, 60:229-230.

[24] Cappuccio FP, Bell R, Perry IJ, Gilg J, Ueland PM, Refsum H, Sagnella GA, Jeffery S, Cook DG. Homocysteine levels in men and women of different ethnic and cultural background living in England. *Atherosclerosis*, 2002, 164:95-102.

- [25] Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witteman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk HW, Sales Luís AC, Parrot-Rouland FM, Tan KS, Higgins I, Garçon D, Andria G. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA*, 1997, 277:1775-1781.
- [26] Tan TY, Lu CH, Chuang HY, Lin TK, Liou CW, Chang WN, Chuang YC. Long-term antiepileptic drug therapy contributes to the acceleration of atherosclerosis. *Epilepsia*, 2009, 50:1579-1586.
- [27] Fryer AA, Nafee TM, Ismail KM, Carroll WD, Emes RD, Farrell WE. Line - 1 DNA methylation is inversely correlated with cord plasma homocysteine in man: a preliminary study. *Epigenetics*, 2009, 4:394-398.
- [28] Wang L, Wang F, Guan J, Le J, Wu L, Zou J, Zhao H, Pei L, Zheng X, Zhang T. Relation between hypomethylation of long interspersed nucleotide elements and risk of neural tube defects. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91:1359-1367.
- [29] Alsdorf R, Wyszynski DF. Teratogenicity of sodium valproate. *Expert Opin Drug Saf*, 2005, 4:345-353.

(收稿日期:2014-10-10)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

欧洲糖尿病研究协会

European Association for the Study of Diabetes(EASD)

胚胎发育不良性神经上皮肿瘤

dysembryoplastic neuroepithelial tumor(DNT)

皮质发育畸形 malformation of cortical development(MCD)

皮质脑电图 electrocorticoencephalogram(EEG)

匹兹堡睡眠质量指数 Pittsburgh Sleep Quality Index(PSQI)

扑米酮 primidone(PRM)

葡萄糖调节蛋白 78 glucose regulated protein 78(GRP78)

6-羟多巴胺 6-hydroxydopamine(6-OHDA)

青少年肌阵挛癫痫 juvenile myoclonic epilepsy(JME)

轻度认知损害 mild cognitive impairment(MCI)

全面性强直-阵挛发作

generalized tonic-clonic seizure(GTCS)

全面性周期性痫样放电

generalized periodic epileptiform discharges(GPEDs)

热性惊厥 febrile seizure(FS)

人胚肾细胞 293

human embryonic kidney cell 293(HEK293)

人乳头状瘤病毒 human papillomavirus(HPV)

人软骨糖蛋白 39

human cartilage glycoprotein 39(HCgp-39)

乳头状胶质神经元肿瘤

papillary glioneuronal tumor(PGNT)

噻加宾 tiagabine(TGB)

上皮膜抗原 epithelial membrane antigen(EMA)

少突胶质细胞转录因子 2

oligodendrocytes transcription factor-2(Olig-2)

神经管畸形 neural tube defects(NTD)

神经肽 Y neuropeptide Y(NPY)

神经微丝蛋白 neurofilament protein(NF)

神经营养因子 neurotrophic factor(NTF)

神经元核抗原 neuronal nuclei(NeuN)

失神性癫痫持续状态 absence status epilepticus(ASE)

视频脑电图 video electroencephalogram(VEEG)

室管膜下巨细胞型星形细胞瘤

subependymal giant cell astrocytoma(SEGA)

嗜铬素 A chromogranin A(CgA)

受试者工作特征曲线

receiver operating characteristic curve(ROC曲线)

受体酪氨酸激酶 receptor tyrosine kinase(RTK)

睡眠剥夺 sleep deprivation(SD)

特发性全面性癫痫 idiopathic generalized epilepsy(IGE)

同型半胱氨酸 homocysteine(Hcy)

同源性能磷酸酶-张力蛋白

phosphatase and tensin homologue(PTEN)

铜蓝蛋白 ceruloplasmin(CP)

统一帕金森病评价量表

Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)

突触后致密物 95 post synaptic density 95(PSD95)

突触素 synaptophysin(Syn)

托吡酯 topiramate(TPM)

微小RNA microRNA(miRNA)

微兴奋性突触后电流

miniature excitatory postsynaptic currents(mEPSCs)

微血管减压术 microvascular decompression(MVD)

韦氏成人智力量表

Wechsler Adult Intelligence Scale(WAIS)

韦氏儿童智力量表

Wechsler Intelligence Scale for Children(WISC)

无进展生存期 progression free survival(PFS)

细胞角蛋白 cytokeratin(CK)

细胞色素 C 氧化酶 cytochrome C oxidase(COX)

细胞色素 P450 cytochrome P450(CYP450)

纤维母细胞生长因子 fibroblast growth factor(FGF)

腺相关病毒 adeno-associated virus(AAV)

小干扰 RNA small interference RNA(siRNA)

血管中心型胶质瘤 angiocentric glioma(AG)

血小板源性生长因子受体

platelet-derived growth factor receptor(PDGFR)