

拉莫三嗪添加治疗癫痫合并抑郁障碍的 Meta 分析

曹娟 李岱 郜姗姗 宋毅军

【摘要】 目的 对拉莫三嗪添加治疗癫痫合并抑郁障碍的疗效进行系统评价。方法 以拉莫三嗪(lamotrigine)、癫痫(epilepsy)、抑郁(depressive)等中英文词汇,计算机检索 1998 年 1 月-2014 年 6 月美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统、Cochrane 临床对照试验中心注册库、中国知网中国知识基础设施工程、万方数据库等关于拉莫三嗪添加治疗癫痫合并抑郁障碍的临床研究,分别以 Cochrane 系统评价手册 5.0.2 随机对照试验质量评价标准和 RevMan 5.1.1 统计软件行文献质量评价和 Meta 分析。结果 经剔除重复和不符合纳入标准文献,48 篇文献中最终仅纳入 3 项临床试验共 668 例癫痫合并抑郁障碍患者。Meta 分析显示:拉莫三嗪组患者 Beck 抑郁量表第 2 版($MD = -8.400, 95\%CI: -10.890 \sim -5.920; P = 0.000$)、康奈尔精神抑郁量表($MD = -8.240, 95\%CI: -11.180 \sim -5.290; P = 0.000$)以及简明心境量表($MD = -24.210, 95\%CI: -30.740 \sim -17.680; P = 0.000$)评分改善程度均优于对照组;POMS 量表 6 项分量表评分中拉莫三嗪组患者紧张-焦虑($MD = -3.360, 95\%CI: -4.620 \sim -2.100; P = 0.000$)、抑郁-沮丧($MD = -5.490, 95\%CI: -7.420 \sim -3.560; P = 0.000$)、愤怒-敌意($MD = -3.870, 95\%CI: -5.510 \sim -2.230; P = 0.000$)、疲乏-迟钝($MD = -4.480, 95\%CI: -5.630 \sim -3.320; P = 0.000$)、迷惑-混乱($MD = -2.720, 95\%CI: -3.730 \sim -1.720; P = 0.000$)评分均低于对照组,而精力-活力评分高于对照组($MD = 3.970, 95\%CI: 2.870 \sim 5.070; P = 0.000$)。结论 拉莫三嗪添加治疗癫痫合并抑郁障碍疗效良好,主要不良反应为皮疹、中枢神经系统兴奋等。

【关键词】 三嗪类; 癫痫; 抑郁; Meta 分析

Evaluation of the efficacy of adjunctive lamotrigine in the treatment of epilepsy and depression with Meta-analysis

CAO Juan¹, LI Dai², GAO Shan-shan¹, SONG Yi-jun¹

¹Department of Neurology, ²Department of Geriatrics, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: SONG Yi-jun (Email: songyijun2000@126.com)

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of adjunctive lamotrigine in the treatment of patients with epilepsy and comorbid depressive symptoms. **Methods** Relevant clinical trials were searched via PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Wanfang Data from January 1998 to June 2014 using the following retrieval words: lamotrigine, epilepsy and depressive both in Chinese and English. The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 5.0.2) was used to evaluate the quality of randomized controlled trials (RCTs). Two reviewers independently evaluated the quality of included articles and abstracted the data. Meta-analysis was conducted using RevMan 5.1.1 software. **Results** According to the inclusion criteria, 3 prospective clinical trials with a total of 668 patients were finally selected. The Meta-analysis showed the Beck Depression Inventory- II (BDI- II) score ($MD = -8.400, 95\%CI: -10.890 \sim -5.920; P = 0.000$), Cornell Dysthymia Rating Scale (CDRS) score ($MD = -8.240, 95\%CI: -11.180 \sim -5.290; P = 0.000$) and Profile of Mood States (POMS) score ($MD = -24.210, 95\%CI: -30.740 \sim -17.680; P = 0.000$) in lamotrigine group were significantly improved compared to those in control group. As for 6 mood states in POMS, the scores of tension-anxiety ($MD = -3.360, 95\%CI: -4.620 \sim -2.100; P = 0.000$), depression-dejection ($MD = -5.490, 95\%CI: -7.420 \sim -3.560; P = 0.000$), anger-hostility ($MD = -3.870, 95\%CI: -5.510 \sim -2.230; P =$

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.01.005

基金项目:天津市应用基础与前沿技术研究计划项目(项目编号:14JCZDJC35400);天津市应用基础与前沿技术研究计划项目(项目编号:14JCYBJC28300);天津市滨海新区卫生局科技重点项目(项目编号:2013BWKZ003)

作者单位:300052 天津医科大学总医院神经内科(曹娟、郜姗姗、宋毅军),保健医疗部(李岱)

通讯作者:宋毅军(Email:songyijun2000@126.com)

0.000), fatigue-inertia ($MD = -4.480$, 95% CI: -5.630 – -3.320 ; $P = 0.000$), confusion-bewilderment ($MD = -2.720$, 95% CI: -3.730 – -1.720 ; $P = 0.000$) in lamotrigine group were all significantly lower than those in control group, while the score of vigor-activity ($MD = 3.970$, 95% CI: 2.870 – 5.070 ; $P = 0.000$) was significantly higher than that in control group. **Conclusions** The effect of adjunctive lamotrigine in the treatment of patients with epilepsy and depression is favorable. The most common side effects include rash and stimulation of central nervous system.

【Key words】 Triazines; Epilepsy; Depression; Meta-analysis

This study was supported by Tianjin Research Program of Application Foundation and Advanced Technology (No. 14JCZDJC35400, 14JCYBJC28300), and Key Support Project of Tianjin Binhai New Area (No. 2013BWKZ003).

癫痫是一种神经元异常放电引起的慢性神经系统疾病。目前,全球约有 50×10^6 例癫痫患者^[1-2],发病率约 0.50%^[3];我国约有 9×10^6 例癫痫患者,每年新增病例约 0.40×10^6 例^[4-5]。据文献报道,普通人群癫痫患病率为 2%~3%,其中有 20%~30% 未经治疗而自发缓解,20%~30% 经正规抗癫痫药物(AEDs)治疗后发作缓解,其余 30%~40% 虽经抗癫痫药物治疗但未获得满意疗效^[6]。鉴于癫痫发作特点,大多数患者患病后因社会活动受限而逐渐出现抑郁症状,甚至产生自杀欲念,严重影响生活和工作,因此对癫痫合并抑郁障碍的治疗成为近年临床研究热点^[7-8]。抗癫痫药物仍是目前的主要治疗方法,合理选择抗癫痫药物可避免抑郁的发生或症状加重^[9]。拉莫三嗪(LTG)为苯基三嗪类化合物,主要作用于钠离子通道,抑制兴奋性神经递质病理性释放谷氨酸和谷氨酸诱发的动作电位暴发,而谷氨酸在癫痫发生与发展过程起关键作用。拉莫三嗪为广谱抗癫痫药物,对各种类型癫痫发作[如单纯部分性发作、复杂部分性发作、全面性强直-阵挛发作(GTCS)、继发全面性强直-阵挛发作、失神发作和肌阵挛发作]均有较好疗效,在减少发作同时尚具改善抑郁症状作用^[7]。其抗抑郁作用机制尚不十分明确,可能与抑制兴奋性氨基酸释放有关,如使 5-羟色胺(5-HT)受体活性增强^[10]。2003 年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准拉莫三嗪作为成人双相心境障碍 I 型患者维持治疗和预防情感障碍的药物,尽管其改善抑郁症状的疗效已经部分研究证实,但相关临床证据仍较为有限,本文旨在评价拉莫三嗪添加治疗癫痫合并抑郁障碍疗效,以指导临床用药。

资料与方法

一、纳入与排除标准

1. 纳入标准 (1)拉莫三嗪添加治疗癫痫合并

抑郁障碍的临床研究。(2)平行研究或交叉研究,治疗时间至少持续 8 周以上。(3)研究对象:均为根据国际抗癫痫联盟(ILAE)分类标准明确诊断的部分性发作伴或不伴继发全面性发作患者,年龄不限(包括儿童和成人)。同时符合以下条件:添加治疗前稳定服用 1~2 种其他一线抗癫痫药物;回顾性基线期内发作频率 2 次/月;无神经系统器质性损伤、无生育潜能或有生育潜能但采用医学认可避孕方式的女性患者。(4)干预措施:拉莫三嗪作为 1~2 种其他一线抗癫痫药物的添加治疗,治疗时间至少持续 >8 周且托吡酯剂量至少维持 100 mg/d,中途退出试验的病例数 <20%。(5)结局指标:①Beck 抑郁量表第 2 版(BDI-II)。包括 21 项条目,每项 0~3 分,总评分 63 分,评分 ≤4 分为无抑郁、5~13 分轻度抑郁、14~20 分中度抑郁、≥21 分重度抑郁。评分越高,抑郁程度越严重。②康奈尔精神抑郁量表(CDRS)。包括 27 项条目,每项 0~3 分,总评分为 81 分。评分越高,抑郁症状越严重。③简明心境量表(POMS)及其 6 项分量表。主要包括紧张-焦虑(TA, 9 项)、抑郁-沮丧(DD, 15 项)、愤怒-敌意(AH, 12 项)、疲乏-迟钝(FI, 8 项)、迷惑-混乱(CB, 7 项)和精力-活力(VA, 7 项),每项评分 0~4 分,6 项分量表评分总和为 POMS 总评分,其中前 5 项分量表评分越高、情绪状况越差,精力-活力分量表评分越高、情绪状况越佳。

2. 排除标准 (1)动物实验。(2)不满足研究对象特征的临床研究。(3)不满足干预措施条件的临床研究。(4)研究数据不完整、样本资料不完善、统计分析方法欠科学的临床研究。

二、文献检索

分别以拉莫三嗪、癫痫、抑郁,以及 lamotrigine、epilepsy、depressive 等中英文词汇为检索词,计算机检索 1998 年 1 月–2014 年 6 月美国国立医学图书馆

生物医学信息检索系统(PubMed)、Cochrane 临床对照试验中心注册库(CENTRAL),以及中国知网中国知识基础设施工程(CNKI)、万方数据库等国内外知名数据库中关于拉莫三嗪添加治疗癫痫合并抑郁障碍的临床研究,同时辅助手工检索相关杂志,并查阅纳入临床试验的参考文献以补充可能遗漏的相关研究。

三、方法学质量评价

由两位评价者独立进行文献筛选、质量评价并提取数据,按照 Cochrane 系统评价手册 5.0.2 随机对照试验质量评价标准^[11]进行独立评价并交叉核对结果。质量评价标准为:(1)随机方法是否正确。(2)是否隐蔽分组。(3)盲法的使用。(4)失访或退出描述情况,是否采用意向治疗(ITT)。上述 3 项标准均为“充分”,发生偏倚的可能性很小,评 A 级;其中一项不清楚,发生偏倚的可能性为中度,评 B 级;其中一项为“不充分”或“未采用”,发生偏倚的可能性为高度,评 C 级。若有意见分歧,通过讨论或根据第三位评价者的意见加以确定。

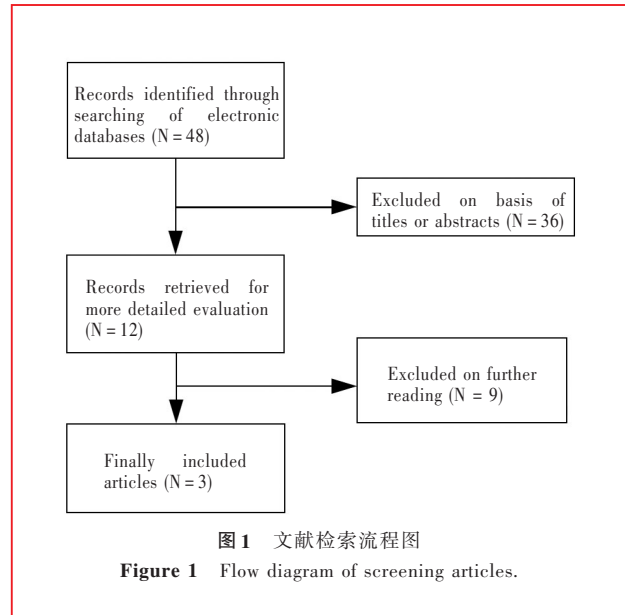
四、统计分析方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1.1 统计软件行 Meta 分析。计数资料以比值比(OR)表示,计量资料以均数差(MD)表示,区间估计以 95% CI 表示,效应量检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。对所纳入的文献进行临床异质性和方法学异质性分析,并根据临床异质性进行亚组分析,采用 χ^2 检验进行统计学异质性分析,当 $P \leq 0.100$ 时,存在异质性;采用 I^2 检验对异质性进行定量分析,当 $I^2 \leq 25.000\%$ 时,存在低度异质性, $I^2 > 25.000\% \sim 50.000\%$ 存在中度异质性, $I^2 > 50.000\%$ 存在高度异质性。存在异质性者采用随机效应模型进行合并效应分析,反之采用固定效应模型进行合并效应分析。无法进行 Meta 分析的文献仅进行描述性分析。

结 果

一、文献检索结果

经初步筛选共获得相关文献 48 篇,英文 36 篇、中文 12 篇,阅读文题和摘要,剔除 36 篇无实质性相关内容和不符合纳入标准文献;进一步阅读全文,剔除 9 篇不符合纳入标准文献,最终仅纳入 3 篇英文文献^[8,12-13],包括 668 例癫痫合并抑郁障碍患者,文献检索流程参见图 1。



二、Meta 分析结果

1. BDI- II 评分改善情况 有 2 项临床研究^[8,13]报道 BDI- II 评分改善情况,2 项研究之间无异质性($P = 0.800, I^2 = 0.000\%$),故采用固定效应模型进行合并效应分析,结果显示:治疗期间拉莫三嗪组患者 BDI- II 评分改善优于对照组,差异具有统计学意义($MD = -8.400, 95\% CI: -10.890 \sim -5.920, P = 0.000$;图 2),提示拉莫三嗪添加治疗可以改善癫痫患者抑郁症状。

2. CDRS 评分改善情况 有 2 项临床研究^[8,13]报道 CDRS 评分改善情况,2 项研究间无异质性($P = 0.630, I^2 = 0.000\%$),故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示:拉莫三嗪组患者 CDRS 评分改善优于对照组,差异有统计学意义($MD = -8.240, 95\% CI: -11.180 \sim -5.290, P = 0.000$;图 3),提示拉莫三嗪添加治疗可以改善癫痫患者抑郁症状。

3. POMS 总评分及其 6 项分量表评分改善情况 有 3 项临床研究^[8,12-13]报道 POMS 总评分及其 6 项分量表评分改善情况,各项研究之间无异质性($P = 0.390, I^2 = 0.000\%$),故采用固定效应模型进行合并分析。结果显示:拉莫三嗪组患者 POMS 总评分改善优于对照组,差异有统计学意义($MD = -19.550, 95\% CI: -25.150 \sim -13.950, P = 0.000$;图 4);而 6 项分量表中拉莫三嗪组患者紧张-焦虑($MD = -3.360, 95\% CI: -4.620 \sim -2.100, P = 0.000$;图 5)、抑郁-沮丧($MD = -5.490, 95\% CI: -7.420 \sim -3.560, P = 0.000$;图 6)、愤怒-敌意($MD = -3.870, 95\% CI: -5.510 \sim -2.230$,

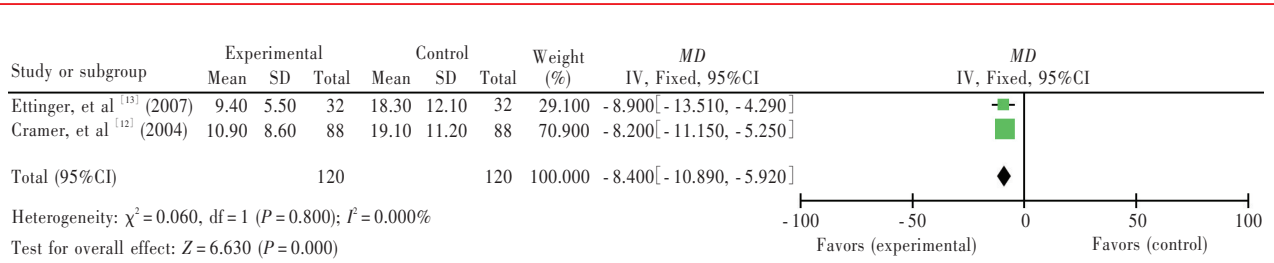


图 2 拉莫三嗪组与对照组患者 BDI-II 评分改善比较的森林图
Figure 2 Forest plot of comparison of BDI-II score improvement between lamotrigine and control groups.

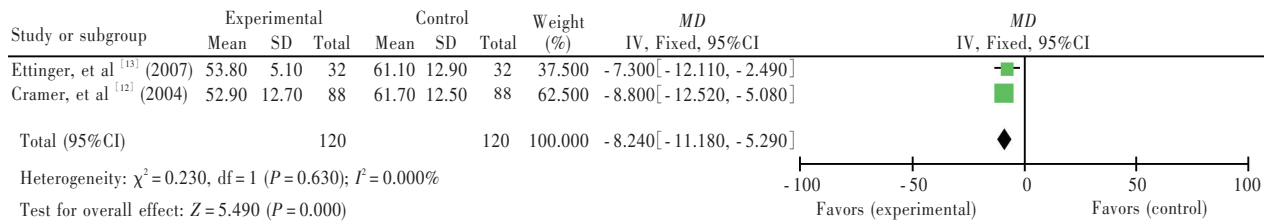


图 3 拉莫三嗪组与对照组患者 CDSR 评分改善比较的森林图
Figure 3 Forest plot of comparison of CDSR score improvement between lamotrigine and control groups.

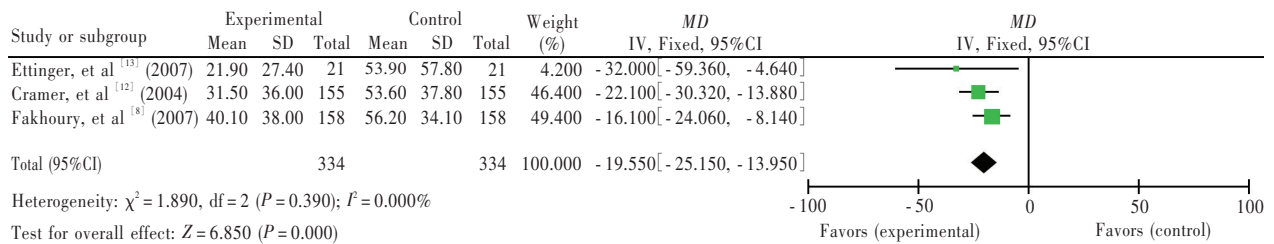


图 4 拉莫三嗪组与对照组患者 POMS 总评分改善比较的森林图
Figure 4 Forest plot of comparison of POMS score improvement between lamotrigine and control groups.

$P = 0.000$; 图 7)、疲乏-迟钝 ($MD = -4.480$, $95\%CI: -5.630 \sim -3.320$, $P = 0.000$; 图 8)、迷惑-混乱 ($MD = -2.720$, $95\%CI: -3.730 \sim -1.720$, $P = 0.000$; 图 9) 评分均低于对照组, 而精力-活力评分高于对照组 ($MD = 3.970$, $95\%CI: 2.870 \sim 5.070$, $P = 0.000$; 图 10), 提示拉莫三嗪添加治疗具有改善癫痫患者情绪之功效。

讨 论

癫痫患者合并焦虑和抑郁障碍的发生率明显高于普通人群, 其与病程、发作频率和发作形式相关, 联合应用抗癫痫药物, 以及患者家庭气氛不和谐和社会支持力度低均是癫痫合并抑郁障碍的危险因素。目前, 大多数癫痫患者的抑郁症状不能得到及时诊断与治疗, 其原因可能为: (1) 患者未提供抑郁病史。(2) 医师未进行抑郁筛查。(3) 患者和医师对抑郁症状的重视淡化, 担心抗抑郁治疗加重癫痫发作。(4) 患者所表现出的抑郁症状不同于一般抑郁症状。临床研究显示, 拉莫三嗪在治疗癫痫的同时

还具有改善抑郁症状之功效^[7]。然而, 高质量的多中心随机双盲对照临床试验屈指可数, 其中又有相当一部分研究样本量过小, 易产生偏倚, 因此证据等级较低。

拉莫三嗪的药理学机制和抗癫痫作用机制与传统抗癫痫药物有所不同^[14-15], 通过作用于电压门控性钠离子通道 (VGSC), 选择性抑制致痫灶内神经元去极化和高频放电过程, 稳定神经元钠离子通道和过度兴奋的神经突触前膜, 稳定神经元膜电位, 抑制以谷氨酸盐为主的兴奋性神经递质的病理性释放, 从而发挥抗癫痫作用^[16-17]。拉莫三嗪具有口服吸收好、生物利用度高、半衰期长、肝药酶诱导作用和自身诱导作用小、对肝肾功能和认知功能影响小等优点^[18], 由此可见, 其作用广谱、有效、安全^[11]。拉莫三嗪主要作为难治性癫痫的添加治疗, 近年开始单药治疗各种类型癫痫, 均取得满意疗效^[19], 其抗抑郁作用的证据基于在双相情感障碍治疗中作为心境稳定剂^[20]。2013 年, 加拿大心境和焦虑治疗

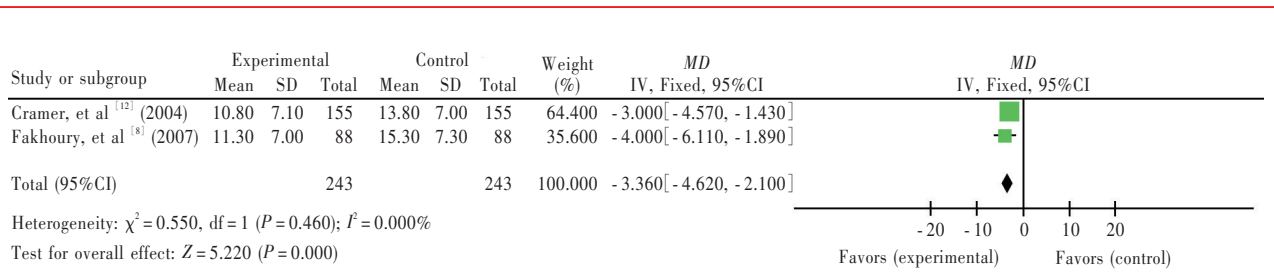


图5 拉莫三嗪组与对照组患者紧张-焦虑评分改善比较的森林图
Figure 5 Forest plot of comparison of tension-anxiety score improvement between lamotrigine and control groups.

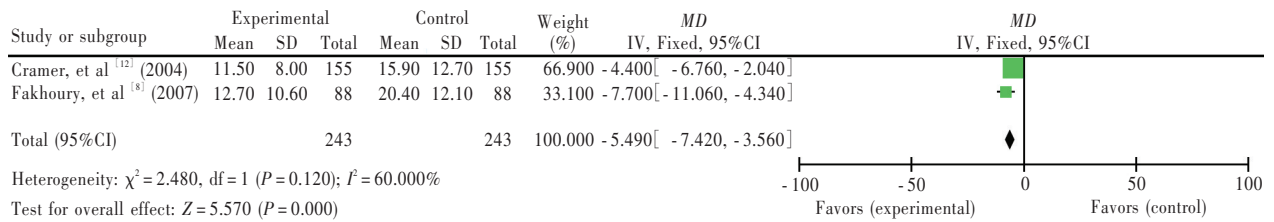


图6 拉莫三嗪组与对照组患者抑郁-沮丧评分改善比较的森林图
Figure 6 Forest plot of comparison of depression-dejection score improvement between lamotrigine and control groups.

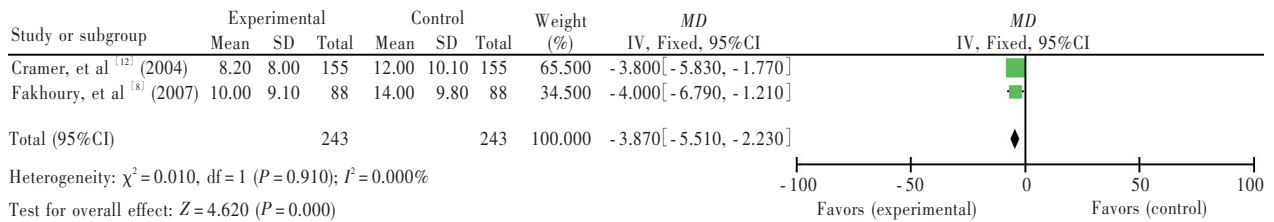


图7 拉莫三嗪组与对照组患者愤怒-敌意评分改善比较的森林图
Figure 7 Forest plot of comparison of anger-hostility score improvement between lamotrigine and control groups.

指导组(CANMAT)和国际双相障碍学会(ISBD)联合修订的指南新增拉莫三嗪单药或联合其他药物治疗部分双相情感障碍亚型的治疗方案^[21]。拉莫三嗪作为心境稳定剂治疗心境障碍的药理学机制尚未完全阐明,研究显示,双相情感障碍患者脑组织高表达花生四烯酸和谷氨酸,其中N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)促使细胞外钙离子进入细胞内,刺激钙离子依赖性磷脂酶A2(PLA2)生成增加,从而使花生四烯酸释放增加^[22];动物实验提示,拉莫三嗪可抑制小鼠脑组织释放花生四烯酸^[23]。上述两项研究表明,拉莫三嗪可能干扰双相情感障碍患者NMDAR介导的花生四烯酸释放,进而治疗双相情感障碍。近期研究显示,拉莫三嗪(30 mg/kg)连续治疗14天可使大鼠海马组织血管内皮生长因子(VEGF)表达水平降低^[24],提示下调血管内皮生长因子表达是其重要抗抑郁作用机制。

笔者将本研究所纳入3项临床试验提供的3项疗效评价指标进行合并效应分析,结果显示:拉莫

三嗪组患者BDI-Ⅱ评分、CDRS评分和POMS总评分改善明显优于对照组;对POMS量表6项分量表进行分析,拉莫三嗪组患者紧张-焦虑、抑郁-沮丧、愤怒-敌意、疲乏-迟钝、迷惑-混乱评分均低于对照组,而精力-活力评分高于对照组,表明拉莫三嗪添加治疗癫痫合并抑郁障碍疗效良好。由于本研究所纳入的临床试验关于拉莫三嗪安全性的具体数据不足,仅1项研究提及拉莫三嗪不良反应,故未对药物不良反应进行系统评价。本研究存在一定局限性,尚待今后研究进一步完善:(1)资料来源局限,所纳入的文献均为已发表文献且为阳性结果,可能使部分文献漏检,存在一定发表偏倚。(2)部分文献为自身前后对照,并非随机对照临床试验,导致文献质量较低,数据略显不足。(3)拉莫三嗪添加治疗不规范,目标剂量和剂量增加速度不一致,不同剂量增加速度对患者的耐受性可能产生影响,不能对最佳治疗剂量进行分析。(4)结局指标采用的评价量表均为抑郁自评量表,主观性较强,如果受试者受教

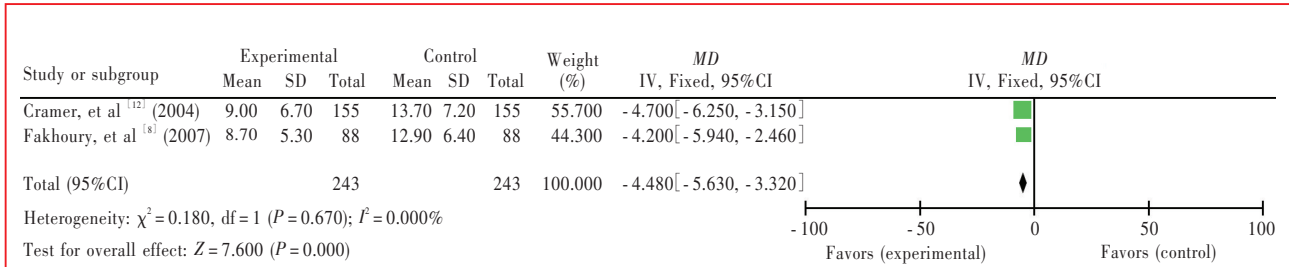


图 8 拉莫三嗪组与对照组患者疲乏-迟钝评分改善比较的森林图

Figure 8 Forest plot of comparison of fatigue-inertia score improvement between lamotrigine and control groups.

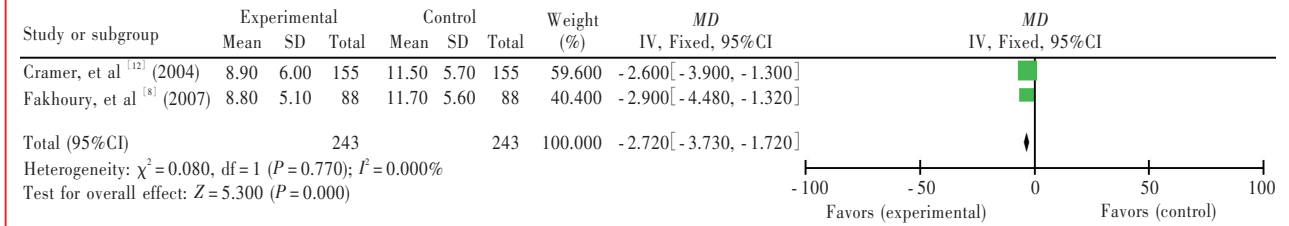


图 9 拉莫三嗪组与对照组患者迷惑-混乱评分改善比较的森林图

Figure 9 Forest plot of comparison of confusion-bewilderment score improvement between lamotrigine and control groups.

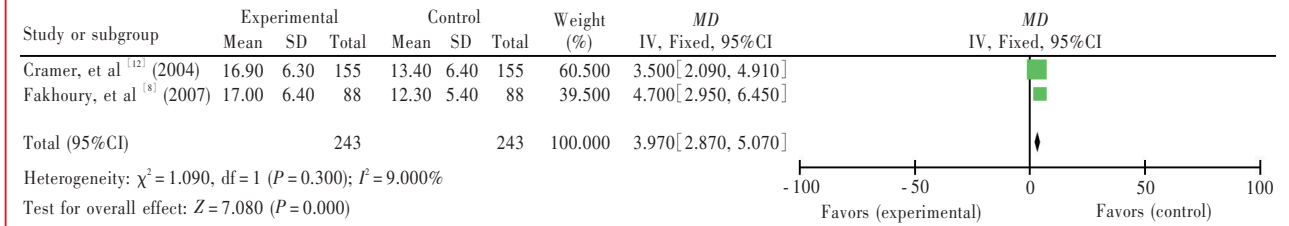


图 10 拉莫三嗪组与对照组患者精力-活力评分改善比较的森林图

Figure 10 Forest plot of comparison of vigor-activity score improvement between lamotrigine and control groups.

育程度低或智力稍差则无法自评,故此类量表的临床应用受到限制,可以采用易掌握、较敏感的评价量表,如汉密尔顿抑郁量表(HAMD, 17项)、Montgomery-Asberg抑郁量表(MADRS),以期获得更为客观准确的数据。

综上所述,拉莫三嗪添加治疗癫痫合并抑郁障碍疗效良好。由于受所纳入文献质量、内容和研究数据的限制,尚待更多高质量大样本随机对照临床试验进一步对癫痫合并抑郁障碍进行分型研究,以提供更具说服力的证据。

参 考 文 献

[1] Leonardi M, Ustun TB. The global burden of epilepsy. *Epilepsia*, 2002, 43 Suppl 6:21-25.
 [2] Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 2010, 51:883-890.
 [3] Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2011, 77:1005-1012.

[4] Li SC, Wang ZC, Zhou SB. Epidemiological survey of epilepsy in six cities of China. *Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke Za Zhi*, 1986, 19:193-195.[李世焯, 王忠诚, 周树宾. 中国六城市居民癫痫的流行病学调查. *中华神经精神科杂志*, 1986, 19:193-195.]
 [5] Yang LC, Cao KY, Zhu L, Yang JC. Epidemiological survey of epilepsy in rural and ethnic minority areas of China. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 1989, 5 Suppl:22-28.[杨露春, 曹克勇, 朱雷, 杨金辰. 中国农村及少数民族地区癫痫流行病学调查. *中华神经外科杂志*, 1989, 5增刊:22-28.]
 [6] Meyer AC, Dua T, Ma J, Saxena S, Birbeck G. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bull World Health Organ*, 2010, 88:260-266.
 [7] Li FQ. Anxiety and depression status and its influential factors in patients with primary epilepsy. *Zhongguo Lin Chuang Yan Jiu*, 2013, 26:123-125.[李凤强. 原发性癫痫患者焦虑抑郁情绪现状和影响因素分析. *中国临床研究*, 2013, 26:123-125.]
 [8] Fakhoury TA, Barry JJ, Mitchell Miller J, Hammer AE, Vuong A. Lamotrigine in patients with epilepsy and comorbid depressive symptoms. *Epilepsy Behav*, 2007, 10:155-162.
 [9] Zhou LC, Liu DT. Epilepsy and depression. *Zhonghua Lin Chuang Yi Shi Za Zhi (Dian Zi Ban)*, 2015, 9:2022-2024.[周立春, 刘东涛. 癫痫与抑郁. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9:2022-2024.]
 [10] Edwards KR, Sackellaers JC, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Lamotrigine monotherapy improves depressive symptoms in

- epilepsy: a double-blind comparison with valproate. *Epilepsy Behav*, 2001, 2:28-36.
- [11] Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.0.2*. New York: Wiley - Blackwell, 2009: 187-242.
- [12] Cramer JA, Hammer AE, Kustra RP. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2004, 5:702-707.
- [13] Ettinger AB, Kustra RP, Hammer AE. Effect of lamotrigine on depressive symptoms in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2007, 10:148-154.
- [14] Zhang DM. Curative effect of lamotrigine on newly diagnosed partial epilepsy and its impact on brain electrical activity. *Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 29:797-880. [张冬梅. 拉莫三嗪治疗新诊断的成人部分性癫痫的疗效及其对脑电活动的影响. *中风与神经疾病杂志*, 2012, 29:797-880.]
- [15] Zhang SG, Shi L, Yang J, Pan TH. Efficacy observation of lamotrigine adjunctive treatment for adult refractory partial epilepsy. *Zhongguo Yao Fang*, 2012, 23:2451-2452. [张曙光, 石磊, 杨鉴, 潘天鸿. 加用拉莫三嗪治疗成人难治性部分性癫痫的疗效观察. *中国药房*, 2012, 23:2451-2452.]
- [16] Yang QY, Duan X, Huang LJ. A randomized, double blind, controlled study of efficacy and safety of lamotrigine as add-on drug in the management of intractable epilepsy. *Hainan Yi Xue*, 2010, 21:3-6. [杨青云, 段新, 黄理钧. 拉莫三嗪添加治疗难治性癫痫的疗效及安全性研究. *海南医学*, 2010, 21:3-6.]
- [17] Yu PM, Ding D, Zhu GX, Wu XY, Yu H, Wei GH, Ding MP, Di Q, Wu LW, Wang YP, Sun HB, Wang XF, Liao WP, Zhou LM, Xiao B, Zhu SQ, Huang XS, Chi ZF, Hong Z. Effect of lamotrigine on quality of life in patients with newly diagnosed epilepsy. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ke Xue*, 2010, 18:167-172. [虞培敏, 丁玎, 朱国行, 吴洵映, 于欢, 卫国华, 丁美萍, 狄晴, 吴立文, 王玉平, 孙红斌, 王学峰, 廖卫平, 周列民, 肖波, 朱遂强, 黄希顺, 迟兆富, 洪震. 拉莫三嗪对癫痫患者生活质量影响的研究. *中国临床神经科学*, 2010, 18:167-172.]
- [18] Li JT, Song ZX. Clinical curative effect observation of lamotrigine with graduate increased dosage in the treatment of intractable epilepsy. *Zhongguo She Qu Yi Shi (Yi Xue Zhuan Ye)*, 2010, 12:26. [李锦堂, 宋治孝. 拉莫三嗪剂量递增治疗难治性癫痫临床疗效观察. *中国社区医师(医学专业)*, 2010, 12: 26.]
- [19] Gao XJ, Xue T, Ma L, He F, Qu YC. Clinical research on lamotrigine treatment for epilepsy. *Xian Dai Sheng Wu Yi Xue Jin Zhan*, 2013, 13:3095-3098. [高学军, 薛涛, 马利, 贺芳, 屈永才. 拉莫三嗪治疗癫痫的临床研究. *现代生物医学进展*, 2013, 13:3095-3098.]
- [20] Kusumakar V, Yatham LN. An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression. *Psychiatry Res*, 1997, 72:145-148.
- [21] Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, O'Donovan C, Macqueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*, 2013, 15:1-44.
- [22] Ni KJ, Luo YL. Research progress of lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. *Shanghai Yi Yao*, 2014, 35:20-23. [倪开济, 骆艳丽. 拉莫三嗪治疗双相情感障碍的研究进展. *上海医药*, 2014, 35:20-23.]
- [23] Ramadan E, Basselin M, Rao JS, Chang L, Chen M, Ma K, Rapoport SI. Lamotrigine blocks NMDA receptor-initiated arachidonic acid signaling in rat brain: implications for its efficacy in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, 15:931-943.
- [24] Sun R, Li N, Li T. VEGF regulates antidepressant effects of lamotrigine. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, 22:424-430.

(收稿日期:2016-01-01)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

多部位脑出血 multiple intracerebral hemorrhages(MICH)

额颞叶痴呆 frontotemporal dementia(FTD)

改良 Rankin 量表 modified Rankin Scale(mRS)

国际抗癫痫联盟

International League Against Epilepsy(ILAE)

国际双相障碍学会

International Society of Bipolar Disorder(ISBD)

汉密尔顿抑郁量表

Hamilton Depression Rating Scale(HAMD)

Glasgow 昏迷量表 Glasgow Coma Scale(GCS)

活化部分凝血活酶时间

activated partial thromboplastin time(APTT)

急性脑出血降压治疗研究

Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) study

急性脑出血强化降压试验

Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral

Hemorrhage Trial(INTERACT)

加拿大心境和焦虑治疗指导组

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)

甲状腺过氧化物酶 thyroid peroxidase(TPO)

简明心境量表 Profile of Mood States(POMS)

颈内动脉 internal carotid artery(ICA)

聚合酶链反应-限制性片段长度多态性

polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism(PCR-RFLP)

均数差 mean difference(MD)

康奈尔精神抑郁量表

Cornell Dysthymia Rating Scale(CDRS)

抗癫痫药物 antiepileptic drugs(AEDs)

抗干燥综合征 A 型抗体

A type Sjögren's syndrome antibody(SSA)