

丙戊酸钠对儿童癫痫患者骨密度和骨代谢的安全性评价

王海蛟 李倩 谭戈 朱丽娜 储珊珊 刘凌

【摘要】 目的 系统评价丙戊酸钠对儿童癫痫患者骨密度和骨代谢的安全性。方法 以 epilepsy、bone、child 等英文词汇计算机检索 1980 年 1 月 1 日-2018 年 3 月 1 日美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)、荷兰医学文摘(EMBASE/SCOPUS)、Cochrane 图书馆等数据库收录的关于丙戊酸钠对儿童癫痫患者骨密度和骨代谢影响的队列研究,采用 Newcastle-Ottawa 量表(NOS)和 RevMan 5.2 统计软件进行文献质量评价和 Meta 分析。结果 共获得 1455 篇文献,经剔除重复和不符合纳入标准者,最终纳入 13 项高质量(NOS 评分 ≥ 6 分)临床研究共计 683 例丙戊酸钠组患儿和 436 例对照组受试者。Meta 分析显示,丙戊酸钠组患儿仅股骨骨密度低于对照组($MD = -0.037, 95\% CI: -0.069 \sim -0.005; P = 0.020$),而腰椎骨密度($MD = -0.019, 95\% CI: -0.044 \sim 0.006; P = 0.140$)以及血清钙离子($SMD = -0.284, 95\% CI: -0.951 \sim 0.382; P = 0.400$)、磷离子($SMD = -0.164, 95\% CI: -0.457 \sim 0.129; P = 0.270$)、碱性磷酸酶($SMD = 0.363, 95\% CI: -0.294 \sim 1.020; P = 0.280$)、甲状旁腺激素($SMD = 0.102, 95\% CI: -0.291 \sim 0.495; P = 0.610$)、25-羟基维生素 D($SMD = -0.104, 95\% CI: -0.620 \sim 0.413; P = 0.690$)组间差异均无统计学意义。敏感性分析显示,股骨骨密度、血清磷离子和 25-羟基维生素 D 的 Meta 分析结果不稳定,解释结果时需谨慎。结论 丙戊酸钠对儿童和青少年癫痫患者骨密度和骨代谢的影响较小,但应注意监测股骨骨密度。

【关键词】 丙戊酸; 癫痫; 儿童; 骨密度; 骨和骨组织; 代谢; Meta 分析

Safety evaluation of valproate on bone mineral density and bone metabolism in children with epilepsy

WANG Hai-jiao, LI Qian, TAN Ge, ZHU Li-na, CHU Shan-shan, LIU Ling

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: LIU Ling (Email: zjllxx1968@163.com)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the safety of valproate (VPA) on bone mineral density and bone metabolism in children with epilepsy. **Methods** Retrieve relevant research from online databases (January 1, 1980–March 1, 2018) as PubMed, EMBASE/SCOPUS and Cochrane Library with key words: epilepsy, bone, child. Selection of studies was performed according to pre-designed inclusion and exclusion criteria. Quality of studies was evaluated by using Newcastle-Ottawa Scale (NOS). All data were pooled by RevMan 5.2 software for Meta-analysis. **Results** The research enrolled 1455 articles, from which 13 studies with NOS score ≥ 6 were chosen after excluding duplicates and those not meeting the inclusion criteria. A total of 683 children with epilepsy using VPA and 436 children in control group were included. Meta-analysis showed that comparing with control group, bone mineral density of lumbar (BMDL) in children treated with VPA has no significant difference ($MD = -0.019, 95\% CI: -0.044 \sim 0.006; P = 0.140$), but there was a significant decrease in bone mineral density of femur (BMDF; $MD = -0.037, 95\% CI: -0.069 \sim -0.005, P = 0.020$). There was no significant change in serum calcium ($SMD = -0.284, 95\% CI: -0.951 \sim 0.382; P = 0.400$), phosphorus ($SMD = -0.164, 95\% CI: -0.457 \sim 0.129; P = 0.270$), alkaline phosphatase (ALP; $SMD = 0.363, 95\% CI: -0.294 \sim 1.020, P = 0.280$), parathyroid hormone (PTH; $SMD = 0.102, 95\% CI: -0.291 \sim 0.495, P = 0.610$) and 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D; $SMD = -0.104, 95\% CI: -0.620 \sim 0.413, P = 0.690$] in bone metabolic markers. Sensitivity analysis showed Meta-analysis of BMDF, serum phosphorus and 25(OH)D was unstable, therefore, it should be cautious when explaining the results. **Conclusions** VPA has less

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.06.005

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院神经内科

通讯作者: 刘凌 (Email: zjllxx1968@163.com)

effect on bone mineral density and bone metabolism, but for children with epilepsy using VPA, their BMD should be monitored.

【Key words】 Valproic acid; Epilepsy; Child; Bone density; Bone and bones; Metabolism; Meta-analysis

儿童和青少年是癫痫的高发人群,予抗癫痫药物(AEDs)控制癫痫发作是目前主要治疗方法,但长期应用抗癫痫药物可能导致骨骼损害^[1]。研究显示,肝酶诱导型抗癫痫药物可导致维生素D缺乏症和骨密度(BMD)降低,如卡马西平和苯妥英钠^[2-3]。非肝酶诱导型抗癫痫药物丙戊酸钠(VPA)是一种广谱抗癫痫药物,在儿科应用广泛,但关于其对骨密度和骨代谢影响的研究结论不尽一致^[4]。既往认为,长期应用丙戊酸钠可以降低儿童癫痫患者骨密度、阻碍骨代谢^[5-6];晚近多项队列研究显示,丙戊酸钠并不损害儿童癫痫患者骨骼,且丙戊酸钠阻碍骨代谢的作用机制尚未阐明^[7-8]。本研究旨在系统收集丙戊酸钠对儿童癫痫患者骨密度和骨代谢影响的临床试验并进行分析,以评价丙戊酸钠对儿童癫痫患者骨密度和骨代谢的安全性。

资料与方法

一、纳入与排除标准

1. 纳入标准 (1)研究类型:国内外公开发表的关于丙戊酸钠对儿童癫痫患者骨密度和骨代谢影响的队列研究。(2)研究对象:儿童癫痫患者(年龄<18岁),性别不限,癫痫的诊断符合2017年国际抗癫痫联盟(ILAE)的标准^[9],头部影像学未见明显器质性病变,无骨质疏松家族史。(3)干预措施:试验组为应用丙戊酸钠的儿童癫痫患者(VPA组),对照组为正常对照者或未予抗癫痫药物治疗的儿童癫痫患者。(4)结局指标:治疗6个月后检测骨密度和骨代谢变化。

2. 排除标准 (1)横断面研究、无对照的临床试验、动物实验、个案报道和综述。(2)VPA组患儿同时服用其他抗癫痫药物。(3)近期服用激素和治疗剂量的维生素D等影响骨代谢药物。(4)合并佝偻病、肝肾疾病等影响骨代谢疾病。(5)结局指标不明确或非量化指标如图像等。(6)Newcastle-Ottawa量表(NOS)评分<6分的低质量文献。

二、文献检索

参照PRISMA原则^[10],采用预先设计的文献检

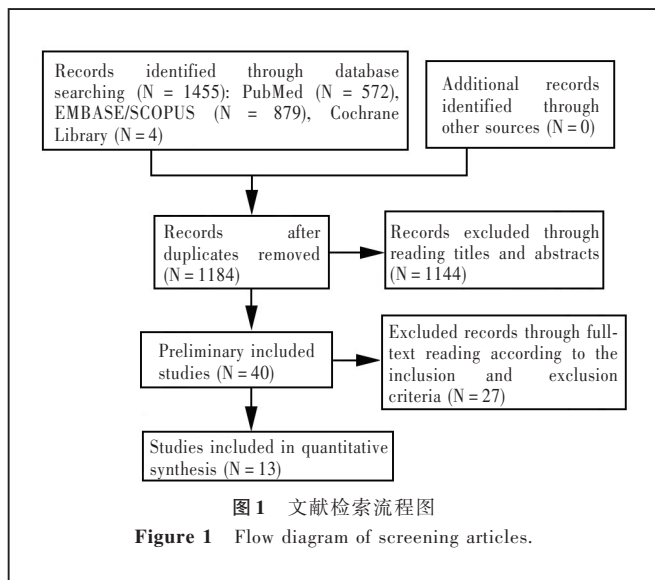
索策略,分别以epilepsy, bone, child等英文词汇作为检索词,计算机检索美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)、荷兰医学文摘(EMBASE/SCOPUS)、Cochrane图书馆等国外数据库收录的关于丙戊酸钠对儿童和青少年癫痫患者骨密度和骨代谢影响的队列研究,同时查阅纳入研究的参考文献以补充可能遗漏的相关临床研究。语言限制为英文。检索时间为1980年1月1日-2018年3月1日。

三、文献筛选及数据提取

由两位相互独立的评价者根据纳入与排除标准,分别对文献进行筛选。首先,通过阅读文题和摘要,剔除重复和不符合纳入标准者;其次,对可能纳入的文献进一步阅读全文并交叉核对结果;最后,对存有异议的文献,由两位评价者共同讨论协商,仍不能取得一致意见时,请第三位评价者进一步评价。对资料存疑或资料缺失的文献,通过与作者或通讯作者联系,尽可能获得确认或补充。对符合纳入标准的文献提取以下数据资料:(1)一般资料,包括文题、作者、来自国家或地区以及发表日期等。(2)研究特征,包括研究对象的一般资料如性别、年龄、各组基线可比性如丙戊酸钠剂量、治疗时间、随访时间、失访人数和失访处理等。(3)结局指标,骨密度检测包括腰椎骨密度(BMDL)和股骨骨密度(BMDF),骨代谢相关生物学指标包括血清钙离子、磷离子、碱性磷酸酶(ALP)、甲状旁腺激素(PTH)和25-羟基维生素D[25(OH)D]等。

四、文献质量评价

由两位相互独立的评价者采用NOS量表^[11]评价所纳入的非随机对照临床试验的方法学质量水平。分别对研究对象的选择、组间可比性和结局因素测量进行评价:(1)研究对象的选择,共4分,分为4项条目,即VPA组患者的确定是否具有代表性、对照组受试者的选择和确定是否恰当、研究开始前无研究对象出现骨密度和骨代谢改变。(2)组间可比性,共2分,仅1项条目,即研究设计和统计分析中VPA组与对照组的可比性。(3)结局因素测量,共计3分,分为3项条目,即结局事件的评价、观察到结局



事件的随访是否充分以及随访的完整性。总评分为 9 分,评分 ≥ 6 分为高质量文献、 < 6 分为低质量文献。

五、统计分析方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 统计软件进行 Meta 分析。计量资料采用倒方差法以均数差 (MD) 表示,若数据单位不同则以标准化均数差 (SMD) 表示,区间估计以 95% CI 表示,效应量的检验水准均为 $\alpha = 0.05$ 。根据 Higgins 等^[12]的方法,各项研究之间的异质性检验采用 χ^2 检验,异质性定量判断采用 I^2 检验,当 $P > 0.100$ 和 $I^2 \leq 50.000\%$ 时,无异质性,采用固定效应型进行合并效应分析;当 $P \leq 0.100$ 和 $I^2 > 50.000\%$ 时,存在异质性,分析其异质性来源,采用随机效应模型进行合并效应分析。采用敏感性分析评价 Meta 分析结果的稳定性:将固定效应模型与随机效应模型相互转换 ($P \leq 0.100$ 和 $I^2 > 50.000\%$ 采用固定效应模型、 $P > 0.100$ 和 $I^2 \leq 50.000\%$ 采用随机效应模型),并将 MD 值与 SMD 值相互变换重新计算 95% CI,经上述转换后所得研究结论一致表明 Meta 分析结果稳定,反之则不稳定。采用 Egger 法对所纳入文献的潜在发表偏倚进行检验,以 $P > 0.05$ 为不存在发表偏倚。

结 果

一、文献检索结果

经初步检索共获得相关英文文献 1455 篇,阅读全文和摘要,剔除重复和不符合纳入标准的文献 1415 篇,进一步阅读全文剔除文献 27 篇,最终纳入

13 篇英文文献^[2,5-8,13-20]共计 683 例 VPA 组患儿和 436 例对照组受试者,均为高质量临床研究 (NOS 评分 ≥ 6 分)。文献检索流程参见图 1,所纳入临床研究的基线资料和质量评价参见表 1。

二、Meta 分析结果

1. 丙戊酸钠对儿童癫痫患者骨密度的影响

(1) 丙戊酸钠对儿童癫痫患者腰椎骨密度的影响:共 9 项临床研究^[5-6,8,13-17,20]计 229 例 VPA 组患儿和 320 例对照组受试者以腰椎骨密度为评价指标,各项研究之间存在异质性 ($P = 0.002$, $I^2 = 68.000\%$),故采用随机效应模型进行合并效应分析。结果显示,VPA 组与对照组腰椎骨密度差异无统计学意义 ($MD = -0.019$, 95% CI: $-0.044 \sim 0.006$, $P = 0.140$;图 2)。(2) 丙戊酸钠对儿童癫痫患者股骨骨密度的影响:共 4 项临床研究^[2,8,15,17]

计 92 例 VPA 组患儿和 106 例对照组受试者以股骨骨密度作为评价指标,各项研究之间不存在异质性 ($P = 0.180$, $I^2 = 39.000\%$),故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示,VPA 组患儿股骨骨密度低于对照组且差异具有统计学意义 ($MD = -0.037$, 95% CI: $-0.069 \sim -0.005$, $P = 0.020$;图 3)。

2. 丙戊酸钠对儿童癫痫患者骨代谢的影响

(1) 丙戊酸钠对儿童癫痫患者血清钙离子的影响:共 9 项临床研究^[6-8,13-14,16-18,20]计 345 例 VPA 组患儿和 526 例对照组受试者以血清钙离子为评价指标,各项研究之间存在异质性 ($P = 0.000$, $I^2 = 94.000\%$),故采用随机效应模型进行合并效应分析。结果显示,VPA 组与对照组血清钙离子水平差异无统计学意义 ($SMD = -0.284$, 95% CI: $-0.951 \sim 0.382$, $P = 0.400$;图 4)。(2) 丙戊酸钠对儿童癫痫患者血清磷离子的影响:共 9 项临床研究^[6-8,13-14,16-18,20]计 345 例 VPA 组患儿和 526 例对照组受试者以血清磷离子为评价指标,各项研究之间存在异质性 ($P = 0.000$, $I^2 = 72.000\%$),故采用随机效应模型进行合并效应分析。结果显示,VPA 组与对照组血清磷离子差异无统计学意义 ($SMD = -0.164$, 95% CI: $-0.457 \sim 0.129$, $P = 0.270$;图 5)。(3) 丙戊酸钠对儿童癫痫患者血清碱性磷酸酶的影响:共 9 项临床研究^[6-8,13-14,16-17,19-20]计 307 例 VPA 组患儿和 532 例对照组受试者以血清碱性磷酸酶作为评价指标,各项研究之间存在异质性 ($P = 0.000$, $I^2 = 94.000\%$),故采用随机效应模型进行合并效应分析。其结果显示,VPA 组与对照组血清碱性磷酸酶差异未达到统计学意义 ($SMD = 0.363$,

表 1 所纳入 13 项临床研究的基线资料和质量评价

Table 1. Baseline materials and quality assessment results of 13 included studies

Study	Group	N	Sex [case (%)]		Age (year)	Duration of treatment (year)	Dosage of VPA	Outcome	NOS (score)
			Male	Female					
Akin, et al ^[13] (1998)	VPA	25	14 (56.00)	11 (44.00)	8.83 ± 0.50	2.20 ± 1.40	(66.00 ± 2.20) μg/ml	BMDL, Ca, P, ALP	8
	Control	26	—	—	8.92 ± 0.50	—	—		
Kafali, et al ^[5] (1999)	VPA	13	—	—	—	1.80 ± 0.68	(18.46 ± 5.54) mg/(kg·d)	BMDL, Ca, P, ALP	8
	Control	57	28 (49.12)	29 (50.88)	—	—	—		
Erbayat Altay, et al ^[63] (2000)	VPA	15	10 (10/15)	5 (5/15)	10.90	3.10 ± 1.80	15-30 mg/(kg·d)	BMDL, Ca, P, ALP, PTH	7
	Control	22	14 (63.64)	8 (36.36)	10.68	—	—		
Voudris, et al ^[19] (2002)	VPA	47	—	—	8.13 ± 3.90	>0.50	—	ALP	7
	Control	47	—	—	—	—	—		
Ecevit, et al ^[2] (2004)	VPA	16	—	—	10.59 ± 3.16	2.03 ± 0.88	(53.75 ± 23.94) μg/ml	BMDF	8
	Control	31	—	—	11.52 ± 2.61	—	—		
Oner, et al ^[17] (2004)	VPA	33	17 (51.52)	16 (48.48)	7.10 ± 3.50	1.08 ± 0.38	(25.60 ± 8.20) mg/(kg·d)	BMDL, BMDF, Ca, P, ALP	9
	Control	33	17 (51.52)	16 (48.48)	7.40 ± 2.80	—	—		
Kumandas, et al ^[6] (2006)	VPA	33	17 (51.52)	16 (48.48)	8.80 ± 2.00	2.82 ± 1.25	(67.37 ± 8.31) μg/ml	BMDL, Ca, P, ALP, PTH, 25(OH)D	9
	Control	22	13 (59.09)	9 (40.91)	8.90 ± 2.30	—	—		
Bahayigit, et al ^[14] (2006)	VPA	31	15 (48.39)	16 (51.61)	11.18 ± 4.07	3.32 ± 1.09	15-40 mg/(kg·d)	BMDL, Ca, P, ALP, PTH, 25(OH)D	8
	Control	30	14 (46.67)	16 (53.33)	13.09 ± 3.09	—	—		
Rauchenzauner, et al ^[18] (2010)	VPA	85	38 (44.71)	47 (55.29)	12.42 ± 3.33	>0.50	(869 ± 380) mg/d	Ca, P, 25(OH)D	7
	Control	41	29 (70.73)	12 (29.27)	11.83 ± 3.00	—	—		
Serin, et al ^[8] (2015)	VPA	28	11 (39.29)	17 (60.71)	8.11 ± 3.95	>2.00	—	BMDL, BMDF, Ca, P, ALP, PTH, 25(OH)D	8
	Control	20	13 (13/20)	7 (7/20)	7.60 ± 3.30	—	—		
Yaghini, et al ^[20] (2015)	VPA	30	—	—	7.40 ± 2.40	2.23	—	BMDL, Ca, P, ALP, PTH, 25(OH)D	8
	Control	30	—	—	7.90 ± 2.40	—	—		
Hasaneen, et al ^[16] (2017)	VPA	21	13 (61.90)	8 (38.10)	6.20 ± 3.10	1.45 ± 0.53	—	BMDL, Ca, P, ALP, PTH	8
	Control	80	41 (51.25)	39 (48.75)	8.70 ± 3.40	—	—		
Durá-Travé, et al ^[7] (2018)	VPA	59	18 (30.51)	41 (69.49)	—	2.50 ± 1.40	(20.70 ± 4.70) mg/(kg·d)	Ca, P, ALP, PTH, 25(OH)D	9
	Control	244	118 (48.36)	126 (51.64)	—	—	—		

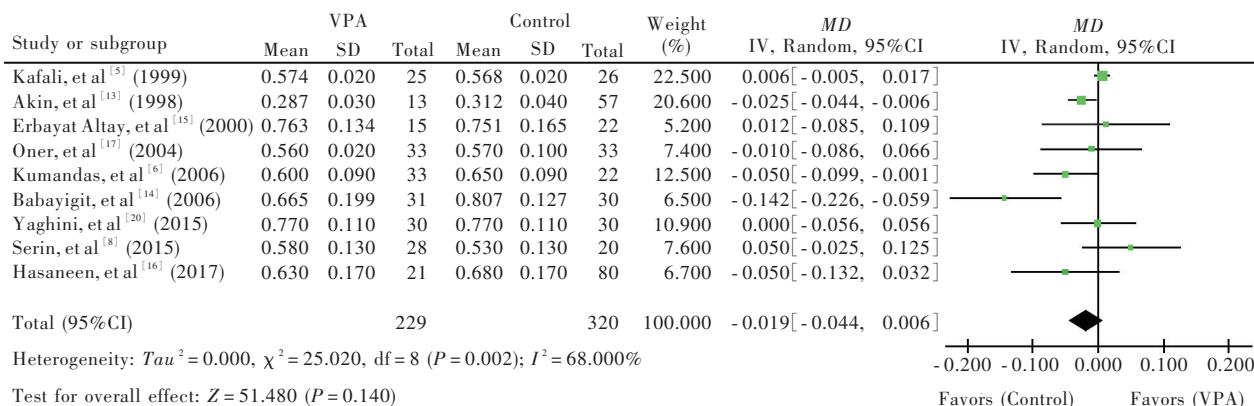
—, not available, 原始文献中无法提取数据; -, control group did not take VPA, 对照组未服用丙戊酸钠。VPA, valproate, 丙戊酸钠; NOS, Newcastle-Ottawa Scale, Newcastle-Ottawa 量表; BMDL, bone mineral density of lumbar, 腰椎骨密度; Ca, calcium, 钙; P, phosphorus, 磷; ALP, alkaline phosphatase, 碱性磷酸酶; PTH, parathyroid hormone, 甲状旁腺激素; BMDF, bone mineral density of femur, 股骨骨密度; 25(OH)D, 25-hydroxy vitamin D, 25-羟基维生素 D

95% CI: - 0.294 ~ 1.020, $P = 0.280$; 图 6)。(4) 丙戊酸钠对儿童癫痫患者血清甲状旁腺激素的影响: 6 项临床研究^[6-8, 14, 16, 20] 计 202 例 VPA 组患儿和 426 例对照组受试者以血清甲状旁腺激素为评价指标, 各项研究之间存在异质性 ($P = 0.001, I^2 = 76.000\%$), 故采用随机效应模型进行合并效应分析。其结果显示, VPA 组与对照组血清甲状旁腺激素差异无统计学意义 ($SMD = 0.102, 95\% CI: -0.291 \sim 0.495, P = 0.610$; 图 7)。(5) 丙戊酸钠对儿童癫痫患者血清 25-羟基维生素 D 的影响: 共 6 项临床研究^[6-8, 14, 18, 20] 计 266 例 VPA 组患儿和 387 例对照组受试者以血清 25-羟基维生素 D 为评价指标, 各项研究之间存在异质性

($P = 0.000, I^2 = 87.000\%$), 故采用随机效应模型进行合并效应分析。其结果显示, VPA 组与对照组血清 25-羟基维生素 D 差异无统计学意义 ($SMD = -0.104, 95\% CI: -0.620 \sim 0.413, P = 0.690$; 图 8)。

三、敏感性分析

将丙戊酸钠对儿童癫痫患者骨密度和骨代谢的安全性分析结果中固定效应模型与随机效应模型相互转换、MD 值与 SMD 值相互变换, 结果显示, 丙戊酸钠对儿童癫痫患者股骨骨密度、血清磷离子和血清 25-羟基维生素 D 的研究结论改变, 提示丙戊酸钠对儿童癫痫患者股骨骨密度、血清磷离子和血清 25-羟基维生素 D 影响的 Meta 分析结果不稳定, 解释



VPA, valproate, 丙戊酸钠。The same for figures below

图2 VPA组与对照组腰椎骨密度比较的森林图

Figure 2 Forest plot for comparison of BMDL between VPA group and control group.

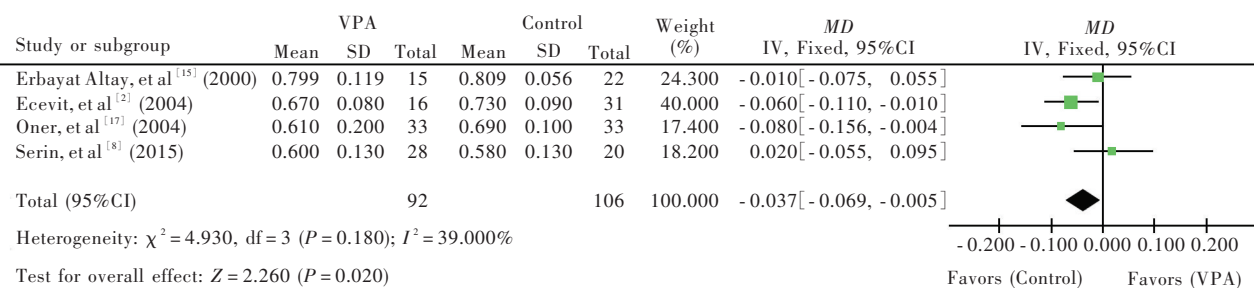


图3 VPA组与对照组股骨骨密度比较的森林图

Figure 3 Forest plot for comparison of BMDF between VPA group and control group.

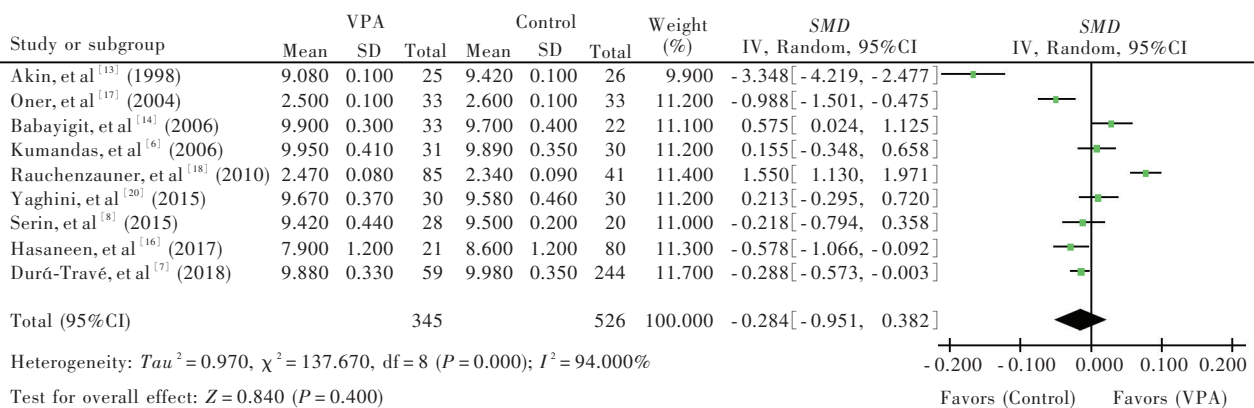


图4 VPA组与对照组血清钙离子比较的森林图

Figure 4 Forest plot for comparison of serum Ca between VPA group and control group.

该结果时需谨慎;余项研究结论均一致,表明 Meta 分析结果稳定(表2)。

四、发表偏倚

Egger 法显示,本 Meta 分析纳入的丙戊酸钠对儿童癫痫患者腰椎骨密度、股骨骨密度,以及血清钙离子、磷离子、碱性磷酸酶、甲状旁腺激素、25-羟基维生素 D 影响的文献均不存在发表偏倚($P > 0.05$),可以忽略发表偏倚对结果的影响。

讨论

儿童和青少年处于生长发育的特殊时期,长期应用抗癫痫药物可能影响其生长发育。丙戊酸钠作为一种广谱抗癫痫药物,广泛应用于临床,特别是全面性癫痫,但其对儿童和青少年骨密度和骨代谢影响的研究结论不尽一致。本 Meta 分析系统收集丙戊酸钠对儿童癫痫患者骨密度和骨代谢安全性的临

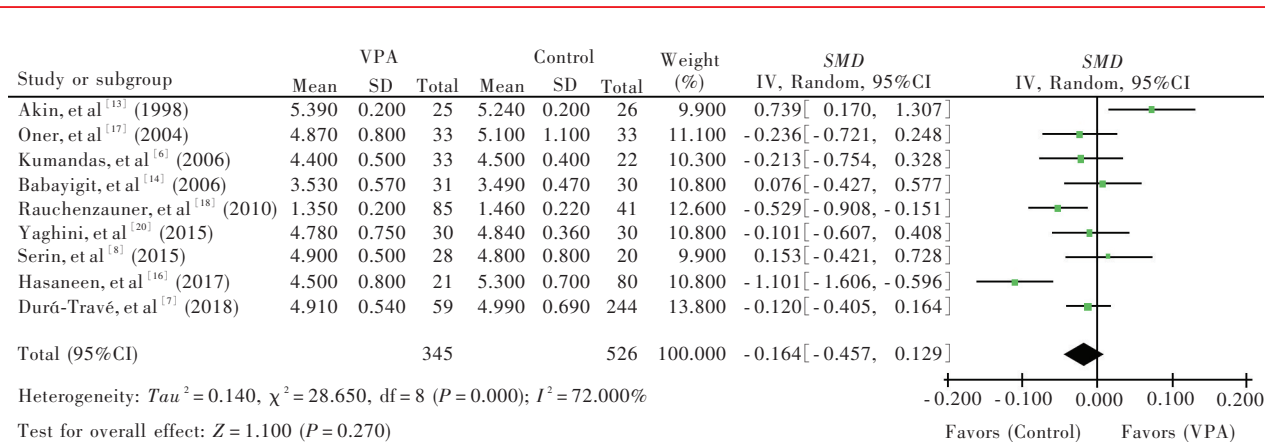


图 5 VPA 组与对照组血清磷离子比较的森林图

Figure 5 Forest plot for comparison of serum P between VPA group and control group.

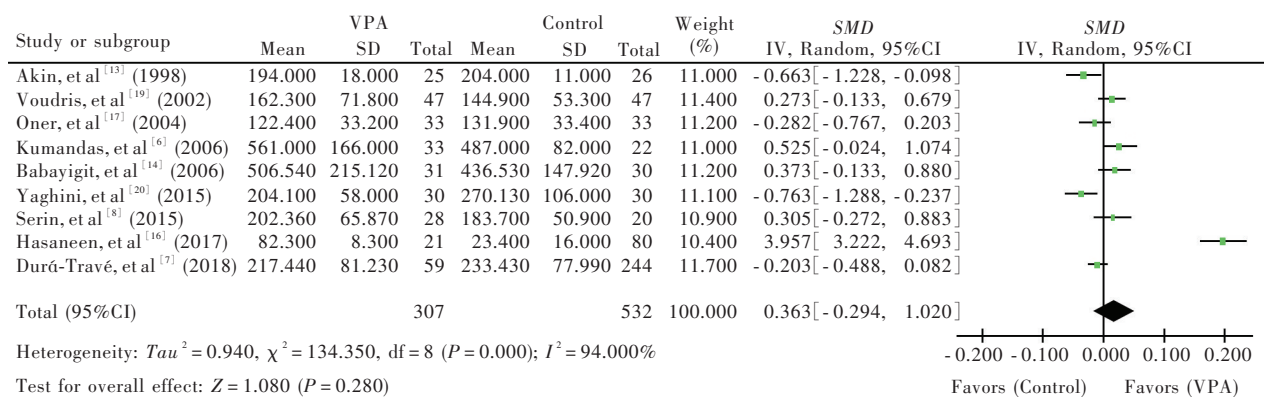


图 6 VPA 组与对照组血清碱性磷酸酶比较的森林图

Figure 6 Forest plot for comparison of serum ALP between VPA group and control group.

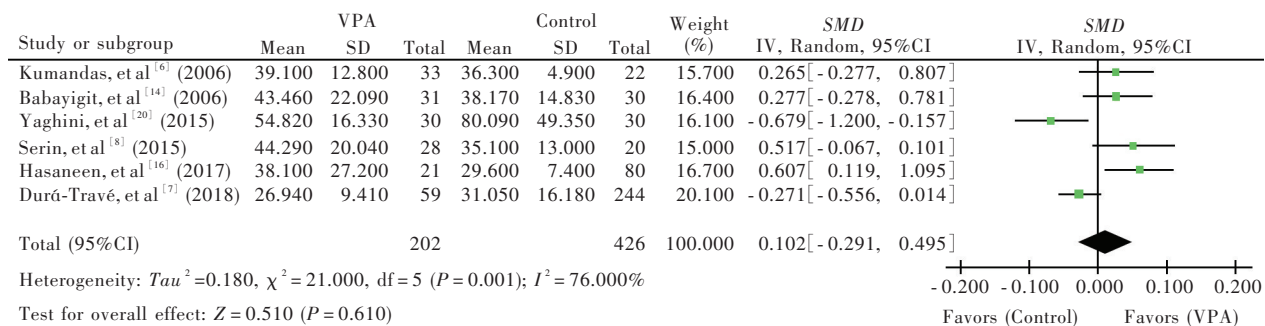


图 7 VPA 组与对照组血清甲状旁腺激素比较的森林图

Figure 7 Forest plot for comparison of serum PTH between VPA group and control group.

床试验并进行 Meta 分析,结果显示,VPA 组患儿仅股骨骨密度低于对照组,而腰椎骨密度以及血清钙离子、磷离子、碱性磷酸酶、甲状旁腺激素、25-羟基维生素 D 组间差异均无统计学意义。

目前认为,大多数抗癫痫药物影响骨代谢的作用机制主要是肝酶诱导作用抑制细胞色素 P450 (CYP450) 系统功能,导致维生素 D 代谢增加,降低钙离子吸收,进而引起血清钙磷代谢紊乱,伴继发

性甲状旁腺功能亢进症^[21],而丙戊酸钠具有肝酶抑制作用,在本 Meta 分析中,丙戊酸钠未引起血清钙离子、磷离子、碱性磷酸酶、甲状旁腺激素和 25-羟基维生素 D 等骨代谢生物学标志物降低,与 Yildiz 等^[22]的研究结论相一致:儿童维生素 D 缺乏症相关危险因素的多因素 Logistic 回归分析提示,长期应用多种抗癫痫药物是血清维生素 D 降低的唯一独立危险因素,但各种单药治疗之间无明显差异,如丙戊

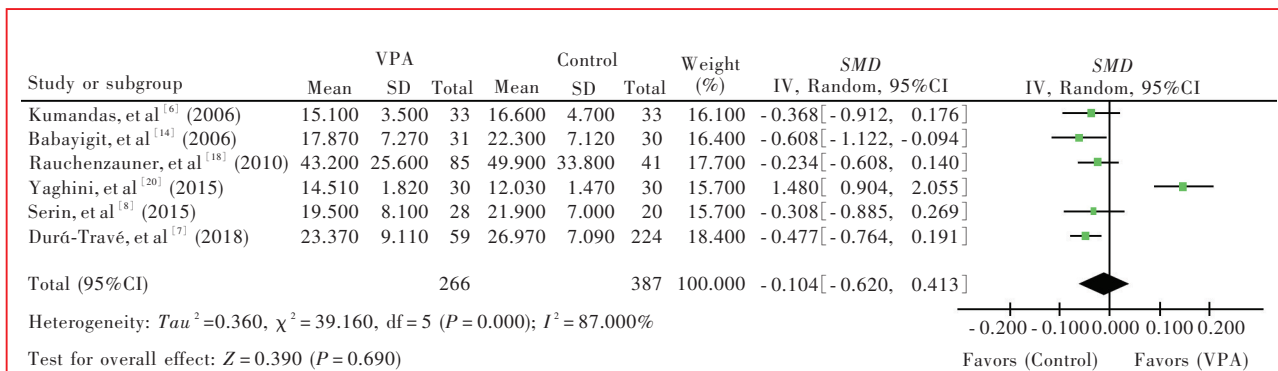


图 8 VPA 组与对照组血清 25-羟基维生素 D 比较的森林图
 Figure 8 Forest plot for comparison of serum 25(OH)D between VPA group and control group.

表 2 效应模型相互转换和统计量相互变换后的敏感性分析

Table 2. Sensitivity analysis of interconversion between fixed effects model and random effects model, and exchange of statistic values

Item	Switching model			Exchange of statistic value		
	MD or SMD value	MD or SMD 95%CI	P value	SMD or MD value	SMD or MD 95%CI	P value
BMDL	0.005	-0.014- 0.004	0.310	-0.186	-0.457- 0.086	0.180
BMDF	-0.035	-0.007- 0.007	0.110	-0.302	-0.589-- 0.014	0.040
Ca	-0.065	-0.221- 0.090	0.410	-0.056	-0.209- 0.097	0.470
P	-0.191	-0.340-- 0.042	0.010	-0.086	-0.221- 0.049	0.210
ALP	0.110	-0.046- 0.265	0.170	11.068	-20.685-42.820	0.490
PTH	0.007	-0.174- 0.189	0.940	1.146	-5.121- 7.414	0.720
25(OH)D	-0.230	-0.405-- 0.054	0.010	-1.979	-5.165- 1.208	0.220

BMDL, bone mineral density of lumbar, 腰椎骨密度; BMDF, bone mineral density of femur, 股骨骨密度; Ca, calcium, 钙; P, phosphorus, 磷; ALP, alkaline phosphatase, 碱性磷酸酶; PTH, parathyroid hormone, 甲状旁腺激素; 25(OH)D, 25-hydroxy vitamin D, 25-羟基维生素 D

酸钠与左乙拉西坦。然而 Chaudhuri 等^[23]认为, 丙戊酸钠与儿童癫痫患者血清 25-羟基维生素 D 降低有关。该项研究结论与一些机制研究结论相吻合, 丙戊酸钠通过抑制软骨生成并加速生长板骨化以抑制纵向骨生长^[24], 而非改变血清钙离子水平^[25]。Lee 等^[26]的研究显示, 丙戊酸钠影响骨代谢的作用机制可能是通过抑制钙离子的肠吸收, 从而导致骨质流失和维生素 D 活化。Lin 等^[27]进行为期 1 年的随访研究, 结果显示, 丙戊酸钠可以减慢儿童癫痫患者的生长速度, 其作用机制可能是骨代谢失衡。Villegas-Martínez 等^[28]发现, 癫痫患者多态性等位基因 *COL1A1 Sp1* 与腰椎和股骨骨密度降低有关。骨密度降低可以增加骨折发生率^[29]。在本 Meta 分析中, 转换模型后丙戊酸钠对血清磷离子和 25-羟基维生素 D 影响的研究结论改变, 提示丙戊酸钠对儿童癫痫患者血清磷离子和 25-羟基维生素 D 影响的 Meta 分析结果不稳定, 可能是由于 Yaghini 等^[20]纳入的研究对象血清 25-羟基维生素 D 水平较低, 尤其

是对照组, 导致结果不稳定, 尚待更多、更大样本量、设计更优良的随机对照临床试验进一步验证丙戊酸钠对血清磷离子和 25-羟基维生素 D 等骨代谢生物学标志物的影响。

本 Meta 分析结果显示, 丙戊酸钠不会引起腰椎骨密度下降, 但可引起股骨骨密度下降, 究其原因, 可能是由于纳入的临床研究中仅少部分研究^[2, 8, 15, 17]测量股骨骨密度, 而大部分研究^[5-7, 13-14, 16, 18-20]仅测量腰椎骨密度, 因此, 总体而言, 丙戊酸钠对儿童癫痫患者的骨密度影响较小, 与 Serin 等^[8]和 Durá-Travé 等^[7]的研究结果相一致, 而与 Kumandas 等^[6]和 Kafali 等^[5]的研究结果相反, 可能是由于所纳入的临床研究中丙戊酸钠剂量和治疗时间存在明显差异。此外, 丙戊酸钠对腰椎和股骨骨密度的影响存在差异, Yaghini 等^[20]认为, 肝酶诱导型与非肝酶诱导型抗癫痫药物均降低腰椎和股骨骨密度, 而 Assadi 等^[30]则发现丙戊酸钠对腰椎和股骨骨密度的影响不同; 肝酶诱导型组同时伴腰椎和股骨骨密

度下降,而非肝酶诱导型组仅腰椎骨密度下降,但此种差异的具体原因尚不明确,可能与不同研究对象不同有关。在本 Meta 分析中,转换模型后丙戊酸钠对股骨骨密度影响的研究结论改变,提示丙戊酸钠对儿童癫痫患者股骨骨密度影响的 Meta 分析结果不稳定,而丙戊酸钠对腰椎骨密度影响的结论不改变,提示 Meta 分析结果稳定。总之,丙戊酸钠对骨密度的影响较小,尚待更多设计优良的大样本随机对照临床试验进一步验证。

本 Meta 分析的各研究之间存在异质性,其异质性来源可能是各项研究丙戊酸钠剂量和治疗时间存在明显差异,而丙戊酸钠对骨代谢的影响与其剂量和治疗时间呈正相关^[31-32];在 Erbayat Altay 等^[15]的研究中,患儿已服用丙戊酸钠 3 年,而在 Rauchenzauner 等^[18]的研究中,患儿仅服用丙戊酸钠 > 6 个月,且多项研究^[8, 16, 19-20]未报道药物剂量。Baek 等^[33]的研究显示,服用肝酶诱导型抗癫痫药物 > 2 年可能影响儿童癫痫患者骨代谢,但本 Meta 分析纳入的部分临床研究时间较短,尚不足以引起患儿骨密度和骨代谢改变,且药物剂量和治疗时间的不确定使得无法进行分组分析以降低各项研究之间的异质性。Nicolaidou 等^[34]的研究显示,不同季节,抗癫痫药物对儿童癫痫患者骨代谢的影响存在差异,而本 Meta 分析纳入的临床研究均未控制季节和营养等重要混杂因素,也可能给研究带来一定的异质性。

本 Meta 分析存在一定的局限性,首先,纳入的临床研究仅限于队列研究,目前尚无丙戊酸钠对儿童癫痫患者骨密度和骨代谢影响的随机对照临床试验,尚待更多、更高质量的大样本多中心随机对照临床验证;其次,部分临床研究的性别、药物剂量和随访时间并不明确,导致难以进行敏感性分析;再次,本研究纳入的大部分临床研究样本量较小,尚待扩大样本量进一步验证,且排除的多项临床研究是将应用不同种类药物的患者分入同一组,其中虽包括丙戊酸钠,但无法提取数据进行分析,故此类研究只能排除;最后,纳入的临床研究应用丙戊酸钠的最长时间仅 3 年,尚待更长时间的随访研究证实。

结 论

本 Meta 分析 VPA 组患儿仅股骨骨密度低于对照组,而腰椎骨密度以及血清钙离子、磷离子、碱性

磷酸酶、甲状旁腺激素、25-羟基维生素 D 组间差异均无统计学意义。总之,丙戊酸钠对儿童癫痫患者骨密度和骨代谢的影响较小,但是对于服用丙戊酸钠的儿童癫痫患者,应注意监测股骨骨密度。

参 考 文 献

- [1] Fong CY, Kong AN, Poh BK, Mohamed AR, Khoo TB, Ng RL, Noordin M, Nadarajaw T, Ong LC. Vitamin D deficiency and its risk factors in Malaysian children with epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2016, 57:1271-1279.
- [2] Ecevit C, Aydogan A, Kavakli T, Altinöz S. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density [J]. *Pediatr Neurol*, 2004, 31:279-282.
- [3] Feldkamp J, Becker A, Witte OW, Scharff D, Scherbaum WA. Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density: evidence for direct drug effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2000, 108:37-43.
- [4] Vestergaard P. Effects of antiepileptic drugs on bone health and growth potential in children with epilepsy [J]. *Paediatr Drugs*, 2015, 17:141-150.
- [5] Kafali G, Erselcan T, Tanzer F. Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children between ages 6 and 12 years [J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 1999, 38:93-98.
- [6] Kumandas S, Koklu E, Gümtis H, Koklu S, Kurtoglu S, Karakucuk M, Keskin M. Effect of carbamazepine and valproic acid on bone mineral density, IGF-I and IGFBP-3 [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, 19:529-534.
- [7] Durú-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Malumbres-Chacón M, Moreno-González P, Aguilera-Albesa S, Yoldi-Petri ME. Vitamin D deficiency in children with epilepsy taking valproate and levetiracetam as monotherapy [J]. *Epilepsy Res*, 2018, 139: 80-84.
- [8] Serin HM, Koç ZP, Temelli B, Esen I. The bone mineral content alterations in pediatric patients medicated with levetiracetam, valproic acid, and carbamazepine [J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 51:221-224.
- [9] Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58:522-530.
- [10] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration [J]. *J Clin Epidemiol*, 2009, 62:E1-34.
- [11] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group [J]. *JAMA*, 2000, 283:2008-2012.
- [12] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses [J]. *BMJ*, 2003, 327:557-560.
- [13] Akin R, Okutan V, Sarici U, Altunbas A, Gökçay E. Evaluation of bone mineral density in children receiving antiepileptic drugs [J]. *Pediatr Neurol*, 1998, 19:129-131.
- [14] Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakci H. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density [J]. *Pediatr Neurol*,

- 2006, 35:177-181.
- [15] Erbayat Altay E, Serdaroglu A, Tümer L, Gücüyener K, Hasanoglu A. Evaluation of bone mineral metabolism in children receiving carbamazepine and valproic acid [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2000, 13:933-939.
- [16] Hasaneen B, Elsayed RM, Salem N, Elsharkawy A, Tharwat N, Fathy K, El-Hawary A, Aboelenin HM. Bone mineral status in children with epilepsy: biochemical and radiologic markers [J]. J Pediatr Neurosci, 2017, 12:138-143.
- [17] Oner N, Kaya M, Karasalihoglu S, Karaca H, Celtik C, Tütüncüler F. Bone mineral metabolism changes in epileptic children receiving valproic acid [J]. J Paediatr Child Health, 2004, 40:470-473.
- [18] Rauchenzauner M, Griesmacher A, Tatarczyk T, Haberlandt E, Strasak A, Zimmerhackl LB, Falkensammer G, Luef G, Högler W. Chronic antiepileptic monotherapy, bone metabolism, and body composition in non-institutionalized children [J]. Dev Med Child Neurol, 2010, 52:283-288.
- [19] Voudris K, Moustaki M, Zeis PM, Dimou S, Vagiakou E, Tsagris B, Skardoutsou A. Alkaline phosphatase and its isoenzyme activity for the evaluation of bone metabolism in children receiving anticonvulsant monotherapy [J]. Seizure, 2002, 11:377-380.
- [20] Yaghini O, Tonekaboni SH, Amir Shahkarami SM, Ahmad Abadi F, Shariat F, Abdollah Gorji F. Bone mineral density in ambulatory children with epilepsy [J]. Indian J Pediatr, 2015, 82:225-229.
- [21] Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health [J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2011, 3:235-243.
- [22] Yildiz EP, Poyrazoglu Ş, Bektas G, Kardelen AD, Aydinli N. Potential risk factors for vitamin D levels in medium- and long-term use of antiepileptic drugs in childhood [J]. Eur J Hum Genet, 2017, 117:447-453.
- [23] Chaudhuri JR, Mridula KR, Rathnakishore C, Balaraju B, Bandaru VS. Association of 25-hydroxy vitamin D deficiency in pediatric epileptic patients [J]. Br J Haematol, 2017, 11:48-56.
- [24] Wu S, Legido A, De Luca F. Effects of valproic acid on longitudinal bone growth [J]. J Child Neurol, 2004, 19:26-30.
- [25] Lee HS, Wang SY, Salter DM, Wang CC, Chen SJ, Fan HC. The impact of the use of antiepileptic drugs on the growth of children [J]. BMC Pediatr, 2013, 13:211.
- [26] Lee RH, Lyles KW, Colon-Emeric C. A review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk [J]. Am J Geriatr Pharmacother, 2010, 8:34-46.
- [27] Lin CM, Fan HC, Chao TY, Chu DM, Lai CC, Wang CC, Chen SJ. Potential effects of valproate and oxcarbazepine on growth velocity and bone metabolism in epileptic children: a medical center experience [J]. BMC Pediatr, 2016, 16:61.
- [28] Villegas-Martínez I, de-Miguel-Elizaga I, Carrasco-Torres R, Marras C, Canteras-Jordana M, Yedra-Guzmán MJ, Martínez-Villanueva M, Tortosa-Conesa D, Martín-Fernández J. The COL1A1 SP1 polymorphism is associated with lower bone mineral density in patients treated with valproic acid [J]. Pharmacogenet Genomics, 2016, 26:126-132.
- [29] Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk: a Meta-analysis [J]. Acta Neurol Scand, 2005, 112:277-286.
- [30] Assadi M, Salimpour H, Kazerooni S, Seyedabadi M, Nabipour I, Nemati R, Iranpour D. Antiepileptic treatment including new drug regimens is associated with bone loss [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 2:S493.
- [31] Boluk A, Guzelipek M, Savli H, Temel I, Ozişik HI, Kaygusuz A. The effect of valproate on bone mineral density in adult epileptic patients [J]. Pharmacol Res, 2004, 50:93-97.
- [32] Pedrera JD, Canal ML, Carvajal J, Postigo S, Villa LF, Hernández ER, Rico H. Influence of vitamin D administration on bone ultrasound measurements in patients on anticonvulsant therapy [J]. Eur J Clin Invest, 2000, 30:895-899.
- [33] Baek JH, Seo YH, Kim GH, Kim MK, Eun BL. Vitamin D levels in children and adolescents with antiepileptic drug treatment [J]. Yonsei Med J, 2014, 55:417-421.
- [34] Nicolaidou P, Georgouli H, Kotsalis H, Matsinos Y, Papadopoulou A, Fretzayas A, Syriopoulou V, Krikos X, Karantana A, Karpithos T. Effects of anticonvulsant therapy on vitamin D status in children: prospective monitoring study [J]. J Child Neurol, 2006, 21:205-209.

(收稿日期:2018-04-16)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

- 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)
- 抗干燥综合征 B 型抗体
B type Sjögren's syndrome antibody(SSB)
- 抗双链 DNA 抗体
anti-double stranded DNA antibody(dsDNA)
- 拷贝数变异 copy number variation(CNV)
- 可逆性后部脑病综合征
reversible posterior encephalopathy syndrome(RPES)
- 口服葡萄糖耐量试验 Oral Glucose Tolerance Test(OGTT)
- 扩散加权成像 diffusion-weighted imaging(DWI)
- 赖氨酸专属甲基转移酶 2C
lysine-specific methyltransferase 2C(KMT2C)
- 离子型谷氨酸受体 ionotropic glutamate receptor(iGluR)
- X 连锁遗传 X-linked inheritance(XL)
- 磷脂酰肌醇 3-激酶 phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)
- 硫胺素代谢紊乱综合征 2 型
thiamine metabolism dysfunction syndrome 2(THMD2)
- 硫胺素焦磷酸 thiamine pyrophosphate(TPP)
- 硫胺素-生物素反应性基底节脑病
biotin-thiamine responsive basal ganglia disease(BTBGD)
- 硫胺素转运体-2 thiamine transporter 2(THTR-2)
- 颅脑创伤 traumatic brain injury(TBI)
- 颅内静脉窦血栓形成
cerebral venous sinus thrombosis(CVST)
- 慢性阻塞性肺病
chronic obstructive pulmonary disease(COPD)