

## · 药物与临床 ·

# 拉莫三嗪治疗儿童及青少年失神性癫痫的系统评价

田怀平<sup>1</sup>, 高蕙敏<sup>2</sup>, 张金莲<sup>1</sup>, 唐跃年<sup>1</sup> (1. 上海交通大学医学院附属新华医院药学部, 上海 200092; 上海中医药大学中药学院 2015 届学生, 上海 201302)

**[摘要]** 目的 系统评价拉莫三嗪治疗儿童及青少年失神性癫痫的疗效和安全性。方法 通过 PubMed、The Cochrane Library、EMbase、维普、万方、CBM 和 CNKI 数据库进行检索, 检索时限均为从建库至 2014 年 8 月, 收集拉莫三嗪治疗儿童及青少年失神性癫痫的临床试验资料。由两位研究者按照纳入与排除标准, 独立进行文献筛选、资料提取, 评价纳入研究的方法学质量, 采用 RevMan 5.2 软件进行荟萃分析。结果 共纳入 7 项研究, 721 例患儿。纳入研究文献质量评价结果是, A 级 2 篇, B 级 3 篇, C 级 2 篇。荟萃分析结果显示: 拉莫三嗪单药治疗儿童及青少年失神癫痫疗效优于安慰剂, 但弱于丙戊酸和乙琥胺。拉莫三嗪常见不良反应发生率与丙戊酸、乙琥胺无显著性差异。结论 拉莫三嗪单药治疗儿童及青少年失神性癫痫的疗效确切, 耐受良好。对于使用丙戊酸或乙琥胺不耐受的患者来说, 拉莫三嗪是一种较好的选择。

**[关键词]** 失神癫痫; 失神性癫痫; 拉莫三嗪; 丙戊酸; 乙琥胺; 儿童; 青少年; 系统评价; 荟萃分析

**[中图分类号]** R971.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)03-0263-06

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.03.020

## Lamotrigine for absence seizures in children and adolescents : a systematic review

TIAN Huaiping<sup>1</sup>, GAO Huimin<sup>2</sup>, ZHANG Jinlian<sup>1</sup>, TANG Yuenian<sup>1</sup> (1. Pharmacy of Department, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

**[Abstract]** **Objective** To assess the efficacy and safety of lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. **Methods** Databases of PubMed, the Cochrane Library, EMbase, CENTRAL, VIP, WanFang, CBM and CNKI were electronically searched till August, 2014 for clinical trials on lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. All literature were screened by two reviewers independently according to the inclusion and exclusion criteria. The data was extracted, and the methodological quality was assessed. Then, meta-analysis was performed using RevMan 5.2. **Results** Seven trials were included involving a total of 721 patients. The results of methodological qualities were two studies rated as A-class, three studies rated as B-class and two studies rated as C-class. Meta-analysis results showed that the efficacy of lamotrigine monotherapy for absence seizure in children and adolescents was better than placebo, but efficacy of lamotrigine was lower than valproic acid and ethosuximide. The adverse reaction rates of lamotrigine were with no significant difference compared with valproic acid and ethosuximide. **Conclusion** Lamotrigine monotherapy was effective for absence seizures in children and adolescents and was well tolerated. Lamotrigine was a good choice for patients that are intolerable to valproic acid or ethosuximide.

**[Key words]** absence seizures; absence epilepsy; juvenile absence epilepsy; lamotrigine; valproic acid; ethosuximide; children; adolescent; systematic review; meta-analysis

儿童失神性癫痫 (childhood absence epilepsy, CAE) 和青少年失神性癫痫 (juvenile absence epilepsy, JAE) 是儿童期起病的一种常见的癫痫综合征<sup>[1]</sup>。失神发作占儿童癫痫的 10%~17%, 发病高峰期为 4~8 岁, 主要表现为突发性精神活动中断, 短暂的意识丧失、双目凝视, 并停止动作但不跌倒,

可伴肌阵挛或自动症, 发作期间脑电图有典型的全脑同步 3Hz 棘-慢复合波, 发作间期脑电图正常<sup>[1]</sup>。根据 1989 年国际抗癫痫联盟关于癫痫和癫痫综合征的分类标准, CAE 和 JAE 属于特发性全身型癫痫<sup>[2]</sup>。抗癫痫药物 (anti-epileptic drug, AED) 治疗主要是控制其发作。丙戊酸钠 (sodium valproate, VPA) 和乙琥胺 (ethosuximide, ESM) 是单药治疗儿童失神性发作的传统的一线药物<sup>[3]</sup>。

拉莫三嗪 (lamotrigine, LTG) 作为第二代广谱 AED, 是部分性发作、儿童失神性发作、全身强直-阵

**[作者简介]** 田怀平, 硕士, 主管药师. E-mail: thp1998@126.com

**[通讯作者]** 唐跃年, 大专, 副主任药师. 研究方向: 临床药学. Tel: (021)25077162; E-mail: tyn2018@163.com

挛性发作、青少年肌阵挛性癫痫以及 Lennox-Gastaut 综合征的一线或首选药物<sup>[3]</sup>。2005 年, Posner 等<sup>[4]</sup>进行的关于 LTG、VPA 和 ESM 治疗 CAE 或 JAE 的综述发表于 Cochrane Library, 但受限于文献质量和数量, 并未得出具有参考意义的结论。2013 年 ILAE 癫痫治疗指南<sup>[5]</sup>推荐 LTG、VPA 和 ESM 为治疗儿童失神性发作的 III 类证据<sup>[5,6]</sup>。本研究对 LTG 治疗 CAE 和 JAE 的有效性和安全性进行系统评价, 以期对临床合理用药提供参考依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 文献纳入与排除标准

**1.1.1 资料收集** 研究设计所有发表或未发表的有关 LTG 治疗 CAE 或 JAE 的临床试验, 含随机对照试验、队列研究和观察性研究, 语种限中、英文。

**1.1.2 观察对象** 年龄 < 18 岁, 诊断为 CAE 或 JAE, 男女不限, 均须符合国际抗癫痫联盟表述的典型失神发作的临床表现。排除: 失神伴明显眼睑肌阵挛或面部肌肉阵挛; 经脑电图证实患儿属额叶失神或影像学检查有脑结构异常者; 伴有进行性神经系统疾病者; 伴有重要脏器功能如心、肝、肾功能异常, 血液系统等异常者。

**1.1.3 干预措施** 试验组: LTG 治疗组; 对照组: 安慰剂、同类药物或 LTG 添加治疗。各治疗组均采用口服给药, 剂量经过调整期, 达到最佳有效剂量。两组均不使用其他抗癫痫药物。

**1.1.4 结局指标** 主要结局指标: 用药后, 癫痫临床发作次数为临床疗效评价指标。药物达到有效剂量后, 患儿无临床发作者为完全控制; 发作减少 50% 以上为部分控制; 其余为无效。次要结局指标: 不良反应发生率和严重性。

**1.2 文献检索与筛选** 计算机检索: 通过 PubMed、The Cochrane Library、EMbase、维普、万方、CBM 和 CNKI 数据库, 收集 LTG 治疗 CAE 和 JAE 的临床试验, 检索时限均为从建库至 2014 年 8 月。采用主题词、关键词检索, 并结合文献追溯及手工检索等方法。英文检索词: epilepsy、seizures、absence epilepsy、childhood absence epilepsy、juvenile absence epilepsy、pediatric patients、children、adolescents、lamotrigine、lamictal、lamictin、lamogine、LTG 和 clinical trial。中文检索词: 癫痫、失神癫痫、失神性癫痫、儿童失神癫痫、青少年失神癫痫、拉莫三嗪、乐命达、安闲、利必通、倍德林、儿童、青少年、临床研究等。同时, 手工追索纳入研究的参考

文献。

**1.3 资料提取** 由两位研究者分别按纳入与排除标准, 独立进行文献筛选并交叉核对, 提取下列信息: ①样本的入选标准和样本量; ②抽样和分组的方法和过程; ③研究对象的基本资料; ④结局指标中相关数据等。意见不一致时, 讨论协商或求助同行专家判断。

**1.4 文献质量评价** 采用 Cochrane 手册 5.0 版随机对照试验的偏倚风险评估工具<sup>[7]</sup>, 由两位研究者独立评价纳入文献质量, 然后交叉核对, 如有分歧, 由第三位研究者协助解决。评价内容包括: ①是否采用正确的随机分组方法; ②是否采用分配隐藏; ③是否采用盲法; ④对结局指标的评估是否采用盲法; ⑤是否完整报告了结果数据(是否描述失访、退出人数, 是否进行了意向性分析); ⑥是否存在选择性报告结果; ⑦其他偏倚。以上各条目按“是”(低偏倚风险)得 1 分、“不清楚”及“否”(高偏倚风险)不得分进行评分。评价结果 1~3 分判断为低质量, 评为 C 级, 发生相应偏倚并对结果产生影响的可能性较高; 4~5 判断为质量中等, 评为 B 级, 发生偏倚并对结果产生影响的可能性为中等; 6~7 分为高质量, 评为 A 级, 发生偏倚并对结果产生影响的可能性最小。由两位研究者独立进行方法学质量评价, 如有分歧, 讨论协商或求助同行专家判断, 达成一致。

**1.5 统计分析** 采用 RevMan 5.2 软件进行统计分析。本研究评价疗效为计数资料, 采用比值比(odds ratio, OR)及其 95% CI 作为效应量。假设检验采用 Z 检验, 用 Z 值和 P 值表示, 当  $P < 0.05$  时表示两组差异有统计学意义, 区间估计和假设检验结果均采用森林图呈现。各纳入研究结果间的异质性分析采用  $\chi^2$  检验。若纳入研究结果间具有同质性, 采用固定效应模型进行分析; 若各纳入研究结果间存在异质性时, 分析其异质性来源, 对可能导致异质性的因素进行亚组分析, 并采用随机效应模型进行分析。若各组间异质性过大或无法找寻数据来源时, 则采用描述性分析。

## 2 结果

**2.1 纳入研究特征和方法学评价** 初检出有关文献 196 篇。经阅读文题和摘要, 初筛出 9 篇文献。逐篇仔细阅读全文进一步筛选, 排除空白研究、非临床试验、不同干预方式、数据不完整的文献。最终纳入 7 项研究进行荟萃分析<sup>[8-14]</sup>, 共 721 例患儿。包括英文文献 4 篇<sup>[8,9,12,14]</sup>, 中文文献 3 篇<sup>[10,11,13]</sup>。纳入研究的英文文献发表于 1999—2012 年, 中文文献

发表于2009—2013年。在纳入的7项研究<sup>[8-14]</sup>中均对患儿进行了基线情况报道,研究资料具有可比性。

使用了偏倚风险评估工具<sup>[7]</sup>对纳入研究的方法学质量进行评价,其中2项研究<sup>[8,12]</sup>得分6分,评为

A级;4项研究<sup>[9-11,13]</sup>得分4~5分,评为B级;1项研究<sup>[14]</sup>得分3~4分,评为C级。所有7个研究<sup>[8-14]</sup>均报道了随访时间、失访和退出。纳入研究的基本情况见表1。

## 2.2 荟萃分析结果

表1 纳入研究的基本情况

| 第一作者及发表年份                   | 组别               | 年龄(岁)   | 例数  | 用药剂量<br>[mg/(kg·d)] | 结局指标               |            | 随访时间   | 研究质量评分 |
|-----------------------------|------------------|---------|-----|---------------------|--------------------|------------|--------|--------|
|                             |                  |         |     |                     | 有效率(%)             | 不良反应发生率(%) |        |        |
| Frank 1999 <sup>[8]</sup>   | 试验组              | 3~15    | 14  | 2~15                | 62.0               | 37.8       | 25周    | 6      |
|                             | 对照组 <sub>1</sub> |         | 14  | 安慰剂                 | 21.0               | -          |        |        |
| Coppola 2004 <sup>[9]</sup> | 试验组              | 4~12    | 19  | 2~12                | 52.6               | 31.6       | 12个月   | 5      |
|                             | 对照组 <sub>2</sub> | 3~13    | 19  | 20~30               | 68.4               | 10.5       |        |        |
| 黄铁栓 2009 <sup>[10]</sup>    | 试验组              | 6~10    | 22  | 2~5                 | 85.7               | 31.8       | 6个月    | 5      |
|                             | 对照组 <sub>2</sub> |         | 23  | 20~30               | 68.0               | 30.4       |        |        |
| 张言春 2012 <sup>[11]</sup>    | 试验组              | 5.7±0.3 | 17  | 2~5                 | 47.1               | 23.5       | 6~12个月 | 4      |
|                             | 对照组 <sub>2</sub> |         | 18  | 20~30               | 66.7               | 33.3       |        |        |
| Glauer 2012 <sup>[12]</sup> | 试验组              | 2~13    | 146 | 0.3~12              | 21.2               | 71.8       | 12个月   | 6      |
|                             | 对照组 <sub>2</sub> |         | 146 | 10~60               | 43.8               | -          |        |        |
|                             | 对照组 <sub>3</sub> |         | 154 | 10~60               | 45.5               | 85.2       |        |        |
| 范磊 2013 <sup>[13]</sup>     | 试验组              | 4个月~15  | 60  | 12                  | 13.3               | 28.3       | 16周    | 5      |
|                             | 对照组 <sub>3</sub> |         | 60  | 60                  | 28.3               | 18.3       |        |        |
| Buoni 1999 <sup>[14]</sup>  | 试验组              | 7.2±3.5 | 7   | 6.9±2.7             | 2±0.8 <sup>①</sup> | 14.3       | 2~4年   | 3      |
|                             | 对照组 <sub>4</sub> |         | 8   | 2.9±1.0             | 3±1.4 <sup>①</sup> | 12.5       |        |        |

注:试验组;LTG单药;对照组<sub>1</sub>:安慰剂;对照组<sub>2</sub>:VPA单药;对照组<sub>3</sub>:ESM单药;对照组<sub>4</sub>:VPA+LTG合用;①癫痫控制时间(月)

### 2.2.1 LTG与安慰剂的临床疗效比较

Frank等的研究<sup>[8]</sup>报道了LTG与安慰剂进行临床疗效比较情况。由于缺乏安慰剂做对照的同类研究,故进行描述性分析。结果提示,LTG组疗效显著优于安慰剂组。

### 2.2.2 LTG与VPA的临床疗效比较

4项研究<sup>[9-12]</sup>进行了LTG单药和VPA单药疗效比较。1项研究<sup>[14]</sup>进行了LTG单药和VPA添加LTG的疗

效比较。以临床完全控制率为评价指标,对LTG单药和VPA单药进行疗效比较。荟萃分析提示,4项研究<sup>[9-12]</sup>结果间无异质性( $I^2=0\%$ ,  $P=0.94$ ),采用固定效应模型进行分析。结果显示,LTG组和VPA组在癫痫发作控制率方面,两组差异有统计学意义 [ $OR=0.38$ ,  $95\% CI(0.25, 0.58)$ ,  $P<0.0001$ ]。结果见图1。

### 2.2.3 LTG与ESM的临床疗效比较

对纳入的

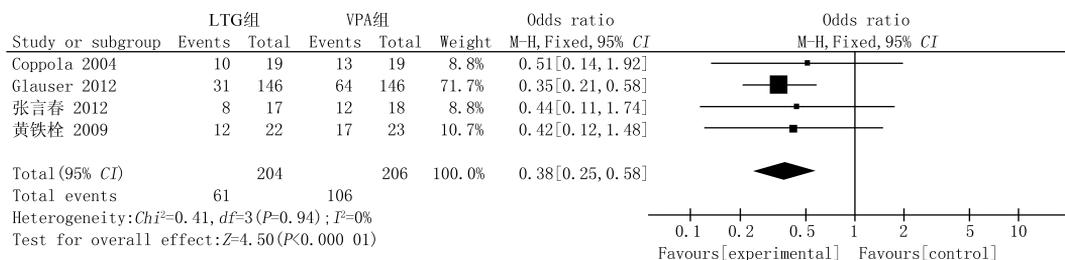


图1 LTG组与VPA组疗效比较的荟萃分析

2项研究<sup>[12,13]</sup>进行了LTG单药和ESM单药的疗效比较,以临床完全控制率为疗效评价指标进行荟萃分析。研究结果间无异质性( $I^2=0\%$ ,  $P=0.73$ ),采用固定效应模型进行分析。荟萃分析结果显示,

在癫痫发作控制率方面,LTG组和ESM组差异有统计学意义 [ $OR=0.34$ ,  $95\% CI(0.22, 0.53)$ ,  $P<0.0001$ ],提示ESM组疗效优于LTG组。结果见图2。

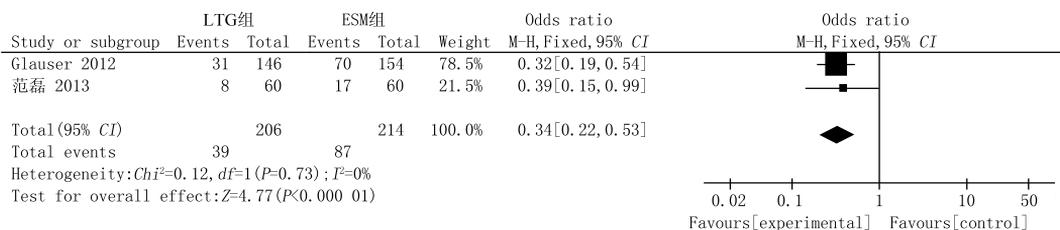


图2 LTG组与ESM组疗效比较的荟萃分析

**2.2.4 LTG单药与VPA添加LTG的临床疗效比较** Buoni等<sup>[14]</sup>的研究报道了对VPA和ESM耐药的失神性癫痫患儿,使用了LTG单药或VPA+LTG的治疗情况。由于缺乏联合用药治疗失神性癫痫的同类研究,故将Buoni等的研究进行描述性分析,结果提示,对于耐药的失神性癫痫,VPA+LTG疗效显著,但LTG单药治疗,也是一种较好的选择。

**2.2.5 药物不良反应** 纳入的6项研究<sup>[9-14]</sup>报道了不良反应发生情况。5项研究<sup>[9-13]</sup>报道了LTG组和对照组不良反应发生的总体数据,以药物不良反应总体发生率为评价指标进行荟萃分析。按对照组为VPA和ESM分别设立亚组,研究结果间总体存在统计学异质性( $I^2=76\%, P=0.002$ ),采用随机效应模型进行分析。结果显示,在不良反应总体发生率方面,LTG组和VPA组比较,两组差异无统计学意义 $[OR=1.24, 95\% CI(0.47, 3.24), P=0.67]$ ;LTG组和ESM组比较,两组差异无统计学意义 $[OR=1.17, 95\% CI(0.14, 9.52), P=0.88]$ 。合并荟萃分析结果提示,LTG组和VPA组或ESM组比较,不良反应发生率无统计学差异 $[OR=1.21, 95\% CI(0.44, 3.36), P=0.71]$ 。

Glaser等<sup>[12]</sup>的研究报道了LTG、VPA和

ESM的不良反应各系统具体发生情况,如全身不良反应(发热、头痛和感染等);胃肠道相关不良反应(胃部不适、恶心呕吐、食欲增加或减少、体重增加和腹泻等);神经-行为-精神不良反应(头痛、注意力障碍、敌对、专注减弱、个性变化、睡眠问题、抑郁、迟缓、记忆问题、眩晕及淡漠等)。以用药12个月时各系统不良反应率为评价指标,进行荟萃分析。其中,纳入的第一组数据为全身不良反应累计发生例数,第二组数据为胃肠道相关不良反应累计发生例数,第三组数据为神经-行为-精神不良反应累计发生例数。按对照组为VPA和ESM分别设立亚组,研究结果间总体存在统计学异质性( $I^2=87\%, P<0.00001$ ),采用随机效应模型进行分析。结果显示,在各系统不良反应发生率方面,LTG组和VPA组比较,两组差异有统计学意义 $[OR=0.39, 95\% CI(0.20, 0.77), P=0.006]$ ;LTG组和ESM组比较,两组差异无统计学意义 $[OR=0.73, 95\% CI(0.30, 1.79), P=0.49]$ 。合并荟萃分析结果提示,LTG组和VPA组、ESM组比较,各系统不良反应发生率总体有统计学差异 $[OR=0.53, 95\% CI(0.29, 0.98), P=0.04]$ ,提示在各系统不良反应累计发生例数方面,LTG组低于VPA组和ESM组。

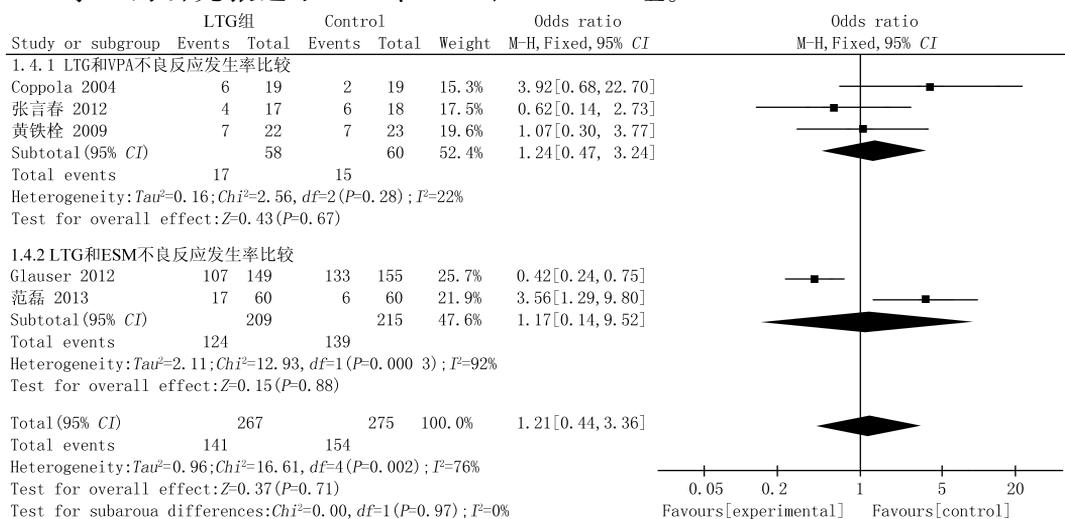


图3 LTG组与VPA组、ESM组药物不良反应总体发生率比较的荟萃分析

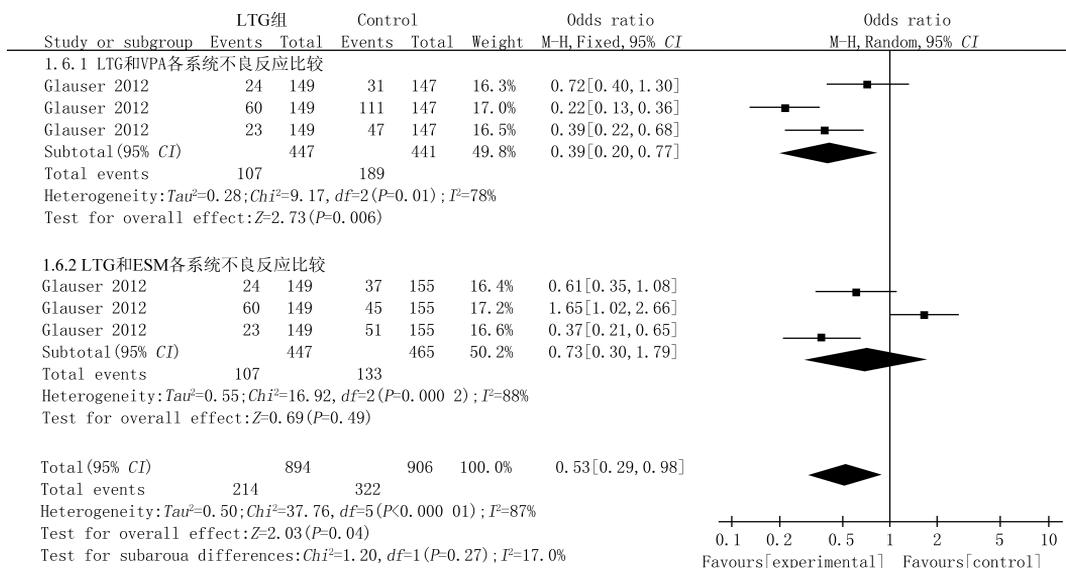


图4 LTG组与VPA组、ESM组药物不良反应各系统发生率比较的荟萃分析

### 3 讨论

**3.1 LTG治疗失神性癫痫的疗效** 失神性癫痫为儿童期癫痫常见的类型,通常失神发作比较频繁,临床治疗首先要考虑疗效和起效时间<sup>[3]</sup>。由于患者需要长期服药,观察其耐受性和安全性也非常重要。一般来说,对于无明显禁忌证的患者或过敏体质患者,丙戊酸具有起效快、疗效好的优点,应作为首选用药。本研究提示,LTG组在失神性癫痫发作控制率方面的疗效弱于VPA组和ESM组。但如果单药治疗效果不理想时,联合应用可以提高疗效<sup>[14]</sup>。值得注意的是,LTG治疗过程中,加量用药需要维持较长时间,在患者无不良反应时,应在达到有效剂量时再评价疗效<sup>[9]</sup>。另外,癫痫的疗效可以从发作频率、脑电图和过度换气脑电图等几方面来评价<sup>[1]</sup>。但本系统评价所纳入的研究中,多以发作频率作为临床疗效指标,与脑电图相关的报道较少。提示在今后的研究中,应以临床疗效结合实验室检测指标进行评价,为临床治疗提供全面的证据。

**3.2 LTG的药物安全性** LTG的常见副作用主要表现在皮疹以及胃肠道反应等方面,不良反应相对比较温和,后果相对轻微<sup>[3]</sup>。同类药物VPA作为最常用的治疗失神性癫痫的药物,个别患者长期服用会自觉反应迟钝、记忆力下降等认知功能下降和体重增加。有报道个别患儿可引起严重的肝功能损害,对青春女性可能会导致内分泌失调,如雄激素增多症、卵巢功能异常、多囊卵巢等<sup>[10]</sup>。本系统评价结果提示,LTG组和VPA组或ESM组比较,常见不良反应总体发生率无统计学差异。但对于各系统

不良反应发生率统计结果,提示LTG低于VPA,且和ESM无显著性差异。因此对于肝功能异常、肥胖或者丙戊酸疗效差或不能耐受的患者,LTG是一种较为理想的替代药物。另外,对于长期用药的癫痫患儿来说,药物对认知功能的影响是应该关注的重点,本研究所纳入文献对此没有涉及。另有多项临床试验报道<sup>[15,16]</sup>,LTG长期用药对认知无影响,同时能长期改善患儿的认知功能和学习能力,提高生活质量。

**3.3 本研究的局限性** 儿童患者临床试验的开展受到诸多局限。本系统评价合计纳入7篇研究报告,观察721例患儿,评价为高质量的A级纳入研究有2项,中等质量B级有3项,低质量C级的有2项。个别项目研究设计存在一些问题。符合纳入标准的同类研究相对较少,各研究存在一定的临床异质性。提示儿童临床试验应开展设计严格的大样本随机对照试验,注意采用正确的随机方法、分配隐藏方案及盲法,以减少偏倚,为临床治疗提供高质量证据。

综上所述,LTG用于治疗CAE和JAE时,癫痫完全控制率低于VPA和ESM。LTG不良反应发生率和VPA、ESM无显著性差异。对于使用VPA或ESM受限的患者来说,LTG是一种较好的选择。但由于所纳入研究样本量有限,上述结论尚需要开展设计完善的大样本随机对照试验进一步证实。

### 【参考文献】

[1] Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes [J]. Epilepsia, 1989,

- 30(4):389-399.
- [2] 周 东, 吴欣桐, 刘 凌, 等. “国际抗癫痫联盟关于单药治疗癫痫发作及癫痫综合症治疗指南”简介[J]. 中华神经科杂志, 2007, 40(3):207-209.
- [3] Holmes GL, Frank LM, Sheth RD, *et al.* Lamotrigine monotherapy for newly diagnosed typical absence seizures in children[J]. *Epilepsy Res*, 2008, 82(2-3):124-132.
- [4] Posner EB, Mohamed KK, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents (Review)[J]. *Cochrane Library*, 2005, 4: CD003032.
- [5] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, *et al.* Updated IL-AE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(3):551-563.
- [6] Vanessa Delgado Nunes, Laura Sawyer, Julie Neilson, *et al.* Guidelines: diagnosis and management of the epilepsies in adults and children; summary of updated NICE guidance[J]. *BMJ*, 2012, 344(7842):e281.
- [7] Higgins JPT, Grenn S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*[M]. London: The Cochrane Collaboration, 2011.
- [8] Frank LM, Enlow T, Gregory L, *et al.* Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children[J]. *Epilepsia*, 1999, 40(7):973-979.
- [9] Coppola G, Auricchio G, Federico R, *et al.* Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures an open-label, randomized, parallel-group study[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(9):1049-1053.
- [10] 黄铁栓, 朱金兰, 李 冰, 等. 丙戊酸和拉莫三嗪治疗儿童失神癫痫的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(8):653-655.
- [11] 张言春. 拉莫三嗪治疗儿童失神癫痫的疗效研究[J]. 中国社区医师, 2012, 27(14):101.
- [12] Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, *et al.* Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy initial monotherapy outcomes at 12 months[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(1):141-155.
- [13] 范 磊, 陈海燕. 乙琥胺与拉莫三嗪治疗儿童失神性癫痫的疗效比较[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(13):161-162.
- [14] Buoni S, Grosso S, Fois A. Lamotrigine in typical absence epilepsy[J]. *Brain Devel*, 1999, 21(5):303-306.
- [15] Pressler RM, Binnie CD, Coleshill SG, *et al.* Effect of lamotrigine on cognition in children with epilepsy[J]. *Neurology*, 2006, 66(10):1495-1499.
- [16] 杨米凤, 肖 农. 拉莫三嗪单药治疗 2~12 岁儿童癫痫及其对认知功能影响的研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2014, 20(7):57-60.

[收稿日期] 2014-11-17 [修回日期] 2015-01-04

[本文编辑] 陈 静

(上接第 260 页)

## 【参考文献】

- [1] Trouilloud I, Dubreuil O, Boussaha T, *et al.* Medical treatment pancreatic cancer; new hopes after 10 years of gemcitabine[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2011, 35(5):364-374.
- [2] Shevchenko I, Karakhanova S, Soltek S, *et al.* Low-dose gemcitabine depletes regulatory T cells and improves survival in the orthotopic Panc02 model of pancreatic cancer[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(1):98-107.
- [3] Burris HA, Moore MJ, Andersen J, *et al.* Improvement in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer; a randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(6):2403-2413.
- [4] Hiraoka N, Onozato K, Kosuge T, *et al.* Prevalence of FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells increases during the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma and its premalignant lesions[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12:5423-5434.
- [5] Ikemoto T, Yamaguchi T, Morine Y, *et al.* Clinical roles of increased populations of Foxp3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T cells in peripheral blood from advanced pancreatic cancer patients[J]. *Pancreas*, 2006, 33:386-390.
- [6] Shindo Y, Hazama S, Maeda Y, *et al.* Adoptive immunotherapy with MUC1-mRNA transfected dendritic cells and cytotoxic lymphocytes plus gemcitabine for unresectable pancreatic cancer[J]. *J Translat Med*, 2014, 12:175.
- [7] Gabitass RF, Anells NE, Stocken DD, *et al.* Elevated myeloid-derived suppressor cells in pancreatic, esophageal and gastric cancer are an independent prognostic factor and are associated with significant elevation of the Th2 cytokine interleukin-13[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60:1419-1430.
- [8] Ghansah T, Vohra N, Kinney K, *et al.* Dendritic cell immunotherapy combined with gemcitabine chemotherapy enhances survival in a murine model of pancreatic carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62:1083-1091.
- [9] 高 强, 邱双健, 樊 嘉. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞在肿瘤免疫逃逸中的作用研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2007, 17(8):657-662.
- [10] 卢晓婷, 刘俊田. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> 调节性 T 细胞在肿瘤免疫及化疗方面的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(11):656-660.
- [11] Homma Y, Tangiguchi K, Nakazawa M, *et al.* Changes in the immune cell population and cell proliferation in peripheral blood after gemcitabine-based chemotherapy for pancreatic cancer[J]. *Clini Translat Oncol*, 2014, 16:330-335.
- [12] Bunt SK, Mohr AM, Bailey JM, *et al.* Rosiglitazone and gemcitabine in combination reduces immune suppression and modulates T populations in pancreatic cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62:225-236.

[收稿日期] 2015-01-11 [修回日期] 2015-04-17

[本文编辑] 顾文华