

论 著

DOI:10.19538/j.ek2018080616

左卡尼汀用于使用丙戊酸的癫痫儿童有效性和安全性的系统评价

黄宗瑶^{a,b}, 罗蓉^{b,c}, 张川^{a,b}, 蒋璐灿^{a,b}, 黄亮^{a,b}, 张伶俐^{a,b}

【摘要】 目的 评价左卡尼汀用于使用丙戊酸的癫痫儿童的有效性及安全性。方法 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、CBM、CNKI、Wanfang Data 和 VIP, 查找使用丙戊酸(valproic acid, VPA)的癫痫儿童使用左卡尼汀有效性和安全性的原始研究, 检索时限均从建库至2017年3月。两位研究者独立筛选文献、资料提取及质量评价后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入队列研究 1 项、前-后对照研究 4 项、病例报告 6 项, 共 206 例患者。纳入研究质量均为偏倚高风险。Meta 分析结果显示: (1) 左卡尼汀用于 VPA 过量中毒的癫痫患儿可降低体内丙氨酸转氨酶(ALT)浓度 [MD = -63.97, 95%CI(-64.98, -62.96), P < 0.00001] 和天冬氨酸转氨酶(AST)浓度 [MD = -55.14, 95%CI(-56.52, -53.76), P < 0.00001]; (2) 左卡尼汀用于有 VPA 肝毒性高危因素的癫痫患儿, 可降低体内 ALT 浓度 [MD = -12.53, 95%CI(-15.32, -9.75), P < 0.00001] 和 AST 浓度 [MD = -19.45, 95%CI(-36.50, -2.40), P = 0.03]。结论 现有证据表明, 左卡尼汀用于使用丙戊酸的癫痫儿童可改善 ALT、AST 等肝功能指标, 可提高体内左卡尼汀浓度、降低血氨浓度和提高患者生存质量。但受纳入研究数量和质量限制, 上述结论尚需更多高质量研究证实。

【关键词】 左卡尼汀; 卡尼汀; 丙戊酸; 癫痫儿童; 系统评价
中图分类号: R72 文献标志码: A

Efficacy and safety of carnitine for epileptic children using valproic acid: An evidence-based evaluation HUANG

Zong-yao*, LUO Rong, ZHANG Chuan, et al. *Department of Pharmacy, Evidence-based Pharmacy Center, Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Ministry of Education), West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: ZHANG Ling-li, E-mail: zhanglingli@scu.edu.cn

Abstract Objective To systematically review the effectiveness and safety of carnitine for patients with epilepsy using valproic acid (VPA). **Methods** The clinical trials about carnitine for patients with epilepsy using VPA were searched in PubMed, Cochrane Library, Embase, CBM, CNKI, Wanfang Data and VIP from the date of their establishment to March 2017. Literature screening and methodological quality assessment were completed by two reviewers independently. Meta-analysis was conducted using RevMan 5.3 software. **Results** A total of ten trials involving 206 patients were finally enrolled. The results of meta-analysis indicated that: (1) the carnitine for epileptic children who were intoxicated with VPA could decrease concentration of ALT and AST [ALT: MD = -63.97, 95%CI(-64.98, -62.96), P < 0.00001; AST: MD = -55.14, 95%CI(-56.52, -53.76), P < 0.00001]. (2) Carnitine for epileptic children who had high risk factors of liver injury using VPA could decrease concentration of ALT and AST [ALT: MD = -12.53, 95%CI(-15.32, -9.75), P < 0.00001; AST: MD = -19.45, 95%CI(-36.50, -2.40), P = 0.03]. **Conclusion** Current evidence suggests that carnitine improves the liver function indicators with fewer adverse reactions and decreases concentration of ammonia, and improves the life quality of patients. However, due to the limited quantity and quality of the included studies, more multi-

作者单位: 四川大学华西第二医院 a 药学部 循证药学中心; b 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室; c 儿科教研室, 四川 成都 610041

通讯作者: 张伶俐, 电子信箱: zhanglingli@scu.edu.cn

center high quality RCTs with large sample size are needed to verify the above conclusion.

Keywords L-carnitine; carnitine; valproic acid; epileptic children; systematic review

癫痫是神经系统最常见疾病之一,患病率仅次于脑卒中,为5%~10%;发病率儿童是成人的4倍,且12岁前起病超过50%^[1];据世界卫生组织(WHO)统计结果显示,癫痫的疾病负担占全部疾病的0.6%,对卫生保健需求、过早死亡及丧失工作生产力方面具有重大影响。

药物是治疗癫痫的主要手段,其中丙戊酸(valproic acid, VPA)是强直发作、阵挛发作、肌阵挛发作和失张力发作等近10种癫痫发作的首选药物^[2],但对中枢神经系统和肝胆系统等不良反应,成为其在临床治疗的难点^[3]。VPA相关肝毒性发生率高达44%,主要表现为转氨酶升高、血氨浓度升高^[4-5],若合并先天性代谢性疾病的严重癫痫患者联合用药发展为肝衰竭的发生率高达2%^[6]。研究发现VPA引起的肝毒性可能与体内左卡尼汀缺乏有关,补充左卡尼汀可能保护肝脏^[7-8],但目前左卡尼汀用于使用VPA癫痫患儿的证据有限。虽然美国儿科神经病学专家小组1996年发表共识,提出左卡尼汀可降低VPA过量引起的肝脏毒性发生风险,还可用于治疗由于左卡尼汀缺乏引起的代谢障碍^[9]。但该共识年代久远且无更新,指导临床用药价值有限。2010年,Perrott等^[10]研究表明,急性VPA过量中毒的患者使用左卡尼汀有效,但该研究并未涉及长期使用VPA补充左卡尼汀治疗的癫痫儿童。本研究通过系统评价左卡尼汀用于使用VPA癫痫儿童的有效性及其安全性,以期为左卡尼汀的临床应用提供证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究对象 使用VPA的癫痫儿童,年龄在0~18岁,性别、种族不限,分为两个亚组:(1)VPA使用过量,有急性中毒症状;(2)有VPA引起肝毒性高危因素。

1.1.2 干预措施 应用左卡尼汀,剂量、疗程和给药途径不限。

1.1.3 研究类型 随机对照试验、队列研究、前-后对照研究、病例对照研究和病例报告。

1.1.4 结局指标 (1)有效性指标:终点指标:治疗结局(好转、恶化、死亡)。中间指标:①转氨酶;②血氨浓度;③血浆左卡尼汀浓度:总左卡尼汀含量、游离左卡尼汀含量、酰化左卡尼汀与游离左卡尼汀比值。(2)安全性指标:①不良反应发生类型;

②不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 (1)重复发表的文献;(2)非中英文文献;(3)无法获取全文;(4)结局指标不完整。

1.2 文献检索策略

1.2.1 数据库 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)和维普中文科技期刊数据库(VIP),检索时限均从建库至2017年3月。

1.2.2 检索策略 检索采取主题词与自由词相结合的方式,此外还手工检索相关会议论文等,并追溯纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。

1.2.3 检索词 英文检索词:carnitine、L-carnitine、levocarnitine、vitamin BT、bicarnesine、epilepsy、seizure等;中文检索词:癫痫、左卡尼汀、乙酰左卡尼汀、维生素BT、肉碱、肉毒碱、软酯酰肉毒碱等。

1.2.4 原文获取途径 (1)检索电子期刊全文数据库;(2)与作者联系。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

1.3.1 纳入和排除文献方法 由两位研究者独立进行文献筛选和资料提取,并交叉核对,如遇分歧,则讨论解决或交由第3位研究者判断,缺乏的资料尽量与原作者联系予以补充。文献筛选时首先阅读文题,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读摘要和全文,以确定最终是否纳入。

1.3.2 资料提取 资料提取表格内容主要包括:(1)纳入研究的基本信息,包括研究题目、第一作者、来源期刊及时间等;(2)研究设计类型及偏倚风险评价的关键要素;(3)研究对象的基本特征,包括纳入例数、年龄等;(4)干预措施的具体细节;(5)所关注的结局指标及相关结果测量数据。

1.3.3 质量评价 对于队列研究采用Newcastle-OttawaScale(NOS)文献质量评价量表评价研究质量;对于前-后对照研究采用EPCO前-后对照研究偏倚风险评估建议评价研究质量;对于病例报告采用JBI-MASARI叙述性/病例系列研究质量评价清单进行质量评价。每项评价条目为1分,根据最终评价条目总得分情况,≥7分评为偏倚风险低;5~6分评为偏倚风险中等;≤4分评为偏倚风险高。

1.4 统计学方法 统计分析采用RevMan 5.3软件。计量资料采用均数差(MD)及其95%可信区间

(95%CI)表示,计数资料采用相对危险度(OR)及其95%CI表示,采用 I^2 检验判断各研究结果间的异质性,当纳入各研究结果间有统计学和临床同质性时,采用固定效应模型进行Meta分析。否则,先分析异质性来源,若存在统计学异质性而无临床异质性时,采用随机效应模型进行Meta分析;若存在临床异质性,进行亚组分析,仍不能解决时,采用描述性分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本情况 初检及补充检索共获相关文献1503篇,其中英文文献1372篇,中文文献131篇。阅读文题和摘要后,阅读全文59篇。最终纳入病例报告6项^[11-16]、队列研究1项^[17]、前-后对照研究4项^[17-20]。其中病例报告共纳入患儿8例:患儿年龄范围为10个月至16岁,患儿给予左卡尼汀剂量为100 mg/(kg·d)或2 g/d,其中给药途径分为静脉给药^[12-13,16]、鼻胃管给药^[15]、2例给药途径未报道^[11-12];队列研究共纳入患儿111例:患儿年龄

范围为9~24个月,左卡尼汀剂量为100 mg/kg或2 g/d,给药途径为口服,疗程为6个月;前-后对照研究共纳入患儿87例:左卡尼汀剂量范围为500~600 mg/(kg·d),其中给药途径分别为静脉给药^[17]、口服给药^[18]、两项研究未报道给药途径^[19-20];疗程为3 d至3个月。文献筛选流程及结果见图1,纳入研究基本资料见表1、2。

2.2 文献质量 队列研究未描述控制可能性的混杂因素和未详细报告失访情况;前-后对照研究未描述分配序列和分配隐藏方案;6项病例报告未清晰描述纳入样本标准。纳入10篇临床研究质量评价结果均为偏倚高风险,质量评价详细结果见表3~5。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效性

2.3.1.1 治疗结局 (1)VPA使用过量的患儿:纳入1项前-后对照研究^[17]和3项病例报告^[11,15-16]($n=30$),仅病例报告说明了患者治疗结局,好转3例,余27例转氨酶恢复正常,体内VPA浓度下降,认为好转;(2)有VPA引起肝毒性高危因素的

表1 纳入病例报告基本资料

作者	患儿基本特征	疾病史及用药史	入院前VPA摄入量及最近摄入时间	入院时VPA浓度及最近摄入时间(mg/L)	左卡尼汀剂量和途径	治疗结局
Ishikura等 ^[11]	16个月,男,9.7 kg	不详	4 g(412 mg/kg)	1316(3 h)	最初100 mg/kg,然后250 mg,每8 h 1次,持续4 d,给药途径不详	第4天恢复意识,第8天出院且无后遗症
Xiong等 ^[12]	9岁3个月,女	无癫痫病及肝病家族史	38 mg/(kg·d),76 d	77.89	左卡尼汀静脉给药,100 mg/(kg·d),疗程1~2周	静脉应用左卡尼汀后1周病情稳定,1个月后肝功能恢复正常
Xiong等 ^[12]	10个月,男	无癫痫病及肝病家族史	35 mg/(kg·d),58 d	75.5	左卡尼汀静脉给药,100 mg/(kg·d),疗程1~2周	静脉应用左卡尼汀后1周病情稳定,1个月后肝功能恢复正常
Xiong等 ^[12]	21个月,男	无癫痫病及肝病家族史	42 mg/(kg·d),55 d	84.52	左卡尼汀静脉给药,100 mg/(kg·d),疗程1~2周	病情好转,肝功能有所恢复,但因病情仍重,发作频繁,家长在患儿入院后1周放弃治疗、自动出院。
Romero-Falcon等 ^[13]	16岁,男	入院前有16 d的冷漠、嗜睡和进行性黄疸的病史;过去8周接受VPA治疗(1500 mg/d),但入院前5 d停止用药	1500 mg/d,56 d	10000(5 d)	入院后第2天开始以2 g/d剂量进行静脉内给药治疗	患者病情逐渐改善,肝功能测试在2周内恢复正常
Murphy等 ^[14]	17个月,男,8.9 kg	15个月时因共济失调入院,16个月时,因舞蹈症入院	不详	不详	200 mg/次,4次/d,共计66d	出现肝衰竭6周后死亡
Murakami等 ^[15]	15个月,男,10 kg	其母亲使用VPA治疗癫痫	4(400)	1316(2 h)	鼻胃管连续3 d,100 mg/(kg·d)	第3天恢复意识,第8天出院且无后遗症
Chan等 ^[16]	14岁,女,50 kg	脑震荡后综合征病史,并在精神科进行随访,每天700 mg丙戊酸钠	20(400)	288(10 h)	24 h内3次静脉给药,每次3 g	给药后30 h,精神状态恢复正常,48 h后出院

表2 纳入队列研究、前-后对照研究基本资料

研究类型	作者	基本资料
队列研究	Khalaf等 ^[17]	试验组纳入54例癫痫患儿,给予VPA与左卡尼汀治疗6个月,左卡尼汀为口服给药100 mg/(kg·d),最高达2 g/d。对照组纳入57例癫痫患儿,给予VPA治疗6个月
前-后对照研究	Khalaf等 ^[17]	纳入27例服用VPA导致急性中毒的儿童为研究对象,静脉给予左卡尼汀600 mg/(kg·d)
	Kossak等 ^[18]	纳入12例患者为研究对象,年龄3~19岁,左卡尼汀口服给药50 mg/(kg·d),用药时间30 d
	Böhles等 ^[19]	纳入10例患者为研究对象,年龄平均9.5岁,给予左卡尼汀1 g/(m ² ·d),用药时间(79.6±30.1) d
	Hamed等 ^[20]	纳入38例无神经或营养问题使用VPA治疗至少1年的癫痫儿童为研究对象,给予左卡尼汀100 mg/(kg·d)治疗3个月。

表3 纳入队列研究的质量评价

作者	研究对象选择				组间可比性		结果测量			评价结果
	暴露组 代表性	非暴露组 代表性	暴露因素 确定	研究起始 无结局发生	考虑可比性	结局指标 评价	随访时间 足够	随访的 完整性		
Khalaf等 ^[17]	是	是	否	是	是	否	否	否	否	偏倚风险高

表4 纳入前-后对照研究的质量评价

作者	质量条目										评价结果
	分配序列	分配隐藏	结局数据可比性	基线相似	不完全结局处理	干预措施保护	防止沾染	结局报告完整	其他偏倚		
Khalaf等 ^[17]	未应用	不详	不详	是	不详	不详	不详	是	不详	不详	偏倚风险高
Böhles等 ^[19]	未应用	不详	是	是	不详	不详	不详	是	不详	不详	偏倚风险高
Kossak等 ^[18]	未应用	不详	是	是	不详	不详	不详	是	不详	不详	偏倚风险高
Hamed等 ^[20]	未应用	不详	是	是	不详	不详	不详	是	不详	不详	偏倚风险高

表5 纳入病例报告研究的质量评价

作者	质量条目										评价结果
	随机性	纳入标准	混杂控制	结局测量客观	对照组特征	随访时间足够	退出病例分析	结局测量可靠	统计分析		
Ishikura等 ^[11]	不详	不详	无	是	不详	是	未应用	是	无	不详	偏倚风险高
Xiong等 ^[12]	不详	不详	无	是	是	是	未应用	是	无	不详	偏倚风险高
Romero-Falcon等 ^[13]	不详	不详	无	是	不详	是	未应用	是	无	不详	偏倚风险高
Murphy等 ^[14]	不详	不详	无	是	不详	是	未应用	是	无	不详	偏倚风险高
Murakami等 ^[15]	不详	不详	无	是	不详	是	未应用	是	无	不详	偏倚风险高
Chan等 ^[16]	不详	不详	无	是	不详	是	未应用	是	无	不详	偏倚风险高

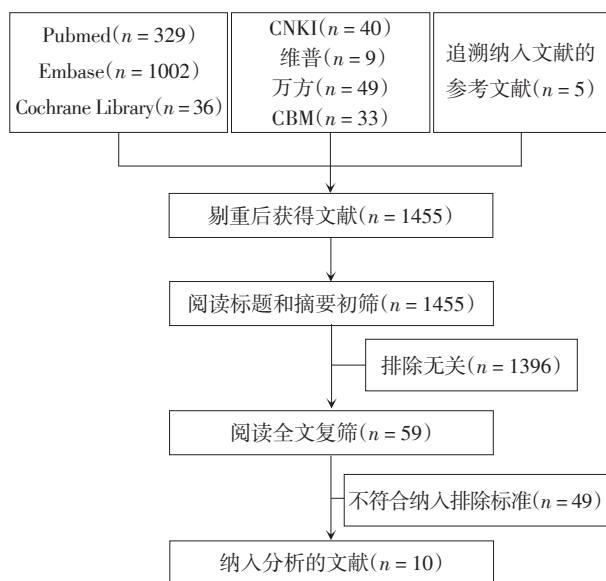


图1 文献筛选流程及结果

患儿:纳入1项队列研究^[17]、3项前-后对照研究^[18-20]和3项病例报告^[12-14](n = 176),仅5例说明了患者治疗结局(其中好转3例,死亡1例,放弃治疗1例),余171例转氨酶均恢复正常,认为好转。

2.3.1.2 肝脏功能指标 (1)VPA使用过量的患儿:纳入1项前-后对照研究^[17](n = 27),随机效应模型Meta分析结果显示:左卡尼汀暴露组ALT含量显著低于非暴露组,其差异有统计学意义[MD = -63.97, 95%CI(-64.98, -62.96), P < 0.00001];左卡尼汀暴露组AST含量显著低于非暴露组,差异有统计学意义[MD = -55.14, 95%CI(-56.52, -53.76), P < 0.00001]。(2)有VPA引起肝毒性高危因素的患儿:纳入1项队列研究^[17]和1项前-后对照研究^[20](n = 149),随机效应模型Meta分析结果显示:左卡尼汀暴露组ALT含量显著低于非暴露组,

其差异有统计学意义[MD = -12.53, 95%CI(-15.32, -9.75), P < 0.00001];左卡尼汀暴露组AST含量低于非暴露组,其差异有统计学意义[MD = -19.45, 95%CI(-36.50, -2.40), P = 0.03](图2)。

2.3.1.3 血氨浓度 (1)VPA使用过量的患儿:纳入研究均无报道该指标;(2)有VPA引起肝毒性高危因素的患儿:纳入2项前-后对照研究^[19-20](n = 48),固定效应模型Meta分析结果显示:左卡尼汀暴露组血氨浓度显著低于非暴露组,其差异有统计学意义[MD = -31.20, 95%CI(-32.82, -29.58), P < 0.00001](图3)。

2.3.1.4 体内左卡尼汀浓度 (1)VPA使用过量的患儿:纳入研究均无报道该指标;(2)有VPA引起肝毒性高危因素的患儿:纳入3项前-后对照研究^[18-20](n = 60),固定效应模型Meta分析结果显示:左卡尼汀暴露组血浆内总左卡尼汀浓度显著

高于非暴露组,差异有统计学意义[MD = 15.36, 95%CI(13.83, 16.90), P < 0.00001];左卡尼汀暴露组血浆游离左卡尼汀浓度显著高于非暴露组,其差异有统计学意义[MD = 20.19, 95%CI(17.92, 22.47), P < 0.00001];左卡尼汀暴露组血浆内酰化左卡尼汀与游离左卡尼汀含量比值显著低于非暴露组,差异有统计学意义[MD = -0.33, 95%CI(-0.46, -0.21), P < 0.00001](图4、5)。

2.3.2 安全性 不良反应发生类型及不良反应发生率指标在纳入研究中均无报道。

3 讨论

VPA通过消耗体内左卡尼汀抑制脂肪酸在线粒体内的β-氧化等途径导致体内有毒代谢物积聚、发生肝损伤。补充左卡尼汀可改善线粒体对脂肪酸的氧化和供能,减少肝脏细胞脂肪变性,从

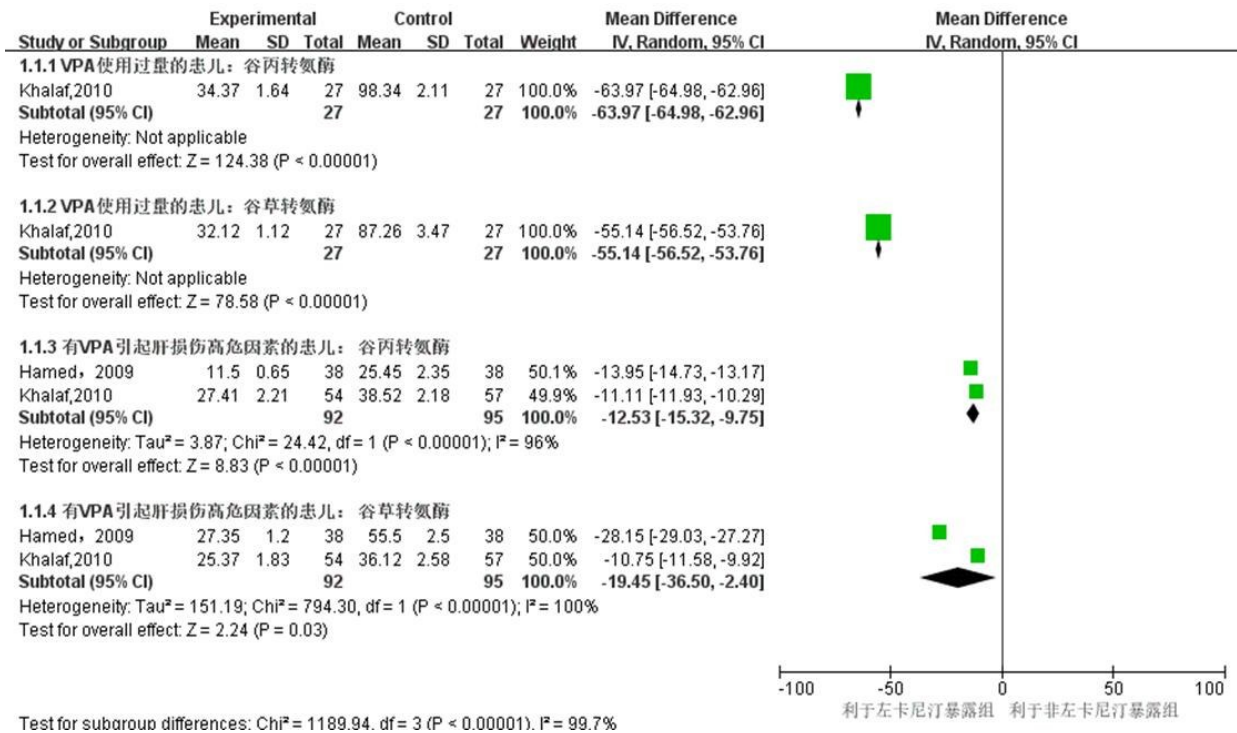


图2 左卡尼汀暴露组与非暴露组肝功能指标比较的Meta分析

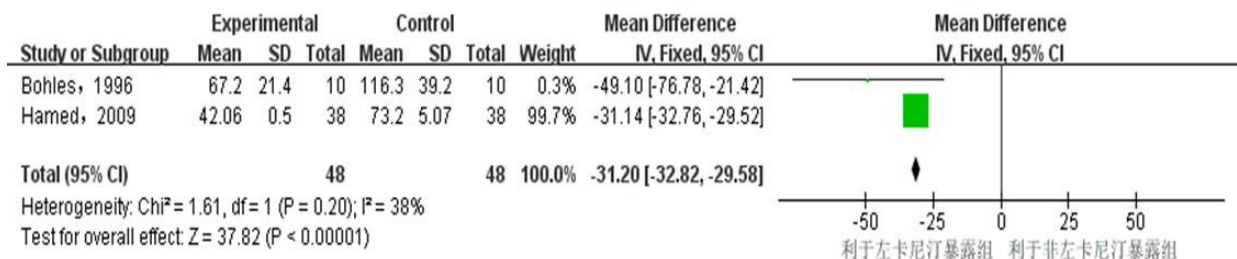


图3 有VPA引起肝毒性高危因素的患儿左卡尼汀暴露组与非暴露组血氨浓度比较的Meta分析

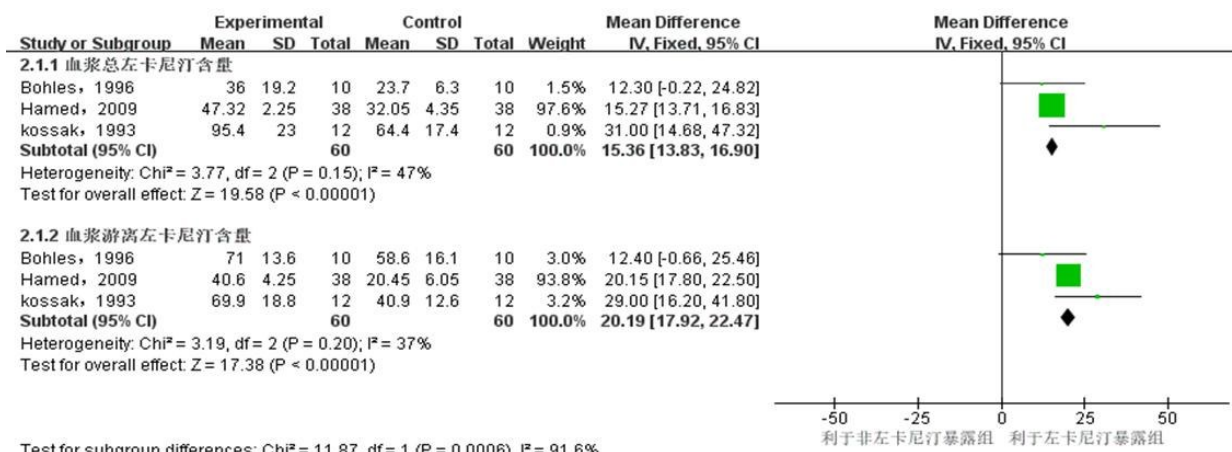


图4 有VPA引起肝毒性高危因素的患儿左卡尼汀暴露组与非暴露组血浆总左卡尼汀以及血浆游离左卡尼汀含量比较的Meta分析

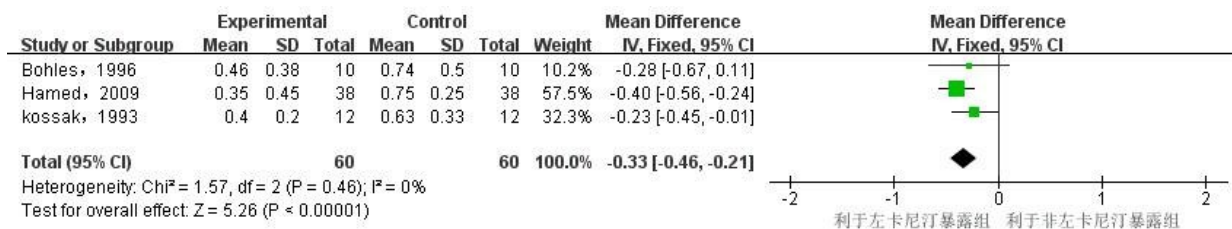


图5 有VPA引起肝毒性高危因素的患儿左卡尼汀暴露组与非暴露组血浆酰化左卡尼汀与游离左卡尼汀含量比值比较的Meta分析

而改善肝功能^[21]。本研究结果显示左卡尼汀用于VPA过量中毒的癫痫患儿可改善ALT和AST等肝功能指标,未见不良反应报告,纳入研究患儿治疗结局好转出院;左卡尼汀用于有VPA肝毒性高危因素的癫痫患儿可提高体内左卡尼汀浓度,降低血氨浓度,可改善ALT和AST等肝功能指标,未见不良反应报告。

Raskind等^[22]系统总结了1966-1998年间癫痫患儿在丙戊酸治疗期间通过左卡尼汀补充治疗对肝脏功能保护作用的研究。研究结果表明左卡尼汀补充治疗可提高患儿体内左卡尼汀水平、降低血氨浓度。该研究结果与本研究结果一致。Bohan等^[23]对92例VPA治疗所致的严重肝毒性患者进行了回顾性研究发现,其中42例患者经过左卡尼汀治疗后存活率为48%,而未经左卡尼汀治疗的50例患者存活率仅为10%。Perrott等^[10]研究表明,急性VPA过量中毒的患者使用左卡尼汀后,平均在第2天意识水平恢复正常;平均在第6天顺利出院。上述两项研究结果与本研究结果基本一致,均表明补充左卡尼汀对于VPA所致严重肝毒性的治疗具有积极意义。

静脉注射和口服左卡尼汀均显示对于结局的改善具有积极意义。Chan等^[16]研究显示,VPA使用过量的患者接受静脉给予左卡尼汀2d后意识水平恢复正常,平均在第7天出院。Houghton等^[24]研究显示VPA使用过量的患者接受口服给予左卡尼汀3d后意识水平恢复正常,平均在第6天出院。上述两项结果同样与本研究结果基本一致。

本研究采用了系统评价的方法,检索目前可获得的最新证据,在科学性和时效性方面有一定的优势。同时本研究重点关注对象为儿童这一用药高风险人群,且本研究所关注的结局指标更为全面,在临床工作中更具有实践意义。现有证据表明左卡尼汀用于使用丙戊酸的癫痫儿童可改善ALT、AST等肝功能指标,提高体内左卡尼汀浓度,降低血氨浓度和提高患者生存质量,但受纳入研究数量和质量限制,上述结论尚需要更多高质量研究证实。

本研究的局限性:目前可获得的原始研究质量差、样本量小,且未关注患儿终点结局指标如预防严重肝毒性发生率、影响癫痫治疗结果等;另外,目前研究仅关注了左卡尼汀用于使用VPA的

癫痫患儿的有效性和安全性,未对具体剂量和剂型深入研究。建议今后研究从以下几方面进一步完善:(1)收集VPA过量中毒患儿的诊治病例,进一步提供左卡尼汀用于此类患者的证据;(2)开展高质量、大规模的真实世界研究,关注患者结局等终点结局指标和主要的实验室指标;(3)今后研究需关注不同剂型、剂量和给药途径,探索最佳治疗方法。

参考文献

- [1] Zhen H, Bo Q, Wu XT, et al. Economic burden of epilepsy in a developing country: a retrospective cost analysis in China [J]. *Epilepsia*, 2009, 50(10): 2192-2198.
- [2] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册 [M]. 2015 修订版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 59-66.
- [3] 王艺, 孙道开. 小儿抗癫痫药物的不良反应 [J]. 中国实用儿科杂志, 2000, 15(9): 570-574.
- [4] Pinkston R, Walker LA. Multiorgan system failure caused by valproic acid toxicity [J]. *Am J Emerg Med*, 1997, 15(5): 504-506.
- [5] Powell-Jackson PR, Tredger JM, Williams R. Hepatotoxicity to sodium valproate: A review [J]. *Gut*, 1984, 25(6): 673-681.
- [6] Mindikoglu AL, King D, Magder LS, et al. Valproic acid-associated acute liver failure in children: Case report and analysis of liver transplantation outcomes in the United States [J]. *J Pediatr*, 2011, 158(5): 802-807.
- [7] 李朝霞, 孙若鹏, 刘心洁, 等. 丙戊酸对癫痫患儿血浆肉毒碱浓度的影响 [J]. 中国实用儿科杂志, 2005, 20(10): 626-627.
- [8] Coulter DL. Carnitine deficiency: a possible mechanism for valproate hepatotoxicity [J]. *Lancet*, 1984, 1(8378): 689.
- [9] De Vivo DC, Bohan TP, Coulter DL, et al. L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives [J]. *Epilepsia*, 1998, 39(11): 1216-1225.
- [10] Perrott J, Murphy NG, Zed PJ. L-Carnitine for acute valproic acid overdose: a systematic review of published cases [J]. *Ann Pharmacother*, 2010, 44(7-8): 1287-1293.
- [11] Ishikura H, Matsuo N, Matsubara M, et al. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy [J]. *J Anal Toxicol*, 1996, 20(1): 55-58.
- [12] Xiong H, Liu CT, Zhang YH, et al. Valproic acid-induced idiosyncratic liver injury in 4 cases [J]. *Zhong Hua Er Ke Za Zhi*, 2012, 50(12): 890-894.
- [13] Romero-Falcon A, de la Santa-Belda E, Garcia-Contreras R, et al. A case of valproate-associated hepatotoxicity treated with L-carnitine [J]. *Eur J Intern Med*, 2003, 14(5): 338-340.
- [14] Murphy JV, Groover RV, Hodge C. Hepatotoxic effects in a child receiving valproate and carnitine [J]. *J Pediatr*, 1993, 123(2): 318-320.
- [15] Murakami K, Sugimoto T, Woo M, et al. Effect of L-carnitine supplementation on acute valproate intoxication [J]. *Epilepsia*, 1996, 37(7): 687-688.
- [16] Chan YC, Tse ML, Lau FL. Two cases of valproic acid poisoning treated with L-carnitine [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2007, 26(12): 967-969.
- [17] Khalaf MAM, Mohamed GB, El-Mazary AAM, et al. Prophylactic and antidotal effects of L-carnitine administration against valproic acid-induced hepatotoxicity in high risk children - A clinical study [J]. *Indian J Fore Med Toxicol*, 2010, 4(2): 48-51.
- [18] Kossak BD, Schmidt-Sommerfeld E, Schoeller DA, et al. Impaired fatty acid oxidation in children on valproic acid and the effect of L-carnitine [J]. *Neurology*, 1993, 43(11): 2362-2368.
- [19] Böhles H, Sewell AC, Wenzel D. The effect of carnitine supplementation in valproate-induced hyperammonaemia [J]. *Acta Paediatr*, 1996, 85(4): 446-449.
- [20] Hamed SA, Abdella MM. The risk of asymptomatic hyperammonemia in children with idiopathic epilepsy treated with valproate: Relationship to blood carnitine status [J]. *Epilepsy Res*, 2009, 86(1): 32-41.
- [21] Lheureux PE, Penaloza A, Zahir S, et al. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity - what is the evidence? [J]. *Crit Care*, 2009, 9(5): 101-111.
- [22] Raskind JY, El-Chaar GM. The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy [J]. *Ann Pharmacother*, 2000, 34(5): 630-638.
- [23] Bohan TP, Helton E, McDonald I, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity [J]. *Neurology*, 2001, 56(10): 1405-1409.
- [24] Houghton BL, Bowers JB. Valproic acid overdose: a case report and review of therapy [J]. *Med Gen Med*, 2003, 5(1): 5.

(2018-05-20收稿 2018-06-15修回)

欢迎投稿

欢迎订阅