

· 临床研究 ·

癫痫儿童拉莫三嗪的群体药代动力学研究

张坤¹, 王丽¹, 卢炜²

(1. 北京大学第一医院儿科, 北京 100034; 2. 北京大学药学院药剂系, 北京 100083)

[摘要] 目的 用NONMEM软件建立中国癫痫儿童拉莫三嗪(LTG)的群体药代动力学(PPK)模型。方法 回顾性收集服用LTG的癫痫165名患儿的303份血药浓度数据及临床资料,血药浓度为临床常规监测的稳态浓度,采用反相高效液相色谱法测定。应用PPK专业软件NONMEM,按照一室一级吸收和消除模型,建立我国癫痫儿童LTG的PPK模型。用平均预测误差(ME)、标准平均预测误差(SME)、平均方差(MSE)、平均根方差(RMSE)及加权残差(WRES)作为模型预测准确程度和精密程度的评价指标,对基础模型和最终模型的预测效能进行比较。**结果** LTG的基础模型为:CL/F = 0.664 × EXP[ETA(1)], V/F = 45 × EXP[ETA(2)], KA = 4.0 × EXP[ETA(3)];最终回归模型为:CL/F = 0.717 × (1 - 0.601 × VPA) × (1 + 1.18 × EI) × [1.62 ∧ (AGE/7.02)] × EXP[ETA(1)], V/F = 40.2 × EXP[ETA(2)], KA = 3.27 × EXP[ETA(3)]。CL/F、V/F、KA的群体典型值分别为1.16 L/h (0.042 L/h·kg)、40.2 L(1.46 L/kg)和3.27/h。经过内部验证和外部验证,所建立的最终模型有良好的稳定性和预测效能。**结论** 应用NONMEM软件成功地建立了我国癫痫儿童LTG的PPK模型,可准确的预测LTG血药浓度,促进了个体化给药方案的实施。
[中国当代儿科杂志,2008,10(2):105-109]

[关键词] 拉莫三嗪;治疗药物监测;群体药代动力学;NONMEM法;中国儿童
[中图分类号] R96 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)02-0105-05

Population pharmacokinetics of lamotrigine in Chinese children with epilepsy

ZHANG Shen, WANG Li, LU Wei. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China (Wang L, Email: wangli5000@126.com)

Abstract: Objective To establish a population pharmacokinetics (PPK) model of lamotrigine, an antiepileptic drug, in Chinese children with epilepsy to formulate an individualized dosage guideline. **Methods** A total of 303 data, including the random ones of serum lamotrigine concentrations from 165 epileptic children were analyzed. Lamotrigine concentrations were determined by the RP-HPLC method. PPK model of lamotrigine was established using NONMEM, a population pharmacokinetic computer program, according to one-compartment model with first-order absorption and elimination. To evaluate the accuracy and precision of predicting lamotrigine concentrations, mean error (ME), mean squared prediction error (MSE), standard mean squared prediction error (SME), root mean squared prediction error (RSME), WRES and their 95% confidence interval were calculated in both the base and the final models. **Results** Regression equation of the base model of lamotrigine was obtained, ie, clearance (CL/F) = 0.664 × EXP[ETA(1)], volume of distribution (V/F) = 45 × EXP[ETA(2)], and KA = 4.0 × EXP[ETA(3)], and that of the final model was as follows: CL/F = 0.717 × (1 - 0.601 × VPA) × (1 + 1.18 × EI) × (1.62 ∧ [AGE/7.02]) × EXP[ETA(1)], V/F = 40.2 × EXP[ETA(2)], KA = 3.27 × EXP[ETA(3)]. The population values of CL/F, V/F and KA were 1.16 L/h (0.042 L/h/kg), 40.2 L(1.46 L/kg) and 3.27/h for lamotrigine respectively in the final model. The final PPK model was demonstrated to be stable and effective in the prediction of serum lamotrigine concentrations by internal and external approaches validation. **Conclusions** A PPK model of lamotrigine in Chinese children with epilepsy was successfully established using NONMEM. Lamotrigine concentrations can be predicted accurately by the model. The model may be helpful to reasonable use of antiepileptic drugs in clinical practice.

[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (2):105-109]

Key words: Lamotrigine; Therapeutic drug monitoring; Population pharmacokinetics; NONMEM; Chinese children

作为临床常用的新型抗癫痫药物之一,拉莫三嗪(lamotrigine, LTG)广谱、安全、有效,广泛应用于部分性发作,全面性发作,以及婴儿痉挛,Lennox-Gastaut综合征等难治性癫痫的治疗^[1,2]。LTG的药

[收稿日期]2007-05-29;[修回日期]2007-07-18
[作者简介]张坤,女,硕士,医师。主攻方向:儿科神经药理。
[通讯作者]王丽,教授,北京大学第一医院儿科,邮编:100034。

代动力学较复杂,与临床常用的抗癫痫药有相互作用,有关其在儿科领域的药代动力学研究尚不充分。

与传统的获取个体药代动力学参数的方法相比,群体药代动力学(population pharmacokinetics, PPK)有着独特的优越性,只需要群体中每个受试个体提供1~2个浓度标本,就会使得在儿童这一特殊群体中进行药代动力学研究成为可能^[3,4]。我们采用群体药代动力的研究方法,收集临床常规的LTG药物浓度监测数据,用NONMEM软件建立中国癫痫儿童的群体药代动力学模型,为临床更科学的制订个体化给药方案,提高合理用药水平提供依据。

1 材料和方法

1.1 患者资料

自2005年7月到2006年12月,在北京大学第一医院小儿神经门诊及病房收集服用LTG癫痫患儿的血样标本,同时记录每位患者当次就诊时的各项生理指标及具体用药信息。所收集患儿均为原发性或无需特殊病因治疗的症状性癫痫;肝肾功能正常;服用LTG一个月以上,达到稳态血药浓度。血药浓度为临床常规监测的结果,不给患儿增加额外痛苦与负担,并全部获得了患儿及其家长的知情同意。

1.2 血药浓度测定

采用Waters高效液相色谱分析仪(美国Waters公司)测定LTG浓度。LTG的标准曲线溶液浓度为:0.31 μg/mL,0.63 μg/mL,1.25 μg/mL,2.5 μg/mL,5 μg/mL,10 μg/mL,20 μg/mL,40 μg/mL;该检测方法在浓度为1.25 μg/mL, 5 μg/mL,20 μg/mL时的测得浓度(均值±标准差)为:1.25±0.04 μg/mL、4.94±0.06 μg/mL、20.40±0.34 μg/mL,日内和日间变异均<5%^[5,6]。

1.3 群体药代动力学模型的建立

采用非线性混合效应模型(nonlinear mixed effect model, NONMEM)法进行PPK研究。建立模型的过程一般分为5步,即数据检查、建立基础模型、建立全量回归模型、建立最终模型、验证模型。

1.3.1 药代动力学模型 根据文献报道^[7],LTG的药代动力学特征为一室一级吸收和消除,因此在基础模型中应用的是一室一级吸收和消除的药动学模型。

1.3.2 统计学模型 即随机误差模型。在多数情况下,药动学的个体参数在群体参数周围呈一种

对数正态分布关系,因此研究中个体间随机误差的加入形式采用指数型。残留随机误差采用实际情况中最常用的混合型,包括了比例型和加合型两类误差模型。

1.3.3 参数的初始值 通常我们根据文献值或以往的实验结果设定。初值的范围为所设定初值的1/10到10倍的区间内取值。

1.3.4 固定效应因素 将年龄(AGE)、体重(WEIG)、每日每公斤体重剂量(DOSE)、合并丙戊酸(VPA)、合并酶诱导剂(EI)、合并奥卡西平(OXC)等固定效应因素以不同的形式引入模型,使得目标函数值(objective function value, OFV)最小且模型相对简单。目标函数值的差异基本符合自由度为 n 的卡方分布, n 为两模型间参数个数的差。在建立全量回归模型时,每加入一个影响因素,OFV的减少应>3.84($P<0.05$),否则该因素的加入就没有统计学意义。建立最终模型时,OFV的增幅>7.88($df=1, P<0.005$)才能将该因素留在最终模型中。

1.3.5 模型的验证 包括模型的稳定性验证和模型的效能验证。根据验证数据来源可分为两类:内部验证(验证数据来自建模数据)和外部验证(验证数据未用于建模)。只有通过内部验证后才能尝试外推。

模型的稳定性验证:采用自举法(bootstrap):将数据随机分成10组,每组包含原始数据的90%。用最终模型的控制文件求算每组数据的参数值,将得到的10组参数值分别固定到最终模型的控制文件中运行全部数据,求算出10个验证组的OFV,与最终模型的OFV进行比较。

模型的效能验证:预测误差是衡量拟合准确程度和精密程度的尺度,又可细分为预测偏差和预测精度。衡量预测偏差的指标有:平均预测误差(mean error, ME): $ME = \Sigma(\text{预测值}-\text{观测值})/N$;标准平均预测误差(standard mean prediction error, SME): $SME = \Sigma(\text{预测值}-\text{观测值})/\text{预测值}/N$ 。衡量预测精度的指标有:平均方差(mean squared prediction error, MSE): $MSE = \Sigma(\text{预测值}-\text{观测值})^2/N$;平均根方差(root mean squared prediction error, RMSE) $MSE = [\Sigma(\text{预测值}-\text{观测值})^2/N]^{1/2}$ 。

2 结果

2.1 患者资料

2.1.1 癫痫患者的生物学资料 建模组收集了

165 名癫痫患儿的 303 个血样浓度及临床资料,验证组收集了 60 名癫痫患儿的 114 个血样浓度,每个患者提供 1~6 个血样浓度,生物学资料见表 1。

表 1 患者的生物学资料

生物学特性	数目或均值(范围)	
	建模组	验证组
血药浓度数	303	114
病例数	165	60
年龄(岁)	7.02(1~17)	6.61(0.92~17)
性别(男:女)	197:106	82:32
体重(kg)	27.57(9~70)	25.24(8~76)
剂量	4.80(0.54~14.58)	5.29(0.52~18.75)
取血间隔时间(h)	10.39(0.67~24.67)	9.70(0.08~15.92)
单药	18	10
合并用药(血样数)		
丙戊酸	215	72
卡马西平	57	38
苯巴比妥	24	5
奥卡西平	14	13
酶诱导剂	79	42
LTG 血药浓度(μg/mL)	6.27(0.42~21.5)	4.91(0.14~17.89)

2.1.2 采血时间间隔与血药浓度分布数据 图 1 为末次服药与采血间隔时间对血药浓度的散点图,虽然 10 h 以内的浓度点相对较稀疏,但涵盖了整个服药间隔,反映了药物的吸收、分布、消除的特点,能够进行 PPK 研究。

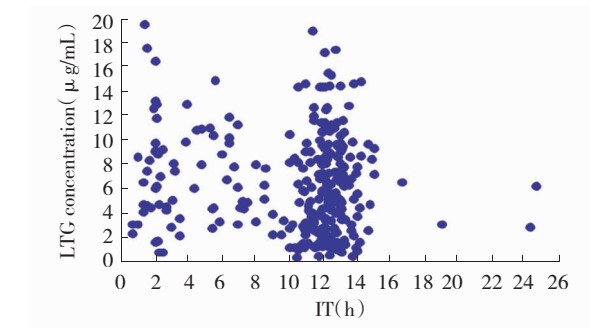


图 1 末次服药与采血间隔时间的 LTG 血药浓度

2.2 拉莫三嗪 PPK 模型的建立

2.2.1 基础模型与最终模型表达式 基础模型表达式:

$CL/F = 0.664 \times \text{EXP}[ETA(1)]$

$V/F = 45 \times \text{EXP}[ETA(2)]$

$KA = 4.0 \times \text{EXP}[ETA(3)]$

最终模型的表达式:

$CL/F = 0.717 \times (1 - 0.601 \times VPA) \times (1 + 1.18 \times EI) \times (1.62 \wedge (AGE/7.02)) \times \text{EXP}(ETA(1))$

$V/F = 40.2 \times \text{EXP}[ETA(2)]$

$KA = 3.27 \times \text{EXP}[ETA(3)]$

注: CL/F 为清除率,单位 L/h; V/F 为表观分布容积,单位 L; KA 为吸收速率常数,单位 1/h;ETA(1)、ETA(2)、ETA(3) 分别为 CL/F、V/F、KA 的个体间随机效应因素;7.02 为年龄的均值,单位年。

2.2.2 PPK 参数 通过整个群体模型的构筑与优化,最终模型的各参数值比基础模型有了很大程度的改善(表 2)。

表 2 基础模型与最终模型拉莫三嗪 PPK 参数的评估

参数	基础模型		最终模型	
	EST	% RSE	EST	% RSE
θ1	0.664	3.8	0.717	(8.9)
θ2	45		40.2	(16.0)
θ3	4.0		3.27	(44.6)
θ4			0.601	(4.5)
θ5			1.18	(13.4)
θ6			1.62	(4.7)
Ω1	0.517	CV = 71.9%	0.113	CV = 33.6%
σ1	0.00235	CV = 4.9%	0.00775	CV = 8.8%
σ2	0.759	SD = 0.871	0.319	SD = 0.565
OFV	1132.696		704.550	

注: θ1、θ2、θ3 分别为 CL/F、V/F、KA 的群体典型值;θ4、θ5、θ6 分别为 VPA 对 CL/F、EI 对 CL/F、AGE 对 CL/F 的校正系数;Ω1 为 CL/F 个体间随机效应的方差, $CV\% = \Omega^{1/2} \times 100$;σ1、σ2 分别为个体内比例型和加合型随机效应的方差, $CV\% = \sigma_1^{1/2} \times 100$;SD = $\sigma_2^{1/2}$;RSE% 为相对标准误差, $RSE\% = (\text{标准误差}/\text{评估值}) \times 100$;EST 为评估值;OFV 为目标函数值。

2.2.3 基础模型与最终模型的特征判断图

LTG 基础模型与最终模型的主要特征判断图(图 2)。图 2A 显示了群体拟合值对个体观测值的散点图,与基础模型相比,最终模型中的数据点更接近截距为 0、斜率为 1 的单位线,表示拟合程度有了很大的改善。图 2B 用于观察加权残差的分布情况及可能存在的异常值,理想的情况下,数据点应在 WRES = 0 的直线两侧均匀分布,与基础模型相比,最终模型中的 WRES 更为均匀的分布在 WRES = 0 的直线两侧,说明最终模型已经将大部分随机效应因素分离出来。

2.2.4 模型验证 内部验证:10 个验证组与最终模型的 OFV 的差值均 <3.84,说明最终模型经内部验证是稳定的。与基础模型相比,最终模型中的 ME、SME、MSE 及 RMSE 均值和 95% 可信区间范围均减小,说明最终模型的预测效能更好(表 3,4)。

外部验证:模型通过内部验证后,将未用于建模的一组数据(60 名患者,114 个浓度点)代入已经建立的基础模型和最终模型中,用 ME、SME、MSE 及 RMSE 评价其预测效能。与基础模型相比,最终模型的 ME、SME、MSE、RMSE 均值和 95% 的可信区间范围均减小,说明该模型可外推到其他范围(表 5)。

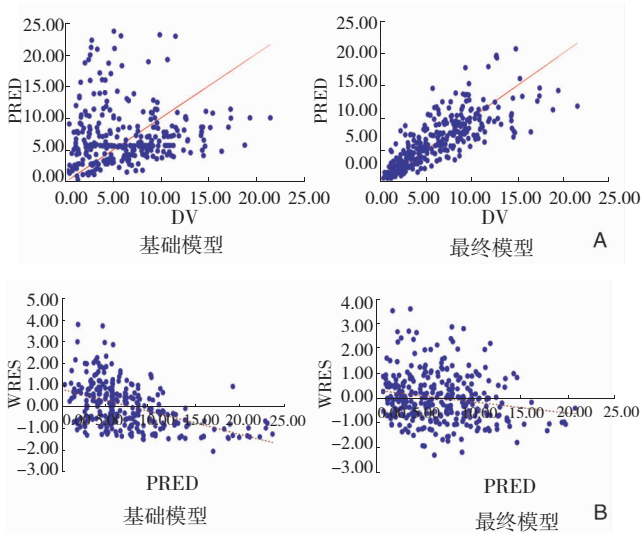


图2 LTG 基础模型和最终模型的特征判断图
A:群体拟合值(PRED)对个体观测值(DV);B:加权残差(WRES)对群体拟合值(PRED)。

表4 基础模型与最终模型预测效能的比较(内部验证)

预测效能指标	基础模型	最终模型
	(均值,95%可信区间)	(均值,95%可信区间)
平均预测误差(ME)	0.1307(0.0793,0.1822)	0.0869(0.0363,0.1375)
标准平均预测误差(SME)	0.0588(0.0385,0.0790)	0.0286(0.0134,0.0438)
平均方差(MSE)	0.2234(0.1645,0.2824)	0.2071(0.1485,0.2656)
平均根方差(RMSE)	0.4727(0.4056,0.5314)	0.4551(0.3854,0.5154)

表5 基础模型与最终模型预测效能的比较(外部验证)

预测效能指标	基础模型	最终模型
	(均值,95%可信区间)	(均值,95%可信区间)
平均预测误差(ME)	0.0916(0.0388,0.1444)	0.0155(-0.0273,0.0584)
标准平均预测误差(SME)	0.0552(0.0311,0.0793)	0.0061(-0.0130,0.0252)
平均方差(MSE)	0.0887(0.0339,0.1434)	0.0531(0.0346,0.0715)
平均根方差(RMSE)	0.2979(0.1841,0.3787)	0.2304(0.1860,0.2674)

3 讨论

通过 PPK 模型求出的药动学参数具有良好的精确度,结构参数的典型值及固定效应因素的校正系数的 RSE% 均 <20% (4.48% ~16%), 只有 THE-TA3(KA) 的 RES% 较大,达 44.6%, 可能是由于数据资料中所提供的吸收相的信息不充足所致。各个参数的 95% 置信区间均不包括“0”。个体间随机效应因素的 ETA1 的方差的开方 OMEGA1 也从基础模型的 0.517 下降到 0.113, 其变异系数 CV% 从 71.9% 下降到 33.6%。

拉莫三嗪的清除率与合并丙戊酸,合并酶诱导剂以及患儿的年龄有关,与性别、LTG 每日每公斤体重剂量、体重、合并奥卡西平无关。合并丙戊酸可以使 LTG 清除率降下降 60%, 合并酶诱导剂可以使

表3 最终模型的稳定性验证		
验证组	验证组 OFV	ΔOFV
最终模型	704.550	
1	704.975	0.425
2	704.690	0.140
3	704.911	0.361
4	704.964	0.414
5	706.186	1.636
6	705.260	0.710
7	705.431	0.881
8	704.929	0.379
9	704.861	0.311
10	704.807	0.257

注: OFV 为目标函数值,ΔOFV 为目标函数值的差异。

LTG 清除率升高为原来的 2.18 倍,清除率随年龄的增加非线性增加。CL/F、V/F、Ka 的群体典型值分别为 1.16 L/h(0.042 L/h/kg)、40.2 L(1.46 L/kg)和 3.27/h。与国外文献报道值 CL/F: 0.021 ~ 0.035 L/h/kg; V/F:健康志愿者为 0.87 ~ 1.2L/kg。癫痫患者为 1.25 ~ 1.4L/kg; Ka:1.09 ~ 3.57/h 非常接近^[8~12]。表明儿童的 CL/F 和 V/F 均高于成人,且种族差异不明显。

LTG 经肝脏代谢,有多种代谢途径,主要通过 UDP-葡萄糖醛酸转移酶与葡萄糖醛酸结合进行代谢,主要代谢产物为 N-2 和 N-5 葡萄糖醛酸结合物,但无药理学活性。与经典的抗癫痫药不同,LTG 不经氧化代谢,也没有明显的肝药酶诱导和抑制作用,因而对其他合用药物的代谢无明显影响。但拉莫三嗪的代谢明显受到合用药物的影响,我们的研究表明,当与酶诱导剂,如卡马西平、苯巴比妥合用时,血

浆清除率增加 118%, 平均半衰期缩短到 11.02 h; 当与酶抑制剂, 如丙戊酸合用时, 血浆清除率下降 60%, 平均半衰期增加到 60.2 h。与文献报道^[10,11] 值相比, 合并酶诱导剂平均半衰期 14 h (6.4 ~ 32.2 h) 和合并丙戊酸平均半衰期 70 h (30.5 ~ 88.8 h) 非常接近。当同时合用酶诱导剂和酶抑制剂时, 其相互作用比较复杂, 半衰期可能增高、降低或与单药时相近, 因此有必要进行血药浓度监测。

文献表明^[7], 拉莫三嗪有轻度的自我诱导作用, 在首次用药 2 周内较为明显, 可以使拉莫三嗪血清浓度下降 17%, 当血清浓度达到稳态时, 自我诱导则无临床意义。我们所研究的数据资料都是来自服用 LTG 一个月以上的稳态浓度, 均已经完成了自我诱导, 因此, 没有将其作为一个影响因素来分析。

由于儿童处于特殊的生长发育阶段, 其年龄与体重是密切相关的, 而年龄和体重可能对患儿的清除率产生不同的影响, 因此在建立模型时把体重和年龄分别进行了考查。结果显示年龄对清除率的影响较大, 因此模型中剔除了体重因素。但这并不就是说只有年龄对清除率有影响体重则对清除率没有影响, 只是体重的影响不如年龄显著, 而年龄中也包含了体重的信息。Battino 等^[12] 对 16 岁以下及 17 ~ 62 岁两个年龄组的研究表明, 16 岁以下年龄组的清除率低于 17 岁以上组。多数文献均表明儿童的清除率比成人高, 本研所得儿童群体的 CL/F 为每小时 0.042 L/kg, 高于成人 (每小时 0.021 ~ 0.035 L/kg), 符合文献报道。但以往文献并没有对儿童期的清除率变化趋势进行研究, 本研究得到这样的信息: 拉莫三嗪口服清除率随年龄的增加而增加, 即年长儿的清除率大于年龄较小儿童的清除率, 说明了儿童的生长发育与清除率是密切相关的。可能是由于儿童随年龄增大, 其肝酶活性会明显增强, 从而加快药物的代谢过程, 甚至可能超过体重增加或肾清除率下降对血药浓度的影响。婴儿出生时, 药物代谢能力低, 尤其是早产儿尤为明显, 但在出生后的几个月内代谢能力迅速增加, 随后在青春期时代谢能力又一次迅速增加, 此后逐渐下降到成人水平^[13,14]。我们的研究群体年龄范围在 1 ~ 17 岁, 几乎包括了儿童生长发育的整个过程, 经历了婴幼儿期、青春期等 PK 参数变化甚大的发育高峰。今后, 我们应收集更多的数据资料, 并对年龄分组, 对这个影响因素进行更深入的研究, 使结果更加合理与准确。

本研究建立 LTG 群体药代动力学模型的最终目的就是要将其应用于临床, 将患者的个体生物学资料 (合并丙戊酸, 合并酶诱导剂及年龄) 代入最终

模型的表达式, 用 Bayesian 反馈法, 求出个体药动学参数, 再进一步算出半衰期、服药后任意时间的血药浓度、峰谷浓度, 以及前瞻性的预测调药后任意时间的浓度, 并仿真出给药后的浓度-时间曲线, 可以满足临床上的多种需求, 设计或调整给药方案, 使临床用药从传统的经验用药模式提高到科学的个体化用药模式^[15,16]。

[参 考 文 献]

[1] Neels HM, Sierens AC, Naelaerts K, Scharpe SL, Hatfield GM, Lambert WE. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs[J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(11): 1228-1255.

[2] Svein IJ, Dina B, David JB, Meir B, Gunter K, Torbjorn T, et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs [J]. Ther Drug Monit, 2003, 25(3): 347-363.

[3] 卢炜. 群体药物动力学[M]. //魏树礼, 张强. 生物药剂学与药物动力学. 第 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2004, 238-239.

[4] 胡敏, 张静华, 孙鹤, 施孝金, 钟明康. 群体药动学原理及 NON-MEM 法数据分析[J]. 药学服务与研究, 2002, 2(4): 227-230.

[5] 何大可, 王丽. 用高效液相色谱分析方法同时测定拉莫三嗪和卡马西平血药浓度[J]. 药物分析杂志, 2006, 26(2): 212-214.

[6] 张坤, 王丽. 癫痫儿童拉莫三嗪血清与唾液浓度的相关性研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 9(11): 978-982.

[7] Rambeck B, Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics[J]. Clin Pharmacokinet, 1993, 25(6): 433-443.

[8] Grasela TH, Fiedler-Kelly J, Cox E, Womble GP, Risner ME, Chen C. Population pharmacokinetics of lamotrigine adjunctive therapy in adults with epilepsy[J]. J Clin Pharmacol, 1999, 39(4): 373-384.

[9] Chan V, Morris RG, Ilett KF, Tett SE. Population pharmacokinetics of lamotrigine[J]. Ther Drug Monit, 2001, 23(6): 630-635.

[10] Chen C. Validation of a population pharmacokinetic model for adjunctive lamotrigine therapy in children[J]. Br J Clin Pharmacol, 2000, 50(2): 135-145.

[11] Gidal BE, Anderson GD, Rutecki PR. Lack of an effect of valproate concentration on lamotrigine pharmacokinetics in developmentally disabled patients with epilepsy[J]. Epilepsy Res, 2000, 42(1): 23-31.

[12] Battino D, Croci D, Granata T, Mamoli D, Messina S, Perucca E. Single-dose pharmacokinetics of lamotrigine in children: influence of age and antiepileptic comedication[J]. Ther Drug Monit, 2001, 23(3): 217-222.

[13] Perucca E. Pharmacokinetic variability of new antiepileptic drugs at different ages[J]. Ther Drug Monit, 2005, 27(6): 714-717.

[14] Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children[J]. N Engl J Med, 2003, 349(12): 1157-1167.

[15] 王艺, 孙道开. 小儿癫痫的诊断与治疗进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(4): 341-344.

[16] 肖侠明. 癫痫的药物治疗[J]. 中国当代儿科杂志, 1999, (3): 189-190.

(本文编辑: 吉耕中)