

拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗癫痫疗效与安全性的系统评价[△]

王卓媛^{1,2*}, 黄颖³, 苟小军², 郭思思^{2#} (1. 陕西中医药大学药学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 上海市宝山区中西医结合医院神经内科, 上海 201999; 3. 中国中医科学院医学实验中心, 北京 100700)

中图分类号 R971⁺.6

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2021)11-1371-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.11.021

摘要 目的:系统评价拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗癫痫的临床疗效与安全性。方法:通过计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据库和维普数据库,检索建库至2021年1月发表的拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗癫痫的随机对照研究文献(研究组患者服用拉莫三嗪联合丙戊酸钠,对照组患者服用丙戊酸钠),采用改良Jadad评分表进行文献质量评价,提取有效率、癫痫发作频率、癫痫发作时间以及超敏C反应蛋白水平为参数,应用RevMan 5.3软件进行荟萃分析(Meta分析)、敏感性分析及发表偏倚检测。结果:共纳入18篇符合标准的随机对照研究文献,总病例数为1430例(研究组713例,对照组717例)。Meta分析结果显示,两组患者的总有效率($OR=3.90, 95\%CI=2.85\sim5.33, Z=8.51, P<0.000\ 01$)、癫痫发作持续时间($MD=-3.27, 95\%CI=-3.59\sim-2.95, Z=20.16, P<0.000\ 01$)、癫痫发作频率($MD=-1.82, 95\%CI=-2.21\sim-1.43, Z=9.17, P<0.000\ 01$)和超敏C反应蛋白水平($MD=-3.79, 95\%CI=-4.05\sim-3.53, Z=28.65, P<0.000\ 01$)比较,差异均有统计学意义,研究组患者上述指标水平明显优于对照组;研究组患者的不良反应发生情况明显比对照组少,差异有统计学意义($OR=0.45, 95\%CI=0.33\sim0.62, Z=4.99, P<0.000\ 01$)。结论:拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗癫痫的综合疗效以及不良反应发生情况优于单独使用丙戊酸钠治疗,且在减少癫痫发作频率、缩短癫痫发作持续时间和降低超敏C反应蛋白水平方面的效果明显优于单独使用丙戊酸钠治疗。

关键词 拉莫三嗪; 丙戊酸钠; 癫痫; 系统评价

Systematic Review of Efficacy and Safety of Lamotrigine Combined with Sodium Valproate in the Treatment of Seizure[△]

WANG Zhuoyuan^{1,2}, HUANG Ying³, Gou Xiaojun², Guo Sisi² (1. School of Pharmacy, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China; 2. Dept of Neurology, Shanghai Baoshan District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 201999, China; 3. Experimental Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of lamotrigine combined with sodium valproate in the treatment of seizure. **METHODS:** PubMed, the Cochrane Library, Embase, CNKI, Wanfang database and VIP database were retrieved to collect the randomized controlled trials of lamotrigine combined with sodium valproate in the treatment of seizure (the study group was treated with lamotrigine combined with sodium valproate, while the control group received sodium valproate). The retrieval time was from the establishment of the database to Jan. 2021. The modified Jadad scale was used to evaluate the quality of the literature, efficiency, seizure frequency, seizure duration and high-sensitivity C-reactive protein levels were extracted as the parameters. Meta-analysis, sensitivity analysis and publication bias test were performed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS:** A total of 18 randomized controlled trials that met the criteria were included in the literature, with a total of 1430 cases (713 in the study group and 717 in the control group). Meta-analysis results showed that the differences of total effective rate ($OR=3.90, 95\%CI=2.85\sim5.33, Z=8.51, P<0.000\ 01$) and seizure duration ($MD=-3.27, 95\%CI=-3.59\sim-2.95, Z=20.16, P<0.000\ 01$), seizure frequency ($MD=-1.82, 95\%CI=-2.21\sim-1.43, Z=9.17, P<0.000\ 01$) and high-sensitivity C-reactive protein level ($MD=-3.79, 95\%CI=-4.05\sim-3.53, Z=28.65, P<0.000\ 01$) in two groups were statistically significant, and the levels of above indicators in the study group were significantly better than

△ 基金项目:北京市自然科学基金项目(No. 7192142)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:949920078@qq.com

通信作者:主治医师。研究方向:神经内科临床。E-mail:graceyellow@126.com

those in the control group. The incidence of adverse drug reactions in the study group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($OR = 0.45, 95\% CI = 0.33-0.62, Z = 4.99, P < 0.000\ 01$). **CONCLUSIONS:** Lamotrigine combined with sodium valproate in the treatment of seizure is better than valproate alone in the comprehensive efficacy and adverse drug reactions, and significantly better than that of valproate alone in reducing seizure frequency, shortening seizure duration, and lowering hypersensitive C-reactive protein levels. **KEYWORDS** Lamotrigine; Sodium valproate; Seizure; Systematic review

癫痫属于慢性神经系统疾病,全球有 7 000 余万人受其影响^[1]。与健康人群相比,癫痫患者的死亡风险会大大增加。在癫痫患者中使用实验性药物治疗策略的主要目标是防止癫痫反复发作,并降低癫痫发作期间可能发生的创伤事件的发生率^[2]。目前,有 20 多种抗癫痫药可用于癫痫的对症治疗,但约有 1/3 的癫痫患者经过药物治疗仍难以获得满意疗效^[3]。在临床上,癫痫的发作会有多种类型,且反复发作,因此使癫痫治疗的问题越发复杂。单一药物疗法可以对部分癫痫患者起到良好的控制作用,但对很大部分患者而言,单一药物的疗效不明显或会发生强烈的不良反应。因此,需要进一步探索联合用药。丙戊酸钠属于非镇静抗癫痫药,可以缓解失神发作和全身性强直性癫痫发作。拉莫三嗪属于新型抗癫痫药,对神经细胞的正常电活动没有影响。上述 2 种药物是治疗癫痫的重要药物。本研究旨在系统评价拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗癫痫的临床疗效,为癫痫的临床用药提供一定的证据支持。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:(1)纳入的研究类型为临床随机对照试验,纳入的依据为 Cochrane 协作网工作手册的相关标准。(2)研究对象为符合国际抗癫痫联盟制定的癫痫诊断标准的患者^[4]。(3)基线数据完整,至少设置两个组进行比较,研究组的干预措施为服用拉莫三嗪联合丙戊酸钠,对照组为服用丙戊酸钠。(4)以药物治疗总有效率、癫痫发作频率、癫痫发作时间、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平以及不良反应为主要结局指标。(5)语种限定为中文和英文。

1.1.2 排除标准:(1)非随机对照研究;(2)病例数<10 例的研究或重复发表的文献;(3)不相关研究或者动物实验类文献。

1.2 文献检索策略

选择 PubMed、the Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据库和维普数据库。中文检索词包括“拉莫三嗪”“丙戊酸钠”和“癫痫”;英文检索词包括“Lamotrigine”“Sodium Valproate”和“Epilepsy”。检索方式采用主题词与自由词结合。检索入口包括标题、摘要和关键词或 Title、Abstract 和 Keywords。检索时限选择从数据库建库至 2021 年 4 月。

1.3 文献筛选与资料提取

依据以上所述原则,使用 EndNote 软件,由 2 名研究人员独立进行文献检索及筛选,并对最终纳入的文献进行质量评价,如有分歧,加入第 3 名研究人员协商决定。提取的文献信息包括第一作者姓名、文献发表的年份、病例数、年龄、性别、病程、干预措施、疗程和结局指标等。

1.4 文献质量评价

纳入文献的质量使用 Cochrane 协作网相关偏倚风险评价

工具进行评价,包括:(1)随机分配方案的产生;(2)对患者和医师是否实施盲法;(3)结果评价是否实施盲法;(4)是否隐藏分配方案;(5)是否为选择性报告的研究结果;(6)结果数据完整与否;(7)是否存在其他偏倚。使用改良 Jadad 量表从随机序列的产生、随机化隐藏、盲法以及随访是否完整等方面进行文献质量评价,总分为 7 分,1~3 分视为低质量文献,4~7 分为高质量文献。

1.5 统计学方法

使用 RevMan 5.3 进行文献荟萃分析(Meta 分析)。连续性变量数据采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)和 95%置信区间(CI)进行描述,二分类变量采用相对优势比(OR)和 95%CI 进行描述。通过 I^2 进行各研究之间的异质性分析,若 $I^2 < 50\%$,认为各研究之间的异质性可忽略,使用固定效应模型分析;若 $I^2 > 50\%$,则认为各研究之间的异质性不可忽略,使用随机效应模型分析,并进行敏感性分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。采用漏斗图来评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

根据检索策略,从上述各数据库中检索得到 6 417 篇相关文献;删除 1 322 篇重复文献,根据文献的题目和摘要剔除不符合纳入标准的 5 064 篇文献,初步纳入 31 篇文献;进行全文精读,剔除不合标准的 13 篇文献,最终有 18 篇文献被纳入本次 Meta 分析,见图 1。

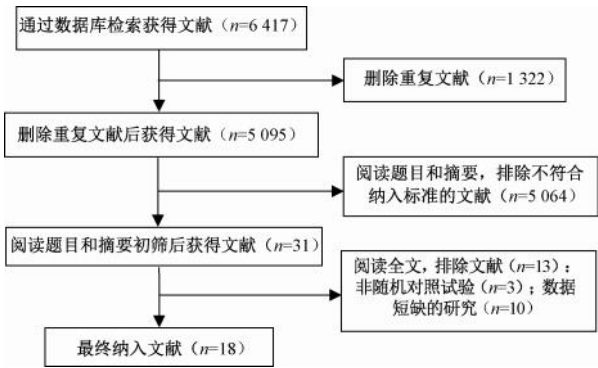


图 1 文献筛选流程与结果
Fig 1 Literature screening process and results

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的 18 篇文献均为国内的研究,共 1 430 例患者符合本研究标准(研究组患者 713 例,对照组患者 717 例)。纳入文献的基本特征见表 1。

2.3 纳入文献的质量评价

纳入的 18 篇文献中,有 4 篇^[10,18,20-21]使用随机数字表法,

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of included literature

文献	病例数(男性/女性)		年龄/岁(范围, $\bar{x}\pm s$)		病程(范围, $\bar{x}\pm s$)		干预措施		疗程/周	结局指标
	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组		
Zhang 等(2020 年) ^[5]	59 (34/25)	51 (35/16)	3~11 (6.12±1.05)	3~12 (6.18±1.13)	(3.01±0.45)年	(3.06±0.52)年	拉莫三嗪+丙戊酸钠	丙戊酸钠	24	①②③
佐惠等(2020 年) ^[6]	47 (24/23)	47 (25/22)	19~39 (28.01±2.73)	20~38 (27.23±2.64)	3~10 年[(5.34±0.34)年]	4~12 年[(5.61±0.41)年]	拉莫三嗪+丙戊酸钠	丙戊酸钠	24	①②③
刘小玲等(2019 年) ^[7]	40 (35/5)	40 (25/15)	33.75±13.5	28.76±8.6	—	—	拉莫三嗪+丙戊酸钠	丙戊酸钠	24	①②
刘洪敏(2020 年) ^[8]	35 (18/17)	30 (16/14)	20.23±15.64	20.35±15.62	(5.87±4.76)年	(5.88±4.77)年	拉莫三嗪+丙戊酸钠	丙戊酸钠	12	①②
吕爽(2020 年) ^[9]	35 (20/15)	35 (18/17)	22~75 (40.83±12.22)	23~79 (42.32±13.54)	3 个月至 12 年 [(6.32±2.21)年]	2 个月至 14 年 [(5.22±2.93)年]	拉莫三嗪+ 丙戊酸钠	丙戊酸钠	12	①②
宋薇等(2019 年) ^[10]	31 (19/12)	30 (18/12)	63~80 (68.2±8.1)	64~79 (67.7±7.4)	2~4 年[(3.1±2.2)年]	2~4 年[(3.2±2.0)年]	拉莫三嗪+小剂量 丙戊酸钠	小剂量丙戊酸钠	24	①②③④
庄雪(2020 年) ^[11]	55 (31/24)	55 (30/25)	17~74 (50.12±6.88)	18~72 (50.06±6.95)	5 个月至 18 年 [(7.51±1.35)年]	7 个月至 16 年 [(7.46±1.32)年]	拉莫三嗪+丙戊酸钠	丙戊酸钠	24	①②
张学慧(2020 年) ^[12]	41 (24/17)	41 (21/20)	41.47±2.76	42.24±2.83	(16.01±2.23)年	(16.28±2.19)年	拉莫三嗪+丙戊酸钠	丙戊酸钠	12	①②
张小龙等(2020 年) ^[13]	20 (11/9)	20 (12/8)	2~11 (5.00±0.35)	3~10 (5.30±0.17)	4 个月至 2 年 [(1.35±0.51)月]	3 个月至 2.2 年 [(1.39±0.33)月]	拉莫三嗪+丙戊酸钠	丙戊酸钠	16	①②⑤
朱其祥等(2020 年) ^[14]	40 (22/18)	58 (30/28)	63.0±3.8	62.5±4.2	(1.5±0.8)年	(1.6±0.5)年	拉莫三嗪+丙戊酸钠	丙戊酸钠	6	①②
朱玲玲等(2020 年) ^[15]	42 (24/18)	42 (23/19)	3~12	4~11	—	—	拉莫三嗪+丙戊酸钠	丙戊酸钠	24	②④⑤
李国伟(2021 年) ^[16]	30 (16/14)	30 (17/13)	2~12 (8.0±4.0)	2~13 (8.5±4.5)	—	—	拉莫三嗪+丙戊酸钠	丙戊酸钠	12	①②⑤
李连平等(2019 年) ^[17]	61	61	31~74 (43.3±3.5)		5 个月至 19 年[(10.7±1.6)年]		拉莫三嗪+丙戊酸钠	丙戊酸钠	16	①②⑤
樊丽霞(2019 年) ^[18]	41 (23/18)	41 (21/20)	26~69 (41.25±8.16)	24~65 (40.54±7.63)	1~10 年[(4.58±1.12)年]	1~8 年[(4.35±1.07)年]	拉莫三嗪+丙戊酸钠	丙戊酸钠	24	②
肖冰(2019 年) ^[19]	30 (19/11)	30 (18/12)	23~62 (41.0±6.3)	22~63 (41.6±6.5)	0.6~15 年[(7.4±1.2)年]	0.5~16 年[(7.6±1.3)年]	拉莫三嗪+丙戊酸钠	丙戊酸钠	12	①②③④
闫枫(2020 年) ^[20]	40 (27/13)	40 (29/11)	22~70 (46.3±2.8)	23~68 (45.5±2.5)	1~6 年[(3.5±1.4)年]	1~8 年[(4.5±1.9)年]	拉莫三嗪+小剂量 丙戊酸钠	小剂量丙戊酸钠	12	①②③④
阎烁(2021 年) ^[21]	45 (25/20)	45 (24/21)	23~76 (46.3±9.9)	24~75 (46.2±9.6)	1.1~7.9 年[(4.1±1.4)年]	1.2~7.8 年[(4.0±1.5)年]	拉莫三嗪+丙戊酸钠	丙戊酸钠	16	①③④
高红耀(2019 年) ^[22]	21 (11/10)	21 (13/8)	20~50 (27.3±2.6)	22~49 (29.1±3.2)	5~17 年[(7.67±2.41)年]	4~15 年[(7.96±2.21)年]	拉莫三嗪+丙戊酸钠	丙戊酸钠	24	①②

注:①总有效率;②不良反应发生情况;③癫痫发作频率;④癫痫发作持续时间;⑤hs-CRP;“—”表示无相关数据

Note: ①total effective rate; ②incidence of adverse drug reactions; ③seizure frequency; ④seizure duration; ⑤hs-CRP; “—” indicates no relevant data

有 9 篇^[8,10,13-15,17,19,23-24]仅提及“随机”一词,有 2 篇^[7,22]的随机方法不清楚,有 2 篇^[12,16]根据治疗方法分组,有 1 篇^[11]采用入院顺序分组;仅 1 篇文献^[23]提及双盲;无文献提及分配隐藏;所有研究结果数据完整,见表 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总有效率:16 篇文献^[5-14,16-17,19-22]提及总有效率, $I^2=0\%<50\%$,提示各研究之间无异质性,使用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,研究组患者药物治疗的总有效率明显比对照组高,差异具有统计学意义($OR=3.90,95\%CI=2.85\sim 5.33,Z=8.51,P<0.000\ 01$),见图 2。

2.4.2 癫痫发作持续时间:5 篇文献^[10,15,19-21]提及癫痫发作持续时间,异质性分析呈现出各研究之间有较强的异质性,探究异质性的来源,发现异质性主要来源于文献^[21],剔除该文献后, $I^2=20\%<50\%$,提示剩余研究之间的异质性较低,使用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,研究组患者的癫痫发作持续时间明显比对照组短,差异具有统计学意义($MD=-3.27$,

表 2 纳入文献的质量评价

Tab 2 Quality evaluation of included literature

文献	随机方法	随机化隐藏	盲法	结果数据完整性	Jadad 评分/分
Zhang 等(2020 年) ^[5]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	4
佐惠等(2020 年) ^[6]	随机	不清楚	不清楚	完整	4
刘小玲等(2019 年) ^[7]	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	5
刘洪敏(2020 年) ^[8]	随机	不清楚	不清楚	完整	4
吕爽(2020 年) ^[9]	入院顺序	不清楚	不清楚	完整	5
宋薇等(2019 年) ^[10]	治疗方法	不清楚	不清楚	完整	4
庄雪(2020 年) ^[11]	随机	不清楚	不清楚	完整	4
张学慧(2020 年) ^[12]	随机	不清楚	不清楚	完整	4
张小龙等(2020 年) ^[13]	随机	不清楚	不清楚	完整	4
朱其祥等(2020 年) ^[14]	治疗方法	不清楚	不清楚	完整	4
朱玲玲等(2020 年) ^[15]	随机	不清楚	不清楚	完整	4
李国伟(2021 年) ^[16]	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	5
李连平等(2019 年) ^[17]	随机	不清楚	不清楚	完整	4
樊丽霞(2019 年) ^[18]	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	5
肖冰(2019 年) ^[19]	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	5
闫枫(2020 年) ^[20]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	4
阎烁(2021 年) ^[21]	随机	不清楚	双盲	完整	6
高红耀(2019 年) ^[22]	随机	不清楚	不清楚	完整	4

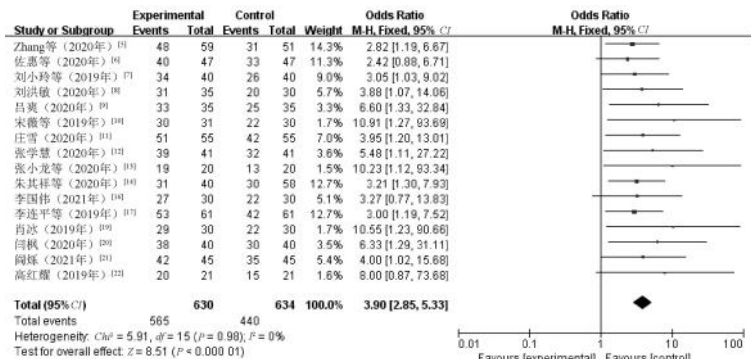


图2 两组患者治疗总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 2 Meta-analysis of comparison of total effective rate between two groups

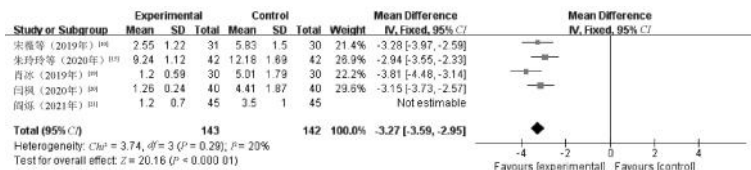


图3 两组患者癫痫发作持续时间比较的 Meta 分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of seizure duration between two groups

95% CI = -3.59 ~ -2.95, $Z = 20.16$, $P < 0.0001$), 见图3。

2.4.3 癫痫发作频率: 5 篇文献^[6,10,19-21]提及癫痫发作频率, 异质性分析呈现出各研究之间存在较高的异质性, 探究异质性的来源, 发现异质性主要来源于文献[19]和文献[21], 剔除上述2篇文献后, $I^2 = 44\% < 50\%$, 提示剩余研究之间的异质性较低, 使用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示, 研究组患者的癫痫发作频率明显比对照组低, 差异有统计学意义 ($MD = -1.82$, 95% CI = -2.21 ~ -1.43, $Z = 9.17$, $P < 0.0001$), 见图4。

2.4.4 hs-CRP: 4 篇文献^[13,15-17]提及 hs-CRP 水平, $I^2 = 21\% <$

50%, 提示各研究之间的异质性较低, 使用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示, 研究组患者的 hs-CRP 水平明显比对照组低, 差异具有统计学意义 ($MD = -3.79$, 95% CI = -4.05 ~ -3.53, $Z = 28.65$, $P < 0.0001$), 见图5。

2.4.5 不良反应: 17 篇文献^[5-20,22]报告了不良反应发生情况以及相关病例数, $I^2 = 0\% < 50\%$, 提示各研究之间无异质性, 使用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示, 研究组患者的不良反应发生情况明显比对照组少, 差异有统计学意义 ($OR = 0.45$, 95% CI = 0.33 ~ 0.62, $Z = 4.99$, $P < 0.0001$), 见图6。

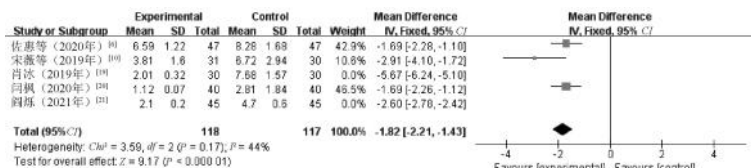


图4 两组患者癫痫发作频率比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of seizure frequency between two groups

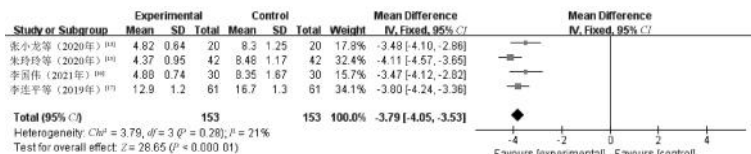


图5 两组患者 hs-CRP 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of hs-CRP levels between two groups

2.4.6 发表偏倚分析: 针对药物治疗的总有效率绘制漏斗图, 进行发表偏倚评估。结果显示, 漏斗图呈现出不对称, 提示可能存在发表偏倚, 见图7。

3 讨论

癫痫为一种常见的脑部疾病, 主要具有自发性和反复性的

发病特征。癫痫的发作主要是由于大脑神经元的放电异常所引起, 会导致癫痫患者行为、认知和意识方面出现障碍, 影响患者的正常生活^[23]。早期的癫痫治疗中有许多外科治疗方法, 但是癫痫发作越频繁, 患病时间越长, 手术的效果就会越差, 神经系统的术后后遗症也越多^[24]。因此, 抗癫痫药是最常见的

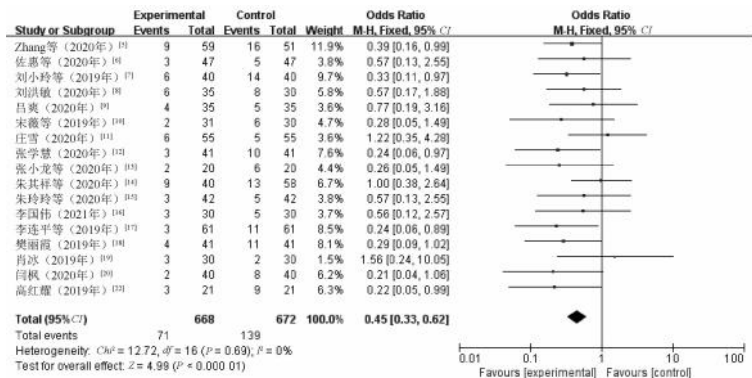


图6 两组患者不良反应发生情况比较的Meta分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of incidence of adverse drug reactions between two groups

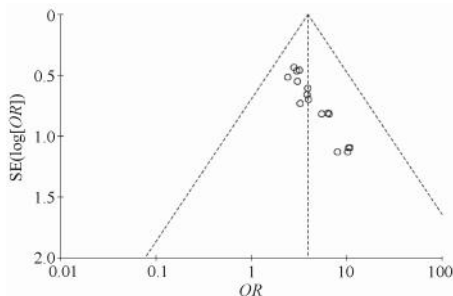


图7 总有效率的漏斗图

Fig 7 Funnel chart of total effective rate

选择,且疗效显著。

丙戊酸钠为一线抗癫痫药,可用于不同发病机制的癫痫发作,但其可能有致畸性、神经认知障碍和其他不良反应^[25]。有研究显示,在实验诱导的癫痫模型中,丙戊酸钠通过抑制内质网应激和减少神经元凋亡而发挥神经保护作用^[26]。丙戊酸钠可以通过调节神经元通路,与神经递质γ-氨基丁酸具有密切的分子结构,增强γ-氨基丁酸介导的突触后抑制作用,从而抑制癫痫的发作^[27]。丙戊酸钠属于传统的抗癫痫药,临床研究结果表明,其具有一定的疗效,但不良反应发生情况较多,高剂量服用会引发肝损伤,可导致癫痫患者对药物治疗的依从性降低,从而终止服用药物,使治疗中断,并引起癫痫的反复发作。拉莫三嗪为新型抗癫痫药,还具有抗抑郁和稳定情绪的作用^[28-29]。拉莫三嗪可以通过影响钠通道,在动作电位上升期间负责选择性抑制神经细胞膜的去极化,作为谷氨酸拮抗剂发挥抗惊厥和镇静的作用,同时可以减少药物引起的不良反应^[30]。拉莫三嗪具有良好的抗惊厥作用、耐受性、广谱活性和安全性,适用于各种类型癫痫和癫痫综合征患者。上述2种药物联合服用,丙戊酸钠可抑制服用拉莫三嗪后引起的肝脏糖基化,减少服用拉莫三嗪后皮疹的发生;可减少丙戊酸钠的使用剂量,从而减少高剂量丙戊酸钠引发的肝损伤情况^[31]。拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗癫痫,可在药效学上发挥协同作用,降低癫痫的发作频率。

本研究系统评价了拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗癫痫的临床疗效以及安全性,结果显示,联合应用拉莫三嗪与丙戊酸钠

治疗的研究组患者在总有效率、癫痫发作持续时间、癫痫发作频率、hs-CRP水平以及不良反应发生情况等方面均明显优于单纯使用丙戊酸钠的对照组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。但本研究也存在不足之处:纳入的研究中,有研究未提及不良反应发生情况以及随访时间,可能会导致偏倚;有研究未提及随机序列方法以及对受试者、医师未施盲,可能会对疗效结果产生影响;纳入的文献可参考的病例数较少,可能影响最终的结果分析,期望丰富样本含量进一步得到更为准确的循证医学依据。

综上所述,拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗癫痫,可以提高患者的临床疗效,有效降低癫痫发作频率和hs-CRP水平,缩短癫痫发作时间,无严重的不良反应。本研究结果对临床治疗癫痫有一定的指导意义,但是受到所纳入文献质量的影响,上述结论需要更多高质量、样本量大的研究加以验证。

参考文献

- [1] Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, et al. Epilepsy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18024.
- [2] Rahim F, Azizimalamir R, Sayyah M, et al. Experimental therapeutic strategies in epilepsies using anti-seizure medications[J]. J Exp Pharmacol, 2021, 13: 265-290.
- [3] Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, et al. Drug resistance in epilepsy: Clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options[J]. Pharmacol Rev, 2020, 72(3): 606-638.
- [4] 李艳芳, 傅小平, 蒙兰青. 癫痫的临床诊断及治疗研究新进展[J]. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊, 2018, 18(A5): 82-84.
- [5] Zhang D, Qiu L, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of sodium valproate plus lamotrigine in children with refractory epilepsy[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(3): 2698-2704.
- [6] 佐惠, 王朝林, 刘宝中. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗青年难治性部分性癫痫的疗效分析[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2020, 37(6): 633-634.
- [7] 刘小玲, 张金秀. 丙戊酸钠联合拉莫三嗪应用于各型癫痫病治疗中的疗效分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(72): 146.
- [8] 刘洪敏. 丙戊酸钠与拉莫三嗪联合治疗癫痫的临床效果分析[J]. 中外女性健康研究, 2020(4): 56, 187.
- [9] 吕爽. 丙戊酸钠片缓释片联合拉莫三嗪治疗癫痫病的临床疗效

- 研究[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(22): 211-213.
- [10] 宋薇, 苏江波. 小剂量丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗老年癫痫的疗效观察[J]. 中外女性健康研究, 2019(5): 53, 78.
 - [11] 庄雪. 癫痫患者联合丙戊酸钠与拉莫三嗪治疗的疗效评价[J]. 黑龙江医药, 2020, 33(5): 1097-1100.
 - [12] 张学慧. 丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗癫痫的效果研讨[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(11): 139-140.
 - [13] 张小龙, 张远达, 冀超玉, 等. 小儿癫痫治疗中使用拉莫三嗪联合丙戊酸钠的效果分析[J]. 人人健康, 2020(6): 250.
 - [14] 朱其祥, 陈德忠. 丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗老年癫痫的临床疗效及安全性观察[J]. 临床医学工程, 2020, 27(4): 461-462.
 - [15] 朱玲玲, 应勤来. 丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗小儿癫痫的效果分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(21): 4033-4035.
 - [16] 李国伟. 探讨拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫的疗效及安全性[J]. 智慧健康, 2021, 7(2): 156-158.
 - [17] 李连平, 王子峰. 丙戊酸钠缓释片联合拉莫三嗪片治疗癫痫的疗效[J]. 中国城乡企业卫生, 2019, 34(3): 29-31.
 - [18] 樊丽霞. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗癫痫患者的疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(34): 4950-4952.
 - [19] 肖冰. 拉莫三嗪联合小剂量丙戊酸钠治疗癫痫的效果观察[J]. 中国民康医学, 2019, 31(9): 29-30.
 - [20] 闫枫. 小剂量丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗癫痫的疗效及安全性[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(8): 1071-1072.
 - [21] 阎烁. 丙戊酸联合拉莫三嗪治疗癫痫的临床效果及安全性分析[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(4): 217-219.
 - [22] 高红耀. 丙戊酸钠联合拉莫三嗪应用于各型癫痫病治疗中的临床效果观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(97): 50, 52.
 - [23] 路蝉伊, 刘立雄, 张云峰. 癫痫发病机制的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(8): 876-881.
 - [24] 何金珠. 拉莫三嗪联合丙戊酸治疗癫痫的疗效观察[J]. 中国继续医学教育, 2021, 13(7): 154-157.
 - [25] Balagura G, Iapadre G, Verrotti A, et al. Moving beyond sodium valproate: choosing the right anti-epileptic drug in children[J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(12): 1449-1456.
 - [26] Fu J, Peng L, Wang W, et al. Sodium valproate reduces neuronal apoptosis in acute pentylentetrazole-induced seizures via inhibiting ER stress[J]. Neurochem Res, 2019, 44(11): 2517-2526.
 - [27] Çavuş I, Romanyshyn JC, Kennard JT, et al. Elevated basal glutamate and unchanged glutamine and GABA in refractory epilepsy: Microdialysis study of 79 patients at the yale epilepsy surgery program[J]. Ann Neurol, 2016, 80(1): 35-45.
 - [28] Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs[J]. Expert Rev Neurother, 2010, 10(1): 119-140.
 - [29] Reimers A. Lamotrigine, bipolar disorder, and the pill-free week[J]. Bipolar Disord, 2019, 21(4): 372-373.
 - [30] 张华. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫部分性发作的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(12): 1085-1087.
 - [31] 晋文学, 史坤林, 彭津津. 丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗癫痫的疗效及安全性分析[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2020, 29(1): 21-24.

(收稿日期: 2021-08-05)

(上接第 1370 页)

- [13] Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. Lancet, 2018, 391(10124): 933.
- [14] Boku N, Ryu MH, Kato K, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4)[J]. Ann Oncol, 2019, 30(2): 250-258.
- [15] Janjigian YY, Adenis A, Aucoin JS, et al. Checkmate 649: A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of nivolumab (Nivo) plus ipilimumab (Ipi) versus oxaliplatin plus fluoropyrimidine in patients (Pts) with previously untreated advanced or metastatic gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(4_suppl): TPS213.
- [16] Popper U, Rumpold H. Update ESMO: gastric and esophageal cancer[J]. memo-Magazine of European Medical Oncology, 2021, 14: 180-183.
- [17] Zhang X, Xu W. Neutrophils diminish T-cell immunity to foster gastric cancer progression: the role of GM-CSF/PD-L1/PD-1 signaling pathway[J]. Gut, 2017, 66(11): 1878-1880.
- [18] Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(28): 2836-2844.
- [19] Hara H, Fukuoka S, Takahashi N, et al. SO-007—Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced colorectal or gastric cancer: an open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial (REGONIVO, EPOC1603)[J]. Ann Oncol, 2019, 30(Suppl_4): iv124.
- [20] Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: Phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(5): e180013.
- [21] Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer[J]. Nat Med, 2018, 24(9): 1449-1458.
- [22] Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types[J]. Nat Genet, 2019, 51(2): 202-206.
- [23] Wang F, Wei XL, Wang FH, et al. Safety, efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemorefractory gastric cancer treated with toripalimab, a PD-1 antibody in phase Ib/II clinical trial NCT02915432[J]. Ann Oncol, 2019, 30(9): 1479-1486.
- [24] Derks S, Liao X, Chiaravalli AM, et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr Virus-infected gastric cancers[J]. Oncotarget, 2016, 7(22): 32925-32932.

(收稿日期: 2021-02-22)