

丙戊酸钠与苯妥英钠治疗癫痫持续状态的系统评价

靳晶, 薛静, 柴士伟* (天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193)

摘要: 目的 系统评价丙戊酸钠与苯妥英钠治疗癫痫持续状态的疗效。方法 计算机检索 Medline、Embase、PubMed 图书馆、中文期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库和维普等数据库(检索时限均从建库至 2013 年 9 月), 收集国内外关于丙戊酸钠与苯妥英钠片治疗癫痫的随机对照实验。按照 Cochrane 系统评价的要求, 制定纳入与排除标准, 由 3 名研究者独立进行纳入研究的方法学质量评价和有效数据提取, 采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 6 个 RCT, 430 例患者。Meta 分析结果显示, 丙戊酸钠组与苯妥英钠组在癫痫控制有效率方面效果类似 [$P=0.56>0.05$, $OR=1.14$, $95\%CI=(0.73, 1.76)$]; 丙戊酸钠组与苯妥英钠组在治疗癫痫的复发率方面效果也类似 [$P=0.91>0.05$, $OR=0.97$, $95\%CI=(0.54, 1.72)$]。结论 当癫痫患者进行治疗时, 可以考虑选用丙戊酸钠或苯妥英钠进行治疗。受纳入研究数量及质量限制, 本系统评价结果尚需更多高质量、大样本、多中心随机对照实验验证。

关键词: 癫痫持续状态; 丙戊酸钠; 苯妥英钠; 随机对照实验; 系统评价

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)01-0090-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.01.023

Curative Effect of Sodium Valproate and Phenytoin on Status Epilepticus: A Systematic Review

JIN Jing, XUE Jing, CHAI Shiwei* (*The Frist Hospital Affiliated to Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To assess the curative effect of sodium valproate and phenytoin on status epilepticus(SE). **METHODS** Randomized controlled trials of sodium valproate and phenytoin for patients with SE in the database of the Medline, Embase, PubMed, CNKI, VIP and Wanfang database were collected. Inclusion and exclusion criteria was established according to the criteria recommended by the Cochrane Handbook for Systematic Reviews, and the datas were extracted independently from all the trails by three reviewers. Meta-analysis was performed by Rev Man 5.2 software. **RESULTS** A total of 6 RCTs involving 430 patients with SE were included. The incidence of SE control in the sodium valproate group was similar to that in the phenytoin group [$P=0.56>0.05$, $OR=1.14$, $95\%CI=(0.73, 1.76)$]; the incidence of SE recur control in the sodium valproate group was also similar to that in the phenytoin group [$P=0.91>0.05$, $OR=0.97$, $95\%CI=(0.54, 1.72)$]. **CONCLUSION** It is considerable to use sodium valproate or phenytoin in the treatment of SE if necessary. Due to the limitation of both quantity and quality of included studies, this conclusion should be further conformed with more high quality and large sample studies.

KEY WORDS: status epilepticus; sodium valproate; phenytoin; randomized controlled trial; cochrane systematic review

癫痫是全球范围内的常见病和多发病之一, 其急性发作、慢性发作和持续性发作是导致癫痫患者住院率和病死率增加的主要原因, 同时该病也给个人和社会带来了重大的经济负担。癫痫持续状态(status epilepticus, SE)是指一次癫痫发作持续 30 min 以上或连续多次发作, 发作间期意识或神经功能未完全恢复。其致残率和病死率均较高, 是神经科常见的急危重症之一^[1-2]。

丙戊酸钠主要用于单纯或复杂失神发作、肌阵挛发作、大发作的单药或合并用药治疗, 有时对复杂部分性发作也有一定疗效。丙戊酸钠片能

增加 γ -氨基丁酸(GABA)的合成, 减少 GABA 的降解, 从而升高 GABA 抑制性神经递质的浓度, 降低神经元的兴奋性而抑制发作。苯妥英钠片的动物实验证明, 其对超强电休克、惊厥的强直相有选择性对抗作用, 而对阵挛相无效或反而加剧, 故其对癫痫大发作有良效, 而对失神性发作无效。一般认为其抗癫痫作用机制为增加细胞钠离子外流, 减少钠离子内流, 而使神经细胞膜稳定, 提高兴奋阈, 减少病灶高频放电的扩散。两者治疗癫痫的药理机制有一定差异, 而丙戊酸钠是否比苯妥英钠更有效尚存在争议。本系统评价通过收

基金项目: “十二五” 国家科技支撑计划(2013BAI06B04)

作者简介: 靳晶, 女, 硕士生, 药师 Tel: 13602131301
药师 Tel: 13803063903 E-mail: chaishiwei791109@sina.com

E-mail: jinjing19871220@126.com *通信作者: 柴士伟, 男, 硕士, 主管

集国内外所有关于丙戊酸钠及苯妥英钠治疗 SE 的临床随机对照实验数据, 比较丙戊酸钠和苯妥英钠对癫痫患者住院期间癫痫控制有效率和癫痫复发率的影响, 采用 Cochrane 系统评价方法对两者的疗效进行系统评价, 以期为临床治疗 SE、改善癫痫患者生活质量提供医学证据和指导。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 Medline、Embase、PubMed、Cochrane 图书馆、中文期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库和维普数据库等。文献检索时限均从建库至 2013 年 9 月。

英文数据库以“epileptic seizure. ab,ti., Sodium Valproate. ab,ti., Phenytoin. ab,ti., randomized controlled trial. ab,ti., blinded. ab,ti.”等作为关键词检索词, 检索 Medline、Embase、PubMed、Cochrane 图书馆; 中文数据库以“癫痫、丙戊酸钠、苯妥英钠、随机、对照、盲法”等作为关键词检索词。检索中文期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库和维普数据库。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 研究类型 随机对照实验(RCT), 不限研究地域, 文种限英文和中文。

1.2.2 研究对象 纳入患者的诊断均符合 SE 的诊断标准, 其性别、年龄、种族、国籍、癫痫病因、癫痫持续时间及癫痫类型不限。

1.2.3 干预措施 实验组使用丙戊酸钠治疗, 对照组使用苯妥英钠治疗。2 组具体给药时间、方法及剂量不限, 同时配合常规内科治疗。

1.2.4 疗效判断指标 结局指标: ①研究受试患者 SE 控制的有效率; ②癫痫的复发率。

1.2.5 排除标准 ①动物实验; ②个案报道; ③综述类文献; ④原始资料为未公开发表的文献; ⑤原始文献未设对照组; ⑥原始文献试验设计不严谨(如诊断及疗效判定标准不规范、样本资料交待不清或不全等)。

1.3 文献筛选、质量评价与数据提取

利用 Endnote 软件排除不相关文献。根据 Cochrane 系统评价手册推荐的质量评价方法, 用统一的质量评价表对相关文献进行方法学质量评价: ①是否采用随机方法; ②随机方案是否分配隐藏; ③结果评价者是否对组别分配采用盲法;

④医疗服务提供者是否采用盲法; ⑤受试者是否采用盲法; ⑥是否报道退出和失访; ⑦是否选择性报道结果。2 位评价者交叉核对纳入实验的质量评价结果, 对有分歧而难以确定则通过讨论或由第 3 位评价者协助解决, 达成共识后形成最终纳入还是剔除的决定。对最终纳入的文献进行全文阅读并提取相关数据以备分析。

1.4 统计分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析, 计数资料采用 OR 为疗效分析统计量, 计量资料采用 MD 为疗效分析统计量。各效应量以 95%CI 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验。当各研究间同质性较好时($P > 0.10$, $I^2 < 50\%$), 采用固定效应模型进行合并分析; 如各研究间存在统计学异质性($P < 0.10$, $I^2 > 50\%$)时, 在解释异质性原因后, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。当纳入足够多的研究时, 利用软件生成漏斗图, 分析观察是否存在发表偏倚。若临床实验所提供的数据不能进行 Meta 分析时, 则只对其进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究的方法学质量评价

初检出相关文献 15 篇, 其中中文文献 9 篇, 英文文献 6 篇。剔除重复发表和交叉的文献及明显不符合纳入标准的文献 9 篇, 最终 6 篇文献纳入本研究, 其中中文 3 篇^[3-5], 英文 3 篇^[6-8]; 6 个研究患者共 430 例, 实验组 231 例, 对照组 199 例。文献检索流程见图 1, 纳入研究的基本特征见表 1。

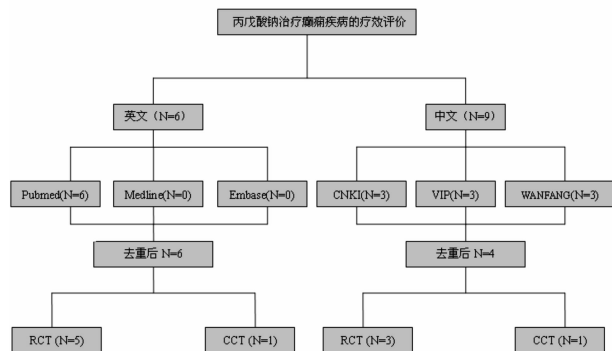


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 The process and results of literature screening

2.2 纳入研究的方法学质量评价

6 篇文献中的研究有 4 篇评分为 4 分, 1 篇评分为 7 分, 1 篇评分为 9 分。结果见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 The basic characteristics of the screened studies

纳入研究	性别		年龄/ 岁	干预措施			对照组/ 例	疗程/ 月	失访/ 例	结局指标
	男/例	女/例		试验组	试验组/ 例	对照组				
陈丽平等 2013 ^[3]	30	20	7~72	儿童: 首剂 10~15 mg·d ⁻¹ , 维持量 15~60 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , bid 成人: 首剂 400 mg·d ⁻¹ , 维持量 600~1 800 mg·d ⁻¹ , bid	25	儿童: 4~8 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 成人: 200~400 mg	25	24~36	0	有效率
杨琼 2009 ^[4]	42	38	8~72	同上	58	同上	22	36~60	0	有效率
潘敏莺 2011 ^[5]	23	17	3~68	同上	20	同上	20	36~60	0	有效率
Shakir, et al 1981 ^[6]			7~55	儿童: 首剂 300~400 mg·d ⁻¹ 成人: 首剂 800~1 200 mg·d ⁻¹	18	儿童: 首剂 150 mg·d ⁻¹ , 维持量 300~400 mg·d ⁻¹ 成人: 首剂 300 mg·d ⁻¹ , 维持量 800~1 200 mg·d ⁻¹	15	9~48	1	有效率
de Silva, et al 1996 ^[7]	52	51	3~16	丙戊酸钠首剂 15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 增量剂量为 5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	49	苯妥英钠首剂 5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 增量剂量为 2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	54	3~88	16	有效率; 复发率
Heller, et al 1995 ^[8]	62	62	19~40	丙戊酸钠首剂 400 mg·d ⁻¹ , 增量剂量为 200 mg·d ⁻¹	61	苯妥英钠首剂 200 mg·d ⁻¹ , 增量剂量为 50 mg·d ⁻¹	63	6~36	59	有效率; 复发率

表 2 纳入研究的方法学质量评价

Tab. 2 The quality evaluation of the screened studies

评价项目	陈丽平等 2013 ^[3]	杨琼 2009 ^[4]	潘敏莺 2011 ^[5]	Shakir, et al 1981 ^[6]	De Silva, et al 1996 ^[7]	Heller, et al 1995 ^[8]
1.是否采用随机方法	是 1	是 1	是 1	是 1	是 2	是 2
2.是否分配隐藏	否 0	否 0	否 0	是 1	是 2	是 2
3.结果评价者是否对组别分配采用盲法	否 0	否 0	否 0	否 0	是 1	是 1
4.医疗服务提供者是否采用盲法	是 1	是 1	是 1	否 0	是 1	否 0
5.受试者是否采用盲法	是 1	是 1	是 1	否 0	是 1	否 0
6.是否报道退出和失访	否 0	否 0	否 0	是 1	是 1	是 1
7.是否选择性报道结果	否 1	否 1	否 1	否 1	否 1	否 1

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 研究 SE 控制的有效率 6 个研究均报道了 SE 控制的有效率, 共纳入 SE 患者 430 例, 其中丙戊酸钠组 231 例, SE 控制有效 128 例, 有效率为 55.4%; 苯妥英钠组 199 例, SE 控制有效 95 例, 有效率为 47.7%。Meta 分析显示, 各研究间异质性检验无统计学意义($P=0.73>0.05$), 故采用固定效应模型分析, 合并分析结果显示, 丙戊酸钠组与苯妥英钠组在癫痫控制的有效率方面差异无统计

学意义 [$P=0.56>0.05$, $OR=1.14$, $95\%CI=(0.73, 1.76)$], 表明丙戊酸钠组与苯妥英钠组在癫痫控制有效率方面效果类似。结果见图 2。

发表偏倚漏斗图见图 3。结果显示, 图形以合并比值比 OR 值 1.14 为中心, 大样本集中在中上侧, 小样本集中在下侧, 基本对称分布, 漏斗图显示资料明显呈倒 V 型分布, 但小样本数右侧稍多于左侧, 大样本数左侧稍多于右侧, 根据漏斗图显示存在部分发表偏倚。

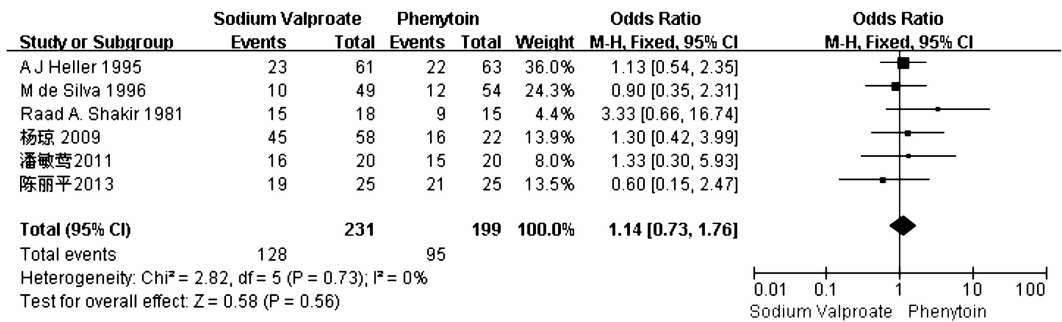


图 2 丙戊酸钠组与苯妥英钠组 SE 控制有效率的 Meta 分析

Fig. 2 The Meta analysis that the incidence of SE control in the sodium valproate group and phenytoin group

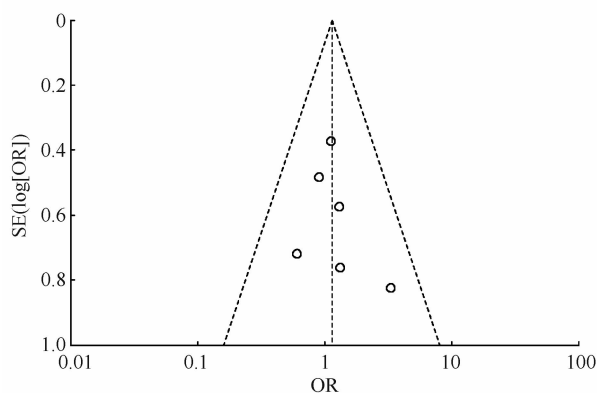


图3 丙戊酸钠和苯妥英钠癫痫控制有效率 Meta 分析漏斗图
Fig. 3 The funnel plot of the Meta analysis that the incidence of SE control in the sodium valproate group and phenytoin group

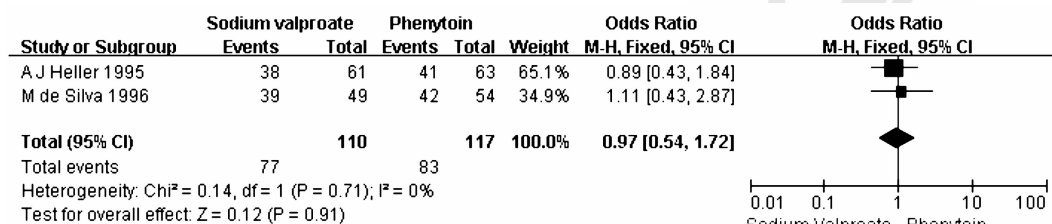


图4 丙戊酸钠组与苯妥英钠组 SE 复发率的 Meta 分析
Fig. 4 The Meta analysis that the incidence of SE recur in the sodium valproate group and phenytoin group

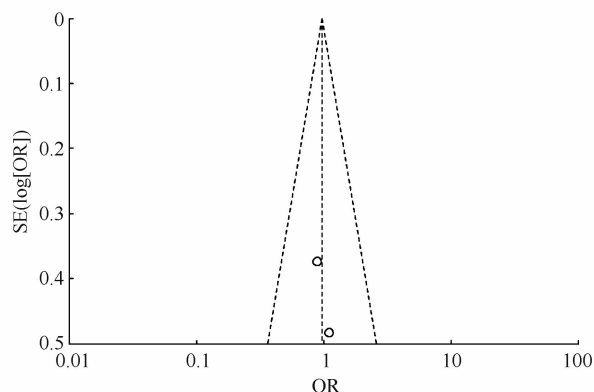


图5 丙戊酸钠和苯妥英钠治疗癫痫复发率 Meta 分析漏斗图
Fig. 5 The funnel plot of the Meta analysis that the incidence of SE recur in the sodium valproate group and phenytoin group

3 讨论

癫痫的治疗目标有控制癫痫发作、减轻癫痫发作的程度、减少癫痫发作的次数、减少抗癫痫药物的不良反应等^[9]。对于癫痫的治疗,强调快速终止 SE,快速使生命体征回到稳定的状态。因此应该选择起效迅速、作用明显和不良反应小的药物进行治疗。

本系统评价结果显示,丙戊酸钠组与苯妥英

2.3.2 研究 SE 复发率 2 个研究报道了 SE 的复发率,共纳入 SE 患者 227 例,其中丙戊酸钠组 110 例,SE 复发 77 例,复发率为 70%;苯妥英钠组 117 例,SE 复发 83 例,复发率为 71%。Meta 分析显示,各研究间异质性检验无统计学意义($P=0.71>0.05$),故采用固定效应模型分析,合并分析结果显示,丙戊酸钠组与苯妥英钠组在 SE 复发率方面差异无统计学意义 [$P=0.91>0.05$, $OR=0.97$, $95\%CI=(0.54, 1.72)$]。表明丙戊酸钠组与苯妥英钠组在 SE 复发率方面效果类似。结果见图 4。

发表偏倚漏斗图见图 5。结果显示,图形以合并比值比 OR 值 0.97 为中心,大样本在中上侧,小样本在下侧,基本对称分布,不存在发表偏倚。

钠组比较,两者在癫痫控制的有效率和治疗癫痫的复发率方面差异无统计学意义,疗效相近。因此在后续研究中,将针对 2 种药物治疗癫痫症时的不良反应,同时根据不同种族、性别、年龄的患者用药情况进行综合统计分析,以此来作为癫痫治疗药物选择的因素。

由于国内有关抗癫痫药的文献在设计和质量上还存在一些问题,且样本量较小,同时,大部分研究的随访时间不够长,所以不能明确丙戊酸钠和苯妥英钠的长远影响。因此还需要进行设计更加完善、随访时间更长的随机对照实验,进一步明确丙戊酸钠和苯妥英钠的疗效。

REFERENCES

- [1] MEIERKORD H, BOON P, ENGELSEN B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults [J]. Eur J Neurol, 2010, 17(3): 348-355.
- [2] SINGH R, GAILLARD W. Status epilepticus in children [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2009, 9(2): 137-144.
- [3] 陈丽平,楼瑞桃. 丙戊酸钠与苯妥英钠治疗癫痫全面性强直阵挛发作的临床疗效和不良反应[J]. 海峡药学, 2013, 25(6): 69-70.
- [4] 杨琼. 丙戊酸钠与苯妥英钠的疗效观察[J]. 当代药学, 2009, 15(31): 140-141.
- [5] 潘敏莺. 苯妥英钠、丙戊酸钠治疗癫痫的疗效比较[J]. 海峡

药学, 2011, 23(7): 155-156.

- [6] SHAKIR R A, JOHNSON R H, LAMBIE D G, et al. Comparison of sodium valproate and phenytoin as single drug treatment in epilepsy [J]. *Epilepsia*, 1981, 22(1): 27-33.
- [7] DE SILVA M, MACARDLE B, MCGOWAN M, et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy [J]. *The Lancet*, 1996, 347(9003): 709-713.

- [8] HELLER A J, CHESTERMAN P, ELWES R D, et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomized comparative monotherapy trial [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58(1): 44-50.

- [9] ZHU G X, WU X Y, YU P M, et al. Standardized medication strategy for new diagnosed epilepsy [J]. *Chin J Neurol(中华神经科杂志)*, 2011, 44(1): 6-9.

收稿日期: 2014-04-01

氟康唑预防性治疗急性再生障碍性贫血患者侵袭性真菌病的临床分析

戴铁颖, 沈建平*, 胡致平, 林圣云, 陈美玲, 魏丽萍(浙江省中医院, 杭州 310000)

摘要: 目的 观察氟康唑预防性治疗急性再生障碍性贫血患者合并侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)的临床疗效及安全性。方法 选择急性再生障碍性贫血合并存在 IFD 高危临床因素的病例作为观察对象, 回顾性总结氟康唑针剂(大扶康)在预防性临床使用中的临床疗效、安全性分析、严重不良事件发生率; 确立未预防治疗及预防治疗病例组, 通过 2 组间的感染发生率、药物不良反应、治疗转归(包括粒细胞减少恢复的时间及调节性 T 细胞水平的纠正)、疾病预后等进行两两对照。结果及结论 使用氟康唑作为预防性抗真菌治疗的策略对于减少深部真菌感染的发生、减少患者住院周期及费用、改善患者疾病预后等有着显著意义; 在用药期间, 未发现氟康唑针剂相关的不良反应, 具有良好的安全性。可以作为预防性用药的优先推荐药物。

关键词: 侵袭性真菌病; 氟康唑; 再生障碍性贫血; 预防性治疗

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)01-0094-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.01.024

Clinical Efficacy and Safety of the Prophylactic Treatment of Fluconazole for Acute Aplastic Anemia Patients with Invasive Fungal Disease

DAI Tieying, SHEN Jianping*, HU Zhiping, LIN Shengyun, CHEN Meiling, WEI Liping(*Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the clinical efficacy and safety of the prophylactic treatment of fluconazole for acute aplastic anemia(AA) patients with invasive fungal disease(IFD). **METHODS** Retrospectively analyzed 42 cases of the in-patients of acute aplastic anemia from September 2010 to October 2012 in the hematology department of Zhejiang Traditional Chinese Medicine Hospital, including 20 cases with the use of prophylactic treatment of fluconazole for IFD and left 22 cases without any drugs as a preventive treatment for IFD. Collected the general information of patients, blood routine, CD4T/CD8T cells, cytokines, liver and kidney function, recovery time of neutropenia, IFD occurrence and so on. **RESULTS** Before and after the fluconazole preventive treatment for IFD, observed the change of the percentage of CD4+/CD8+ group, and found that CD4+, CD8+ T cells were improved significantly, and the TNF- α and IL-2 levels were significantly decreased($P<0.05$). But no significant difference was found in the cases without any prophylactic treatment, the level of T cells or the cytokines were improved after the treatment of AA. Compared the two groups, found that the granulocyte recovery(42 d) average time of the former was significantly shorter than the latter(76 d). **CONCLUSION** We are able to determine the use of fluconazole as antifungal prophylaxis strategies for reducing the incidence of deep fungal infections. During the treatment, no fluconazole injection-related adverse events were found. We recommend fluconazole as a priority prophylactic medication.

KEY WORDS: invasive fungal disease; fluconazole; aplastic anemia; prophylactic treatment

基金项目: 国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2012173)

作者简介: 戴铁颖, 女, 硕士, 主治医师 Tel: (0571)86620325

E-mail: daitieying2000@163.com

*通信作者: 沈建平, 男, 硕士,

主任药师 Tel: (0571)86620326 E-mail: sjping88@163.com