

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.04.012

· 论 著 ·

## 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫疗效与安全性的 Meta 分析

蒙雪芳, 梁倩, 韦英秀 (广西医科大学附属武鸣医院, 南宁 530199)

**[摘要]**目的:系统评价拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫的安全性和疗效。方法:检索中国生物医学数据库(CBM)、维普、中国知网、万方、PubMed、EMBase、the Cochrane Library、Web of Science 等数据库,检索时限为建库至 2023 年 2 月。筛选有关丙戊酸钠和拉莫三嗪治疗小儿癫痫的随机对照试验(RCT),对照组给予丙戊酸钠常规治疗,试验组在对照组的基础上联用拉莫三嗪治疗。结果:共纳入 22 项研究进行 Meta 分析,结果显示,试验组患儿治愈率( $OR=2.47, 95\%CI\ 1.62\sim3.77, P<0.01$ )、显效率( $OR=2.06, 95\%CI\ 1.57\sim2.70, P<0.01$ )、总有效率( $OR=3.96, 95\%CI\ 2.80\sim5.61, P<0.01$ )高于对照组,差异均有统计学意义。不良反应发生率( $OR=0.53, 95\%CI\ 0.40\sim0.71, P<0.01$ )、治疗后癫痫发作频率( $MD=-2.91, 95\%CI\ -4.01\sim-1.80, P<0.01$ )、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平( $MD=-4.02, 95\%CI\ -4.30\sim-3.74, P<0.01$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平( $MD=-26.47, 95\%CI\ -27.21\sim-25.74, P<0.01$ )、同型半胱氨酸(Hcy)水平( $MD=-5.09, 95\%CI\ -5.37\sim-4.80, P<0.01$ )低于对照组,差异均有统计学意义。结论:丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗小儿癫痫在治愈率、显效率、总有效率方面均显著优于单独使用丙戊酸钠,可明显降低不良反应发生率、治疗后癫痫发作频率以及 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、Hcy 水平。

**[关键词]**拉莫三嗪;丙戊酸钠;小儿癫痫;疗效;安全性;Meta 分析

**[中图分类号]**R748

**[文献标识码]**A

**[文章编号]**1672-108X(2024)04-0044-07

## Meta-Analysis on Efficacy and Safety of Lamotrigine Combined with Sodium Valproate in the Treatment of Epilepsy in Children

Meng Xuefang, Liang Qian, Wei Yingxiu (Wuming Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530199, China)

**[Abstract]** **Objective:** To systematically review the safety and efficacy of lamotrigine combined with sodium valproate in the treatment of epilepsy in children. **Methods:** China Biology Medicine (CBM), VIP, CNKI, Wanfang, PubMed, EMBase, the Cochrane Library and Web of Science databases were retrieved, the retrieval time was from the establishment of the database to Feb. 2023. Randomized controlled trials (RCT) of sodium valproate and lamotrigine in the treatment of epilepsy in children were screened. The control group received conventional treatment with sodium valproate, while the experimental group was given lamotrigine on the basis of control group. **Results:** A total of 22 RCT were included for Meta-analysis. Results showed that cure rate ( $OR=2.47, 95\%CI\ from\ 1.62\ to\ 3.77, P<0.01$ ), significant effective rate ( $OR=2.06, 95\%CI\ from\ 1.57\ to\ 2.70, P<0.01$ ), total effective rate ( $OR=3.96, 95\%CI\ from\ 2.80\ to\ 5.61, P<0.01$ ) in the experimental group were significantly higher than those in the control group, with statistically significant differences. The incidence of adverse drug reactions ( $OR=0.53, 95\%CI\ from\ 0.40\ to\ 0.71, P<0.01$ ), epileptic seizure frequency after treatment ( $MD=-2.91, 95\%CI\ from\ -4.01\ to\ -1.80, P<0.01$ ), levels of hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP,  $MD=-4.02, 95\%CI\ from\ -4.30\ to\ -3.74, P<0.01$ ), levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ,  $MD=-26.47, 95\%CI\ from\ -27.21\ to\ -25.74, P<0.01$ ), levels of homocysteine (Hcy,  $MD=-5.09, 95\%CI\ from\ -5.37\ to\ -4.80, P<0.01$ ) in the experimental group were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences. **Conclusion:** Lamotrigine combined with sodium valproate in the treatment of epilepsy in children is significantly better than sodium valproate alone in terms of cure rate, significant effective rate and total effective rate, and could significantly reduce the incidence of adverse drug reactions, epileptic seizure frequency after treatment and levels of hs-CRP, TNF- $\alpha$  and Hcy.

**[Keywords]** Lamotrigine; sodium valproate; children with epilepsy; efficacy; safety; Meta-analysis

小儿癫痫是一种由突发性、短暂性脑功能障碍引起的痉挛性发作性疾病,临床上通常表现为反复的肌肉抽搐、情绪、运动、感觉和意识异常等症状。患儿出现神志不清、意识模糊、肢体抽动、口吐白沫、口唇青紫等症状<sup>[1-2]</sup>。据统计,儿童和青少年群体更易患上癫痫,我国小儿癫痫患病率约为 3.5%,是成人的 10 倍,现有癫痫患儿约为 540 万<sup>[3-4]</sup>。儿童患上癫痫后,神经元严重受损,导致智力低下,严重影响儿童的身心健康和大脑发

育<sup>[5]</sup>。若不能及时治疗,将导致患儿发生永久性脑损伤,给家庭造成沉重的经济和精神负担<sup>[6]</sup>。目前,治疗癫痫的主要方法有药物治疗、手术治疗、生酮饮食以及神经调控治疗等,其中口服药物治疗是癫痫患儿的首选<sup>[7-8]</sup>。大部分癫痫患儿经过单一药物治疗病情得以有效控制,丙戊酸钠、拉莫三嗪单药治疗小儿癫痫有效控制率达 60%~70%,但仍有 20%~30%的患儿无法通过单一药物治疗有效控制<sup>[9]</sup>。智勇刚等<sup>[10]</sup>、王卓媛等<sup>[11]</sup>以

作者简介:蒙雪芳(1990.12-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail:2293614256@qq.com。

通信作者:韦英秀(1973.06-),女,硕士,副主任医师,主要从事认知障碍相关疾病研究,E-mail:weiyingshiu@126.com。

及胡雪飞等<sup>[12]</sup>对拉莫三嗪联合丙戊酸钠对比丙戊酸钠或拉莫三嗪单一治疗癫痫的疗效与安全性进行系统评价,均发现联合用药的临床疗效优于单一药物治疗,且不良反应发生率、癫痫发作频率低于单一药物治疗,但该系统评价纳入的研究对象均为成人,缺乏针对小儿癫痫治疗的系统评价。目前已有研究证明,拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫的疗效明显优于丙戊酸钠或拉莫三嗪单独使用的治疗方法<sup>[13]</sup>。因此,本研究系统评价拉莫三嗪联合丙戊酸钠对比单独使用丙戊酸钠治疗小儿癫痫的疗效和安全性,为临床治疗小儿癫痫提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 公开发表的国内及国外随机对照试验(RCT),语种为英文与中文,无论采用盲法与否均纳入研究。

1.1.2 研究对象 符合《小儿癫痫的诊断与治疗》<sup>[14]</sup>中的相关诊断标准,且经脑电图(EEG)、头部CT、神经系统检查以及临床表现等确诊为小儿癫痫,无其他严重疾病。患儿年龄0~18岁,其国籍、种族和性别不做限制。研究通过医院伦理委员会审核,入组的患儿和家属均自愿且同意参与研究。

1.1.3 干预措施 对照组给予丙戊酸钠常规治疗,试验组给予拉莫三嗪与丙戊酸钠联合常规治疗,每日用药总剂量及治疗疗程不限。

### 1.2 排除标准

(1)重复发表、无法获取全文的文献;(2)数据无法使用或者缺失,联系了作者仍无法获得的文献;(3)会议、综述、动物实验、病例报告等文献;(4)有研究药物用药禁忌或过敏;(5)临床资料不完整等。

### 1.3 检索策略

通过检索 EMBase、PubMed、Web of Science、the Cochrane Library、中国知网、中国生物医学数据库(CBM)、万方、维普数据库,并查询中国临床试验注册中心和 ClinicalTrials.gov 两大临床试验注册系统,收集中英文文献。检索时限均从建库到2023年2月。检索策略使用主题词加自由词,检索词之间用运算符连接。中文数据库检索词主要为“癫痫”“拉莫三嗪”“丙戊酸钠”;英文检索词主要为“epilepsy”“lamotrigine”“valproic acid”。同时通过参考文献、手工检索等途径查找相关文献。

### 1.4 资料提取

经两名研究者独立筛选文献并提取资料,若遇到分歧,可通过讨论或者邀请第三位研究者参与解决分歧。提取纳入文献的基本资料,包括:(1)文献基本信息,含研究题目、发表年份、作者等;(2)样本的基本信息,包括组别、平均年龄、病程、样本量等;(3)研究方法和干预措施,如用法用量和研究疗程等。若某些研究的结局指标数据丢失或模糊不清,研究者应联系文献通信作者,询问原始数据,若联系原作者仍无法获取数据,则予以排除。

### 1.5 质量评价

两位研究者参照 Cochrane 5.1.0 系统评价员手册推荐的风险评估标准<sup>[15]</sup>,对纳入文献质量进行评价,评价结果分别以“高风险”“风险不清楚”“低风险”来表示。具体偏倚风险分类及定义如下。(1)选择偏倚:是否随机分组和分配隐藏;(2)实施偏倚:对受试者和研究者是否采用盲法;(3)测量偏倚:是否采用盲法评价结局指标;(4)随访偏倚:结局数据是否完整,如果未缺失结果数据则评为低风险;(5)报告偏倚:研究报告结果是否完整;(6)其他:其他偏倚来源。

### 1.6 统计学方法

应用 Rev Man 5.4 软件对数据进行分析。连续性变量采用均数差(MD)、二分类变量采用比值比(OR)进行分析,计算95%可信区间(CI)。采用 $\chi^2$ 检验和 $I^2$ 对纳入研究进行异质性分析,若 $P>0.10$ , $I^2\leq 50\%$ ,则使用固定效应模型分析,反之,采用随机效应模型分析,并分析异质性的来源,对于比较明显的临床异质性,则采用敏感性分析剔除异质性来源。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。同时采用倒漏斗图评价发表偏倚<sup>[15]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程与结果

按照文献检索方法检索,共获得1778篇文献,其中中文文献1077篇,英文文献701篇。根据纳入与排除标准,经过剔重、复筛、阅读文献后,最终纳入22篇RCT文献<sup>[16-37]</sup>,包括1858例患儿,其中对照组922例、试验组936例。筛选流程见图1,文献基本特征见表1。

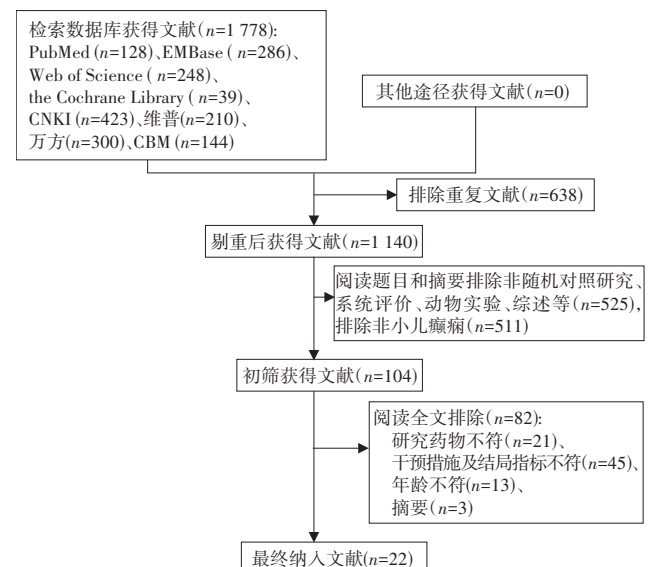


图1 文献筛选流程

### 2.2 方法学质量评价结果

纳入的22篇文献均报道患儿的基本信息,其中12项研究<sup>[16-19,21-22,25-26,30,32-33,36]</sup>未描述采用何种随机分组的方法,随机序列的产生评估为偏倚风险不确定;3项研究<sup>[23,27,35]</sup>依据用药方案分组,随机序列的产生评估为高

风险。入选的 22 项研究均为开放性研究,未对任何一方施盲,全部研究数据的报告完整。结果见图 2、图 3。

表 1 纳入研究的基本信息

| 第一作者及发表年份                  | 组别  | 例数 | 年龄/岁     | 病程/月     | 干预措施      | 疗程    | 结局指标    |
|----------------------------|-----|----|----------|----------|-----------|-------|---------|
| 刘丽 2014 <sup>[16]</sup>    | 对照组 | 35 | 7.9±2.1  | 21.2±8.5 | 丙戊酸钠      | 6 个月  | ④       |
|                            | 试验组 | 35 | 8.2±2.4  | 23.6±8.8 | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 6 个月  |         |
| 周定富 2018 <sup>[17]</sup>   | 对照组 | 39 | 8.4±1.5  | -        | 丙戊酸钠      | 6 个月  | ⑥       |
|                            | 试验组 | 39 | 7.1±2.3  | -        | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 6 个月  |         |
| 岳璇,等 2018 <sup>[18]</sup>  | 对照组 | 35 | 7.0±2.3  | 4.0±0.3  | 丙戊酸钠      | 4 个月  | ②③④⑥⑦⑧  |
|                            | 试验组 | 35 | 7.1±2.3  | 4.1±0.3  | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 4 个月  |         |
| 朱玲玲,等 2020 <sup>[19]</sup> | 对照组 | 42 | 4.0~11.0 | -        | 丙戊酸钠      | 6 个月  | ④⑥⑦⑧    |
|                            | 试验组 | 42 | 3.0~12.0 | -        | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 6 个月  |         |
| 李国伟 2021 <sup>[20]</sup>   | 对照组 | 30 | 8.5±4.5  | -        | 丙戊酸钠      | 3 个月  | ②③④⑥⑦⑧  |
|                            | 试验组 | 30 | 8.0±4.0  | -        | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 3 个月  |         |
| 李彦卿,等 2022 <sup>[21]</sup> | 对照组 | 70 | 5.5±1.8  | 2.4±0.3  | 丙戊酸钠      | 3 个月  | ④       |
|                            | 试验组 | 70 | 5.5±1.9  | 2.4±0.4  | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 3 个月  |         |
| 李瑾 2016 <sup>[22]</sup>    | 对照组 | 45 | 6.5±2.3  | 3.0±1.3  | 丙戊酸钠      | 4 个月  | ①②③④⑥⑧  |
|                            | 试验组 | 45 | 7.1±2.1  | 3.1±1.2  | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 4 个月  |         |
| 李蕊 2021 <sup>[23]</sup>    | 对照组 | 40 | 6.3±0.3  | 2.2±0.3  | 丙戊酸钠      | 3 个月  | ②③④⑤    |
|                            | 试验组 | 40 | 6.2±0.3  | 2.1±0.4  | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 3 个月  |         |
| 李风平,等 2019 <sup>[24]</sup> | 对照组 | 40 | 5.5±2.4  | -        | 丙戊酸钠      | /     | -       |
|                            | 试验组 | 40 | 5.6±2.4  | -        | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | /     |         |
| 林玉慧 2019 <sup>[25]</sup>   | 对照组 | 23 | 5.1±1.6  | 1.3±0.5  | 丙戊酸钠      | 4 个月  | ①②③④⑥   |
|                            | 试验组 | 23 | 5.2±1.7  | 1.1±0.4  | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 4 个月  |         |
| 王旭 2021 <sup>[26]</sup>    | 对照组 | 61 | 6.1±0.5  | 2.1±0.1  | 丙戊酸钠      | 6 个月  | ④⑤      |
|                            | 试验组 | 61 | 6.2±0.5  | 2.2±0.1  | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 6 个月  |         |
| 田领 2016 <sup>[27]</sup>    | 对照组 | 56 | 6.0±0.5  | 3.0±0.1  | 丙戊酸钠      | 6 个月  | ④⑤      |
|                            | 试验组 | 68 | 6.0±0.5  | 3.1±0.1  | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 6 个月  |         |
| 耿丽娟,等 2018 <sup>[28]</sup> | 对照组 | 50 | 6.4±2.2  | -        | 丙戊酸钠      | 6 个月  | ②③④     |
|                            | 试验组 | 50 | 6.5±2.4  | -        | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 6 个月  |         |
| 胡宇敏,等 2022 <sup>[29]</sup> | 对照组 | 33 | 7.5±1.1  | 2.5±1.0  | 丙戊酸钠      | 6 个月  | ①②③④⑤⑦⑧ |
|                            | 试验组 | 33 | 7.0±1.1  | 2.5±1.0  | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 6 个月  |         |
| 袁冕 2018 <sup>[30]</sup>    | 对照组 | 40 | 6.1±0.6  | 3.0±0.5  | 丙戊酸钠      | 6 个月  | ①②③④    |
|                            | 试验组 | 40 | 6.1±0.7  | 3.1±0.5  | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 6 个月  |         |
| 袁梁玉 2021 <sup>[31]</sup>   | 对照组 | 27 | 9.1±1.7  | -        | 丙戊酸钠      | 6 个月  | ①③④     |
|                            | 试验组 | 29 | 9.5±1.4  | -        | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 6 个月  |         |
| 贾妮 2016 <sup>[32]</sup>    | 对照组 | 26 | -        | -        | 丙戊酸钠      | 4 个月  | ②③④     |
|                            | 试验组 | 26 | -        | -        | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 4 个月  |         |
| 贾雅琼 2015 <sup>[33]</sup>   | 对照组 | 64 | 6.1±1.8  | 4.3±0.6  | 丙戊酸钠      | 4 个月  | ③④⑦⑧    |
|                            | 试验组 | 64 | 6.1±1.8  | 4.3±0.6  | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 4 个月  |         |
| 钟涛 2018 <sup>[34]</sup>    | 对照组 | 45 | 8.1±2.1  | 4.0±0.3  | 丙戊酸钠      | 4 个月  | ②③④⑥⑦⑧  |
|                            | 试验组 | 45 | 8.1±2.1  | 4.0±0.2  | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 4 个月  |         |
| 陈凤民,等 2014 <sup>[35]</sup> | 对照组 | 58 | 0.3~13.5 | 8.0~56.4 | 丙戊酸钠      | 12 个月 | ①②③④    |
|                            | 试验组 | 58 | 0.4~13.0 | 2.0~60.0 | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 12 个月 |         |
| 陈雄,等 2013 <sup>[36]</sup>  | 对照组 | 33 | 4.0~12.0 | 2.5±0.5  | 丙戊酸钠      | 6 个月  | ①②③④    |
|                            | 试验组 | 33 | 3.0~11.0 | 2.1±0.3  | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 6 个月  |         |
| 黄晶晶 2017 <sup>[37]</sup>   | 对照组 | 30 | 9.2±1.6  | 16.3±3.9 | 丙戊酸钠      | 3 个月  | ②③④⑤    |
|                            | 试验组 | 30 | 9.5±1.3  | 16.7±3.3 | 丙戊酸钠+拉莫三嗪 | 3 个月  |         |

注:①治愈率;②显效率;③总有效率;④不良反应发生率;⑤癫痫发作频率;⑥超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平;⑦肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平;⑧同型半胱氨酸(Hcy)水平。

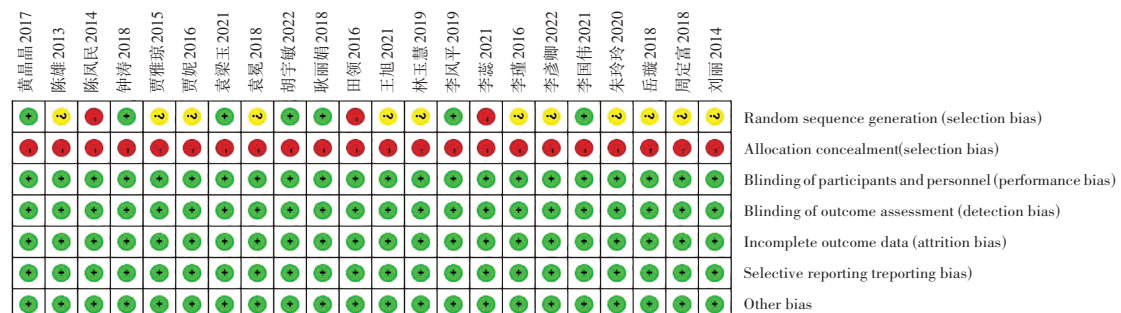


图 2 纳入研究的总体偏倚风险



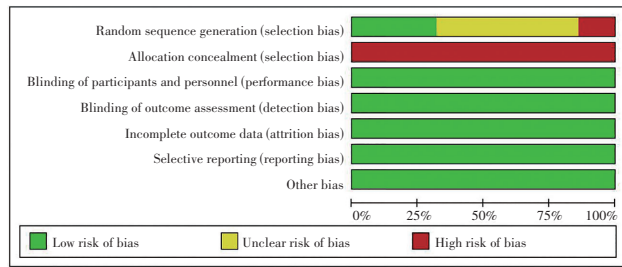


图 3 纳入研究的偏倚风险

## 2.3 Meta 分析结果

2.3.1 治愈率 有 7 项研究<sup>[22,25,29-31,35-36]</sup>报道了治愈率,包含对照组 259 例、试验组 261 例。研究结果间无异质性 ( $P=0.74, I^2=0\%$ ),采用固定效应模型进行分析。结果显示,试验组治愈率高于对照组,差异有统计学意义 ( $OR=2.47, 95\% CI 1.62\sim3.77, P<0.01$ ),见图 4。

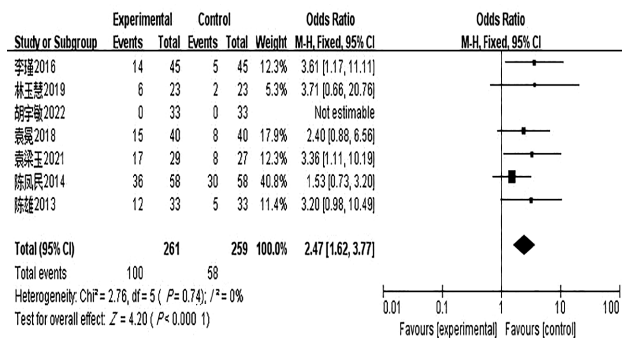


图 4 治愈率的 Meta 分析森林图

2.3.2 显效率 13 项研究<sup>[18,20,22,23,25,28-30,32,34-37]</sup>报道了显效率,包含对照组 488 例、试验组 488 例。研究结果间无异质性 ( $P=0.16, I^2=29\%$ ),采用固定效应模型进行分析。结果显示,试验组显效率高于对照组,差异有统计学意义 ( $OR=2.06, 95\% CI 1.57\sim2.70, P<0.01$ ),见图 5。

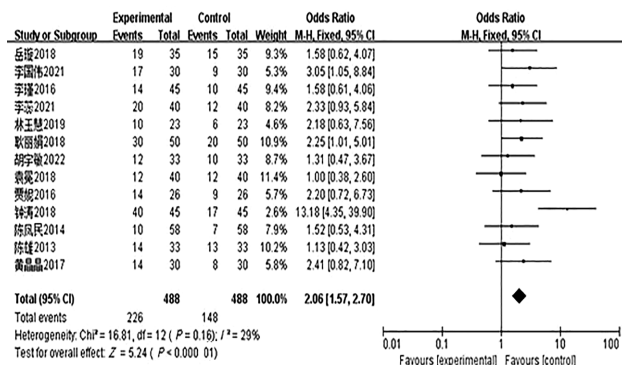


图 5 显效率的 Meta 分析森林图

2.3.3 总有效率 15 项研究<sup>[18,20,22-23,25,28-37]</sup>报道了总有效率,其中对照组 579 例、试验组 581 例。研究结果间无异质性 ( $P=0.30, I^2=14\%$ ),采用固定效应模型进行分析。结果显示,试验组总有效率高于对照组,差异有统计学意义 ( $OR=3.96, 95\% CI 2.80\sim5.61, P<0.01$ ),见图 6。

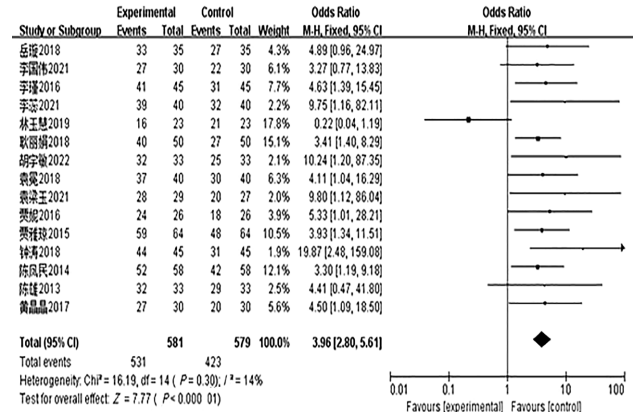


图 6 总有效率的 Meta 分析森林图

2.3.4 不良反应发生率 20 项研究<sup>[16,18-23,25-37]</sup>报道了不良反应发生率,其中对照组 843 例、试验组 857 例。研究结果间无异质性 ( $P=0.06, I^2=35\%$ ),采用固定效应模型进行分析。结果显示,试验组不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义 ( $OR=0.53, 95\% CI 0.40\sim0.71, P<0.01$ ),见图 7。

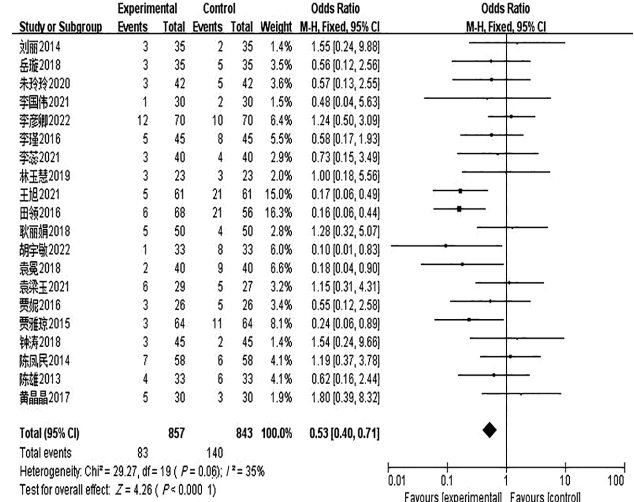


图 7 不良反应发生率的 Meta 分析森林图

2.3.5 治疗后癫痫发作频率 5 项研究<sup>[23,26-27,29,37]</sup>报道了治疗后癫痫发作频率,其中对照组 220 例、试验组 232 例。研究药物干预治疗后研究结果间有异质性 ( $P<0.1, I^2=99\%$ ),采用随机效应模型进行分析。结果显示,试验组干预治疗后,癫痫发作频率低于对照组,差异有统计学意义 ( $MD=-2.91, 95\% CI -4.01\sim-1.80, P<0.01$ ),见图 8。根据干预治疗的疗程分为 3 个月组和 6 个月组进行亚组分析,其中 2 篇研究<sup>[23,37]</sup>疗程为 3 个月,3 篇研究<sup>[26-27,29]</sup>疗程为 6 个月,3 个月组的各研究间有异质性 ( $P<0.1, I^2=100\%$ ),采用随机效应模型进行分析。结果表明,试验组癫痫发作频率与对照组比较差异无统计学意义 ( $MD=-1.75, 95\% CI -4.42\sim0.91, P=0.20$ )。6 个月组的各研究结果间有统计学异质性 ( $P<0.1, I^2=100\%$ ),采用随机效应模型进行分析。结果表明,试验组癫痫发作频率较对照组差异无统计学意义 ( $MD=-3.81, 95\% CI -8.31\sim0.70, P=0.10$ ),见图 9。对癫痫发作频率进行敏感性分析,将文献逐一剔除,同时变换效应模型进行分析,结果基本一致,未发现明显

异质性的主要来源,提示结果稳定性良好。

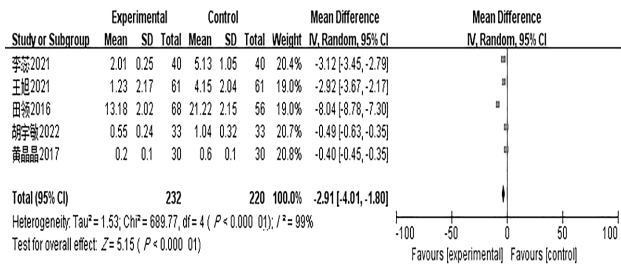


图 8 治疗后癫痫发作频率 Meta 分析森林图

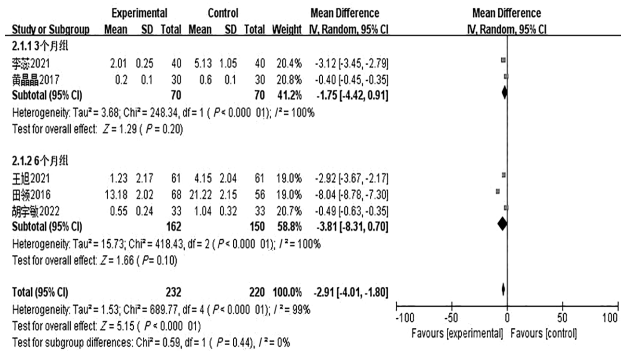


图 9 治疗后癫痫发作频率亚组分析森林图

2.3.6 hs-CRP 水平 7 项研究<sup>[17-20,22,25,34]</sup>报道了 hs-CRP 水平,其中对照组 259 例、试验组 259 例。研究结果之间有统计学异质性( $P < 0.1$ ,  $I^2 = 85\%$ ),采用随机效应模型进行分析。结果显示,试验组 hs-CRP 水平低于对照组,差异有统计学意义( $MD = -3.89$ ,  $95\%CI -4.38 \sim -3.41$ ,  $P < 0.01$ ),见图 10。

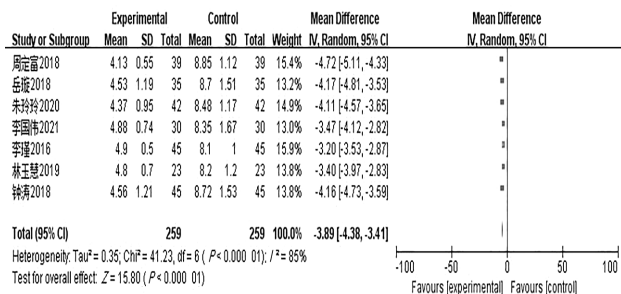


图 10 hs-CRP 水平敏感性分析前 Meta 分析森林图

2.3.7 TNF- $\alpha$  水平 6 项研究<sup>[18-20,29,33-34]</sup>报道了 TNF- $\alpha$  水平,其中对照组 249 例、试验组 249 例。各研究结果之间无异质性( $P = 0.89$ ,  $I^2 = 0\%$ ),采用固定效应模型进行分析。结果显示,试验组 TNF- $\alpha$  水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $MD = -26.47$ ,  $95\%CI -27.21 \sim -25.74$ ,  $P < 0.01$ ),见图 11。

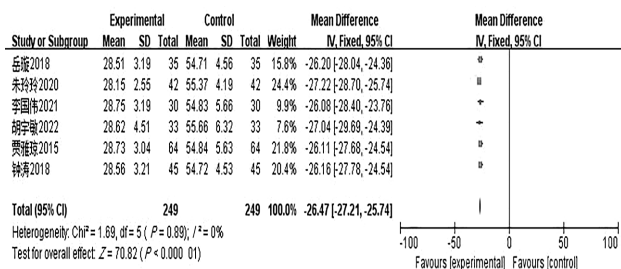


图 11 TNF- $\alpha$  水平的 Meta 分析森林图

2.3.8 Hcy 水平 7 项研究<sup>[18-20,22,29,33-34]</sup>报道了 Hcy 水

平,其中对照组 294 例、试验组 294 例。各研究结果无异质性( $P = 0.55$ ,  $I^2 = 0\%$ ),采用固定效应模型进行分析。结果显示,试验组 Hcy 水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $MD = -5.09$ ,  $95\%CI -5.37 \sim -4.80$ ,  $P < 0.01$ ),见图 12。

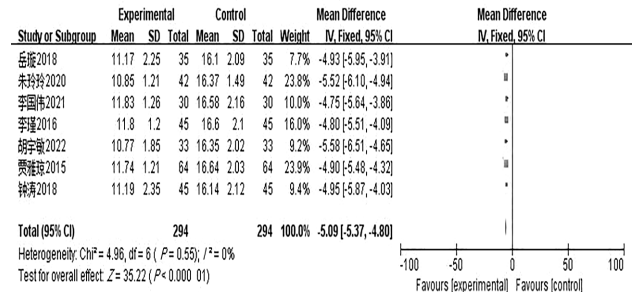


图 12 Hcy 水平的 Meta 分析森林图

## 2.4 发表偏倚分析

采用软件 Stata1 2.0 中 Begg's 检验文献的发表偏倚,以不良反应发生率为指标,绘制倒漏斗图,由图可见,漏斗图形状基本对称,散点分布基本均匀,极少数散点落在 95% CI 外,  $P = 0.68$ ,提示不存在明显的发表偏倚,见图 13。

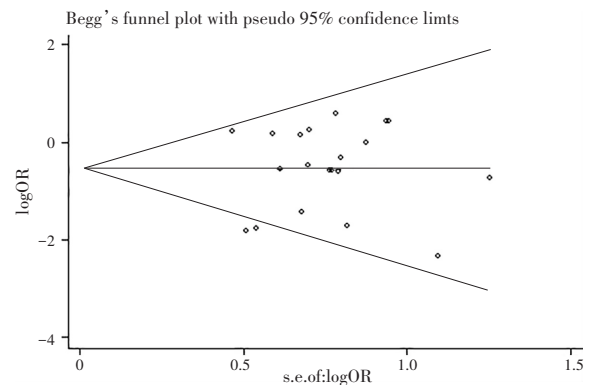


图 13 Begg's 检验结果漏斗图

## 2.5 敏感性分析

以 hs-CRP 为指标进行敏感性分析,发现剔除研究<sup>[17,22,25]</sup>后,异质性明显降低( $P = 0.35$ ,  $I^2 = 9\%$ ),确认研究<sup>[17,22,25]</sup>为异质性主要来源,剔除异质性研究后差异有统计学意义( $MD = -4.02$ ,  $95\%CI -4.30 \sim -3.74$ ,  $P < 0.01$ ),见图 14。

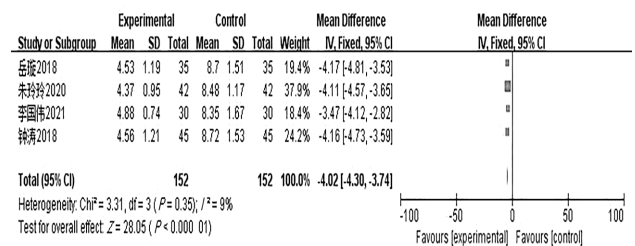


图 14 hs-CRP 水平敏感性分析后森林图

## 3 讨论

本研究结果显示,拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫的疗效和安全性总体均优于单独使用丙戊酸钠,初步证实两药联用能提高临床疗效,控制癫痫发作,同时



降低不良反应发生率,改善患儿血清指标水平及机体炎症反应,提高疗效。小儿癫痫由于患儿年龄小,身体免疫力和耐受性差,且神经系统发育尚未健全,自主表达能力欠缺,药物治疗除了考虑有效性,还要考虑安全性,因此正确、有效、及时的治疗措施对癫痫患儿的身心健康意义重大<sup>[20]</sup>。

本 Meta 分析显示,拉莫三嗪与丙戊酸钠联合治疗小儿癫痫在治愈率、显效率、总有效率方面均显著优于单独使用丙戊酸钠。小儿癫痫的治疗目的是缓解症状以及控制发作频次,以往多采用单一药物治疗,疗效不明显<sup>[29]</sup>。有研究发现,拉莫三嗪联合丙戊酸钠是治疗癫痫的最佳组合,两者存在协同作用,作用机制互补。丙戊酸钠是小儿癫痫全面强直-阵挛发作、强直发作、阵挛发作、肌阵挛发作和失张力发作 5 种发作类型的首选治疗药物,其在儿童中可轻易透过血-脑屏障,促进神经膜的稳定,减少神经元损伤<sup>[30-31]</sup>。拉莫三嗪为新型抗癫痫药物,主要作为谷氨酸拮抗剂发挥抗惊厥和镇静作用,具有良好的耐受性、广谱活性和安全性,适用于各种类型癫痫和癫痫综合征患儿<sup>[11]</sup>。当两者联用时,丙戊酸钠可以延长拉莫三嗪的半衰期,提高拉莫三嗪的血药浓度<sup>[16,36]</sup>,从而提高临床疗效。

本研究结果表明,两药联用后,神经系统、消化系统、血液系统及皮肤附件不良反应发生率降低,纳入文献均未报道因出现严重不良反应而退出临床研究的现象,表明癫痫患儿对拉莫三嗪联合丙戊酸钠的耐受性良好。丙戊酸钠在使用初期,容易损害患儿认知功能,如单独长期用药,更容易诱发多种不良反应,对患儿的肝脏造成损害<sup>[17]</sup>。拉莫三嗪不仅能减少重复放电频率,还可以提高抑制性氨基酸突触的临床效果,减少对钙通道和钠通道的影响,改善药物引起的不良反应;其不仅不影响患儿的认知功能,甚至还可以改善患儿的认知能力<sup>[27]</sup>。两者联用可以有效提高治疗效果、降低不良反应发生率。

儿童癫痫发病机制复杂,近年来有研究发现炎症因子参与不同类型癫痫的发病机制,在癫痫发作状态下,会使炎症因子释放增加,IL-6、Hcy、hs-CRP 和 TNF- $\alpha$  等炎症因子水平在癫痫发作控制后明显下降,是检测炎症反应发生的重要指标,说明降低炎症因子水平可以控制癫痫发作,因此治疗癫痫的重要手段之一是控制炎症因子水平<sup>[38-39]</sup>。Hcy 是氨基酸代谢产生的中间产物,其水平升高会损伤脑神经,容易导致癫痫发作<sup>[40]</sup>。本研究结果显示,试验组患儿的 hs-CRP、TNF- $\alpha$  和 Hcy 水平显著低于对照组,提示拉莫三嗪与丙戊酸钠联用治疗后的患儿体内 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、Hcy 水平降低,能有效控制癫痫发作,提高安全性。

综上所述,拉莫三嗪与丙戊酸钠联合治疗小儿癫痫有很大的临床推广意义。但因本文纳入的研究数量较少,样本量有限,且均为中文文献;部分文献质量不高,未具体描述随机方法和盲法;部分文献结局指标不完整,对 Meta 分析的可靠性产生影响。因此,应该结合癫痫发作类型、发病特点、主要疗效指标、用药剂量优化、改善认知功能等方面开展更多高质量、大样本、多中心

的 RCT,更进一步验证拉莫三嗪与丙戊酸钠联合治疗小儿癫痫的有效性及安全性。

## 参考文献:

- [1] CHI X, LI R, HAO X T, et al. Response to treatment schedules after the first antiepileptic drug failed [J]. *Epilepsia*, 2018, 59 (11): 2118-2124.
- [2] 吴上彬, 朱征, 陈蕊莹, 等. 中医药治疗儿童癫痫的临床研究评价指标及相关问题[J]. *天津中医药*, 2022, 39(8): 1037-1042.
- [3] 李蕊, 申红霞, 徐鲁杰, 等. 左乙拉西坦治疗儿童癫痫安全性的 Meta 分析[J]. *儿科药理学杂志*, 2022, 28(9): 21-25.
- [4] DING X, ZHENG Y, GUO Y, et al. Active epilepsy prevalence, the treatment gap, and treatment gap risk profile in Eastern China: a population-based study [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 18(78): 20-24.
- [5] 陈慧, 陈燕惠, 刘玲, 等. 生酮饮食对难治性癫痫患儿脂类代谢水平的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(5): 450-453.
- [6] 王慧玲, 张涛志, 尹续续, 等. WHO 儿童基本药物目录与国家基本药物目录中的抗癫痫药对比分析[J]. *中国药房*, 2020, 31(20): 2452-2457.
- [7] 全新建. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗对小儿癫痫发作控制情况发作频率的影响[J]. *中国现代药物应用*, 2023, 17(17): 154-157.
- [8] CHEN Z, BRODIE M J, LIEW D, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(3): 279-286.
- [9] 江志, 杨理明, 宁泽淑, 等. 丙戊酸钠单药治疗新诊断儿童全面性癫痫失败原因分析[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2016, 42(8): 479-483.
- [10] 智勇刚, 张霞, 张智慧, 等. 拉莫三嗪添加治疗对丙戊酸钠治疗无效癫痫患者疗效与安全性的 Meta 分析[J]. *中外医疗*, 2019, 38(7): 114-117.
- [11] 王卓媛, 黄颖, 苟小军, 等. 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[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(11): 1371-1376.
- [12] 胡雪飞, 张永军, 魏丽红, 等. 丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗癫痫疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(29): 3643-3648.
- [13] 包旭芳, 常大川, 全翠芬, 等. 拉莫三嗪分散片联合丙戊酸钠治疗儿童癫痫的疗效及安全性研究[J]. *大医生*, 2022, 7 (18): 1-4.
- [14] 李哲, 王丽辉, 陈芳. 小儿癫痫的诊断与治疗[M]. 北京: 人民军医出版社, 2014.
- [15] 郑良栋, 徐元翠, 吴飞, 等. 痰热清注射液治疗小儿病毒性肺炎疗效与安全性的 Meta 分析[J]. *儿科药理学杂志*, 2023, 29(2): 39-43.
- [16] 刘丽. 拉莫三嗪治疗儿童难治性癫痫的临床效果及安全性观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2014, 25(15): 3368-3370.
- [17] 周定富. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠对难治性小儿癫痫认知功能及炎症因子水平的影响[J]. *长江大学学报(自科版)*, 2018, 15(4): 20-21.
- [18] 岳璇, 刘晓鸣, 陈娇, 等. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠对小儿癫痫的应用价值分析[J/OL]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(A3): 158.
- [19] 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.
- [20] 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.

- [21] 李彦卿, 张春侠, 程成, 等. 丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗对癫痫患儿认知功能、免疫功能及神经损伤状态的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(7): 855-857.
- [22] 李瑾. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫的疗效及对血清指标的影响[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(23): 83-84.
- [23] 李蕊. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠对癫痫患儿血脂指标及血清 BDNF、NSE、S100 $\beta$  水平的影响[J/OL]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(6): 30-33.
- [24] 李凤平, 车珍. 拉莫三嗪用于儿童癫痫合并抑郁症疗效观察[J]. 医学新知杂志, 2019, 29(z1): 86-88.
- [25] 林玉慧. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫的疗效分析[J]. 中国保健营养, 2019, 29(20): 357-358.
- [26] 王旭. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗对癫痫患儿疗效改善不良事件及预后的影响研究[J]. 中国医药指南, 2021, 19(34): 84-85.
- [27] 田领. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗对癫痫患儿疗效改善不良事件及预后的影响研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(22): 103-105.
- [28] 耿丽娟, 王葆辉, 张现娥, 等. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫的效果及安全性[J]. 医学新知杂志, 2018, 28(z1): 152-153.
- [29] 胡宇敏, 刘晓燕, 胡沙雅, 等. 丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗小儿癫痫的临床疗效及其对患儿神经功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(27): 51-54.
- [30] 袁冕. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫对临床疗效、血清 NSE 及 S100 $\beta$  水平分析[J]. 医学理论与实践, 2018, 4(22): 3409-3411.
- [31] 袁裘玉. 丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗慢波睡眠期持续棘慢波的小儿良性癫痫伴中央颞区棘波的临床效果分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(4): 162-164.
- [32] 贾妮. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(14): 1293-1295.
- [33] 贾雅琼. 拉莫三嗪结合丙戊酸钠治疗小儿癫痫疗效及不良反应观察[J]. 临床研究, 2015, 23(6): 114-115.
- [34] 钟涛. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫[J]. 上海医药, 2018, 39(17): 25-26.
- [35] 陈凤民, 邢燕, 任纯明. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫临床观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(8): 828-829.
- [36] 陈雄, 张云志, 杨庆雄, 等. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗儿童癫痫的临床效果观察[J]. 中国地方病防治杂志, 2013, 28(5): 389-391.
- [37] 黄晶晶. 拉莫三嗪用于儿童癫痫合并抑郁症疗效观察[J]. 现代临床医学, 2017, 43(1): 52-53.
- [38] 陈劲松, 苏牟潇, 罗雅丽, 等. 拉莫三嗪联合托吡酯治疗癫痫患者的疗效及对血清 S100B、TNF- $\alpha$ 、GFAP、NSE 的影响[J]. 中国医师杂志, 2019, 5(12): 1892-1894.
- [39] 王松江, 庞素玲, 李相磊, 等. 甲泼尼龙冲击治疗癫痫患儿的疗效及对炎症因子的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(13): 1160-1164.
- [40] 王亚男, 杜双霞, 张晓红, 等. 拉莫三嗪联合丙戊酸治疗不同类型癫痫病人的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(7): 1096-1098.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2023-06-11 修回日期:2023-08-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.04.013

• 综述 •

## 临床路径研究概述

杨亚亚, 杨春松, 张伶俐 (四川大学华西第二医院, 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041)

[中图分类号]R95

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2024)04-0050-04

### An Overview of Clinical Pathway Study

Yang Yaya, Yang Chunsong, Zhang Lingli (West China Second Hospital, Sichuan University, Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China)

我国作为人口众多的发展中国家,人均卫生资源缺乏,医疗费用不断增长,导致日益严峻的“看病难,看病贵”现象与社会问题,而临床路径(clinical pathway, CP)在国外医疗体系的应用中,展现出缩短住院时间、降低住院费用、节约资源、提高医疗服务质量和减少并发症等方面的优点。因此,本文归纳总结了临床路径的发展过程、国内外的研究现状、临床路径与临床用药路径和指南的关系及临床路径的制定过程,以期通过借鉴国外

成熟的临床路径管理经验,为我国推行和实施临床路径及临床用药路径,有效解决当前“看病难、看病贵”的社会问题提供参考,亦有助于推动我国医疗体制改革,促进医院管理模式的不断发展。

### 1 临床路径发展及现状

#### 1.1 临床路径发展

临床路径衍生于 20 世纪 50 年代的航天和建筑行业

基金项目:国家卫生计生委员会项目,编号 FHTA2019-03。

作者简介:杨亚亚(1985.06-),女,硕士,主管药师,主要从事医院药学、循证药学研究,E-mail: yangmegan2011@126.com。

通信作者:杨春松(1986.05-),男,博士,主管药师,主要从事药物流行病学、循证药学研究,E-mail: yangchunsong\_123@126.com;

张伶俐(1972.06-),女,博士,主任药师,主要从事循证药学、循证决策与管理研究,E-mail: zhlingli@sina.com。