

## 丙戊酸钠与地西泮治疗癫痫持续状态的系统评价

邓钢,宋平,郭振涛,陈其钻,张申起,陈华云,陈谦学\*

武汉大学人民医院神经外科,湖北 武汉 430060

**摘要:**目的 系统评价丙戊酸钠与地西泮治疗癫痫持续状态(Status Epilepticus, SE)的有效性和安全性。方法 按照Cochrane系统评价的要求,制定纳入与排除标准。计算机检索Cochrane图书馆、Medline、Embase、中国生物医学文献数据库、中国学术期刊全文数据库等,收集国内外关于丙戊酸钠与地西泮治疗SE的随机或半随机对照试验。按系统评价的方法,由三名研究者独立进行质量评价和资料提取,采用Rev Man 5.1软件进行Meta分析。结果 共纳入9篇文献,包括400例SE患者。Meta分析结果显示:①丙戊酸钠组SE控制的有效率与地西泮组类似[RR = 1.03, 95% CI(0.91, 1.16),  $P = 0.65$ ];②丙戊酸钠组SE复发率明显低于地西泮组[RR = 0.41, 95% CI(0.22, 0.79),  $P = 0.007$ ];③丙戊酸钠组药物的不良反应发生率明显低于地西泮组[RR = 0.17, 95% CI(0.08, 0.34),  $P < 0.0001$ ]。结论 丙戊酸钠可有效控制SE,药物不良反应少,癫痫复发率低,是治疗SE的理想药物。

**关键词:**癫痫持续状态;丙戊酸钠;地西泮;随机对照试验;系统评价

## Curative effect of sodium valproate and diazepam on status epilepticus: a systematic review

DENG Gang, SONG Ping, GUO Zhen-Tao, CHEN Qi-Zuan, ZHANG Shen-Qi, CHEN Hua-Yun, CHEN Qian-Xue. Department of Neurosurgery, Renmin Hospital of Wuhan Univesity, Wuhan 430060, China

**Abstract: Objective** To assess the curative effect and safety of sodium valproate and diazepam on status epilepticus (SE). **Methods**

Inclusion and exclusion criteria was established according to the criteria recommended by the Cochrane Handbook for Systematic Reviews. The database of the Cochrane Library, Medline, Emhase, CBMdisc, CNKI and so on were searched by a computer to collect randomized controlled trials and quasi-randomized controlled trials of sodium valproate and diazepam for patients with SE. The quality of all the trails was assessed according to the criteria recommended and the datas were extracted independently from all the trails by three reviewers. Meta-analysis was performed by RevMan 5.1 software. **Results** Nine articles involving 400 patients with SE were gotten. The incidence of SE control in the sodium valproate group was similar to that in the diazepam group[RR = 1.03, 95% CI(0.91, 1.16),  $P = 0.65$ ]. The incidence of SE recur in the sodium valproate group was significantly lower than that in the diazepam group[RR = 0.41, 95% CI(0.22, 0.79),  $P = 0.07$ ]. The incidence of adverse drug reaction in sodium valproate group was significantly lower than that in the diazepam group[RR = 0.17, 95% CI(0.08, 0.34),  $P < 0.0001$ ]. **Conclusions** By sodium valproate treatment in the patients with SE, the incidence of SE control was similar to diazepam treatment, but the SE recur and adverse drug reaction can be significantly reduced.

**Key words:** status epilepticus; sodium valproate; diazepam; randomized controlled trial; cochrane systematic review

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<sup>[1, 2]</sup>。作为广谱抗癫痫药物,丙戊酸钠在SE中的应用越来越受到重视。本研究采用Cochrane系统评价的方法

对有关丙戊酸钠与地西泮治疗SE的有效性和安全性进行评价,旨在为临床决策提供依据和指导。

### 1 资料与方法

#### 1.1 检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、Medline、Embase、中国生物医学文献数据库、中国学术期刊全文数据库

收稿日期:2013-01-29;修回日期:2013-04-07

作者简介:邓钢(1988-),男,临床医学八年制在读,主要研究胶质瘤的基础与临床及癫痫的外科治疗。

通讯作者:陈谦学(1963-),男,主任医师,教授,博士生导师。

库等数据库。中文检索词: 癫痫持续状态, 丙戊酸钠, 地西洋, 随机对照试验, 半随机对照试验。英文检索词: status epilepticus, epileptic state, sodium valproate, valproate, diazepam, randomized controlled trial, quasi-randomized controlled trial。

## 1.2 纳入和排除标准

1.2.1 研究设计 纳入的研究为丙戊酸钠与地西洋静脉治疗癫痫持续状态患者的随机对照试验或半随机对照试验, 研究文献为全文文献, 不受语种限制。

1.2.2 研究对象 纳入患者的诊断均符合癫痫持续状态的诊断标准, 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 实验组采用丙戊酸钠单药静脉治疗, 对照组采用地西洋单药静脉治疗, 具体给药时间、方法及剂量不限。

1.2.4 结局指标 结局指标主要是研究受试患者癫痫持续状态控制的有效率, 其次是癫痫的复发率及抗癫痫药物的不良反应发生率。

## 1.3 文献筛选、质量评价与数据提取

使用 Endnote 软件, 通过阅读文题和摘要排除不相关文献, 筛选出符合纳入标准的文献进一步阅读全文并提取相关数据。质量评价采用 Cochrane 系统手册, 具体包括: ①随机方法是否正确; ②是否做到分配隐藏; ③是否采用盲法; ④对退出或失访的报道; ⑤是否采用意向治疗分析; ⑥基线可比性。独立评价文献质量后, 3 人根据上述评价标准对每篇文献的质量进行讨论, 达成共识后形成最终纳入还是剔除该文献的决定。

## 1.4 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1 软件

进行数据处理, 采用卡方检验和  $P$  值分析各研究间异质性, 并根据  $I^2$  评价其异质性大小。若  $P > 0.1, I^2 < 50\%$  可认为多个同类研究具有同质性, 可选用固定效应模型进行 Meta 分析; 如果  $P < 0.1, I^2 \geq 50\%$ , 但临床上判断各组间具有一致性需要进行合并时, 则选择随机效应模型。如  $P < 0.1$  且无法判断异质性的来源, 则不进行 Meta 分析, 采用描述性分析。二分类变量采用相对危险度 (RR)、测量单位相同的连续性变量采用加权均数差及不同者采用标准化均数差描述, 均以 95% 可信区间 (Confidence Interval, CI) 表示, 假设检验结果用森林图表示, 以  $P < 0.05$  为差异显著。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检出相关文献 22 篇, 其中中文 17 篇, 英文 5 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 13 篇, 最终 9 篇文献纳入本研究, 其中中文 7 篇<sup>[3-9]</sup>, 英文 2 篇<sup>[10-11]</sup>; 9 个研究病人共 400 例, 实验组 200 例, 对照组 200 例; 5 个研究为随机对照试验; 4 个研究为半随机对照试验。

### 2.2 Meta 分析结果

2.2.1 研究 SE 控制的有效率 9 个研究<sup>[3-11]</sup> 均报道了 SE 控制的有效率, 共纳入 SE 患者 400 例, 其中丙戊酸钠组 200 例, SE 控制有效 148 例, 有效率为 74%; 地西洋组 200 例, SE 控制有效 142 例, 有效率为 71%。Meta 分析显示, 各研究间异质性检验无统计学意义 ( $P = 0.44, I^2 = 0\%$ ), 故采用固定效应模型合并效应量 [ $RR = 1.03, 95\% CI (0.91, 1.16), P = 0.65$ ], 两组 SE 患者研究期间 SE 控制的有效率无显著差异 (图 1)。

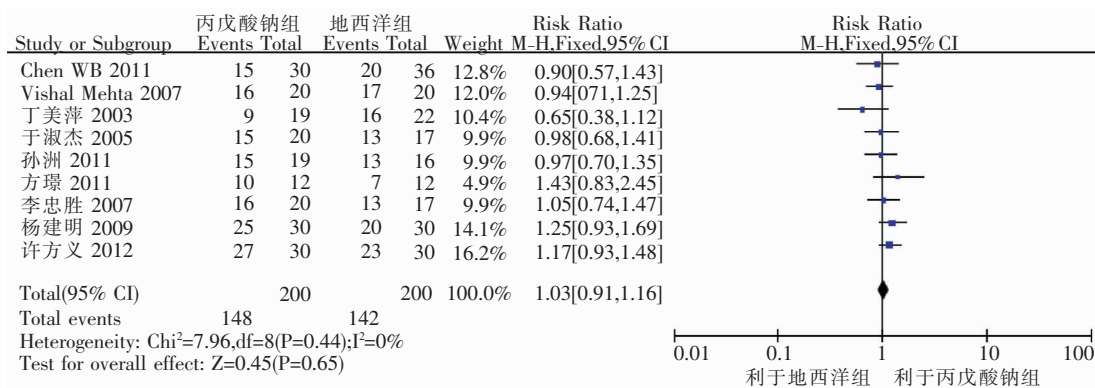


图 1 丙戊酸钠组与地西洋组 SE 控制有效率的 Meta 分析

2.2.2 研究 SE 复发率 4 个研究<sup>[3-6]</sup>报道了 SE 的复发率,共纳入 SE 患者 192 例,其中丙戊酸钠组 99 例,SE 复发 11 例,复发率为 11.11%;地西洋组 93 例,SE 复发 25 例,复发率为 26.88%。Meta 分析显示,各研究间异质性检验无统计学意

义( $P=0.42$ ,  $I^2=0\%$ ),故采用固定效应模型合并效应量[RR = 0.41, 95% CI (0.22, 0.79),  $P=0.007$ ],两组 SE 患者研究期间 SE 复发率差异显著(图 2)。

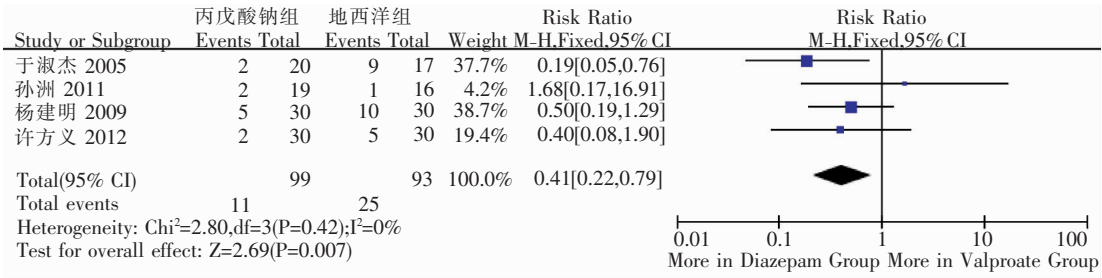


图 2 丙戊酸钠组与地西洋组 SE 复发率的 Meta 分析

2.2.3 研究药物的不良反应发生率 7 个研究<sup>[4-10]</sup>报道了抗癫痫药物的不良反应发生率,共纳入 SE 患者 325 例,其中丙戊酸钠组 161 例,发生药物不良反应 6 例,发生率为 3.73%;地西洋组 164 例,发生药物不良反应 46 例,发生率为

28.05%。Meta 分析显示,各研究间异质性检验无统计学意义( $P=0.96$ ,  $I^2=0\%$ ),故采用固定效应模型合并效应量[RR = 0.17, 95% CI (0.08, 0.34),  $P<0.0001$ ],两组 SE 患者研究期间药物的不良反应发生率差异显著(图 3)。

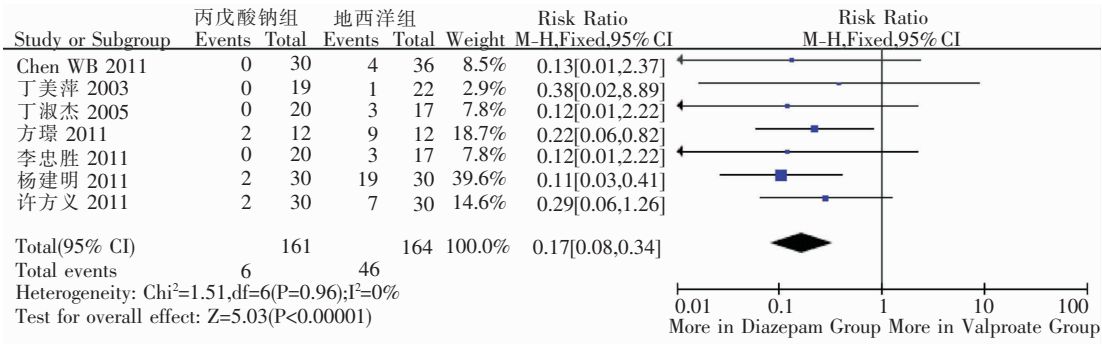


图 3 丙戊酸钠组与地西洋组药物不良反应发生率的 Meta 分析

3 讨论

癫痫的治疗目标包括控制发作、减轻发作程度、减少发作次数和抗癫痫药物的不良反应<sup>[12]</sup>。对于 SE,则强调迅速终止癫痫发作及维持生命体征稳定,应选择起效快、作用强及不良反应小的抗癫痫药物。静脉注射地西洋被认为是治疗 SE 最有效的药物,其疗效肯定,但具有呼吸抑制、血压降低及呼吸道分泌物增加等不良反应。丙戊酸钠属广谱抗癫痫药,主要在中枢神经系统起作用,主要机制是能增加抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸的合成,减少其降解,从而升高  $\gamma$ -氨基丁酸的浓度,降

低神经元的兴奋性而抑制癫痫发作,同时还与调节神经元的离子通道等多种机制有关,具有广谱、耐受性好、无呼吸抑制及降压等不良反应的优点<sup>[13, 14]</sup>。本系统评价结果显示,丙戊酸钠组按照首次剂量 10 ~ 15 mg/kg,3 ~ 5 min 静脉注射,以后按每小时 0.5 ~ 1 mg/kg 持续静脉滴注,维持 24 h 或 48 h,其 SE 控制的有效率与地西洋组类似,其发生呼吸抑制、血氧饱和度下降,血压下降,肝肾功能损害等药物不良反应明显少于地西洋组,与文献<sup>[15]</sup>报道一致,而且其 SE 复发率明显少于地西洋组。因此,丙戊酸钠治疗 SE 疗效肯定,而且具备

药物不良反应少、癫痫复发率低等优点,可作为治疗 SE 的理想药物。本研究纳入的 9 篇文献研究设计和质量存在一些问题。大多数研究为中文文献,样本量小,而且总体质量不高,可能会影响结果的可靠性。同时大部分研究的随访时间不够长,并未明确丙戊酸钠和地西洋的远期影响,因此还需进行设计更完善、随访时间更长的随机对照试验,进一步明确丙戊酸钠和地西洋对 SE 的疗效和安全性。

综上所述,丙戊酸钠可有效控制 SE 患者的癫痫持续状态,药物不良反应少,SE 复发率低。由于本研究纳入文献质量的局限性,尚需更多高质量的随机双盲对照试验来提供更严谨、客观的证据。

### 参 考 文 献

- [1] Meierkord H, Boon P, Engelsens B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*, 2010, 17(3): 348-355.
- [2] Singh R, Gaillard W. Status epilepticus in children, *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2009, 9(2): 137-144.
- [3] 孙洲,王磊,龚瑜,等. 地西洋与丙戊酸钠治疗癫痫持续状态的疗效比较. *临床急诊杂志*, 2011, 12(2): 93-94.
- [4] 于淑杰,李俊梅,沈乃霞,等. 丙戊酸钠静注治疗小儿惊厥持续状态的临床体会. *中国急救医学*, 2005, 25(1): 75.
- [5] 许方义. 丙戊酸钠治疗癫痫持续状态的疗效分析. *当代医学*, 2012, 18(19): 146-147.
- [6] 杨建明. 丙戊酸钠治疗癫痫持续状态的疗效及安全性. *西南国防医药*, 2009, 19(8): 782-783.
- [7] 方璟,赵亚洲,简维,等. 丙戊酸钠注射液治疗癫痫持续状态 12 例. *蚌埠医学院学报*, 2011, 36(5): 497-499.
- [8] 丁美萍,包颖颖,张扬达,等. 丙戊酸钠静脉注射治疗癫痫持续状态. *中国新药与临床杂志*, 2003, 22(7): 417-420.
- [9] 李忠胜,柳国彦,吴永兴,等. 丙戊酸钠静脉注射治疗癫痫持续状态的临床体会. *中国实用乡村医生杂志*, 2007, 14(6): 41, 62.
- [10] Chen WB, Gao R, Su YY, et al. Valproate versus diazepam for generalized convulsive status epilepticus: a pilot study. *Eur J Neurol*, 2011, 18(12): 1391-1396.
- [11] Mehta V, Singhi P, Singhi S. Intravenous sodium valproate versus diazepam infusion for the control of refractory status epilepticus in children: a randomized controlled trial. *J Child Neurol*, 2007, 22(10): 1191-1197.
- [12] 朱国行,吴洵昶,虞培敏,等. 新诊断癫痫患者的规范化药物治疗. *中华神经科杂志*, 2011, 44(1): 6-9.
- [13] 权青云,陈静,张君毅,等. 癫痫持续状态的诊断及治疗. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36(4): 338-341.
- [14] Manno EM. New management strategies in the treatment of status epilepticus. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78(4): 508-518.
- [15] Kwan SY. The role of intravenous valproate in convulsive status epilepticus in the future. *Acta Neurol Taiwan*, 2010, 19(2): 78-81.