

预防性药物治疗热性惊厥复发的 Meta 分析质量评价

廖欢 颜因

【摘要】 目的 评价药物预防性治疗热性惊厥复发的有效性和安全性。方法 分别以 febrile seizure OR febrile convulsion、recurrence、prevention OR prophylaxis、medicine OR medication 的不同组合为检索式,计算机检索 1997 年 12 月-2014 年 11 月美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统、荷兰医学文摘、EBSCO-CINAHL、Web of Science、Cochrane 系统评价数据库中关于药物预防性治疗热性惊厥复发的 Meta 分析文献,提取研究对象、研究设计类型、临床试验数目、病例数、检索策略和数据库、研究方法学、随访时间、异质性分析和亚组分析,以及结局评价等资料。采用 Meta 分析报告质量评价工具 (QUOROM) 和 Oxman-Guyatt 系统评价质量评价量表 (OQAQ) 进行质量评价, Jadad 决策工具评价纳入与排除标准、检索策略、有效性评价、数据提取和总和、数据分析等资料。**结果** 最终纳入 4 篇英文 Meta 分析文献。其中, Offringa 和 Newton (2012 年) 的 Meta 分析可信度相对较高,提示间断口服或直肠予地西洋、间断口服苯巴比妥、苯妥英钠、丙戊酸钠、维生素 B₆、布洛芬、双氯芬酸钠、对乙酰氨基酚等药物对降低热性惊厥复发率无重要临床意义;仅 1 项临床试验显示间断口服氧异安定治疗后 6 个月时复发率明显降低 ($RR = 0.360, 95\%CI: 0.200 \sim 0.640; P = 0.000$)。4 项 Meta 分析中 3 项未提及发表偏倚的识别和处理,仅 1 项采用漏斗图进行发表偏倚评价,但未行定量分析以评价其对 Meta 分析结论科学性的影响,亦未描述对发表偏倚的进一步处理。**结论** 鉴于热性惊厥患儿复发后预后较好,而药物预防性治疗存在效果不确切、药物不良反应明显等缺陷,故不常规推荐抗癫痫药、解热镇痛药、维生素 B₆ 等作为预防性治疗热性惊厥复发的常规用药。

【关键词】 惊厥, 发热性; 复发; 药物疗法; Meta 分析

Reevaluation of Meta-analysis on prophylactic drug management for recurrence of febrile seizures

LIAO Huan¹, YAN Yin²

¹Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; Chongqing Key Laboratory of Neurology, Chongqing 400016, China

²Department of Neurology, the Ninth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400700, China

Corresponding author: YAN Yin (Email: yanyin616@sina.com)

【Abstract】 Objective To explore the efficiency and safety of drugs to prevent the recurrence of febrile seizures (FS). **Methods** Relevant literatures were searched via PubMed, EMBASE/SCOPUS, EBSCO-CINAHL, Web of Science, Cochrane Database of Systematic Reviews from December 1997 to November 2014 using the following keywords: febrile seizure OR febrile convulsion, recurrence, prevention OR prophylaxis, medicine OR medication. Publication type was limited to Meta-analysis. Extract the relevant information of Meta-analysis, such as characteristics of objects, types of study design, number of clinical trials, number of cases, search strategies, databases, information of methodology (methods of randomization, concealment, blinding, withdrawal and exit), follow-up time, heterogeneity analysis, subgroup analysis and outcome assessment, etc. Quality of Reporting of Meta-analyses (QUOROM) and Oxman-Guyatt Overview Quality Assessment Questionnaire (OQAQ) were used to assess the quality of included Meta-analyses. Jadad decision was used to assess inclusion and exclusion criteria, search strategies, effectiveness evaluation, data extraction and data analysis, to explore reliable evidence of evidence-based medicine. **Results** Eventually, four Meta-analyses were included after screening of all the literatures that can be

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.08.011

作者单位: 400016 重庆医科大学附属第一医院神经内科 重庆市神经病学重点实验室(廖欢); 400700 重庆市第九人民医院神经内科(颜因)

通讯作者: 颜因 (Email: yanyin616@sina.com)

searched out. Among those Meta-analyses, the Meta-analysis of Offringa and Newton (2012) was relatively more reliable. The results suggested that no clinically important benefits were found in administering intermittent oral or rectal diazepam, oral phenobarbitone, phenytoin, valproate, pyridoxine, bupropion, diclofenac and acetaminophen to children with FE. Only one clinical trial reported that intermittent oral clobazam could reduce the recurrence of FE in comparing with placebo at 6-month follow-up ($RR = 0.360$, $95\% CI: 0.200-0.640$; $P = 0.000$), but it should be verified by more randomized controlled trials (RCTs). Among 4 Meta-analyses included in this study, the Meta-analyses of Rosenbloom (2013), Masuko (2003) and Rantala (1997) did not mention the problems of publication bias; in the Meta-analysis of Offringa and Newton (2012), a funnel plot was applied for evaluation of this problem, however, no quantitative analysis was conducted to evaluate the effect of publication bias on the validity of conclusions and no further processing was mentioned. **Conclusions** In view of good prognosis of recurrent FE, unsure efficacy of preventive medicine and high risk of adverse drug reactions, it should not be routinely recommended the use of antiepileptic drugs, antipyretic drugs or pyridoxine to prevent the recurrence of FE.

[Key words] Seizures, febrile; Recurrence; Drug therapy; Meta-analysis

热性惊厥(FS)是临床常见的发作性疾病,亦是儿童抽搐发作的常见形式,目前全球有2%~5%的儿童患热性惊厥^[1-2]。2011年,美国儿科学会(AAP)将热性惊厥定义为:一种发生于6个月至5岁婴幼儿,伴体温升高($\geq 38^{\circ}C$,任何原因均可)而不伴颅内感染的抽搐发作^[2]。尽管该病为良性疾病,且呈自限性病程,但其发作程度的剧烈给患儿父母带来巨大恐惧感,亦是患儿急诊就医的主要原因^[3]。热性惊厥继发癫痫的总概率为2%~6%,是普通人群的4~6倍^[4]。其发作形式可以分为单纯性和复杂性两种,其中单纯性热性惊厥继发癫痫的概率为1.00%~2.20%,与普通人群无明显差别;复杂性热性惊厥继发癫痫的概率为4.10%~6.00%,明显高于单纯性^[4]。热性惊厥反复发作可以增加继发癫痫的风险^[4],因此,通过药物治疗预防复发,阻止其进一步进展为癫痫,成为当前临床研究之关注重点。目前认为,热性惊厥复发与患儿阳性家族史、首次抽搐发作年龄(< 18 个月)、引起惊厥的体温和高热持续时间有关^[4],而药物治疗是否能够真正预防复发,尚存争议。本文旨在评价预防性药物治疗热性惊厥复发的有效性和安全性,以为临床应用提供循证医学证据。

资料与方法

一、纳入标准

1. 研究类型 抗癫痫药、解热镇痛药、维生素B₆等药物预防性治疗热性惊厥复发的Meta分析文献,且Meta分析的原始研究均为随机对照临床试验。语种限定为英文文献。排除指南与共识、综述、病例报告等文献类型。

2. 研究对象 入组患儿的热性惊厥诊断均符合2011年AAP制定的标准^[2],年龄 < 18 岁,性别、种族、国籍不限。

3. 干预措施 抗癫痫药、解热镇痛药、维生素B₆等药物治疗(试验组)与安慰剂治疗或未治疗(对照组)进行比较,或上述治疗药物之间的疗效比较。

4. 结局指标 以抗癫痫药、解热镇痛药、维生素B₆等药物预防热性惊厥复发的有效性为主要结局评价指标,而上述部分药物的不良反应为次要结局评价指标。

二、文献检索

1. 检索策略 分别以 febrile seizure OR febrile convulsion、recurrence、prevention OR prophylaxis、medicine OR medication 的不同组合作为检索式,计算机检索1997年12月-2014年11月美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)、荷兰医学文摘(EMBASE/SCOPUS)、EBSCO - CINAHL、Web of Science、Cochrane 系统评价数据库(Cochrane Database of Systematic Review)等国际知名数据库发表的关于药物预防性治疗热性惊厥复发的Meta分析文献,均为英文文献。

2. 文献筛选和资料提取 根据纳入与排除标准,对检索到的文献进行筛选,选择符合要求的文献,并提取相关资料,主要包括研究对象、研究设计类型、临床试验数目、病例数、检索策略和数据库、研究方法学(随机分组、随机化隐藏、盲法、退出与失访)、随访时间、异质性分析和亚组分析,以及结局评价等。

三、文献质量评价

由两位研究者独立对所纳入的文献进行质量

评价,意见不一致时,通过讨论解决分歧。采用 Meta 分析报告质量评价工具 (QUOROM)^[5] 和 Oxman-Guyatt 系统评价质量评价量表 (OQAQ)^[6] 进行文献质量评价,并以 Jadad 决策工具 (图 1)^[7] 对纳入与排除标准、检索策略、有效性评价、数据提取和总和、数据分析等项内容进行两两比较评价,以探寻较为可靠的循证医学证据。(1)QUOROM 量表:根据文题、摘要、引言、方法、结果、讨论 6 项一级标题,以及目的、资料来源、评价方法等 14 项二级标题对 Meta 分析进行报告质量评价。每项符合标准者评 1 分、不符合标准评 0 分,总评分计 18 分,评分越高、报告质量越佳(附表 1)^[5]。(2)OQAQ 量表:根据检索策略、纳入标准、选择偏倚的处理、对原始研究有效性评价和质量评价、数据合并等方面对 Meta 分析进行方法学质量评价。共包括 10 项内容,前 9 项评为充分和不充分,充分表示已报告且方法正确、不充分表示未报告或方法不正确;第 10 项为整体质量评价并综合评分。在前 9 项内容中,如果 1 项及以上评价结果为“不确定”,则表明存在“小的缺陷”;如果第 2、4、6、8 项中任一项评价结果为“否”,则表明存在“大的缺陷”。该量表的综合评分为 1~7 分,有明显缺陷者评 1 分、有大的缺陷者评 3 分、有小的缺陷者评 5 分、缺陷可忽略者评 7 分(附表 2)^[8]。

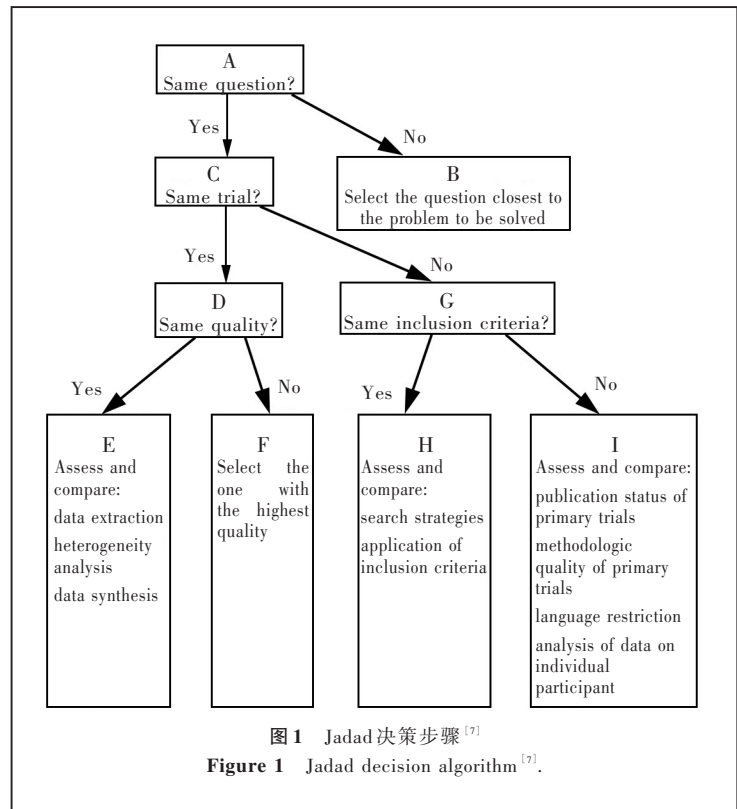
结 果

一、文献检索结果

经检索最终获得 4 篇^[9-12]关于药物预防性治疗热性惊厥复发有效性和安全性的 Meta 分析文献,包括 48 项随机对照临床试验,6182 例热性惊厥患儿,治疗药物主要为抗癫痫药、解热镇痛药和维生素 B₆ (附表 3)。

二、文献质量评价

1. QUOROM 和 OQAQ 评价 对所纳入的 4 项 Meta 分析的检索数据库、原始研究数目和研究类型,以及 QUOROM 和 OQAQ 评分进行质量评价(表 1)。(1)研究对象和随访时间:在 Rosenbloom 等^[9]及 Offringa 和 Newton^[10]的 Meta 分析中,对纳入临床试验的研究对象和随访时间均有明确界定,而 Masuko 等^[11]和 Rantala 等^[12]仅提及研究对象为儿童,对患



儿年龄和随访时间均未明确界定。(2)研究设计类型:4 项 Meta 分析所纳入的原始研究均为随机对照临床试验,其中仅 Masuko 等^[11]明确纳入双盲试验。(3)研究数目和病例数:以 Offringa 和 Newton^[10]纳入的试验数目和病例数最多,共 26 项临床研究计 2740 例热性惊厥患儿。其次依次为 Masuko 等^[11](10 项研究,1527 例患儿)、Rantala 等^[12](9 项研究,1375 例患儿)、Rosenbloom 等^[9](3 项研究,540 例患儿)。(4)QUOROM 和 OQAQ 评分:所纳入的 4 项 Meta 分析中,以 Offringa 和 Newton^[10]的研究 QUOROM 和 OQAQ 评分较高,高于其余 3 项,为质量水平最高者。

2. Jadad 决策评价 采用 Jadad 量表进行进一步评价。(1)应回答的临床问题(包括热性惊厥定义、患儿年龄界定、发作频率、持续时间、并发症、脑电图结果、药物剂量等):以 Masuko 等^[11]回答的临床问题最为局限,仅评价 2 种常用抗癫痫药预防热性惊厥复发的疗效;Rosenbloom 等^[9]仅对解热镇痛药的疗效进行评价;Rantala 等^[12]评价 4 种抗癫痫药物和维生素 B₆ 的疗效;Offringa 和 Newton^[10]观察的药物种类最多,如常用抗癫痫药、解热镇痛药和维生素 B₆(图 1 中步骤 A 和 B)。(2)QUOROM 和 OQAQ 评分:本研究以 Offringa 和 Newton^[10]的 Meta 分析

表 1 所纳入 4 项 Meta 分析文献的质量评价

Table 1. Quality evaluation of included 4 Meta-analyses

Item	Rosenbloom, et al ^[9] (2013)	Offringa and Newton ^[10] (2012)	Masuko, et al ^[11] (2003)	Rantala, et al ^[12] (1997)
Database				
A	Yes	Yes	Yes	Yes
B	Yes	Yes	Yes	No
C	Yes	No	No	No
D	Yes	No	No	No
E	Yes	No	No	No
F	Yes	Yes	No	No
G	Yes	No	No	No
H	No	No	Yes	No
I	No	No	Yes	No
J	No	Yes	No	No
No. of studies	3	26	10	9
RCT	Yes	Yes	Yes	Yes
QUOROM (score)	5	7	5	3
OQAQ (score)	10	16	11	9

A, PubMed, 美国国立医学图书馆生物医学信息数据库; B, EMBASE/SCOPUS, 荷兰医学文摘; C, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane 系统评价数据库; D, American College of Physicians Journal Club, 美国内科医师协会期刊俱乐部; E, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, 有效性评价摘要数据库; F, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane 临床试验注册中心; G, Cochrane Methodology Register, Cochrane 方法注册中心; H, Cochrane Center of Brazil, Cochrane 巴西中心; I, LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature), 拉丁美洲和加勒比健康科学文献; J, Cochrane Epilepsy Group Specialized Register, Cochrane 癫痫组专业注册中心; RCT, randomized controlled trial, 随机对照试验; QUOROM, Quality of Reporting of Meta-analyses, Meta 分析报告质量评价工具; OQAQ, Oxman-Guyatt Overview Quality Assessment Questionnaire, Oxman-Guyatt 系统评价质量评价量表

表 2 所纳入 4 项 Meta 分析的异质性和亚组分析

Table 2. Performance of heterogeneity analysis and subgroup analysis in 4 Meta-analyses

Meta-analysis	Heterogeneity analysis	Subgroup analysis
Rosenbloom, et al ^[9] (2013)	No	No
Offringa and Newton ^[10] (2012)	Yes	Yes
Masuko, et al ^[11] (2003)	Yes	Not mentioned
Rantala, et al ^[12] (1997)	No	Not mentioned

QUOROM 和 OQAQ 评分较高, 高于其余 3 项 (步骤 D), 且同时行异质性分析和亚组分析 (步骤 E, 表 2), 故为 4 项 Meta 分析中质量水平最高者 (步骤 F)。(3) 纳入标准: Masuko 等^[11]、Rosenbloom 等^[9]和 Rantala 等^[12]的 Meta 分析, 所回答的临床问题较为局限, 故纳入的临床研究也受到限制 (步骤 G)。此外, Masuko 等^[11]的检索策略不全面 (步骤 H);

Rosenbloom 等^[9]和 Rantala 等^[12]未对原始研究进行方法学质量评价, 也未对不同患儿的临床数据进行分析。综上所述, 4 项 Meta 分析中, 以 Offringa 和 Newton^[10]的 Meta 分析结果可信度相对较高, 但也存在一些缺陷, 如原始研究仅限定为随机对照临床试验, 未明确是否应用盲法。

三、预防性药物治疗热性惊厥复发的有效性和安全性评价

Rosenbloom 等^[9]的 Meta 分析共纳入 3 项随机对照临床试验 (1950–2011 年), 评价 3 种解热镇痛药预防热性惊厥复发的疗效, 540 例患儿中 348 例接受解热镇痛药治疗, 包括对乙酰氨基酚 (15 mg/kg)、布洛芬 (5~10 mg/kg)、双氯芬酸 (1.50 mg/kg); 共随访 1~2 年, 对照组有 24.48% (47/192)、治疗组有 22.70% (79/348) 受试者热性惊厥复发, 差异未达到统计学意义 ($OR = 0.900, 95\% CI: 0.570 \sim 1.430; P = 0.660$)。表明解热镇痛药预防性治疗热性惊厥复发的作用并不理想^[9]。

Offringa 和 Newton^[10]的 Meta 分析纳入 26 项随机对照临床试验 (1970–2011 年), 对抗癫痫药、解热镇痛药和维生素 B₆ 预防性治疗热性惊厥复发的有效性和安全性进行评价。随访结果显示: 与安慰剂组相比, 间断服用地西泮的患儿治疗后 24 和 48 个月时热性惊厥复发率降低 ($RR = 0.670, 95\% CI: 0.480 \sim 0.940, P = 0.022; RR = 0.610, 95\% CI: 0.150 \sim 0.890, P = 0.027$); 6、12 和 72 个月时则未显示明显疗效; 与安慰剂组或未治疗组相比, 苯巴比妥组患儿在治疗后 6、12 和 24 个月时复发率降低 ($RR = 0.600, 95\% CI: 0.420 \sim 0.840, P = 0.003; RR = 0.590, 95\% CI: 0.460 \sim 0.750, P = 0.000; RR = 0.650, 95\% CI: 0.490 \sim 0.880, P = 0.005$), 18 和 72 个月时无明显疗效; 与安慰剂组或未治疗组相比, 地西泮间断直肠给药组除治疗后 24 个月时无明显疗效外, 其余各随访时间点热性惊厥复发率均有所下降 (均 $P < 0.05$)。间断服用氧异安定 (clobazam) 组治疗后 6 个月时热性惊厥复发率明显低于安慰剂组 ($RR = 0.360, 95\% CI: 0.200 \sim 0.640; P = 0.000$), 提示该药疗效良好, 但此结果仅见于 1 项临床研究, 尚待更多的随机对照临床试验加以验证^[6]。而该项 Meta 分析对药物不良反应的分析结果却不尽如人意, 有 2 项研究应用苯巴比妥, 试验终点时患儿理解能力均下降, 且有约 30% 的患儿出现药物不良反应。在 Offringa 和 Newton^[10]纳入的临床试验中, 有 8 项比较苯巴比妥

与安慰剂、4 项比较丙戊酸钠与安慰剂治疗 12 个月后的疗效,均存在发表偏倚。因此本研究得出结论:间断口服或经直肠予地西洋、间断口服苯巴比妥、苯妥英钠、丙戊酸钠、维生素 B₆、布洛芬、双氯芬酸钠、对乙酰氨基酚等药物对降低热性惊厥复发率无重要临床意义,而氧异安定疗效较好,尚待更多随机对照临床试验加以验证。鉴于热性惊厥患儿复发后预后较好,而药物不良反应风险较高,故不推荐抗癫痫药、解热镇痛药和维生素 B₆等作为常规预防性治疗药物^[10]。

Masuko 等^[11]的 Meta 分析共纳入 10 项随机对照临床试验(1978–1995 年),分别比较苯巴比妥持续给药或地西洋间断给药的疗效。其结果显示:与安慰剂组相比,地西洋组热性惊厥复发率为 11.20% (44/393),低于对照组的 17.09% [68/398; OR = 0.600, 95% CI: 0.400 ~ 0.900, $P = 0.010$];苯巴比妥组复发率为 24.48% (71/290),亦低于对照组的 37.01% [114/308; OR = 0.540, 95% CI: 0.380 ~ 0.760, $P = 0.001$]。提示地西洋间断给药或苯巴比妥持续给药对预防热性惊厥复发均有效。Masuko 等^[11]认为,由于该项 Meta 分析在临床问题、研究方法学、统计分析等方面存在较大异质性,故不能仅根据此结果判断地西洋和苯巴比妥预防热性惊厥复发的疗效,应否采取药物治疗以预防热性惊厥复发,临床医师需根据临床经验作出个体化判断。

Rantala 等^[12]的 Meta 分析纳入 9 项临床研究,评价抗癫痫药和维生素 B₆预防热性惊厥复发的疗效。其中 4 项研究应用苯巴比妥、3 项应用地西洋、1 项应用维生素 B₆、1 项应用苯妥英钠。其结果显示:与安慰剂组相比,服用苯巴比妥 (OR = 0.540, 95% CI: 0.330 ~ 0.900; $P = 0.017$) 和丙戊酸钠 (OR = 0.090, 95% CI: 0.010 ~ 0.780; $P = 0.011$) 的患儿热性惊厥复发率明显降低,而服用地西洋、苯妥英钠、维生素 B₆ 的患儿则未见明显疗效。然而,由于苯巴比妥和丙戊酸钠的明显药物不良反应,故不推荐常规用于预防热性惊厥复发^[12]。

四、发表偏倚评价

发表偏倚可影响 Meta 分析结论的科学性,故对发表偏倚的识别和处理尤为重要。本研究所纳入的 4 项 Meta 分析中,Rosenbloom 等^[9]、Masuko 等^[11]和 Rantala 等^[12]均未提及发表偏倚的识别和处理;Offringa 和 Newton^[10]仅采用漏斗图对以下 3 项内容进行发表偏倚评价:(1)治疗 6 个月时,对苯巴比妥

持续给药组与安慰剂组和未治疗组的疗效进行比较(6 项研究),结果显示无发表偏倚。(2)治疗 12 个月时,对苯巴比妥持续给药组与安慰剂组和未治疗组的疗效进行比较(7 项研究),结果显示存在发表偏倚。(3)治疗 12 个月时,对丙戊酸钠持续给药组与安慰剂组和未治疗组的疗效进行比较(4 项研究),结果显示存在发表偏倚。但 Offringa 和 Newton^[10]并未对发表偏倚进行定量分析以评价其对 Meta 分析结论科学性的影响,亦未报告发表偏倚的进一步处理结果。

讨 论

目前,关于预防性药物治疗对热性惊厥复发的疗效一直存有争议,本研究纳入 4 项相关 Meta 分析,对其文献质量和研究结果进行评价,其结果显示:Offringa 和 Newton^[10]的 Meta 分析可信度相对较高,表明间断口服或经直肠予地西洋、间断口服苯巴比妥、苯妥英钠、丙戊酸钠、维生素 B₆、布洛芬、双氯芬酸钠、对乙酰氨基酚对预防热性惊厥复发无重要临床意义,而间断口服氧异安定疗效较好,但此结果仅来自 1 项临床研究,尚待更多临床试验加以验证。由于抗癫痫药和解热镇痛药治疗过程中不良反应发生率较高,而热性惊厥发作具有自限性,复发患儿亦能够获得相对较好的预后,因此,不推荐上述药物作为热性惊厥复发的常规预防性用药。目前,关于热性惊厥复发预防性药物治疗的 Meta 分析文献较少且质量欠佳,尚待更多设计严谨的临床试验和进一步的 Meta 分析加以验证。建议从如下方面进行改进。(1)研究对象:对研究对象的一般情况应明确界定,如性别、年龄、既往史、药物治疗依从性、家庭经济情况等。(2)研究设计:尽量纳入空白或安慰剂对照试验,详细描述随机、盲法的具体实施方法。(3)干预措施:应尽量翔实,还应分析药物剂量、剂型、给药方式对研究结果的影响,以及干预时机、干预持续时间等。(4)随访:随访时间应细分为即刻、短期、长期,随访内容应翔实,如实记录失访病例数并分析原因。(5)数据处理:应进行异质性评价,并选择合适的计算方法进行数据合并,完成不同因素间的亚组分析,以使最终分析结果真实、可靠。

参 考 文 献

- [1] Chung S. Febrile seizures. Korean J Pediatr, 2014, 57:384-395.
- [2] Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, Kelley KR. Febrile

seizures. *Pediatr Ann*, 2013, 42:249-254.

[3] Veisani Y, Delpisheh A, Sayehmiri K. Familial history and recurrence of febrile seizures: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Pediatr*, 2013, 23:389-395.

[4] Pavlidou E, Hagel C, Panteliadis C. Febrile seizures: recent developments and unanswered questions. *Childs Nerv Syst*, 2013, 29:2011-2017.

[5] Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet*, 1999, 354: 1896-1900.

[6] Al Faleh K, Al-Omran M. Reporting and methodologic quality of Cochrane Neonatal review group systematic reviews. *BMC Pediatr*, 2009, 9:38.

[7] Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ*, 1997, 156:1411-1416.

[8] Zeng XT, Huang W, Tian GX. The ninth series of Meta-analysis: quality assessment tools of Meta-analysis. *Zhongguo Xun Zheng Xin Xue Guan Yi Xue Za Zhi*, 2013, 5:3-5.[曾宪涛, 黄伟, 田国祥. Meta 分析系列之九: Meta 分析的质量评价工具. *中国循证心血管医学杂志*, 2013, 5:3-5.]

[9] Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, Kozer E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis? *Eur J Paediatr Neurol*, 2013, 17:585-588.

[10] Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (4): CD003031.

[11] Masuko AH, Castro AA, Santos GR, Atallah AN, do Prado LB, de Carvalho L, do Prado GF. Intermittent diazepam and continuous phenobarbital to treat recurrence of febrile seizures: a systematic review with meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr*, 2003, 61:897-901.

[12] Rantala H, Tarkka R, Uhari M. A meta-analytic review of the

preventive treatment of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr*, 1997, 131:922-925.

(收稿日期:2015-07-09)

【点评】 任何单中心研究均有可能因为样本量、分组等诸多非客观因素而影响其科学性, Meta 分析通过采用循证医学基本原理对研究异质性、亚组、偏倚因素等进行分析, 从而对不同研究中心的研究结果进行比较。Meta 分析可以有效克服样本量小、不同研究间存在差异等缺陷, 故广泛应用于临床实践。近年来, 仅癫痫领域即发表了数百篇针对不同研究内容的 Meta 分析文献, 质量参差不齐, 甚至有些研究结果相互矛盾, 因此, 对现有 Meta 分析进行质量评价逐渐成为新的研究热点。该文分别采用 QUOROM 和 OQAQ 两种评价工具对不同 Meta 分析进行报告质量评价和方法学质量评价, 并采用 Jadad 决策工具对 Meta 分析纳入与排除标准、检索策略、有效性评价、数据提取和总和、数据分析等项内容进行两两比较评价, 以探寻较为可靠的循证医学证据。同时对所纳入的文献进行发表偏倚评价, 以判断 Meta 分析的科学性。该文方法可靠, 值得借鉴, 有助于指导临床实践。

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 王学峰教授)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(六)

日常生活活动能力量表 Activities of Daily Living(ADL)
 肉芽肿性多血管炎 granulomatosis with polyangiitis(GPA)
 [韦格纳肉芽肿 Wegener's granulomatosis(WG)]
 朊蛋白 prion protein(PrP)
 Stroop 色词测验 Stroop Color-Word Test(SCWT)
 上皮膜抗原 epithelial membrane antigen(EMA)
 少突胶质细胞转录因子-2
 oligodendrocyte transcription factor-2(Olig-2)
 神经病理性疼痛 neuropathic pain(NP)
 神经干细胞 neural stem cells(NSCs)
 神经精神科问卷 Neuropsychiatric Inventory(NPI)
 神经梅毒 neurosyphilis(NS)
 神经生长因子 nerve growth factor(NGF)
 神经微丝蛋白 neurofilament protein(NF)
 神经炎性斑 neuritic plaques(NPs)
 [老年斑 senile plaques(SPs)]
 神经元核抗原 neuronal nuclei(NeuN)

神经原纤维缠结 neurofibrillary tangles(NFTs)
 肾素-血管紧张素系统 renin-angiotensin system(RAS)
 生长激素 growth hormone(GH)
 使君子酸 quisqualic acid(QA)
 事件相关电位 event-related potential(ERP)
 视野 field of view(FOV)
 嗜银颗粒病 argyrophilic grain disease(AGD)
 受试者工作特征曲线
 receiver operating characteristic curve(ROC 曲线)
 数字符号转换测验 Digital Symbol Substitution Test(DSST)
 数字广度测验 Digit Span Test(DS)
 水通道蛋白 4 aquaporin 4(AQP4)
 睡眠剥夺 sleep deprivation(SD)
 丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶
 mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-
 regulated kinase(MEK)
 四甲基罗丹明异硫氰酸
 tetramethyl rhodamine isothiocyanate(TRITC)

附表 1 QUOROM 评价标准^[5]Attached table 1. Evaluation criteria of QUOROM ^[5]

Heading	Subheading	Descriptor
Title		Identify the report as a Meta-analysis or systematic review of RCTs
Abstract		Use a structured format
	Objectives	Explicitly describe the clinical question
	Data sources	List databases and other information sources
	Review methods	Describe the selection criteria (i.e. object, intervention, outcome and study design); detailed description of methods for validity assessment, data abstraction, study characteristics and quantitative data synthesis and can be replicated
	Results	Characteristics of the included and excluded RCTs; quantitative and qualitative results (i.e. point estimates and confidence intervals); and subgroup analyses are described
	Conclusion	Describe the main results
Introduction		A clear description of the clinical issues, biological rationale for the intervention and rationale for review
Methods	Searching	Details of the information sources (e.g. databases, registers, personal files, expert informants, agencies, manual-searching) and any restrictions (e.g. years, publication state, language)
	Selection	Describe the inclusion and exclusion criteria (defining the object, intervention, principle outcomes and study design)
	Validity assessment	The criteria and process (e.g. masked conditions, quality assessment methods and assessment results) is described
	Data abstraction	The process and methods (e.g. independently or in duplicate) are described
	Study characteristics	Describe the type of study design, objects' characteristics, details of intervention, outcome definitions, research sources, and clinical heterogeneity analysis
	Quantitative data synthesis	Principle effect measures (e.g. relative risk); methods of combining results (statistical test and confidence intervals), handling of missing data, statistical heterogeneity analysis, sensitivity analysis and subgroup analysis; assessment of publication bias
Results	Trial flow	Provides a Meta-analysis profile summarizing trial flow
	Study characteristics	Describe the characteristics of each trial (e.g. age, sample size, intervention, dose, duration of treatment, follow-up period)
	Quantitative data synthesis	Report the selection and validity assessment; present simple summary results for each primary outcome and each treatment group in each trial; provide data required to calculate effect sizes and confidence intervals in ITT analyses (e.g. 2×2 tables of counts, $\bar{x} \pm s$, proportions)
Discussion		Summarize the key findings; discuss the clinical inferences according to the internal and external validity; interpret the results based on the totality of available evidence; describe potential bias (e.g. publication bias) and propose an agenda for future research

RCT, randomized controlled trial, 随机对照试验; ITT, intention to treat, 意向治疗

附表 2 OQAQ 评价标准^[6]**Attached table 2.** Evaluation criteria of OQAQ ^[6]

Number	Question
1	Search strategy used to find evidence stated
2	Search for evidence reasonable and comprehensive
3	Inclusion criteria reported
4	Bias in the selection of studies avoided
5	Criteria used to assess the validity of included studies reported
6	Validity of included studies assessed appropriately
7	Methods used for combining the findings of studies reported
8	Findings of studies combined appropriately
9	Conclusions made by authors supported by the analysis results
10	Overall quality score

附表 3 所纳入 4 项 Meta 分析的临床资料

Attached table 3. Clinical data of the Meta-analyses on prophylactic drug management for the recurrence of febrile seizures

Meta-analysis	Study type	No. of trials	Subject	No. of subjects	Intervention	Follow-up period	Result
Rosenbloom, et al ^[9] (2013)	RCT	3	Children of 6-72 months with FE	540	Acetaminophen, ibuprofen, diclofenac	1-2 years	No statistically significant difference
Offringa and Newton ^[10] (2012)	RCT	26	Children of 6 months to 7 years with FE	2740	Diazepam, lorazepam, clobazam, midazolam, phenytoin, phenobarbitone, valproate, diclofenac, acetaminophen, ibuprofen, pyridoxine	At 6, 12, 24, 36 months after treatment and at the age of 5-6 years	Clobazam with definite efficacy; no significant differences in studies of other drugs
Masuko, et al ^[11] (2003)	RCT	10	Children	1527	Intermittent diazepam, continuous phenobarbital	Not mentioned	Both drugs with efficacy; trials with heterogeneity
Rantala, et al ^[12] (1997)	RCT	9	Children	1375	Phenobarbitone, diazepam, phenytoin, valproate, pyridoxine	Not mentioned	Phenobarbitone and valproate with efficacy; diazepam, pyridoxine phenytoin with no significant differences

FE, febrile seizure, 热性惊厥; RCT, randomized controlled trial, 随机对照试验