

咪达唑仑非静脉途径治疗儿童癫痫持续状态有效性和安全性的 Meta 分析

林燕 陈邓 陈涛 朱丽娜 刘凌

【摘要】 目的 评价咪达唑仑非静脉途径单药治疗儿童癫痫持续状态的有效性和安全性。方法 分别以咪达唑仑(midazolam)、癫痫持续状态(status epilepticus)、儿童(children)等中英文词汇为检索词,计算机检索近 15 年美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统、ScienceDirect 数据库,以及中国知网中国知识基础设施工程、维普中文科技期刊数据库、万方数据库;同时辅助手工检索和 Google Scholar 等搜索引擎在互联网检索关于咪达唑仑非静脉途径单药治疗癫痫持续状态的随机对照临床试验。采用 Jadad 量表和 RevMan 5.3 统计软件进行文献质量评价和 Meta 分析。结果 经剔除重复和不符合纳入标准者,258 篇文献中共纳入 6 项随机对照临床试验计 766 例次癫痫持续状态患儿。Meta 分析显示:非静脉途径咪达唑仑组与静脉注射地西洋组疗效差异无统计学意义($RD = -0.070, 95\%CI: -0.200 \sim 0.060; P = 0.290$),但疗效优于经直肠地西洋组($RD = 0.170, 95\%CI: 0.030 \sim 0.320; P = 0.020$);经鼻黏膜咪达唑仑组与静脉注射地西洋组急诊入院至癫痫发作停止时间($SMD = -1.570, 95\%CI: -3.280 \sim 0.140; P = 0.070$)和药物显效时间($SMD = 0.240, 95\%CI: -0.110 \sim 0.590; P = 0.170$)差异均无统计学意义;非静脉途径咪达唑仑组与静脉或非静脉途径地西洋组药物不良反应差异亦无统计学意义($RD = -0.010, 95\%CI: -0.030 \sim 0.200; P = 0.500$)。结论 咪达唑仑非静脉途径单药治疗儿童癫痫持续状态安全、有效,但尚待更多高质量多中心大样本随机对照临床试验加以验证。

【关键词】 癫痫持续状态; 咪达唑仑; 地西洋; Meta 分析; 儿童

Efficacy and safety of non-intravenous midazolam for the treatment of status epilepticus in children: a Meta-analysis

LIN Yan, CHEN Deng, CHEN Tao, ZHU Li-na, LIU Ling

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: LIU Ling (Email: zjllxx1968@163.com)

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of non-intravenous midazolam for treating status epilepticus (SE) in children. **Methods** Taking midazolam, status epilepticus and children both in Chinese and English as search terms, retrieve in databases such as PubMed, ScienceDirect, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP and Wanfang Data, assisted by manual searching and Google Scholar, in order to collect randomized controlled trials (RCTs) about non-intravenous midazolam for treating SE in children from January 2000 to January 2015. Jadad Scale was used to evaluate the quality of literatures. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results** There were a total of 258 records after preliminary searching, and 6 RCTs involving 766 episodes were finally included after excluding duplicate ones and those which did not meet the inclusion criteria. The results were as follows: 1) midazolam via intranasal administration was as effective as intravenous diazepam in achieving seizure control in children ($RD = -0.070, 95\%CI: -0.200 \sim 0.060, P = 0.290$). However, non-intravenous (intranasal or buccal) midazolam showed better effects on seizure control than rectal diazepam ($RD = 0.170, 95\%CI: 0.030 \sim 0.320; P = 0.020$). 2) The mean time from arrival at hospital to cessation was not significantly different between intranasal midazolam and intravenous diazepam ($SMD = -1.570, 95\%CI: -3.280 \sim 0.140; P = 0.070$). 3) There was no statistical difference between intranasal midazolam and intravenous diazepam for the time from giving drug to cessation ($SMD = 0.240, 95\%CI: -0.110 \sim 0.590; P = 0.170$). 4) There was no

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.02.004

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院神经内科

通讯作者: 刘凌 (Email: zjllxx1968@163.com)

statistical difference on the occurrence rate of adverse drug reactions between non-intravenous midazolam and intravenous or non-intravenous diazepam ($RD = -0.010$, 95% CI: $-0.030-0.200$; $P = 0.500$).

Conclusions Non-intravenous midazolam is safe and effective in the treatment for status epilepticus in children. However, the conclusion still needs to be further verified by more high-quality multi-center large-sample RCTs.

【Key words】 Status epilepticus; Midazolam; Diazepam; Meta-analysis; Child

癫痫持续状态(SE)是神经科急危重症^[1],具有较高的病残率和病死率,国外文献报道的病死率为3%~33%^[2],我国发病率为4.10~6.10/万人年、病死率0.90~1.70/万人年^[3]。在癫痫的患病群体中儿童为构成主体,尤以10岁以下儿童发病率最高,其中约80%的15岁以下患儿源自发展中国家,我国儿童癫痫发病率为15/万人年、患病率约3.45%^[4]。早期施以规范化抗癫痫药物(AEDs)治疗和系统化生命支持,可有效预防因惊厥时间过长导致的不可逆性脑损伤和重要脏器功能障碍,有望成为改善不良预后之关键^[5-6]。苯二氮草类药物是癫痫持续状态的一线治疗药物,然而目前对院外抢救所应选择的最佳治疗药物和给药途径(除外静脉注射)仍不清楚^[7-8]。地西洋常用于治疗癫痫持续状态,既可经静脉途径给药也可经直肠给药^[7-8],后一种给药方法早在2005年Prasad等^[9]即已给出结论:其终止癫痫发作的疗效并不优于其他苯二氮草类药物;而且,由于地西洋存在长时间镇静和呼吸抑制风险,可能较其他苯二氮草类药物具有更多的并发症^[7,10]。咪达唑仑作为首例水溶性苯二氮草类药物,广泛应用于抗焦虑、抗失眠治疗和手术时麻醉诱导^[11],其药理学特点为作用迅速、半衰期短,经肌肉、黏膜吸收迅速并完全,生物利用度高达90%以上,在体内代谢完全,同时可经非静脉途径(肌肉、黏膜)给药,具有给药方式简便、快捷等优点,有望成为院外抢救癫痫持续状态的首选治疗方案。本研究旨在评价咪达唑仑非静脉途径治疗儿童癫痫持续状态的有效性和安全性,以为其临床应用提供循证医学证据。

资料与方法

一、文献筛选

1. 研究类型 咪达唑仑非静脉途径单药治疗儿童癫痫持续状态的随机对照临床试验,排除咪达唑仑与其他药物联合应用的临床试验。

2. 研究对象 (1)诊断符合2001年国际抗癫痫

联盟(ILAE)修订的“癫痫持续状态”之定义^[12],以及Lowenstein等^[13]提出的适用于临床治疗的操作性定义(包括惊厥型和非惊厥型)。(2)年龄 ≤ 15 岁,性别、种族、国籍和受教育程度不限。

3. 干预措施 试验组为咪达唑仑非静脉途径单药治疗组(咪达唑仑组),对照组为经静脉或非静脉途径地西洋单药治疗组(地西洋组)。

4. 结局指标 (1)主要结局指标(治疗有效性):药物治疗10 min内癫痫发作控制率、急诊入院至癫痫发作停止时间、药物显效时间。(2)次要结局指标(药物安全性):药物不良反应(呼吸抑制)发生率。

5. 排除标准 排除非随机对照临床试验、动物实验、个案报道、综述等文献,以及随访结束时计数不明确(未阐明有效和无效、失访和退出、生存和死亡病例数)且研究质量较差、数据不完全或重复性文献。

二、文献检索

分别以咪达唑仑(midazolam)、癫痫持续状态(status epilepticus)、儿童(children)等中英文词汇为检索词,计算机检索2000年1月-2015年1月美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)、ScienceDirect数据库,以及中国知网中国知识基础设施工程(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)和万方数据库等收录的咪达唑仑非静脉途径单药治疗儿童癫痫持续状态的随机对照临床试验;并通过以下方式补充可能遗漏的相关研究,即手工检索、Google Scholar等搜索引擎行互联网检索、查阅计算机检索所获得研究的参考文献。

三、文献筛选和数据提取

根据纳入与排除标准,首先由两位评价者独立阅读文题和摘要,排除明显不符合纳入标准的研究;然后,对可能符合纳入标准的研究进一步阅读全文,以确定是否符合纳入标准;最后由两位评价者交叉核对结果,若有分歧与第三位评价者讨论后决定取舍。对资料存疑或资料缺失的文献,经电话

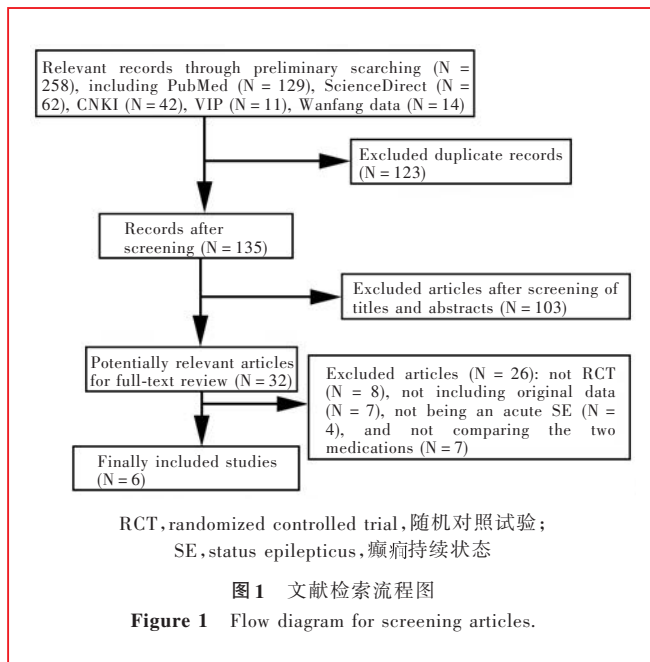
或信件与作者或通讯作者进行联系予以确认或补充。对符合纳入标准的文献提取以下资料，(1)一般资料:包括文题、作者、发表日期、文献来源等。(2)研究特征:包括研究对象的一般资料、各组基线可比性、干预措施、观察时间等。(3)结局指标:包括药物治疗 10 min 内癫痫发作控制率、急诊入院至癫痫发作停止时间、药物显效时间和药物不良反应(呼吸抑制)发生率。

四、文献质量评价

所纳入文献的方法学质量水平按照 Jadad 量表^[14]标准进行评价,如果一项试验经过补充资料多次发表,则选择资料最全的一次。(1)随机分组序列的产生方法:通过计算机或随机数字表法产生随机分组序列,2分;试验中提到随机分组但未交待随机序列的产生方法,1分;半随机或准随机试验,指采用交替分配的方法,如按照入院顺序、出生日期单双号等,0分。(2)随机化隐藏:医疗中心或药房控制分配方案、采用编号一致的容器、现场计算机控制、使用密封不透光信封或其他使临床医师或受试者无法预知分配序列的方法,2分;仅表明采用随机数字表法或其他随机分配方案,1分;采用交替分配、系列号、系列编码信封和任何不能阻止分配可预测性的措施,或未用随机化隐藏,0分。(3)双盲法:描述实施双盲的具体方法并被认为是恰当的,如采用完全一致的安慰剂,2分;仅提及双盲但方法不恰当,1分;未提及盲法,0分。(4)退出与失访:对退出和失访病例数及其理由进行详细描述,1分;未提及退出或失访,0分。总评分为 7 分,评分 ≥ 4 分者为高质量文献、评分 < 4 分者为低质量文献。

五、统计分析方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 统计软件进行 Meta 分析。计数资料以率差(RD)表示,计量资料以标准化均数差(SMD)表示,区间估计以 95%CI 表示,效应量的检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。各项研究之间的异质性检验采用 χ^2 检验,当 $P > 0.100$ 和 $I^2 < 50.000\%$,无异质性,采用固定效应模型进行合并效应分析;当 $P \leq 0.1000$ 和 $I^2 \geq 50.000\%$,存在异质性,分析其异质性来源,采用随机效应模型进行合并效应分析。采用敏感性分析评价 Meta 分析结果之稳定性,将固定效应模型与随机效应模型相互转换,统计量值 RD 转换为比值比(OR)、SMD 转换为均数差(MD)重新计算 95%CI,若转换后的研究结论一



致则表明 Meta 分析结果稳定,反之则不稳定。

结 果

一、文献检索结果

经检索共获得相关文献 258 篇,英文 191 篇、中文 67 篇,剔除重复文献 123 篇,经阅读文题和摘要剔除 103 篇,进一步阅读全文剔除非随机对照临床试验、非原始数据和不符合纳入标准的文献 26 篇,最终纳入 6 篇英文文献^[15-20],均为随机对照临床试验包括 766 例次癫痫持续状态患儿。其中,试验组干预措施为经鼻黏膜(4 项临床试验)^[15-18]或颊黏膜(2 项临床试验)^[19-20]予以咪达唑仑,对照组则分别采取静脉注射(3 项临床试验)^[15-17]或经直肠(3 项临床试验)^[18-20]予以地西洋;研究对象均为 1 个月至 15 岁的婴幼儿和青少年;6 项临床试验癫痫持续状态的诊断标准为:抽搐发作 > 10 min(2 篇)^[15-16]、抽搐发作 > 5 min(2 篇)^[18,20]或到达急诊室仍处于抽搐发作状态(2 篇)^[17,19]。根据 Jadad 量表^[14]质量评价标准,其中 5 篇^[15-17,19-20]为高质量文献(Jadad 评分 ≥ 5 分)、1 篇^[18]为低质量文献(Jadad 评分 3 分)。文献筛选流程,以及所纳入 6 项临床试验的基线资料和质量评价参见图 1、表 1。

二、Meta 分析结果

1. 癫痫持续状态控制率 (1)咪达唑仑经鼻黏膜给药与地西洋静脉注射疗效的比较:纳入 3 项临床试验^[15-17]共 172 例次癫痫持续状态患儿,其中咪达

表 1 所纳入 6 项临床试验的基线资料和质量评价

Table 1. Baseline characteristics and quality assessment of 6 included studies

Study	Group	N*	Sex [case (%)]		Age	Intervention	Definition of SE	Definition of seizure control	Respiratory depression [case (%)]	Jadad (score)
			Male	Female						
Thakker and Shanbag ^[15] (2013)	Experimental	27	15 (55.56)	12 (44.44)	(3.84 ± 2.93) years	Midazolam 0.20 mg/kg in.	Seizing > 10 min	No seizure activity within 10 min	0 (0.00)	5
	Control	23	12 (52.17)	11 (47.83)	(3.97 ± 3.33) years	Diazepam 0.30 mg/kg iv.	Seizing > 10 min	No seizure activity within 10 min	1 (4.35)	
Lahat, et al ^[16] (2000)	Experimental	26	Not available		6-38 months	Midazolam 0.20 mg/kg in.	Seizing > 10 min	No seizure activity within 10 min	0 (0.00)	5
	Control	26	Not available		6-40 months	Diazepam 0.30 mg/kg iv.	Seizing > 10 min	No seizure activity within 10 min	0 (0.00)	
Mahmoudian and Zadeh ^[17] (2004)	Experimental	35	Not available		2 months to 15 years	Midazolam 0.20 mg/kg in.	Seizing at arrival to Emergency Department	No seizure activity within 10 min	0 (0.00)	5
	Control	35	Not available		2 months to 15 years	Diazepam 0.30 mg/kg iv.	Seizing at arrival to Emergency Department	No seizure activity within 10 min	0 (0.00)	
Fisgin, et al ^[18] (2002)	Experimental	23	8 (34.78)	15 (65.22)	3.80 years	Midazolam 0.20 mg/kg in.	Seizing > 5 min	No seizure activity within 10 min	0 (0.00)	3
	Control	22	11 (50.00)	11 (50.00)	2.02 years	Diazepam 0.50 mg/kg re.	Seizing > 5 min	No seizure activity within 10 min	0 (0.00)	
McIntyre, et al ^[19] (2005)	Experimental	109	59 (54.13)	50 (45.87)	2.00 years	Midazolam 0.50 mg/kg bu.	Seizing at arrival to Emergency Department	No seizure activity within 10 min, and no recurrent seizure within 1 h without respiratory depression	5 (4.59)	5
	Control	110	64 (58.18)	46 (41.82)	3.00 years	Diazepam 0.50 mg/kg re.	Seizing at arrival to Emergency Department	No seizure activity within 10 min, and no recurrent seizure within 1 h without respiratory depression	7 (6.36)	
Mpimbaza, et al ^[20] (2008)	Experimental	165	84 (50.91)	81 (49.09)	17.00 years	Midazolam 0.50 mg/kg bu.	Seizing > 5 min	No seizure activity within 10 min, and no recurrent seizure within 1 h without respiratory depression	2 (1.21)	6
	Control	165	82 (49.70)	83 (50.30)	18.00 years	Diazepam 0.50 mg/kg re.	Seizing > 5 min	No seizure activity within 10 min, and no recurrent seizure within 1 h without respiratory depression	2 (1.21)	

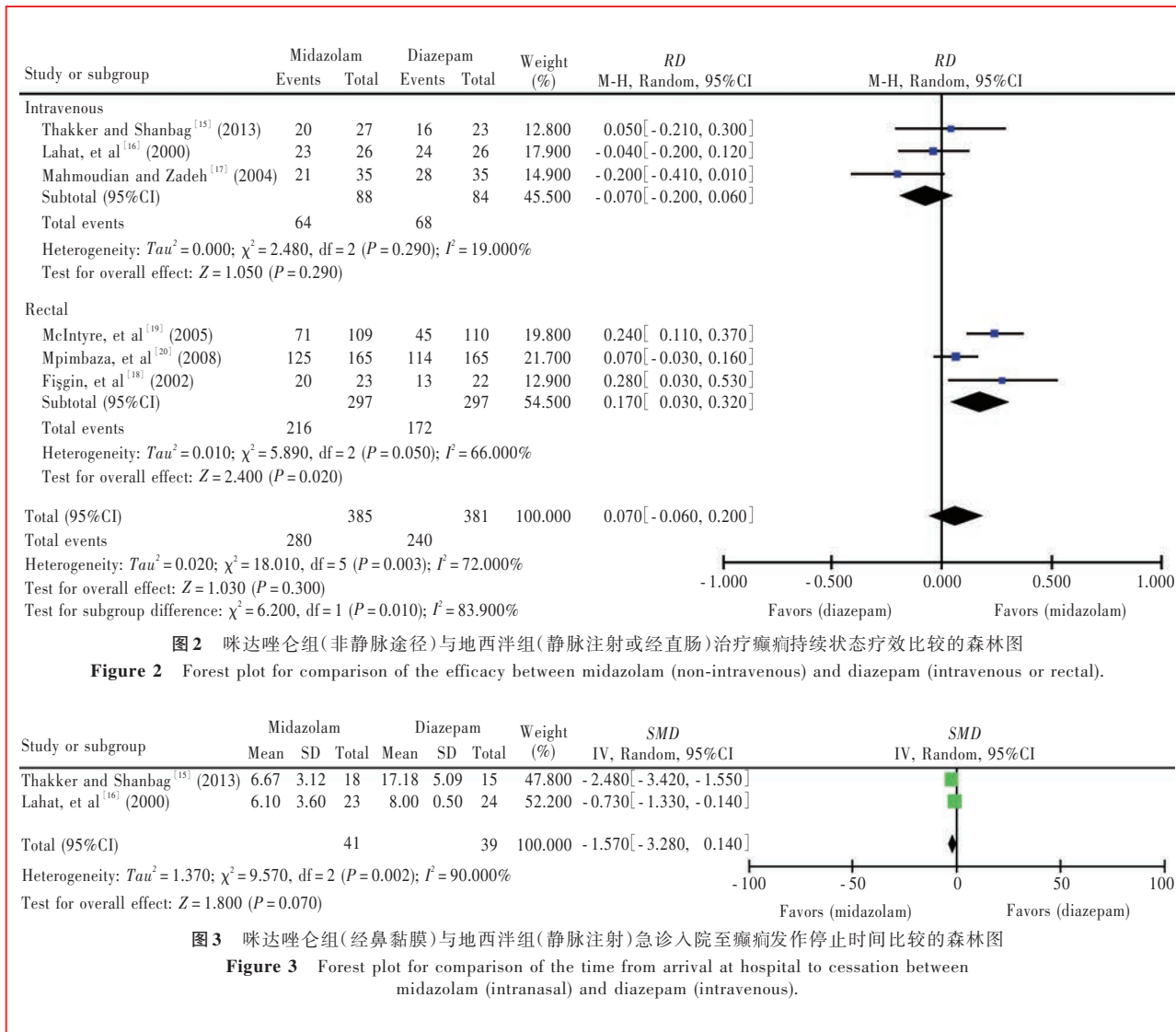
*number of episodes, 癫痫发作次数。SE, status epilepticus, 癫痫持续状态; in., intranasal, 经鼻黏膜; iv., intravenous, 静脉注射; re., rectal, 经直肠; bu., buccal, 经颊黏膜

唑仑组 88 例次、地西洋组 84 例次, 各项研究之间不存在异质性 ($P = 0.290, I^2 = 19.000\%$), 故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示: 咪达唑仑组与地西洋组疗效差异无统计学意义 ($RD = -0.070, 95\% CI: -0.200 \sim 0.060, P = 0.290$; 图 2)。(2) 咪达唑仑非静脉途径(经鼻黏膜或颊黏膜)与地西洋经直肠给药疗效的比较: 有 3 项临床试验^[18-20] 共计纳入 594 例次癫痫持续状态患儿, 其中 1 项^[18] 咪达唑仑组为经鼻黏膜给药(23 例次)、地西洋组为经直肠给药(22 例次), 2 项^[19-20] 咪达唑仑组为经颊黏膜给药(274 例次)、地西洋组为经直肠给药(275 例次)。各项研究之间存在异质性 ($P = 0.050, I^2 = 66.000\%$), 故采用随机效应模型进行合并效应分析。结果显示: 咪达唑仑组(非静脉途径)与地西洋组(经直肠)疗效差异具有统计学意义 ($RD = 0.170, 95\% CI: 0.030 \sim$

$0.320, P = 0.020$; 图 2), 提示咪达唑仑非静脉途径给药较地西洋经直肠给药治疗儿童癫痫持续状态的效果更佳。

2. 急诊入院至癫痫发作停止时间 有 2 项临床试验^[15-16] 共 102 例次癫痫持续状态患儿, 咪达唑仑组均为经鼻黏膜给药(53 例次)、地西洋组均为静脉注射(49 例次), 各项研究间存在异质性 ($P = 0.002, I^2 = 90.000\%$), 故采用随机效应模型进行合并效应分析。结果显示: 咪达唑仑组(经鼻黏膜)与地西洋组(静脉注射)患儿急诊入院至癫痫发作停止时间差异无统计学意义 ($SMD = -1.570, 95\% CI: -3.280 \sim 0.140, P = 0.070$; 图 3)。

3. 药物显效时间 6 项临床试验^[15-20] 均报道药物显效时间(即开始给药至癫痫发作停止时间), 其中 2 项^[19-20] 提供的数据类型为中位数和四分位数间



距, 1 项^[18]提供的是区域内的显效率, 经与原作者联系均未获得均数和标准差, 故予以剔除。最终仅纳入 3 项临床试验^[15-17]共 172 例次癫痫持续状态患儿, 试验组均为经鼻黏膜予咪达唑仑(88 例次)、对照组均为静脉注射地西洋(84 例次), 各项研究之间无异质性($P = 0.930$, $I^2 = 0.000\%$), 故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示: 咪达唑仑组(经鼻黏膜)与地西洋组(静脉注射)药物显效时间差异无统计学意义($SMD = 0.240$, 95%CI: -0.110 ~ 0.590, $P = 0.170$; 图 4)。

4. 药物不良反应 6 项临床试验^[15-20]中 3 项试验^[16-18]未发生严重不良事件或仅出现短暂性轻微不良反应, 如呼吸急促或呼吸缓慢、心率加快、血压下降、血氧饱和度轻度下降等; 3 项试验^[15, 19-20]明确报道给药过程中出现呼吸抑制的病例数, 但引起呼吸

系统不良反应的原因可能与药物不良反应有关或与病因、癫痫持续状态类型等因素有关, 其中 1 项^[20]咪达唑仑组患儿经颊黏膜给药后出现失语(1 例)、皮疹(1 例), 因同时合并其他基础疾病或服用其他药物, 不能确定为咪达唑仑所致。本组 6 项临床试验^[15-20]计 17 例次癫痫持续状态患儿出现呼吸抑制, 咪达唑仑组(经鼻黏膜或颊黏膜)7 例次、地西洋组(静脉注射或经直肠)10 例次, 各项研究之间无异质性($P = 0.950$, $I^2 = 0.000\%$), 故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示: 咪达唑仑组(非静脉途径)与地西洋组(静脉或非静脉途径)药物不良反应差异无统计学意义($RD = -0.010$, 95%CI: -0.030 ~ 0.200, $P = 0.500$; 图 5)。

三、敏感性分析

将咪达唑仑经静脉途径单药治疗儿童癫痫持续

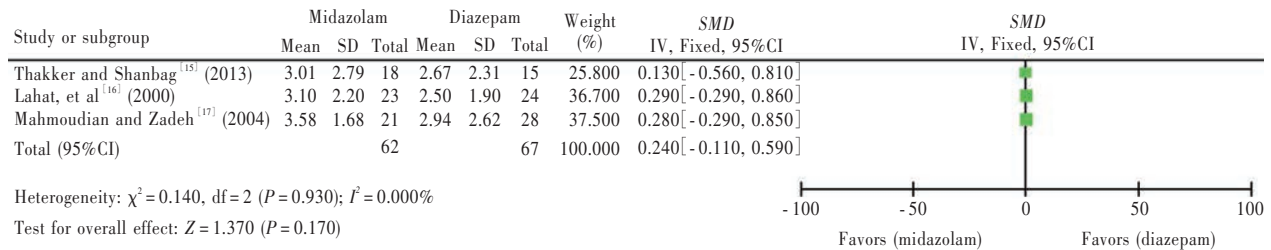


图 4 咪达唑仑组(经鼻黏膜)与地西洋组(静脉注射)药物显效时间比较的森林图

Figure 4 Forest plot for comparison of the time from giving drug to cessation between midazolam (intranasal) and diazepam (intravenous).

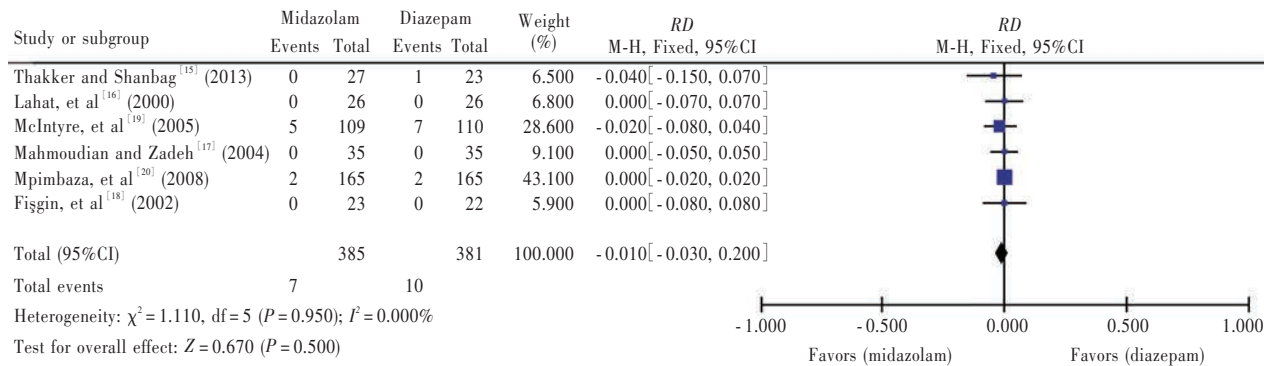


图 5 咪达唑仑组(非静脉途径)与地西洋组(静脉或非静脉途径)药物不良反应比较的森林图

Figure 5 Forest plot for comparison of the adverse reactions between midazolam (non-intravenous) and diazepam (intravenous or non-intravenous).

表 2 效应模型相互转换和统计量值变换的敏感性分析

Table 2. Sensitive analysis of interconversion between fixed effects model and random effects model, and exchange of statistical values

Item	Switch model			Exchange statistical value		
	RD or SMD value	RD or SMD 95%CI	P value	OR or MD value	OR or MD 95%CI	P value
Efficacy 1	0.150	0.070-0.220	0.000	2.450	1.180-3.920	0.010
Efficacy 2	-0.010	-0.110-0.090	0.880	0.920	0.340-2.500	0.880
Efficiency 1	-1.230*	-1.740-0.730	0.000	-6.110#	-14.540-2.330	0.160
Efficiency 2	0.240*	-0.110-0.590	0.170	0.570#	-0.190-1.330	0.140
Adverse reactions	0.000	-0.020-0.020	0.750	0.700	0.270-1.810	0.460

*SMD; #MD。Efficacy 1, efficacy between midazolam (non-intravenous) and diazepam (intravenous), 咪达唑仑组(非静脉途径)与地西洋组(静脉注射)治疗癫痫持续状态疗效比较; Efficacy 2, efficacy between midazolam (non-intravenous) and diazepam (rectal), 咪达唑仑组(非静脉途径)与地西洋组(经直肠)治疗癫痫持续状态疗效比较; Efficiency 1, time from arrival at hospital to cessation between midazolam (intranasal) and diazepam (intravenous), 咪达唑仑组(经鼻黏膜)与地西洋组(静脉注射)急诊入院至癫痫发作停止时间比较; Efficiency 2, time from giving drug to cessation between midazolam (intranasal) and diazepam (intravenous), 咪达唑仑组(经鼻黏膜)与地西洋组(静脉注射)药物显效时间比较; Adverse reactions, adverse reactions between midazolam (non-intravenous) and diazepam (intravenous or non-intravenous), 咪达唑仑组(非静脉途径)与地西洋组(静脉或非静脉途径)药物不良反应比较

状态疗效和安全性评价结果中的固定效应模型与随机效应模型相互转换, RD 变换为 OR、SMD 变换为 MD, 所得研究结论一致, 表明 Meta 分析结果稳定(表 2)。

讨 论

随着基础与临床研究的不断深入^[12, 21-24], 癫痫

持续状态的定义不断更新, 发作持续时间的限定亦从最早的 30 分钟^[25] 缩短至 Lowenstein 等^[13] 提出的适用于临床的操作定义, 即发作持续时间 > 5 分钟或出现 > 2 次发作, 发作间期未完全恢复意识。

咪达唑仑为全球首例上市的水溶性苯二氮草类药物, 其药理学特点为作用迅速、半衰期短, 以及经肌肉、黏膜吸收迅速并完全, 生物利用度 > 90%; 当

机体处于生理性酸碱(pH值)环境时,咪达唑仑能够快速透过血-脑屏障进入中枢神经系统,迅速发挥药理学作用^[26]。非静脉途径给药不仅可以减少建立静脉通道的时间,而且可以减少呼吸抑制等严重不良反应的发生,患儿家属稍经培训即可在院外自行应用非静脉制剂,可为早期治疗赢得宝贵时间。本项研究共纳入6项随机对照临床试验共766例次癫痫持续状态患儿,结果提示:非静脉途径予咪达唑仑单药的疗效、急诊入院至癫痫发作停止时间和药物显效时间均与静脉注射地西洋无明显差异,但疗效优于地西洋非静脉途径给药。由于患儿急诊入院至建立静脉通道的时间受到各医院条件的限制而不尽一致,加之部分临床试验的样本量较小,可能影响本研究结论的可靠性,因此尚待进一步纳入高质量大样本随机对照临床试验以得出更高质量的证据。咪达唑仑与地西洋均为苯二氮草类药物,其主要不良反应包括呼吸抑制、心率和血压下降、嗜睡等,本研究6项临床试验中3项未发生严重不良事件或仅表现为短暂性轻微不良反应,如呼吸急促或呼吸缓慢、心率加快、血压下降、血氧饱和度轻度下降等;其余3项均明确给药过程中出现呼吸抑制的病例数,结果显示:咪达唑仑非静脉途径给药的不良反应与地西洋静脉或非静脉途径给药并无差异。由于同时合并其他基础疾病或服用其他药物,考虑呼吸抑制的原因可能与药物不良反应有关,亦可能与发病原因、癫痫持续状态类型等因素有关,尚不能确定系咪达唑仑所致,加之部分临床试验样本量较小,可能影响本研究结论的可靠性,因此尚待进一步纳入高质量大样本随机对照临床试验以提高证据等级。本研究尚存在一定的局限性:(1)所纳入文献均为已发表者,可能存在一定的发表偏倚。(2)所纳入研究对象的基线资料存在病因、癫痫发作类型、发热等差异,以及治疗方式不同、治疗剂量不一致、给药途径、纳入标准,以及各医疗中心急诊条件不同,均可造成研究结果的偏倚。(3)纳入文献量较少。(4)未纳入咪达唑仑非静脉途径与咪达唑仑静脉途径或其他药物(如劳拉西泮)非静脉途径单药治疗有效性和安全性的比较。

结 论

咪达唑仑非静脉途径给药的疗效、急诊入院至癫痫发作停止时间和药物显效时间均与地西洋静脉注射无明显差异,但疗效优于地西洋非静脉途径给

药,而药物不良反应与静脉或非静脉给药的地西洋无差异。提示咪达唑仑非静脉途径单药治疗安全、有效,但是由于本研究的局限性,尚待更多高质量大样本多中心随机对照临床试验加以验证。

参 考 文 献

- [1] Huff JS, Morris DL, Kothari RU, Gibbs MA; Emergency Medicine Seizure Study Group. Emergency department management of patients with seizures: a multicenter study. *Acad Emerg Med*, 2001, 8:622-628.
- [2] Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R; Bologna Group for the Study of Status Epilepticus. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia*, 2003, 44:964-968.
- [3] Walker MC. The epidemiology and management of status epilepticus. *Curr Opin Neurol*, 1998, 11:149-154.
- [4] Forsgren L. Incidence and prevalence//Wallace SJ, Farrell K. *Epilepsy in children*. 2nd ed. London: Arnold, 2004: 21-25.
- [5] Lothman E. The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology*, 1990, 40 (5 Suppl 2):13-23.
- [6] Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med*, 1998, 338:970-976.
- [7] Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, Gottwald MD, O'Neil N, Neuhaus JM, Segal MR, Lowenstein DH. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*, 2001, 345:631-637.
- [8] Rainbow J, Browne GJ, Lam LT. Controlling seizures in the prehospital setting: diazepam or midazolam? *J Paediatr Child Health*, 2002, 38:582-586.
- [9] Prasad K, Al - Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, (4):CD003723.
- [10] Rey E, Treluyer JM, Pons G. Pharmacokinetic optimization of benzodiazepine therapy for acute seizures: focus on delivery routes. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 36:409-424.
- [11] Conner JT, Katz RL, Pagano RP, Graham CW. RO 21-3981 for intravenous surgical pre-medication and induction of anesthesia. *Anesth Analg*, 1978, 57:1-5.
- [12] Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2001, 42:796-803.
- [13] Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*, 1999, 40:120-122.
- [14] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trial: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996, 17:1-12.
- [15] Thakker A, Shanbag P. A randomized controlled trial of intranasal - midazolam versus intravenous - diazepam for acute childhood seizures. *J Neurol*, 2013, 260:470-474.
- [16] Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *BMJ*, 2000, 321:83-86.
- [17] Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav*, 2004, 5:253-255.
- [18] Fişgin T, Gurer Y, Teziç T, Senbil N, Zorlu P, Okuyaz C,

- Akgün D. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *J Child Neurol*, 2002, 17:123-126.
- [19] McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, Martland T, Berry K, Collier J, Smith S, Choonara I. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366:205-210.
- [20] Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byarugaba J. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics*, 2008, 121:E58-64.
- [21] Theodore WH, Poaer RJ, Albea P, Kelley K, Bromfield E, Devinsky O, Sato S. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology*, 1994, 44:1403-1407.
- [22] Mazarati AM, Baldwin RA, Sankar R, Wasterlain CG. Time-dependent decrease in the effectiveness of antiepileptic drugs during the course of self-sustaining status epilepticus. *Brain Res*, 1998, 814:179-185.
- [23] Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*, 2006, 5:246-256.
- [24] Jenssen S, Gracely EJ, Sperling MR. How long do most seizures last: a systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit? *Epilepsia*, 2006, 47:1499-1503.
- [25] Treatment of convulsive status epilepticus: recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA*, 1993, 270:854-859.
- [26] Sadegh AB. Comparison of intranasal administration of xylazine, diazepam, and midazolam in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*): clinical evaluation. *J Zoo Wildl Med*, 2013, 44:241-244.

(收稿日期:2016-01-08)

· 临床医学图像 ·

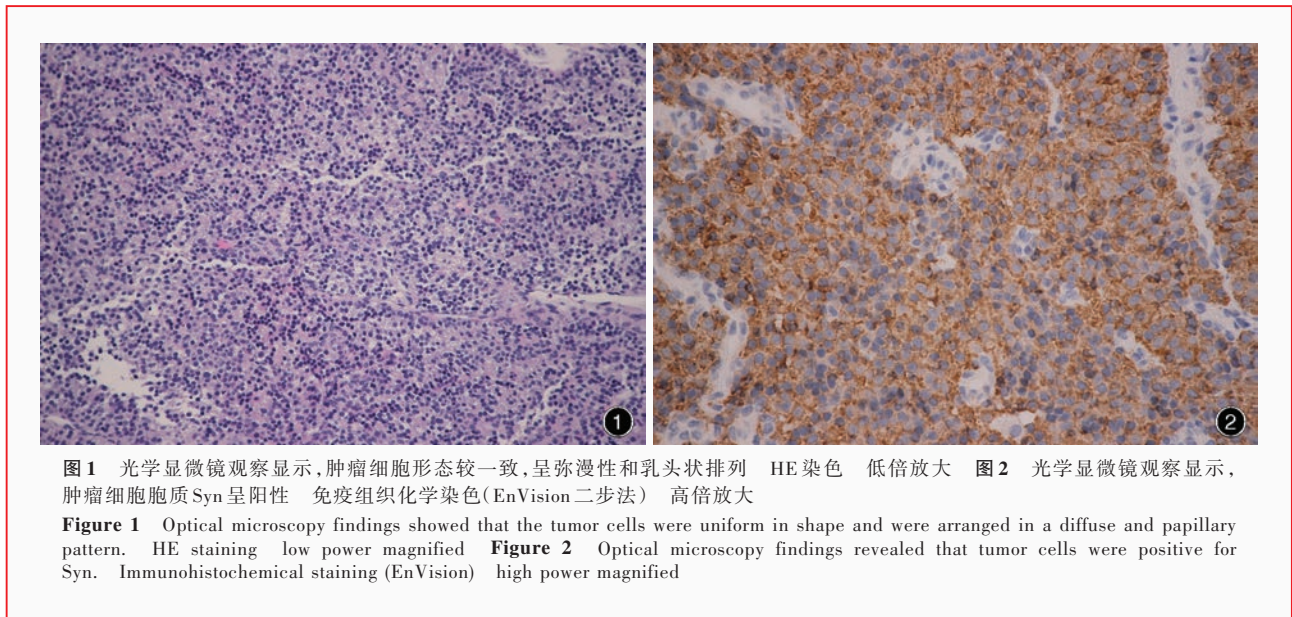
零细胞腺瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.02.010

Null cell adenoma

YAN Xiao-ling

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China (Email: ll934065@126.com)



零细胞腺瘤是源于腺垂体的良性肿瘤,无激素免疫活性,亦无其他免疫组织化学或超微结构的特殊腺垂体细胞分化标记;好发于40岁以上人群,发生于40岁以下者罕见。光学显微镜观察,肿瘤通常呈嫌色性,亦可呈现不同程度嗜酸性;肿瘤组织由圆形或多角形细胞弥漫性或乳头状排列构成(图1),常伴假“菊形团”样结构,细胞异型性不明显,核分裂象罕见。免疫组织化学染色,肿瘤细胞胞质突触素(Syn)和嗜铬素A(CgA)呈阳性(图2),垂体前叶激素(如泌乳素、生长激素、促肾上腺皮质激素、促性腺激素、促甲状腺激素等)及其转化因子呈阴性。高碘酸-雪夫(PAS)染色呈阴性。

(天津市环湖医院病理科阎晓玲供稿)