

持续气道正压通气治疗癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病疗效的系统评价

张宇 陈邓 朱丽娜 徐达 王海娇 刘凌

【摘要】 **目的** 评价持续气道正压通气治疗癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病的有效性。**方法** 以 sleep apnoea、obstructive sleep apnoea、OSA、obstructive sleep apnoea syndrome、OSAS、sleep apnoea syndromes、sleep-related breathing disorder、epilepsy、continuous positive airway pressure、CPAP 等英文词汇计算机检索 1980 年 1 月 1 日-2017 年 2 月 28 日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)、Cochrane 图书馆等数据库收录的关于持续气道正压通气治疗癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病的随机对照临床试验、临床指南、系统评价 (包括 Meta 分析)、病例对照研究、回顾性队列研究等。采用 Jadad 量表、Cochrane 系统评价手册和 RevMan 5.3 统计软件进行文献质量评价和 Meta 分析。**结果** 共获得 1197 篇英文文献,经剔除重复和不符合纳入标准者,最终纳入 17 篇文献,包括临床指南 1 篇、系统评价和 Meta 分析各 1 篇、随机对照临床试验 1 篇、病例对照研究 10 篇、回顾性队列研究 3 篇。结果显示:(1)持续气道正压通气可以减少癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者癫痫发作频率甚至无发作。(2)持续气道正压通气可以减少难治性癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者癫痫发作频率。(3)持续气道正压通气可以减少老年癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者癫痫发作频率。(4)对 3 项 Jadad 评分 ≥ 4 分的临床研究共 153 例癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者进行 Meta 分析,与未接受持续气道正压通气组相比,接受持续气道正压通气组癫痫发作频率减少 $> 50\%$ 的病例数增加 ($RR = 3.170, 95\% CI: 1.650 \sim 6.090; P = 0.001$)。**结论** 持续气道正压通气可以减少癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者癫痫发作频率,其治疗效果取决于患者依从性,突然停止或压力不足可能导致癫痫发作频率增加,这一结论尚待更多随机对照临床试验证实。

【关键词】 连续气道正压通气; 癫痫; 睡眠呼吸暂停,阻塞性; 共病现象; Meta 分析

Systematic review of efficacy of continuous positive airway pressure in treatment of epilepsy with obstructive sleep apnea syndrome

ZHANG Yu, CHEN Deng, ZHU Li-na, XU Da, WANG Hai-jiao, 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 efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) ventilation treatment for epilepsy with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). **Methods** The data were collected from the following words: sleep apnoea, obstructive sleep apnoea, OSA, obstructive sleep apnoea syndrome, OSAS, sleep apnoea syndromes, sleep-related breathing disorder, epilepsy, continuous positive airway pressure, CPAP. PubMed, EMBASE/SCOPUS and Cochrane Library retrieval on randomized controlled clinical trials, clinical guidelines, systematic review (including Meta-analysis), case controlled studies and retrospective cohort studies of CPAP ventilation treatment of epilepsy with OSAS from January 1, 1980 to February 28, 2017. Jadad Scale, Cochrane System Evaluation Handbook and RevMan 5.3 software were used for quality assessment and Meta-analysis. **Results** A total of 1197 English literatures were obtained, and 17 English articles were included in the study, including one clinical guideline, one systematic review, one Meta-analysis, one randomized controlled clinical trial, 10 case controlled studies and 3 retrospective cohort studies. The results showed that: 1) CPAP ventilation treatment can decrease the seizure frequency or even emerge seizure free in epilepsy with OSAS. 2) CPAP ventilation treatment can

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.10.005

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)

reduce the seizure frequency of refractory epilepsy with OSAS. 3) CPAP ventilation treatment can reduce the seizure frequency of elderly epilepsy patients with OSAS. 4) Meta-analysis on three clinical studies (153 epilepsy and OSAS patients) with Jadad ≥ 4 scores showed cases with reduction seizure frequency $> 50\%$ in CPAP group were more than those in unused CPAP group ($RR = 3.170$, 95% CI: 1.650–6.090; $P = 0.001$). **Conclusions** CPAP ventilation treatment can reduce the seizure frequency of patients with epilepsy and OSAS. The effect of treatment depends on patients compliance. Sudden drug-withdrawal or pressure insufficiency may increase seizure frequency. This conclusion remains to be confirmed.

【Key words】 Continuous positive airway pressure; Epilepsy; Sleep apnea, obstructive; Comorbidity; Meta-analysis

癫痫是临床常见神经系统疾病,目前全球约有 70×10^6 例癫痫患者,常合并睡眠障碍^[1-2],其中阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)是常见的睡眠障碍性疾病。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征是一种普遍存在的慢性多系统疾病,其特征是觉醒或脉搏血氧饱和度(SpO_2)降低相关复发性睡眠相关呼吸事件,导致慢性睡眠剥夺(SD)及其他并发症,如高血压、肺动脉高压、心血管病和一系列神经精神疾病。研究显示,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征可以导致睡眠片段化,睡眠减少和各睡眠期过渡时间增加,使癫痫发作阈值降低、癫痫发作频率增加^[3]。有 5%~63% 的癫痫患者合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征,其中 16% 为中至重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;而难治性癫痫患者合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的概率更高^[4]。根据 2013 年美国内科医师学会(ACP)制定的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征诊断标准^[1],即睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)和呼吸紊乱指数(RDI)评分 ≥ 5 分,其中,AHI 或 RDI 评分 5~14 分为轻度、评分 15~30 分为中度、评分 ≥ 30 分为重度。有研究显示,持续气道正压通气(CPAP)可以减少癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者的癫痫发作频率,有 50%~60% 的癫痫患者经持续气道正压通气治疗后发作频率减少一半甚至更多^[4]。亦有研究显示,持续气道正压通气可以通过促进睡眠稳定、减少睡眠转移和睡眠剥夺、提高睡眠效率以发挥对控制癫痫发作的积极作用^[3]。本研究旨在系统评价持续气道正压通气减少癫痫与睡眠呼吸暂停综合征共病患者癫痫发作频率的有效性,以为此类患者癫痫发作的控制提供更多的思路和方法,从而为临床应用提供新的证据。

资料与方法

一、文献检索

按照 PRISMA 原则^[5],采用预先设计的文献检

索策略,分别以 sleep apnoea, obstructive sleep apnoea、OSA、obstructive sleep apnoea syndrome、OSAS、sleep apnoea syndromes、sleep-related breathing disorder、epilepsy、continuous positive airway pressure、CPAP 等英文词汇为检索词,计算机检索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)、Cochrane 图书馆等数据库收录的关于持续气道正压通气治疗癫痫与睡眠呼吸暂停综合征共病的相关研究,同时查阅纳入研究的参考文献以补充可能遗漏的相关临床研究。语言限制为英文。检索时间为 1980 年 1 月 1 日–2017 年 2 月 28 日。

二、纳入与排除标准

1. 纳入标准 (1)所纳入的患者均符合国际抗癫痫联盟(ILAE)2017年修订的癫痫定义^[6]以及美国内科医师学会 2013 年制定的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征诊断标准^[1]。(2)关于持续气道正压通气治疗癫痫与睡眠呼吸暂停综合征共病的随机对照临床试验、临床指南、系统评价(包括 Meta 分析)、病例对照研究、回顾性队列研究等。(3)性别、年龄、种族、受教育程度不限。(4)所有患者均予持续气道正压通气治疗。(5)结局指标可量化。(6)临床研究于随访结束时资料完整。

2. 排除标准 (1)个案报道。(2)参照 PRISMA 原则,纳入与排除标准不明确或不合理、文献检索方法不明确(包括 Meta 分析)和综述。(3)随访结束时计数不明确(有效和无效、失访和退出、生存和死亡病例数未阐明),研究质量较低,数据报告不完全或重复的临床研究。(4)持续气道正压通气治疗过程中调整抗癫痫药物(AEDs)剂量或者采用手术和迷走神经刺激术(VNS)等治疗方法。(5)结局指标不明确或非量化指标如图像等。

三、文献筛选及数据提取

由两位相互独立的研究者根据纳入与排除标

准筛选文献,首先,通过阅读文题和摘要,剔除重复、不符合纳入与排除标准的文献;其次,对可能纳入的文献进一步阅读全文并交叉核对结果;最后,对存在异议的文献,通过讨论或请第三位研究者协助解决分歧。对资料存疑或资料缺失的文献,通过与作者或通讯作者联系,尽可能获得确认或补充。对符合纳入标准的文献提取以下数据资料:(1)一般资料,包括文题、作者、来自国家或地区、发表日期等。(2)研究特征,包括研究对象的一般资料、各组基线可比性、诊断方法、干预措施、观察时间、随访时间、失访人数和失访处理等。(3)结局指标,癫痫发作频率。

四、文献质量评价

1. Jadad 量表评价文献质量 据 Jadad 量表^[7]质量评价标准对文献质量进行评价。(1)随机分组序列的产生方法:通过计算机产生的随机分组序列或随机数字表法产生的序列,2分;试验中提到随机分配,但文中未交待随机序列的产生方法,1分;半随机或准随机试验,指采用交替分配病例的方法,如按照入院顺序、出生日期单双号,0分。(2)随机化隐藏:由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、采用密封不透光的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;交替分配、系列号、系列编码信封,以及任何不能阻止分组可预测性的措施或未采用随机化隐藏,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;文献中仅提及双盲但方法不恰当,1分;文献中未提及盲法,0分。(4)退出与失访:对退出与失访的病例数和退出的理由进行详细描述,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、 < 4 分者为低质量文献。

2. Cochrane 系统评价手册评价文献偏倚 参考 Cochrane 系统评价手册 5.0.1^[8]中的偏倚分析方法,分别对文献的选择偏倚、实施偏倚、失访偏倚和选择性报告等进行评价,包括随机序列产生方法、分配隐藏方法、受试者、研究者,以及结局测量者的设盲情况、结局数据的完整性、选择性结局报告和其他偏倚情况。如果一项研究上述7个方面中的一个或多个方面存在较高的偏倚风险,则该项研究判定为高偏倚风险;相反,如果一项研究上述7个方面均为低偏倚风险,则判定为低偏倚风险;如果一个

或多个方面的偏倚风险不清楚,则判定为偏倚风险不清楚。

五、统计分析方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 统计软件行 Meta 分析。计数资料采用 Mantel-Haenszel (M-H) 模型^[8],以相对危险度(RR)表示,区间估计以 95%CI 表示,检验水准均为 $\alpha = 0.05$ 。根据 Higgins 等^[9]的方法,各项研究之间的异质性检验采用 χ^2 检验,当 $P > 0.100$ 和 $I^2 \leq 50.000\%$ 时,无异质性,采用固定效应模型进行合并效应分析;当 $P \leq 0.100$ 和 $I^2 > 50.000\%$ 时,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。通过敏感性检验对 Meta 分析结果之稳定性进行评价:将固定效应模型与随机效应模型相互转换($P \leq 0.100$ 和 $I^2 > 50.000\%$ 采用固定效应模型、 $P > 0.100$ 和 $I^2 \leq 50.000\%$ 采用随机效应模型),并将 RR 值变换为比值比(OR)重新计算 95%CI,经上述转换后所得研究结论一致,表明 Meta 分析结果稳定,反之则不稳定。

结 果

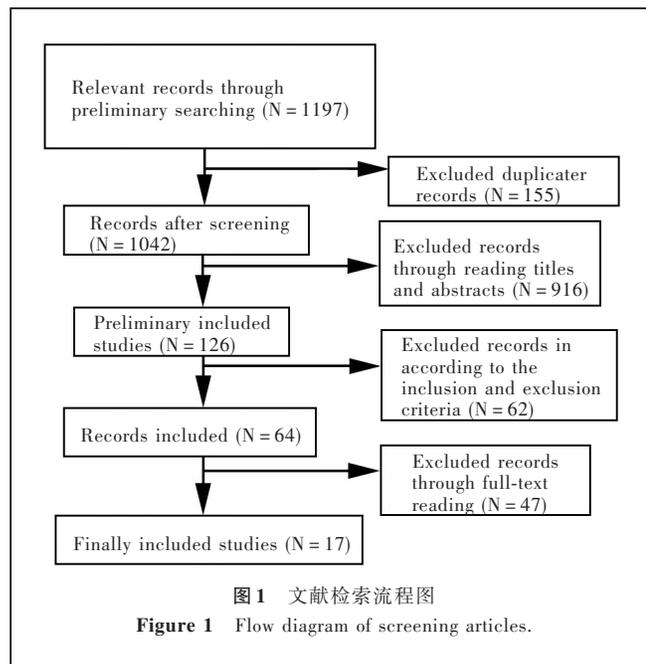
一、文献检索结果

经初步检索共获得相关英文文献 1197 篇,经阅读文题和摘要,剔除重复和不符合纳入标准的文献 1133 篇,进一步阅读全文剔除文献 47 篇,最终共纳入 17 篇文献^[1-4,10-22],包括临床指南 1 篇^[1]、系统评价和 Meta 分析各 1 篇^[2,4]、随机对照临床试验 1 篇^[18]、病例对照研究 10 篇^[3,10-15,17,20,22]以及回顾性队列研究 3 篇^[16,19,21]。其中,高质量文献(临床指南、系统评价和 Meta 分析均为高质量文献)6 篇, Jadad 评分 4 分者 2 篇、5 分 1 篇;低质量文献 11 篇。由于持续气道正压通气治疗癫痫与呼吸睡眠暂停综合征共病的临床研究十分匮乏,故均纳入本系统评价。文献检索流程参见图 1,所纳入研究的基线资料和质量评价参见表 1。

二、持续气道正压通气治疗癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病的疗效

1. 持续气道正压通气减少癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者癫痫发作频率 研究显示,有 5%~63% 的癫痫患者合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征,治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征可以控制癫痫发作、改善预后,因此,美国内科医师学会建议将持续气道正压通气作为癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病的初始治疗方法^[1]。1994 年,

Devinsky 等^[10]发现,持续气道正压通气可以控制癫痫发作,并得到几项小样本病例报告(共 31 例)的支持^[11-12,14-15],然而上述研究病例数较少,因此尚无足够证据证实持续气道正压通气可以减少癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者癫痫发作频率。1997 年, Malow 等^[13]回顾分析 63 例成年癫痫患者多导睡眠图(PSG)监测结果,44 例与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病,其中 28 例予持续气道正压通气,15 例适应性良好;3 例在不改变药物剂量情况下癫痫发作频率减少,亦改善白天过度嗜睡(EDS),虽然该项研究纳入更多病例,但仍缺乏科学方法以系统筛选癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者。2003 年, Malow 等^[3]在成年和儿童难治性癫痫患者中进行小样本前瞻性临床试验,6 例成年和 3 例儿童患儿符合阻塞性睡眠呼吸暂停综合征诊断标准,能够良好适应持续气道正压通气的 3 例成年和 1 例儿童患者在药物剂量无变化情况下癫痫发作频率减少至少 45%,该项研究是持续气道正压通气治疗癫痫的首项前瞻性临床试验。2006 年, Hollinger 等^[22]的前瞻性临床试验纳入 23 例癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者,12 例予持续气道正压通气,其中 4 例癫痫发作频率明显减少,该项研究结果支持持续气道正压通气可以减少癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者癫痫发作频率的假设。2008 年, Malow 等^[18]对 35 例癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者进行随机对照临床试验,22 例接受持续气道正压通气(治疗组)、13 例接受假性持续气道正压通气(对照组),与对照组相比,完成持续气道正压通气的 19 例治疗组患者睡眠呼吸暂停低通气指数降低;治疗组癫痫发作频率减少 50% 的患者占 5/19,对照组仅占 2/13,该项研究以接受假性持续气道正压通气作为对照组,避免安慰剂效应,为评价持续气道正压通气疗效提供有希望的设计方法。2014 年, Pornsriniyom 等^[19]纳入 76 例癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者,43 例予持续气道正压通气(治疗组),33 例未予持续气道正压通气(对照组),结果显示,治疗组癫痫发作频率减少 50% 的患者比例明显高于对照组[73.91%(17/23)对 14.29%(3/21), $P = 0.001$],然而该项研究仅依靠患者自述判断对持续气道正压通气的依从性,缺乏客观数据。2011 年, Vendrame 等^[16]报告 41 例癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者,予持续气道



正压通气的患者癫痫发作频率明显减少,未予持续气道正压通气的患者癫痫发作频率无明显变化。2017 年, Lin 等^[2]纳入 3 项关于持续气道正压通气减少癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者癫痫发作频率的临床研究并进行 Meta 分析,治疗有效标准为癫痫发作频率减少 50% 或无发作,结果显示,持续气道正压通气可以使患者癫痫发作频率减少 50% ($OR = 6.120, 95\% CI: 0.740 \sim 50.500; P = 0.090$) 甚至无发作 ($OR = 4.030, 95\% CI: 1.150 \sim 14.100; P = 0.010$), 总体而言,与未接受持续气道正压通气组相比,接受持续气道正压通气组癫痫发作频率减少的病例数增加 ($OR = 5.260, 95\% CI: 2.040 \sim 13.500; P < 0.001$)。该项研究是首次对持续气道正压通气治疗癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病进行 Meta 分析,但仅纳入 1 项随机对照临床试验,余 2 项为队列研究,异质性较大,且样本量较小。2016 年, Liu 和 Wang^[4]认为,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与难治性癫痫相关,针对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的治疗方法可以改善癫痫并发症和控制癫痫发作,持续气道正压通气是阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的有效治疗方法,其治疗效果取决于患者依从性,突然停止持续气道正压通气或压力不足可能导致癫痫发作频率增加;阻塞性睡眠呼吸暂停综合征影响癫痫的作用机制尚不清楚,但有临床证据显示阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与癫痫发作时缺氧有关。

2. 持续气道正压通气减少难治性癫痫与阻塞性

表 1 所纳入 14 项临床研究的基线资料和质量评价

Table 1. General data and quality assessment of 14 included clinical studies

Study	N	Method	OSAS definition (score)	PSG	CPAP group (case)	Good compliance (case)	Unused CPAP group (case)	Outcomes	Jadad (score)
Devinsky, et al ^[10] (1994)	7	CSAS	Range 26-73 h	+	5	—	0	4 cases reduced seizure frequency	2
Vaughn, et al ^[11] (1996)	10	CSAS	AHI ≥ 5	+	8	—	0	3 cases seizure free, 4 cases reduce seizure frequency ≥ 95%	2
Beran, et al ^[12] (1997)	4	CSAS	RDI ≥ 5	+	4	—	0	2 cases seizure free	2
Sonka and Nevsimalova ^[15] (1997)	11 adults and 2 children	CSAS	AHI ≥ 10	+	4	7	0	1 case reduced seizure frequency	2
Malow, et al ^[13] (1997)	44	CSAS	AHI ≥ 10	+	28	15	0	When the drug dose was not changed, the attack of 3 cases decreased obviously	2
Beran, et al ^[14] (1999)	10	CSAS	AHI ≥ 5	+	10	3 adults and 2 children	0	4 cases reduced seizure frequency ≥ 50%	2
Malow, et al ^[3] (2003)	6 adults and 3 children	CSPS	AHI ≥ 10	+	5 adults and 2 children	—	—	Seizure frequency was reduced ≥ 45%	3
Hollinger, et al ^[22] (2006)	29	CSAS	AHI ≥ 10	+	23	12	0	4 cases reduced seizure frequency	2
Malow, et al ^[18] (2008)	36	RCT	AHI ≥ 5	+	22	—	13	Seizure frequency using CPAP was significantly reduced	4
Vendrame, et al ^[16] (2011)	41	RCS	AHI ≥ 5	+	28	—	13	The frequency of attack in CPAP group decreased from 1.80/month to 1/month, and 6 cases had no seizure. The seizure frequency did not change significantly in unused CPAP group, and there was no seizure in 3 cases	4
Li, et al ^[17] (2012)	30	CSRS	AHI ≥ 5	+	15	—	0	There was no significant benefit of CPAP in patients with good epilepsy control, 3 patients with seizure free	3
Pornsriyom, et al ^[19] (2014)	76	RCS	AHI ≥ 10	+	43	—	33	The seizure frequency decreased ≥ 50% in CPAP group compared with unused CPAP group	5
Pornsriyom, et al ^[20] (2014)	9	CSRS	AHI ≥ 10	+	9	—	0	Seizure frequency decreased	2
Maurousset, et al ^[21] (2016)	8	RCS	AHI ≥ 10	+	5	4	0	Seizures were controlled in 80% of cases	3

+, positive, 阳性; —, not mentioned, 未提及。OSAS, obstructive sleep apnea syndrome, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; PSG, polysomnography, 多导睡眠图; CPAP, continuous positive airway pressure, 持续气道正压通气; CSAS, case series ambispective study, 双向性病例系列研究; CSPS, case series prospective study, 前瞻性病例系列研究; RCT, randomized controlled trial, 随机对照试验; RCS, retrospective cohort study, 回顾性队列研究; CSRS, case series retrospective study, 回顾性病例系列研究; AHI, apnea hypopnea index, 睡眠呼吸暂停低通气指数; RDI, respiratory disturbance index, 呼吸紊乱指数

睡眠呼吸暂停综合征共病患者癫痫发作频率

Pornsriyom 等^[20]于 2014 年纳入 9 例难治性癫痫患者, 男性 7 例、女性 2 例, 年龄为 26 ~ 38 岁、平均为 28 岁, 体重指数 (BMI) 为 22.7 ~ 36.4 kg/m²、平均为 30.8 kg/m², 持续气道正压通气治疗后癫痫发作频率减少 59.7% ~ 90.7%、中位值为 77.9%, 尤其在与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者中显著, 8 例难治性癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者中 6 例持续气道正压通气后癫痫发作频率明显减少。2012 年, Li 等^[17]的研究显示, 6 例接受持续气道正压通气的难治性癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者癫痫发作频率均减少, 其中 3 例无发作; 而在 9 例非难治性癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者中, 无法评价持续气道正压通气改善癫痫发作的其他益处。虽然上述研究存在多种可能影响结果的因素, 如不规范使用持续气道正压通气、抗

癫痫药物种类和剂量改变、随访期间癫痫发作频率不准确等, 但仍可以证实持续气道正压通气可以减少难治性癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者癫痫发作频率。上述两项研究强调患者依从性在持续气道正压通气治疗中的重要性, 并提出持续气道正压通气可以作为控制难治性癫痫患者癫痫发作频率的重要非药物治疗方法。

3. 持续气道正压通气减少老年癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者癫痫发作频率

Maurousset 等^[21]于 2016 年研究显示, 老年癫痫患者阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患病率高达 88.9%, 接受持续气道正压通气的 5 例老年癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者中 4 例癫痫发作频率减少、睡眠中猝死率降低; 该项研究同时采集患者心血管病危险因素, 如高血压、糖尿病、血清脂质异常等, 结果显示, 老年癫痫患者与脑血管病之间存在双

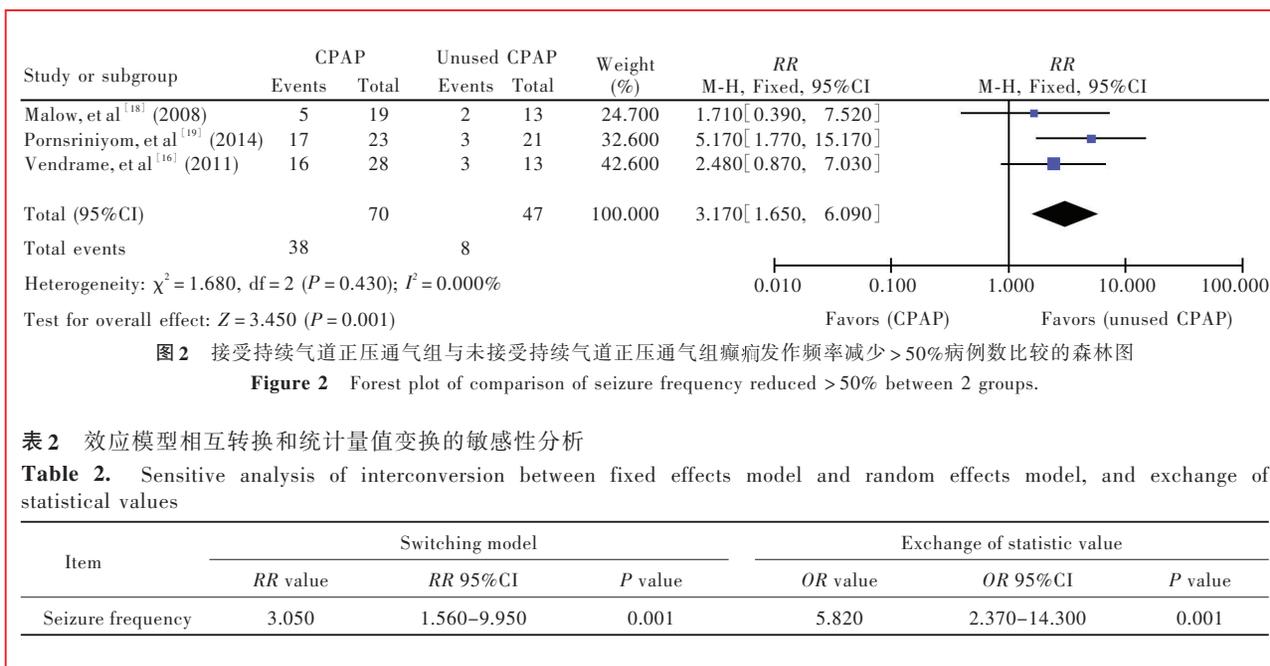


表 2 效应模型相互转换和统计量值变换的敏感性分析

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

Item	Switching model			Exchange of statistic value		
	RR value	RR 95%CI	P value	OR value	OR 95%CI	P value
Seizure frequency	3.050	1.560-9.950	0.001	5.820	2.370-14.300	0.001

向关联性。由于该项研究未设随机安慰剂对照,虽然其研究设计不能确定持续气道正压通气可以控制癫痫发作,但研究结果仍有一定意义。该项研究的另一限制是未评价长期持续气道正压通气对癫痫发作频率的作用。

4. Meta 分析 对 3 项 Jadad 评分 ≥ 4 分的临床研究^[16, 18-19]共 153 例癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者进行 Meta 分析,以癫痫发作频率减少 >50% 作为结局指标,各项研究之间不存在异质性 ($P = 0.430$, $I^2 = 0.000\%$),故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示,与未接受持续气道正压通气组相比,接受持续气道正压通气组癫痫发作频率减少 >50% 的病例数增加 ($RR = 3.170$, 95% CI: 1.650 ~ 6.090, $P = 0.001$; 图 2)。

5. 敏感性分析 在持续气道正压通气治疗癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病疗效的临床研究中,将固定效应模型与随机效应模型相互转换、RR 值与 OR 值变换,其研究结论一致,表明 Meta 分析结果稳定(表 2)。

讨 论

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征以咽部呼吸道狭窄或梗阻为特征,夜间睡眠中完全性或部分性咽部呼吸道梗阻可以导致间断性缺氧、高碳酸血症和睡眠剥夺。2013 年,美国内科医师学会制定的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征指南^[1]指出,阻塞性睡眠呼吸

暂停综合征最有效的治疗方法是持续气道正压通气。持续气道正压通气装置由 1 个气压产生装置和 1 个封闭的适配口罩组成,可以维持上呼吸道开放,防止睡眠剥夺相关呼吸道梗阻。阻塞性呼吸暂停综合征导致的低氧血症、脑血流量和脑灌注减少可能使患者处于夜间脑缺氧缺血状态。研究显示,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者亦出现脑电图改变,包括皮质兴奋性异常及相关认知功能障碍^[4]。目前关于阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与癫痫相关联的病理生理学机制是,间断性缺氧可以诱发氧化应激反应,激活炎症反应途径,导致白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)生成,诱发癫痫发作^[23-25]。

关于持续气道正压通气的不良反应,有学者认为,规范使用持续气道正压通气意义重大^[4]。研究显示,持续气道正压通气在治疗开始后的短时间内可以加重癫痫发作并增加痫样放电,通常于治疗结束后消失^[26];此外,持续气道正压通气的疗效取决于患者依从性,突然停止持续气道正压通气或压力不足可能导致癫痫发作频率增加^[27]。亦有许多阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者不能耐受持续气道正压通气,在治疗过程中因抗癫痫药物种类和剂量改变、行外科手术或迷走神经刺激术、不能纳入医疗保险等因素而停用。

由于关于持续气道正压通气治疗癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病疗效的临床研究缺乏随机对照试验,且大部分数据来自回顾性研究,不能

完成对不同研究设计的分组分析,使得本 Meta 分析基线不稳、结果欠可靠。本 Meta 分析仅纳入 3 项高质量(Jada 评分 ≥ 4 分)临床研究,不适宜采用漏斗图法评价发表偏倚,故采用固定效应模型与随机效应模型相互转换、统计量值变换的方式进行敏感性分析,研究结论一致,表明 Meta 分析结果稳定,但是由于所纳入的病例数较少,存在较大偏倚,解释 Meta 分析结果时应谨慎;此外,由于各项临床研究的设计存在差异性,合并效应模型分析存在一定异质性,因此,采用多中心随机对照临床试验、纳入足够数量的病例数进一步探讨癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的相互作用是十分必要的。同时,关于持续气道正压通气对不同类型癫痫、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征严重程度和儿童癫痫患者癫痫发作频率的影响尚待更多研究证实。此外,关于持续气道正压通气的不良反应和患者对持续气道正压通气的适应性尚待解决,以备进一步研究。

结 论

持续气道正压通气可以减少癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病患者的癫痫发作频率,其治疗效果取决于患者依从性;癫痫专业领域医师应密切关注阻塞性睡眠呼吸暂停综合征并对其进行积极治疗;治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征是改善难治性癫痫的重要方法,但这一结论尚待更多随机对照临床试验证实。

参 考 文 献

- [1] Qaseem A, Holty JE, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2013, 159: 471-483.
- [2] Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Sleep Breath*, 2017, 21:263-270.
- [3] Malow BA, Weatherwax KJ, Chervin RD, Hoban TF, Marzec ML, Martin C, Binns LA. Identification and treatment of obstructive sleep apnea in adults and children with epilepsy: a prospective pilot study. *Sleep Med*, 2003, 4:509-515.
- [4] Liu F, Wang X. Diagnosis and treatment of epilepsy and sleep apnea comorbidity. *Expert Rev Neurother*, 2016, 17:475-485.
- [5] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*, 2009, 62:E1-34.
- [6] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58:512-521.
- [7] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996, 17:1-12.
- [8] Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.0.1*. London: The Cochrane Collaboration, 2011. <http://handbook.cochrane.org>.
- [9] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 2003, 327:557-560.
- [10] Devinsky O, Ehrenberg B, Barthlen GM, Abramson HS, Luciano D. Epilepsy and sleep apnea syndrome. *Neurology*, 1994, 44:2060-2064.
- [11] Vaughn BV, D'Cruz OF, Beach R, Messenheimer JA. Improvement of epileptic seizure control with treatment of obstructive sleep apnoea. *Seizure*, 1996, 5:73-78.
- [12] Beran RG, Holland GJ, Yan KY. The use of CPAP in patients with refractory epilepsy. *Seizure*, 1997, 6:323-325.
- [13] Malow BA, Fromes GA, Aldrich MS. Usefulness of polysomnography in epilepsy patients. *Neurology*, 1997, 48:1389-1394.
- [14] Beran RG, Plunkett MJ, Holland GJ. Interface of epilepsy and sleep disorders. *Seizure*, 1999, 8:97-102.
- [15] Sonka K, Nevsimalova S. Epilepsy in sleep apnea syndrome. *Med Sci Monitor*, 1997, 3:378-384.
- [16] Vendrame M, Auerbach S, Loddenkemper T, Kothare S, Montouris G. Effect of continuous positive airway pressure treatment on seizure control in patients with obstructive sleep apnea and epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52:E168-171.
- [17] Li P, Ghadersohi S, Jafari B, Teter B, Sazgar M. Characteristics of refractory vs. medically controlled epilepsy patients with obstructive sleep apnea and their response to CPAP treatment. *Seizure*, 2012, 21:717-721.
- [18] Malow BA, Foldvary - Schaefer N, Vaughn BV, Selwa LM, Chervin RD, Weatherwax KJ, Wang L, Song Y. Treating obstructive sleep apnea in adults with epilepsy: a randomized pilot trial. *Neurology*, 2008, 71:572-577.
- [19] Pornsriniyom D, Kim Hw, Bena J, Andrews ND, Moul D, Foldvary-Schaefer N. Effect of positive airway pressure therapy on seizure control in patients with epilepsy and obstructive sleep apnea. *Epilepsy Behav*, 2014, 37:270-275.
- [20] Pornsriniyom D, Shinlapawittayatorn K, Fong J, Andrews ND, Foldvary - Schaefer N. Continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea reduces interictal epileptiform discharges in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014, 37:171-174.
- [21] Maurousset A, De Toffol B, Praline J, Biberon J, Limousin N. High incidence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with late-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 47:55-61.
- [22] Hollinger P, Khatami R, Gugger M, Hess CW, Bassetti CL. Epilepsy and obstructive sleep apnea. *Eur Neurol*, 2006, 55:74-79.
- [23] Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, Colombo PC, Basner RC, Factor P, LeJemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*, 2008, 117:2270-2278.
- [24] Rowley S, Patel M. Mitochondrial involvement and oxidative stress in temporal lobe epilepsy. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62:

- 121-131.
- [25] Li G, Bauer S, Nowak M, Norwood B, Tackenberg B, Rosenow F, Knake S, Oertel WH, Hamer HM. Cytokines and epilepsy. *Seizure*, 2011, 20:249-256.
- [26] Hitomi T, Oga T, Tsuboi T, Yoshimura C, Kato T, Ikeda A, Takahashi R, Chin K. Transient increase in epileptiform discharges after the introduction of nasal continuous positive

- airway pressure in a patient with obstructive sleep apnea and epilepsy. *Intern Med*, 2012, 51:2453-2456.
- [27] Yanaihara T, Yokoba M, Kubota M, Nishii Y, Miyamoto M, Abe T, Masuda N, Katagiri M. Recurrent pulmonary edema associated with obstructive sleep apnea syndrome. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2006, 44:812-816.

(收稿日期:2017-08-21)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

神经原纤维缠结 neurofibrillary tangles(NFTs)

世界神经病学联盟 World Federation of Neurology(WFN)

世界睡眠学会 World Sleep Society(WSS)

世界睡眠医学联合会
World Association of Sleep Medicine(WASM)

视觉诱发电位 visual-evoked potential(VEP)

视神经脊髓炎 neuromyelitis optica(NMO)

视神经脊髓炎谱系疾病
neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOSDs)

视野 field of view(FOV)

室管膜下室管膜瘤 subependymoma(SE)

Epworth 嗜睡量表 Epworth Sleepiness Scale(ESS)

嗜酸性细胞型室管膜瘤 oncocytic ependymoma(OE)

噬血细胞综合征 hemophagocytic lymphohistiocytosis(HLH)

水通道蛋白 aquaporin(AQP)

睡眠剥夺 sleep deprivation(SD)

Innsbruck Barcelona 睡眠工作组
Sleep Innsbruck Barcelona(SINBAR)

睡眠呼吸暂停低通气指数 apnea hypopnea index(AHI)

睡眠呼吸暂停综合征
sleep apnea hypopnea syndrome(SAHS)

睡眠呼吸障碍 sleep-disordered breathing(SDB)

睡眠潜伏期 sleep latency(SL)

睡眠始发的快速眼动睡眠
sleep onset rapid eye movement period(SOREMP)

睡眠效率 sleep efficiency(SE)

睡眠心理生理学研究协会
Association for the Psychophysiological Study of Sleep
(APSS)

睡眠障碍国际分类
International Classification of Sleep Disorders(ICSD)

髓过氧化物酶 myeloperoxidase(MPO)

特发性快速眼动睡眠期行为障碍
idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder
(IRBD)

体重指数 body mass index(BMI)

统一帕金森病评价量表

Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)

透明细胞型室管膜瘤 clear cell ependymoma(CCE)

α -突触核蛋白 α -synuclein(α -Syn)

^{18}F -脱氧葡萄糖 ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose(^{18}F -FDG)

微创经椎间孔腰椎间融合术
minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion
(MIS-TLIF)

无事件生存率 event-free survival(EFS)

系统性红斑狼疮 systemic lupus erythematosus(SLE)

相对危险度 relative risk(RR)

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂
selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI)

亚洲睡眠研究会 Asian Sleep Research Society(ASRS)

亚洲睡眠医学学会 Asian Sleep Medicine Association(ASMA)

衣壳抗原 virus capsid antigen(VCA)

印戒细胞型室管膜瘤 signet-ring ependymoma(SRE)

荧光原位杂交 fluorescence in situ hybridization(FISH)

用力肺活量 forced vital capacity(FVC)

有序子集最大似然法
ordered subset expectation maximization(OSEM)

早期抗原 early antigen(EA)

致死性家族性失眠症 fatal familial insomnia(FFI)

中枢性睡眠呼吸暂停 central sleep apnea(CSA)

中性粒细胞碱性磷酸酶
neutrophilic alkaline phosphatase(NAP)

肿瘤干细胞 tumor stem cells(TSCs)

肿胀性脱髓鞘病变 tumefactive demyelinating lesion(TDL)

重症肌无力 myasthenia gravis(MG)

周期性腿动 periodic limb movements(PLM)

周期性肢体运动障碍
periodic limb movement disorder(PLMD)

自然杀伤 T 细胞 natural killer T lymphocyte(NKT)

Kleine-Levin 综合征 Kleine-Levin syndrome(KLS)

总生存期 overall survival(OS)

总睡眠时间 total sleep time(TST)