

拉莫三嗪治疗青少年肌阵挛癫痫有效性和安全性的系统评价

黄超 刘凌

【摘要】 目的 系统评价拉莫三嗪单药治疗青少年肌阵挛癫痫的有效性和安全性。**方法** 以 juvenile myoclonic epilepsy、idiopathic generalized epilepsies、lamotrigine、antiepileptic drugs、random 等英文词汇计算机检索 1980 年 1 月 1 日–2017 年 12 月 31 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) 和 Cochrane 图书馆等数据库关于拉莫三嗪单药治疗青少年肌阵挛癫痫的临床指南、系统评价 (包括 Meta 分析)、随机对照临床试验、病例对照研究、回顾性队列研究、病例观察研究等, 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** 共获得英文文献 1220 篇, 经剔除重复和不符合纳入标准者, 最终纳入 6 篇高质量 (Jadad 评分 ≥ 4 分) 文献共 314 例青少年肌阵挛癫痫患者 (拉莫三嗪单药治疗组 166 例, 丙戊酸钠单药治疗组 148 例), 包括 4 项随机对照临床试验和 2 项病例观察研究。Meta 分析结果显示, 拉莫三嗪单药治疗组药物不良反应发生率低于丙戊酸钠单药治疗组 ($RR = 0.540, 95\%CI: 0.320 \sim 0.910; P = 0.020$), 而癫痫发作频率减少 $> 50\%$ 比例组间差异无统计学意义 ($RR = 1.200, 95\%CI: 0.870 \sim 1.650; P = 0.260$)。 **结论** 拉莫三嗪对青少年肌阵挛癫痫安全、有效, 且疗效与丙戊酸钠相当、耐受性较好、不良反应较少, 是青少年肌阵挛癫痫的首选药物, 特别是女性患者尤其适用。但与其他抗癫痫药物联合应用的疗效尚待更高质量的临床研究证实。

【关键词】 癫痫, 肌阵挛性; 青少年; 抗惊厥药; Meta 分析

Systematic review of efficacy and safety of lamotrigine in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy

HUANG Chao, 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 and safety of lamotrigine in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy (JME). **Methods** Retrieve relevant clinical guidelines, systematic review (including Meta-analysis), randomized controlled clinical trials, case-control studies, retrospective cohort studies and case observation studies on lamotrigine treating JME from online databases (January 1, 1980–December 31, 2017) as PubMed, EMBASE/SCOPUS and Cochrane Library with key words: juvenile myoclonic epilepsy, idiopathic generalized epilepsies, lamotrigine, antiepileptic drugs, random. Jadad Scale, Cochrane System Evaluation Handbook and RevMan 5.3 statistical software were used for quality assessment and Meta-analysis. **Results** The research enrolled 1220 articles, from which 6 studies with Jadad score ≥ 4 (4 randomized controlled clinical trials and 2 case observation studies) were chosen after excluding duplicates and those not meeting the inclusion criteria. A total of 314 JME patients (166 cases treated by lamotrigine and 148 cases treated by valproate) were enrolled in 6 studies. Meta-analysis showed the occurrence rate of adverse reaction in lamotrigine group was significantly lower than that in valproate group ($RR = 0.540, 95\%CI: 0.320\sim 0.910; P = 0.020$), but there was no significant difference on rate of epileptic seizures decreasing $> 50\%$ ($RR = 1.200, 95\%CI: 0.870\sim 1.650; P = 0.260$). **Conclusions** Lamotrigine is safe and effective in the treatment of JME. It has better tolerance and less adverse reaction, and its effect is similar to that of valproate. It is the first choice for patients with JME, especially for

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.10.010

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)

adolescent female patients with JME. However, there is still lack of high-quality trials to confirm whether the combination with other drugs has any benefit in terms of efficacy.

【Key words】 Epilepsies, myoclonic; Adolescent; Anticonvulsants; Meta-analysis

青少年肌阵挛癫痫(JME)是特发性全面性癫痫(IGE)的最常见综合征之一,通常于儿童期发病,占癫痫患者的 2.8%~11.9%^[1],占青少年癫痫患者的 5%~30%^[2]。研究显示,青少年肌阵挛癫痫与遗传因素和年龄相关,男女比例基本一致。临床表现为觉醒后 30 分钟至 1 小时出现的双侧上肢和肩部不受控制的肌阵挛抽搐,偶累及下肢、躯干和头部,发作时意识清晰,发作期脑电图呈现前额区和中央区双侧对称性同步 4~6 Hz 棘慢复合波或多棘慢复合波爆发。青少年肌阵挛癫痫最早于 1985 年由 Janz^[3] 提出,至 1989 年国际抗癫痫联盟(ILAE)正式将其列为独立的癫痫综合征。丙戊酸钠是广谱抗癫痫药物(AEDs),目前认为是青少年肌阵挛癫痫的一线治疗药物,但临床仍有约 20% 的青少年肌阵挛癫痫患者丙戊酸钠治疗后控制欠佳。有研究显示,新型广谱抗癫痫药物拉莫三嗪对青少年肌阵挛癫痫有一定治疗效果^[4-10];亦有研究显示,拉莫三嗪可能增加青少年肌阵挛癫痫患者发作频率^[11-12]。本研究旨在系统收集拉莫三嗪单药治疗青少年肌阵挛癫痫的临床试验并进行分析,以评价其有效性和安全性,为临床治疗青少年肌阵挛癫痫提供最佳的治疗方案和用药参考。

资料与方法

一、文献检索

按照 PRISMA 原则^[13],采用预先设计的文献检索策略,分别以 juvenile myoclonic epilepsy、idiopathic generalized epilepsies、lamotrigine、antiepileptic drugs、random 等英文词汇作为检索词,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 图书馆等数据库关于拉莫三嗪单药治疗青少年肌阵挛癫痫的临床研究,同时查阅所纳入研究的参考文献以补充可能遗漏的相关临床研究。语种限制为英文,检索时间设置为 1980 年 1 月 1 日-2017 年 12 月 31 日。

二、纳入与排除标准

1. 纳入标准 (1)研究类型:拉莫三嗪单药治疗

青少年肌阵挛癫痫的临床指南、系统评价(包括 Meta 分析)、随机对照临床试验、病例对照研究、回顾性队列研究、病例观察研究等。(2)研究对象:均符合 2011 年青少年肌阵挛癫痫国际研讨会制定的诊断标准和分级^[3]以及 2017 年国际抗癫痫联盟修订的癫痫定义^[14];性别、年龄、种族和受教育程度均不限。(3)干预措施:试验组为拉莫三嗪单药治疗,对照组为其他抗癫痫药物单药治疗。(4)结局指标:治疗 3 个月后癫痫发作频率减少 > 50%。

2. 排除标准 (1)文献检索方法不明确的系统评价(包括 Meta 分析)和综述,以及动物实验和个案报道等。(2)研究对象的纳入与排除标准不明确或不合理。(3)干预措施为拉莫三嗪联合其他抗癫痫药物或行迷走神经刺激术。(4)结局指标不明确或非量化指标。(5)随访结束时计数不明确(有效与无效、失访与退出、生存与死亡病例数未阐明),临床资料不完整或重复研究,文献质量较低。

三、文献筛选及数据提取

由两位相互独立的评价者根据纳入与排除标准,分别对文献进行筛选。首先,通过阅读文题和摘要,剔除重复和不符合纳入标准者;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,对存有争议的文献,由两位评价者共同讨论协商,仍不能取得一致意见时,请第三位评价者进一步评价。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。对符合纳入标准的临床研究提取以下数据资料:(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如性别、年龄、各组基线可比性如拉莫三嗪剂量、诊断方法、治疗时间、随访时间、失访人数和失访处理等。(3)结局指标,治疗 3 个月后癫痫发作频率减少 > 50%。

四、文献质量评价

1. Jadad 量表评价文献质量 参照 Jadad 量表^[6]质量评价标准对文献质量进行评价。(1)随机分组序列产生方法:经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;试验提及随机分配,

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、出生日期单双数,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认为是恰当的,如采用完全一致的安慰剂,2分;文中仅提及双盲但方法不恰当,1分;文献中未提到盲法,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了详细描述,1分;未提到退出或失访,0分。总评分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 版^[15]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,以及结局测量者的盲法情况、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,则该项研究判定为低偏倚风险;如果一个或多个方面的偏倚风险不清楚,则该项研究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 统计软件进行 Meta 分析。计数资料采用 Mantel-Haenszel 模型,以相对危险度(RR)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,所有资料效应量的检验水准均为 $\alpha = 0.05$ 。根据 Higgins 等^[16]的方法,各项研究之间的异质性检验采用 χ^2 检验,异质性定量判断采用 I²检验,当 $P > 0.100$ 和 $I^2 \leq 50.000\%$,无异质性,采用固定效应模型进行合并效应分析;当 $P \leq 0.100$ 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

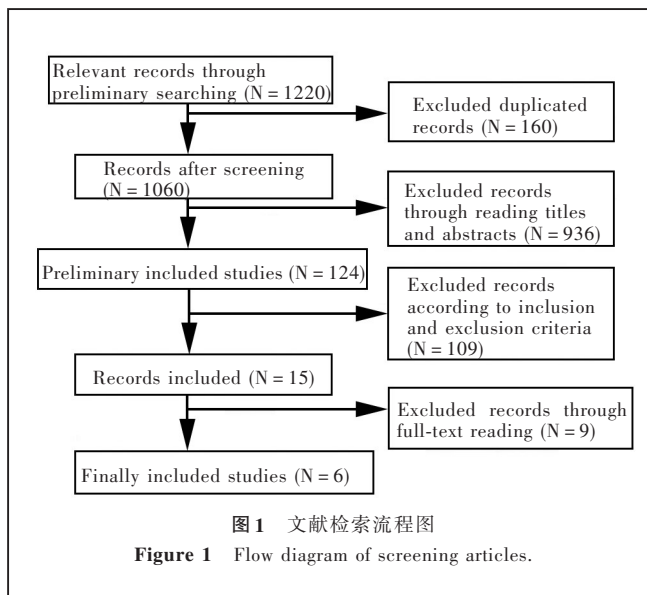


图1 文献检索流程图
Figure 1 Flow diagram of screening articles.

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)再重新计算95% CI,经上述转换后所得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

经初步检索共获得相关英文文献1220篇,经阅读文题和摘要,剔除重复、不符合纳入与排除标准、无法获得原文的文献1205篇,进一步阅读全文剔除文献9篇,最终纳入6篇英文文献^[5-7,9-10,17]共314例青少年肌阵挛癫痫患者(包括拉莫三嗪单药治疗组166例和丙戊酸钠单药治疗组148例),包括4项随机对照临床试验^[5,9-10,17]和2项病例观察研究^[6-7],均为高质量文献(Jadad评分 ≥ 4 分)。文献检索流程图参见图1,所纳入临床研究的基本资料和质量评价参见表1。

二、Meta 分析结果

1. 拉莫三嗪单药治疗青少年肌阵挛癫痫的有效性 共6项临床研究^[5-7,9-10,17]计314例青少年肌阵挛癫痫患者(拉莫三嗪单药治疗组166例,丙戊酸钠单药治疗组148例)以癫痫发作频率减少 $> 50\%$ 为结局指标,各项研究之间存在异质性($P = 0.001$, $I^2 = 76.000\%$),故采用随机效应模型进行合并效应分析。其结果显示,拉莫三嗪单药治疗组与丙戊酸钠单药治疗组患者癫痫发作频率减少 $> 50\%$ 比例差异无统计学意义($RR = 1.200$,95% CI: 0.870 ~ 1.650, $P = 0.260$;图2)。

表 1 所纳入 6 项临床研究的基线资料和质量评价

Table 1. Baseline materials and quality assessment results of 6 included studies

Study	Group	N	Sex [case (%)]		Age (year)	Duration of treatment (year)	Dosage [mg/(kg·d)]	Outcome	Jadad (score)
			Male	Female					
Coppola, et al ^[5] (2004)	Lamotrigine	19	9 (9/19)	10 (10/19)	10-13	2.00- 5.00	5.00-12.00	Height, weight, BMI, PSW/SW	5
	Valproate	19	15 (15/19)	4 (4/19)	9-12	2.00- 7.00	10.00-30.00	Height, weight, BMI, PSW/SW	5
Glauser, et al ^[9] (2006)	Lamotrigine	12	5 (5/12)	7 (7/12)	12-30	2.00- 6.00	0.50-12.00	Height, weight, BMI, PSW/SW	5
	Valproate	12	7 (7/12)	5 (5/12)	7-27	5.00- 9.00	10.00-30.00	Height, weight, BMI, PSW/SW	5
Schimschock, et al ^[7] (2005)	Lamotrigine	29	12 (41.38)	17 (58.62)	12-50	3.00-11.00	1.00-12.00	Height, weight, BMI, PSW/SW	6
	Valproate	27	22 (81.48)	5 (18.52)	12-50	7.00-11.30	10.00-30.00	Height, weight, BMI, PSW/SW	6
Machado, et al ^[10] (2013)	Lamotrigine	41	21 (51.22)	20 (48.78)	15-18	5.00-10.00	5.00-12.00	Weight, BMI, PSW/SW	5
	Valproate	31	12 (38.71)	19 (61.29)	10-48	2.00-21.00	10.00-30.00	Weight, BMI, PSW/SW	5
Morris, et al ^[6] (2004)	Lamotrigine	30	9 (30.00)	21 (70.00)	10-20	4.00- 5.00	5.00-12.00	Height, weight, BMI, PSW/SW	5
	Valproate	30	23 (76.67)	7 (23.33)	11-43	2.00- 8.50	10.00-30.00	Height, weight, BMI, PSW/SW	5
Bodenstein, et al ^[17] (2011)	Lamotrigine	35	9 (25.71)	26 (74.29)	12-19	2.00-10.00	5.00-12.00	Height, weight, BMI, PSW/SW	6
	Valproate	27	5 (18.52)	22 (81.48)	12-19	2.00-10.00	10.00-30.00	Height, weight, BMI, PSW/SW	6

BMI, body weight index, 体重指数; PSW/SW, multi-spike slow wave complex/spike slow wave complex, 多棘慢复合波/棘慢复合波

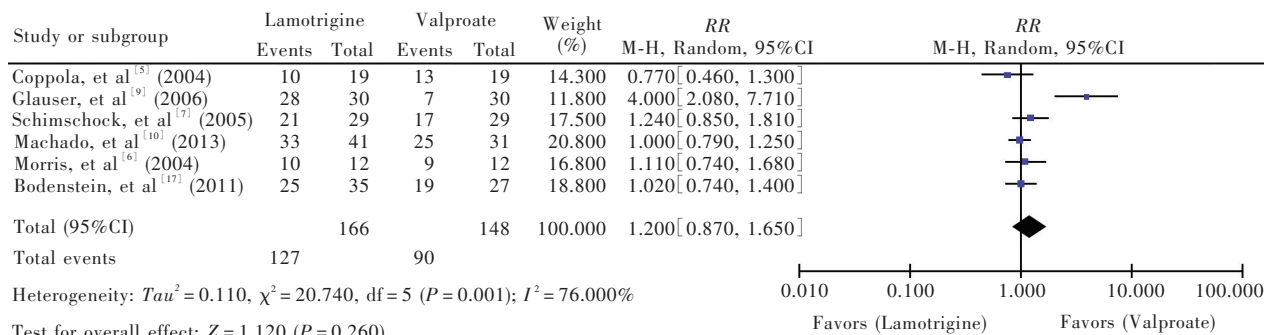


图 2 拉莫三嗪单药治疗组与丙戊酸钠单药治疗组癫痫发作频率减少 >50% 比例比较的森林图

Figure 2 Forest plot for comparison of seizure frequency decreasing >50% between 2 groups.

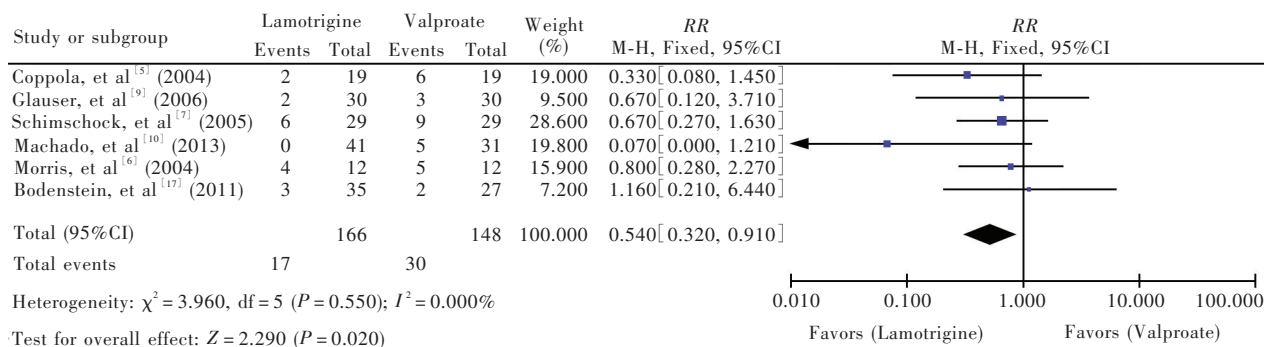


图 3 拉莫三嗪单药治疗组与丙戊酸钠单药治疗组药物不良反应发生率比较的森林图

Figure 3 Forest plot for comparison of incidence of adverse events between 2 groups.

2. 拉莫三嗪单药治疗青少年肌阵挛癫痫的安全性 共 6 项临床研究^[5-7,9-10,17] 计 314 例青少年肌阵挛癫痫患者 (拉莫三嗪单药治疗组 166 例, 丙戊酸钠单药治疗组 148 例) 以皮疹、体重增加等不良反应为结局指标, 各项研究之间不存在异质性 ($P = 0.550, I^2 =$

0.000%), 故采用固定效应模型进行合并效应分析。其结果显示, 拉莫三嗪单药治疗组患者药物不良反应发生率低于丙戊酸钠单药治疗组且差异具有统计学意义 ($RR = 0.540, 95\% CI: 0.320 \sim 0.910, P = 0.020$; 图 3)。

表 2 效应模型相互转换和统计量相互变换后的敏感性分析

Table 2. Sensitivity analysis of interconversion of effect models and exchange of statistic values

Item	Switching model			Exchange of statistic value		
	RR value	RR 95%CI	P value	OR value	OR 95%CI	P value
Seizure frequency decreasing > 50%	1.200	0.870-1.650	0.260	1.910	0.640-5.720	0.250
Adverse events	0.540	0.320-0.910	0.020	0.460	0.240-0.890	0.020

三、敏感性分析

将拉莫三嗪单药治疗青少年肌阵挛癫痫的有效性和安全性分析结果中固定效应模型与随机效应模型相互转换、RR 值与 OR 值相互变换,结果显示研究结论一致,表明 Meta 分析结果稳定(表 2)。

讨 论

青少年肌阵挛癫痫系以觉醒后双侧上肢、肩部电击样、不规则、无节律阵挛抽搐为主要临床表现的一组综合征,具有遗传易感性,发病率无明显性别差异。传统抗癫痫药物丙戊酸钠因其抗癫痫谱较广、起效迅速、费用低廉、易获得等优势而广泛应用于临床,但长期应用可以导致女性不孕、闭经、体重增加等,越来越引起关注。拉莫三嗪于 1978 年合成,分别于 1991 和 1994 年经欧洲药品管理局和美国食品与药品管理局(FDA)批准上市,是一种电压门控性钠离子通道阻断剂,不良反应轻微、耐受性优越,对儿童和青少年认知功能、行为、睡眠等无明显影响,《儿童癫痫治疗欧洲专家共识(2007)》^[18]、《临床诊疗指南:癫痫病分册》^[19]、美国神经病学学会(AAN)和美国癫痫学会(AES)2004 年指南均推荐其为治疗儿童和青少年失神发作、青少年肌阵挛癫痫的首选药物^[17]。然而,临床关于拉莫三嗪单药治疗青少年肌阵挛癫痫的研究较少,对于其有效性和安全性的认识尚缺乏循证医学证据。

一、拉莫三嗪治疗青少年肌阵挛癫痫的有效性

1999 年, Frank 等^[4]进行一项随机双盲安慰剂对照临床试验,以常规脑电图和视频脑电图均无癫痫发作作为治疗有效指标,结果显示,拉莫三嗪组中 64.29% 患者(9/14)未再出现痫样放电,对照组仅 21.43%(3/14),组间差异有统计学意义($P=0.030$),但是该项研究仅为 45 例小样本临床试验,尚不足以证明拉莫三嗪可以减少青少年肌阵挛癫痫发作频率。2004 年, Coppola 等^[5]的随机对照临床试验以拉莫三嗪为试验组、丙戊酸钠为对照组,比较完全控

制癫痫发作时二者药物剂量和不良反应发生率,结果显示,拉莫三嗪对青少年肌阵挛癫痫之失神发作控制良好,但是由于未描述盲法,该项研究证据不足。2004 年, Morris 等^[6]进行的前瞻性临床研究结果显示,约 76% 患者服用拉莫三嗪后癫痫发作控制良好。2005 年, Schimschock 等^[7]进行的一项前瞻性多中心临床研究以癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 或无发作为治疗有效,治疗结束时 58.62% 的青少年肌阵挛癫痫患者(17/29)肌阵挛发作频率减少 50%、55.17%(16/29)强直-阵挛发作频率减少 50%、37.93%(11/29)失神发作频率减少 $> 50\%$,至初次随访时约 93.10% 患者(27/29)治疗满意。2006 年, Trevathan 等^[8]对 45 例青少年肌阵挛癫痫患者进行长达 3 年的随机双盲安慰剂对照试验,结果显示,约 77.78% 服用拉莫三嗪的患者(35/45)癫痫发作控制良好,而服用安慰剂的患者癫痫发作减少率仅 40%(18/45)。2006 年, Glauser 等^[9]综合目前的临床研究数据,对不同年龄组 6 种癫痫发作类型和 2 种癫痫综合征的治疗分别进行证据级别推荐,再次证实拉莫三嗪对青少年肌阵挛癫痫有效。2013 年, Machado 等^[10]对 72 例青少年肌阵挛癫痫患者进行随机对照临床试验,以丙戊酸钠作为对照,验证拉莫三嗪的有效性和耐受性,结果显示,13 例患者(18.06%)因严重药物不良反应退出试验,且丙戊酸钠组不良事件发生率[29.03%(9/31)]高于拉莫三嗪组[9.76%(4/41), $P=0.040$],治疗结束时约 80.56% 患者(58/72)癫痫发作控制良好,症状无改善或改善不明显患者中服用丙戊酸钠和拉莫三嗪的比例为 19.35%(6/31)和 19.51%(8/41),组间差异有统计学意义($\chi^2=2.610$, $P=0.090$),证实拉莫三嗪对青少年肌阵挛癫痫有效且耐受性较好,无明显体重增加、内分泌失调致月经减少甚至闭经等不良反应,可以作为女性青少年肌阵挛癫痫的首选药物。该项研究是迄今关于拉莫三嗪与丙戊酸钠临床疗效比较的较大样本量的随机对照临床试验。

二、拉莫三嗪治疗青少年肌阵挛癫痫的安全性

拉莫三嗪的常见不良反应包括皮疹、白细胞计数减少、贫血、头痛、发热、腹痛、腹泻、便秘、消化不良、嗜睡、乏力、恶心、呕吐、震颤、失眠、认知功能障碍、情绪不稳、关节疼痛、关节炎、肌肉疼痛、流感样症状、面部水肿、光敏反应、眩晕、共济失调、步态异常、湿疹、瘙痒、视物模糊、复视、视觉障碍、泌尿道感染等。该药引起皮疹的确切机制目前尚不清楚。1999年, Pisani 等^[20]的前瞻性临床试验显示, 皮疹相关危险因素包括拉莫三嗪与丙戊酸钠联合应用、初始剂量超过推荐剂量、递增剂量超过推荐剂量、对其他抗癫痫药物过敏。2001年, Wong 等^[21]对拉莫三嗪的不良反应进行流行病学调查, 结果显示, 皮疹是最常见的不良事件, 其次可能出现危及生命的肝功能衰竭、肾功能衰竭、溃疡性结肠炎急性恶化和弥散性血管内凝血(DIC), 但尚无拉莫三嗪直接导致死亡的报道。2013年, Machado 等^[10]对 72 例青少年肌阵挛癫痫患者进行随机对照临床试验, 试验组为拉莫三嗪单药治疗, 对照组为丙戊酸钠单药治疗, 结果显示, 拉莫三嗪组与丙戊酸钠组不良事件发生率分别为 17.07% (7/41) 和 35.48% (11/31), 组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 1.650, P = 0.030$); 进一步研究显示, 皮疹等不良反应多发生于药物治疗 8 周左右, 再次证实 Stevens-Johnson 综合征(SJS)和中毒性表皮坏死松解症(TEN)与药物剂量相关, 药物滴定速度过快或初始剂量过高均可能导致皮疹风险增加。

目前, 青少年肌阵挛癫痫应用最广泛的药物是丙戊酸钠, 但长期应用可以导致体重增加、闭经、多囊卵巢综合征等不良反应。2001年, Ueberall^[22]对 103 例拉莫三嗪单药治疗的儿童和青少年癫痫患者的身高、体重和体重指数(BMI)等生长发育指标进行前瞻性研究, 男性 53 例、女性 50 例, 治疗时间 (18.7 ± 11.8) 个月, 初始治疗年龄 (6.7 ± 2.7) 岁, 拉莫三嗪初始剂量 (7.4 ± 2.2) mg/kg, 以标准差积分(SDS)为参数 [$SDS = (\text{测得值} - \text{均数}) / \text{标准差}$], 比较治疗前后 SDS 值, 结果显示, 拉莫三嗪组与未应用拉莫三嗪组患者身高 SDS 值分别为 0.07 ± 0.42 和 0.08 ± 0.42 , 体重 SDS 值为 -0.01 ± 0.44 和 -0.01 ± 0.43 , 体重指数 SDS 值为 -0.24 ± 0.47 和 -0.25 ± 0.37 , 表明长期拉莫三嗪单药治疗不影响儿童和青少年患者的生长发育。2003年, Biton 等^[23]的一项长达 32 周的随机双盲对照临床试验显示, 38 例青少年肌

阵挛癫痫患者随机予丙戊酸钠 [$10 \sim 60$ mg/(kg·d), 20 例] 和拉莫三嗪 ($110 \sim 500$ mg/d, 18 例) 治疗, 治疗 24 周时丙戊酸钠组体重改变较拉莫三嗪组显著 ($t = 1.680, P = 0.038$); 治疗 32 周时丙戊酸组体重指数变化较拉莫三嗪组显著 ($t = 2.028, P = 0.026$), 其中丙戊酸组提示超重危险, 而拉莫三嗪组体重指数稳定。2013年, Machado 等^[10]对 72 例青少年肌阵挛癫痫患者进行随机对照临床试验, 评价丙戊酸钠和拉莫三嗪单药治疗对体重的影响, 结果显示, 丙戊酸钠组体重增加比例为 16.13% (5/31), 拉莫三嗪组为 0 (0/41), 组间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.270, P = 0.075$), 证实拉莫三嗪对青少年肌阵挛癫痫患者的体重无明显影响。

结 论

本系统评价显示, (1) 拉莫三嗪对青少年肌阵挛癫痫有确切疗效, 因其耐受性良好、不良反应较少, 可以作为青少年肌阵挛癫痫的首选药物。(2) 长期应用拉莫三嗪对内分泌和生殖系统无明显影响, 女性青少年肌阵挛癫痫患者可优先选择该药。(3) 初次应用拉莫三嗪, 应从小剂量开始, 缓慢增量至有效剂量, 可以减少皮疹等相关风险。(4) 拉莫三嗪与其他药物联合应用治疗青少年肌阵挛癫痫是否获益, 尚待更多临床研究证实。

参 考 文 献

- [1] Jayalakshmi SS, Srinivasa Rao B, Sailaja S. Focal clinical and electroencephalographic feature in patients with juvenile myoclonic epilepsy [J]. Acta Neurol Scand, 2010, 122:115-123.
- [2] Prasad A, Kuzniecky RI, Knowlton RC, Welty TE, Martin RC, Mendez M, Faught RE. Evolving antiepileptic drug treatment in juvenile myoclonic epilepsy [J]. Arch Neurol, 2003, 60:1100-1105.
- [3] Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy) [J]. Acta Neurol Scand, 1985, 72:449-459.
- [4] Frank LM, Enlow T, Holmes GL, Manasco P, Concannon S, Chen C, Womble G, Casale EJ. Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children [J]. Epilepsia, 1999, 40:973-979.
- [5] Coppola G, Auricchio G, Federico R, Carotenuto M, Pascotto A. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study [J]. Epilepsia, 2004, 45:1049-1053.
- [6] Morris GL, Hammer AE, Kustra RP, Messenheimer JA. Lamotrigine for patients with juvenile myoclonic epilepsy following prior treatment with valproate: results of an open-label study [J]. Epilepsy Behav, 2004, 5:509-512.
- [7] Schimschock JR, Hammer AE, Kustra RP, Messenheimer JA. Effects of lamotrigine monotherapy in patients with newly

- diagnosed juvenile myoclonic epilepsy: an open-label study[J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2005, 66:230-237.
- [8] Trevathan E, Kerls SP, Hammer AE, Vuong A, Messenheimer JA. Lamotrigine adjunctive therapy among children and adolescents with primary generalized tonic-clonic seizures[J]. *Pediatrics*, 2006, 118:E371-378.
- [9] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes[J]. *Epilepsia*, 2006, 47:1094-1120.
- [10] Machado RA, García VF, Astencio AG, Cuartas VB. Efficacy and tolerability of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy in adults: a prospective, unblinded randomized controlled trial[J]. *Seizure*, 2013, 22:846-855.
- [11] Biraben A, Allain H, Scarabin JM, Schück S, Edan G. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine[J]. *Neurology*, 2000, 55:1758.
- [12] Carrazana EJ, Wheeler SD. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine[J]. *Neurology*, 2001, 56:1424-1425.
- [13] 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 healthcare interventions: explanation and elaboration[J]. *BMJ*, 2009, 339:B2700.
- [14] 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[J]. *Epilepsia*, 2017, 58:512-521.
- [15] Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.0.1 [M/OL]*. London: The Cochrane Collaboration, 2011[2018-08-01]. <http://handbook.cochrane.org>.
- [16] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. *BMJ*, 2003, 327:557-560.
- [17] Bodenstern SH, Gandelman MR, Ben ZB, Chapman J, Blatt I. Outcome of lamotrigine treatment in juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Acta Neurol Scand*, 2011, 124:22-27.
- [18] Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007[J]. *Epileptic Disord*, 2007, 9:353-412.
- [19] Chinese Medical Association. Guidelines for clinical diagnosis and treatment: epilepsy [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007: 100-168. [中华医学会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 100-168.]
- [20] Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate - lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction[J]. *Epilepsia*, 1999, 40:1141-1146.
- [21] Wong IC, Mawer GE, Sander JW. Adverse event monitoring in lamotrigine patients: a pharmacoepidemiologic study in the United Kingdom[J]. *Epilepsia*, 2001, 42:237-244.
- [22] Ueberall MA. Normal growth during lamotrigine monotherapy in pediatric epilepsy patients: a prospective evaluation of 103 children and adolescents[J]. *Epilepsy Res*, 2001, 46:63-67.
- [23] Biton V, Levisohn P, Hoyler S, Vuong A, Hammer AE. Lamotrigine versus valproate monotherapy - associated weight change in adolescents with epilepsy: results from a post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial[J]. *J Child Neurol*, 2003, 18:133-139.

(收稿日期:2018-07-30)

Fourth Festival of Neuroscience of British Neuroscience Association 2019

Time: April 14–17, 2019

Venue: Dublin, Ireland

Website: <http://meetings.bna.org.uk/bna2019/>

In April 14–17, 2019, at the Convention Centre Dublin (CCD), the British Neuroscience Association (BNA), in partnership with Neuroscience Ireland (NI) and the British Society for Neuroendocrinology (BSN), will host its fourth Festival of Neuroscience.

The first Festival (BNA2013 in London) set the template for a completely novel forum, where other organizations with an interest in brain research were invited to join the BNA to create a cross-disciplinary and celebratory neuroscience event, bringing together fundamental research with clinical expertise and public engagement as well. Subsequent Festivals (BNA2015 in Edinburgh, BNA2017 in Birmingham) confirmed the success and popularity of this innovation; each attracted 1150–1500 delegates, a remarkable thirty partner organisations have taken part to date, and each has created a genuinely diverse and stimulating mix of neuroscientific interests.