

# 抗癫痫药物临床评价指标研究进展

李蓉 汪雨萱 黎玉丹 潘松青

【中图分类号】 R741.05 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)04-0552-05  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.04.035

癫痫是神经系统第二大常见的疾病,是以持久的癫痫发作倾向为特征的慢性的脑部疾病,全世界约有5000万,我国每年有40万以上的患者新发癫痫,其中发病率最高的患者位于30~40岁<sup>[1-2]</sup>。有60%~70%的癫痫患者可以用单药得到有效的控制,但是仍有三分之一左右的患者需要多药治疗,甚至继续发展成为难治性癫痫。每次转换抗癫痫药物的治疗方案可能会出现治疗失败、再发、出现新的不良反应或不良反应加重。癫痫给患者和社会造成了相当大的负担包括对身体、心理和行为功能的影响。国际抗癫痫联盟(IL-AE)指出,治疗癫痫患者的主要目标为控制癫痫发作、避免或尽量减少治疗副作用以及提高患者的生活质量(QOL)<sup>[3]</sup>。近半个世纪以来已经有几十种抗癫痫药物被应用于癫痫的临床治疗,虽然增加了临床医生选择抗癫痫药物的治疗方案,但是由于研究设计的不同和研究指标的差异性,增加了临床医生将研究数据直接应用于临床实践的困难。因此,AED临床试验的设计应与实际环境相关,提供有关疗效、安全性、耐受性和生活质量(QOL)等的可靠、有效和全面的信息。为了使临床医生更好地对患者进行管理,对患者治疗效果和安全性进行更好地评价,需要基于明确定义的结局指标。在最优对照研究中选择参考终点指标是至关重要的。一般使用以下类型的结果作为终点:(1)癫痫发作频率减少率;(2)反应率/治疗有效率;(3)癫痫发作严重程度;(4)无发作率;(5)时间相关终点;(6)保留率;(7)不良反应;(8)生活质量;(9)依从性;(10)疾病经济负担。每一项疗效终点指标都有其优缺点和相应的临床意义。现就以下指标展开临床综述。

## 1 癫痫发作频率减少率(Percent seizure reduction)

大多数难治性癫痫患者添加治疗研究中使用癫痫发作频率减少率和50%应答率作为主要的结局指标<sup>[4]</sup>。美国FDA和其他的监督管理机构普遍认可将该指标作为抗癫痫药物对照研究的主要结局终点。一般将患者入选前的平均每周/月的发作频率作为基线,该指标为治疗期的平均每周/月发作频率与基线期发作频率比较。该研究终点为计数资料和连续性变量,具有可比性,是衡量抗癫痫药物疗效最敏感的指标,该指标适用于研究的各个阶段。例如Krauss等<sup>[5]</sup>讨论1218例局灶性癫痫患者辅助添加普瑞巴林治疗的1~4年,癫痫平均每年发作频率减少率分别为42.7%、

48.6%、50.8%和51.5%,但每年癫痫发作频率减少率差异并没有统计学意义。陈海鹏等<sup>[6]</sup>发现初诊时间、首次发作年龄、病程、并发症、影像学改变等因素可以影响青春期女性癫痫患者的发作频率。但是该研究指标也有以下局限性:1)需要前瞻性记录基线期的发作频率;2)纳入研究对象往往需要经历频繁痫性发作;3)添加治疗研究往往观察时间很短,缺乏临床适用性;4)必须对患者及患者家属进行良好的教育,精确及一致性地记录癫痫发作次数,使其具有较好的依从性,以避免进行进展性报告不足的风险<sup>[7-8]</sup>;5)癫痫发作频率记录具有不准确性和难以计算性的特点。癫痫发作频率可以通过视频脑电图客观监测,但是由于高额的成本及不便利性,不能广泛应用于临床的各个阶段。因此,研究者一般通过患者及患者家属提供的癫痫日记了解癫痫发作频率。但是,之前的研究表明,大多数患者记录的癫痫发作次数不超过实际发作次数的一半,尤其是睡眠时<sup>[9-11]</sup>。当患者丛集性发作时,癫痫发作频率也较难以计算;6)在试验的最后几周记录到的癫痫发作频率的次数减少(但不一定是经历的癫痫发作)可能导致错误的高应答率,这可能解释了在一些试验中观察到的高安慰剂应答率;7)癫痫发作频率的减少只是与改善生活质量(最终治疗目标)相关的许多方面之一。

## 2 反应率/治疗有效率(Responder rate/Efficative rate)

反应率指患者在治疗后癫痫发作频率较回顾性基线期发作频率下降百分比 $\geq 50\%$ 的患者的比例,亦称有效率<sup>[12]</sup>。传统的AEDs疗效的评价指标普遍采用12~24周治疗前后发作频率的变化作为治疗有效性的评价指标,即完全控制:无发作;显效:发作频率减少75%以上;有效:发作频率减少50%~75%;无效:发作频率减少50%以下;恶化:治疗后发作频率增加。传统观点认为该指标可作为评估药物疗效的主要指标,该评价指标的优缺点与癫痫发作频率减少率相似。但是近年来有学者认为该指标不适用于作为评估疗效的主要指标,其原因有1)脱离临床实践:医生判断癫痫药物治疗有效的标准是坚持服用抗癫痫药物达到1年以上,用药后癫痫无发作至少1年;2)癫痫发作是不可预知的和无规律的,短期内发作次数的减少并不能预示癫痫长期治疗的有效性<sup>[13-14]</sup>;3)反应率较好的患者可能仍无法维持日常生活活动,并不能相应地反映患者的功能和生活质量<sup>[15]</sup>,也不能充分预测现实世界中的药物性能。目前临床研究虽然同时评估患者的反应率和生活质量,但是并没有研究这两者之间的关系<sup>[16-18]</sup>;4)人为地将患者分为癫痫发作频率显著降低的反应者和发作频率减少 $< 50\%$ 的无反应者,可能会导致错过

抗癫痫药物治疗间的重要差异,但是可以通过使用累积反应率使整个 AEDs 的反应可视化。

### 3 癫痫发作严重程度 (Seizure severity)

癫痫发作严重程度的评估也是衡量抗癫痫药物疗效的一项重要指标。即使不能完全控制癫痫发作,但是可以通过减轻其严重程度,缩短发作后恢复期的时间,可以使患者更快恢复正常生活,提高生活质量。癫痫发作的严重程度的评估具有主观性,目前常见的评估癫痫发作严重程度的量表有退伍军人管理局癫痫发作严重程度和频率评定量表<sup>[19]</sup>、利物浦癫痫发作严重程度量表<sup>[20]</sup>和国际癫痫发作严重程度量表<sup>[21]</sup>。

癫痫发作严重程度的评估方法必须具有准确性、有效性和高度敏感性。尽管这些量表的心理学特征得到认可,但是很少有研究支持它们的临床实用性,因此不常规推荐使用癫痫严重程度量表作为评估抗癫痫药物疗效的标准结局指标<sup>[22]</sup>。

### 4 无发作率 (Seizure-free rate)

无发作率一般指 1 年/2 年治疗后仍无癫痫发作的患者的比例,一般采用 Kaplan-Meier 方法计算患者的累积无发作率,避免了因失访退出研究患者对结局的影响。年无发作率即年缓解率,是指连续 1 年内癫痫无再次发作。由 Kwan 教授等<sup>[23]</sup>在 2010 年制定的癫痫发作控制的标准。该评估指标在一定程度上具有与基线癫痫发作频率无关的优势。从理论上讲,只要有可靠的回顾性基线评估,就无需严格前瞻性地评估基线发作频率,但是这在很大程度上取决于药物的试验时间和滴定速度[在整个双盲期快速滴定到治疗剂量(包括滴定阶段)]。此外,在短期临床试验中无癫痫发生率可能不能反映长期无癫痫发作的可能性<sup>[24]</sup>,通常某些患者仅在治疗 1~2 年后才可能出现无癫痫发作<sup>[25-28]</sup>;其次,无癫痫发作的定义可能很复杂,例如患者虽然没有全面性发作或部分性发作伴意识障碍,但仍存在部分性癫痫伴意识清晰的癫痫发作。另外,之前的研究<sup>[29]</sup>表明,对于部分性癫痫患者,目前的抗癫痫药物可以使 70%~80% 的癫痫患者实现无癫痫发作,这使得在临床研究新型抗癫痫药物较传统抗癫痫药物疗效时很难检测出其优劣性。由于只有一小部分(<15%)的对先前治疗无效的患者在随后的药物治疗中出现无癫痫发作,因此往往需要非常大的样本量才能显示出治疗之间的差异。

国际抗癫痫联盟(ILAE)委员会建议,在外部因素(如睡眠不足、发热性疾病、月经等)接近潜在癫痫发作时间而引起的病性发作,仍应视为癫痫发作控制不佳,但是其治疗失败很难确定其外部因素和癫痫发作之间的因果关系。由于患者治疗依从性差而引起的癫痫发作复发不应归类为抗癫痫药物治疗失败。

### 5 时间相关终点 (Time-related endpoints)

首次发作时间和第 N 次发作时间指患者在维持期内首

次/第 N 次发生癫痫与时间的关系,可以通过这些指标间接评估在不同时间点患者的无发作率。这些终点指标经常在新诊断或者最近诊断为癫痫患者的临床研究中应用,有效地避免了既往使用抗癫痫药物、药物相互作用、患者既往病史不明确等因素对疗效结果的影响<sup>[30]</sup>。该指标除了与药物的疗效有关,还与药物的滴定速度和起始剂量相关。但是由于他们可能不需要进行长期随访,因此可能缺乏临床意义。同时,在不同的临床研究中其定义可能也有些区别,如某些研究定义首次发作时间是从随机化那天开始,有些研究则是从达到维持剂量开始,研究者也会使用不同的方法评估时间相关终点,因此导致不同的研究的异质性。

### 6 保留率 (Retention rate)

保留率是指在一定观察时期内某种药物仍然继续使用的患者人数与刚开始使用该种药物患者人数的比例,它是客观反映药物疗效、安全性和患者喜好等的综合评价指标。可以通过测量因任何原因导致治疗失败/研究退出的时间来计算保留时间。1998 年 ILAE 报道<sup>[27]</sup>定义了适用于 AED 临床试验的结局指标,表明保留率是癫痫药物治疗相关的终点。欧洲药品管理局(EMA)<sup>[28]</sup>同样建议将保留率作为单药研究的监管临床研究中作为其辅助结果指标。目前保留率已经成为 AEDs 研究中的一项主要指标<sup>[29-31]</sup>,主要是因为它涵盖了临床结果和患者的喜好。通过衡量药物的保留率的信息可以很容易地应用于日常临床实践,保留率不仅可以衡量患者是否愿意服药,同时也可以对药物的疗效、安全性、不良反应、费用及患者的生活质量等综合性评估,是衡量临床有效性(疗效和耐受性相结合)的指标,为临床医生用药提供了用药依据。保留率的测量可提供纵向的长期数据,不需要预期的基线数据。其主要缺点是往往研究需要更大的样本量及需要较长的试验时间。例如有 2 项研究<sup>[31-32]</sup>比较了难治性癫痫患者中的托吡酯和左乙拉西坦的保留率,发现 6 个月时两种药物的保留率几乎没有差异,但 18 个月和 24 个月左乙拉西坦的保留率较托吡酯的保留率明显更高。

SANAD<sup>[33-34]</sup>研究新诊断的癫痫或既往服用过抗癫痫药物患者,将治疗失败时间作为主要结局终点,治疗失败的原因包括疗效不佳、不可接受的副作用、退出知情同意、死亡、搬家、依从性不佳以及怀孕或计划怀孕。发现绝大多数的患者撤药在起始服药 6 个月内,在 52 周后保留率逐渐稳定。同时也发现,随着之前服用抗癫痫药物数量的增加,保留率逐渐降低。研究设计方案和种类对保留率的结果亦有重大影响。Chung<sup>[29]</sup>等对 196 例服用左乙拉西坦的回顾性研究表明,2 年的保留率为 53.6%。Nicolson<sup>[35]</sup>等对 354 例患者进行前瞻性分析,发现左乙拉西坦 2 年的保留率为 69.2%,1 年的保留率为 75%。

除了药物本身的疗效和安全性外,不同的研究设计阶段也会影响保留率的结果。例如难治性癫痫患者在监管研究中有更强烈动机和更容易忍受预期的基线期,而在开放标签研究中患者可能会更容易因为疗效不佳而退出研究。

## 7 不良反应(Adverse events)

ILAE 委员会强烈建议在临床研究中不良反应进行系统评估<sup>[36]</sup>。不良反应需要根据发生率和严重程度两方面描述,然而大多数研究并未对不良反应进行系统评估,而仅仅通过被动式询问获得的不良反应事件发生率被认为是不合适的<sup>[37]</sup>。不良反应的自我报告敏感性低,患者往往会低估抗癫痫药物引起的轻微的副作用,因此在临床研究中可以采取访谈和完善检查标准来补充不良反应的自我报告。医学上严重或使人衰弱的不良事件更有可能导致停药,然而即使服用抗癫痫药物后使患者减少癫痫发作,但是药物引起的非严重的不良反应事件也可能使患者终止治疗<sup>[29]</sup>。例如在—项卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠的双盲、头对头的比较研究中<sup>[38]</sup>约有 20%( $n=127$ )的患者由于缺乏药物疗效和出现毒性相关不良事件而停止治疗;另有 85 例患者(13.7%)完成了虽然控制了癫痫发作,但并未达到治疗目标,因为他们出现了不能耐受的副作用。

副作用的发生率取决于研究的设计方式以及研究者是否专门监测这些副作用,但试验中相对不频繁发生的副作用和受试者人数较少的情况下通常不足以检测到除皮疹以外的具有统计学差异的副作用。

## 8 生活质量(Quality of life, QOL)

生活质量的定义为不同个体对他们所关心的生活目标、标准及期望等有关生活状态的体验<sup>[39]</sup>。由于癫痫是一种长期慢性的疾病,而其中一些癫痫患者甚至需要终身服用抗癫痫药物,因此临床实际工作环境中越来越多的研究关注不同抗癫痫药物对癫痫患者的生活质量的影响。在难治性癫痫患者中癫痫的生活质量和抗癫痫药物的副作用密切相关,虽然其并不能直接解释癫痫发作频率的减少和反映其他疗效指标。同时,也有研究提示癫痫患者自身的认知、痫性发作本身的特点(发作频率、发作类型及严重程度、起病年龄和病程等)、药物不良反应、多药治疗及手术等均可以影响患者的生活质量<sup>[40]</sup>。Thomas 和 Guekht 等<sup>[41~42]</sup>认为癫痫的发作频率是影响生活质量的独立危险因素。目前癫痫患者生活质量的评定量表主要有癫痫生活质量问卷、华盛顿癫痫心理社会问卷、美国成年癫痫患者生活质量量表、抑郁自评量表、焦虑自评量表。

## 9 依从性(Compliance)

依从性定义为对人们所要求做的事件的响应性行为及其完成的程度。癫痫患者的依从性与癫痫药物的疗效、不良反应、患者的经济情况、环境和客观条件等因素息息相关。不依从主要表现为患者擅自停止服用药物、更换药物、复诊不及时、日常生活行为不良等<sup>[43]</sup>。在临床研究中患者的依从性一般较好;反之在真实临床环境中患者的依从性受多种因素影响,常常低于临床研究中。依从性好并不等于保留率高,因为在临床研究中部分依从或者不依从的患者可能仍未退出临床研究中。

依从性很难准确地衡量。目前一般通过直接测量和间接评估法衡量。直接法包括测量患者血液和尿液中药物浓度,但是该方法为有创性检查,故不适用于大规模人群。间接法包括癫痫日记、药品计数、定期随访等,但是这些方法可能存在不真实性,容易被高估。然而,出于实用性考虑,这些方法在临床中较常使用。实际上仍有许多其他的更精确的方式评估患者的依从性如电子化的分配盖或药剂盒<sup>[44]</sup>、装有可以记录每次开瓶的时间微处理器的药瓶盖的药物监测系统<sup>[43]</sup>等。将来测量头发中的 AED 浓度可能有助于进行顺应性评估。

## 10 疾病经济负担(Burden of diseases, BOD)

疾病经济负担定义为由于疾病、伤残或过早死亡等原因对社会经济以及人类健康造成的的影响<sup>[45]</sup>,包含流行病学负担和经济负担。其中,流行病学负担可用以下指标指标进行衡量:发病率、患病率、病死率、健康调整期望寿命、伤残调整生命年(Disability adjusted of life years, DALY)或健康相关生存质量(Health related quality of life, HR-QoL)等;经济负担则是指消耗的经济资源,通常采用伤残调整生命年(DALY)结合人力资本法计算,包含直接经济负担和间接经济负担。一些癫痫患者需要长期坚持服用抗癫痫药物,故需要在保证疗效和降低副作用的前提下尽可能地为患者节省费用,故疾病经济负担也越来越成为衡量抗癫痫药物的一大指标。常亮等<sup>[45]</sup>对 874 例癫痫患者的分析得出患者的病程、依从性及服药形式是影响癫痫患者疾病经济负担的主要因素。单药治疗和依从性佳的患者的疾病经济负担轻,亦提示单药治疗较联合治疗不仅可以减少癫痫患者的副作用,而且也是癫痫防控和降低经济负担的重要环节。

SANAD 研究表明,在治疗局灶性癫痫时 LTG 的疾病经济负担小于 CBZ。Connock 等<sup>[46]</sup>对新型抗癫痫药和传统抗癫痫药物的研究表明,新型抗癫痫药物虽然疗效优于传统抗癫痫药物,但是其成本支出较后者高,因此在临床决策时临床医生不仅要考虑疗效,还需要综合分析疾病的经济负担。

总之,临床研究设计中并没有最好的的评估指标,应该根据临床研究的目的合理地选择药物的评价终点指标,每个终点指标都有其优劣势,并且容易受到许多其他因素的影响。终点指标应达到研究的目的并解决临床研究的问题。药物的有效性是疗效和耐受性的结合,多个终点指标可用于评估疗效,包括癫痫发作减少百分比、反应率、无癫痫发作率、癫痫发作严重程度、与时间有关的终点等。神经毒性或全身性的不良反应通常决定药物选择,因为 AED 之间的疗效通常非常相似。不良反应可能是特发性的、与剂量有关的、短暂的或慢性的。此外,由于癫痫是长期慢性疾病,因此同时应该关注癫痫患者的生活质量和疾病的经济负担,这也决定了患者依从性和是治疗成功与否的关键所在。

## 参 考 文 献

- [1] Song P, Liu Y, Yu X, et al. Prevalence of epilepsy in China between 1990 and 2015: A systematic review and meta-analysis

- [J]. J Glob Health, 2017, 7(2): 020706.
- [2] 吴靖, 常丽英, 续蕾. 194 例成人症状性癫痫患者的病因分析[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(3): 316-317.
- [3] Kwan P and Brodie M J. Early identification of refractory epilepsy[J]. The New England Journal of Medicine, 2000, 342(5): 314-319.
- [4] Schmidt B. Clinical development of antiepileptic drugs in adults[J]. Neurotherapeutics, 2007, 4(1): 62-69.
- [5] Krauss GL, Perucca E, Kwan P, et al. Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4 years in an open-label extension of phase III randomized trials: Study 307[J]. Epilepsia, 2018, 59(4): 866-876.
- [6] 陈海鹏, 马融. 女性癫痫患者青春期发作频率变化及其影响因素研究[J]. 中国中西医结合儿科学, 2019, 11(3): 198-201.
- [7] Blum DE, Eskola J, Bortz JJ, et al. Patient awareness of seizures[J]. Neurology, 1996, 47(1): 260-264.
- [8] Hoppe C, Poepel A, Elger CE. Epilepsy: accuracy of patient seizure counts[J]. Arch Neurol, 2007, 64(11): 1595-1599.
- [9] Inoue Y, Mihara T. Awareness and responsiveness during partial seizures[J]. Epilepsia, 1998, 39(suppl 5): 7-10.
- [10] Kerling F, Mueller S, Pauli E, et al. When do patients forget their seizures? An electroclinical study[J]. Epilepsy Behav, 2006, 9(2): 281-285.
- [11] Tatum WI, Winters L, Gieron M, et al. Outpatient seizure identification: results of 502 patients using computer-assisted ambulatory EEG[J]. J Clin Neurophysiol, 2001, 18(1): 14-19.
- [12] 陈伟, 施德, 刘振国. 左乙拉西坦添加治疗青年难治性部分性癫痫患者的效果及对认知功能的影响[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(3): 456-458.
- [13] Savitr SV, Arivazhagan A, Sinha S, et al. Clinico-pathological factors influencing surgical outcome in drug resistant epilepsy secondary to mesial temporal sclerosis[J]. J Neurol Sci, 2014, 340(1/2): 183-190.
- [14] 范甜甜, 曾庆意, 朱攀, 等. 常用抗癫痫药初始单药长疗程治疗效果的新指标评价研究[J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(12): 671-676.
- [15] Walker MC, Sander JW. The impact of new antiepileptic drugs on the prognosis of epilepsy: seizure freedom should be the ultimate goal[J]. Neurology, 1996, 46(4): 912-914.
- [16] Somerville ER, McLaughlin DB, Robinson MK, et al. Adjunctive therapy of uncontrolled partial seizures with levetiracetam in Australian patients[J]. Epilepsy Behav, 2007, 11(3): 338-342.
- [17] Heo K, Lee BI, Yi SD, et al. Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive treatment of refractory partial seizures in a multicentre open-label single-arm trial in Korean patients[J]. Seizure, 2007, 16(5): 402-409.
- [18] Schreiner A, Stollhoff K, Ossig W, et al. Conversion from valproic acid onto topiramate in adolescents and adults with epilepsy[J]. Acta Neurol Scand, 2009, 119(5): 304-312.
- [19] Abou-Khalil B, Heimdal P, Privitera MD. An open-label study of levetiracetam at individualized doses between 1000 and 3000 mg day<sup>-1</sup> in adult patients with refractory epilepsy[J]. Seizure, 2003, 12(3): 141-149.
- [20] Pinto A, Sander JW. Levetiracetam: a new therapeutic option for refractory epilepsy[J]. Int J Clin Pract, 2003, 57(7): 616-621.
- [21] Sachdeo RC, Gates JR, Bazil CW, et al. Improved quality of life in patients with partial seizures after conversion to oxcarbazepine monotherapy[J]. Epilepsy Behav, 2006, 9(3): 457-463.
- [22] Baker G A, Camfield C, Thorbecke R. Commission on outcome measurement in epilepsy, 1994-1997: final report[J]. Epilepsia, 1998, 39(2): 213-231.
- [23] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies [J]. Epilepsia, 2010, 51(6): 1069-1077.
- [24] French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society[J]. Epilepsia, 2004, 45(5): 410-423.
- [25] Abou-Khalil B, Hemdal P, Privitera MD. An open-label study of levetiracetam at individualised doses between 1000 and 3000 mg day<sup>-1</sup> in adult patients with refractory epilepsy[J]. Seizure, 2003, 12(3): 141-149.
- [26] Saetre E, Perucca E, Isojarvi J, et al. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly[J]. Epilepsia, 2007, 48(7): 1292-1302.
- [27] ILAE Commission on Antiepileptic Drugs. Report of the ILAE Commission on Antiepileptic Drugs: Considerations on designing clinical trials to evaluate the place of new antiepileptic drugs in the treatment of newly diagnosed and chronic patients with epilepsy[J]. Epilepsia, 1998, 39(7): 799-803.
- [28] European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. Eur Neuropsychopharmacol, 2001, 11(3): 253-259.
- [29] Chung S, Wang N, Hank N. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs[J]. Seizure, 2007, 16(4): 296-304.
- [30] 薛艳玲. 传统与新型抗癫痫药物治疗新诊断癫痫患者的一年保留率比较[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(92): 18173-18174.
- [31] Bootsma HP, Ricker L, Diepman L, et al. Long-term effects of levetiracetam and topiramate in clinical practice: A head-to-head comparison[J]. Seizure, 2008, 17(1): 19-26.
- [32] Bootsma HP, Aldenkamp AP, Diepman L, et al. The effect of antiepileptic drugs on cognition: patient perceived cognitive problems of topiramate versus levetiracetam in clinical practice [J]. Epilepsia, 2006, 47(Suppl 2): 24-27.
- [33] Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: An unblinded randomised controlled trial[J]. Lancet, 2007, 369(9566): 1000-1015.
- [34] Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: An unblinded ran-

- domised controlled trial[J]. *Lancet*, 2007, 369 (9566): 1016-1026.
- [35] Nicolson A, Lewis SA, Smith DF. A prospective analysis of the outcome of levetiracetam in clinical practice[J]. *Neurology*, 2004, 63(3): 568-570.
- [36] Begley CE, Baker GA, Beghi E, et al. Cross-country measures for monitoring epilepsy care[J]. *Epilepsia*, 2007, 48 (5): 990-1001.
- [37] Chadwick D W. Report of the ILAE commission on antiepileptic drugs. Considerations on designing clinical trials to evaluate the place of new antiepileptic drugs in the treatment of newly diagnosed and chronic patients with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 1998, 39(7): 799-803.
- [38] Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures[J]. *N Engl J Med*, 1985, 313(3): 145-151.
- [39] 王娟, 郎森阳, 冯杰. 癫痫患者的自我效能与生活质量[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(10): 142-145.
- [40] 岳丽, 洪震. 癫痫患者的生活质量及其影响因素的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2008, 35(1): 65-68.
- [41] Thomas SV, Koshy S, Nair CR, et al. Frequent seizures and polytherapy can impair quality of Life in persons with epilepsy[J]. *Neurol India*, 2005, 53(1): 46-50.
- [42] Guekht AB, Mitrokhina TV, Lebedeva AV, et al. Factors influencing on quality of Life in People with epilepsy[J]. *Seizure*, 2007, 16(2): 130-133.
- [43] Vermeire E, Hearnshaw H, Van RP, et al. Patient adherence to treatment; three decades of research. A comprehensive review[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2001, 26(5): 331-342.
- [44] Urquhart J. Patient non-compliance with drug regimens: measurement, clinical correlates, economic impact[J]. *Eur Heart J*, 1996, 17(Suppl A): 8-15.
- [45] 常亮, 朱宝玉, 常靖, 等. 癫痫患者疾病经济负担状况[J]. *中华预防医学杂志*, 2012, 46(12): 1084-1087.
- [46] Connock M, Frew E, Evans BW, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review[J]. *Health Technol Assess*, 2006, 10 (7): iii, ix-118.

(2020-02-26 收稿)

## (上接第 541 页)

- [19] Xiao H, Tang K, Liu P, et al. lncRNA MALAT1 functions as a competing endogenous RNA to regulate ZEB2 expression by sponging miR-200s in clear cell kidney carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 38005-38015.
- [20] Wei Y, Niu B. Role of MALAT1 as a prognostic factor for survival in various cancers: a systematic review of the literature with Meta-Analysis[J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 164635.
- [21] Xue YZ, Li ZJ, Liu WT, et al. Down-regulation of lncRNA MALAT1 alleviates vascular lesion and vascular remodeling of rats with hypertension[J]. *Aging*, 2019, 11(14): 5192-5205.
- [22] Wang L, Liu J, Xie W, et al. Overexpression of MALAT1 relates to lung injury through sponging miR-425 and promoting cell apoptosis during ARDS[J]. *Can Respir J*, 2019, 2019: 1871394.
- [23] Yong H, Wu G, Chen J, et al. lncRNA MALAT1 accelerates skeletal muscle cell apoptosis and inflammatory response in sepsis by decreasing BRCA1 expression by recruiting EZH2[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 19: 97-108.
- [24] Sandoval K, Witt KA. Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke[J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 32 (2): 200-219.
- [25] Date I, Takagi N, Takagi K, et al. Hepatocyte growth factor attenuates cerebral ischemia-induced increase in permeability of the blood-brain barrier and decreases in expression of tight junctional proteins in cerebral vessels[J]. *Neurosci Lett*, 2006, 407(2): 141-145.
- [26] Zhang J, Yuan L, Zhang X, et al. Altered long non-coding RNA transcriptomic profiles in brain microvascular endothelium after cerebral ischemia[J]. *Exp Neurol*, 2016, 277: 162-170.
- [27] Zhang X, Tang X, Liu, et al. Long noncoding RNA malat1 regulates cerebrovascular pathologies in ischemic stroke[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(7): 1797-1806.
- [28] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27-42.
- [29] Roohbakhsh A, Shamsizadeh A, Hayes AW, et al. Melatonin as an endogenous regulator of diseases: the role of autophagy[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 133: 265-276.
- [30] Li Z, Li J, Tang N. Long noncoding RNA Malat1 is a potent autophagy inducer protecting brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury by sponging miR-26b and upregulating ULK2 expression[J]. *Neuroscience*, 2017, 354: 1-10.
- [31] Wang S, Han X, Mao Z, et al. MALAT1 lncRNA induces autophagy and protects brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation by binding to miR-200c-3p and upregulating SIRT1 expression[J]. *Neuroscience*, 2019, 397: 116-126.
- [32] Caporarello N, Lupo G, Olivieri M, et al. Classical VEGF, notch and Ang signalling in cancer angiogenesis, alternative approaches and future directions(review)[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16 (4): 4393-4402.
- [33] Navarro-Sobrinho M, Rosell A, Hernández-Guillamon M, et al. A large screening of angiogenesis biomarkers and their association with neurological outcome after ischemic stroke[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216(1): 205-211.
- [34] Wang C, Qu Y, Suo R, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates angiogenesis following oxygen-glucose deprivation/reoxygenation[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2970-2983.
- [35] Ren L, Wei C, Li K, et al. lncRNA MALAT1 up-regulates VEGF-A and ANGPT2 to promote angiogenesis in brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation via targeting miR-145[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(3): 10.
- [36] Zhang T, Wang H, Li Q, et al. MALAT1 activates the P53 signaling pathway by RegulatingMDM2toPromote ischemic stroke[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(6): 2216-2228.
- [37] Cao DW, Liu MM, Duan R, et al. The lncRNA malat1 functions as a ceRNA to contribute to berberine-mediated inhibition of HMGB1 by sponging miR-181c-5p in poststroke inflammation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(1): 22-33.

(2019-12-27 收稿)