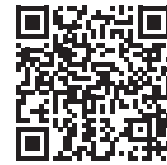


抗癫痫发作药物治疗难治性局灶性癫痫的网状Meta分析



张超¹, 牛玉明¹, 鄢金柱¹, 姚书婷¹, 王松林², 蒋华龄¹, 赵敏华¹

1. 十堰市太和医院/湖北医药学院附属医院循证医学中心(湖北十堰 442099)

2. 十堰市太和医院/湖北医药学院附属医院神经内科(湖北十堰 442099)

【摘要】目的 评价抗癫痫药物治疗难治性局灶性癫痫的有效性和安全性。方法 计算机检索 PubMed、Embase 和 Cochrane 图书馆数据库, 搜集抗癫痫药物治疗难治性局灶性癫痫的随机对照试验, 检索时限从数据库建立到 2024 年 11 月 1 日。结果 共纳入 56 篇文献, 涉及 57 项随机对照试验, 包括 15 667 例患者。网状 Meta 分析结果显示: 与安慰剂相比, 噻加宾 [RR=3.43, 95%CI (1.91, 6.14)]、托吡酯 [RR=2.61, 95%CI (2.11, 3.23)]、左乙拉西坦 [RR=2.28, 95%CI (1.84, 2.83)]、唑尼沙胺 [RR=2.28, 95%CI (1.70, 3.08)]、卢非酰胺 [RR=2.28, 95%CI (1.24, 4.19)]、奥卡西平 [RR=2.10, 95%CI (1.61, 2.74)]、氨己烯酸 [RR=2.06, 95%CI (1.28, 3.30)]、加巴喷丁 [RR=2.02, 95%CI (1.51, 2.70)]、普瑞巴林 [RR=2.00, 95%CI (1.60, 2.50)]、苯巴那酯 [RR=1.97, 95%CI (1.40, 2.76)]、拉莫三嗪 [RR=1.85, 95%CI (1.09, 3.12)]、拉考沙胺 [RR=1.78, 95%CI (1.51, 2.10)]、醋酸艾司利卡西平 [RR=1.75, 95%CI (1.43, 2.14)] 和布瓦西坦 [RR=1.74, 95%CI (1.37, 2.21)] 均能提高 50% 应答率, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。在累积排序曲线下面积方面, 噻加宾的治疗效果最佳, 其次为托吡酯、左乙拉西坦和唑尼沙胺, 治疗效果排名靠后的三种抗癫痫药物是吡仑帕奈、醋酸艾司利卡西平及布瓦西坦。此外, 醋酸艾司利卡西平、吡仑帕奈、拉莫三嗪等抗癫痫药物的头晕副作用较大。**结论** 推荐使用噻加宾、托吡酯、左乙拉西坦和唑尼沙胺等抗癫痫药物治疗难治性局灶性癫痫患者。

【关键词】 难治性局灶性癫痫; 抗癫痫发作药物; 托吡酯; 左乙拉西坦; 加巴喷丁; 普瑞巴林

【中图分类号】 R 742.1 **【文献标识码】** A

Effectiveness and safety of anti-seizure medications for refractory partial-onset seizures based on network Meta-analysis

ZHANG Chao¹, NIU Yuming¹, YAN Jinzhu¹, YAO Shuting¹, WANG Songling², JIANG Hualing¹, ZHAO Minhua¹

1. Center for Evidence-Based Medicine, Taihe Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442099, Hubei Province, China

2. Department of Neurology, Taihe Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442099, Hubei Province, China

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202411226

基金项目: 十堰市级引导性科技项目 (NO.21Y16)

通信作者: 张超, 副研究员, 硕士研究生导师, Email: zhangchao0803@126.com

Corresponding author: ZHANG Chao, Email: zhangchao0803@126.com

【Abstract】Objective To assess the effectiveness and safety of anti-seizure medication (ASMs) for refractory partial-onset seizures. **Methods** The PubMed, Embase and The Cochrane Library were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) related to ASMs for refractory partial-onset seizures from the inception of the database to November 1, 2024. **Results** 56 literature were included, involving 57 RCTs and 15,667 patients. Network Meta-analysis showed that when compared with placebo, tiagabine [RR=3.43, 95%CI(1.91, 6.14)], topiramate [RR=2.61, 95%CI(2.11, 3.23)], levetiracetam [RR=2.28, 95%CI(1.84, 2.83)], zonisamide [RR=2.28, 95%CI(1.70, 3.08)], rufinamide [RR=2.28, 95%CI(1.24, 4.19)], oxcarbazepine [RR=2.10, 95%CI(1.61, 2.74)], vigabatrin [RR=2.06, 95%CI(1.28, 3.30)], gabapentin [RR=2.02, 95%CI(1.51, 2.70)], pregabalin [RR=2.00, 95%CI(1.60, 2.50)], cenobamate [RR=1.97, 95%CI(1.40, 2.76)], lamotrigine [RR=1.85, 95%CI(1.09, 3.12)], lacosamide [RR=1.78, 95%CI(1.51, 2.10)], eslicarbazepine acetate [RR=1.75, 95%CI(1.43, 2.14)] and brivaracetam [RR=1.74, 95%CI(1.37, 2.21)] showed statistically significant effectiveness in achieving a 50% response rate ($P<0.05$). According to the surface under the cumulative ranking curve, tiagabine had the optimal result of therapy, followed by topiramate, levetiracetam and zonisamide. The three ASMs exhibiting the poorest therapeutic were perampanel, eslicarbazepine acetate, and brivaracetam. In addition, the side effects of epilepsy medications such as eslicarbazepine acetate, perampanel and lamotrigine were more pronounced, particularly regarding dizziness. **Conclusion** This study recommended the use of tiagabine, topiramate, levetiracetam, and zonisamide for patients to treat refractory partial-onset seizures.

【Keywords】Refractory partial-onset seizures; Anti-seizure medication; Topiramate; Levetiracetam; Gabapentin; Pregabalin

癫痫是最常见和较致残的慢性神经系统疾病之一^[1], 不同程度影响全球 7 000 多万人, 包括婴儿、幼儿和老年人。癫痫的发作症状多样, 可能会出现局部肢体不自主抽动、感觉异常(包括麻木、刺痛感等), 还可能出现视觉、听觉等特殊感觉发作, 并且发作频率不定^[2]。癫痫可因癫痫发作、精神障碍、认知缺陷等严重损害患者的生活质量^[1]。局灶性癫痫是最常见的癫痫类型, 占有所有病例的一半以上, 其为大脑皮质局部病灶引起在某部位的局限发作, 导致病灶与神经元发育异常, 因病灶部位的不同主要分为运行性发作和感觉性发作, 且在抗癫痫发作药物(anti-seizure medication, ASM)治疗中, 可能产生严重的不良反应, 其中约 30% 的患者仍会出现无法控制的难治性局灶性癫痫发作^[3]。随着既往失败治疗次数的增加, 可能会降低新尝试药物控制癫痫发作的效果^[4], 并且难治性局灶性癫痫在没有得到控

制的情况下持续发作, 特别是强直阵挛发作, 是癫痫不明原因猝死的最大危险因素^[5]。

据报道, 超过 70% 的癫痫患者通过 ASM 控制癫痫发作, 且大约一半的患者可以通过单一疗法控制癫痫发作^[6], 但对一些难治性局灶性癫痫患者难以实现癫痫控制, 研究估计, 60%~70% 的癫痫患者对 ASM 有反应, 而 30%~40% 的患者对 ASM 产生耐药性, 治疗效果有限^[7], 因此需要更多针对性药物对难治性局灶性癫痫进行治疗。2017 年一项包含 17 种 ASMs 的网状 Meta 分析研究显示, 托吡酯、左乙拉西坦、普瑞巴林和奥卡西平在治疗效果和结局风险方面优于其他药物, 但该研究未精确定义纳入的人群^[8]。并且不同的 ASMs 在治疗难治性局灶性癫痫中的疗效和安全性存在较大的差异^[9], 如有研究显示, 吡仑帕奈在降低癫痫发作频率方面具有显著的疗效, 且每日 8 mg

或 12 mg 剂量时效果最为显著^[10]；而另一项研究则发现，吡仑帕奈疗效一般，且与更高的不良事件发生率相关^[11]。此外，目前缺乏 ASMs 间的比较研究，临床决策证据不足。

近几十年来，随着 ASM 药物的不断增加，临床应用的 ASMs 超过 24 种，并且最近开展的大量随机对照试验（randomized controlled trials, RCTs）提供了新的临床证据^[8,12-13]，但缺乏针对试验结果的系统性比较分析，且传统的 Meta 分析无法全面比较多种药物之间的有效性与安全性，并给出疗效排序。因此，本研究通过网状 Meta 分析将直接和间接证据相结合，全面评估当前 ASMs 对难治性局灶性癫痫的有效性与安全性，以为临床决策提供更高级别的循证医学证据支持。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

①研究对象：诊断为患有难治性局灶性癫痫的患者^[14]；②干预措施：干预药物仅限于 ASMs，如噻加宾、托吡酯、左乙拉西坦、唑尼沙胺、卢非酰胺、奥卡西平、氨己烯酸、加巴喷丁、普瑞巴林、苯巴那酯、拉莫三嗪、拉考沙胺、布瓦西坦、醋酸艾司利卡西平、吡仑帕奈，对于所有患者，均未限制药物传递系统、持续时间或剂量；③对照措施：对照组患者均采用安慰剂干预；④结局指标：结局包括 50% 应答率及头晕，纳入研究应至少包含其中一个结局；⑤研究类型：RCT。

1.1.2 排除标准

重复发表文献、联合 ASM 方案、缺失数据的研究、会议记录和仅以摘要形式可访问的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase 和 The Cochrane Library，搜集抗癫痫药物治疗难治性局灶性癫痫的 RCT，检索时限均从建库至 2024 年 11 月 1 日。此外，通过追溯纳入文献的参考文献，以提供更多证据。检索采取主题词和自由词相结合的方式，英文检索词包括 refractory partial-onset seizures、treatment-resistant partial-onset seizure、uncontrolled partial-onset seizures、complex partial seizures、drug-resistant focal epilepsy、drug-resistant epilepsy、drug refractory epilepsy、

randomized controlled trial 等。以 PubMed 为例，检索策略见框 1。

#1	refractory partial seizures [Title/Abstract]
#2	refractory partial-onset seizures [Title/Abstract]
#3	treatment-resistant partial seizures [Title/Abstract]
#4	treatment-resistant partial-onset seizure [Title/Abstract]
#5	uncontrolled partial epilepsy [Title/Abstract]
#6	uncontrolled focal epilepsy [Title/Abstract]
#7	uncontrolled partial-onset seizures [Title/Abstract]
#8	complex partial seizures [Mesh]
#9	drug-resistant epilepsy[Mesh]
#10	drug-resistant focal epilepsy [Title/Abstract]
#11	drug-resistant epilepsy [Mesh]
#12	medication-resistant epilepsy [Mesh]
#13	intractable epilepsy [Mesh]
#14	refractory epilepsies [Mesh]
#15	drug refractory epilepsy [Mesh]
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
#17	randomized controlled trial [Publication Type]
#18	#16 AND #17

框1 PubMed检索策略

Box 1. PubMed search strategy

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对结果。如有分歧通过讨论或与第三方协商解决。资料提取内容包括年份、参与者性别比例、平均年龄、癫痫病程中位数(年)、主要纳入标准、干预措施、样本量等。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者独立评估纳入研究的偏倚风险，并交叉核对结果。采用 Cochrane 偏倚风险评价工具 2.0 (Version 2 of the Cochrane Tool for Assessing Risk of Bias in Randomised Trial, ROB 2.0) 评价 RCT 的偏倚风险^[15]。

1.5 统计学分析

采用 STATA 15.0 和 R 4.2.2 软件进行统计学分析。50% 应答率及头晕结局均采用相对危险度 (relative risk, RR) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 为效应指标。 I^2 用于判断异质性的存在，其中 I^2 值 $\geq 40\%$ 表示存在显著异质

性^[16]。在网状 Meta 分析中,采用网状关系图展示各药物间相互比较内在关联,并采用“环不一致性”方法进行不一致性检验^[17]。为了更好地展示多种药物的有效性与安全性排序,采用累积排序曲线下面积(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)对药物的有效性与安全性进行排序,SUCRA 分值越高意味着干预措施的疗效越好或安全性更高^[18]。此外,网状漏斗图被用于检测潜在的发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 5 009 篇,经逐步筛选,最终共纳入 56 篇文献,涉及 57 项 RCT,包括 15 667 例患者和 15 种 ASM_s,文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价

本研究共纳入 56 项研究,纳入研究的基本特征见表 1。本研究采用 ROB 2.0 进行质量评价,共有 3 项研究为高风险,16 项研究为低风险,其余均为有一定风险,纳入研究的偏倚风险评价结

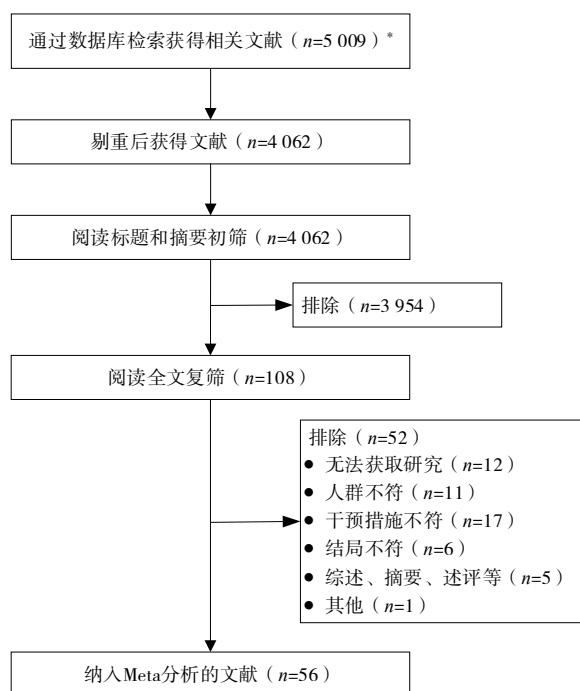


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注: *检索的数据库及检出文献数具体为PubMed (n=2 058)、Embase (n=544)、The Cochrane Library (n=2 407)。

果见表 2。

2.3 50% 应答率

56 项研究^[12-13, 19-72]报告了 50% 应答率,涉及 16 种治疗措施,50% 应答率的网状关系图见图 2。

直接比较结果显示,与安慰剂相比,噻加宾 [RR=3.57, 95%CI (2.11, 6.04)]、托吡酯 [RR=2.61, 95%CI (2.21, 3.09)]、唑尼沙胺 [RR=2.36, 95%CI (1.87, 2.97)]、左乙拉西坦 [RR=2.33, 95%CI (1.97, 2.75)]、卢非酰胺 [RR=2.27, 95%CI (1.49, 3.48)]、奥卡西平 [RR=2.20, 95%CI (1.84, 2.63)]、普瑞巴林 [RR=2.08, 95%CI (1.78, 2.43)]、氨己烯酸 [RR=2.08, 95%CI (1.46, 2.98)]、加巴喷丁 [RR=2.00, 95%CI (1.56, 2.55)]、苯巴那酯 [RR=1.98, 95%CI (1.58, 2.48)]、拉莫三嗪 [RR=1.85, 95%CI (1.38, 2.47)]、拉考沙胺 [RR=1.78, 95%CI (1.60, 1.98)]、醋酸艾司利卡西平 [RR=1.75, 95%CI (1.52, 2.00)]、布瓦西坦 [RR=1.70, 95%CI (1.41, 2.05)] 和吡仑帕奈 [RR=1.39, 95%CI (1.07, 1.81)] 能够提高 50% 应答率,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

网状 Meta 分析结果显示,与安慰剂相比,噻加宾 [RR=3.43, 95%CI (1.91, 6.14)]、托吡酯 [RR=2.61, 95%CI (2.11, 3.23)]、左乙拉西坦 [RR=2.28, 95%CI (1.84, 2.83)]、唑尼沙胺 [RR=2.28, 95%CI (1.70, 3.08)]、卢非酰胺 [RR=2.28, 95%CI (1.24, 4.19)]、奥卡西平 [RR=2.10, 95%CI (1.61, 2.74)]、氨己烯酸 [RR=2.06, 95%CI (1.28, 3.30)]、加巴喷丁 [RR=2.02, 95%CI (1.51, 2.70)]、普瑞巴林 [RR=2.00, 95%CI (1.60, 2.50)]、苯巴那酯 [RR=1.97, 95%CI (1.40, 2.76)]、拉莫三嗪 [RR=1.85, 95%CI (1.09, 3.12)]、拉考沙胺 [RR=1.78, 95%CI (1.51, 2.10)]、醋酸艾司利卡西平 [RR=1.75, 95%CI (1.43, 2.14)] 和布瓦西坦 [RR=1.74, 95%CI (1.37, 2.21)] 能够提高 50% 应答率,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。此外,除了以上与安慰剂比较的药物外,其余药物与安慰剂的比较结果无统计学意义 (表 3)。

SUCRA 结果显示,噻加宾 (93.3%) 治疗癫痫的效果最佳,其次是托吡酯 (85.3%)、左乙拉西坦 (70.4%)、唑尼沙胺 (69.6%) 和卢非酰

表1 纳入研究的基本信息
Table 1. Basic information of included studies

纳入研究	主要入选标准	措施	样本量	男性 (%)	平均年龄 (范围)	癫痫持续时间 (年)	结局指标
Anhnt 1994 ^[68]	年龄≥12岁, 体重40~110kg, 有生育能力且使用适当避孕方法的女性, 在最大耐受剂量下接受标准ASM治疗却未见疗效的局灶性癫痫发作患者	安替剂 加巴喷丁900 mg 加巴喷丁1 200 mg	109 111 52	56.2	12~67	>19	50%应答率 头晕
Arroyo 2004 ^[50]	≥18岁, 50~135 kg, 伴有国际抗癫痫联盟 (ILAE) 定义的局灶性癫痫发作 (简单、复杂或继发性全身性强直-阵挛) 的患者	安替剂 普瑞巴林150 mg/d 普瑞巴林600 mg/d	96 99 92	50.5	17~73	22.78 ± 13.58 24.80 ± 12.65 25.06 ± 11.63	50%应答率 头晕
Barcs 2000 ^[58]	年龄在15~65岁之间的男性和女性, 在双盲治疗之前的基线阶段, 患者平均每月至少经历4次局灶性癫痫发作, 同时维持1~3次伴发性痉挛	安替剂 奥卡西平600 mg/d 奥卡西平1 200 mg/d 奥卡西平2 400 mg/d	173 168 177 174	44.5 51.2 45.2 56.3	34.3(15~65) 34.6(15~65) 33.8(16~64) 35.2(15~66)	NA NA NA NA	50%应答率 头晕
Ben-Menachem 1996 ^[67]	年龄在18~65岁的男性和女性, 有局灶性癫痫发作史, 且对1~2次抗痉挛治疗无反应, 患者在8周基线期间至少有8次局灶性癫痫发作, 同时维持治疗剂量和1~2次适当的抗痉挛药的血浆浓度, 在此阶段, 最长无癫痫发作期为3周, 并且只可发生一次	安替剂 托吡酯800 mg/d	28 28	84	37.2	NA	50%应答率 头晕
Ben-Menachem 2007 ^[43]	18~65岁, 诊断为简单或复杂的局灶性癫痫发作, 伴或不伴继发泛化的患者	安替剂 拉考沙胺200 mg 拉考沙胺400 mg 拉考沙胺600 mg	96 107 108 106	45.9	18~68	24.60 ± 11.77 25.10 ± 12.89 24.70 ± 13.08 23.60 ± 12.74	50%应答率 头晕
Ben-Menachem 2010 ^[33]	≥18岁, 总体健康状况良好, 筛查前至少12个月确诊为单纯或复杂局灶性癫痫发作 (伴或不伴继发泛化) 的患者	安替剂 醋酸艾司利卡西平400 mg/d 醋酸艾司利卡西平800 mg/d 醋酸艾司利卡西平1 200 mg/d	100 96 101 98	49.1	18~69	25.40 ± 13.06 24.70 ± 11.52 22.40 ± 11.63 23.00 ± 12.00	50%应答率 头晕
Ben-Menachem 2000 ^[56]	年龄在16~70岁的男性和女性, 在研究开始至少一年临床观察到局灶性癫痫发作, 并且在基线期间每4周至少有2次复杂局灶性癫痫发作, 即使有1次ASM缓解, 但均符合研究入选条件	安替剂 左乙拉西坦3 000mg/d	105 181	49 48	36 37	19.00 ± 12.00 19.00 ± 11.00	50%应答率 头晕

续表1

纳入研究	主要入选标准	措施	样本量	男性 (%)	平均年龄 (范围)	癫痫持续时间 (年)	结局指标
Beydoun 2005 ^[47]	≥18岁, 体重50~135 kg, 通过病史和最近的脑电图(过去2年内)诊断为控制不充分的局灶性癫痫, 患者在8周基线期内至少经历6次局灶性癫痫发作, 没有28 d无癫痫发作期, 同时保持1~3次抗痉挛发作的稳定剂量, 在最大耐受剂量下, 患者有2次或以上ASM失败史	安慰剂	98	50	17~82	23.50 ± 11.90	50%应答率 头晕
Biton 2014 ^[27]	年龄16~70岁具有明显特征的局灶性癫痫患者, 筛查前3个月内每月2次或以上局灶性癫痫发作, 8周前瞻性基线期间每月8次或以上局灶性癫痫发作, 在筛查前和整个治疗期间, 患者以最佳稳定剂量服用1~2种ASMs	安慰剂 布瓦西坦5 mg 布瓦西坦20 mg 布瓦西坦50 mg	98 97 100 101	49	16~70	24.30 ± 12.20 22.20 ± 12.10 22.90 ± 14.00 26.20 ± 12.00	50%应答率 头晕
Biton 2011 ^[30]	年龄12~80岁, 且在56 d内发作≥6次并不存在21 d无发作期的患者	安慰剂 卢非酰胺3 200 mg/d	175 160	83 84	38.1 36.4	NA NA	50%应答率 头晕
Brodie 2004 ^[49]	18~59岁, 有难治性局灶性癫痫发作史(前4个月每月至少4次发作), 正在接受1~2种抗痉挛药物治疗, 但不超过以下药物中的2种: 苯妥英、卡马西平、丙戊酸钠、苯巴比妥或普米酮, 此外, 这些患者必须能够计算他们经历的癫痫发作次数	安慰剂 唑尼沙胺400 mg	71 73	59	18~59	NA NA	50%应答率 头晕
Brodie 2005 ^[46]	≥12岁, 局灶性癫痫或不伴继发泛化, 尽管患者接受了1~3次ASM的稳定治疗, 但控制不满意	安慰剂 唑尼沙胺100 mg 唑尼沙胺300 mg 唑尼沙胺500 mg	120 56 55 118	57.6	12~77	21.17(1.83~48.83) 23.29(0.42~56.00) 15.67(0.58~55.83) 18.91(0.92~64.67)	50%应答率 头晕
Bruni 2000 ^[55]	16~50岁, 明确诊断为复杂局灶性发作或局灶性发作伴继发泛化, 并且在入组前8周期间至少有6次复杂局灶性发作或继发性局灶性发作的患者	安慰剂 氨己烯酸3 000 mg	53 58	55	18~50	19.00 ± 1.40 21.00 ± 1.20	50%应答率 头晕
Cerreggino 2000 ^[54]	16~70岁, 经历过不受控制的局灶性癫痫发作, 伴或不伴继发广泛性发作至少2年, 在研究选择之前的12周内, 至少有12次局灶性发作, 并且在基线期间每4周至少发生2次局灶性发作的患者, 此外, 患者必须同时或连续接受过至少2种已上市的ASM	安慰剂 左乙拉西坦1 000mg/d 左乙拉西坦3 000mg/d	95 98 101	60.5	16~70	>2	50%应答率 头晕

续表1

纳入研究	主要入选标准	措施	样本量	男性 (%)	平均年龄 (范围)	癫痫持续时间 (年)	结局指标
Chung 2014 ^[26]	根据国际抗癫痫联盟分类, 18~75岁诊断为难治性局灶性癫痫, 伴有或不伴有继发性泛化, 且≥1年的患者。此外, 在8周基线期内连续≤21 d无癫痫发作, POS≥8次, 且只有单纯局部发作伴运动物体征、复杂局部发作或局部发作伴继发性泛化的患者	安慰剂 托吡酯200 mg/d	125 124	53	18~75	20.00 ± 13.10 20.90 ± 13.70	50%应答率 头晕
Chung 2010 ^[22]	诊断为局灶性癫痫发作, 伴或不伴继发性泛化并且平均每28 d至少有4次局灶性癫痫发作, 在基线前8周和基线期8周内无癫痫发作时间不超过21 d的患者	安慰剂 拉考沙胺200 mg 拉考沙胺400 mg 拉考沙胺600 mg	359 267 466 202	48.9	38.6	23.40 ± 12.60 23.80 ± 12.50 23.90 ± 13.00 23.50 ± 12.80	50%应答率 头晕
Chung 2010 ^[31]	16~70岁, 局灶性癫痫发作, 伴或不伴继发性泛化的患者	安慰剂 拉考沙胺400 mg 拉考沙胺600 mg	104 204 97	49.4	38.3(16~71)	25.40 ± 13.34 24.50 ± 13.16 23.40 ± 13.28	50%应答率 头晕
Elger 2009 ^[40]	≥18岁, 单纯或复杂局灶性发作, 在筛查前至少12个月伴或不伴继发性泛化, 同时在筛查前至少2个月内以稳定剂量方案接受1~2次ASM并且在基线期的2个4周期间至少发生4次局灶性发作, 无发作间隔超过连续21 d的患者	安慰剂 醋酸艾司利卡西平400 mg/d 醋酸艾司利卡西平800 mg/d 醋酸艾司利卡西平1200 mg/d	102 99 98 98	47.1 50 55.1 43.1	37(18~68) 37.8(18~71) 41.3(18~75) 38.4(19~65)	19.40(1.0~54.0) 21.00(1.0~55.2) 23.10(1.1~53.0) 20.40(1.1~45.8)	50%应答率 头晕
Faught 1997 ^[61]	8~65岁, 在3个月的基线期间每月至少经历4次癫痫发作, 同时接受1或2次ASM标准水平治疗的患者	试验1: 安慰剂 托吡酯200 mg/d 托吡酯400 mg/d 托吡酯600 mg/d 试验2: 安慰剂 托吡酯600 mg/d 托吡酯800 mg/d 托吡酯1 000 mg/d	45 45 42 43 47 44 44 42	80	34	NA NA NA NA NA NA NA NA	50%应答率 头晕
Faught 1996 ^[66]	18~65岁, 在双盲研究阶段前的12周基线期间至少经历过12次局灶性癫痫发作, 同时保持治疗性ASM血浆浓度的患者	安慰剂 托吡酯200 mg/d 托吡酯400 mg/d 托吡酯600 mg/d	45 45 45 46	80 64.4 86.7 84.8	36.2(19~68) 38.6(19~67) 38.9(19~61) 33.8(20~58)	NA NA NA NA	50%应答率 头晕

续表1

纳入研究	主要入选标准	措施	样本量	男性 (%)	平均年龄 (范围)	癫痫持续时间 (年)	结局指标
French 2014 ^[24]	18~65岁的患者在8周的筛查期间平均每月至少发作3次(28 d), 即使持续使用稳定剂量的1~3次ASM或不伴辅助迷走神经刺激	安慰剂 奥卡西平 200mg/d 奥卡西平 2 400mg/d	117 109 111	44.6 41.8 48	39.1 39.1 38.5	21.20 ± 13.90 21.30 ± 14.50 19.80 ± 13.00	50%应答率 头晕
French 2014 ^[25]	年龄 ≥ 18岁, 在8周基线期间至少有6次局灶性癫痫发作, 有可观察到的ASM成分, 且28 d内有局灶性癫痫发作的患者	安慰剂 普瑞巴林 165 mg/d 普瑞巴林 330 mg/d	109 98 111	44.5 47 51.3	38.7(18~72) 37.9(18~70) 39.6(18~75)	NA NA NA	50%应答率 头晕
French 2012 ^[29]	≥ 12岁, 有失败的ASM, 基线期间有5次局灶性癫痫发作, 并且服用稳定剂量的多达3种ASM的患者	安慰剂 吡仑帕奈 8 mg/d 吡仑帕奈 12 mg/d	121 133 133	44.6 48.9 51.5	35.6(12~73) 35.8(12~68) 36.7(14~77)	NA NA NA	50%应答率 头晕
French 1996 ^[65]	18~60岁, 诊断为复杂局灶性癫痫发作, 或不伴继发性泛化, 且癫痫发作使用现有ASM控制不满意的患者, 此外要求患者在12周的研究前筛选期的最后8周内至少有6次记录的复杂局灶性癫痫发作, 并且使用药物不能超过两种	安慰剂 氨己烯酸 3 000 mg	90 92	44 44	17 18~60	17 40	50%应答率 头晕
French 2003 ^[51]	12~70岁, 在筛查前一个月内至少经历过3次可观察到的局灶性癫痫发作, 在筛查至基线的8周内经历过6次局灶性癫痫发作; 在最大耐受剂量下, 至少2次ASM癫痫不受控制; 至少接受了1次但不超过3次ASM治疗	安慰剂 普瑞巴林 50 mg/d 普瑞巴林 150 mg/d 普瑞巴林 300 mg/d 普瑞巴林 600 mg/d	100 88 86 90 89	48.1 48.1	12~75	24.00 ± 10.00 25.00 ± 11.80 24.00 ± 12.80 26.20 ± 13.50 45	50%应答率 头晕
Gil-Nagel 2009 ^[39]	18岁以上, 除癫痫外, 总体健康状况良好; 筛查前至少12个月确诊为简单或复杂局灶性癫痫发作(或不伴继发性泛化); 至少经历过4次局部发作性癫痫	安慰剂 醋酸艾司利卡西平 800 mg/d 醋酸艾司利卡西平 1 200 mg/d	87 85 80	44.8	≥ 18	23.80 ± 13.03 22.50 ± 11.78 23.00 ± 13.01	50%应答率 头晕
Guberman 2002 ^[52]	18~65岁, 在基线4周内至少有3次局部发作性癫痫发作, 伴或不伴继发性泛化的患者	安慰剂 托吡酯 200 mg/d	91 168	50 46	36(18~67) 37(18~64)	NA NA	50%应答率 头晕
Halász 2009 ^[38]	16~70岁, 诊断为局灶发作性癫痫发作, 伴或不伴继发性广泛性癫痫	安慰剂 拉考沙胺 200 mg 拉考沙胺 400 mg	159 160 158	51.5	16~70	41 56 64	50%应答率 头晕

续表1

纳入研究	主要入选标准	措施	样本量	男性 (%)	平均年龄 (范围)	癫痫持续时间 (年)	结局指标
Hogan 2014 ^[23]	8~75岁, 确诊为POSs (≥1年), 至少有8次POSs (伴或不伴继发性泛化), 在8周基线期连续无发作天数不超过21天	安慰剂 托吡酯200 mg/d	63	52.8	37.6	20	50%应答率 头晕
Hong 2016 ^[9]	16~70岁, 不受控制的POS, 在进入基线期前到4周每天口服1~3种稳定剂量的其他ASM (同时稳定的迷走神经刺激不算作ASM)	安慰剂 拉考沙胺200 mg 拉考沙胺400 mg	184	54.8	16~70	16.80 ± 11.50 18.30 ± 10.90 17.90 ± 11.70	50%应答率 头晕
Inoue 2015 ^[21]	年龄16~65岁, 体重≥40kg, 有2年以上POS病史, 在基线期间经历POS≥12次且每4周至少2次的患者	安慰剂 左乙拉西坦500 mg/d 左乙拉西坦1 000 mg/d 左乙拉西坦2 000 mg/d 左乙拉西坦3 000 mg/d	70 71 70 70 70	48.7	16~65	16.30 ± 11.90 16.40 ± 10.90 14.50 ± 8.90 13.80 ± 9.60 15.20 ± 10.30	50%应答率 头晕
Kälviäinen 1998 ^[60]	16~75岁, 有记录的局灶性癫痫发作史 (过去8周有6次), 并有以下发现之一支持: 脑电图显示局灶性异常; 间断性脑电图显示单侧或双侧异步活动; 通过计算机断层扫描或磁共振成像发现局灶性中枢神经系统病变	安慰剂 噻加宾30 mg/d	77	58.4	16~75	23.0(1~49) 24.9(2~52)	50%应答率 头晕
Krauss 2020 ^[12]	18~70岁的成年人, 根据ILAE的癫痫发作分类诊断为局灶性癫痫, 尽管在过去2年内至少使用过1种ASM, 但癫痫不受控制, 患者必须在筛查前至少4周服用1~3种稳定剂量的ASM	安慰剂 苯巴那酯100 mg 苯巴那酯200 mg 苯巴那酯400 mg	108 108 110 111	50.5	18~70	26 41 55 61	50%应答率 头晕
Lee 2009 ^[37]	≥18岁, 在最大耐受剂量下至少尝试过1次ASM, 并且必须在临床相关剂量下服用1~3次ASM, 其他纳入标准包括在6周基线期间至少2 d至少4次癫痫发作, 28 d内有癫痫发作	安慰剂 普瑞巴林150~600 mg/d	59	58	35.1	18(0.7~48.1)	50%应答率 头晕
Naritoku 2007 ^[42]	12岁以上的癫痫患者被诊断为局灶性癫痫发作, 并服用1~2次ASM	安慰剂 拉莫三嗪200/300/500 mg/d	121 118	49.6	≥12	16.5(0.3~48.0) 22.10 ± 16.10 21.80 ± 13.20	50%应答率 头晕
The US Gabapentin Study Group NO.5 1993 ^[69]	≥16岁, 难以用现有的抗痉挛药物治疗, 且在基线前3个月内平均每月至少有4次明显可识别的局灶性癫痫发作, 同时以稳定剂量服用1或2次ASM的患者	安慰剂 口服加巴喷丁600 mg/d bid 口服加巴喷丁1 200 mg/d bid 口服加巴喷丁1 800 mg/d bid	95 49 91 53	70 68 59 69	34(17~66) 34(16~67) 35(19~65) 35(18~70)	22(2~49) 20(3~36) 21(3~45) 21(1~41)	50%应答率 头晕

续表1

纳入研究	主要入选标准	措施	样本量	男性 (%)	平均年龄 (范围)	癫痫持续时间 (年)	结局指标
UK Gabapentin Study Group 1990 ^[72]	每周至少有1次局灶性癫痫发作的患者, 尽管使用了一种或两种标准抗惊厥药	安慰剂 口服加巴喷丁1 200 mg/d bid	66 61	41.7	14~73	17(2~47) 19(4~38)	50%应答率 头晕
Peltola 2009 ^[59]	12~70岁, 体重 \geq 50kg, 至少发生过1次但不超过3次伴发痉挛, 但仍有复发性局灶性癫痫发作, 在筛查前至少6个月确诊为POS, 无论是否继发性泛化, 并且有1至3次ASM治疗。在8周的基线期, 至少有8次局灶性癫痫发作, 伴或不伴继发性泛化, 并且在每4周期间至少有2次局灶性癫痫发作	安慰剂	79	62.7	12~68	16.43 \pm 11.93 13.11 \pm 10.87	50%应答率 头晕
Privitera 1996 ^[64]	18~65岁, 难治性局灶性癫痫病史, 伴或不伴继发性泛化的患者	安慰剂 托吡酯600 mg/d 托吡酯800 mg/d 托吡酯1 000 mg/d	47 48 48 47	70.2 79.2 85.4 85.1	35.0(18~68) 35.6(18~57) 34.3(18~67) 36.3(18~64)	NA NA NA NA	50%应答率 头晕
Ryvlin 2014 ^[22]	16~70岁局灶性癫痫或癫痫综合征患者, 纳入标准为特征明确的局灶性癫痫, 筛查前3个月 \geq 2次局灶性癫痫发作, 8周前瞻性基线期有 \geq 8次局灶性癫痫发作	安慰剂 布瓦西坦20 mg 布瓦西坦50 mg 布瓦西坦100 mg	100 99 99 100	57	16~70	20.40 \pm 12.30 22.10 \pm 13.60 22.30 \pm 13.00 22.10 \pm 12.80	50%应答率 头晕
Sackellares 2004 ^[48]	17~65岁, 每月至少有四次复杂的局灶性癫痫发作史; 每月不超过8次全身强直发作、阵挛发作或强直阵挛发作; 必须接受至少一种但不多于两种以下AED: 苯妥英、卡马西平、苯巴比妥或扑米酮的患者, 每月至少有四次复杂的局灶性癫痫发作史	安慰剂 唑尼沙胺	74 74	58.1 74.4	36.4(17.8~67.5) 35.6(17.9~64.1)	NA NA	50%应答率 头晕
Schmidt 1993 ^[70]	18~59岁, 在基线期前的4个月, 患者每月平均至少发生4次复杂局灶性癫痫发作	安慰剂 唑尼沙胺500 mg	68 71	58.8 57.8	18~59	23.5 20.9	50%应答率 头晕
Sharief 1996 ^[63]	18~65岁, 有明确的局灶性癫痫发作史, 伴或不伴继发性全面性癫痫发作并且在维持治疗性血浆ASM浓度的8周基线期内至少有8次局灶性癫痫发作	安慰剂 托吡酯400 mg/d	24 23	72.2 91.3	32.6 35.4	NA NA	50%应答率 头晕
Shorvon 2000 ^[53]	16~65岁, 在选择访视前至少4周以及整个研究期间保持最多2次ASM的稳定剂量方案, 并且在8周或12周的基线期间, 每4周间至少少有4次局灶性癫痫发作的患者	安慰剂 左乙拉西坦1 000mg/d 左乙拉西坦2 000mg/d	112 106 106	49 48 48	37(16~69) 36(16~68) 37(14~65)	23.20 \pm 11.00 23.80 \pm 12.30 23.60 \pm 13.30	50%应答率 头晕

续表1

纳入研究	主要入选标准	措施	样本量	男性 (%)	平均年龄 (范围)	癫痫持续时间 (年)	结局指标
Sivenius 1991 ^[71]	患有严重的癫痫, 即使治疗方法进行了适当的修改, 使用了1~2次传统的抗痉挛药物, 但每个月仍有≥4次的癫痫发作	安慰剂 加巴喷丁900 mg 加巴喷丁1 200 mg	18 18 9	46.5	16~59	3 6 3	50%应答率 头晕
Sperling 2015 ^[20]	≥16岁, 总体健康状况良好, 筛查前4周内内有≥4次单纯或复杂局灶性癫痫发作 (伴或不伴继发泛化)	安慰剂 醋酸艾司利卡西平800 mg/d 醋酸艾司利卡西平1 200 mg/d	226 216 211	51	≥16	21.30 ± 14.60 21.60 ± 13.00 1.20 ± 13.00	50%应答率 头晕
Srinivasa 2020 ^[13]	研究N01358中年龄16~70岁, 研究N01358中年龄16~80岁, 所有患者均有不受控制的局灶性癫痫发作, 伴或不伴继发泛化, 即使进行了1或2次ASM治疗	安慰剂 布瓦西坦50 mg 布瓦西坦100 mg 布瓦西坦200 mg	35 22 36 11	67	16~80	14.90 ± 9.20 12.70 ± 8.20 17.20 ± 10.60 15.70 ± 10.60	50%应答率 头晕
Tassinari 1996 ^[62]	18~65岁, 在8周的基线阶段至少有8次局灶性癫痫发作, 同时保持治疗性血浆ASM浓度	安慰剂 托吡酯600 mg/d	29 26	68	32.9	NA NA	50%应答率 头晕
Tsai 2006 ^[45]	16~60岁, 癫痫≥6个月, 局灶性发作均具有治疗抵抗性, 并且在8周的基线期内, 所有患者至少有4次复杂或继发性全面性局灶性发作	安慰剂 左乙拉西坦2 000 mg/d	47	53.2	31.7	18.70 ± 10.70	50%应答率 头晕
Uthman 1998 ^[59]	12~77岁, 在筛查访视前的8周内, 单独或同时出现至少6例复杂局灶性癫痫或任何其他类型的癫痫发作 (两个4周时段中, 每段至少有1例复杂局灶性癫痫); 脑电图证明单侧或双侧异常符合复杂局灶性癫痫; 以及至少1次大脑的神经影像学研究	安慰剂 噻加宾16 mg/d 噻加宾32 mg/d 噻加宾56 mg/d	90 61 86 55	58	12~77	4 5 17 16	50%应答率 头晕
Van Paesschen 2013 ^[28]	年龄16~65岁的局灶性癫痫患者, 伴或不伴继发泛化, 并且有明确的局灶性癫痫或癫痫综合征特征, 在研究开始前的3个月内每月有≥2次的局灶性癫痫发作, 在4周的前瞻性基线期有≥4次的局灶性癫痫发作, 并且有1~2次伴发痉挛的稳定治疗方案	安慰剂 布瓦西坦50 mg 布瓦西坦100 mg	52 53 52	44.6	16~65	21.00 ± 12.9 25.10 ± 14.80 19.80 ± 11.60	50%应答率 头晕
Wu 2009 ^[35]	16~70岁, 出现治疗抵抗性局灶性癫痫, 并且在8周的历史基线期间经历至少8次局部发作性癫痫的患者	安慰剂 左乙拉西坦1 000~3 000 mg/d	100 102	54 50	32.8(16~64) 32.7(15~70)	17.30 ± 12.10 16.50 ± 12.70	50%应答率 头晕
Xiao 2009 ^[34]	16~70岁, 对目前的抗癫痫治疗无效, 并且每月至少经历4次癫痫发作 (即使患者平均在2个月前使用其他上市治疗的ASM治疗) 的患者	安慰剂 左乙拉西坦3 000 mg/d	28 28	42.9 42.9	32.5(18~58) 32.8(17~60)	16.10 ± 12.50 14.10 ± 9.40	50%应答率 头晕

续表1

纳入研究	主要入选标准	措施	样本量	男性 (%)	平均年龄 (范围)	癫痫持续时间 (年)	结局指标
Yamauchi 2006 ^[44]	≥16岁, 40~110 kg, 伴有局灶性癫痫发作, 符合ILAE制定的标准, 稳定剂量不超过2个ASM的患者	安慰剂 加巴喷丁1 200 mg 加巴喷丁1 800 mg	82 86 41	48.3	≥16	19.5(2.1~47.0) 19.8(4.0~42.0) 21.2(5.2~43.3)	50%应答率 头晕
Yen 2000 ^[57]	18~65岁, 有局灶性癫痫发作史, ≥2年未接受足够剂量ASM治疗的患者	安慰剂 托吡酯300 mg/d	23 23	56.5 26.1	32.0 (22~48) 31.4 (18~54)	18.90 ± 11.10 14.90 ± 10.90	50%应答率 头晕
Zhou 2008 ^[41]	16~70岁, 局灶发作性癫痫, 至少有1种一线ASM控制不良, 控制不良定义为在8周基线期间至少有8次发作, 每4周期间至少有2次发作	安慰剂 左乙拉西坦3 000 mg/d	11 13	54.1	16~70	16.50 ± 7.20 8.70 ± 6.40	50%应答率 头晕

注: ASMs, 抗癫痫药物; POS, 局灶性发作性癫痫; NA, 没有报道。

胺 (63.9%) ; 效果较差的三种药物分别是安慰剂 (0.5%)、吡仑帕奈 (14.2%) 和醋酸艾司利卡西平 (31.1%) (图3)。

2.4 头晕

共46项研究^[12-13, 19-22, 24-25, 27-31, 33-40, 42-47, 49-55, 57-60, 62, 64, 66-70, 72]报道了头晕的结局, 涉及12 866名患者, 图4展示了16种癫痫治疗措施在头晕结局上的网状关系图。

直接比较结果显示, 与安慰剂相比, 醋酸艾司利卡西平[RR=4.49, 95%CI (3.64, 5.54)]、吡仑帕奈[RR=3.83, 95%CI (2.54, 5.77)]、拉莫三嗪[RR=3.59, 95%CI (1.50, 8.58)]、唑尼沙胺[RR=3.46, 95%CI (1.90, 6.29)]、卢非酰胺[RR=3.43, 95%CI (2.00, 5.88)]、普瑞巴林[RR=3.13, 95%CI (2.44, 4.00)]、拉考沙胺[RR=3.09, 95%CI (2.51, 3.79)]、加巴喷丁[RR=2.52, 95%CI (1.86, 3.42)]、奥卡西平[RR=2.46, 95%CI (2.00, 3.02)]、噻加宾[RR=2.04, 95%CI (1.50, 2.78)]、托吡酯[RR=1.63, 95%CI (1.42, 1.88)]和左乙拉西坦[RR=1.57, 95%CI (1.13, 2.19)]增加了头晕发生风险, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。然而, 其他活性药物与安慰剂相比时结果均无统计学意义 (表4)。

网状Meta分析结果显示, 与安慰剂相比, 醋酸艾司利卡西平[RR=4.13, 95%CI (3.08, 5.54)]、吡仑帕奈[RR=3.83, 95%CI (2.17, 6.74)]、拉莫三嗪[RR=3.59, 95%CI (1.28, 10.07)]、卢非酰胺[RR=3.43, 95%CI (1.58, 7.42)]、唑尼沙胺[RR=3.36, 95%CI (1.73, 6.52)]、普瑞巴林[RR=3.00, 95%CI (2.19, 4.10)]、拉考沙胺[RR=2.98, 95%CI (2.22, 3.98)]、加巴喷丁[RR=2.49, 95%CI (1.73, 3.60)]、奥卡西平[RR=2.38, 95%CI (1.72, 3.29)]、噻加宾[RR=2.03, 95%CI (1.34, 3.08)]、托吡酯[RR=1.65, 95%CI (1.28, 2.13)]和左乙拉西坦[RR=1.55, 95%CI (1.04, 2.31)]增加了头晕发生风险, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。此外, 除了以上与安慰剂比较的药物外, 其余药物与安慰剂的比较结果均无统计学意义 (表4)。

SUCRA结果显示, 安慰剂 (96.9%) 头晕的发生率最低, 其次是苯巴那酯 (86.8%)、布瓦西坦 (82.6%)、左乙拉西坦 (75.3%) 和托吡酯 (72.4%)。头晕发生率最高的三种药物分别是

表2 纳入研究质量评价
Table 2. Quality evaluation of included studies

纳入研究	随机化	干预分配	缺失数据	结局测量	选择性报道	总体风险
Anhut 1994 ^[68]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Arroya 2004 ^[50]	低风险	低风险	高风险	低风险	低风险	低风险
Barcs 2000 ^[58]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Ben-Menachem 1996 ^[67]	低风险	低风险	有一定风险	低风险	低风险	有一定风险
Ben-Menachem 2010 ^[33]	低风险	低风险	有一定风险	低风险	有一定风险	高风险
Ben-Menachem 2000 ^[56]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Ben-Menachem 2007 ^[43]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Beydoun 2005 ^[47]	低风险	低风险	有一定风险	低风险	有一定风险	高风险
Biton 2014 ^[27]	低风险	低风险	低风险	有一定风险	低风险	有一定风险
Biton 2011 ^[30]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Brodie 2004 ^[49]	低风险	低风险	低风险	有一定风险	低风险	有一定风险
Brodie 2005 ^[46]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Bruni 2000 ^[55]	低风险	低风险	有一定风险	低风险	低风险	有一定风险
Cereghino 2000 ^[54]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Chung 2014 ^[26]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Chung 2010 ^[32]	低风险	低风险	低风险	低风险	有一定风险	有一定风险
Chung 2010 ^[31]	低风险	低风险	低风险	低风险	有一定风险	有一定风险
Elger 2009 ^[40]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Faught 1997 ^[61]	低风险	低风险	低风险	低风险	有一定风险	有一定风险
Faught 1996 ^[66]	低风险	低风险	低风险	低风险	有一定风险	有一定风险
French 2014 ^[24]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
French 2014 ^[25]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
French 2003 ^[51]	低风险	低风险	有一定风险	低风险	低风险	有一定风险
French 1996 ^[65]	低风险	低风险	有一定风险	低风险	低风险	有一定风险
French 2012 ^[29]	低风险	低风险	低风险	低风险	有一定风险	有一定风险
Gil-Nagel 2009 ^[39]	低风险	低风险	有一定风险	低风险	低风险	有一定风险
Guberman 2002 ^[52]	低风险	低风险	有一定风险	低风险	低风险	有一定风险
Halász 2009 ^[38]	低风险	低风险	低风险	低风险	有一定风险	有一定风险
Hogan 2014 ^[23]	低风险	低风险	有一定风险	低风险	有一定风险	高风险
Hong 2016 ^[19]	低风险	低风险	低风险	有一定风险	低风险	有一定风险
Inoue 2015 ^[21]	低风险	低风险	低风险	低风险	有一定风险	有一定风险
Kälviäinen 1998 ^[60]	低风险	低风险	低风险	低风险	有一定风险	有一定风险
Krauss 2020 ^[12]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Lee 2009 ^[37]	低风险	低风险	低风险	低风险	有一定风险	有一定风险
Naritoku 2007 ^[42]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
The US Gabapentin Study Group NO.5 1993 ^[69]	低风险	低风险	低风险	低风险	有一定风险	有一定风险
UK Gabapentin Study Group 1990 ^[72]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险

续表2

纳入研究	随机化	干预分配	缺失数据	结局测量	选择性报道	总体风险
Peltola 2009 ^[36]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Privitera 1996 ^[64]	低风险	低风险	有一定风险	低风险	低风险	有一定风险
Ryvlin 2014 ^[22]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Sackellares 2004 ^[48]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Schmidt 1993 ^[70]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Sharief 1996 ^[63]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Shorvon 2000 ^[53]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Sivenius 1991 ^[71]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Sperling 2015 ^[20]	低风险	低风险	有一定风险	低风险	低风险	有一定风险
Srinivasa 2020 ^[13]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Tassinari 1996 ^[62]	低风险	低风险	有一定风险	低风险	有一定风险	高风险
Tsai 2006 ^[45]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Uthman 1998 ^[59]	低风险	低风险	低风险	低风险	有一定风险	有一定风险
Van Paesschen 2013 ^[28]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Wu 2009 ^[35]	低风险	低风险	有一定风险	低风险	低风险	有一定风险
Xiao 2009 ^[34]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Yamauchi 2006 ^[44]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Yen 2000 ^[57]	低风险	低风险	低风险	低风险	有一定风险	有一定风险
Zhou 2008 ^[41]	低风险	低风险	低风险	低风险	有一定风险	有一定风险

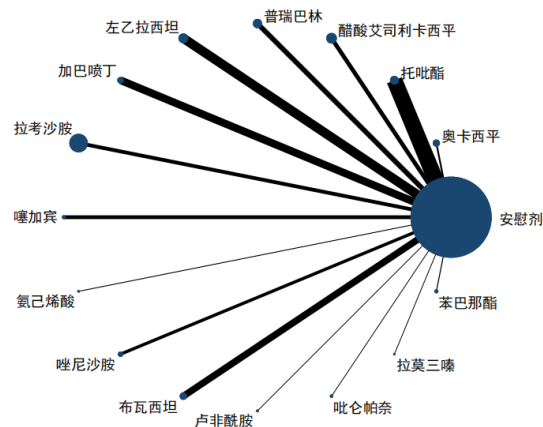


图2 50%应答率的网状关系图

Figure 2. Network relationship diagram of 50% response rate

注：节点代表干预措施，两点间连线代表两种干预措施间存在直接比较；节点大小代表研究数目，节点越大，代表研究数目越多，线条粗细代表配对间研究数目，线条越粗，代表研究数目越多。

醋酸艾司利卡西平（11.3%）、吡仑帕奈（17.0%）和拉莫三嗪（23.3%）（图3）。

2.5 不一致性检验

本研究中，所有结局的抗癫痫药物均未形成闭环，因此，未检验任何结果的循环不一致性。

2.6 发表偏倚

50% 应答率（图5）和头晕（图6）的网状漏斗图均提示不存在发表偏倚。

3 讨论

本研究结果显示，噻加宾、托吡酯、左乙拉西坦和唑尼沙胺对难治性局灶性癫痫发作频率的控制更有效，而吡仑帕奈的效果低于其他所有 ASMs。噻加宾的抗癫痫作用是通过抑制突触前和神经胶质对神经递质 γ -氨基丁酸（ γ -aminobutyric acid, GABA）的摄取而实现^[73]。GABA 作为一种抑制性神经递质，在控制难治性局灶性癫痫发作、改善发作严重程度、稳定发作频率、防止发作恶化等方面均有疗效^[74]。但也有研究表明，噻加宾的疗效和不良反应均随着剂量的增加而增加，32 mg/d 和 56 mg/d 相对 16 mg/d 的疗效较好，但不良反应也有一定程度增加^[75-76]。唑尼沙胺可通过阻断钠离子和 T 型 Ca^{2+} 通道，抑制神经元过度同步放电^[77]，从而减少难治性局灶性癫痫的发作频率。此外，唑尼沙胺的疗效与剂量呈正相关，唑尼沙胺 500 mg/d 剂

表3 50%应答率的网状与传统Meta分析结果[RR (95%CI)]

Table 3. Results of network and traditional Meta-analysis of 50% response rate [RR (95%CI)]

安慰剂	2.10	2.61	1.75	2.00	2.28	2.02	1.78	3.43	2.06	2.28	1.74	2.28	1.39	1.85	1.97
	(1.61, 2.74)	(2.11, 3.23)	(1.43, 2.14)	(1.60, 2.50)	(1.84, 2.83)	(1.51, 2.70)	(1.51, 2.10)	(1.91, 6.14)	(1.28, 3.30)	(1.70, 3.08)	(1.37, 2.21)	(1.24, 4.19)	(0.93, 2.09)	(1.09, 3.12)	(1.40, 2.76)
2.20 奥卡西平	1.24	0.83	0.95	1.09	1.09	0.96	0.85	1.63	0.98	1.09	0.83	1.08	0.66	0.88	0.94
(1.84, 2.63)	(0.89, 1.75)	(0.60, 1.17)	(0.67, 1.35)	(0.77, 1.53)	(0.65, 1.42)	(0.62, 1.16)	(0.62, 1.16)	(0.86, 3.10)	(0.57, 1.69)	(0.73, 1.62)	(0.58, 1.18)	(0.56, 2.11)	(0.41, 1.08)	(0.49, 1.59)	(0.61, 1.44)
2.61 /	托吡酯	0.67	0.76	0.87	0.87	0.77	0.68	1.31	0.79	0.87	0.67	0.87	0.53	0.71	0.75
(2.21, 3.09)		(0.50, 0.90)	(0.56, 1.04)	(0.64, 1.18)	(0.54, 1.11)	(0.52, 0.89)	(0.70, 2.44)	(0.47, 1.32)	(0.61, 1.26)	(0.48, 0.91)	(0.46, 1.66)	(0.34, 0.84)	(0.40, 1.25)	(0.50, 1.12)	
1.75 /	醋酸艾司	1.14	1.30	1.15	1.02	1.96	1.18	1.30	0.99	1.30	0.80	1.30	1.05	1.12	
(1.52, 2.00)	利卡西平	(0.84, 1.54)	(0.97, 1.75)	(0.81, 1.64)	(0.78, 1.32)	(1.05, 3.63)	(0.70, 1.97)	(0.91, 1.87)	(0.73, 1.36)	(0.68, 2.47)	(0.51, 1.25)	(0.60, 1.85)	(0.76, 1.67)		
2.08 /	普瑞巴林	1.14	1.01	1.01	0.89	1.72	1.03	1.14	0.87	1.14	0.70	1.14	0.92	0.98	
(1.78, 2.43)		(0.84, 1.56)	(0.70, 1.46)	(0.68, 1.18)	(0.92, 3.21)	(0.61, 1.74)	(0.79, 1.66)	(0.63, 1.20)	(0.59, 2.18)	(0.44, 1.11)	(0.52, 1.64)	(0.66, 1.48)			
2.33 /	左乙拉西	1.14	0.88	0.78	1.50	0.90	1.00	0.76	1.00	0.61	0.81	1.00	0.81	0.86	
(1.97, 2.75)	坦	(0.62, 1.27)	(0.60, 1.02)	(0.81, 2.80)	(0.54, 1.52)	(0.69, 1.45)	(0.55, 1.05)	(0.52, 1.91)	(0.39, 0.97)	(0.46, 1.43)	(0.58, 1.29)				
2.00 /	加巴喷丁	1.14	0.88	1.70	1.02	1.13	0.86	1.13	0.69	0.91	0.97				
(1.56, 2.55)		(0.63, 1.23)	(0.89, 3.26)	(0.59, 1.78)	(0.75, 1.72)	(0.59, 1.25)	(0.42, 1.14)	(0.50, 1.67)	(0.62, 1.52)						
1.78 /	拉考沙胺	1.92	1.16	1.28	0.98	1.28	0.78	1.28	1.04	1.10					
(1.60, 1.98)		(1.05, 3.53)	(0.70, 1.91)	(0.91, 1.80)	(0.73, 1.30)	(0.68, 2.40)	(0.51, 1.21)	(0.60, 1.80)	(0.76, 1.61)						
3.57 /	噻加宾	1.92	0.60	0.67	0.51	0.66	0.41	0.54	0.57						
(2.11, 6.04)		(0.28, 1.27)	(0.35, 1.28)	(0.27, 0.95)	(0.29, 1.55)	(0.20, 0.83)	(0.25, 1.18)	(0.29, 1.13)							
2.08 /	氨基烯酸	1.11	0.84	1.10	0.68	0.90	0.95								
(1.46, 2.98)		(0.63, 1.94)	(0.50, 1.43)	(0.51, 2.39)	(0.36, 1.26)	(0.44, 1.82)	(0.53, 1.71)								
2.36 /	唑尼沙胺	0.76	1.00	0.61	0.81	0.86									
(1.87, 2.97)		(0.52, 1.11)	(0.50, 1.96)	(0.37, 1.01)	(0.44, 1.48)	(0.55, 1.35)									
1.70 /	布瓦西坦	1.31	0.80	1.06	1.13										
(1.41, 2.05)		(0.68, 2.52)	(0.50, 1.28)	(0.60, 1.89)	(0.75, 1.71)										
2.27 /	卢非酰胺	0.61	0.81	0.86											
(1.49, 3.48)		(0.29, 1.27)	(0.36, 1.82)	(0.43, 1.74)											

续表3

安眠剂	2.10	2.61	1.75	2.00	2.28	2.02	1.78	3.43	2.06	2.28	1.74	1.39	1.85	1.97
	(1.61, 2.74)	(2.11, 3.23)	(1.43, 2.14)	(1.60, 2.50)	(1.84, 2.83)	(1.51, 2.70)	(1.51, 2.10)	(1.91, 6.14)	(1.28, 3.30)	(1.70, 3.08)	(1.37, 2.21)	(0.93, 2.09)	(1.09, 3.12)	(1.40, 2.76)
1.39	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	吡仑帕奈	1.33	1.41
(1.07, 1.81)													(0.68, 2.57)	(0.83, 2.39)
1.85	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	拉莫三嗪	1.07
(1.38, 2.47)														(0.57, 1.99)
1.98	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	苯巴那酯
(1.58, 2.48)														

注：抗癫痫药物之间的比较结果应从右至左阅读，结果均为右下角定义的治疗方案与左上角定义的治疗方案的比较；表格以抗癫痫药物为分界线分为左下和右上两部分，右上部分为网状比较结果，左下部分为直接比较结果；结果显示，当RR<1时，倾向于在左侧定义治疗方案；当RR>1时，倾向于在右侧定义治疗方案；“/”表示结果不可用。

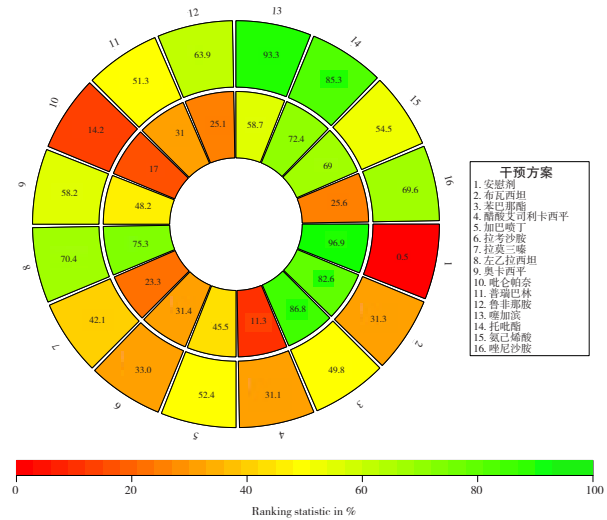


图3 结局指标的SUCRA排序结果

Figure 3. SUCRA ranking results of outcome indicators

注：外圆图为50%应答率指标，内圆图为头痛指标。

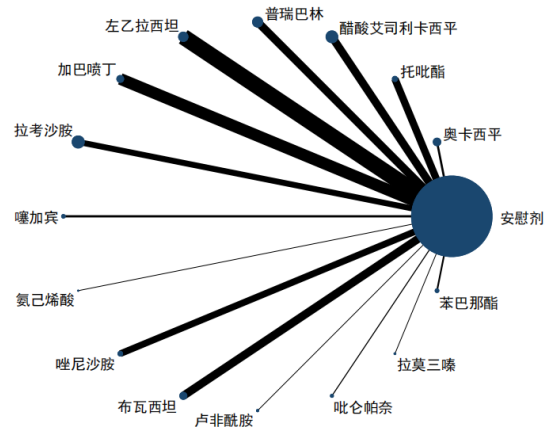


图4 头晕的网状关系图

Figure 4. Network relationship diagram of dizziness

注：节点代表干预措施，两点间连线代表两种干预措施间存在直接比较；节点大小代表研究数目，节点越大，代表研究数目越多，线条粗细代表配对间研究数目，线条越粗，代表研究数目越多。

量在控制难治性局灶性癫痫发作方面效果显著，但同时带来了更多的不良事件和停药风险；300 mg/d 剂量在疗效和不良事件之间呈现一种相对平衡的状态，在取得一定疗效的同时，不良事件发生率和停药率虽高于低剂量组但仍处于可接受范围；100 mg/d 剂量疗效相对较弱，但不良事件发生率和停药率较低，安全性较好^[46]，因此在治疗难治性局灶性癫痫时应根据患者癫痫的严重程度等个体性差异制定不同的药物使用方案。

托吡酯用于难治性局灶性癫痫治疗时，可以减轻癫痫发作的强度和频率，促进整体稳定，使

表4 头晕的网状与传统Meta分析结果[RR (95%CI)]

Table 4. Results of a network and traditional Meta-analysis of dizziness [RR (95%CI)]

安眠剂	2.38	1.65	4.13	3.00	1.55	2.49	2.98	2.03	1.70	3.36	1.34	3.43	3.83	3.59	1.22
	(1.72, 3.29)	(1.28, 2.13)	(3.08, 5.54)	(2.19, 4.10)	(1.04, 2.31)	(1.73, 3.60)	(2.22, 3.98)	(1.34, 3.08)	(0.62, 4.64)	(1.73, 6.52)	(0.89, 2.04)	(1.58, 7.42)	(2.17, 6.74)	(1.28, 10.07)	(0.75, 1.98)
2.46 奥卡西平	0.69	1.74	1.26	0.65	1.05	1.25	0.86	0.71	1.41	0.57	1.44	1.61	1.51	0.51	
(2.00, 3.02)	(0.46, 1.05)	(1.12, 2.70)	(0.80, 1.98)	(0.39, 1.09)	(0.64, 1.71)	(0.81, 1.94)	(0.50, 1.45)	(0.25, 2.05)	(0.67, 2.96)	(0.33, 0.96)	(0.62, 3.34)	(0.84, 3.09)	(0.51, 4.45)	(0.29, 0.92)	
1.63 / 托吡酯	2.51	1.82	0.94	1.51	1.81	1.23	1.03	2.04	0.82	2.08	2.32	2.18	0.74		
(1.42, 1.88)	(1.70, 3.70)	(1.21, 2.72)	(0.59, 1.51)	(0.97, 2.37)	(1.22, 2.67)	(0.76, 2.01)	(0.36, 2.90)	(1.00, 4.15)	(0.50, 1.33)	(0.92, 4.69)	(1.25, 4.32)	(0.75, 6.30)	(0.43, 1.28)		
4.49 / 醋酸艾司	0.72	0.38	0.60	0.72	0.49	0.41	0.81	0.33	0.83	0.93	0.87	0.30			
(3.64, 5.54)	(0.47, 1.11)	(0.23, 0.61)	(0.38, 0.96)	(0.48, 1.09)	(0.30, 0.82)	(0.14, 1.17)	(0.39, 1.68)	(0.20, 0.54)	(0.36, 1.89)	(0.49, 1.75)	(0.30, 2.54)	(0.17, 0.52)			
3.13 / 普瑞巴林	0.52	0.83	0.99	0.68	0.57	1.12	0.45	1.14	1.28	1.20	0.41				
(2.44, 4.00)	(0.31, 0.86)	(0.51, 1.35)	(0.65, 1.52)	(0.40, 1.14)	(0.20, 1.62)	(0.54, 2.34)	(0.27, 0.76)	(0.50, 2.63)	(0.67, 2.44)	(0.41, 3.52)	(0.23, 0.72)				
1.57 / 左乙拉西坦	1.61	1.92	1.31	1.09	2.16	0.87	2.21	2.47	2.31	0.79					
(1.13, 2.19)	(0.94, 2.75)	(1.17, 3.14)	(0.74, 2.33)	(0.37, 3.22)	(1.00, 4.69)	(0.49, 1.54)	(0.93, 5.26)	(1.24, 4.92)	(0.77, 6.98)	(0.42, 1.47)					
2.52 / 加巴喷丁	1.19	0.82	0.68	1.35	0.54	1.38	1.54	1.44	0.49						
(1.86, 3.42)	(0.75, 1.91)	(0.47, 1.42)	(0.23, 1.99)	(0.63, 2.88)	(0.31, 0.94)	(0.58, 3.23)	(0.78, 3.02)	(0.48, 4.30)	(0.27, 0.90)						
3.09 / 拉考沙胺	0.68	0.57	1.13	0.45	1.15	1.29	1.21	0.41							
(2.51, 3.79)	(0.41, 1.14)	(0.20, 1.62)	(0.55, 2.33)	(0.27, 0.75)	(0.50, 2.63)	(0.68, 2.43)	(0.41, 3.52)	(0.23, 0.72)							
2.04 / 噻加宾	0.83	1.65	0.66	1.69	1.88	1.77	0.60								
(1.50, 2.78)	(0.28, 2.48)	(0.75, 3.61)	(0.37, 1.19)	(0.70, 4.05)	(0.93, 3.80)	(0.58, 5.37)	(0.32, 1.13)								
1.70 / 氨基烯酸	1.98	0.79	2.02	2.26	2.11	0.72									
(0.73, 3.93)	(0.59, 6.60)	(0.27, 2.35)	(0.57, 7.17)	(0.71, 7.15)	(0.50, 8.93)	(0.24, 2.19)									
3.46 / 唑尼沙胺	0.40	1.02	1.14	1.07	0.36										
(1.90, 6.29)	(0.18, 0.88)	(0.37, 2.83)	(0.48, 2.73)	(0.31, 3.65)	(0.16, 0.83)										
1.36 / 布瓦西坦	2.55	2.85	2.67	0.91											
(0.96, 1.95)	(1.06, 6.13)	(1.41, 5.75)	(0.88, 8.12)	(0.48, 1.72)											
3.43 / 卢非酰胺	1.12	1.05	0.36												
(2.00, 5.88)	(0.43, 2.91)	(0.29, 3.80)	(0.14, 0.89)												

续表4

安眠剂	2.38	1.65	4.13	3.00	1.55	2.49	2.98	2.03	1.70	3.36	1.34	3.43	3.83	3.59	1.22
	(1.72, 3.29)	(1.28, 2.13)	(3.08, 5.54)	(2.19, 4.10)	(1.04, 2.31)	(1.73, 3.60)	(2.22, 3.98)	(1.34, 3.08)	(0.62, 4.64)	(1.73, 6.52)	(0.89, 2.04)	(1.58, 7.42)	(2.17, 6.74)	(1.28, 10.07)	(0.75, 1.98)
3.83	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	吡仑帕奈	0.94	0.32
(2.54, 5.77)													(0.29, 3.04)	(0.15, 0.67)	
3.59	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	拉莫三嗪	0.34	
(1.50, 8.58)													(0.11, 1.06)		
1.23	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	苯巴那酯	/	
(0.85, 1.76)													(0.11, 1.06)		

注：抗癫痫药物之间的比较结果应从右至左阅读，结果均为右下角定义的治疗方案与左上角定义的治疗方案的比较；表格以抗癫痫药物为分界线分为左下和右上两部分，右上部分为网状比较结果，左下部分为直接比较结果；结果显示，当RR<1时，倾向于在左侧定义治疗干预；当RR>1时，倾向于在右侧定义治疗干预；“/”表示结果不可用。

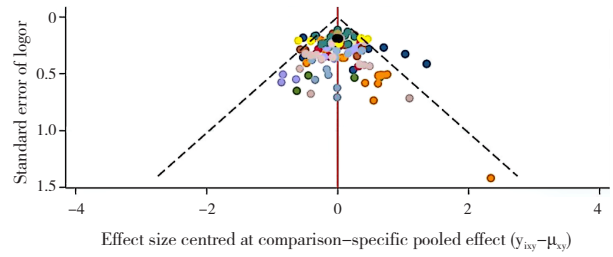


图5 50%应答率的网状漏斗图

Figure 5. Network funnel plot of 50% response rate

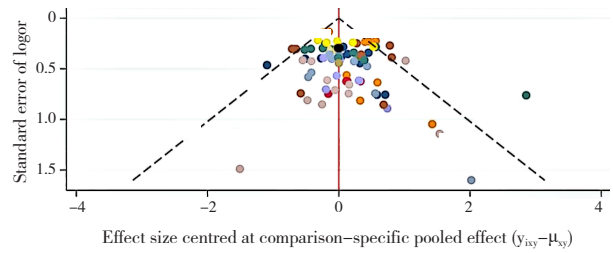


图6 头晕的网状漏斗图

Figure 6. Network funnel plot of dizziness

其成为控制病情恶化的有效选择^[78]，但托吡酯用于治疗难治性局灶性癫痫方面的疗效也与剂量有关，剂量越高，其疗效越好。然而，不良事件发生率随剂量增加也有一定变化趋势，在最常见的中枢神经系统相关不良事件中，200 mg/d 剂量组头晕发生率为 36%，400 mg/d 剂量组为 33%，600 mg/d 剂量组为 35%^[66]，三种剂量用法对头晕的发生率并未产生较大差异。同时，左乙拉西坦也是常用的一线 ASM，其可作为男性全身性癫痫患者的初始治疗选择，在育龄女性患者中，左乙拉西坦具有更好的安全性，可作为丙戊酸盐的替代品^[79]。并且高剂量静脉注射左乙拉西坦在治疗儿童难治性癫痫急性发作加重时，疗效显著，多数患儿发作频率明显降低甚至达到无发作状态^[80]。同时，在短期内药物耐受性良好，高剂量未明显增加不良事件发生率。然而，长期使用高剂量药物的安全性尚未明确，需要进一步研究来全面评估其风险与获益，为临床治疗提供更可靠的依据^[81]。本研究中，托吡酯和左乙拉西坦在 50% 应答率的结局中获得较高排名，同时，这两种药物在头晕等方面的发生率较低，这表明其可能是用于治疗难治性局灶性癫痫的首选药物。

加巴喷丁和普瑞巴林在结构上与 GABA 相似。加巴喷丁能够穿透血脑屏障，但其作用机制不依赖于 GABA。加巴喷丁分布量大，缺乏刺激或抑

制肝酶的能力, 蛋白质结合和代谢活性通常可忽略不计^[82]。加巴喷丁作为难治性局灶性癫痫患者辅助治疗的有效性已得到证实, 且普遍耐受性良好。同时, 普瑞巴林是第二代 ASM, 由于其抗焦虑和镇痛特性, 2004 年被批准作为局灶性癫痫的辅助治疗药物^[83], 有研究表明其在降低成人难治性局灶性癫痫患者癫痫发作频率方面有显著效果^[84]。本研究中普瑞巴林在 50% 应答率上表现出中等效果, 然而, 由于加巴喷丁和普瑞巴林在头晕等不良事件方面的发生率较高, 是导致患者退出研究的常见原因^[47, 82]。

与以往的 ASM 研究相比, 本研究观察到新开发的抗癫痫药, 包括布瓦西坦、左乙拉西坦、奥卡西平、氨己烯酸和托吡酯, 在治疗难治性局灶性癫痫方面与丙戊酸盐具有相同疗效^[85], 但在使用时, 应该兼顾疗效和安全性来调整治疗方案。

本研究存在一定局限性。首先, 本研究缺乏足够的证据, 未对参与者的种族和合并症进行亚组分析, 这可能会对总体结论产生影响。其次, 给药途径可能会影响与每种药物和治疗时间相关的潜在副作用, 导致纳入的研究之间存在较大差异。最后, 由于缺乏其他安全性数据, 一些不良事件结局并未纳入研究进行比较。

综上所述, 本研究结果显示噻加宾、托吡酯、左乙拉西坦和唑尼沙胺四种药物治疗难治性局灶性癫痫的疗效较好, 且不良事件发生风险较低, 因此, 推荐以上四种药物用于难治性局灶性癫痫的治疗。

参考文献

- 1 Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, et al. Epilepsy[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18024. DOI: [10.1038/nrdp.2018.24](https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.24).
- 2 Quintas R, Alvarez AS, Koutsogeorgou E, et al. The relationship between health-related quality-of-life and disability in patients with controlled epilepsy: a cross-sectional observational study[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2012, 91(13 Suppl 1): S31-S38. DOI: [10.1097/PHM.0b013e31823d4db9](https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31823d4db9).
- 3 Sumbul O, Aygun H. Chronic effects of different quercetin doses in penicillin-induced focal seizure model[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 753: 135848. DOI: [10.1016/j.neulet.2021.135848](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135848).
- 4 Perucca E, Perucca P, White HS, et al. Drug resistance in epilepsy[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(8): 723-734. DOI: [10.1016/s1474-4422\(23\)00151-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(23)00151-5).
- 5 Ryvlin P, Rheims S, Lhatoo SD. Risks and predictive biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy patient[J]. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32(2): 205-212. DOI: [10.1097/wco.0000000000000668](https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000668).
- 6 Brodie MJ, Rosenfeld WE, Vazquez B, et al. Rufinamide for the adjunctive treatment of partial seizures in adults and adolescents: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(8): 1899-1909. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2009.02160.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02160.x).
- 7 Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(5): 314-319. DOI: [10.1056/nejm200002033420503](https://doi.org/10.1056/nejm200002033420503).
- 8 Zhao T, Feng X, Liu J, et al. Evaluate the efficacy and safety of anti-epileptic medications for partial seizures of epilepsy: a network Meta-analysis[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9): 2850-2864. DOI: [10.1002/jcb.25936](https://doi.org/10.1002/jcb.25936).
- 9 Bodalia PN, Grosso AM, Sofat R, et al. Comparative efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs for refractory focal epilepsy: systematic review and network Meta-analysis reveals the need for long term comparator trials[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(5): 649-667. DOI: [10.1111/bcp.12083](https://doi.org/10.1111/bcp.12083).
- 10 Bresnahan R, Hill RA, Wang J. Perampanel add-on for drug-resistant focal epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 4(4): Cd010961. DOI: [10.1002/14651858.CD010961.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010961.pub2).
- 11 Wang H, Wang H, Liu Y, et al. Efficacy and safety of five broad-spectrum antiseizure medications for adjunctive treatment of refractory epilepsy: a systematic review and network Meta-analysis[J]. *CNS Drugs*, 2023, 37(10): 883-913. DOI: [10.1007/s40263-023-01029-0](https://doi.org/10.1007/s40263-023-01029-0).
- 12 Krauss GL, Klein P, Brandt C, et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (yk3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(1): 38-48. DOI: [10.1016/s1474-4422\(19\)30399-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30399-0).
- 13 Srinivasa R, Sinha S, Parthasarthy S, et al. Adjunctive brivaracetam in indian patients with uncontrolled focal epilepsy: results from a pooled analysis of two double-blind, randomized, placebo-controlled trials[J]. *Neurol India*, 2020,

- 68(6): 1400–1408. DOI: [10.4103/0028-3886.304103](https://doi.org/10.4103/0028-3886.304103).
- 14 Shorvon SD. Epidemiology, classification, natural history, and genetics of epilepsy[J]. *Lancet*, 1990, 336(8707): 93–96. DOI: [10.1016/0140-6736\(90\)91603-8](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91603-8).
- 15 Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. Rob 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2019, 366: l4898. DOI: [10.1136/bmj.l4898](https://doi.org/10.1136/bmj.l4898).
- 16 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, 2nd edition[M]. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019.
- 17 Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: Meta-epidemiological study[J]. *BMJ*, 2011, 343: d4909. DOI: [10.1136/bmj.d4909](https://doi.org/10.1136/bmj.d4909).
- 18 Rucker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network Meta-analysis works without resampling methods[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2015, 15: 58. DOI: [10.1186/s12874-015-0060-8](https://doi.org/10.1186/s12874-015-0060-8).
- 19 Hong Z, Inoue Y, Liao W, et al. Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Epilepsy Res*, 2016, 127: 267–275. DOI: [10.1016/j.eplepsyres.2016.08.032](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.08.032).
- 20 Sperling MR, Abou-Khalil B, Harvey J, et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(2): 244–253. DOI: [10.1111/epi.12894](https://doi.org/10.1111/epi.12894).
- 21 Inoue Y, Yagi K, Ikeda A, et al. Efficacy and tolerability of levetiracetam as adjunctive therapy in Japanese patients with uncontrolled partial-onset seizures[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2015, 69(10): 640–648. DOI: [10.1111/pcn.12300](https://doi.org/10.1111/pcn.12300).
- 22 Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, et al. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 47–56. DOI: [10.1111/epi.12432](https://doi.org/10.1111/epi.12432).
- 23 Hogan RE, Blatt I, Lawson B, et al. Efficacy of once-daily extended-release topiramate (USL255): a subgroup analysis based on the level of treatment resistance[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 41: 136–139. DOI: [10.1016/j.yebeh.2014.09.061](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.09.061).
- 24 French JA, Baroldi P, Brittain ST, et al. Efficacy and safety of extended-release oxcarbazepine (oxstellar xr™) as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures: a randomized controlled trial[J]. *Acta Neurol Scand*, 2014, 129(3): 143–153. DOI: [10.1111/ane.12207](https://doi.org/10.1111/ane.12207).
- 25 French J, Brandt C, Friedman D, et al. Adjunctive use of controlled-release pregabalin in adults with treatment-resistant partial seizures: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(8): 1220–1228. DOI: [10.1111/epi.12690](https://doi.org/10.1111/epi.12690).
- 26 Chung SS, Fakhoury TA, Hogan RE, et al. Once-daily USL255 as adjunctive treatment of partial-onset seizures: randomized phase III study[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 1077–1087. DOI: [10.1111/epi.12660](https://doi.org/10.1111/epi.12660).
- 27 Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, et al. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 57–66. DOI: [10.1111/epi.12433](https://doi.org/10.1111/epi.12433).
- 28 Van Paesschen W, Hirsch E, Johnson M, et al. Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a phase IIIb, randomized, controlled trial[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 89–97. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2012.03598.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03598.x).
- 29 French JA, Krauss GL, Biton V, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304[J]. *Neurology*, 2012, 79(6): 589–596. DOI: [10.1212/WNL.0b013e3182635735](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182635735).
- 30 Biton V, Krauss G, Vasquez-Santana B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of rufinamide as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(2): 234–242. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2010.02729.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02729.x).
- 31 Chung S, Sperling MR, Biton V, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 958–967. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2009.02496.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02496.x).
- 32 Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, et al. Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials[J]. *CNS Drugs*, 2010, 24(12): 1041–1054. DOI: [10.2165/11586830-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11586830-000000000-00000).
- 33 Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2010, 89(2–

- 3): 278–285. DOI: [10.1016/j.eplepsyres.2010.01.014](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.01.014).
- 34 Xiao Z, Li JM, Wang XF, et al. Efficacy and safety of levetiracetam (3,000 mg/day) as an adjunctive therapy in Chinese patients with refractory partial seizures[J]. *Eur Neurol*, 2009, 61(4): 233–239. DOI: [10.1159/000197109](https://doi.org/10.1159/000197109).
- 35 Wu XY, Hong Z, Wu X, et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 398–405. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2008.01729.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01729.x).
- 36 Peltola J, Coetzee C, Jiménez F, et al. Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 406–414. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2008.01817.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01817.x).
- 37 Lee BI, Yi S, Hong SB, et al. Pregabalin add-on therapy using a flexible, optimized dose schedule in refractory partial epilepsies: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 464–474. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2008.01954.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01954.x).
- 38 Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 443–453. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2008.01951.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01951.x).
- 39 Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L, et al. Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures[J]. *Acta Neurol Scand*, 2009, 120(5): 281–287. DOI: [10.1111/j.1600-0404.2009.01218.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01218.x).
- 40 Elger C, Halász P, Maia J, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 454–463. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2008.01946.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01946.x).
- 41 Zhou B, Zhang Q, Tian L, et al. Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures[J]. *Epilepsy Behav*, 2008, 12(2): 305–310. DOI: [10.1016/j.yebeh.2007.10.003](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.10.003).
- 42 Naritoku DK, Warnock CR, Messenheimer JA, et al. Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy for partial seizures[J]. *Neurology*, 2007, 69(16): 1610–1618. DOI: [10.1212/01.wnl.0000277698.33743.8b](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000277698.33743.8b).
- 43 Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures[J]. *Epilepsia*, 2007, 48(7): 1308–1317. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2007.01188.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01188.x).
- 44 Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K, et al. Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2006, 60(4): 507–515. DOI: [10.1111/j.1440-1819.2006.01553.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2006.01553.x).
- 45 Tsai JJ, Yen DJ, Hsieh MS, et al. Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2 000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(1): 72–81. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2006.00372.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00372.x).
- 46 Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, et al. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(1): 31–41. DOI: [10.1111/j.0013-9580.2005.14704.x](https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.14704.x).
- 47 Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, et al. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy[J]. *Neurology*, 2005, 64(3): 475–480. DOI: [10.1212/01.Wnl.0000150932.48688.Be](https://doi.org/10.1212/01.Wnl.0000150932.48688.Be).
- 48 Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, et al. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(6): 610–617. DOI: [10.1111/j.0013-9580.2004.11403.x](https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.11403.x).
- 49 Brodie MJ. Zonisamide clinical trials: European experience[J]. *Seizure*, 2004, 13 Suppl 1: S66–S72. DOI: [10.1016/j.seizure.2004.04.010](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2004.04.010).
- 50 Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(1): 20–27. DOI: [10.1111/j.0013-9580.2004.31203.x](https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.31203.x).
- 51 French JA, Kugler AR, Robbins JL, et al. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures[J]. *Neurology*, 2003, 60(10): 1631–1637. DOI: [10.1212/01.wnl.0000068024.20285.65](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000068024.20285.65).
- 52 Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C. Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures[J]. *Acta Neurol Scand*, 2002, 106(4): 183–189. DOI: [10.1034/j.1600-0404.2002.02071.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.02071.x).

- 53 Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European levetiracetam study group[J]. *Epilepsia*, 2000, 41(9): 1179–1186. DOI: [10.1111/j.1528-1157.2000.tb00323.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00323.x).
- 54 Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial[J]. *Neurology*, 2000, 55(2): 236–242. DOI: [10.1212/wnl.55.2.236](https://doi.org/10.1212/wnl.55.2.236).
- 55 Bruni J, Guberman A, Vachon L, et al. Vigabatrin as add-on therapy for adult complex partial seizures: a double-blind, placebo-controlled multicentre study. The canadian vigabatrin study group[J]. *Seizure*, 2000, 9(3): 224–232. DOI: [10.1053/seiz.2000.0381](https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0381).
- 56 Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3 000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European levetiracetam study group[J]. *Epilepsia*, 2000, 41(10): 1276–1283. DOI: [10.1111/j.1528-1157.2000.tb04605.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb04605.x).
- 57 Yen DJ, Yu HY, Guo YC, et al. A double-blind, placebo-controlled study of topiramate in adult patients with refractory partial epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2000, 41(9): 1162–1166. DOI: [10.1111/j.1528-1157.2000.tb00321.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00321.x).
- 58 Barcs G, Walker EB, Elger CE, et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2000, 41(12): 1597–1607. DOI: [10.1111/j.1499-1654.2000.001597.x](https://doi.org/10.1111/j.1499-1654.2000.001597.x).
- 59 Uthman BM, Rowan AJ, Ahmann PA, et al. Tiagabine for complex partial seizures: a randomized, add-on, dose-response trial[J]. *Arch Neurol*, 1998, 55(1): 56–62. DOI: [10.1001/archneur.55.1.56](https://doi.org/10.1001/archneur.55.1.56).
- 60 Kälviäinen R, Brodie MJ, Duncan J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine given three-times daily as add-on therapy for refractory partial seizures. Northern european tiagabine study group[J]. *Epilepsy Res*, 1998, 30(1): 31–40. DOI: [10.1016/s0920-1211\(97\)00082-x](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(97)00082-x).
- 61 Fought E. Efficacy of topiramate as adjunctive therapy in refractory partial seizures: united states trial experience[J]. *Epilepsia*, 1997, 38 Suppl 1: S24–S27. DOI: [10.1111/j.1528-1157.1997.tb04513.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb04513.x).
- 62 Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy[J]. *Epilepsia*, 1996, 37(8): 763–768. DOI: [10.1111/j.1528-1157.1996.tb00649.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00649.x).
- 63 Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 1996, 25(3): 217–224. DOI: [10.1016/s0920-1211\(96\)00029-0](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(96)00029-0).
- 64 Privitera M, Fincham R, Penry J, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group[J]. *Neurology*, 1996, 46(6): 1678–1683. DOI: [10.1212/wnl.46.6.1678](https://doi.org/10.1212/wnl.46.6.1678).
- 65 French JA, Mosier M, Walker S, et al. A double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin three g/day in patients with uncontrolled complex partial seizures. Vigabatrin protocol 024 investigative cohort[J]. *Neurology*, 1996, 46(1): 54–61. DOI: [10.1212/wnl.46.1.54](https://doi.org/10.1212/wnl.46.1.54).
- 66 Fought E, Wilder BJ, Ramsay RE, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group[J]. *Neurology*, 1996, 46(6): 1684–1690. DOI: [10.1212/wnl.46.6.1684](https://doi.org/10.1212/wnl.46.6.1684).
- 67 Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures[J]. *Epilepsia*, 1996, 37(6): 539–543. DOI: [10.1111/j.1528-1157.1996.tb00606.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00606.x).
- 68 Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, et al. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. The international gabapentin study group[J]. *Epilepsia*, 1994, 35(4): 795–801. DOI: [10.1111/j.1528-1157.1994.tb02513.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02513.x).
- 69 The US Gabapentin Study Group No. 5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study[J]. *Neurology*, 1993, 43(11): 2292–2298. DOI: [10.1212/wnl.43.11.2292](https://doi.org/10.1212/wnl.43.11.2292).
- 70 Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial[J]. *Epilepsy Res*, 1993, 15(1): 67–73. DOI: [10.1016/0920-1211\(93\)90011-u](https://doi.org/10.1016/0920-1211(93)90011-u).
- 71 Sivenius J, Kälviäinen R, Ylinen A, et al. Double-blind

- study of Gabapentin in the treatment of partial seizures[J]. *Epilepsia*, 1991, 32(4): 539–542. DOI: [10.1111/j.1528-1157.1991.tb04689.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1991.tb04689.x).
- 72 Gabapentin in partial epilepsy. UK Gabapentin Study Group[J]. *Lancet*, 1990, 335(8698): 1114–1117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1971862/>.
- 73 Bresnahan R, Martin-McGill KJ, Hutton JL, et al. Tiagabine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 10(10): CD001908. DOI: [10.1002/14651858.CD001908.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001908.pub4).
- 74 Bershteyn M, Bröer S, Parekh M, et al. Human pallial MGE-type GABAergic interneuron cell therapy for chronic focal epilepsy[J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(10): 1331–1350, e11. DOI: [10.1016/j.stem.2023.08.013](https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.08.013).
- 75 Loiseau P. Review of controlled trials of gabitril (tiagabine): a clinician's viewpoint[J]. *Epilepsia*, 1999, 40 Suppl 9: S14–S19. DOI: [10.1111/j.1528-1157.1999.tb02089.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb02089.x).
- 76 Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, et al. Cognitive and quality of life effects of differing dosages of tiagabine in epilepsy[J]. *Neurology*, 1997, 48(4): 1025–1031. DOI: [10.1212/wnl.48.4.1025](https://doi.org/10.1212/wnl.48.4.1025).
- 77 Romigi A, Femia EA, Fattore C, et al. Zonisamide in the management of epilepsy in the elderly[J]. *Clin Interv Aging*, 2015, 10: 931–937. DOI: [10.2147/cia.S50819](https://doi.org/10.2147/cia.S50819).
- 78 Viteva E, Zahariev Z. Topiramate effectiveness as add-on therapy in bulgarian patients with drug-resistant epilepsy[J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2020, 62(4): 712–722. DOI: [10.3897/folmed.62.e50175](https://doi.org/10.3897/folmed.62.e50175).
- 79 Marson A, Burnside G, Appleton R, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10282): 1375–1386. DOI: [10.1016/s0140-6736\(21\)00246-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00246-4).
- 80 Price L, Garrity L, Stiehl S. Evaluation of the safety and tolerability of intravenous undiluted levetiracetam at a pediatric institution[J]. *Pharmacotherapy*, 2024, 44(2): 141–148. DOI: [10.1002/phar.2898](https://doi.org/10.1002/phar.2898).
- 81 Depositario-Cabacar DT, Peters JM, Pong AW, et al. High-dose intravenous levetiracetam for acute seizure exacerbation in children with intractable epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1319–1322. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2010.02519.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02519.x).
- 82 Panebianco M, Al-Bachari S, Hutton JL, et al. Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 1(1): CD001415. DOI: [10.1002/14651858.CD001415.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001415.pub4).
- 83 Morano A, Palleria C, Citraro R, et al. Immediate and controlled-release pregabalin for the treatment of epilepsy[J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(12): 1167–1177. DOI: [10.1080/14737175.2019.1681265](https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1681265).
- 84 Panebianco M, Bresnahan R, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant focal epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 3(3): CD005612. DOI: [10.1002/14651858.CD005612.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005612.pub5).
- 85 Hu Q, Zhang F, Teng W, et al. Efficacy and safety of antiepileptic drugs for refractory partial-onset epilepsy: a network Meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2018, 265(1): 1–11. DOI: [10.1007/s00415-017-8621-x](https://doi.org/10.1007/s00415-017-8621-x).

收稿日期: 2024 年 09 月 28 日 修回日期: 2024 年 10 月 28 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 张超, 牛玉明, 鄢金柱, 等. 抗癫痫发作药物治疗难治性局灶性癫痫的网状Meta分析[J]. 医学新知, 2024, 34(11): 1243–1265. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202411226](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202411226).
Zhang C, Niu YM, Yan JZ, et al. Effectiveness and safety of anti-seizure medications for refractory partial-onset seizures based on network Meta-analysis[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(11): 1243–1265. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202411226](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202411226).