

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.20.028

艾地苯醌联合丙戊酸钠治疗癫痫疗效及安全性 Meta 分析

陈路佳, 刘清芳, 孙超, 范开华, 崔健毓[△]

(成都京东方医院药剂科, 四川 成都 610219)

摘要:目的 评价艾地苯醌联合丙戊酸钠治疗癫痫的疗效及安全性。方法 计算机检索 Cochrane、PubMed、Embase、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方数据库、维普(VIP)数据库、中国生物医学文献数据库(CBMdisc), 检索时限除 Cochrane 为自建库起至 2021 年第 4 期外, 其余均为自建库起至 2022 年 2 月。收集艾地苯醌联合丙戊酸钠治疗癫痫的随机对照试验(RCT), 参考 Cochrane 手册方法学质量评价标准评估纳入文献质量, 采用 RevMan 5.41 统计学软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 12 篇文献, 涉及 924 例患者。认知功能, 联合治疗组的简易智能精神状态检查量表评分[MD = 2.30, 95%CI(1.89, 2.70), $P < 0.01$]、蒙特利尔认知估量表评分[MD = 5.39, 95%CI(4.34, 6.43), $P < 0.01$]、威斯康星卡片分类测验的持续错误数[MD = -8.90, 95%CI(-11.87, -5.94), $P < 0.01$]和随机错误数[MD = -5.93, 95%CI(-6.66, -5.20), $P < 0.01$]均显著优于丙戊酸钠组; 联合治疗组癫痫患者生活质量量表-31 评分[MD = 5.69, 95%CI(2.25, 9.13), $P < 0.01$]显著优于丙戊酸钠组。血清学指标, 联合治疗组的胰岛素样生长因子 1 [MD = 28.65, 95%CI(26.55, 30.76), $P < 0.01$]、脑源性神经营养因子[MD = 2.03, 95%CI(1.48, 2.58), $P < 0.01$]水平均显著优于丙戊酸钠组。联合治疗组治疗有效率显著高于丙戊酸钠组[RR = 1.26, 95%CI(1.15, 1.38), $P < 0.01$]。联合治疗组和丙戊酸钠组的不良反应发生率相当[OR = 1.02, 95%CI(0.59, 1.78), $P = 0.94$]。结论 艾地苯醌联合丙戊酸钠治疗癫痫, 可改善患者的认知功能, 提高其生活质量, 具有一定的安全性。

关键词:艾地苯醌; 丙戊酸钠; 癫痫; 认知功能; 生活质量; Meta 分析

中图分类号: R969.3; R971^{+.6}

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)20-0104-07

Efficacy and Safety of Idebenone Combined with Sodium Valproate in the Treatment of Epilepsy: A Meta - Analysis

CHEN Lujia, LIU Qingfang, SUN Chao, FAN Kaihua, CUI Jianyu

(Department of Pharmacy, Chengdu BOE Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610219)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of idebenone combined with sodium valproate in the treatment of epilepsy. **Methods** Cochrane, PubMed, Embase, Web of Science, CNKI, WanFang, VIP database and CBMdisc were searched from the inception to February 2022 (except that Cochrane Library was searched from the inception to Issue 4 of 2021) to collect the randomized controlled trials (RCTs) of idebenone combined with sodium valproate in the treatment of epilepsy. The quality of the

第一作者: 陈路佳, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学、药事管理, (电子信箱) chenlujia@boe.com.cn。

[△]通信作者: 崔健毓, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学、精准药学, (电子信箱) cuijianyu@boe.com.cn。

- 14(3):159-161.
- [5] 杜妙嫣, 韩阳. 人凝血酶原复合物联合生长抑素治疗肝硬化并发上消化道出血患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(9):1066-1069.
- [6] 刘芝德. 奥曲肽联合生长抑素治疗肝硬化上消化道出血的临床效果[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(1):105-107.
- [7] 陈小蕾, 张婷. 垂体后叶素与缩宫素用于腹腔镜下子宫肌瘤剔除术中止血效果比较[J]. 中国药业, 2020, 29(21):84-86.
- [8] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会急诊医学分会, 全军急救医学专业委员会, 等. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识(2020版)[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(1):15-24.
- [9] 刘畅, 刘亚军, 汪芳裕, 等. 急性非静脉曲张性上消化道出血中西医结合诊治共识(2019年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 38(11):1296-1302.
- [10] WU C, YANG S, LIANG C, et al. The role of antibiotics in upper gastrointestinal bleeding among cirrhotic patients without major complications after endoscopic hemostasis[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2020, 39(12):781-786.
- [11] 董浩, 田党锋. 奥曲肽与垂体后叶素治疗肝硬化并上消化道出血临床疗效比较的 Meta 分析[J]. 国际消化病杂志, 2018, 36(6):364-368.
- [12] 董肖肖, 马学学, 郭芳. 奥曲肽联合凝血酶治疗血吸虫性肝硬化上消化道出血的疗效观察[J]. 中华地方病学杂志, 2020, 39(6):425-429.
- [13] 范春梅. 奥曲肽联合奥美拉唑治疗肝硬化合并上消化道出血患者的临床疗效评价[J]. 临床消化病杂志, 2019, 31(6):46-49.
- [14] LU Z, SUN X, HAN J, et al. Characteristics of peptic ulcer bleeding in cirrhotic patients with esophageal and gastric varices[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1):1092-1097.
- [15] 刘君. 失代偿期肝硬化合并上消化道出血患者的肝功能和血管活性因子变化意义[J]. 中国处方药, 2020, 18(9):312-315.
- [16] HANAI T, SHIRAKI M, WATANABE S, et al. Prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis in Japan: A propensity score - matching analysis[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2019, 29(13):882-887.

(收稿日期: 2021-11-03; 修回日期: 2022-03-19)

included studies was evaluated by referring to the methodological quality evaluation standard of the Cochrane Handbook, and the Revman 5.41 statistical software was used for the Meta - analysis. **Results** A total of 12 studies were included, involving 924 patients. In terms of cognitive function, the scores of the Mini - Mental State Examination (MMSE) score [$MD = 2.30, 95\% CI (1.89, 2.70), P < 0.01$], the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score [$MD = 5.39, 95\% CI (4.34, 6.43), P < 0.01$], the number of continuous errors in the Wisconsin Card Sorting Test [$MD = -8.90, 95\% CI (-11.87, -5.94), P < 0.01$] and the number of random errors in the Wisconsin Card Sorting Test [$MD = -5.93, 95\% CI (-6.66, -5.20), P < 0.01$] in the combined group were significantly better than those in the sodium valproate group. The Quality of Life in Epilepsy - 31 Inventory (QOLIE - 31) score in the combined group was significantly better than that in the sodium valproate group [$MD = 5.69, 95\% CI (2.25, 9.13), P < 0.01$]. In terms of serological indexes, the levels of insulin - like growth factor 1 [$MD = 28.65, 95\% CI (26.55, 30.76), P < 0.01$] and brain - derived neurotrophic factor [$MD = 2.03, 95\% CI (1.48, 2.58), P < 0.01$] in the combined group were significantly higher than those in the sodium valproate group. The effective rate in the combined group was significantly higher than that in the sodium valproate group [$RR = 1.26, 95\% CI (1.15, 1.38), P < 0.01$]. The incidence of adverse drug reactions was similar between the combined group and the sodium valproate group [$OR = 1.02, 95\% CI (0.59, 1.78), P = 0.94$]. **Conclusion** Idebenone combined with sodium valproate in the treatment of epilepsy can improve the patients' cognitive function and quality of life, and has certain safety.

Key words: idebenone; sodium valproate; epilepsy; cognitive function; quality of life; Meta - analysis

近年来,癫痫对患者认知功能与生活质量的影响越发受到医学界的关注^[1]。癫痫所致认知功能受损程度和临床表现的个体差异大,丙戊酸钠为广谱抗癫痫药物,对肌阵挛性、局限性及混合性癫痫发作的症状控制均有一定疗效,但对患者的认知功能损害无改善作用^[2-3]。艾地苯醌为新型线粒体靶向治疗药,可透过血脑屏障,具有保护脑神经和激活脑代谢的双重作用,现广泛应用于治疗线粒体功能相关疾病^[4-6]。有研究显示,血清胰岛素样生长因子1(IGF - 1)、脑源性神经营养因子(BDNF)等因子表达不足与癫痫患者的认知障碍密切相关^[7]。本研究旨在评估艾地苯醌联合丙戊酸钠治疗癫痫的随机对照试验(RCT),分析其在改善癫痫患者认知功能和提高生活质量方面的疗效和安全性,以期为临床用药的选择提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 Cochrane、PubMed、Embase、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方数据库、维普(VIP)数据库、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)。中文检索主题为“艾地苯醌”“丙戊酸钠”“癫痫”“随机”“对照”“安慰剂”等;英文检索主题为“idebenone”“raxone”“sodium valproate”“epilepsy”“RCT”“randomized controlled trial”等。检索时间除 Cochrane 为自建库起至2021年第4期外,其余均为自建库起至2022年2月。研究类型为RCT,分配是否隐藏、盲法实施情况、语种均不限。

1.2 选择依据

病例纳入标准:符合国际抗癫痫联合会制订的原发性癫痫诊断标准^[1,8]或《临床诊疗指南·癫痫病分册》的癫痫诊断标准^[9];经规律性抗癫痫治疗后癫痫症状得

到控制;颅内无器质性病变。遵循医学伦理规范并经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意。

病例排除标准:伴抑郁或焦虑;既往颅内病变病史;对酒精、药物依赖性成瘾;妊娠期或哺乳期;对本研究拟用药物过敏。

干预措施:丙戊酸钠组口服丙戊酸钠,20~30 mg/kg,每天3次;联合治疗组在丙戊酸钠组的基础上,加服艾地苯醌,每次30 mg,每天3次。两组均持续治疗3个月。

1.3 文献筛选及质量评价

利用 Endnote 管理检索得到的文献,依据前述标准,由2名研究人员独立筛选文献,并对纳入文献交叉审核,如存在争议,应进行共同商议或参考第3名研究人员的意见。提取文献内容包括第一作者、发表时间、病例样本量、干预措施、疗程、结局指标等,如文献数据不全或存在错误,尽量联系原作者获取。根据 Cochrane 手册6.2^[10]方法学质量评价标准评估纳入文献质量,评价内容包括随机方法、隐藏分配方式、盲法、数据完整性、试验结果报道及其他可能存在的偏倚。对存在失访研究对象的试验,评估失访原因并明确是否开展意向性(ITT)分析。

1.4 数据处理

采用 RevMan 5.41 软件进行 Meta 分析。非连续型变量采用比值比(OR)或相对危险度(RR)统计分析效应量,连续型变量采用均数差(MD)统计分析效应量,以95%置信区间(CI)为可信区间。对纳入文献的异质性行 χ^2 检验。异质性(包括临床异质性或方法学异质性)具有统计学意义($P < 0.1, I^2 > 50\%$)时,采用亚组分析,排除异质性后,采用随机效应模型分析;异质性无统计学意义($P > 0.1, I^2 < 50\%$)时,采用固定效应模型分析。采用倒漏斗图检验发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果

共检索获得651篇文献。依照流程(见图1)筛选,最终纳入12篇文献^[11-22],共12个RCT,涉及924例患者,联合治疗组463例,丙戊酸钠组461例。

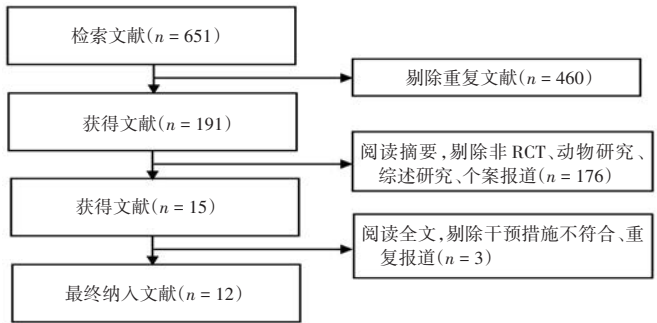


图1 文献筛选流程

Fig.1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入研究基本特征

纳入文献的基本信息见表1(结局指标,①为认知功能,②为生活质量,③为血清学指标,④为治疗有效率,⑤为ADR发生率)。纳入文献的方法学质量评价结果见表2,其中周丽等^[20]的研究中2例患者观察期内癫痫复发,1例未完成随访;郭章玉等^[22]的研究中12例患者观察期内癫痫复发,6例未完成随访。但两者均进行了意向性(ITT)分析。纳入文献偏倚风险评估图见图2。

表1 纳入文献的基本信息

Tab.1 Basic information of included studies

第一作者及 发表年份	例数(男/女)		干预措施		疗程 (月)	结局指标
	联合治疗组	丙戊酸钠组	联合治疗组	丙戊酸钠组		
柳明德 ^[11] 2021	20/30	23/27	艾地苯醌+丙戊酸钠	丙戊酸钠	3	①②④⑤
屈凯旋 ^[12] 2020	19/13	17/15	艾地苯醌+丙戊酸钠	丙戊酸钠	3	①②③⑤
王佳 ^[13] 2020	19/18	20/17	艾地苯醌+丙戊酸钠	丙戊酸钠	3	①②
王亮 ^[14] 2020	27/33	29/31	艾地苯醌+丙戊酸钠	丙戊酸钠	3	①②④⑤
曹建奎 ^[15] 2020	23/15	22/16	艾地苯醌+丙戊酸钠	丙戊酸钠	3	①③⑤
徐红 ^[16] 2020	25/17	24/18	艾地苯醌+丙戊酸钠	丙戊酸钠	3	①②
程倚萌 ^[17] 2019	20/19	21/18	艾地苯醌+丙戊酸钠	丙戊酸钠	3	①②③⑤
赵鑫 ^[18] 2019	19/15	18/16	艾地苯醌+丙戊酸钠	丙戊酸钠	3	①②③④⑤
麻春林 ^[19] 2019	23/16	27/15	艾地苯醌+丙戊酸钠	丙戊酸钠	3	②④
周丽 ^[20] 2017	14/11	12/8	艾地苯醌+丙戊酸钠	丙戊酸钠	3	①⑤
杨云生 ^[21] 2015	15/22	17/20	艾地苯醌+丙戊酸钠	丙戊酸钠	3	①③
郭章玉 ^[22] 2013	17/13	19/11	艾地苯醌+丙戊酸钠	丙戊酸钠	3	①②⑤

2.3 Meta分析结果

2.3.1 认知功能

简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分:有8篇文献^[11-15,18,21-22]报道。采用效应量为MD,异质性检验结果 $P > 0.1$, $I^2 = 30\%$,表明异质性较小,采用固定效应模型分析。结果显示,联合治疗组MMSE评分改善情

表2 纳入文献的方法学质量评价

Tab.2 Methodological quality assessment of included studies

第一作者及 发表年份	随机方法	隐藏分组	盲法(实施者、参与者)	盲法(测量者)	资料完整性	选择性报告结果
柳明德 ^[11] 2021	提及(未描述)	不清楚	未描述	不清楚	完整	无
屈凯旋 ^[12] 2020	正确(简单随机分组)	不清楚	未描述	不清楚	完整	无
王佳 ^[13] 2020	正确(随机数字表法)	不清楚	未描述	不清楚	完整	无
王亮 ^[14] 2020	提及(未描述)	不清楚	未描述	不清楚	完整	无
曹建奎 ^[15] 2020	正确(随机数字表法)	不清楚	未描述	不清楚	完整	无
徐红 ^[16] 2020	提及(未描述)	不清楚	未描述	不清楚	完整	无
程倚萌 ^[17] 2019	提及(未描述)	不清楚	未描述	不清楚	完整	无
赵鑫 ^[18] 2019	提及(未描述)	不清楚	未描述	不清楚	完整	无
麻春林 ^[19] 2019	正确(随机数字表法)	不清楚	未描述	不清楚	完整	无
周丽 ^[20] 2017	正确(随机数字表法)	不清楚	未描述	不清楚	完整(ITT分析)	无
杨云生 ^[21] 2015	正确(随机数字表法)	不清楚	未描述	不清楚	完整	无
郭章玉 ^[22] 2013	正确(随机数字表法)	不清楚	未描述	不清楚	完整(ITT分析)	无

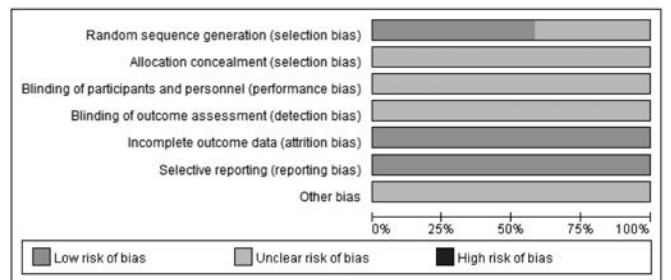


图2 纳入研究偏倚风险评估图

Fig.2 Bias risk assessment of included studies

况显著优于丙戊酸钠组 $[MD = 2.30, 95\%CI(1.89, 2.70), P < 0.01]$,详见图3。

蒙特利尔认知估量表(MoCA)评分:有3篇文献^[16-17,20]报道。采用效应量为MD,异质性检验结果 $P > 0.1$, $I^2 = 0$,表明异质性较小,采用固定效应模型分析。结果显示,联合治疗组MoCA评分改善情况显著优于丙戊酸钠组 $[MD = 5.39, 95\%CI(4.34, 6.43), P < 0.01]$,详见图4。

威斯康星卡片分类测验(WCST)评分:有5篇文献^[13-15,21-22]报道了持续错误数和随机错误数。采用效应量为MD,异质性检验中,W CST评分持续错误数, $P < 0.1$, $I^2 = 82\%$,表明异质性较大;随机错误数, $P > 0.1$, $I^2 = 41\%$,表明异质性较小,故分别采用随机效应模型和固定效应模型分析。结果显示,联合治疗组WCST评分持续错误数 $[MD = -8.90, 95\%CI(-11.87, -5.94), P < 0.01]$ 和随机错误数 $[MD = -5.93, 95\%CI(-6.66, -5.20), P < 0.01]$ 改善情况均显著优于丙戊酸钠组,详见图5、图6。

2.3.2 生活质量

有8篇文献^[11-14,16-18,22]报道。其中有5篇文献^[13-14,17-18,22]报道癫痫患者生活质量量表-31(QO-

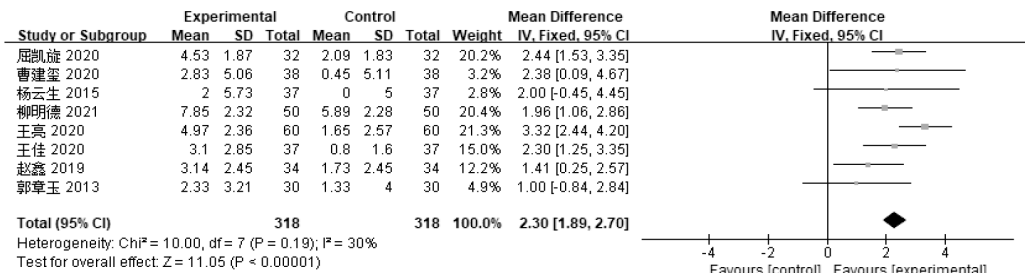


图3 MMSE评分的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta - analysis forest plot: Comparison of MMSE scores

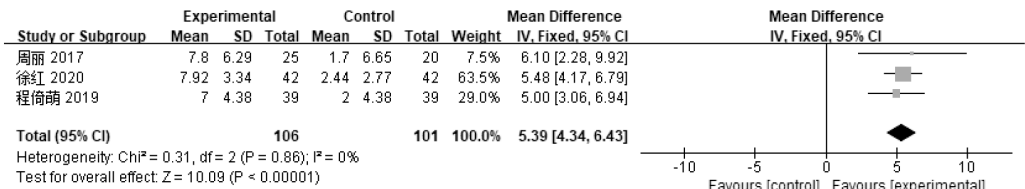


图4 MoCA评分的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta - analysis forest plot: Comparison of MoCA scores

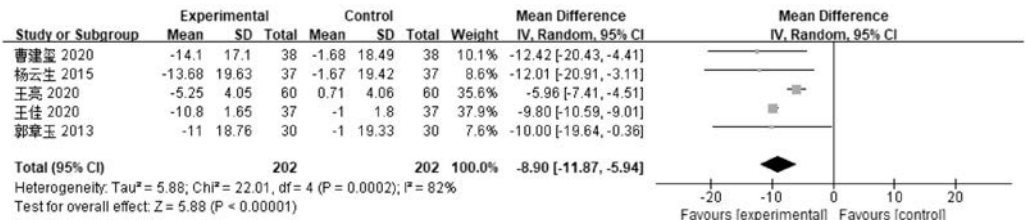


图5 WCST评分持续错误数的Meta分析森林图

Fig. 5 Meta - analysis forest plot: Comparison of continuous error number in the WCST

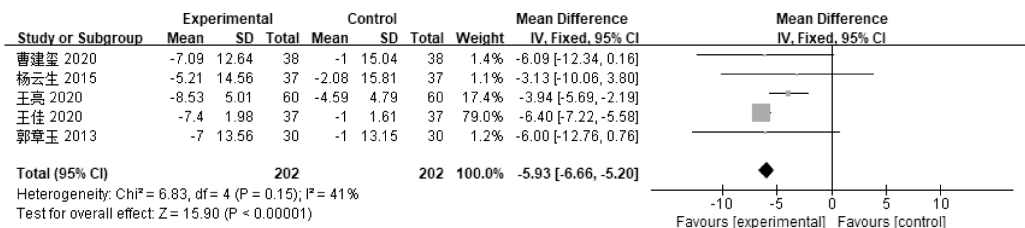


图6 WCST评分随机错误数的Meta分析森林图

Fig. 6 Meta - analysis forest plot: Comparison of random error number in the WCST

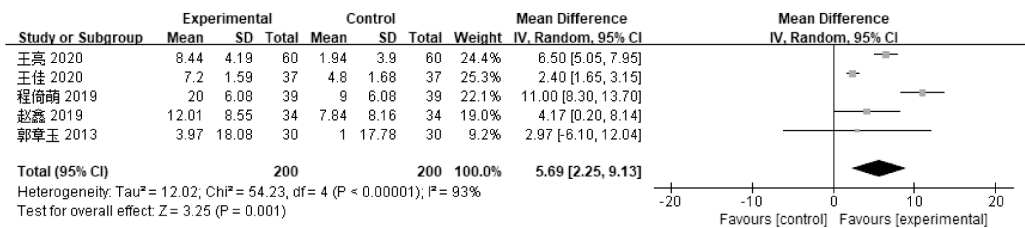


图7 QOLIE - 31评分的Meta分析森林图

Fig. 7 Meta - analysis forest plot: Comparison of QOLIE - 31 scores

LIE - 31)评分。采用效应量为MD, 异质性检验结果 $P < 0.1$, $I^2 = 93\%$, 表明异质性较大, 采用随机效应模型分析。结果显示, 联合治疗组 QOLIE - 31 评分改善情况显著优于丙戊酸钠组 [$MD = 5.69$, $95\%CI(2.25, 9.13)$, $P < 0.01$], 详见图7。

2.3.3 血清学指标

IGF - 1水平: 有5篇文献^[15, 17 - 19, 21]报道。采用效应

量为MD, 异质性检验结果 $P > 0.1$, $I^2 = 0$, 表明异质性较小, 采用固定效应模型分析。结果显示, 联合治疗组 IGF - 1 水平改善情况显著优于丙戊酸钠组 [$MD = 28.65$, $95\%CI(26.55, 30.76)$, $P < 0.01$], 详见图8。

BDNF水平: 有4篇文献^[15, 17 - 18, 21]报道。采用效应量为MD, 异质性检验结果 $P > 0.1$, $I^2 = 39\%$, 表明异质性较小, 采用固定效应模型分析。结果显示, 联合治疗

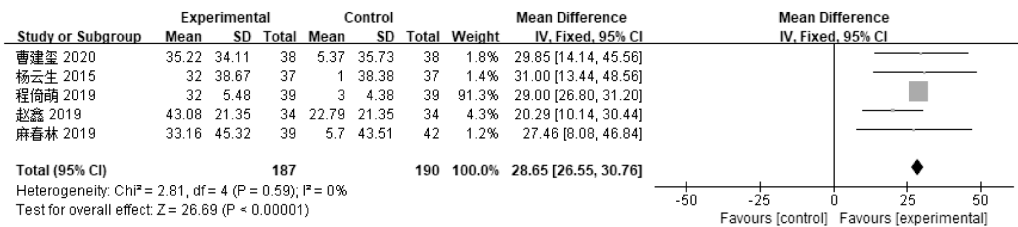


图8 IGF-1水平的Meta分析森林图

Fig. 8 Meta-analysis forest plot: Comparison of IGF-1 levels

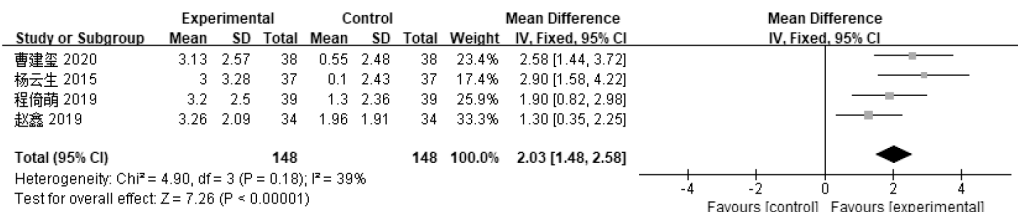


图9 BDNF水平的Meta分析森林图

Fig. 9 Meta-analysis forest plot: Comparison of BDNF levels

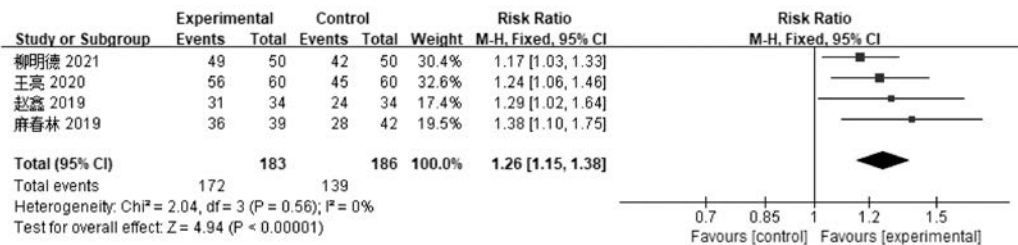


图10 临床有效率的Meta分析森林图

Fig. 10 Meta-analysis forest plot: Comparison of clinical efficacy

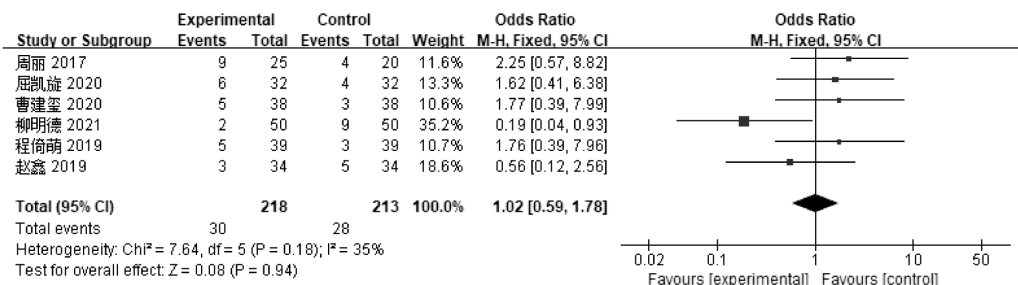


图11 ADR发生率的Meta分析森林图

Fig. 10 Meta-analysis forest plot: Comparison of the incidence of ADR

组BDNF水平改善情况显著优于丙戊酸钠组[$MD = 2.03, 95\%CI(1.48, 2.58), P < 0.01$],详见图9。

2.3.4 临床有效率

有4篇文献^[11,14,18-19]报道。采用效应量为RR,异质性检验结果 $P > 0.1, I^2 = 0$,表明异质性较小,采用固定效应模型分析。结果显示,联合治疗组有效率显著高于丙戊酸钠组[$RR = 1.26, 95\%CI(1.15, 1.38), P < 0.01$],详见图10。

2.3.5 ADR发生率

有8篇文献^[11-12,14-15,17-18,20,22]报道。其中王亮^[14]报道了治疗期间定期行血常规、肝肾功能检测,所有患者均未见明显ADR,郭章玉等^[22]未对ADR发生情况进行详细描述。采用效应量为OR,异质性检验结果

$P > 0.1, I^2 = 35\%$,表明异质性较小,采用固定效应模型分析。结果显示,联合治疗组和丙戊酸钠组之间ADR发生率差异无统计学意义[$OR = 1.02, 95\%CI(0.59, 1.78), P = 0.94$],详见图11。

2.4 敏感性分析和发表偏倚评价

在各项Meta分析结果结局指标的基础上,进一步纳入开展ITT分析研究的失访患者数据和分别去除单一指标后进行敏感性分析。上述Meta分析敏感性分析结果与原Meta分析结果无显著差异,表明各项Meta分析结果稳定性好。ADR发生率研究(不包括文献^[14]和^[22])的倒漏斗图基本对称(见图12)。联合治疗组ADR发生率高于丙戊酸钠组的报道略多于联合治疗组ADR发生率偏低的报道,表明发表偏倚风险可能性较低。

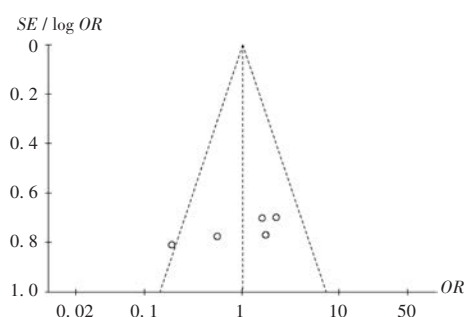


图12 ADR发生率倒漏斗图

Fig. 12 Inverted funnel plot of the incidence of ADR

3 讨论

3.1 疗效

艾地苯醌为可透过血脑屏障的线粒体靶向治疗药物,影响线粒体电子链传导,清除氧自由基,可保护脑神经,改善癫痫患者脑缺血状态的代谢情况^[23-24],还可有效提高血清IGF-1及BDNF水平^[25]。本研究结果显示,联合治疗组患者的多项结局指标均明显优于丙戊酸钠组。表明艾地苯醌作为新型脑保护剂,辅助治疗癫痫有效。

3.2 安全性

查阅艾地苯醌片药品说明书得知其ADR发生率约为3%,临床常见的有皮疹、食欲不振、恶心、腹泻、兴奋、头晕、失眠和过敏反应等,偶见白细胞减少和肝功能损害。本研究中8篇文献报道了ADR发生率,Meta分析结果表明联合治疗组与丙戊酸钠组ADR发生率差异无统计学意义。报道的ADR有失眠、头晕和胃肠道不适等,均属药品说明书范围内的轻微ADR且可耐受,与杨红彦等^[26]报道的结果相似,表明艾地苯醌联合丙戊酸钠治疗癫痫安全性良好。

3.3 局限性

1)对照干预措施:仅3篇文献^[11,14,19]治疗方式包括常规治疗(调血脂、降血压、降低颅内压等)。2)纳入指标:生活质量改善研究,柳明德等^[11]报道了生活质量评定简表评分改善;屈凯旋^[12]报道了日常生活能力评分改善。2篇文献^[12,20]报道了血清神经元特异性烯醇化酶水平改善。上述指标未纳入结局指标,但不否定其重要性。

3.4 建议

为减少回顾性研究方法学等不足对研究质量造成的影响,建议今后开展大样本、多中心的高质量RCT,后续临床试验应选择并阐述正确的随机方法,应用盲法,采用相同可控的干预措施等,以降低研究结果的偏倚风险。受限于研究数量和研究质量的不足,上述结论尚需更多高质量研究予以验证。

参考文献

[1] NIRIAYO YL, MAMO A, KASSA TD, et al. Treatment outcome and associated factors among patients with epilepsy[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):17354.

[2] ALDENKAMP AP, BODDE N. Behaviour, cognition and epilepsy[J]. Acta Neurol Scand Suppl, 2005, 182: 19 - 25.

[3] HERMANN B, SEIDENBERG M, LEE EJ, et al. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2007, 13(1): 12.

[4] KLOPSTOCK T, YU - WAI - MAN P, DIMITRIADIS K, et al. A randomized placebo - controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy[J]. Brain, 2011, 134 (Pt 9): 2677 - 2686.

[5] KEARNEY M, ORRELL RW, FAHEY M, et al. Pharmacological treatments for Friedreich ataxia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2016(8): CD007791.

[6] 于大海, 程梅. 艾地苯醌治疗 Friedreich 共济失调临床室壁厚度评价的 Meta 分析[J]. 科技展望, 2016, 10(5): 301.

[7] 陈丹, 崔鑫, 张蓓, 等. 胰岛素样生长因子-1与癫痫相关性的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2020, 20(7): 516 - 519.

[8] GLAUSER T, BEN - MENACHEM E, BOURGEOIS B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence - based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes[J]. Epilepsia, 2006, 47(4): 1094 - 1120.

[9] 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: 136 - 138.

[10] HIGGINS JPT, THOMAS J. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6. 2. 0[EB/OL]. [2022 - 01 - 24]. <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.2>.

[11] 柳明德, 闫荣业. 丙戊酸钠联合艾地苯醌治疗癫痫患者的疗效观察[J]. 智慧健康, 2021, 7(9): 185 - 187.

[12] 屈凯旋. 艾地苯醌对老年癫痫患者认知及日常生活能力的影响[J]. 药物与临床, 2020, 17(22): 54 - 56.

[13] 王佳. 观察艾地苯醌对癫痫患者认知功能和生活质量的影响[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(22): 209 - 211.

[14] 王亮. 艾地苯醌联合丙戊酸钠治疗癫痫的临床效果[J]. 河南医学研究, 2020, 29(2): 311 - 313.

[15] 曹建奎, 梁俊红. 艾地苯醌联合丙戊酸钠治疗癫痫的临床效果[J]. 慢性病学杂志, 2020, 21(1): 101 - 103.

[16] 徐红. 艾地苯醌对癫痫患者认知功能和生活质量的影响[J]. 养身保健指南, 2020(33): 266.

[17] 程倚萌, 周明锴, 上官新超. 艾地苯醌联合丙戊酸钠治疗癫痫合并轻度认知功能障碍患者的近期随访研究[J]. 实用医技杂志, 2019, 26(12): 1592 - 1594.

[18] 赵鑫. 艾地苯醌联合丙戊酸钠治疗癫痫的疗效分析[J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(8): 108 - 110.

[19] 麻春林, 赵沁丽, 李军. 丙戊酸钠联合艾地苯醌对癫痫患者治疗效果的研究[J]. 中国临床实用医学, 2019, 10(3): 21 - 25.

[20] 周丽, 丛艳彬. 艾地苯醌治疗癫痫合并轻度认知功能障碍的临床研究[J]. 国际医药卫生导报, 2017, 23(18): 2886 - 2889.

[21] 杨云生. 艾地苯醌对癫痫患者 BDNF、IGF-1 水平及认知功能的影响[J]. 医学综述, 2015, 21(19): 3634 - 3636.