专家述评

文章编号:1000-5404(2012)22-2240-04

小儿难治性癫痫的研究进展



刘晓燕 (100034 北京,北京大学第一医院儿科)

[关键词] 难治性癫痫;诊断;治疗;抗癫痫药物;癫痫外科;生酮饮食;儿童
[中图法分类号] R742.1;R748 [文献标志码] A

Progress in diagnosis and treatment for pediatric intractable epilepsy

Liu Xiaoyan (Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing, 100034, China)

[**Abstract**] The pathogenesis of pediatric refractory epilepsy involves a variety of factors, including hereditary predisposing genes, abnormal neural network forms, drug resistance genes, autoimmune mechanisms, *etc*. Refractory epilepsy in developing children often has evolution in seizure types, EEG characteristics, course of disease and prognosis. The response to antiepileptic drugs (AEDs) is not only dependent on the seizure types, but also related to the epileptic mechanisms and syndrome types. In addition to AEDs treatment, non-conventional therapies are often needed, such as corticosteroids, intravenous immunoglobulin (IVIG), ketogenic diet, epileptic surgery and vagus nerve stimulation. Because of the variation and indeterminateness in seizure types, the syndrome types and localization of seizure onset in epileptic encephalopathy is very important for cautiously selecting indications and carrying out sufficient preoperative evaluation for epileptic surgery treatment.

[**Key words**] refractory epilepsy; diagnosis; treatment; antiepileptic drug; epileptic surgery; ketogenic diet; childhood

Corresponding author: Liu Xiaoyan, E-mail: dr_lxy@sina.com

据调查,我国癫痫的患病率约为7‰,据此推算全国有大约900万癫痫患者,其中大多数在儿童期起病。多数癫痫患者经过正规的抗癫痫药物(antiepileptic drug,AED)治疗,最终可获得良好的预后,包括发作消失和具有正常的社会适应能力。但有20% ~30%的癫痫患者经过长期药物治疗仍不能控制发作,称为"药物难治性癫痫(pharmacoresistant epilepsy)"。有关药物难治性癫痫的定义至今没有明确的标准,一般认为在诊断正确的前提下,正规使用2~3种以上AED,经足够长的治疗观察,仍不能控制发作,即可认为是药物难治性癫痫。但因为癫痫的病因多样,临床表现复杂多变,以及病程和预后的不确定性,在上述表述中,究竟使用几种AED,观察多长时间,有多高的发作频率可作为判断标准,至今在国际癫痫学界未能达成共识。

[通信作者] 刘晓燕,女,研究员。担任中国抗癫痫协会常务理事、副秘书长,脑电图和神经电生理分会副主任委员,北京医学会神经电生理分会副主任委员,多家专业杂志编委或特约审稿专家,获卫生部科技进步奖等奖项,在国内外发表文章数十篇,主编和参编多部学术专著。E-mail: dr_lxy@sina.com

1 小儿难治性癫痫的病因学和发病机制

与一般意义上的癫痫相比,难治性癫痫常见于某些特殊人群,或表现为某些特殊的癫痫综合征。随着神经影像学、遗传学、免疫学等方面的进展,对难治性癫痫病因学和发病机制的认识不断深入,也使得临床对某些难治性癫痫可以早期进行预见性诊断(如婴儿痉挛、伴海马硬化的颞叶内侧癫痫等),早期即采取适当的非常规治疗措施,而不必试用多种AED进行长期观察。

1.1 遗传性因素

遗传性癫痫即所谓特发性癫痫,指由于某些遗传因素所导致的癫痫,主要根据遗传学(基因)研究和(或)家系研究确定。根据ILAE 2010年的定义,在遗传性癫痫患者,癫痫是遗传缺陷的直接后果,癫痫发作是其病变的核心症状。遗传性癫痫的主要机制是基因突变导致神经元细胞膜离子通道的功能异常,或神经递质-受体的功能异常。这一类癫痫虽然多数预后相对较好,但也有一些表现为难治性癫痫,如与ARX或CDKL5基因缺陷相关的婴儿痉挛、由钠通道基因缺陷引起的婴儿严重肌

阵挛癫痫(Dravet综合征)等[1-2]。这一类癫痫对AED的反应与其基因缺陷所导致的离子通道功能异常有关,如Dravet综合征的SCN1A基因缺陷导致钠通道功能异常,尽管临床常有很突出的部分性发作,但卡马西平、拉莫三嗪等AED常导致发作加重。

1.2 神经网络的结构或功能异常

近年来的研究认为,不论是全面性癫痫还是部分性癫痫,都存在特定的神经网络作为癫痫产生和扩散的结构基础[3]。在先天性脑发育异常(如局部皮层发育不良、灰质异位、结节性硬化等)、脑炎后或外伤后癫痫、伴有海马硬化的颞叶内侧癫痫等,都存在先天的或后天重组形成的异常神经网络,这些网络结构常作为癫痫产生和扩散的"起搏器"和"放大器",导致难治性癫痫。小儿未成熟脑具有很强的可塑性,一方面在各种脑内病变后很容易建立起异常的网络连接,另一方面网络的形成又可能随着脑的发育而变化,从而表现为在同一时期或不同时期出现多种类型的难治性癫痫。

1.3 难治性癫痫耐药机制的研究

很多难治性癫痫表现为对多种AED产生耐药性。耐药机制涉及多方面,包括多种药酶与AED的相互作用[如细胞色素P-450酶(CYP450)、谷胱甘肽S转移酶(glutathione-S-transferase,GST)、尿嘧啶二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UDP-Glucuronosyltransferase,UGT)等];不同AED之间的相互作用;以及多药耐受基因的存在等。最近的动物实验则发现不成熟脑具有与离子通道功能相关的内在抗药性[4]。近年来国内外有关研究已发现多药耐受基因mdr1在药物难治性癫痫的发生机制中起重要作用,该基因在细胞膜所表达的P-糖蛋白可通过能量依赖的跨膜外排泵作用将进入细胞内的AED重新泵出细胞外,减少药物在细胞内的浓度,从而降低AED的疗效。现已发现卡马西平、苯妥英钠、丙戊酸等多种AED都是P-糖蛋白外排泵的底物。耐药基因的发现使得对难治性癫痫成因的认识进一步深入,这不仅有助于开发新的AED,而且抑制P-糖蛋白也有可能作为耐药性癫痫的一个治疗途径[5]。但目前有关研究多限于动物模型和已形成难治性癫痫的患者,同时由于mdr1基因存在单核苷酸多态性,目前尚无用于临床早期发现耐药基因的有效检测手段。

1.4 难治性癫痫的自身免疫机制

最早被认识的与自身免疫机制相关的癫痫是Rasmussen综合征。近年来自身免疫性机制与难治性癫痫的关系已越来越引起关注。相关的自身抗体包括抗神经元表面抗原的抗体(抗Hu、抗Ta、抗Ma、抗RI抗体等)、抗神经受体抗体[抗NMDA受体、抗AMPA受体、抗GAD受体、抗GABAB受体、电压门控钾通道抗体(voltage-gated potassium channel antibody, VGKC)、抗谷氨酸受体2B(anti-glutamate receptor epsilon2, NR2B)]等的自身抗体,以及富亮氨酸胶质灭活1(leucine-rich glioma-inactivated 1,LGI1)和接触-联合蛋白2(contactin-associated protein 2, CASPR2)等其他抗体。患者主要表现为精神行为障碍、认知障碍及癫痫发作等边缘叶脑炎症状。病因包括副肿瘤性和非副肿瘤性,其中儿童比成人患者更少发现肿瘤。AED治疗通常无效,寻找和切除原发肿瘤及免疫治疗有效[6]。最近报道有一类发热感染相关的癫痫综合征性(febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES),73%在儿童期起病,表现为急性发热并在短期内出现难以控制的癫痫持续状态,常为多灶起源,各种静脉用抗惊厥剂治疗无效,急性期几乎都需要人工辅助通气,死亡率11.7%,存活者从急性期的持续状态直接演变为慢性难治性癫痫,并遗留不同程度的神经后遗症,病因不明,少数报道查出某些自身抗体或使用激素、IVIG等免疫治疗有效[7]。国内目前仅能开展NMDA等少数自身抗体检测,因此对很多类似患者的确诊有一定困难。

1.5 医源性"难治性癫痫"

对于药物难以消除的发作,应警惕某些医源性因素,进行诊断方面的再评估。这类情况包括将非癫痫性事件误诊为癫痫发作[8],或由于对癫痫发作类型和综合征类型诊断的不准确而导致AED的选择不恰当,从而使发作难以控制甚至加重,如将某些青少年肌阵挛癫痫的不对称肌阵挛误认为是部分性发作而使用卡马西平或奥卡西平,或Dravet综合征使用拉莫三嗪,都有可能使发作加重。笔者曾接诊过儿童良性部分性癫痫被误认为是颞叶癫痫而进行手术治疗,以及将Dravet综合征患儿进行局部皮层切除及胼胝体离断手术的案例,不仅无助于癫痫的控制,反而给患儿带来不应有的损伤。这类情况应引起临床医生的高度重视。

2 认识小儿难治性癫痫的特点

由于各地区对癫痫诊疗水平的不同,儿童癫痫患者常就诊于神经内科或神经外科,因此从事癫痫诊治的各科医生都应认识小儿癫痫的特点。从新生儿、婴幼儿、学龄前到学龄期,不同年龄段的小儿癫痫常具有与年龄发育相关的不同的电生理-临床特征,主要表现为:①癫痫常以综合征或癫痫性脑病的形式出现,多种发作形式可同时或先后出现在同一患儿的病程中,包括不同形式的全面性发作和部分性发作,这常给AEDs的选择带来某些困难。②癫痫发作的临床表现不仅与发作的起源部位有关,也与脑发育水平密切相关。如在婴儿期,不同的病因和不同的病变部位都可有相似的婴儿痉挛和EEG高度失律表现;又如同样是颞叶病变引起的癫痫,婴儿期发作多数没有成人颞叶发作的典型表现。③在新生儿期和婴儿期,由于皮层具有广泛的高兴奋性和不稳定性,常表现为多灶性或广泛性EEG异常及多种形式的发作,但多数没有明确的定位价值。随着年龄的增长,发作症状、起源部位等都有可能改变,如婴儿痉挛患儿到幼儿期或学龄前期,有些演变为Lennox-Gastaut综合征,也有些演变为部分性发作。④由于处于各项脑功能的快速发育期,这一时期出现的难以控制的癫痫发作和(或)大量的EEG癫痫样放电常导致癫痫性脑病,对患儿的远期神经精神发育带来不同程度的损伤。由于小儿难治性癫痫具有病程多变性和预后不确定性的特点,在诊断和治疗方面面临着更大的挑战。

3 小儿难治性癫痫的治疗进展

3.1 药物治疗

近年来临床不断探索各种方法治疗小儿药物难治性癫痫。首先是AED的筛选和疗效评估。AED的选择不仅要考虑发作类型,更应考虑病因、综合征的诊断和可能的发病机制。美国在2010年发表的对婴儿痉挛诊断和治疗的共识报告提出,早期诊断和有效的治疗可对患儿的预后有积极影响,特别是对隐源性病因者。由结节性硬化引起的婴儿痉挛治疗首选氨己烯酸,可使95%的患者发作消失。尽管少数患儿有视野缺损的不良反应,但多数不会引起视觉功能异常,权衡利弊,仍然值得使用;其他病因的婴儿痉挛则首选ACTH;伴有皮层发育异常并对治疗无反应时应进行术前评估[9-11]。同样的发作类型出现在不同的综合征,对AED的反应可能不同,如拉莫三嗪常加重Dravet综合征的肌阵挛发作,但对Doose综合征的肌阵挛或失张力发作则有较好的效果[12]。又如卡马西平或奥卡西平是治疗儿童部分性发作的首选药物,但对儿童不典型良性部分性癫痫则有可能诱发负性肌阵挛及睡眠期癫痫性电持续状态(ESES)[13]。此外,新型AED的临床应用也给某些难治性癫痫带来希望,如卢非酰胺(rufinamide)治疗儿童期起病的癫痫性脑病可使近40%的病人发作减少≥50%,对跌倒发作最有效[14]。普瑞巴林(pregabalin)是作用于钙通道的新型AED,用于儿童难治性癫痫的添加治疗,可使37%的患儿发作减少>50%,但在肌阵挛癫痫应慎用[15-16]。总之,不论进行何种新的治疗尝试,AED仍然是难治性癫痫的基本治疗手段。

在类固醇激素的应用方面,ACTH治疗婴儿痉挛可使60%~70%的患儿达到近期发作缓解,但在剂量和疗程方面国内外尚无一致的方案。荟萃研究显示,小剂量[1 IU/(kg·d)]与大剂量[20 IU/(kg·d)]ACTH治疗相比,疗效相当但不良反应更少,值得推广[17]。同时国内学者在甲基泼尼松龙冲击治疗Lennox-Gastaut综合征、Dravet综合征、肌阵挛-失张力癫痫(Doose综合征)、癫痫伴慢波睡眠期持续棘慢波(CSWS)等儿童癫痫性脑病方面也积累了很好的经验。

3.2 外科治疗

在药物难治性癫痫患儿中,部分有望通过外科手术切除致痫性病灶和(或)致痫区而获得良好效果。目前对小儿癫痫外科的手术适应证没有统一的标准,但应遵循某些基本原则。遗传性(特发性)癫痫即使表现为部分性发作且AED难以控制,但如果没有恒定的致痫灶(如Dravet综合征),也不具有手术切除的指证。弥漫性脑损伤,如缺氧缺血性脑病或病毒性脑炎遗留的难治性癫痫,通常表现为广泛性或多灶性癫痫发作,手术治疗的效果常不理想。2008年ILAE儿童癫痫外科工作组汇集美国、欧洲和澳大利亚543例儿童癫痫外科的调查显示,接受手术治疗的最常见病因是皮层发育不良(42%)和肿瘤(19%),也包括其他结构性脑损伤。手术方式包括局部或脑叶切除(41%),半球切除(16%),多脑叶切除(13%)及软脑膜下横切(0.6%)等。27%需要使用颅内电极。VNS更多用于没有或仅有轻微MRI发现的患儿[18]。由此可见神经影像学发现致痫性病灶是儿童癫痫外科手术最重要的指证之一。

手术年龄也是一个需要慎重把握的因素,对于3岁以内的低龄患儿,早期手术存在多种风险,除了手术本身所带来的风险增加外,发育不成熟的脑常具有广泛的皮层兴奋性增高,癫痫网络结构具有不确定性,癫痫样放电的部位和临床发作类型在病程中可能发生变化,都会影响手术的中、远期效果[19]。因此对于MRI上所谓"无病灶"的低龄儿癫痫性脑病,外科手术应当非常慎重,除非有发作症状和起源部位恒定的部分性发作,且系列EEG记录有部位恒定的发作间期局灶性放电,一般不建议手术治疗。另一方面,由于不成熟脑具有更强的可塑性,对于"有病灶"的小儿难治性癫痫,早期手术能在控制癫痫发作和改善发育方面给患儿带来益处。已有报道对皮层发育不良的大田原综合征或婴儿痉挛早期予以手术切除治疗获得较好效果,手术最小年龄为1.5个月,但有些伴有出血、缺血性脑梗死等并发症[20-23]。

术前评估是一个多学科参与的复杂的系统工程。儿童癫痫的术前评估更有其特殊性,如由于髓鞘发育不完善,2岁之前的MRI有时不能充分显示脑内异常结构;有些小儿的发作症状学不典型,难以为定位诊断提供依据;脑功能评估定位技术如fMRI、皮层电刺激、神经心理学检查等在小儿患者中常很难实施。这些都是对小儿癫痫术前评估的挑战。当需要进行颅内有创性定位诊断时,各种无创性检查具有重要的导向性作用。因为虽然皮层和深部电极记录的颅内EEG有助于更好的认识癫痫网络和精确定位,但电极覆盖的范围有限,如果前期的无创性评估在定侧定位方面出现偏差,可导致颅内电极放置在错误的部位甚至错误的半球,从而得出错误的解释,造成手术失败。特别应注意的是,很多小儿难治性癫痫性脑病如婴儿痉挛、Lennox-Gastaut综合征(LGS)、Dravet综合征等,临床常有全面性、部分性(或多灶性)等多种发作形式,EEG常表现为广泛性、局灶性及多灶性放电,且在不同次记录中放电部位常常多变。这类情况通常难以确定致痫区,因而手术效果常不理想。对这类癫痫,即使在某一局部埋藏颅内电极,其所见也只是"管中窥豹",并不能提供发作起源的真实证据。

迷走神经刺激和其他神经调控治疗适用于药物治疗失败且没有手术切除指征的难治性癫痫。最近美国2个癫痫中心对189例接受VNS治疗的难治性癫痫进行了平均41个月的随访,结果显示6%达到无发作,13%几乎无发作,49%获得有意义的改善,32%无改善。智力正常者预后更好[24]。由于该项治疗费用昂贵,且多数难以获得完全无发作,因此需要进一步深入研究不同发作类型或综合征对VNS的反应,并使家长对治疗目标有客观的预期。

3.3 生酮饮食

对于不能进行手术切除的小儿癫痫性脑病,可以考虑生酮饮食(ketogenic diet,KD)。KD治疗癫痫已有80年以上的历史,尽管迄今机制仍不清楚,但最近10年再度引起兴趣。临床实践证明,KD可用于不同病因的多种癫痫综合征,包括LGS、

West 综合征、LKS、Doose 综合征、Dravet 综合征等。但对复杂部分性发作的效果不好。美国 Johns Hopkins 医院的一项对照研究显示,KD 与 ACTH 治疗新起病的婴儿痉挛,1 个月内无发作率分别为 62% 和 90%, EEG 正常率分别为 9% 和 53%,但 KD 治疗后发作消失者在 2 ~ 5 个月内 EEG 均恢复正常,副作用和复发率较 ACTH 低[25]。KD 治疗如果有效,应维持 2 年以上。但最近韩国一项研究显示,短期(8 个月)和长期(2 年)的 KD 治疗在疗效、复发率和生长发育障碍等副作用方面的发生率相似。目前国内已有多家医院开展了对儿童难治性癫痫的 KD 治疗,但在饮食结构配方、疗效、疗程、耐受性和不良反应方面还有待进一步探讨。

4 展望

今后我们应深化癫痫致病基因以及癫痫耐药机制的研究,以期临床能早期预测药物难治性癫痫,合理应用 AED,使患儿不必经历长达数年的无效的药物调整期,并及时给予必要的激素、外科干预或生酮饮食等非常规治疗手段,这对处于发育期的癫痫儿童尤为重要。另一方面,癫痫的上述非常规治疗在适应证、方法学及疗效评估方面应进一步规范,例如激素治疗的适应证、剂量和疗程;小儿癫痫外科的适应证、手术时机、术式、疗效和风险评估等。在这些方面需要开展多中心协助和交流。所有开展癫痫外科的单位需要建立完整的术前评估团队,其中小儿神经专科医师的参与对小儿难治性癫痫的诊断、治疗和评估是必不可少的。

参考文献:

[1] Poirier K, Eisermann M, Caubel I, *et al*. Combination of infantile spasms, non-epileptic seizures and complex movement disorder: A new case of ARX-related epilepsy[J]. Epilepsy Res, 2008, 80(2/3): 224 - 228.

[2] Bertani I, Rusconi L, Bolognese F, *et al*. Functional consequences of mutations in CDKL5, an X-linked gene involved in infantile spasms and mental retardation[J]. J Biol Chem, 2006, 281(42): 32048 - 32056.

[3] Berg A T, Berkovic S F, Brodie M J, *et al*. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005 - 2009[J]. Epilepsia, 2010, 51(4): 676 - 685.

[4] Wahab A, Albus K, Heinemann U. Age- and region-specific effects of anticonvulsants and bumetanide on 4-aminopyridine-induced seizure-like events in immature rat hippocampal-entorhinal cortex slices[J]. Epilepsia, 2011, 52(1): 94 - 103.

[5] Lazarowski A, Czornyj L. Potential role of multidrug resistant proteins in refractory epilepsy and antiepileptic drugs interactions[J]. Drug Metabol Drug Interact, 2011, 26(1): 21 - 26.

[6] Grisold W, Giometto B, Vitaliani R, *et al*. Current approaches to the treatment of paraneoplastic encephalitis[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2011, 4(4): 237 - 248.

[7] Kramer U, Chi C S, Lin K L, *et al*. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multi-center study on 77 children[J]. Epilepsia, 2011, 52(11): 1956 - 1965.

[8] 刘晓燕. 关注儿童癫痫的误诊问题[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(8): 567 - 571.

[9] Pellock J M, Hrachovy R, Shinnar S, *et al*. Infantile spasms: a U. S. consensus report[J]. Epilepsia, 2010, 51(10): 2175 - 2189.

[10] Parisi P, Bombardieri R, Curatolo P. Current role of vigabatrin in infantile spasms[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2007, 11(6): 331 - 336.

[11] Sergott R C, Bittman R M, Christen E M, *et al*. Vigabatrin-induced peripheral visual field defects in patients with refractory partial epilepsy[J]. Epilepsy Res, 2010, 92(2/3): 170 - 176.

[12] 邓劼, 张月华, 杨志仙, 等. 肌阵挛失张力癫痫 48 例治疗及预后随访[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(1): 57 - 61.

[13] Sazgar M, Bourgeois B F. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs[J]. Pediatr Neurol, 2005, 33(4): 227 - 234.

[14] Coppola G, Grosso S, Franzoni E, *et al*. Rufinamide in refractory childhood epileptic encephalopathies other than Lennox-Gastaut syndrome[J]. Eur J Neurol, 2011, 18(2): 246 - 251.

[15] Ramsay R E, Perucca E, Robbins J, *et al*. Rapid onset of seizure suppression with pregabalin adjunctive treatment in patients with partial seizures[J]. Epilepsia, 2009, 50(8): 1891 - 1898.

[16] Jan M M, Zuberi S A, Alsaihati B A. Pregabalin: preliminary experience in intractable childhood epilepsy[J]. Pediatr Neurol, 2009, 40(5): 347 - 350.

[17] 崔晨, 王爽, 常杏芝, 等. 不同剂量促肾上腺皮质激素对婴儿痉挛症疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(4): 280 - 285.

[18] Harvey A S, Cross J H, Shinnar S, *et al*. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients[J]. Epilepsia, 2008, 49(1): 146 - 155.

[19] Ohtsuka Y, Murashima I, Asano T, *et al*. Partial seizures in West syndrome[J]. Epilepsia, 1996, 37(11): 1060 - 1067.

[20] Hamiwka L, Duchowny M, Alfonso I, *et al*. Hemispherectomy in early infantile epileptic encephalopathy[J]. J Child Neurol, 2007, 22(1): 41 - 44.

[21] Komaki H, Sugai K, Maehara T, *et al*. Surgical treatment of early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts associated with focal cortical dysplasia[J]. Brain Dev, 2001, 23(7): 727 - 231.

[22] Gowda S, Salazar F, Bingaman W E, *et al*. Surgery for catastrophic epilepsy in infants 6 months of age and younger[J]. J Neurosurg Pediatr, 2010, 5(6): 603 - 607.

[23] Kang H C, Jung-da E, Kim K M, *et al*. Surgical treatment of two patients with infantile spasms in early infancy[J]. Brain Dev, 2006, 28(7): 453 - 457.

[24] Wheeler M, De-Herdt V, Vonck K, *et al*. Efficacy of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy among patient subgroups: a re-analysis using the Engel classification[J]. Seizure, 2011, 20(4): 331 - 335.

[25] Kossoff E H, Hedderick E F, Turner Z, *et al*. A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms[J]. Epilepsia, 2008, 49(9): 1504 - 1509.

(**收稿**:2012-07-19;**修回**:2012-09-07)

(编辑 王 红)