doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.012.010

· 论著 ·

儿童睡眠期电持续状态甲泼尼龙冲击治疗效果和预后影响因素的 COX 回归分析

王运[1],陆光双[2],程云[2],卢晓燕[2],杨武[1,2](1.蚌埠医学院,安徽蚌埠　233030;2.安徽医科大学附属六安医院,安徽六安 237005)

[摘要]**目的**:探讨甲泼尼龙冲击治疗儿童睡眠期电持续状态(ESES)的疗效及影响预后的因素。**方法**:收集 32 例 ESES 患儿临床和随访资料,根据住院期间不同治疗方式,将纳入对象分为单用抗癫痫药物(ASM)组及甲泼尼龙+ASM 组,以达到 ESES 临床缓解状态为阳性事件,采用 Kaplan-Meier 生存分析方法比较甲泼尼龙冲击联合 ASM 治疗和单独使用 ASM 治疗患儿的 1 年 ESES 临床缓解情况,并使用 COX 回归单因素和多因素分析,筛选 ESES 患儿的预后影响因素。**结果**:甲泼尼龙+ASM 组的 ESES 临床缓解率 6 个月为 58.8%(10/17),12 个月为 82.3%(14/17),中位缓解时间 6 个月(95% CI 2.975~9.025);ASM 组的 ESES 临床缓解率 6 个月为 20.0%(3/15),12 个月为 46.7%(7/15),中位缓解时间>12 个月,生存分析的结果表明甲泼尼龙+ASM 组中位缓解时间短于单用 ASM 组,差异有统计学意义,与 Logrank 检验结果一致($\chi^2=5.473$,$P<0.05$),而且甲泼尼龙+ASM 组患儿认知改善更明显;多因素 COX 回归分析提示影像学(正常 *vs.* 异常,HR=7.994)、家族史(阴性 *vs.* 阳性,HR=5.054)、脑电图放电侧别(单侧 *vs.* 双侧,HR=2.635)是影响 ESES 预后的独立危险因素。**结论**:甲泼尼龙冲击治疗对缓解 ESES 患儿 ESES 临床发作和认知功能改善有效;影像学异常、阳性家族史及双侧脑电图放电是影响 ESES 预后的独立危险因素。

[关键词]睡眠期电持续状态;甲泼尼龙;生存分析;预后影响因素;儿童
[中图分类号]R748　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2023)12-0044-05

COX Regression Analysis on Treatment Efficacy and Prognostic Factors of Methylprednisolone Pulse Therapy in Children with Electrical Status Epilepticus during Sleep

Wang Yun[1], Lu Guangshuang[2], Cheng Yun[2], Lu Xiaoyan[2], Yang Wu[1,2](1. *Bengbu Medical College*, *Anhui Bengbu* 233030, *China*; 2. *Lu'an Hospital of Anhui Medical University*, *Anhui Lu'an* 237005, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To explore the efficacy of methylprednisolone pulse therapy in the treatment of children with electrical status epilepticus during sleep (ESES) and the factors affecting the prognosis. **Methods**: Clinical and follow-up data from 32 children with ESES were collected. Based on different treatment methods during hospitalization, the subjects were divided into the anti-seizure medication (ASM) group and methylprednisolone + ASM group. In order to make clinical relief of ESES be considered as a positive event, Kaplan-Meier survival analysis was used to compare the one-year clinical relief of ESES in children treated with methylprednisolone pulse therapy in combination with ASM and those treated with ASM alone. Single-factor and multi-factor COX regression analysis were used to identify prognostic factors for children with ESES. **Results**: In the methylprednisolone + ASM group, the clinical relief rate of ESES was 58.8% (10/17) at 6 months and 82.3% (14/17) at 12 months, with a median relief time of 6 months (95% CI from 2.975 to 9.025). In the ASM group, the clinical relief rate of ESES was 20.0% (3/15) at 6 months and 46.7% (7/15) at 12 months, with a median relief time of >12 months. Survival analysis showed that the median relief time for children in the methylprednisolone + ASM group was shorter than that for children in the ASM group, the difference was statistically significant, which was consistent with the Logrank test results ($\chi^2=5.473$, $P<0.05$). Moreover, children in the methylprednisolone + ASM group showed more significant cognitive improvement. Multi-factor COX regression analysis indicated that imaging findings (normal *vs.* abnormal, HR=7.994), family history (negative *vs.* positive, HR=5.054), and electroencephalogram discharge laterality (unilateral *vs.* bilateral, HR=2.635) were independent risk factors affecting the prognosis of ESES. **Conclusion**: Methylprednisolone pulse therapy is effective in relieving electro-clinical seizures and improving cognitive function in children with ESES. Imaging abnormalities, positive family history and bilateral electroencephalogram discharges are independent risk factors affecting the prognosis of ESES.

[**Keywords**]electrical status epilepticus during sleep; methylprednisolone; survival analysis; prognostic factors; children

儿童睡眠期电持续状态(electrical status epilepticus during sleep, ESES)是非快速动眼睡眠(non-rapid eye movement, NREM)期出现的持续性癫痫样放电的特殊脑电现象,主要表现为癫痫发作、神经认知衰退。ESES 相关综合征包括儿童获得性癫痫失语综合征(Landau-Kleffner syndrome, LKS)、变异型癫痫伴慢波睡眠期持续棘慢波(epilepsy with continuous spike-and-waves during slow-wave sleep, CSWS)以及儿童良性癫痫伴中央颞区棘波(benign childhood epilepsy with centrotemporal spike, BECT)[1],少数 ESES 现象可出现于早发型儿童良性枕叶癫痫(panayiotopoulos syndrome, PS)中[2]。目前 ESES 通常使用棘慢波持续时间占 NREM 时间的百分比即棘慢波指数(slow waves index, SWI)进行诊断与评估,范围为 25%~90%[3]。Tassinari C A 等[4]研究建议典型 ESES

作者简介:王运(1996.07-),女,硕士,住院医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: wangyunewq@163.com。
通信作者:杨武(1971.08-),男,硕士,主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: yangwu2004107@163.com。

的脑电图标准为 SWI>85%，但有学者认为 SWI ≥50% 时就可能引起患儿神经心理损伤[5]，因此我们通过收集 SWI ≥50%患儿的临床资料进一步扩大研究范围。近年来糖皮质激素治疗 ESES 逐渐得到重视，本研究通过回顾性分析甲泼尼龙冲击治疗 ESES 效果，探讨影响 ESES 预后的相关因素，为 ESES 患儿的诊疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究经过安徽医科大学附属六安医院医学伦理委员会审查并通过(2021LL017)，甲泼尼龙冲击治疗前患儿家长均签署糖皮质激素使用知情同意书。收集 2020 年 1 月至 2022 年 5 月安徽医科大学附属六安医院儿科诊治的 32 例 ESES 患儿的临床资料。纳入标准：(1)年龄 0~14 岁；(2)BECT 变异型、CSWS、LKS 及 PS 满足 2022 年国际抗癫痫病协会(ILAE)癫痫病综合征诊断标准[6]；(3)甲泼尼龙冲击治疗前视频脑电图(video electroencephalography，VEEG)具有 ESES 特征(SWI≥50%)持续 3 个月以上；(4)完整的临床资料和定期随访记录。排除标准：(1)可能伴有 ESES 的婴儿痉挛症及 Lennox-Gastaut 综合征；(2)合并其他系统的慢性疾病、感染性疾病等；(3)抗癫痫药物(ASM)或激素口服治疗不配合。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 性别、起病年龄、家族史、影像学检查、癫痫综合征类型、VEEG 放电位置、放电指数(日本光电 VEEG 监测系统)、临床发作频率及 ASM 使用选择、智力认知[中国-韦氏儿童智力量表(C-WISC)或中国-韦氏幼儿智力量表(C-WYCSI)]等病史情况。为了便于分析 VEEG 资料，本研究采用了以下定义：SWI 85%~100%为典型 ESES，SWI 50%~85%为非典型 ESES[7-8]。ESES 放电模式：如果棘波的最大幅度位于额叶、额中央或额颞区，将 ESES 模式定义为前头部为主；如果棘波的最大幅度位于颞后部、颞枕部或枕部区域，将 ESES 模式定义为后头部为主；如果棘波为全导联同步，则将 ESES 模式定义为广泛性。

1.2.2 治疗方法 根据住院期间不同治疗方式，将纳入对象分为单用 ASM 组及甲泼尼龙+ASM 组。单用 ASM 组按病情及发作类型先从单药治疗开始选择合适的 ASM；甲泼尼龙+ASM 组为在 ASM 的基础上加用甲泼尼龙 15~20 mg/(kg·d)冲击疗法，治疗 3 d 后停药 4 d，连续治疗 3 周，之后以晨起顿服给药方式给予甲泼尼龙 1.5~2.0 mg/(kg·d)口服，4 周后逐渐减量，针对患儿具体病情调整治疗时间，总疗程为 4~6 个月。

1.2.3 疗效评估标准 以冲击治疗时间为起点，于 3 个月、6 个月、9 个月及 12 个月定期随访临床发作频率缓解情况，并复查 VEEG、智力认知等。以治疗前 3 个月内的癫痫发作频率及脑电图 SWI 为基线，疗效分为缓解和不缓解。定义治疗后复查 VEEG SWI 降至 50%以下以及随访临床发作频率减少 50%以上为 ESES 临床缓解，余视为不缓解。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 8 软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布的以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用两独立样本 t 检验；非正态分布资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，两独立样本的比较采用 Mann-Whitney U 检验；计数资料采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 生存分析计算累积缓解率，采用 Logrank 检验。ESES 的预后影响因素分析采用 COX 比例风险回归模型进行单因素及多因素分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究纳入患儿 32 例，其中甲泼尼龙+ASM 组 17 例，ASM 组 15 例。甲泼尼龙+ASM 组起病年龄(5.3±1.9)岁，发现 ESES 年龄(7.0±2.0)岁；ASM 组起病年龄(6.5±2.5)岁，发现 ESES 年龄(8.1±2.8)岁。32 例患儿有阳性家族史 10 例(31.3%)，影像学异常 7 例(21.9%)，包括如脑白质病变、蛛网膜囊肿、脑积水及胼胝体发育不良等，放电指数 SWI ≥85% 9 例(28.1%)，前头部放电 7 例(21.9%)，后头部 21 例(65.6%)，单侧放电 13 例(40.6%)，局灶性发作 12 例(37.5%)，全面性发作 3 例(9.4%)，BECT 变异型 25 例(78.1%)；口服 1 种 ASM 7 例(21.9%)，口服 2 种 ASM 21 例(65.6%)。见表 1。

表 1 两组和 ASM 组患儿一般资料和临床特点比较

项目		甲泼尼龙+ASM 组	ASM 组	t 或 χ^2	P
性别/例(%)	男	13(40.6)	7(21.9)	1.882	0.170
	女	4(12.5)	8(25.0)		
起病年龄/岁		5.3±1.9	6.5±2.5	1.620	0.109
发现 ESES 年龄/岁		7.0±2.0	8.1±2.8	1.247	0.213
阳性家族史/例(%)		2(6.3)	8(25.0)	4.620	0.032
影像学异常/例(%)		3(9.4)	4(12.5)	0.035	0.851
放电指数/例(%)	典型 ESES	7(21.9)	2(6.3)	1.833	0.176
	非典型 ESES	10(31.3)	13(40.6)		
EEG 模式/例(%)	前头部	3(9.4)	4(12.5)	0.025	0.962
	后头部	10(31.3)	11(34.4)		
	广泛性	4(12.5)	0		
EEG 侧别/例(%)	单侧	6(18.8)	7(21.9)	0.085	0.770
	双侧	11(34.4)	8(25.0)		
发作类型/例(%)	局灶性	6(18.8)	6(18.8)	0.268	0.875
	全面性	2(6.3)	1(3.1)		
	混合	9(28.1)	8(25.0)		
癫痫综合征类型/例(%)	BECT 变异型	12(37.5)	13(40.6)	1.331	0.231
	PS	3(9.4)	2(6.3)		
	CSWS	2(6.3)	0		
口服抗发作药物/例(%)	单药	0	7(21.9)	12.113	0.002
	二联	13(40.6)	8(25.0)		
	三联及以上	4(12.5)	0		
C-WISC/EWYCSI/分	言语商	82.5±7.0	82.7±6.5	0.057	0.955
	操作商	95.8±5.0	95.9±5.1	0.056	0.955
	总智商	89.1±4.6	89.3±3.8	0.080	0.937

2.2 非典型和典型 ESES 发病情况及认知损伤比较

32 例患儿中，典型 ESES 9 例(28.1%)，非典型 ESES 23 例(71.9%)，非典型和典型 ESES 患儿认知损伤、患儿起病年龄、诊断 ESES 年龄、性别、家族史、影像学的比较差异均无统计学意义，见表 2。

表 2　非典型 ESES 和典型 ESES 比较

组别	例数	起病年龄/岁	诊断 ESES 年龄/岁	性别		阳性家族史/例(%)	影像学异常/例(%)	韦氏智力量表/分		
				男	女			言语商	操作商	总智商
典型 ESES 组	9	5.7±2.6	6.6±2.6	5	4	3(33.3)	1(11.1)	81.2±7.7	93.8±3.6	87.5±3.8
非典型 ESES 组	23	5.9±2.2	7.9±2.3	15	8	7(30.4)	6(26.1)	83.1±6.4	96.6±5.3	89.9±4.2
t 或 χ^2		0.01	−0.16	1.83		0.27	1.05	−0.14	0.66	1.73
P		>0.05	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.3　疗效评价

两组患儿均随访至少 1 年，定义达到 ESES 临床缓解状态为阳性事件，结果显示甲泼尼龙+ASM 组 6 个月 ESES 临床缓解率为 58.8%(10/17)，12 个月为 82.3%(14/17)，中位缓解时间为 6 个月(95% CI：2.975～9.025)；ASM 组 6 个月 ESES 临床缓解率为 20.0%(3/15)，12 个月为 46.7%(7/15)，中位缓解时间>12 个月。生存分析的结果表明甲泼尼龙+ASM 组患儿的中位缓解时间短于单用 ASM 组，差异有统计学意义，与 Logrank 检验结果一致(χ^2 = 5.473，P<0.05)。见图 1。单用 ASM 组及甲泼尼龙+ASM 组对认知改善比较发现两组患儿在治疗后言语商、操作商和总智商均有提升，但甲泼尼龙+ASM 组患儿认知改善更明显，见表 3。

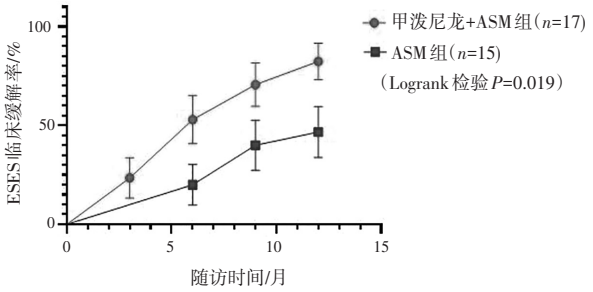


图 1　两组患儿治疗 ESES 临床缓解率生存分析

表 3　两组患儿治疗前后智商比较　　分

组别	言语商		t	P	操作商		t	P	总智商		t	P
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
ASM 组	82.7±6.5	83.9±6.1	2.93	<0.05	95.9±5.1	96.7±4.9	2.60	<0.05	89.3±3.8	90.3±3.6	4.11	<0.05
甲泼尼龙+ASM 组	82.5±7.0	88.3±3.8	2.97	<0.05	95.8±5.0	100.2±4.1	2.80	<0.05	89.1±4.6	92.4±3.8	3.86	<0.05
t	0.06	2.49			0.06	−2.178			0.08	−3.439		
P	>0.05	<0.05			>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

2.4　预后影响因素分析

对可能影响 ESES 预后的变量如性别、癫痫起病年龄、发现 ESES 年龄、影像学、家族史、发作类型、ESES 分型、EEG 侧别及位置、治疗方式等分别进行单因素 COX 回归分析，差异有统计学意义(P<0.05)的变量纳入多因素 COX 回归分析，见表 4。

表 4　ESES 预后影响因素 COX 回归分析

变量	单因素 COX 回归分析		多因素 COX 回归分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
性别(男 vs. 女)	1.819(0.704～4.701)	>0.05		
癫痫起病年龄	1.001(0.986～1.016)	>0.05		
发现 ESES 年龄	1.001(0.987～1.015)	>0.05		
分组(甲泼尼龙组 vs. ASM 组)	2.541(1.020～5.330)	<0.05	-	0.249
影像学(正常 vs. 异常)	8.771(1.17～65.744)	<0.05	7.994(1.058～60.389)	0.044
家族史(阴性 vs. 阳性)	3.986(1.161～13.677)	<0.05	5.054(1.396～18.296)	0.014
ESES 分型(典型 vs. 不典型)	1.053(0.408～2.716)	>0.05		
EEG 侧别(单侧 vs. 双侧)	2.675(1.114～6.424)	<0.05	2.635(1.059～6.560)	0.037
EEG 模式				
后头部 vs. 前头部	1.818(0.529～6.255)	>0.05		
广泛性 vs. 前头部	1.154(0.193～6.917)	>0.05		
发作类型				
全面性 vs. 局灶性	1.003(0.274～3.670)	>0.05		
混合 vs. 局灶性	0.351(0.136～0.904)	<0.05		
口服抗发作药物				
二联 vs. 单药	2.520(0.731～8.688)	>0.05		
三联 vs. 单药	1.295(0.216～7.760)	>0.05		

因 EEG 放电侧别与发作类型存在多重共线性，所以多因素分析时仅纳入 EEG 侧别，并采用向前步进的方法，−2 倍对数似然值(−2 log likelihood，−2LL)=113.687，P=0.001，说明模型总体有统计学意义。结果提示影像学异常、阳性家族史、双侧脑电图放电是影响 ESES 的预后危险因素；而性别、癫痫起病年龄、发现 ESES 年龄、ESES 放电指数及 EEG 模式等对预后影响显著性不强。分组变量甲泼尼龙冲击治疗在多因素 COX 回归分析发现 P>0.05，说明甲泼尼龙联合 ASM 治疗与单独 ASM 治疗相比，虽可改善 ESES 患者的预后但尚不能构成 ESES 预后的独立危险因素。

3　讨论

ESES 是一种独特的儿童期发作的癫痫性脑病，发病率占儿童癫痫的 0.2%～0.5%[9]，有研究显示约 20%的 ESES 患儿神经认知损伤优先于癫痫的出现[10]，并且对于 SWI ≥85%和 SWI <85%的患儿长期多中心随访研究显示，具有相似的 ESES 临床发作和神经认知的退化[11-12]。因此，我们扩大了研究范围，通过比较显示非典型和典型 ESES 组在癫痫起病年龄、诊断 ESES 年龄、性别、家族史、影像学及神经认知评估差异无统计学意义，说明非典型 ESES 与典型 ESES 相比同样有可能引起认知损伤。

ESES 目前主要的治疗方案包括使用非苯二氮䓬类抗癫痫药物(丙戊酸、乙琥胺、左乙拉西坦等)、苯二氮䓬类药物(地西泮和氯巴占等)、免疫调节疗法(类固醇激素和静脉免疫球蛋白)以及半球切除在内的手术[13]。但是，传统 ASM 存在局限性，不能有效缓解 ESES 状态及改善认知功

能,且复发率高。在一项对 575 例患者的汇集分析中,Van Den Munckhof B 等[14]发现苯二氮䓬类药物在所有患者和连续评估患者中,总体治疗成功率分别为 69% 和 59%,常规非苯二氮䓬类 ASM 的效果较差,在所有患者和连续评估患者中,分别有 49% 和 34% 的患者出现改善,因此寻找合理的 ESES 治疗方案具有重要的临床意义。

本研究发现甲泼尼龙联合 ASM 治疗 ESES 的中位缓解时间短于单用 ASM 组,而且较单用 ASM 患儿认知功能改善更显著,说明甲泼尼龙冲击治疗在控制 ESES 患儿癫痫临床发作以及抑制神经元异常放电方面具有显著疗效。糖皮质激素治疗 ESES 的机制可能是由于能激活大脑内存在的皮质激素受体,降低海马锥体细胞兴奋性,从而导致电兴奋性下降和放电活动减弱;同时直接作用于中枢神经系统受体,增加脑脊液中 γ-氨基丁酸(GABA)和 5-羟色胺含量,降低 *N*-乙酰天冬氨酸的水平,也可以降低细胞内糖含量,减轻脑细胞水肿及促进酶修复,从而一定程度上控制癫痫发作[15]。另有研究发现,在部分难治性癫痫患者中存在自身免疫功能紊乱,Van Den Munckhof B 等[16]的研究显示,与对照组比较,ESES 患者的白细胞介素-6 水平更高,治疗后血清中细胞因子和其他炎性蛋白明显减少,因此使用激素治疗后效果良好可能与其抗免疫作用有关,这有待于进一步的验证。在随访过程中,发现治疗期间 ESES 患儿语言商和操作商的提高与 SWI 的减退之间并无相关性,虽然 SWI 缓解的患者语言和行为功能较前有所进步,但绝大多数患者在没有改善 EEG 的情况下语言和行为也有明显改善,这可能与 EEG 上的癫痫样活动仅是 ESES 的伴随特征,而不是语言或行为障碍有关[17-18]。因此,ESES 患儿继续或停止甲泼尼龙冲击治疗的决定应该同时考虑对于总智商的损伤,而不是仅仅基于 ESES 的缓解。此外,当患者有 ESES 病史并对泼尼松反应良好,但其当前睡眠 EEG 未显示 ESES,由于自然病程中棘波百分比的潜在高变异性,也应当考虑恢复对表现为言语障碍或行为退化患儿的治疗。

有研究表明,ESES 的预后和复发风险主要与病因有关[19],例如结构性因素、遗传性因素、免疫性因素或脑炎及脑膜炎等急性神经损伤,其中影像学检查提示结构病变在病因学中占有重要地位,包括脑白质病变、脑萎缩、脑积水、脑出血、多小脑回畸形、胼胝体发育不良及丘脑损伤等[20]。遗传性因素目前最常见的是导致 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体介导的信号传导功能障碍的 *GRIN2A* 基因突变,重复性拷贝数变异例如 Xp22.12 缺失、16p13 缺失、15q11.2-13.1 重复、3q29 重复、11p13 重复、10q21.3 缺失、3q25 缺失和 8p23.3 缺失与 ESES 的出现也存在一定联系[21-22]。本研究结果提示影像学异常、阳性家族史、双侧脑电图放电是影响 ESES 预后的危险因素,既印证了影像学对于 ESES 预后的影响,同时还说明存在诸多重要的相关因素,这也提醒临床需重视 ESES 的病因诊断。其他研究指出儿童 ESES 的发生和预后与性别之间没有显著相关性,癫痫发作的类型为 ESES 的相关危险因素[12],均与本实验结果相同。根据 ESES 脑电图中棘波最大幅度的区域不同,将放电模式分为前部、后部及广泛性。最近有报道称,以自闭症或精神病行为和全面退化形式出现的神经精神症状与影响额区的癫痫样活动一起出现,而颞叶后部区域发展的发作性障碍会导致听觉失认症和语言障碍[23-24]。Caraballo R H 等[25]研究结果表明,ESES 放电模式的不同在激素冲击治疗效果上差异无统计学意义,ESES 放电模式的不同在减少癫痫发作、SWI 和神经认知结果等方面差异也无统计学意义,都具有相似的临床和预后特征。本研究也证实了其与 ESES 的预后并无关系,但由于样本量较小,并未进一步在单用 ASM 组、激素+ASM 组两组组内比较不同放电部位对激素治疗效果及认知损伤的差异。同时,推测 ESES 预后影响因素可能还与 ESES 持续时间、治疗前发作次数、出生情况、治疗后复发及局灶性放电逐渐扩散倾向等有关,有待更大样本量的数据支持。

综上所述,ESES 是一种治疗困难的儿童癫痫综合征,因此当患儿出现可疑癫痫发作或智力下降时,应尽快完善电生理检查和认知评估以争取早期诊断,同时 ESES 的持续时间与神经心理损伤严重程度和不良预后密切相关,所以为了改善儿童的预后需要做到早发现、早诊断、早治疗,不仅要控制癫痫发作,还要增强认知功能和消除电持续状态。临床研究表明,甲泼尼龙冲击治疗在降低睡眠中棘慢波发放、改善神经心理损伤等方面的效果良好。

本研究尚存在一些局限性,如样本量小,随访时间短,而且作为单中心研究,入组的病例存在选择和治疗偏倚,ESES 病因学筛查不足如入组病例中基因检测仅完成 3 例,未做脑脊液的免疫指标筛查等,将有待进一步研究。

参考文献:

[1] GALANOPOULOU A S, BOJKO A, LADO F, et al. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep [J]. Brain Dev, 2000, 22(5): 279-295.

[2] GOBBI G, BONI A, FILIPPINI M. The spectrum of idiopathic rolandic epilepsy syndromes and idiopathic occipital epilepsies: from the benign to the disabling [J]. Epilepsia, 2006, 47(Suppl 2): S62-S66.

[3] VAN HIRTUM-DAS M, LICHT E A, KOH S, et al. Children with ESES: variability in the syndrome [J]. Epilepsy Res, 2006, 70(Suppl 1): S248-S258.

[4] TASSINARI C A, DANIELE O, GAMBARELLI F, et al. Excessive 7-14-sec positive spikes during REM sleep in monozygotic non-epileptic twins with speech retardation [J]. Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin, 1977, 7(2): 192-193.

[5] 刘晓燕. 儿童睡眠中癫痫性电持续状态的脑电图诊断[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(2): 83-85.

[6] SPECCHIO N, WIRRELL E C, SCHEFFER I E, et al. International league against epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE task force on nosology and definitions [J]. Epilepsia, 2022, 63(6): 1398-1442.

[7] LIUKKONEN E, KANTOLA-SORSA E, PAETAU R, et al. Long-term outcome of 32 children with encephalopathy with status epilepticus during sleep, or ESES syndrome [J]. Epilepsia, 2010, 51(10): 2023-2032.

[8] KRAMER U, SAGI L, GOLDBERG-STERN H, et al. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status

epilepticus in sleep (ESES) [J]. Epilepsia, 2009, 50(6): 1517-1524.
[9] SANCHEZ F I, CHAPMAN K E, PETERS J M, et al. Continuous spikes and waves during sleep: electroclinical presentation and suggestions for management [J]. Epilepsy Res Treat, 2013: 583531. doi: 10.1155/2013/583531.
[10] FERNANDEZ I S, PETERS J M, HADJILOIZOU S, et al. Clinical staging and electroencephalographic evolution of continuous spikes and waves during sleep [J]. Epilepsia, 2012, 53(7): 1185-1195.
[11] FORTINI S, CORREDERA L, PASTRANA A L, et al. Encephalopathy with hemi-status epilepticus during sleep or hemi-continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: a study of 21 patients [J]. Seizure, 2013, 22(7): 565-571.
[12] OZTOPRAK U, YAYICI K O, AKSOY E, et al. Spike-wave index assessment and electro-clinical correlation in patients with encephalopathy associated with epileptic state during slow sleep (ESES/CSWS), single-center experience [J]. Epilepsy Res, 2021, 170: 106549.
[13] MARESCAUX C, HIRSCH E, FINCK S, et al. Landau-Kleffner syndrome: a pharmacologic study of five cases [J]. Epilepsia, 1990, 31(6): 768-777.
[14] VAN DEN MUNCKHOF B, VAN DEE V, SAGI L, et al. Treatment of electrical status epilepticus in sleep: a pooled analysis of 575 cases [J]. Epilepsia, 2015, 56(11): 1738-1746.
[15] 孟丽萍, 戴园园. 儿童睡眠中癫痫性电持续状态的临床分析及甲泼尼龙冲击治疗的随访研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(4): 348-353.
[16] VAN DEN MUNCKHOF B, DE VRIES E E, BRAUN K P, et al. Serum inflammatory mediators correlate with disease activity in electrical status epilepticus in sleep (ESES) syndrome [J]. Epilepsia, 2016, 57(2): e45-e50.
[17] RAPIN I. Autistic regression and disintegrative disorder: how important the role of epilepsy? [J]. Semin Pediatr Neurol, 1995, 2(4): 278-285.
[18] HOLMES G L, MCKEEVER M, SAUNDERS Z. Epileptiform activity in aphasia of childhood: an epiphenomenon? [J]. Epilepsia, 1981, 22(6): 631-639.
[19] MITCHELL W G. Status epilepticus and acute repetitive seizures in children, adolescents, and young adults: etiology, outcome, and treatment [J]. Epilepsia, 1996, 37(Suppl 1): S74-S80.
[20] HU L Y, SHI X Y, FENG C, et al. An 8-year old boy with continuous spikes and waves during slow sleep presenting with positive onconeuronal antibodies [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2015, 19(2): 257-261.
[21] SANCHEZ F I, TAKEOKA M, TAS E, et al. Early thalamic lesions in patients with sleep-potentiated epileptiform activity [J]. Neurology, 2012, 78(22): 1721-1727.
[22] KESSI M, PENG J, YANG L, et al. Genetic etiologies of the electrical status epilepticus during slow wave sleep: systematic review [J]. BMC Genet, 2018, 19(1): 40.
[23] 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.
[24] GENCPINAR P, DUNDAR N O, TEKGUL H. Electrical status epilepticus in sleep (ESES)/continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS) syndrome in children: an electroclinical evaluation according to the EEG patterns [J]. Epilepsy Behav, 2016, 61: 107-111.
[25] CARABALLO R H, FORTINI S, FLESLER S, et al. Encephalopathy with status epilepticus during sleep: unusual EEG patterns [J]. Seizure, 2015, 25: 117-125.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2022-07-05 修回日期:2022-11-14)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.12.011

· 综述 ·

儿童原发性辅酶 Q_{10} 缺乏症相关肾病研究进展

刘晨[1],陈丽清[2],赵玉华[2](1.内蒙古医科大学,呼和浩特 010000;2.内蒙古医科大学附属内蒙古自治区妇幼保健院,呼和浩特 010050)

[中图分类号]R725.9 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)12-0048-06

Progress of Primary CoQ_{10} Deficiency Related Nephropathy in Children

Liu Chen[1], Chen Liqing[2], Zhao Yuhua[2](1. *Inner Mongolia Medical University, Hohhot* 010000, *China*; 2. *Maternal and Child Health Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region Affiliated to Inner Mongolia Medical University, Hohhot* 010050, *China*)

肾病综合征(nephrotic syndrome,NS)是一种儿童常见肾小球疾病,可对患儿健康造成严重不良影响。据统计,NS 在全球儿童中发病率为 2/100 000~7/100 000,普遍在 3~5 岁发病,青春期前男性发病率高于女性,青春期发病率无性别差异[1-2]。其中,激素耐药型肾病综合征(steroid-resistant nephrotic syndrome,SRNS)治疗效果

基金项目:内蒙古自治区卫生健康科技计划项目,编号 202201141。
作者简介:刘晨(1997.01-),女,硕士,主要从事儿童肾脏疾病及心血管疾病研究,E-mail:2207185326@qq.com。
通信作者:赵玉华(1976.01-),女,大学本科,主任医师,主要从事儿童肾脏疾病研究,E-mail:18347665766@163.com。