

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.021

综 述

# 儿童难治性癫痫研究进展

余书婷综述 姚宝珍审校

基金项目: 武汉大学医学腾飞计划(TFLC2018001)

作者单位: 430000 武汉大学人民医院儿科

通信作者: 姚宝珍, E-mail: professorsyao@aliyun.com

**【摘要】** 癫痫是儿童最常见的神经系统疾病之一,以神经元过度放电导致反复性、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征。癫痫发作对儿童的生长发育、生活和学习造成了巨大影响,给家庭和社会也造成了负担。大部分癫痫患儿经过正规治疗后癫痫发作能得到有效控制,但仍有少部分难以有效控制,成为难治性癫痫。难治性癫痫患儿多合并有认知功能损害。目前儿童难治性癫痫的治疗手段主要包括药物治疗、神经调控技术、生酮饮食治疗及外科手术。文章对儿童难治性癫痫的研究进展作一综述。

**【关键词】** 难治性癫痫;儿童;诊断;治疗**【中图分类号】** R742.1 **【文献标识码】** A

**Advances in research on childhood refractory epilepsy** Yu Shuting, Yao Baozhen. Department of Pediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430000, China

Corresponding author: Yao Baozhen, E-mail: professorsyao@aliyun.com

Funding program: Medical Science Advancement Program of Wuhan University(TFLC2018001)

**【Abstract】** Epilepsy is one of the most common neurological disorders in children and is characterized by excessive neuronal discharges leading to recurrent, seizure and transient central nervous system malfunctions. Seizures have a tremendous impact on children's growth and development, life and learning, and place a burden on families and society. Most children with epilepsy can have their seizures effectively controlled after regular treatment, but there are still a small number of children who are difficult to control effectively and become refractory to epilepsy. Children with refractory epilepsy tend to have a combination of cognitive impairment. Currently, the treatment of refractory epilepsy in children mainly includes drug therapy, neuromodulation techniques, ketogenic diet therapy and surgery. In this article, we will review the progress in the refractory epilepsy in children.

**【Key words】** Refractory epilepsy; Children; Diagnosis; Treatment

癫痫是一种儿童常见的神经系统疾病,据世界卫生组织统计,全球约有 5 000 万癫痫患者,每年新增患病人数约为 240 万<sup>[1]</sup>,我国癫痫的患病率约为 7%<sup>[2]</sup>,其中,约 1/3 的患者在规范的抗癫痫治疗后病情仍难以得到有效控制,被称作“难治性癫痫”(refractory epilepsy, RE)。儿童难治性癫痫严重危害儿童的身心健康,文章回顾儿童难治性癫痫的治疗进展,以期为难治性癫痫的进一步研究提供借鉴和参考。

## 1 概述

癫痫是一种严重的神经系统疾病,其特征是由位于一个或两个半球的一组脑细胞中的阵发性和同步放电而导致的复发性和不可预测的癫痫发作,各种族、地区、年龄段、社会地位人群均可发病,无明显性别差异。我国的癫痫患病率约在 7%,其中大多数在儿童期起病。癫痫反复发作易产生神经生物学、认知和社会心理后果,如智商下降、社会适应性差、丧失学习能力、性格改变、自杀倾向、抑郁等。大多数患者通过单独(单一

疗法)或联合(多药治疗)长期给予抗癫痫药物来实现最佳癫痫发作控制。尽管可用于癫痫治疗的药物种类繁多,但许多人对抗癫痫药物治疗无反应或难治,这使得耐药性成为癫痫管理中最重要临床问题之一。耐药性癫痫又称难治性癫痫,目前国内尚无统一定义。根据国际抗癫痫联盟(ILAE)的定义,难治性癫痫意味着患者在对 2 种耐受、适当选择和使用抗癫痫药物方案进行充分试验后,无论是作为单一疗法还是通过药物组合,未能实现持续的无癫痫发作。难治性癫痫可见于多种癫痫类型,儿童常见的癫痫综合征包括 Lennox-Gastaut, Doose 和 Dravet 综合征。与其他神经系统疾病相比,难治性癫痫病程长,癫痫患儿的精神合并症比一般人群高 10 倍,癫痫患儿的过早死亡率是一般人群的 3 倍,对于家庭和社会均造成了沉重负担。由于难治性癫痫病因繁杂、发病机制不清,且临床上抗癫痫药物(anti epileptic drugs, AEDs)多为针对癫痫发作的治疗,使得 RE 的治疗与管理仍具有挑战性。

## 2 发病机制

一直以来,儿童难治性癫痫的发病机制受到广泛关注,但由于难治性癫痫病因复杂,其机制可能是可变且多因素的,目前尚无明确定论。但随着医学遗传学、免疫学、神经影像学等学科的发展,人们对儿童难治性癫痫的发病机制有了更深入的认识,产生了药物转运蛋白假说、靶标假说、神经网络理论学说、内在严重程度假说、基因变异假说。

**2.1 药物转运蛋白假说** 药物转运蛋白假说最初是由 Tishler 等提出,他们发现接受手术治疗的 19 例难治性癫痫患者的毛细血管内皮和星形胶质细胞中 P-糖蛋白增加,编码 P-糖蛋白的基因 ABCB1(也称为多药耐药基因 1 MDR1)表达水平也有所升高。后续许多动物实验和临床研究也证明表明 P-糖蛋白过表达与大脑中 AED 浓度的降低有关。接受内侧颞叶硬化前颞叶切除术的耐药性癫痫患者与无癫痫发作的患者相比,术后癫痫复发患者的 P-糖蛋白平均毛细血管染色数量增加,免疫反应评分更高。神经病理学研究表明,常见的耐药病理学如海马硬化症,皮质发育不良和胚胎发育不良神经上皮肿瘤显示出包括 ABCB1 药物转运蛋白基因的过表达。这些证据说明难治性癫痫患者的支持外排转运蛋白的膜表达增加。P-糖蛋白存在于细胞膜上,能够通过主动转运的方式逆浓度梯度将细胞内的药物转移到细胞外。P-糖蛋白转运多种结构和功能不同的化合物,主要是疏水和两亲性化合物,而大多数抗癫痫发作药物(ASM)是平面亲脂性分子,因此,理论上许多 ASD 应该是 P-糖蛋白底物,可使脑组织内病灶区域周围的药物浓度降低,从而导致癫痫病灶周围药物浓度达不到有效治疗浓度,产生耐药。但关于 ASM 是 P-糖蛋白的底物的证据并不充分。来自不同研究的研究人员使用不同的模型、方法和分析方法,具有不同的灵敏度,产生了不一致的结果。目前只有 Zhang 等<sup>[3]</sup>的研究表明苯妥英、苯巴比妥、拉莫三嗪和奥卡西平已被证实是 P-糖蛋白的底物,其他 ASM 是 P-糖蛋白底物需要进一步验证。

**2.2 靶标假说** ASM 是通过与各种细胞靶标的相互作用来控制癫痫发作的。对这些靶点的作用可分为四大类:(1)电压门控离子通道的调节,包括钠、钙和钾通道;(2)通过对 GABA 的影响增强 GABA 介导的抑制受体;(3)通过对释放机制的组成部分(包括突触囊泡蛋白 2A 和电压门控钙通道的  $\alpha 2\delta$  亚基)的影响直接调节突触释放;(4)抑制离子型谷氨酸受体介导的突触释放,包括  $\alpha$ -氨基-3-羧基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体。这些不同靶点相互作用的结果是改变神经元的内在兴奋性,抑制或兴奋神经传递。这些作用通过修改神经元的爆发特性和减少局部神经元集合中的同步来降低癫痫发作的可能性。此外,ASD 抑制异常放电扩散到邻近和远处的大脑部位。

靶标假说指出耐药性产生主要是由于分子水平上靶位点的改变。如电压门控离子通道和神经递质受体的组成变化,导致药物敏感性降低,从而导致难治性。卡马西平是一种通过调节电压门控  $\text{Na}^+$  通道来控制癫痫发作。在毛果芸香碱诱导的癫痫后的大鼠和对卡马西平耐药的颞叶癫痫患者切除的海马组织中观察到,卡马西平对齿状颗粒细胞中电压门控钠通道的使用依赖性阻断丧失。然而,到目前为止,由于分子靶标的潜

在变化而导致的这种功效损失仅针对卡马西平报道,尚未证明其他阻断钠通道的 ASM 会发生。除了电压依赖性离子通道外,顽固性癫痫患者的其他药物靶标也可能改变。GABA 介导的抑制受体是重要的以苯二氮草类药物为代表的 ASM 靶标,GABA 亚基组成的任何变化可能对苯二氮草类药物的抗惊厥作用产生巨大影响。在难治性癫痫患者的脑组织中发现 GABA 受体亚基分布和表达的改变可印证该假说。

**2.3 神经网络假说** 神经网络假说表明,癫痫相关的结构改变,包括神经变性、轴突发芽、突触重组、神经发生和胶质细胞增生,有助于异常神经网络的形成,从而降低 ASM 疗效。该假说基于反复癫痫发作导致神经元死亡的事实。神经死亡以及异常导致兴奋性回路的形成,幸存的神经元异常地重塑神经网络,从而产生难以用内源性抑制机制和抗癫痫药物控制的过度兴奋回路。此外,异常连接会影响多种功能,如语言功能。耐药性颞叶癫痫患者常被发现有海马硬化,因此有学者提出海马硬化症在 ASM 抵抗机制中起因果作用,在切除受影响的颞叶后,约 60% 的先前耐药颞叶癫痫患者在持续药物治疗后无癫痫发作<sup>[4]</sup>。从而提供了神经网络假说的概念证明。该假设的主要弱点是神经网络的改变不会导致所有癫痫患者的难治性,因此,需要进一步的生物学证据来证明药物反应性和耐药性癫痫之间脑可塑性变化的潜在差异来支持这一假设。

**2.4 内在严重程度假说** 内在严重程度假说主要观点为耐药性不是由特定的耐药因素造成的,而是癫痫本身的严重程度不断进展所致,即越严重的癫痫越难以治疗。内在严重程度假说是基于临床观察,即治疗前的高癫痫发作频率是药物失败的预测标志,但也表明了疾病严重程度和耐药性背后的常见神经生物学因素。该假说认为耐药性是疾病严重程度相关的癫痫的固有特性。发作频率被认为是癫痫严重程度的一个重要标志,因此,治疗前的高发作频率可能是与治疗后期缓解几率低的重要因素之一。一项前瞻性研究显示,治疗前有 11 次或更多癫痫发作的患者成为难治性癫痫的可能性是治疗前 2 次或更少癫痫发作的患者的 2 倍以上。耐药性癫痫的内在严重程度增加与谷氨酸的高释放有关,谷氨酸是兴奋性神经递质,耐药性颞叶癫痫患者发作期和发作间期活动期间的癫痫病灶中检测到高细胞外谷氨酸水平。在对抗癫痫治疗无反应的海马体高频电刺激的大鼠中也观察到这种现象<sup>[5]</sup>。然而,必须提到的是,海马体高频电刺激模型不被认为是癫痫的典型模型,因为这些动物不会出现自发性和复发性癫痫发作。因此,有必要使用耐药性癫痫动物模型进行进一步的实验来支持这一假设。炎症反应、突触传递的调节和神经网络的重塑对内在严重程度状态有显著贡献,海马结构损伤的严重程度或其他代表疾病严重性的指标也可能与耐药性相关。内在严重程度假说可能与其他难治性癫痫发病机制的假设有关。如谷氨酸的高释放诱导兴奋性毒性,有利于异常神经元回路的形成,这是与神经网络假说相关的条件。同样,谷氨酸有利于 P-糖蛋白的过表达,P-糖蛋白是产生多药耐药性的最重要的转运蛋白,这种现象反过来又支持了药理转运蛋白的假设。虽然这一理论在生物学上似乎是合理的,但它并不充分适用于表现出 ASM

抵抗波动或演变模式的癫痫类型。此外,几乎没有证据支持癫痫严重程度与 ASM 反应之间存在直接的机制联系。因此,有人认为,仅凭内在严重程度理论不足以解释癫痫的耐药性。

**2.5 基因变异假说** 基因变异假说认为癫痫患者存在内源性差异,通过任何机制都会降低 ASM 控制癫痫发作的机会。如 SCN1A 基因的多态性,可能会影响编码蛋白的构象、结合或其他活性或转录后 miRNA 的稳定性,最终导致机体对钠通道阻断型 ASMs 的反应减弱,从而耐药。但到目前为止,在癫痫谱系中还没有强有力的、普遍接受的耐药性遗传关联,以支持由遗传变异驱动的广泛的、独立于综合征的耐药机制模型。

### 3 儿童难治性癫痫诊断

**3.1 儿童难治性癫痫诊断与鉴别** 诊断患儿是否为难治性癫痫时,首先需明确患儿是否患有癫痫,是否可分类到癫痫综合征,是否有潜在的病因。因此,需要询问详细的病史,包括起病年龄、发作具体表现、持续时间、有无先兆、有无诱因等;其次,进行细致的体格检查,特别是神经系统检查有助于了解脑损害情况。另外,必要的辅助检查也不可或缺。脑电图检查有助于确定发作部位,可以帮助明确癫痫的分类,难治性癫痫患儿的立体的脑电图检查更有助于后期手术部位的确定。神经影像学检查有助于发现病灶及病因,颅脑 MR 对诊断海马硬化、局灶皮质发育不良有较高价值。儿童难治性癫痫需与非癫痫发作鉴别,如屏气发作、晕厥、交叉擦腿综合征、癔症性发作、睡眠性肌阵挛等。

**3.2 儿童难治性癫痫的早期预测** 对儿童来说,一旦出现首次癫痫发作,预测其难治性就显得尤为重要,因为尽早控制可能会改善认知结果。一些较新的药物可以作为特定综合征一线治疗,如氨己烯酸用于治疗伴有结节硬化症的婴儿痉挛症,大麻二酚用于 Lennox-Gastaut 综合征;另外,癫痫手术的范围也在逐渐低龄化。早期预测与诊断有助于选择合适的治疗方式。

许多观察性研究试图确定可用于预测癫痫患者难治性的早期观察指标,包括癫痫发作的类型、病因、癫痫持续状态、癫痫发作频率、病史、第一次或第二次使用 AEDs 的效果以及脑电图结果等。癫痫发作的类型临床观察中被发现是 RE 的预测因素。在一项针对 400 例年龄 1~55 岁之间的癫痫患者的病例对照研究中,部分性癫痫发作被确定为居住在印度北部的成年患者顽固性的独立预测因素<sup>[6]</sup>;此外,据报道,局灶性癫痫是 DRE 患病率的重要预测指标<sup>[7]</sup>。病因是决定癫痫预后与药物反应性的决定性因素。大量研究表明,围产期疾病、血管疾病、肿瘤、创伤、卒中、低血糖、中枢神经系统感染、染色体异常、神经皮肤疾病、皮质发育不良、代谢性疾病、内侧颞叶硬化症和各种癫痫综合征等病因是 RE 的有效预测因子。难治性与遗传病因关联密切,尤其是在发育性和癫痫性脑病的严重病例中,如 SCN1A 突变与 Dravet 综合征相关,而几乎所有 Dravet 综合征患儿都具有耐药性<sup>[8]</sup>。RE 是癫痫持续状态的常见和严重后果,癫痫患者中常有癫痫持续状态病史。一项关于脑炎后癫痫的研究指出癫痫持续状态是 RE 的独立危险因素<sup>[9]</sup>;但也有研究显示出相反的结果,因此需要前瞻性研究来探索癫痫持续状态是否是 RE 的危险因素。由前文提及 RE 发病机制的内严重

程度假说可知,癫痫初始发作频率与 RE 有关,且几乎所有相关研究表明,癫痫发作的初始频率是难治性的强大预测指标。然而,癫痫发作的频率没有统一的测量方法,具体发作频率数值还需探讨。发育迟缓可能代表存在弥漫和严重的脑损伤,研究表明智力残疾与癫痫难治性存在关联<sup>[10]</sup>。

越来越多的证据表明,炎症反应在癫痫中起着重要的病理生理作用。一些基本无创的血液预警因子可能帮助早期预测 RE 的发生。星形胶质细胞是炎症分子的来源及靶标;星形胶质细胞在反复癫痫发作的情况下释放炎症介质和谷氨酸,有可能增加血脑屏障中药物转运蛋白的表达,从而导致某些 ASM 的耐药。现已有研究显示,RE 患者血清中 CD4T 细胞的比例显著增加,与对照组相比,癫痫和 RE 患者血清中的神经保护因子和抗炎细胞因子 IL-4 降低,同时,RE 患者的血清神经丝轻链水平也显著升高<sup>[11]</sup>。高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 在神经炎症反应中起着至关重要的作用。HMGB1 在炎症小体激活期间由神经元和神经胶质细胞主动释放,并激活至少 2 种受体,即 Toll 样受体 4 (TLR4) 和靶细胞上晚期糖基化终产物的受体, HMGB1/TLR4 轴是导致癫痫脑损伤后的神经炎症反应的关键启动剂。有研究表明 RE 患者血液中水平显著高于健康对照组和药物控制癫痫患者, HMGB1 可以作为 RE 的潜在生物标志物,用于提高现有临床指标的敏感性和准确性<sup>[12]</sup>。细胞间黏附分子 (ICAM) 的血浆浓度是一种前脑衍生的抑制性 T 细胞调节剂,在突触形成和树突棘可塑性中起活性作用,当它与小胶质细胞和淋巴细胞上的受体结合时具有抗炎作用。对癫痫患者脑脊液和血清中可溶性黏附分子浓度的分析表明,血管细胞黏附分子-1 和细胞间黏附分子-1 在 RE 中起重要作用<sup>[13]</sup>。

除了炎症因子,还有其他生化标志物可能作为难治性癫痫的预测指标。如表观遗传预测因子中 miRNA 可能通过调节神经凋亡、参与分化的转录因子参与癫痫;遗传预测因子如 ABCB1、SCN1A 等基因的多态性与癫痫难治性相关。但由于目前关于 RE 生化预测因子的研究样本量较小,且大多数研究只考虑了耐药性与药物易感性之间的因素差异,没有考虑疾病本身可能导致生化预测因子水平差异,这说明需要更完善的研究来进行深入挖掘。

### 4 治疗方法

**4.1 药物治疗** 药物治疗是抗癫痫治疗的首选治疗方法,一般将 AEDs 分为传统 AEDs 和新型 AEDs。传统抗 AEDs 包括丙戊酸钠 (Valproate, VPA)、卡马西平 (Carbamazepine, CBZ)、苯巴比妥 (Phenobarbital, PB)、苯妥英钠 (Phenytoin, PHT)、苯妥英钠 (Phenytoin, PHT)、苯妥英钠 (Phenytoin, PHT) 等。针对难治性癫痫,近年来出现了较传统 AEDs 不良反应小、抗癫痫谱广、耐受性好、安全性高的新型 AEDs,现将部分新型 AEDs 阐述如下。

**4.1.1 奥卡西平 (Oxcarbazepine, OXC)**: OXC 是 CBZ 的酮类似物,通过阻断电压依赖性离子 (钠、钾和钙) 传递来达到抗惊厥作用,主要用于强直阵挛发作和部分性发作,尤其适用于儿童部分性癫痫。尽管目前一般认为 OXC 比 CBZ 更安全,但 OXC 仍有恶心、呕吐、皮疹等轻微不良反应,也有研究报道 OXC 可能

与记忆力下降、注意力问题、抗利尿激素分泌失调综合征及低钠血症有关<sup>[14]</sup>。

4.1.2 左乙拉西坦 (Levetiracetam, LEV): 因广谱抗癫痫药且不良反应小, 并与已知的无相互作用, LEV 是目前临床最常用的 AEDs 之一; LEV 通过抑制电压依赖性钠通道, 增加 GABA 能传递并与突触囊泡蛋白 2A (SV2A) 结合, 从而引起神经元抑制达到抗痫效果<sup>[15]</sup>。LEV 的常见不良反应有头痛、头晕、嗜睡、健忘、腹痛、恶心和呕吐等, 而在高剂量 LEV 中观察到抽搐、共济失调、愤怒、焦虑和意识模糊神经系统不良反应<sup>[16]</sup>。为了减轻 LEV 潜在不良反应, 应进一步研究 LEV 剂量与耐受性之间的关系。

4.1.3 拉考沙胺 (lacosamide, LCM): LCM 的作用机制尚不完全清楚, 但目前的研究表明, 它可选择性地增加电压门控钠通道的缓慢失活, 从而降低神经元兴奋性来发挥抗惊厥作用<sup>[17]</sup>。LCM 于 2018 年在中国批准上市, 主要用于 4 岁以上儿童局灶性癫痫的单药治疗。一项拉考沙胺治疗中国维吾尔族儿童癫痫的研究表明, 治疗 3 个月后, 对 LCM 治疗有反应的儿童比例已经达到 63%, 且早期引入 LCM 使得 18% 的儿童实现了 12 个月无癫痫发作<sup>[18]</sup>。LCM 最常见的不良反应包括嗜睡、头晕、恶心/呕吐、胃肠道紊乱, 以及较罕见的复视。

4.1.4 大麻二酚 (cannabidiol, CBD): CBD 是从大麻植物中提取出的一种非精神活性植物大麻素, 具有良好的耐受性, 并保留了抗惊厥和抗炎特性, 尽管其作用机制尚未完全阐明。CBD 在 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS)、Dravet 综合征 (DS)、唐氏综合征的长期治疗期间具有显著的安全性和有效性, 2018 年美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 批准药用大麻二酚提取物 Epidiolex 用于治疗 ≥2 岁的 LGS 和 DS 患儿。2019 年的一项研究表明, 添加 CBD 治疗的严重难治性癫痫 (severe treatment-resistant epilepsies, TREs) 患者每月癫痫发作减少了 50%, 总的癫痫发作次数减少了约 44%; 12 周时, 大运动惊厥减少 ≥50%、≥75% 和 100% 的患者比例分别为 53%、23% 和 6%; 总癫痫发作相应减少的比例分别为 46%、26% 和 5%<sup>[19]</sup>。CBD 治疗患者最常见的不良反应是嗜睡, 食欲下降, 腹泻, 转氨酶升高, 易疲劳、不适和虚弱, 皮疹, 失眠、睡眠障碍和睡眠质量差和感染<sup>[20]</sup>。与另一种具有精神活性且易产生耐受性的大麻素四氢大麻酚不同, CBD 不会产生奖励反应, 也不会产生身体依赖<sup>[18]</sup>, 但可能会影响各种脑部疾病<sup>[21]</sup>, 因此需要进一步关于 CBD 药理学研究。

4.1.5 吡仑帕奈 (perampanel, PER): PER 是一种突触后非竞争性 α 氨基-3-羟基 5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 型谷氨酸受体拮抗剂, 可用于治疗 4 岁以上患者的部分或全身强直阵挛发作。有队列研究显示, PER 是难治性与超难治性癫痫持续状态的潜在治疗药物<sup>[22]</sup>。PER 最常见的不良反应为攻击行为、头晕、食欲下降和嗜睡和鼻炎; 其中头晕是 PER 停药的主要原因<sup>[23]</sup>。也有一些研究表明吡仑帕奈血浆浓度的差异会影响不良反应的发生和严重程度, 因此, 一般建议从低剂量 PER 开始使用并缓慢增加剂量直至达到临床效果。

#### 4.2 神经调控技术

4.2.1 迷走神经刺激术 (vagus nerve stimulation, VNS): VNS 一般通过刺激左侧迷走神经来实现。VNS 的作用机制被认为属于脑干、丘脑和皮质传入投射 (包括儿茶酚胺核和边缘区域) 的急性刺激和慢性神经调控。啮齿动物的动物实验显示, VNS 对各种神经生理特征和神经递质有影响, 包括去甲肾上腺素浓度增加、GABA 功能及神经炎症反应的调节<sup>[24]</sup>。系统评价显示, VNS 对难治性癫痫的有效率在 56% ~ 63%<sup>[25]</sup>。1997 年, VNS 得到 FDA 许可; 2017 年, FDA 将 VNS 的批准范围扩大到 4 岁或以上的儿童, 特别是对 4 岁或以上患有部分性或全身性癫痫的儿童以及患有 Lennox-Gastaut 综合征的儿童。3 岁以下儿童的数据很少, 但研究结果表明, VNS 可能会降低婴幼儿癫痫持续状态的频率<sup>[26]</sup>。VNS 常见不良反应为声音嘶哑、感觉异常、呼吸急促及咳嗽。

4.2.2 深部脑刺激术 (deep brain stimulation, DBS): DBS 是在术前实现精准定位后将电极植入目标靶区, 通过对电极施加一定强度的电刺激, 抑制或激活神经元, 增加痫性发作的阈值, 从而抑制癫痫发作。目前临床常用的刺激靶点为: 丘脑前核、丘脑中央中核、丘脑底核和海马杏仁核。DBS 的不良反应包括感染、出血、感觉异常、种植部位疼痛、抑郁症及记忆问题<sup>[27]</sup>。

4.2.3 反应性神经刺激 (responsive neural stimulation, RNS): RNS 旨在通过连续监测疑似癫痫发作区域的颅内脑电图, 并在检测到发作性颅内脑电图的个体化模式时提供短脉冲高频电刺激, 以中止任何可能即将发生的癫痫发作。RNS 的优点在于其可以同时治疗 2 个病灶, 包括 2 个相对半球的病灶。一项纳入 191 例患者的随机对照试验提示 RNS 明显比假刺激有效。RNS 的不良反应常为感染、感觉迟钝、抑郁及自杀倾向, 但也有研究显示 RNS 对难治性癫痫患者的予以、记忆、注意力有改善作用。

4.3 生酮饮食 (ketogenic diet, KD) KD 是指饮食成分导致人体代谢生酮状态的任何饮食疗法, 一般是指高脂肪、低碳水化合物和中等蛋白质的饮食。2009 年国际生酮饮食专家共识推荐 KD 可被用于难治性癫痫<sup>[28]</sup>。研究显示 KD 可使癫痫发作的完全控制率高达 55%, 癫痫发作频率降低高达 85%<sup>[29]</sup>。KD 模仿禁食的生化作用, 并通过氧化磷酸化诱导从乙醇能量产生转向能量产生, 从而导致脂肪酸 β 氧化和酮产生。KD 的抗癫痫作用暂不明确, 但可能与 γ-氨基丁酸 (GABA) 合成增加、活性氧 (ROS) 的产生受限、酮症的神经保护作用及抗炎作用、肠道微生物组有关。目前, 有 4 个主要的 KD, 即经典生酮饮食 (classic ketogenic diet, cKD)、改良阿特金斯饮食 (modified Atkins diet, MAD)、中链甘油三酯生酮饮食 (medium chain triglyceride ketogenic diet, MCTKD) 和低血糖指数治疗 (low glycemic index treatment, LGIT)。在比较 KD 的多项研究中, 几种 KD 方案在耐受性和疗效性没有明显差异<sup>[30, 31]</sup>。KD 的不良反应很大一部分在儿童中发生, 最常见于胃肠道、心血管、泌尿生殖系统和骨骼, 如胃肠道紊乱、血脂异常、肾结石、骨密度下降等<sup>[32]</sup>, 尽管各种 KD 均有多种不良反应, 但有研究提示更严格的 KD (如 cKD) 似乎与更高的不良反应发生率有关, 即对饮食的限制越多, 不良反应发生的频率与严重程度越高<sup>[33]</sup>。因此, 在用 KD 治疗难

治性癫痫患儿时,需要制定适当的营养干预措施来保证安全和疗效。

4.4 手术治疗 早期手术治疗,并且是在儿童大脑尚具有可塑性时手术,不仅对脑功能损害较小,还对难治性癫痫患儿控制癫痫发作及智力改善有明显的作用。有 10% ~ 15% 的难治性癫痫患者属于局灶性癫痫,对这部分患者而言,手术优于药物治疗。

4.4.1 病灶切除术:对于病因为局灶性皮质发育不良、发育性肿瘤、海绵状血管瘤等的难治性癫痫患儿,完整切除病灶及周边致痫组织即可明显改善癫痫发作。在此过程中,术中脑电图监测极为重要。

4.4.2 胼胝体切开术(corpus callosotomy, CC):CC 基本原理为断开大脑半球的连接可以破坏癫痫发作活动通过胼胝体纤维在半球间快速扩散。CC 通常对跌倒发作和全身强直阵挛发作最有效。系统评价显示,75% ~ 90% 的癫痫患儿癫痫发作减少至少 50%<sup>[34]</sup>。断开综合征是 CC 最常见并发症,7% ~ 12% 的患者可发生,主要症状为失用症、语言障碍;另外单侧无力、感染、血肿、静脉或动脉卒中、出血、积液也可能是胼胝体切开术的并发症。

4.4.3 颞叶癫痫切除手术:颞叶癫痫占儿童癫痫的 15% ~ 20%,颞叶癫痫切除手术主要适应证是针对中颞叶结构,同时要尽量减少对颞叶外侧视辐射和语言网络的附带损害。典型的手术方式为前颞叶切除术,切除包括前颞叶、杏仁核、海马体等与内存颞叶癫痫有关的结构;术中脑皮质脑电图可以帮助确定切除部位。此外,还有一种使用激光间质热疗的新型手术,利用激光热消融癫痫灶,靶点精准,在成人中已有应用,但因儿童癫痫网络常累及皮质,因此该手术更适宜年龄较大、脑部发育接近成人的儿童。

4.4.4 大脑半球切除术:一些半球疾病如单侧大脑畸形、Rasmussen 综合征、Sturge-Weber 综合征会导致严重的难治性癫痫;这些疾病常导致半球弥漫性受累,断开或切除半球可显著减少癫痫发作。大脑半球切除或离断术在儿童中较多,在成人中极少实施。

4.5 中医药治疗 我国中医学将儿童难治性癫痫称为癫痫难治证,由脏腑功能失调、风痰闭阻所致。有一些研究发现部分中药具有抗炎抗氧化和神经保护作用,可以减少癫痫发作次数、改善认知功能。如番红花素、甘草甜素等中药及其单体可以通过增加超氧化物歧化酶和谷胱甘肽从而抑制癫痫发作时的氧化应激反应,发挥抗惊厥作用<sup>[35]</sup>;连翘提取物金丝桃苷能抗细胞凋亡,在红藻氨酸致痫模型中抑制了星形胶质细胞的过度激活,起到了神经元保护作用<sup>[36]</sup>。另外,针灸结合中药治疗癫痫也具有明显优势,研究表明针灸结合中药组的总有效率、脑电图恢复正常率都高于西药组,而发作次数、不良反应率以及发作持续时间均低于西药组<sup>[37]</sup>。中医药治疗难治性癫痫可能会成为治疗新思路。

## 5 小结

难治性癫痫病因复杂,发病机制不明确,目前针对儿童难治性癫痫的治疗措施多种多样,主要治疗措施有:药物治疗、神

经调控技术、生酮饮食治疗、外科手术。根据患儿的病因、发作类型,结合准确的辅助检查,早期制定合理的个体化诊疗措施对改善患儿预后极大帮助。随着科学技术的发展,更多有效的治疗手段将运用到难治性癫痫的治疗中,为难治性癫痫患儿带来福音。

## 参考文献

- [1] Moshe SL, Perucca E, Ryvlin P, et al. Epilepsy: new advances [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9971): 884-898. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60456-6.
- [2] 李俊龙, 岳玮, 郭效东, 等. 儿童难治性癫痫的研究进展[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2020, 33(1): 57-61. DOI: 10.19854/j.cnki.1008-2425.2020.01.0014.
- [3] Zhang C, Kwan P, Zuo Z, et al. The transport of antiepileptic drugs by P-glycoprotein [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(10): 930-942. DOI: 10.1016/j.addr.2011.12.003.
- [4] Wiebe S, Jette N. Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy [J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(12): 669-677. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.181.
- [5] Luna-Munguia H, Orozco-Suarez S, Rocha L. Effects of high frequency electrical stimulation and R-verapamil on seizure susceptibility and glutamate and GABA release in a model of phenytoin-resistant seizures [J]. *Neuropharmacology*, 2011, 61(4): 807-814. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.05.027.
- [6] Tripathi M, Padhy UP, Vibha D, et al. Predictors of refractory epilepsy in north India: A case-control study [J]. *Seizure*, 2011, 20(10): 779-783. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.07.010.
- [7] Seker YB, Okuyaz C, Komur M. Predictors of intractable childhood epilepsy [J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 48(1): 52-55. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.09.008.
- [8] Guery D, Rheims S. Clinical management of drug resistant epilepsy: A review on current strategies [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 2229-2242. DOI: 10.2147/NDT.S256699.
- [9] Pillai SC, Mohammad SS, Hacoen Y, et al. Postencephalitic epilepsy and drug-resistant epilepsy after infectious and antibody-associated encephalitis in childhood: Clinical and etiologic risk factors [J]. *Epilepsia*, 2016, 57(1): e7-e11. DOI: 10.1111/epi.13253.
- [10] Karaoglu P, Yas U, Polat AI, et al. Clinical predictors of drug-resistant epilepsy in children [J]. *Turk J Med Sci*, 2021, 51(3): 1249-1252. DOI: 10.3906/sag-2010-27.
- [11] Quedraogo O, Rebillard RM, Jamann H, et al. Increased frequency of proinflammatory CD4 T cells and pathological levels of serum neurofilament light chain in adult drug-resistant epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2021, 62(1): 176-189. DOI: 10.1111/epi.16742.
- [12] Wang N, Liu H, Ma B, et al. CSF high-mobility group box 1 is associated with drug-resistance and symptomatic etiology in adult patients with epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2021, 177: 106767. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106767.
- [13] Luo J, Wang W, Xi Z, et al. Concentration of soluble adhesion molecules in cerebrospinal fluid and serum of epilepsy patients [J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 54(4): 767-773. DOI: 10.1007/s12031-014-0366-8.
- [14] Besi E, Boniface DR, Cregg R, et al. Comparison of tolerability and

- adverse symptoms in oxcarbazepine and carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia and neuralgiform headaches using the Liverpool Adverse Events Profile (AEP) [J]. *J Headache Pain*, 2015, 16;563. DOI:10.1186/s10194-015-0563-z.
- [15] Thomas L, Mirza M, Shaikh NA, et al. Rhabdomyolysis: A rare adverse effect of levetiracetam [J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12 (8): e230851. DOI:10.1136/ber-2019-230851.
- [16] Halma E, de Louw AJ, Klinkenberg S, et al. Behavioral side-effects of levetiracetam in children with epilepsy: a systematic review [J]. *Seizure*, 2014, 23 (9): 685-691. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.06.004.
- [17] Arabi M, Alsaadi T, Nasreddine W, et al. Efficacy and tolerability of treatment with lacosamide: Postmarketing experience from the Middle East region [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 84;118-121. DOI:10.1016/j.yebeh.2018.04.020.
- [18] Zhao T, Li HJ, Ma L, et al. Safety, efficacy, and tolerability of lacosamide for the treatment of epilepsy in pediatric patients in Uygur, China [J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 117;107814. DOI:10.1016/j.yebeh.2021.107814.
- [19] Laux L C, Bebin EM, Checketts D, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results [J]. *Epilepsy Res*, 2019, 154; 13-20. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015.
- [20] Devinsky O, Nabbut R, Miller I, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial [J]. *Epilepsia*, 2019, 60(2):294-302. DOI:10.1111/epi.14628.
- [21] Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 175;133-150. DOI:10.1016/j.pharmthera.2017.02.041.
- [22] Lim SN, Wu T, Tseng W J, et al. Efficacy and safety of perampanel in refractory and super-refractory status epilepticus: cohort study of 81 patients and literature review [J]. *J Neurol*, 2021, 268 (10): 3744-3757. DOI:10.1007/s00415-021-10506-9.
- [23] Chang FM, Fan PC, Weng WC, et al. The efficacy of perampanel in young children with drug-resistant epilepsy [J]. *Seizure*, 2020, 75: 82-86. DOI:10.1016/j.seizure.2019.12.024.
- [24] Kwan H, Garzoni L, Liu HL, et al. Vagus Nerve Stimulation for Treatment of Inflammation: Systematic Review of Animal Models and Clinical Studies [J]. *Bioelectron Med*, 2016, 3;1-6.
- [25] Jain P, Arya R. Vagus Nerve stimulation and seizure outcomes in pediatric refractory epilepsy [J]. *Neurology*, 2021, 96(22):10-1212.
- [26] Fernandez L, Gedela S, Tamber M, et al. Vagus nerve stimulation in children less than 3 years with medically intractable epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2015, 112; 37-42. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.02.009.
- [27] Salanova V, Sperling MR, Gross RE, et al. The SANTE study at 10 years of follow-up: Effectiveness, safety, and sudden unexpected death in epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2021, 62 (6): 1306-1317. DOI:10.1111/epi.16895.
- [28] Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group [J]. *Epilepsia Open*, 2018, 3 (2): 175-192. DOI: 10.1002/epi4.12225.
- [29] Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, et al. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 11 (11): D1903. DOI:10.1002/14651858.CD001903.pub4.
- [30] Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2016, 57(1):51-58. DOI:10.1111/epi.13256.
- [31] Rezaei S, Abdurahman AA, Saghazadeh A, et al. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Nutr Neurosci*, 2019, 22 (5): 317-334. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1387721.
- [32] Simm P J, Bicknell-Royle J, Lawrie J, et al. The effect of the ketogenic diet on the developing skeleton [J]. *Epilepsy Res*, 2017, 136;62-66. DOI:10.1016/j.eplepsyres.2017.07.014.
- [33] 艾丽丽, 郁莉斐, 顾莺, 等. 难治性癫痫患儿生酮饮食治疗的依从性现状及相关性研究 [J]. *癫痫杂志*, 2023, 9(1):16-21.
- [34] Graham D, Tisdall MM, Gill D. Corpus callosotomy outcomes in pediatric patients: A systematic review [J]. *Epilepsia*, 2016, 57 (7): 1053-1068. DOI:10.1111/epi.13408.
- [35] 李威, 曾常茜. 中药治疗癫痫作用机制研究概述 [J]. *环球中医药*, 2022, 15(9):1742-1748.
- [36] 廖煜雄, 何乾超, 高玉广, 等. 中药单体化合物治疗癫痫的实验研究进展 [J]. *大众科技*, 2021, 23(11):75-79.
- [37] 杨创辉, 阮秋梅, 谭惠元, 等. 针灸结合中药治疗癫痫的系统评价和 Meta 分析 [J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(2):367-374. DOI:10.13359/j.cnki.gzxbtc.2022.02.025.

(收稿日期:2023-02-28)