

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.23.018

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210723.1208.006.html\(2021-07-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210723.1208.006.html(2021-07-23))

## 儿童难治性癫痫早期相关危险因素分析\*

孙莹, 段丽芬, 王惠萍, 王春霞, 王左华, 龚燕, 张霞<sup>△</sup>

(云南省昆明市儿童医院神经内科 650228)

**[摘要]** **目的** 探讨儿童难治性癫痫(RE)早期相关危险因素。**方法** 选择2016年1月至2019年12月该院接诊的癫痫患儿65例,将其分为RE组( $n=22$ )和药物有效性癫痫组(药物有效组, $n=43$ )。比较两组患儿的相关资料,分别以单因素和多因素的方法,分析儿童RE早期相关危险因素。**结果** 两组患儿年龄、性别、局灶性癫痫发作、癫痫发作类型改变、神经功能缺损、早期智力障碍及头部磁共振成像(MRI)异常比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );两组患儿初次发病年龄、初次治疗前发作频率、初次治疗效果、癫痫发作类型种类、发作间期脑电图(EEG)显示固定病灶性异常、治疗前EEG显示弥散性非癫痫波样异常及癫痫性脑病表现比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。初次治疗前发作频率、初次治疗效果、癫痫发作类型种类、发作间期EEG显示固定病灶性异常及癫痫性脑病,均为儿童RE的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论** 初次治疗前发作频率及治疗效果、癫痫发作类型及发作间期EEG显示固定病灶性异常等为儿童RE的独立危险因素,应尽早干预以改善患儿预后。

**[关键词]** 儿童;难治性癫痫;中枢神经系统;发作;病程**[中图法分类号]** R748**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)23-4043-05

## Analysis of early stage related risk factors in child refractory epilepsy\*

SUN Ying, DUAN Lifeng, WANG Huiping, WANG Chunxia, WANG Zuohua, GONG Yan, ZHANG Xia<sup>△</sup>

(Department of Neurology, Kunming Municipal Children's Hospital, Kunming, Yunnan 650228, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the early stage related risk factors in child refractory epilepsy(RE).

**Methods** Sixty-five children patients with epilepsy admitted to this hospital from January 2016 to December 2019 were selected and divided into the RE group ( $n=22$ ) and drug-effective epilepsy group ( $n=43$ ). The relevant data were compared between the two groups. The risk factors of early stage in child RE were analyzed by the single factor and multi-factor methods. **Results** The age, sex, focal epilepsy seizure, change of epilepsy seizure type, neurological function impairment, early mental retardation and head magnetic resonance imaging (MRI) abnormality had no statistical differences between the two groups ( $P>0.05$ ); the initial seizure age, seizure frequency before initial treatment, initial treatment effect, type and classification of epilepsy seizure, electroencephalogram (EEG) display fixed lesion abnormality during seizure period, diffuse non-epileptic wave-like abnormalities in EEG before treatment and epilepsy encephalopathy manifestations had statistical differences between the two groups ( $P<0.05$ ). The seizures frequency before initial treatment, effect of initial treatment, type and classification of epilepsy seizures, fixed focus abnormalities by EEG during seizure period and epilepsy encephalopathy were the independent risk factors of child RE ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The seizures frequency before initial treatment, effect of initial treatment, type and classification of epilepsy seizures and fixed focus abnormalities by EEG during seizure period are the independent risk factors in child RE. The intervention measures should be taken as early as possible to improve the prognosis of the children patients.

**[Key words]** children; refractory epilepsy; central nervous system; seizure; course of disease

癫痫是人体的中枢神经系统相对比较高发的疾病之一。根据WHO所公布的数据,目前全球的癫痫患者数量已超过5 000万<sup>[1-2]</sup>。我国作为世界上的第

一人口大国,也占据了相当比例的癫痫患者。有研究结果显示,我国人群的癫痫发病率为0.4%~0.7%<sup>[3]</sup>。尽管目前多数癫痫患者的癫痫发作经药物

\* 基金项目:云南省昆明市卫生和健康发展委员会课题(2019-06-01-031)。 作者简介:孙莹(1982—),副主任医师,硕士,主要从事儿童神经系统疾病的诊治研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zhangxia@etyy.cn。

治疗可得到控制,但有一部分患者对抗癫痫药物治疗反应差,癫痫发作难以控制,称为难治性癫痫(RE),也称顽固性癫痫<sup>[4-5]</sup>。RE在使用抗癫痫药物的种类、治疗时间、疗效判断、单用或合用药物等方面尚未达成共识,并存在明显的缺陷而迄今无公认的标准。我国医学专家一般将RE定义为频繁的癫痫发作,每个月发作4次以上,应用适当的第一线抗癫痫药物正规治疗且血药浓度在有效范围内,至少观察2年,仍不能控制发作且影响日常生活;无进行性中枢神经系统疾病或占位性病变<sup>[6]</sup>。目前国内对RE的诊断大都以此为标准。有研究显示,RE占癫痫患者的20%~30%<sup>[7-8]</sup>。RE的病程长,患者反复发作,对于家庭及社会均造成较大的伤害,尤其是儿童人群的RE,更是成为每个患儿家庭的悲剧。本研究选择65例癫痫患儿作为研究对象,分析儿童RE的早期相关危险因素,希望为该类药物研究提供一定的数据基础,为该疾病的临床诊治提供依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2016年1月至2019年12月本院接诊的癫痫患儿65例。纳入标准:(1)患儿诊断为癫痫,均经过脑电图(EEG)、头部磁共振成像(MRI)等相关检查,在至少间隔24h的时间内发生2次非诱发性癫痫即确诊<sup>[3]</sup>。(2)患儿依据国际抗癫痫联盟在2010年颁布的相关标准<sup>[3]</sup>,进行合理的联合抗癫痫药物治疗。(3)依据相关的国际标准,定义为RE及药物有效性癫痫。RE的定义为:依据患儿的发作类型采用不低于2种有效且患儿可耐受的联合抗癫痫药物治疗,仍然在治疗期间的最长发作期3倍时间之内或1年内出现发作。药物有效性癫痫的定义为:患儿在治疗期间的最长发作期3倍时间或者1年内未出现发作<sup>[9]</sup>。(4)患儿调查信息完整。排除标准:(1)患儿的癫痫发作类型无法确定;(2)患儿同时存在其他严重的躯体疾病,如先天性心脏病,血液疾病或代谢性疾病等;(3)监护人无法保证患儿用药的依从性,药量使用不足或频率不符合要求;(4)患儿日常生活中存在难以改变的诱发癫痫发作的因素。按照本研究的纳入和排除标准,依据患儿的相关诊断标准分为RE组( $n=22$ )和药物有效性癫痫组(药物有效组, $n=43$ )。本研究通过医院医学伦理委员会审查并获得许可。

### 1.2 方法

查阅两组患儿的病历信息并联合现场调查的方式,采集相关数据并进行分析。主要包括患儿的年龄、性别、初次发病年龄、治疗前发作频率、初次治疗效果、局灶性癫痫发作、癫痫发作类型种类和变化情况、神经功能缺损情况、智力障碍情况、发作间期EEG显示固定病灶性异常、治疗前脑电图显示弥散性非癫痫波样异常、头部MRI异常、癫痫性脑病表现。对比两组患儿的相关资料,分别以单因素和多因素的方法,分析儿童RE早期相关危险因素。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS24.0软件进行统计学处理,计量资料符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,利用logistic回归分析筛选独立危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿相关危险因素分析

两组患儿年龄、性别、局灶性癫痫发作、癫痫发作类型改变、神经功能缺损、早期智力障碍及头部MRI异常比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );两组患儿初次发病年龄、初次治疗前发作频率、初次治疗效果、癫痫发作类型种类、发作间期EEG显示固定病灶性异常、治疗前EEG显示弥散性非癫痫波样异常及癫痫性脑病表现比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。单因素分析显示,初次发病年龄、初次治疗前发作频率、初次治疗效果、癫痫发作类型种类、发作间期EEG显示固定病灶性异常、治疗前EEG显示弥散性非癫痫波样异常、癫痫性脑病表现,是儿童RE的危险因素( $P < 0.05$ )。

### 2.2 儿童RE早期相关危险因素的logistic多因素回归分析

将患儿的诊断作为因变量,其中0=药物有效性癫痫,1=RE,对以上单因素分析中出现阳性结果的项目进行多因素分析,变量赋值结果见表2(连续变量均以中位数作为截断值)。变量纳入方法为“进入”,结果显示,治疗前发作频率较高、存在多种癫痫发作类型、发作期间EEG显示固定局灶性异常、初次治疗效果不佳、符合癫痫性脑病特征,均成儿童RE的独立危险因素( $P < 0.05$ ),见表3。

表1 两组患儿相关危险因素分析

项目	RE组( $n=22$ )	药物有效组( $n=43$ )	$t/\chi^2$	$P$
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	5.93 $\pm$ 3.42	6.13 $\pm$ 3.38	-0.225	0.823
性别[ $n(\%)$ ]			0.376	0.540
男	12(54.55)	20(46.51)		
女	10(45.45)	23(53.49)		
初次发病年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	1.35 $\pm$ 0.75	1.72 $\pm$ 0.64	-2.080	0.042

续表 1 两组患儿相关危险因素分析

项目	RE 组 (n=22)	药物有效组 (n=43)	t/χ <sup>2</sup>	P
初次治疗前发作频率( $\bar{x} \pm s$ , 次/周)	22.21 ± 5.13	13.04 ± 2.32	9.950	<0.001
初次治疗效果[n(%)]			5.340	0.021
良好	10(45.45)	32(74.42)		
欠佳	12(54.55)	11(25.58)		
局灶性癫痫发作[n(%)]			0.489	0.485
是	8(36.36)	12(27.91)		
否	14(63.64)	31(72.09)		
发作类型种类( $\bar{x} \pm s$ , 种)	3.25 ± 0.53	1.23 ± 0.42	16.767	<0.001
发作类型改变[n(%)]			1.605	0.205
是	9(40.91)	11(25.58)		
否	13(59.09)	32(74.42)		
神经功能缺损[n(%)]			0.108	0.743
是	7(31.82)	12(27.91)		
否	15(68.18)	31(72.09)		
早期智力障碍[n(%)]			0.650	0.420
是	11(50.00)	17(39.53)		
否	11(50.00)	26(60.47)		
固定病灶性异常[n(%)]			10.463	0.001
是	17(77.27)	15(34.88)		
否	5(22.73)	28(65.12)		
弥散性非癫痫波样异常[n(%)]			4.758	0.029
是	9(40.91)	7(16.28)		
否	13(59.09)	36(83.72)		
头部 MRI 异常[n(%)]			0.489	0.485
是	8(36.36)	12(27.91)		
否	14(63.64)	31(72.09)		
癫痫性脑病表现[n(%)]			8.825	0.003
是	12(54.55)	8(18.60)		
否	10(45.45)	35(81.40)		

表 2 变量赋值情况

变量	赋值情况	变量	赋值情况
初次发病年龄	0 = ≤1.56 岁, 1 = >1.56 岁	发作间期 EEG 显示固定病灶性异常	0 = 否, 1 = 是
初次治疗前发作频率	0 = ≤15.72 次/周, 1 = >15.72 次/周	治疗前 EEG 显示弥散性非癫痫波样异常	0 = 否, 1 = 是
初次治疗效果	0 = 欠佳, 1 = 良好	癫痫性脑病表现	0 = 否, 1 = 是
癫痫发作类型种类	0 = ≤2.01 种, 1 = >2.01 种		

表 3 儿童 RE 早期相关危险因素的 logistic 多因素回归分析

相关因素	β	SE	Wald χ <sup>2</sup>	P	OR(95%CI)
初次发病年龄	1.254	1.112	1.272	0.259	3.504(0.396~30.985)
初次治疗前发作频率	4.954	1.917	6.677	0.009	141.740(3.307~6073.421)
初次治疗效果	2.314	0.257	81.070	<0.001	10.114(6.112~16.738)
癫痫发作类型种类	1.253	0.552	5.149	0.023	3.500(1.186~10.332)

续表 3 儿童 RE 早期相关危险因素 logistic 多因素回归分析

相关因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR (95%CI)
发作间期 EEG 显示固定病灶性异常	3.268	0.694	22.178	<0.001	26.258(6.738~102.321)
治疗前 EEG 显示弥散性非癫痫波样异常	2.641	1.932	1.869	0.171	14.027(0.317~618.761)
癫痫性脑病表现	2.045	0.248	67.889	<0.001	7.729(4.751~12.571)

### 3 讨论

虽然目前已经有多种药物实际应用到癫痫的治疗过程中,但仍然存在相当比例的 RE 患者。有研究结果显示,儿童的癫痫人群中 RE 的比例为 20%~40%<sup>[10-11]</sup>。有部分学者对癫痫患者经过了多年的追踪,结果显示在联合使用 2 种或以上药物进行治疗尚无法取得良好控制效果的情况下,继续再增加药物种类也不能明显提升癫痫的治疗有效率<sup>[12]</sup>。RE 的治疗效果较差,不仅对于患儿本身还是儿童的家长,均需要承受巨大的痛苦<sup>[13]</sup>。目前针对癫痫患儿的回顾性调查结果显示,若患儿发生隐源性或者症状性的癫痫,在经过初次治疗前发病次数较多,病程中出现发作类型的变化等,则需关注其是否为 RE<sup>[14-15]</sup>。国外的研究结果认为,年龄不足 1 岁,出现发育迟滞,神经影像学检查结果异常,在治疗前出现反复的发作及发作形式多样,则提示 RE 的存在<sup>[16]</sup>。

本研究最终筛选出 5 种独立的危险因素。治疗前发作频率较高、存在多种癫痫发作类型、发作期间 EEG 显示固定局灶性异常、初次治疗效果不佳、符合癫痫性脑病特征成为儿童 RE 的相关危险因素。

患儿在初次治疗之前发作的次数及频率较多,在癫痫发作之后,神经元细胞会发生从细胞膜通透性到遗传物质裂解的多样变化,诱使人体脑部出现不可逆的损伤<sup>[17]</sup>。国外有研究报道结果显示,在治疗前出现连续多次的发作,是 RE 的危险因素,且该种情况在药物控制不佳的患者人群中更多见<sup>[18]</sup>。

具有多种癫痫发作类型的患儿,其 EEG 在间歇期内可见多个病灶起源而且放电范围广泛的癫痫样放电,在该种情况下癫痫已经难以使用药物控制,病情严重的情况下,需要利用手术的方法进行干预治疗<sup>[19]</sup>。有研究结果显示,RE 患儿在发作间期,多出现固定位置的局灶异常,主要有局限性的慢波、尖波等,且大多局限在单侧脑半球的单个位置<sup>[20]</sup>。EEG 对于癫痫发作的起源具有重要的推测意义,在实际检查过程中,部分病例难以捕捉到发作的时机,EEG 的指示作用就显得十分重要,尤其对于相对固定病灶异常的提示效果。而往往具有这种特征的患儿,属于 RE 的范畴。

初次治疗的效果往往决定了癫痫患者的预后,而初次治疗效果不好的患儿,更加容易成为 RE。需注意的是,部分患者存在先天性的耐药情况,有些患者在首次治疗无效的情况进行反复的药物更换,其疗效

反而越来越差。有研究认为,在首次发作治疗后 1 年内未出现再次发作,则患者成为 RE 的概率明显降低<sup>[21]</sup>。但不应该以患儿首次治疗失败而直接宣布其为 RE,当首次治疗失败,经过后续的用药,仍然有相当比例的患儿可以避免成为 RE。

诊断为癫痫的患儿部分可能存在大田原综合征或具有相应的 EEG 变化,而且会出现不同程度的耐药,随着病程的进展,最后也会成为 RE。这也提示癫痫性脑病多为 RE,尽早对癫痫综合征进行分类及干预,对改变患者的预后具有积极的意义。目前在临床工作中已经基本上肯定了对于确诊为顽固性癫痫的患儿需尽早进行手术治疗策略,特别是经过 2~3 种药物正规治疗后,尚无明显改善趋势的患儿,更应积极地考虑采取手术治疗。且对于该类患儿术前需仔细核对,判定癫痫发作的类型,考虑以往所使用药物,发作的严重程度及社会心理因素等。另外在手术过程中也需要注意同成人的区别。成人标准前额叶的切除范围是颞极后方 4.5 cm(优势侧)或者 5.5 cm(非优势侧),但儿童的脑组织体积相对较小,病理类型多为皮层发育不良或脑叶萎缩等,在切除时也需特别注意缩小切除的范围。尤其对于年龄不足 3 岁的患儿,其手术耐受能力差,血容量很小,手术的风险较高,术前更需仔细评估,做好准备<sup>[22]</sup>。

综上所述,癫痫患儿人群中 RE 占据一定的比例,多种因素均是儿童 RE 的危险因素,在实际临床工作中医务人员需提高警惕,尽早排查及干预,以改善患儿的预后。

### 参考文献

- [1] 张昭,胡文瀚,王秀,等.额叶癫痫简单运动症状和复杂运动症状临床特点及癫痫传播网络的研究[J].临床神经外科杂志,2020,17(2):145-149.
- [2] 周钟阳,汪恩焕,裴世文.致痫灶切除辅助治疗老年癫痫患者的临床价值[J].中国老年学杂志,2020,40(10):2098-2100.
- [3] 中国抗癫痫协会.临床诊疗指南(癫痫病分册)[M].北京:人民卫生出版社,2015:1-72.
- [4] 田海港,郭效东,王本瀚,等.立体定向脑电图在 MRI 阴性难治性癫痫中的应用价值[J].临床神经外科杂志,2020,17(2):155-159.

- [5] RAMBECK B, JURGENS U H, MAY T W, et al. Comparison of brain extracellular fluid, brain tissue, cerebrospinal fluid, and serum concentrations of antiepileptic drugs measured intraoperatively in patients with intractable epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(4): 681-694.
- [6] 孔德燕, 罗杰峰, 石胜良, 等. 药物难治性癫痫患者认知功能损害影响因素的研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2020, 28(4): 251-254.
- [7] 王露露. 迷走神经刺激术治疗难治性癫痫患者预后的现状调查研究[J]. *护理实践与研究*, 2020, 17(8): 33-35.
- [8] 谭泊静, 李云林, 马康平, 等. 迷走神经刺激术早期不同程控方案在儿童难治性癫痫中的应用效果[J]. *中华神经外科杂志*, 2020, 36(4): 353-356.
- [9] KWAN P, ARZIMANOGLU A, BERG A T, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- [10] 武洁, 王荃, 钱素云, 等. 氯胺酮治疗儿童难治性和超级难治性癫痫持续状态的效果分析[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(4): 295-300.
- [11] 李丽婧, 陈娜, 董小欢, 等. 羚羊角胶囊佐治儿童难治性癫痫疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(5): 531-534.
- [12] KWAN P, BRODIE M J. Early identification of refractory epilepsy[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(5): 314-319.
- [13] 王晓江, 李秋. 迷走神经刺激术治疗儿童药物难治性癫痫研究进展[J]. *贵州医药*, 2020, 44(2): 205-207.
- [14] 施莉, 黄丽素, 王文安, 等. 小儿难治性癫痫的预测因素分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(17): 1321-1324.
- [15] 潘合跃, 宋扣兄, 徐建洋, 等. 左乙拉西坦添加治疗儿童难治性癫痫部分性发作的研究[J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2019, 28(6): 358-360.
- [16] RAMOS-LIZANA J, AGUILERA-LÓPEZ P, AGUIRRE-RODRÍGUEZ J, et al. Early prediction of refractory epilepsy in childhood[J]. *Seizure*, 2009, 18(6): 412-416.
- [17] SHIKHANOV N P, IVANOV N M, KHOVRY-AKOV A V, et al. Studies of damage to hippocampal neurons in inbred mouse lines in models of epilepsy using kainic acid and pilocarpine[J]. *Neurosci Behav Physiol*, 2005, 35(6): 623-628.
- [18] HITIRIS N, MOHANRAJ R, NORRIE J, et al. Predictors of pharmacoresistant epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2007, 75(2/3): 192-196.
- [19] 张燕芳, 狄晴, 余年, 等. 新诊断癫痫患者演变为难治性癫痫的发生率及危险因素探讨[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2011, 28(5): 441-444.
- [20] 赵媛, 黄上萌, 丁成. 难治性癫痫术前间期脑电图与术后癫痫发作结局的关系: 168 例病例分析[J]. *中国康复理论与实践*, 2013, 19(2): 180-182.
- [21] 张燕芳, 狄晴, 余年, 等. 难治性癫痫早期预测因素的病例对照研究[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(10): 666-669.
- [22] 毛承亮, 周东, 周德祥, 等. 儿童顽固性癫痫的特点及手术疗效(附 56 例报告)[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2015, 14(2): 159-163.

(收稿日期: 2021-02-18 修回日期: 2021-07-22)

(上接第 4042 页)

- [14] 许虹, 成兴波, 臧欢欢, 等. 载脂蛋白 A5 与 2 型糖尿病及颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(4): 282-286.
- [15] 孔一, 苏欣, 郑小燕, 等. 载脂蛋白 A5 对人脂肪间充质干细胞成脂分化的影响及其机制的实验研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(8): 640-646.
- [16] 谢羽飞. 脂肪细胞摄取载脂蛋白 A5 的机制[D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [17] 孙雪, 王虹, 肖双, 等. 血管活性肽 Alarin 的研究进展[J]. *新医学*, 2020, 51(10): 731-735.
- [18] 李曼琴, 李骄阳, 谢丽. 循环 Alarin 在肥胖儿童中的水平及与胰岛素抵抗的相关性[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(10): 983-986.
- [19] ZHANG Z, WU Y, SHENG S, et al. Intracerebroventricular injection of alarin increased glucose uptake in skeletal muscle of diabetic Rats[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139327.

(收稿日期: 2021-01-20 修回日期: 2021-07-26)