

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.23.026

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210708.1615.004.html\(2021-07-08\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210708.1615.004.html(2021-07-08))

婴儿期局灶性癫痫的药物治疗反应分析*

廖双¹, 钟雪飞^{2△}

(重庆医科大学附属儿童医院/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室:1. 神经内科;2. 儿科药理学杂志编辑部 400014)

[摘要] **目的** 探讨婴儿期局灶性癫痫对不同抗癫痫药物的治疗反应,为临床合理用药、减少癫痫发作提供临床数据支持。**方法** 选择 2013 年 12 月至 2017 年 7 月在该院神经内科诊断并治疗的婴儿期局灶性癫痫患儿 25 例,随访时间至少 18 个月,分析不同抗癫痫药物的治疗有效率。**结果** 25 例患儿均经发作期视频脑电图证实为局灶性起源癫痫。起病年龄中位数为 6.38 个月(1~15 个月),男女比例为 1.27:1.00,随访时间中位数为 38.40 个月(18~60 个月)。10 例诊断为良性(非)家族性婴儿癫痫,13 例诊断为癫痫脑病(包括 2 例婴儿痉挛症),另外 2 例为无法归类癫痫患者。发作期放电起源部位以颞区居多(36.00%),其次是枕区(20.00%)和额区(20.00%)。整个队列一共使用了 6 种抗癫痫药物(AEDs),其中以左乙拉西坦(LEV)使用率最高(37.50%),其次为奥卡西平(OXC,17.86%)和丙戊酸钠(VPA,16.07%)。首次单药治疗选择最多的 AEDs 为 LEV。首次单药、二联用药或换用第二种 AEDs、三联用药或换用第三种 AEDs 的抗癫痫治疗有效率分别为 28.00%、52.17% 和 59.09%。VPA($n=4$)和 OXC($n=2$)在良性(非)家族性婴儿癫痫中的应答率均很高(100%)。癫痫脑病患者中 84.62%(11/13)使用了大于或等于 3 种 AEDs 仍有频繁发作,仅 1 例使用 VPA 联合 LEV 后发作控制。25 例患儿无 1 例因药物不良反应而停药。**结论** 婴儿期局灶性癫痫的药物治疗反应及临床转归与癫痫分类密切相关,VPA 可作为一线药物选择。

[关键词] 局灶性癫痫;婴儿期;抗癫痫药物;治疗;视频脑电图**[中图分类号]** R720.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)23-4079-04

Analysis on drug therapeutic response for infantile focal epilepsy

LIAO Shuang¹, ZHONG Xuefei^{2△}

(1. Department of Neurology; 2. Department of Editorial Office, Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the therapeutic response of infantile focal epilepsy on different anti-epileptic drugs to provide the clinical data support for clinical rational drug use and reducing epilepse attack. **Methods** Twenty-five children patients with infantile focal epilepsy diagnosed in the neurology department of this hospital from December 2013 to July 2017 were selected and followed up for at least 18 months. The effective rates of different anti-epilepsy drugs (AEDs) were analyzed. **Results** Total 25 cases of focal origin epilepsy were verified by the video electroencephalogram during attack stage. The median onset age was 6.38 months (1–15 months) and the male to female ratio was 1.27:1.00. The median follow-up duration was 38.40 months (18–60 months). Ten cases were diagnosed as benign familial (nonfamilial) infantile epilepsy, 13 cases as epileptic encephalopathy (including 2 cases of infantile spasm), and other 2 cases as unclassified epilepsy. The discharge origin sites in attack period were mainly the temporal area (36.00%), followed by the occipital area (20.00%) and frontal area (20.00%). The whole cohort used six AEDs, in which levetiracetam had the highest use frequency (37.50%), followed by oxcarbazepine (OXC, 17.86%) and valproic acid (VPA, 16.07%). Levetiracetam (LEV) was the most selected AEDs for initial monotherapy. The effective rates of anti-epilepsy therapy in the first time single drug, two-drug combined use or replacing the second AEDs, three-drug combination or replacing the third AEDs were 28.00%, 52.17% and 59.09% respectively. The response

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2018MSXM052);重庆医科大学附属儿童医院科研项目(lcyj2015-10)。 作者简介:廖双(1980—),主治医师,硕士,主要从事小儿神经病学研究。 △ 通信作者,E-mail:75146804@qq.com。

rates of OXC ($n=4$) and VPA ($n=2$) were higher in benign nonfamilia(familial) infant epilepsy (100%). 84.62% (11/13) of the children patients with epileptic encephalopathy used ≥ 3 kinds of AEDs, but there were still frequent attacks. Only 1 case used VPA combined with LEV and the attack was controlled. Among 25 cases, no case stopped the drug due to the drug adverse reactions. **Conclusion** The drug treatment response and clinical outcome are closely correlated with the epilepsy classification. VPA may serve as the selection of first-line drug for infantile focal epilepsy.

[Key words] focal epilepsy; infantile; anti-epileptic drugs; treatment; video electroencephalogram

一项流行病学研究显示,从新生儿至 2 岁前婴儿期的癫痫患病率为 70.1/10 万,远高于其他年龄群体^[1],其中发作形式以局灶性发作或局灶进展成全面性发作为主^[2]。目前,仅有左乙拉西坦(LEV)于 2015 年被国际抗癫痫联盟(ILAE)推荐为治疗婴儿期局灶性癫痫的一线用药。虽然奥卡西平(OXC)也已经被证实为儿童期局灶性癫痫的一线用药(A 级证据)^[3],丙戊酸钠(VPA)及妥吡酯(TPM)等也有用于儿童局灶性癫痫治疗的报道,但婴儿期(<2 岁)局灶性癫痫的抗癫痫药物(AEDs)治疗选择及相关的影响因素仍有待进一步研究。由于儿童期癫痫病因及癫痫综合征存在较大的异质性,且基于药物安全性考虑,目前难以在婴儿期开展癫痫药物治疗反应的高质量随机对照试验(RCT)研究。因此,本研究回顾性随访 25 例婴儿期局灶性癫痫患儿的药物治疗反应及相关影响因素,为提高 AEDs 的应答率及改善患儿预后提供临床数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 12 月至 2017 年 7 月在本院神经内科住院并由视频脑电图证实的婴儿期局灶性癫痫患儿 25 例,随访时间至少 18 个月。纳入标准:年龄为 1~ <24 个月;视频脑电图捕捉到局灶起源的发作期同步脑电图改变;纳入前未使用其他任何 AEDs。排除标准:依从性差者;随访时间小于 12 个月者;所选 AEDs 与后续确认癫痫综合征存在禁忌者。本研究经过本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

收集纳入研究对象的一般人口学数据,包括性别、起病年龄、家族史等。总结患儿的癫痫综合征、病因、放电起始部位、药物治疗反应及安全性。在 AEDs 滴定至足量后维持 12 个月无发作,认定为治疗有效,即存在药物应答^[4]。本研究使用的 LEV、OXC、VPA、TPM 的目标滴定剂量分别为 40~50 mg·kg⁻¹·d⁻¹、35~45 mg·kg⁻¹·d⁻¹、25~30 mg·kg⁻¹·d⁻¹、5~8 mg·kg⁻¹·d⁻¹。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析,计数资料以率表示,两两比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿基线资料及临床表现

25 例患儿起病年龄中位数为 6.38 个月(1~15

个月);男 14 例,女 11 例,男女比例为 1.27:1.00。其中,10 例诊断为良性(非)家族性婴儿癫痫,13 例诊断为癫痫脑病(包括 2 例婴儿痉挛症),另外 2 例为无法归类癫痫患者。发作期放电起源部位以颞区居多(36.00%,9/25),其次是枕区和额区,各占 5 例(20.00%)。整个队列一共使用了 6 种 AEDs,其中以 LEV 使用率最高(37.50%,21/56),其次为 OXC(17.86%,10/56)和 VPA(16.07%,9/56)。随访时间中位数为 38.40 个月(18~60 个月)。发作类型以局灶性强直或局灶性阵挛最常见,表现为眨眼、嘴角抽搐及一侧肢体运动性发作。有 36.00%的患儿由局灶性强直或阵挛发作进展为全面性发作,发作时姿势不对称,伴有一侧嘴角抽动或双目斜视。

2.2 AEDs 应答率

整个研究队列,首次单药治疗选择较多的 AEDs 分别是 LEV($n=15$)、OXC($n=5$)、VPA($n=3$)、TPM($n=2$),其应答率分别是 26.67%(4/15)、20.00%(1/5)、66.67%(2/3)、0。在 LEV 组,1 例患儿使用 LEV 单药治疗数周发作 1 次,未使用第 2 种 AEDs;另 1 例患儿调整第 2 种用药后失访。转换为第 2 种 AEDs 或两种 AEDs 联合使用后,癫痫总体控制率为 52.17%(12/23),较首次单药治疗应答率[28.00%(7/25)]有增加趋势;使用 3 种及 3 种以上 AEDs 后总体控制率为 59.09%(13/22)。统计学分析显示 3 种用药方法间有效率比较差异无统计学意义($\chi^2=5.134, P=0.077$),但使用 3 种 AEDs 的有效率明显高于首次单药治疗(59.09% vs. 28.00%, $\chi^2=4.627, P=0.031$),而 2 种 AEDs 与 3 种 AEDs 应答率比较差异无统计学意义(52.17% vs. 59.09%, $\chi^2=0.218, P=0.641$)。

在 10 例良性(非)家族性婴儿癫痫患儿的发作均得到控制;首选 LEV、VPA、OXC、TPM 的有效率分别为 40.00%(2/5)、100%(3/3)、100%(1/1)、0(0/1),经过最终调整,所有病例均单药治疗有效,主要药物分布为 VPA 4 例、LEV 3 例、OXC 2 例、TPM 1 例,其中 VPA 和 OXC 的应答率均为 100%。在 13 例癫痫脑病患者中,只有 1 例患儿使用 VPA 联合 LEV 发作完全控制;另有 1 例患儿在单用 LEV 时发作部分控制,数周发作 1 次;最终有 11 例(84.62%)患儿使用了 3 种及以上的 AEDs,发作均未得到控制,其中 1 例死于频繁惊厥发作。

2.3 药物的安全性

25 例患儿中,有 3 例患儿在使用 LEV 初期出现

兴奋、情绪急躁等表现,但随着治疗时间延长逐渐缓解,未见药物高敏反应所致的皮疹或肝功损害、电解质紊乱等表现。无 1 例患儿因药物不良反应停药。

3 讨论

目前婴儿期局灶性癫痫药物治疗尚缺乏高等级的循证医学证据。在本研究中,LEV 是整个队列使用频率最高的 AEDs,但首次单药治疗的有效率仅为 26.67%;而 VPA 单药治疗的有效率可达 66.67%。因此,推测 VPA 也可以作为婴儿期局灶性癫痫的一线 AEDs 选择。但本研究纳入首次单用 VPA 的样本量仅有 3 例,还有待进一步大样本研究证实。OXC 在儿童期的局灶性癫痫中已被证实有效^[5],且有研究提示 OXC 可用于治疗低龄儿童的局灶性癫痫^[6]。本队列中使用 2 种及以上 AEDs 治疗的有效性较首次单药治疗明显升高。在首次单药治疗无效的婴儿期局灶性癫痫患儿,可考虑引入第 2 种或第 3 种 AEDs。本队列最终癫痫发作控制率为 59.09%,低于 WIRRELL 等^[7]报道 68.4% 的有效率,可能与纳入病例的起病年龄、癫痫综合征及病因分类不同有关。

癫痫综合征是一组年龄相关的、具有相近或相同临床表现和脑电图改变的电-临床综合征。明确癫痫综合征对于治疗选择、判断预后等方面具有重要意义。本研究发现在良性婴儿癫痫中,所有的患儿经调整 AEDs 后,发作均被控制,其中以 VPA 和 OXC 的应答率最高。作为婴儿期局灶性癫痫治疗的首选药,虽然 LEV 的使用率最高,但在良性婴儿癫痫中的有效率仅为 40.00%,这种低应答率可能与婴儿良性癫痫的病因有关。一项全国性的大规模前瞻性研究显示,在小于 12 月龄的婴儿期癫痫中,最常见的变异基因是 KCNQ2、PRRT2 和 SCN1A^[8]。KCNQ2 和 PRRT2 基因相关的婴儿良性癫痫均对钠通道阻断剂敏感^[8],除了 OXC 为经典的钠通道阻断剂,有研究证实,VPA 也具有钠离子通道阻断剂的作用^[9];ZHAO 等^[10]研究发现,OXC 对 LEV 治疗无效的 PRRT2 基因相关的自限性家族性婴儿癫痫有明显的治疗效果。同时,另外一项由 19 例 PRRT2 基因相关的癫痫队列中也发现,VPA 和 OXC 对大多数患者治疗有效^[11]。比较而言,LEV 可能仅对 SCN1A 所致的癫痫敏感,而对 KCNQ2 和 PRRT2 基因相关的癫痫治疗应答率低。而上述病因研究可部分解释 VPA 和 OXC 对婴儿期局灶性癫痫高应答的潜在原因。

癫痫脑病是指频繁癫痫发作和(或)癫痫样放电造成的进行性脑功能障碍。它不单指某一个具体的癫痫综合征,是一组疾病的总称。如果仅根据其发作类型选择 AEDs,大多数治疗困难。本队列研究结果显示,有 84.62% 的癫痫脑病患者使用两联甚至三联及以上的 AEDs 治疗效果不佳。而寻找癫痫脑病的潜在病因,尤其是遗传性病因是改善癫痫脑病预后的根本措施^[12]。如 SCN1A 相关的癫痫脑病,虽然部分患者是局灶起源的癫痫发作,但对 OXC 治疗无效,甚至加重发作^[13]。因此,对于婴儿期局灶性癫痫治疗,

需充分考虑其癫痫综合征及积极寻找病因,以提高药物应答率、改善预后。对于需要回顾性诊断的良性婴儿癫痫,需动态随访患儿的发作形式改变、脑电图及神经心理发育状态,必要时尽早换用 VPA 或 OXC 治疗。

AEDs 在婴儿期的药物安全性一直受到临床医师的关注。本研究发现仅有 LEV 使用时患儿出现可逆的烦躁、激惹等精神为异常,无 1 例患儿因药物不良反应而停药,可能与本队列中所用的药物剂量均低于推荐的最大剂量有关,而 VPA、OXC 及 LEV 在儿童期可用到最大剂量均为 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[14]。但在临床实践过程中必须对某些特定 AEDs 的不良反密切监测,如 VPA 对肝肾功的影响、OXC 可能引起的药物高敏反应等。

本研究为回顾性队列研究,存在样本量小、纳入对象年代过早以致未能对癫痫脑病患儿的病因纳入分析等研究上的不足。因而未能对不同 AEDs 对局灶性发作的药物治疗效果做出更加客观的评价及探讨相关的影响因素。考虑婴儿脑处于未成熟期,且具有较高的兴奋性,从而导致癫痫临床及脑电图发作的多变,导致有时候全面性或局灶性癫痫临床上难以区分^[15],需要长时间积累发作期视频脑电图证实为婴儿期局灶性癫痫,以便进行更大样本量的系统研究。

综上所述,婴儿期局灶性癫痫的放电起源以颞区最为常见,有少部分患儿可出现泛化至双侧脑区;与 LEV 相比,VPA 和 OXC 具有较高的应答率,尤其在良性(非)家族性婴儿癫痫患儿中;癫痫分类是影响 AEDs 应答率的重要因素之一。癫痫病因、放电起源及更多癫痫综合征对药物应答率的影响有待进一步的、前瞻性的、大样本研究。

参考文献

- [1] WILMSHURST J M, GAILLARD W D, VINAYAN K P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures; Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(8): 1185-1197.
- [2] STÖDBERG T, TOMSON T, BARBARO M, et al. Epilepsy syndromes, etiologies, and the use of next-generation sequencing in epilepsy presenting in the first 2 years of life: a population-based study[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(11): 2486-2499.
- [3] MOOSA A N V. Antiepileptic drug treatment of epilepsy in children[J]. *Continuum (Minneapolis Minn)*, 2019, 25(2): 381-407.
- [4] YAMAMOTO T, LIM S C, NINOMIYA H, et al. Efficacy and safety of perampamil monotherapy in patients with focal-onset seizures with newly diagnosed epilepsy or recurrence of epi-

- lepsy after a period of remission; The open-label Study 342 (FREEDOM Study)[J]. *Epilepsia Open*, 2020, 5(2):274-284.
- [5] QIN J, WANG Y, HUANG X F, et al. Oxcarbazepine oral suspension in young pediatric patients with partial seizures and/or generalized tonic-clonic seizures in routine clinical practice in China: a prospective observational study[J]. *World J Pediatr*, 2018, 14(3):280-289.
- [6] WEI S H, LIU C C, FAN P C. A comparison of the efficacy and tolerability of oxcarbazepine oral suspension between infants and children with epilepsy: a retrospective chart review at a single medical center in Taiwan[J]. *Paediatr Drugs*, 2014, 16(1):83-89.
- [7] WIRRELL E C, WONG-KISIEL L C, NICKELS K C. Seizure outcome after AED failure in pediatric focal epilepsy: impact of underlying etiology[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 34:20-24.
- [8] SYMONDS J D, ZUBERI S M, STEWART K, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort[J]. *Brain*, 2019, 142(8):2303-2318.
- [9] ATKIN T A, MAHER C M, GERLACH A C, et al. A comprehensive approach to identifying repurposed drugs to treat SCN8A epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(4):802-813.
- [10] ZHAO Q, LIU Z, HU Y, FANG S, et al. Different experiences of two PRRT2-associated self-limited familial infantile epilepsy[J]. *Acta Neurol Belg*, 2020, 120(4):1025-1028.
- [11] YANG L, YOU C, QIU S, et al. Novel and de novo point and large microdeletion mutation in PRRT2-related epilepsy[J]. *Brain Behav*, 2020, 10(5):e01597.
- [12] BALESTRINI S, SISODIYA S M. Treatment of Epileptic Encephalopathies [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(37):5667-5690.
- [13] SCHEFFER I E, LIAO J. Deciphering the concepts behind "Epileptic encephalopathy" and "developmental and epileptic encephalopathy" [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 24:11-14.
- [14] DANG L T, SILVERSTEIN F S. Drug treatment of seizures and epilepsy in newborns and children[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2017, 64(6):1291-1308.
- [15] FERNANDEZ-BACA VACA G, PARK J T. Focal EEG abnormalities and focal ictal semiology in generalized epilepsy[J]. *Seizure*, 2020, 77:7-14.

(收稿日期:2021-03-11 修回日期:2021-07-02)

(上接第 4078 页)

- 学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:269.
- [9] 国家卫生计生委儿童用药专家委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会, 等. 儿童喘息性疾病合理用药指南[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(19):1460-1472.
- [10] FOX S R, LIPSETT S C, NEUMAN M I. Caregiver assessment of wheeze for pediatric pneumonia[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2019, 58(8):912-914.
- [11] RHIM J W, KANG H M, YANG E A, et al. Epidemiological relationship between mycoplasma pneumoniae pneumonia and recurrent wheezing episode in children: an observational study at a single hospital in Korea [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(4):e026461.
- [12] 栾馥, 满丽娜, 王坤, 等. 布地奈德、沙丁胺醇、异丙托溴铵联合雾化吸入治疗小儿喘息性肺炎的疗效分析[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(16):150-152.
- [13] 谭益秋, 钟伟恩, 叶红, 等. 普米克令舒雾化吸入治疗小儿喘息性肺炎的疗效分析[J]. *临床医学工程*, 2020, 27(2):183-184.
- [14] 罗丽娟. 雾化吸入布地奈德混悬液联合妥洛特罗贴剂治疗小儿喘息性肺炎的临床效果[J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(26):119-120.
- [15] 中华医学会儿科学分会. 雾化吸入疗法合理用药专家共识(2019 年版)[J]. *医药导报*, 2019, 38(2):135-146.
- [16] MATA M, MORCILLO E, GIMENO C, et al. N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibit mucin synthesis and pro-inflammatory mediators in alveolar type II epithelial cells infected with influenza virus A and B and with respiratory syncytial virus (RSV) [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(5):548-555.

(收稿日期:2021-02-23 修回日期:2021-08-05)