

· 综述 ·

儿童失神癫痫的研究进展

姜雯雯, 王小珊*

南京医科大学附属脑科医院神经内科, 江苏 南京 210029

[摘要] 儿童失神癫痫(children absence epilepsy, CAE)是一种具有年龄依赖性的遗传性全身性癫痫,在所有学龄期儿童癫痫病例中占10%~17%。其临床特征为频繁的典型失神癫痫发作,脑电图上可记录到双侧对称同步化的3 Hz广泛性棘慢波放电。文章回顾分析近年来儿童失神癫痫病理生理学、临床电生理、治疗等方面的研究,以突出该领域的共识及不确定性,从而明确未来的研究方向。

[关键词] 儿童失神癫痫;皮质-丘脑网络;认知损害;治疗

[中图分类号] R742.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)05-781-05

doi:10.7655/NYDXBNS20190532

Progress in childhood absence epilepsy

Jiang Wenwen, Wang Xiaoshan*

Department of Neurology, the Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] Children absence epilepsy (CAE) is one of age-dependent idiopathic generalized epilepsy, which occurs in 10% to 17% of all cases of epilepsy diagnosed in school-aged children. It is characterized by frequent typical absence seizures, and the electroencephalography (EEG) reveals characteristic bilateral, symmetrical, and synchronous discharges of 3 Hz generalized spike-and-waves (SWDs) on a normal background activity. This review summarized recent studies on children absence epilepsy, including pathophysiology, clinical electrophysiology, comorbidities, treatment, and prognosis. It is hoped that directions for further researches on this field could be determined.

[Key words] children absence epilepsy; cortico-thalamic network; cognitive impairment; treatment

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(05): 781-785]

儿童失神癫痫(children absence epilepsy, CAE)是一种儿童期发病的癫痫综合征,属于遗传性全身性癫痫。该病的临床表现为突然出现的意识丧失但不伴跌倒,停止目前正在进行的动作,双眼凝视前方,经数秒至数分钟意识恢复,可继续原来的动作。发作频率较高,每日可出现数次至百余次不等。发作时脑电图可出现双侧对称的棘慢波放电的典型特征,频率约为3 Hz。长期以来,该疾病一直作为学者们的研究热点,本文对这些既往研究进

行综述。

1 流行病学

据报道,CAE发病率为5.8~7.1/10万,在儿童中患病率为0.4~0.7/1 000。女性多于男性。起病年龄在4~10岁之间,发病高峰年龄为5~7岁^[1]。

2 病理生理学

其发病机制尚不明确。CAE病例中具有癫痫阳性家族史者为15%~44%,其一级亲属的癫痫患病率为17%^[1]。虽然其发病与遗传因素相关,但目前仍不确定其确切的遗传模式及所涉及的基因。遗传方式包括单基因、多基因突变。研究显示,失

[基金项目] 国家自然科学基金(81471324);江苏省卫生厅科技项目(H201443);南京市医学科技发展项目(ZKX11002)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lidou2005@126.com

神癫痫可能涉及的基因包括 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA) A和B受体基因(GABRG2、GABRA1、GABRB3、GABA_(B1)、GABA_(B2))^[2-3]、钙离子通道基因(CACNA1A、CACNA1G、CCNA1H、CACNA1I、CACNG3)^[2-3]、钠离子通道基因(SCN8A)^[4]等。它们大多通过影响丘脑-皮质网络功能而发挥作用^[3-4]。考虑到基因遗传学的复杂性,需采取更先进的技术手段以更好地阐明失神癫痫的遗传机制。此外,既往研究提示失神癫痫发作后血清神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)水平可出现明显升高^[5],这表明失神癫痫发作后存在着一定程度的脑神经元损伤,但产生的机制尚未明了。

目前多种神经成像技术(脑电图、功能磁共振、脑磁图等)应用于探究CAE棘慢波生成和维持过程的磁源定位及网络动态变化特点。基于CAE发作期脑电图上所显示的广泛性棘慢波放电特点,发作时似乎所有区域同时出现活动,因此儿童失神癫痫一直被认为是全身性癫痫的一种。然而,有些研究表明在失神发作起始前10 s,局灶性皮质区域如内侧额叶皮质、顶叶皮质开始出现活动增加^[6-7]。失神癫痫动物模型研究同样证实了上述观点^[8]。在失神癫痫功能磁共振的研究中,丘脑、初级运动皮层、躯体感觉皮层、视觉和听觉皮层以及小脑磁共振信号增加,而扣带回、顶叶皮质、基底神经节和脑桥信号减少^[6,9-10]。有学者认为,皮质信号的减少可能与慢波的出现或不同程度的意识障碍有关,而丘脑信号增加可理解为对皮质信号减少的一种反应^[11]。此外,部分研究揭示了CAE患者默认网络(default mode network, DMN)、背侧注意网络(dorsal attention network, DAN)、突显网络(salience network, SN)的变化^[12-13]。但是,由于目前研究手段及方法对深部脑结构(如丘脑等)活动的定位能力欠佳,尚不能排除存在丘脑主导癫痫活动的可能性^[14]。

经过几十年来对棘慢波机制的研究,至今逐步形成了脑中心学说、皮质学说、皮质-网状系统学说、皮质焦点学说等假说。近期的研究结果则更倾向于皮质焦点学说。皮质焦点学说认为,棘慢波活动起源于局灶性皮质^[14],并通过皮质-皮质网络传播而产生快速同步化活动,随后通过皮质-丘脑网络振荡放大并维持放电^[13-15]。而完整的丘脑皮层环路是棘慢复合波放电的产生所必需的^[16]。丘脑皮层环路由皮质锥体神经细胞、丘脑中继神经元和丘脑网状核组成,其主要的突触连接包括新皮质锥体细胞与丘脑网状核间的谷氨酸能纤维以及丘脑网状核神

经元至丘脑中继神经元的 γ -氨基丁酸能纤维。丘脑网状核在改变丘脑和大脑皮层间信息流动方向上起着关键作用。其细胞在睡眠时表现为节律性振荡,清醒时则出现紧张性活动。而低阈值的T型Ca²⁺通道是丘脑皮层细胞节律性振荡变为紧张性活动的关键。丘脑-皮质振荡出现异常时,广泛性棘慢波活动随之而来。因此,广泛性棘慢波放电是这种异常振荡节律的最终结果。

3 临床表现

CAE是一种非惊厥性全身性癫痫^[17],患者多表现为频繁的失神发作(通常每日出现数次至百余次),突然发生的意识丧失是其重要特征,同时伴有反应迟钝、正在进行的行为终止^[18]。然而,发作时意识改变的程度存在个体差异性,甚至在同一个体的不同发作中也存在差异^[10]。自动症是一种CAE常见的临床表现,多见于口咽部,主要发生于持续时间较长或由过度换气诱发的发作中。这些症状并不出现于所有患者,且不易受年龄及警觉状态改变的影响^[19]。部分CAE患者尚有一些其他临床特征如凝视等^[20]。

失神发作通常持续5~30 s,其后意识恢复并继续原来的活动。发作持续时间的长短受一些因素的影响,如外界刺激(过度换气,光刺激)、觉醒状态、睡眠剥夺、用药及个体因素等。而发作持续时间<4 s或>30 s不认为是典型失神癫痫的特征。

CAE的排除标准为:在失神发作前或发作期间,除典型失神发作外还存在其他类型癫痫发作如全面强直阵挛性发作(generalized tonic-clonic seizures, GTCS)、肌阵挛性发作以及眼睑或口周肌阵挛等。此外,国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)将肌阵挛失神癫痫和青少年肌阵挛癫痫作为癫痫综合征单独列出,因此,这两种癫痫综合征类型也不属于CAE的诊断范畴。

4 脑电图特征

CAE发作时脑电图典型表现为双侧同步对称的广泛性3 Hz棘慢复合波放电,常常突发突止。50%儿童失神癫痫患者表现为典型的广泛性棘慢波放电,而在其他患者中还可表现为单一棘波、多棘波或非典型、不规则的广泛性棘慢波放电。从波形上看,在大部分棘慢复合波放电中1个慢波多对应1个或2个棘波,而光刺激诱发的发作每一慢波则对应3~4个棘波。发作终止时放电可呈不规则特征,

尤其是在患儿困倦、睡眠和过度换气时。多棘波(>3个)、棘慢波活动<4 s不是失神癫痫的典型特征,且提示预后较差。

发作间期脑电图多表现为正常的背景活动,但在92%的患者中可见表现为广泛性棘慢波放电的阵发性活动。部分患者出现发作间期局灶性放电。此外,枕区2.5~4.0 Hz节律性活动是另一种常见的CAE发作间期脑电图异常。

5 合并症

失神癫痫患儿存在伴发其他类型全面性癫痫发作的可能^[20],其中全面强直阵挛性癫痫^[21-22]最常发生于失神癫痫发作后5~10年左右。一些患者则可能出现青少年肌阵挛癫痫^[23]等更难治的综合征。

神经心理学研究表明,在儿童期或初诊断时失神癫痫患者已存在认知、语言以及行为障碍^[24]。其中认知损害主要累及注意功能、执行功能、视觉空间记忆方面^[25],在癫痫发作经药物有效控制后功能障碍仍持续存在。研究显示CAE患者注意功能选择性受损,而合并儿童注意缺陷多动障碍的患儿注意力进一步受影响^[26]。部分患者还存在抑郁、焦虑等情感障碍^[27]。

CAE患者出现认知等功能受损的机制目前尚不清楚。这些功能可能会受到疾病本身因素的影响,但难以被常规手段检测到。其他因素,如疾病病程较长、发作频率较高、使用一种或多种抗癫痫药物(anti-epileptic drugs, AEDs)治疗产生的药物不良反应等与认知障碍加重有关。行为问题是否为疾病的表现之一或由疾病导致的后果尚存在争议。这些合并症的存在有导致患儿社会化困难、学习能力较差的风险。早期评估和检测这些合并症并采取特定的干预措施如认知行为疗法、教育教学支持以及心理社会援助等对改善患儿的生活质量至关重要。

6 治疗和预后

6.1 治疗

尽管CAE是一种年龄依赖的自限性癫痫,但由于其发作较为频繁、影响患儿生活质量并干扰正常的认知功能,一般建议使用抗癫痫药物治疗。根据目前发现的CAE发病机制,药物可通过作用于多个分子靶点如GABA转氨酶、钙离子通道和钠离子通道等而发挥治疗作用。

CAE初始抗癫痫药物单药治疗的最新国际抗

癫痫联盟证据显示^[28],对于新诊断的或未治疗的患者,可以选用乙琥胺(ethosuximide, ESM)、丙戊酸(valproic acid, VPA)和拉莫三嗪(lamotrigine, LTG)作为起始单药治疗药物,其中乙琥胺和丙戊酸的治疗有效性为A级证据,拉莫三嗪为C级证据;加巴喷丁(gabapentin, GBP)被确认为无效药物(F级证据);零散的证据表明,以下药物有诱发或加重失神发作可能:卡马西平(carbamazepine, CBZ)、奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)、苯巴比妥(phenobarbital, PB)、苯妥英钠(phenytoin, PHT)、噻加宾(tiagabine, TGB)和氨己烯酸(vigabatrin, VGB);左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)对失神发作的治疗有效性尚无法确定。

70%患者经乙琥胺治疗发作可完全控制,但如果合并其他类型的全面性发作,则不推荐用其单药治疗^[29],其作用机制尚不明确。目前认为它可能通过减少丘脑内低阈值T型钙离子通道的激活,使突触末端的钙离子内流减少,抑制大脑运动皮质神经的信号传递,从而减少CAE发作。丙戊酸则可能通过增加谷氨酸脱羧酶的活性而提升黑质中GABA的浓度,从而增加GABA对突触后膜的作用,最终产生治疗效果,而其血药浓度则受个体的基因多态性影响^[30]。乙琥胺和丙戊酸均被认为是治疗的一线药物,而当乙琥胺和丙戊酸疗效相近时,乙琥胺导致的认知障碍较为少见,因而乙琥胺作为CAE治疗的首选药物^[29]。此外,拉莫三嗪^[29]、托吡酯(topiramate, TPM)^[1]、唑尼沙胺(zonisamide, ZNS)^[31]、依佐加宾(ezogabine)^[32]可用于失神癫痫治疗,而左乙拉西坦用于儿童癫痫治疗的疗效存在个体差异,部分患者治疗有效,而有些患儿使用其治疗后病情加重^[33]。

原则上CAE尽可能使用单药治疗,但由于其复杂的发病机制,联合用药可取得更好的治疗效果。一般认为使用乙琥胺和丙戊酸联合治疗可通过药物代谢动力学的相互作用而提高疗效。

目前关于药物难治性CAE的研究较少。有报道指出迷走神经刺激对失神癫痫发作具有治疗作用^[34]。

6.2 预后

如果正确诊断并合理用药,儿童失神癫痫有着较好的预后,癫痫发作可缓解并成功撤药。然而,其临床表现多变且缓解率远低于其他典型的良性癫痫。提示预后不良的因素有失神癫痫持续状态、失神发作起病年龄较迟(超过8岁)、异常的脑电图背景活动、多棘波、局灶性异常、合并肌阵挛性癫痫

发作。研究显示少数患者(7%)在12~17年随访后仍有癫痫发作^[22]。但由于国内外各研究在入组及排除标准、随访时间长度等方面存在一定的差异,研究结果的可比性相对较差。

7 结语及展望

CAE是一种常见的儿童期癫痫综合征。其发病与遗传因素有关,目前研究认为发病累及的基因有编码 γ -氨基丁酸、钙离子通道、钠离子通道等的基因,但确切的遗传方式尚需进一步探究。从磁源定位上来看,皮质作为局灶性起源区域最早出现活动,而完整的皮质-丘脑网络在棘慢波放电的产生和维持中起关键作用。CAE患儿存在默认网络、背侧注意网络、突显网络的变化。然而,仍需研发空间及时间分辨率更高的影像手段或采用多模态融合的方法以进一步探索其磁源定位及网络的动态变化特点。CAE具有典型的临床特征和特异性的脑电图表现。虽然CAE具有自限性,但它却存在着影响认知等功能的风险,及早发现风险并采取针对性的干预措施可显著改善患者的生活质量。治疗上乙琥胺、丙戊酸为一线药物。在抗癫痫药物选择上认知不良反应是一个重要因素。迷走神经刺激技术是一种失神癫痫潜在的治疗手段。如果使用严格的诊断标准定义,该疾病预后较好,部分患者预后不良。

[参考文献]

- [1] Matricardi S, Verrotti A, Chiarelli F, et al. Current advances in childhood absence epilepsy [J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 50(3):205-212
- [2] Yalçın Ö. Genes and molecular mechanisms involved in the epileptogenesis of idiopathic absence epilepsies [J]. *Seizure*, 2012, 21(2):79-86
- [3] Knox AT, Glauser T, Tenney J, et al. Modeling pathogenesis and treatment response in childhood absence epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2018, 59(1):135-145
- [4] Makinson CD, Tanaka BS, Sorokin JM, et al. Regulation of Thalamic and Cortical Network Synchrony by Scn8a [J]. *Neuron*, 2017, 93(5):1165-1179
- [5] 胡秀秀,董靖德,王小珊,等.血清神经元特异性烯醇化酶与儿童失神癫痫关系的研究[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*, 2010, 30(6):837-840
- [6] Carney PW, Masterton RA, Harvey AS, et al. The core network in absence epilepsy. Differences in cortical and thalamic BOLD response [J]. *Neurology*, 2010, 75(10):904-911
- [7] Benuzzi F, Mirandola L, Pugnaghi M, et al. Increased cortical BOLD signal anticipates generalized spike and wave discharges in adolescents and adults with idiopathic generalized epilepsies [J]. *Epilepsia*, 2012, 53(4):622-630
- [8] Lüttjohann A, Van Luijckelaar G. The dynamics of cortico-thalamo-cortical interactions at the transition from pre-ictal to ictal LFPs in absence epilepsy [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 47(1):49-60
- [9] Moeller F, Maneshi M, Pittau F, et al. Functional connectivity in patients with idiopathic generalized epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2011, 52(3):515-522
- [10] Berman R, Negishi M, Vestal M, et al. Simultaneous EEG, fMRI, and behavior in typical childhood absence seizures [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(10):2011-2022
- [11] Unterberger I, Trinka E, Kaplan PW, et al. Generalized nonmotor (absence) seizures - What do absence, generalized, and nonmotor mean? [J]. *Epilepsia*, 2018, 59(3):523-529
- [12] Li Q, Cao W, Liao X, et al. Altered resting state functional network connectivity in children absence epilepsy [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 354(1-2):79-85
- [13] Miao A, Tang L, Xiang J, et al. Dynamic magnetic source imaging of absence seizure initialization and propagation: a magnetoencephalography study [J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108(3):468-480
- [14] Westmijse I, Ossenblok P, Gunning B, et al. Onset and propagation of spike and slow wave discharges in human absence epilepsy: A MEG study [J]. *Epilepsia*, 2009, 50(12):2538-2548
- [15] Holmes MD, Brown M, Tucker DM. Are "generalized" seizures truly generalized? Evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence [J]. *Epilepsia*, 2004, 45(12):1568-1579
- [16] Blumenfeld H. Cellular and network mechanisms of spike-wave seizures [J]. *Epilepsia*, 2005, 46(Suppl 9):21-33
- [17] Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4):522-530
- [18] Blumenfeld H. Impaired consciousness in epilepsy [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(9):814-826
- [19] Sadleir LG, Scheffer IE, Smith S, et al. Automatism in absence seizures in children with idiopathic generalized epilepsy [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(6):729-734
- [20] Sadleir LG, Farrell K, Smith S, et al. Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy [J]. *Neurology*, 2006, 67(3):413-418

- [21] Shinnar S, Cnaan A, Hu F, et al. Long-term outcomes of generalized tonic-clonic seizures in a childhood absence epilepsy trial[J]. *Neurology*, 2015, 85(13): 1108-1114
- [22] Callenbach PM, Bouma PA, Geerts AT, et al. Long-term outcome of childhood absence epilepsy: Dutch Study of Epilepsy in Childhood[J]. *Epilepsy Res*, 2009, 83(2-3): 249-256
- [23] Camfield CS, Berg A, Stephani U, et al. Transition issues for benign epilepsy with centrotemporal spikes, nonlesional focal epilepsy in otherwise normal children, childhood absence epilepsy, and juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(Suppl 3): 16-20
- [24] Caplan R, Siddarth P, Stahl L, et al. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(11): 1838-1846
- [25] Verrotti A, Matricardi S, Rinaldi VE, et al. Neuropsychological impairment in childhood absence epilepsy: Review of the literature[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 359(1-2): 59-66
- [26] Lee HJ, Kim EH, Yum MS, et al. Attention profiles in childhood absence epilepsy compared with attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Brain Dev*, 2018, 40(2): 94-99
- [27] Vega C, Guo J, Killory B, et al. Symptoms of anxiety and depression in childhood absence epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2011, 52(8): e70-e74
- [28] Glauser T, Ben Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 551-563
- [29] Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new anti-epileptic drugs 1: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society [J]. *Neurology*, 2018, 91(2): 74-81
- [30] 朱明媚,景霞,孙芳,等. CYP2C9、CYP2A6基因多态性对丙戊酸钠血药浓度的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(1): 40-43
- [31] Velizarova R, Crespel A, Genton P, et al. Zonisamide for refractory juvenile absence epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108(7): 1263-1266
- [32] Vossler DG, Yilmaz U. Ezogabine treatment of childhood absence epilepsy [J]. *Epileptic Disord*, 2014, 16(1): 121-124
- [33] Weijenberg A, Brouwer OF, Callenbach PM. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy: A systematic review[J]. *CNS Drugs*, 2015, 29(5): 371-382
- [34] Uyar R, Turk C, Isik N, et al. The acute and delayed effects of vagal nerve stimulation on an absence epilepsy model in WAG/Rij [J]. *Turk Neurosurg*, 2016, 26(3): 352-356

[收稿日期] 2018-12-23



欢迎关注本刊微博、微信公众号!