

### 3种抗癫痫药对儿童良性癫痫伴睡眠中癫痫性电持续状态的临床疗效及脑电图和认知功能的影响

金波, 郑帆, 卢孝鹏, 金加萍

(南京医科大学附属南京儿童医院神经内科, 江苏 南京 210008)

**[摘要]** 目的: 总结左乙拉西坦(LEV)、奥卡西平(OXC)、丙戊酸钠(VPA)3种抗癫痫药对儿童良性癫痫伴中央颞区棘波(BECT)合并睡眠中癫痫性电持续状态(ESES)的临床疗效及脑电图和认知功能的影响。方法: 56例BECT合并ESES患儿按随机数字表法分为3组, 分别给予OXC、LEV、VPA治疗, 观察其临床疗效及脑电图和认知功能的转归。结果: LEV和VPA组临床疗效(总有效率分别为85%和84%)要优于OXC组(总有效率71%), 具有显著差异( $P < 0.001$ ), LEV和VPA组无明显差异( $P > 0.05$ )。脑电图转归: LEV组(总有效率80%)与VPA组(总有效率68%)、OXC组(总有效率41%)相比总有效率较高, 有显著差异( $P < 0.001$ ), OXC组总有效率较低与其他组相比均有显著性差异( $P < 0.001$ )。对认知功能的影响: LEV和VPA组的智商, 包括语言智商(VIQ)、操作智商(PIQ)和总智商(FIQ)均优于OXC组( $P < 0.01$ ), LEV和VPA组无明显差异( $P > 0.05$ )。结论: VPA和LEV治疗BECT伴ESES时在临床疗效及脑电图转归和对患儿认知功能的影响上要优于OXC, LEV能较好地抑制癫痫性电持续状态。

**[关键词]** 良性癫痫; 睡眠中癫痫性电持续状态; 左乙拉西坦; 奥卡西平; 丙戊酸钠

**[中图分类号]** R748

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2013)12-1754-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20131229

睡眠中癫痫性电持续状态(ESES)是一种特殊的脑电图现象, 主要是指睡眠中持续棘慢波发放, 最先由Patry等<sup>[1]</sup>报道。ESES可导致高级皮层功能的损伤, 尤其是认知功能障碍, 所以在癫痫伴ESES时, 除了应用药物控制发作外, 同时抑制异常放电也显得尤为重要。儿童良性癫痫伴中央颞区棘波(BECT)是儿童最常见的癫痫综合征, 约占15%~24%<sup>[2]</sup>, 近期研究发现BECT并非都是良性的, 并且有时是难治的, 特别是在伴有ESES的情况下。本文对2009年9月~2012年10月在本院神经科诊治的BECT伴ESES的患儿, 分别给予左乙拉西坦(LEV)、奥卡西平(OXC)、丙戊酸钠(VPA)单药治疗, 观察疗效及对EEG和认知功能的影响, 现报告如下。

#### 1 对象和方法

##### 1.1 对象

本组BECT伴ESES的患儿共56例, 均为首诊病例, 其中男26例, 女30例, 年龄4岁5个月~12岁8个月, 平均(7.2 ± 1.6)岁, 病程2个月~3年1个月。将患儿按随机数字表法分为3组, 奥卡西平组(OXC组,  $n = 17$ )、丙戊酸钠组(VPA组,  $n = 19$ )、左乙拉西坦组(LEV组,  $n = 20$ ), 3组患儿的年龄、

性别、病程等一般资料无统计学差异( $P > 0.05$ )。入组标准: ①BECT诊断标准: 按照1989年国际抗癫痫联盟所制定的癫痫综合征分类中关于儿童良性癫痫伴中央颞区棘波的诊断标准<sup>[3]</sup>; ②ESES诊断标准: 以睡眠中局限性或广泛性棘慢波发放, 达到或超过非眼快动期(NREM)睡眠时间的85%<sup>[1]</sup>; ③年龄>4岁; ④均为首诊病例, 入组前发作2次或2次以上, 未服任何抗癫痫药; ⑤无严重的全身器质性疾病或脑部疾病。

##### 1.2 方法

###### 1.2.1 治疗方法

3组患儿分别给予OXC、VPA、LEV单药治疗。OXC(进口药品注册证号:H20080092, 150 mg/片, 瑞士诺华制药有限公司)起始剂量为8 mg/(kg·d), 分2次服用, 如仍有发作以每周增加5~10 mg/(kg·d)的平均剂量逐渐加量, 最大剂量42 mg/(kg·d)。VPA(批准文号: 国药准字H20010595, 片剂为500 mg/片, 糖浆为300 ml/瓶, 40 mg/ml, 赛诺菲杭州制药有限公司)起始剂量为20 mg/(kg·d), 分2次服用, 如仍有发作以每周增加10 mg/(kg·d)的平均剂量逐渐加量, 最大剂量40 mg/(kg·d)。LEV(进口药品注册证号:H20060377, 250 mg/片, 比利时UCB S. A公司)起始剂量为20 mg/(kg·d), 分2次服用, 如

仍有发作以每周增加 10 mg/(kg·d) 的平均剂量逐渐加量,最大剂量 60 mg/(kg·d)。

### 1.2.2 脑电图检查

应用日本光电 EEG-9000 录像脑电监测系统连续监测 3~4 h 以上,包括至少 1 个完整清醒-睡眠周期,按国际 10~20 系统放置 16~19 导记录电极,以多种组合方式回放进行分析。所有病例均完成 2 次以上脑电图检测。

### 1.2.3 韦氏儿童智力量表测定

4~6 岁儿童完成韦氏儿童智力量表中除言语测验和操作测验外的 10 项分测验,6 岁以上儿童完成韦氏儿童智力量表测定中,除理解和迷津外的 10 项分测验,将各项分测验所得粗分换算成量表分后累加得总量表分,再用总量表分换算得出相应的语言智商(VIQ)、操作智商(PIQ)和总智商(FIQ)。

### 1.2.4 疗效判定

根据发作减少情况分为:①完全控制:完全无发作;②显效:发作减少 $\geq 75\%$ ;③有效:发作减少 $\geq 50\%$ 且 $< 75\%$ ;④无效:发作减少 $< 50\%$ 。总有效率(%)=(完全控制例数+显效例数+有效例数)/组内例数 $\times 100\%$ 。EEG 疗效评定:根据治疗后 VEEG 的表现分为:棘慢波指数(SWI)从 85%以上减至 50%以下为显效;有减少但仍在 50%以上为有效;无变化为无效。总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/组内例数 $\times 100\%$ 。认知疗效判断治疗 3~6 个月复查韦氏儿童智力量表作出评估。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 软件进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,独立样本采用 *t* 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, $P \leq 0.05$  为有显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

本组 56 例,随访 3 个月~3 年 2 个月,平均(1.2 $\pm$ 0.9)年。临床疗效以治疗前 12 周内患儿的发作频率为基线,与用药后(12 周以上)的发作频率进行比较(表 1)。VPA 组和 LEV 组总有效率与 OXC 组有显著差异( $P < 0.001$ );VPA 组和 LEV 组之间总有效率

无显著差异( $P > 0.05$ )。

表 1 临床疗效  $n(\%)$

组别	<i>n</i>	完全控制	显效	有效	无效	总有效率(%)
OXC 组	17	7(41)	2(12)	3(18)	5(29)	71
VPA 组	19	10(52)	4(21)	2(11)	3(16)	84
LEV 组	20	12(60)	2(10)	3(15)	3(15)	85

### 2.2 脑电图转归

初诊时 56 例 VEEG,NREM 期均见 ESES 现象,放电以 Rolandic 区为主,治疗后 3~6 个月复查脑电图(表 2)。LEV 组与 VPA、OXC 组相比总有效率高,有显著差异( $P < 0.001$ );OXC 组总有效率较低,与其他组相比均有显著性差异( $P < 0.001$ )。

表 2 脑电图转归 [n(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率(%)
OXC 组	17	5(29)	2(12)	10(59)	41
VPA 组	19	10(53)	3(16)	6(32)	68
LEV 组	20	13(65)	3(15)	4(20)	80

### 2.3 各组智力检测结果比较

所有 56 例治疗前均予韦氏儿童智力量表测定,随访 3~6 个月后复查韦氏儿童智力量表(表 3)。各组治疗前 VIQ、PIQ、FIQ 均无显著性差异( $P > 0.05$ );各组治疗前、后 VIQ、PIQ、FIQ 均有显著性差异(VPA 组和 LEV 组治疗前、后( $P < 0.001$ ),OXC 组治疗前、后( $P < 0.01$ ),治疗后 VPA 组和 LEV 组 VIQ、PIQ、FIQ 与 OXC 组相比有显著差异( $P < 0.001$ );VPA 组和 LEV 组无显著性差异( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

ESES 近年来越来越为大家所重视,长期频繁的临床下放电可影响神经突触的建立和形成,从而损伤神经环路<sup>[4]</sup>,导致精神运动发育的倒退,尤其是认知和语言功能的损害,本研究 3 组患儿 VIQ、PIQ、FIQ 在治疗前均明显受损,患儿的认知损伤不只是癫痫发作所致,频繁的临床下放电才是主要原因,研究还认为认知功能损伤与脑电图放电指数相关,放电指数越高,持续时间越长,损伤越严重<sup>[5]</sup>,特别是认知和语言功能障碍,主要表现为言语迟缓,反应迟

表 3 各组智力检测结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	<i>n</i>	VIQ		PIQ		FIQ	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
OXC 组	17	85.9 $\pm$ 18.5	93.4 $\pm$ 11.3	89.6 $\pm$ 12.1	92.5 $\pm$ 13.2	88.5 $\pm$ 16.4	92.6 $\pm$ 10.1
VPA 组	19	86.6 $\pm$ 13.1	103.5 $\pm$ 14.2	90.7 $\pm$ 13.8	105.4 $\pm$ 16.3	87.4 $\pm$ 15.3	104.9 $\pm$ 13.8
LEV 组	20	88.5 $\pm$ 12.1	104.1 $\pm$ 13.7	90.9 $\pm$ 11.3	106.7 $\pm$ 10.1	88.6 $\pm$ 16.4	106.3 $\pm$ 12.3

钝,记忆力下降,重要计数、阅读效率下降,性格暴躁等<sup>[6]</sup>。3组患儿在ESES消失后,认知功能明显恢复,VIQ、PIQ、FIQ等各项均明显提高。

ESES也是导致临床发作不易控制的一个重要原因,BECT是儿童最常见的癫痫综合征,预后一般良好,是一种年龄相关的自限性疾病<sup>[2]</sup>,但近期研究发现BECT的转归并非都是良性的,特别是在伴有ESES的情况下<sup>[7-8]</sup>,本研究3组总有效率(80%)明显低于有关治疗BECT疗效的报道<sup>[9]</sup>。

ESES的治疗目前无统一方案,有研究提示VPA、乙琥胺、苯二氮卓类药物对ESES有一定疗效<sup>[10]</sup>,肾上腺皮质激素对ESES有明显疗效,但长期应用存在一定的不良反应和易复发的问題<sup>[8]</sup>,最近文献报道LEV对ESES有较好的疗效<sup>[11-12]</sup>,LEV是一种新型抗癫痫药物,具有独特的抗癫痫作用机制,本研究中LEV组对ESES的总有效率达80%,明显高于其他两组,具有显著差异,和相关报道相符。本研究中VPA组、LEV组在临床疗效和抑制ESES方面均取得较好疗效,明显好于Kramer等<sup>[13]</sup>的报道,可能与本组病例均为BECT有关。有报道OXC对ESES可能无明显疗效,相反在OXC减量或换药后,ESES有明显好转或消失<sup>[12]</sup>,本研究提示OXC在抑制ESES方面(总有效率41%),要明显低于其他两组,和上述报道相符。本研究中3组有7例(OXC组2例,LEV组3例和VPA组2例)治疗前、治疗中出现不典型失神发作和(或)负性肌阵挛发作,临床治疗无效、ESES无改善,认知功能障碍,考虑为BECT变异型,后予大剂量甲泼尼松龙冲击治疗,5例发作控制,ESES消失,认知功能恢复,随访中2例分别于冲击治疗6、10个月后复发,EEG恶化,再次入院行甲泼尼松龙冲击治疗,发作均控制,VEEG改善,NREM期放电指数<50%。提示肾上腺皮质激素对ESES短期疗效好,但长期应用存在易复发的问題,和相关报道相符<sup>[8]</sup>。

本研究提示VPA和LEV在治疗BECT伴ESES方面取得较好的疗效,LEV能较好地抑制ESES,OXC对ESES可能无明显疗效。由于本研究样本量和随访时间有限,有些影响因素难以消除,待今后进一步总结。

#### [参考文献]

- [1] Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children [J]. Arch Neurol, 1971, 24(4): 242-252
- [2] 左启华. 小儿神经系统疾病. [M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2002: 288
- [3] Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes [J]. Epilepsia, 1989, 30(4): 389-399
- [4] De Negri M, Baglietto MG, Battaglia FM, et al. Treatment of electrical status epilepticus by short diazepam (DZP) cycles after DZP rectal bolus test [J]. Brain Dev, 1995, 17(5): 330-333
- [5] 刘晓燕. 癫痫样放电对皮层高级功能的影响及治疗对策 [J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(1): 67
- [6] 金波, 赵蔚华, 卢晓鹏, 等. 睡眠中癫痫性电持续状态对儿童认知功能的影响 [J]. 东南大学学报, 2009, 28(4): 330-332
- [7] 金波, 郑帆, 郭虎, 等. 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波合并睡眠中癫痫性电持续状态的临床和脑电图随访研究 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2009, 29(10): 1464-1466
- [8] 刘晓燕, 秦炯, 包新华, 等. 儿童睡眠中癫痫性电持续状态的临床及脑电特征研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2000, 15(5): 285-287
- [9] 周田, 刘铮. 左乙拉西坦、丙戊酸钠治疗中央棘波良性癫痫69例 [J]. 陕西医学杂志, 2011, 40(4): 481-483
- [10] Inutsuka M, Kobayashi K, Oka M, et al. Treatment of epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep and its related disorders [J]. Brain Dev, 2006, 28(5): 281-286
- [11] 杨志仙, 刘晓燕, 秦炯, 等. 左乙拉西坦对睡眠中癫痫性电持续状态癫痫患儿的疗效 [J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(12): 937-939
- [12] 张玮娜, 邹丽萍, 鞠俊, 等. 左乙拉西坦对儿童睡眠中癫痫性电持续状态的影响 [J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(5): 340-343
- [13] Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stem H, et al. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES) [J]. Epilepsia, 2009, 50(6): 1517-1524

[收稿日期] 2013-05-13