

# 青少年癫痫诊断与治疗进展

王群 徐连萍

**【摘要】** 癫痫是大脑神经元异常放电导致的短暂性中枢神经系统功能失常性慢性脑病,其中儿童和青少年患者占相当比例。青少年期生理和心理较其他年龄段具有特殊性,本文拟就青少年癫痫的诊断与治疗进展进行评述。

**【关键词】** 癫痫; 青少年; 综述

## Progress in diagnosis and treatment of juvenile epilepsy

WANG Qun, XU Lian-ping

Center of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University; China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100050, China

Corresponding author: WANG Qun (Email: qwang64@163.com)

**【Abstract】** Epilepsy is the transient central nervous system dysfunctional chronic encephalopathy caused by abnormal discharge of brain neurons. Of these, children and adolescents account for the majority. Physiology and psychology in adolescence are more specific than other age groups. This article intends to review the diagnosis and treatment of juvenile epilepsy.

**【Key words】** Epilepsy; Adolescent; Review

This study was supported by Capital Health Development and Research Key Project (No. 2016-1-2011).

癫痫是大脑神经元异常放电导致的短暂性中枢神经系统功能失常性慢性脑病。流行病学调查研究显示,癫痫患病率为 0.5%~1.0%<sup>[1]</sup>,其中儿童和青少年患者约占 2/3,约有超过 50% 的患者首次发病年龄 ≤ 20 岁。由于青少年处于生理和心理发育的高峰期,较其他年龄段具有特殊性,本文拟就青少年癫痫的诊断与治疗进展进行评述。

### 一、青少年癫痫的诊断标准

与其他年龄段癫痫相同,青少年癫痫的诊断应遵循五大步骤:(1)明确是否为癫痫发作。(2)确定癫痫发作类型。(3)确定癫痫和癫痫综合征类型。(4)明确病因。(5)确定共患病。

1. 明确是否为癫痫发作 癫痫发作须同时具备短暂性、发作性、重复性、刻板性临床表现以及脑部

异常同步化放电,其中,临床表现可以是患者主观感受,也可以是客观观察到的症状与体征;脑电图是脑部异常放电最有效的诊断方法。

2. 确定癫痫发作类型 2017 年,国际抗癫痫联盟(ILAE)制定新的癫痫发作和癫痫分类标准(以下简称新的分类标准)<sup>[2-4]</sup>,是癫痫诊断的重大变革,同样影响青少年癫痫的诊断。新的分类标准将癫痫分为 4 种类型,即局灶性癫痫、全面性癫痫、局灶性癫痫合并全面性癫痫和不明分类癫痫,并已在《国际抗癫痫联盟 2017 年发布的癫痫发作和癫痫新分类介绍》<sup>[5]</sup>中详细阐述,在此不再赘述。

3. 确定癫痫和癫痫综合征类型 2014 年,国际抗癫痫联盟提出“癫痫”新定义<sup>[6-7]</sup>,即使仅出现 1 次癫痫发作也可以诊断为癫痫,这一次发作应满足两项条件,即非诱发性或非反射性发作;未来 10 年再发风险与两次非诱发性发作后再发风险相近,即至少是 60%,这 60% 是根据脑组织损伤、脑电图呈现痫样放电、头部影像学提示结构性损害、夜间发作等因素综合考虑而来。大多数癫痫综合征的发病和缓解与年龄相关,对癫痫综合征进行分类,有助于指导

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.06.001

基金项目:首都卫生发展科研重点攻关项目(项目编号:2016-1-2011)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心 国家神经系统疾病临床医学研究中心

通讯作者:王群(Email:qwang64@163.com)

临床治疗。

4. 明确病因 2017 年,国际抗癫痫联盟提出的新的分类标准包括 6 种病因,即遗传性、结构性、感染性、免疫性、代谢性和病因未明。青少年癫痫的常见病因是遗传性、脑发育异常和感染性。患者首次癫痫发作后,临床医师应致力于病因诊断,尽管目前仅明确部分病因,但病因分类对指导临床治疗具有重要意义。首先,进行影像学检查,明确是否存在脑结构异常,常用检查方法有 CT、MRI,还可以根据致痫灶选择 fMRI、磁共振波谱(MRS)、PET 或 SPECT 以及 SISCOM 等图像后处理技术。既往认为,青少年肌阵挛癫痫(JME)无脑形态学异常,然而通过 MRI 形态测量学发现有灰质结构改变<sup>[8]</sup>,通过 PET 发现有局部神经递质传递改变<sup>[9]</sup>。目前认为,有 70%~80% 的癫痫具有遗传性病因,既包括单基因致病模式,也包括多基因致病模式<sup>[10]</sup>。此外,某些微小 RNA(miRNA)被认为与癫痫相关<sup>[11]</sup>。越来越多的研究显示,免疫性可能是难治性隐源性癫痫的常见病因,有 11%~35% 的病因未明的难治性癫痫具有自身免疫性病因,如果此类患者早期予以免疫治疗,可能预后良好<sup>[12-13]</sup>。

5. 确定共患病 越来越多的临床研究显示,癫痫与学习能力下降、精神心理改变和行为异常有关,主要包括轻度学习困难、智力障碍、精神心理异常[如孤独症谱系障碍(ASDs)、抑郁症和社会心理障碍]<sup>[14-15]</sup>。对于严重癫痫患者而言,共患病的范围更广泛、更复杂,包括运动障碍(如脑瘫)、行走困难和睡眠障碍等。临床医师进行癫痫诊断与治疗的每一阶段均应考虑其可能的共患病,以便早期诊断和及时治疗共患病。青少年癫痫患者更易出现学习能力下降、精神心理改变和行为异常。有 26.5%~47.0% 的青少年肌阵挛癫痫患者有精神共患病,并有额叶功能紊乱的心理特征<sup>[16]</sup>。

## 二、青少年癫痫综合征研究进展

2017 年,国际抗癫痫联盟的新的分类标准提出特发性全面性癫痫(IGE)的 4 种癫痫综合征:(1)儿童失神癫痫(CAE)。(2)青少年失神癫痫(JAE)。(3)青少年肌阵挛癫痫。(4)全面性强直-阵挛发作(GTCS)。青少年失神癫痫和青少年肌阵挛癫痫是青少年期发病的癫痫综合征,其遗传学研究进展主要包括两大类:(1)原发性癫痫相关基因或位点变异。(2)基因突变致神经系统疾病,癫痫仅是其中一种症状<sup>[17]</sup>。目前已报道的青少年肌阵挛癫痫致病基因有

*CACNB4*、*GABRA1*、*CASR*、*GABRD*、*EFHC1* 基因<sup>[18]</sup>。亦有研究显示,*GRM4* rs2029461、*CX36* rs3743123 和 *BRD2* rs3918149 多态性与青少年肌阵挛癫痫具有相关性<sup>[19]</sup>。

## 三、青少年癫痫治疗进展

一经明确诊断,即应尽早开始治疗,并根据癫痫发作类型和癫痫综合征类型选择抗癫痫药物(AEDs)。通常于第 2 次无诱因的癫痫发作后开始服药,对于发作频率稀疏、发作间隔 1 年以上的患者,可以推迟药物治疗。首次癫痫发作后即开始抗癫痫药物治疗的指征是,局灶性神经功能缺损,脑电图呈现明确的痫样放电,患者或其监护人认为不能承受再发风险,头部影像学提示结构性损害。出现上述情况,经与患者或其监护人商议并同意后,方可开始首次发作后抗癫痫药物治疗。治疗的基本原则是根据癫痫发作类型和癫痫综合征类型选择抗癫痫药物,先尽可能根据综合征类型选择药物,如果综合征诊断不明确,再根据发作类型选择药物;同时还应综合考虑共患病、药物联合治疗、患者年龄、患者或其监护人意愿等因素。

抗癫痫药物根据作用机制可以分为窄谱和广谱抗癫痫药物。窄谱抗癫痫药物对全部类型的局灶性发作均有效,不论是否存在意识障碍或合并全面性发作<sup>[20]</sup>,此类药物多为钠拮抗剂,但是某些窄谱抗癫痫药物可能加重肌阵挛发作和失神发作,如青少年肌阵挛癫痫和青少年失神癫痫。丙戊酸钠是遗传性全面性癫痫的首选药物,乙琥胺和丙戊酸钠是失神发作的首选药物。约 90% 的青少年肌阵挛癫痫患者对丙戊酸钠和左乙拉西坦最有效<sup>[21]</sup>。青少年肌阵挛癫痫药物治疗效果较好,但复发率较高,且需长期应用。

约 30% 的癫痫是难治性癫痫。2010 年,国际抗癫痫联盟定义:两种抗癫痫药物治疗失败的癫痫即为难治性癫痫<sup>[22]</sup>。对于难治性局灶性癫痫,可以尝试在准确定位致痫灶的基础上予以外科手术切除致痫灶,而不适宜外科手术切除的患者可以尝试其他治疗方法,包括神经调控,如重复经颅磁刺激(rTMS)、迷走神经刺激术(VNS)、重复神经电刺激(RNS)、致痫灶电刺激和脑深部电刺激术(DBS)等。其中,迷走神经刺激术是一种神经调控疗法,用于难治性癫痫的辅助治疗。1997 年,美国食品与药品管理局(FDA)批准迷走神经刺激术用于成人和青少年难治性部分性发作的辅助治疗<sup>[23]</sup>。动物实验显示,生酮

饮食(KD)具有抗癫痫或神经保护作用。生酮饮食系指脂肪含量高、碳水化合物含量低的饮食。目前主要用于抗癫痫药物治疗后仍有发作的儿童。近年来,研究者们将生酮饮食应用于成年癫痫患者的临床试验中<sup>[24-26]</sup>,其中限制较少的改良生酮饮食包括改良阿特金斯饮食(MAD)、低血糖指数饮食(LGID)、低剂量鱼油饮食(LFOD)。MRI 引导下立体定向激光消融术是一种确定的难治性癫痫手术替代治疗方法,主要用于局灶性癫痫,并有较大的发展空间<sup>[27]</sup>。

青少年癫痫的治疗不仅要控制癫痫发作,还应关注共患病的治疗。抑郁症和焦虑症是青少年癫痫的常见共患病。青少年期是生长发育和性格形成的特殊期,因此,对青少年癫痫患者心理共患病的及时、合理干预显得尤为重要。社会支持和心理干预可以有助于青少年癫痫患者减轻症状,提高生活质量,并改善长期预后<sup>[28-30]</sup>。

综上所述,青少年处于儿童至成人的过渡时期,对青少年癫痫患者进行适宜治疗和合理管理十分必要。青少年癫痫的治疗首先应明确癫痫发作类型,选择最合理的抗癫痫药物;其次应寻找癫痫潜在病因,积极针对病因治疗;最后应关注青少年癫痫患者的心理健康,在控制癫痫发作的基础上,尽量减少对其生长发育和人格发展的影响。对于难治性癫痫患者,外科手术仍不能控制癫痫发作时,可以尝试其他非药物治疗方法。

### 参 考 文 献

- [1] Hauser WA. Status epilepticus: epidemiologic considerations [J]. *Neurology*, 1990, 40:9-13.
- [2] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58:512-521.
- [3] Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet PE, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58:522-530.
- [4] Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet PE, Scheffer IE, Schulze-Bonhage A, Somerville E, Sperling M, Yacubian EM, Zuberi SM. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types [J]. *Epilepsia*, 2017, 58:531-542.
- [5] Wang Y, Hong Z. An introduction to the new classification of epilepsy and carbuncle released by the international anti-epileptic (carbuncle) league in 2017 [J]. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ke Xue*, 2017, 25:538-545.[王玥, 洪震. 国际抗癫痫联盟 2017 年发布的癫痫发作和癫痫新分类介绍 [J]. *中国临床神经科学*, 2017, 25:538-545.]
- [6] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel JJ, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2014, 55:475-482.
- [7] Fisher RS. Redefining epilepsy [J]. *Curr Opin Neurol*, 2015, 28: 130-135.
- [8] Cao B, Tang Y, Li J, Zhang X, Shang HF, Zhou D. A meta-analysis of voxel-based morphometry studies on gray matter volume alteration in juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2013, 106:370-377.
- [9] Koepp MJ, Woermann F, Savic I, Wandschneider B. Juvenile myoclonic epilepsy: neuroimaging findings [J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 28:40-44.
- [10] Dunn P, Albury CL, Maksemous N, Benton MC, Sutherland HG, Smith RA, Haupt LM, Griffiths LR. Next generation sequencing methods for diagnosis of epilepsy syndromes [J]. *Front Genet*, 2018, 9:20.
- [11] Simonato M. Epilepsy: an update on disease mechanisms. The potential role of MicroRNAs [J]. *Front Neurol*, 2018, 9:176.
- [12] Tecelioglu M, Kamisli O, Kamisli S, Yucel FE, Ozcan C. Neurological autoantibodies in drug-resistant epilepsy of unknown cause [J]. *Ir J Med Sci*, 2018.[Epub ahead of print]
- [13] Wu Y, Liu A. Autoimmune factors and epilepsy [J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2017, 42:1452-1457.
- [14] Gascoigne MB, Smith ML, Barton B, Webster R, Gill D, Lah S. Accelerated long-term forgetting and behavioural difficulties in children with epilepsy [J]. *Cortex*, 2018.[Epub ahead of print]
- [15] Puka K, Tavares TP, Anderson KK, Ferro MA, Speechley KN. A systematic review of quality of life in parents of children with epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 82:38-45.
- [16] Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: challenges on its 60th anniversary [J]. *Seizure*, 2017, 44:48-52.
- [17] Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics: past, present, and future [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2011, 21:325-332.
- [18] Baykan B, Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: a focused review [J]. *Seizure*, 2017, 49:36-41.
- [19] Santos B, Marinho C, Marques T, Angelo LK, Malta MV, Duzzioni M, Castro OW, Leite JP, Barbosa FT, Gitai DL. Genetic susceptibility in juvenile myoclonic epilepsy: systematic review of genetic association studies [J]. *PLoS One*, 2017, 12:E179629.
- [20] Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults [J]. *BMJ*, 2014, 348:254.
- [21] Chowdhury A, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: support for sodium valproate [J]. *Epilepsy Res*, 2016, 119:62-66.
- [22] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies [J]. *Epilepsia*, 2010, 51:1069-1077.
- [23] Panebianco M, Zavanone C, Dupont S, Restivo DA, Pavone A. Vagus nerve stimulation therapy in partial epilepsy: a review [J]. *Acta Neurol Belg*, 2016, 116:241-248.
- [24] Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (2):CD001903.

- [25] Nei M, Ngo L, Sirven JI, Sperling MR. Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy[J]. *Seizure*, 2014, 23:439-442.
- [26] Liu H, Yang Y, Wang Y, Tang H, Zhang F, Zhang Y, Zhao Y. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: a meta - analysis of observational studies [J]. *Epilepsia Open*, 2018, 3:9-17.
- [27] North RY, Raskin JS, Curry DJ. MRI-guided laser interstitial thermal therapy for epilepsy[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2017, 28:545-557.
- [28] Klinger NV, Mittal S. Clinical efficacy of deep brain stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 140:11-25.
- [29] Mahrer-Imhof R, Jaggi S, Bonomo A, Hediger H, Eggenschwiler P, Krämer G, Oberholzer E. Quality of life in adult patients with epilepsy and their family members[J]. *Seizure*, 2013, 22: 128-135.
- [30] Siqueira NF, Guerreiro MM, Souza EA. Self - esteem, social support perception and seizure controllability perception in adolescents with epilepsy[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011, 69:770-774.

(收稿日期:2018-05-07)

### · 临床医学图像 ·

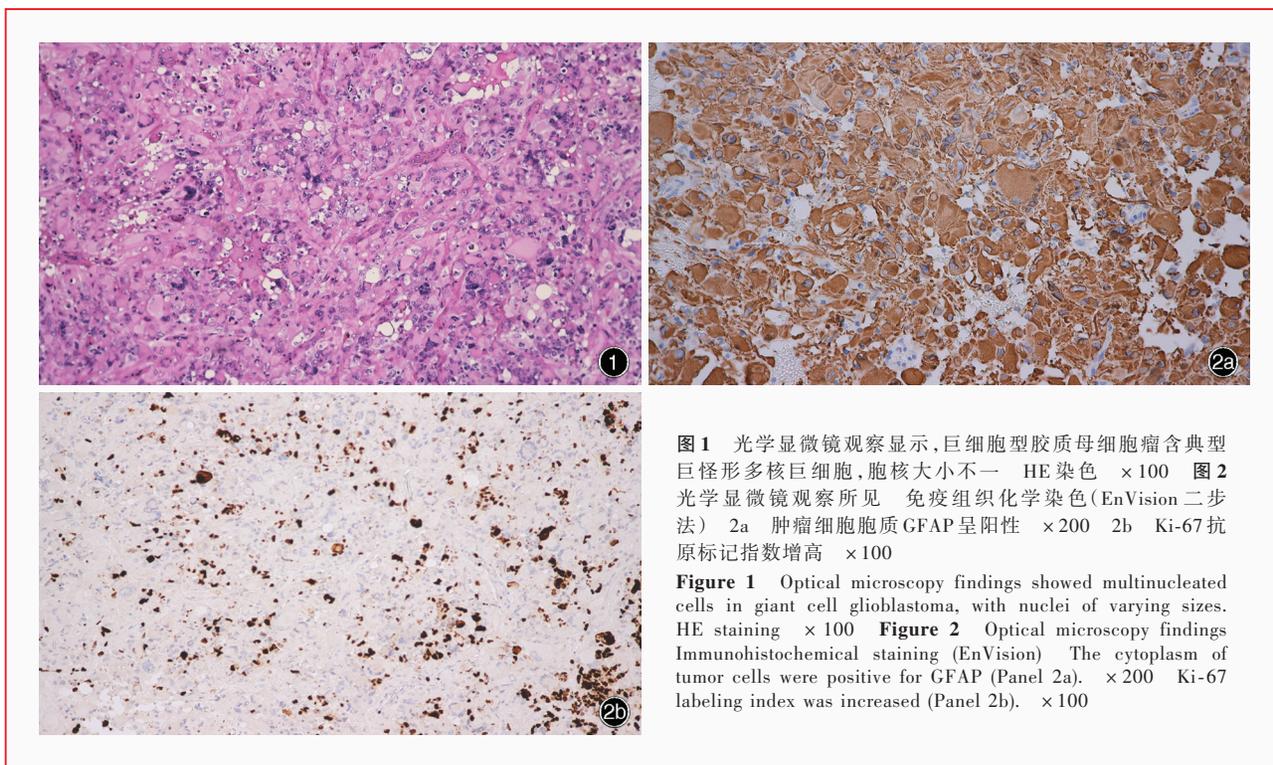
## 巨细胞型胶质母细胞瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.06.015

### Giant cell glioblastoma

YAN Xiao-ling

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Email: ll934065@126.com)



**图 1** 光学显微镜观察显示,巨细胞型胶质母细胞瘤含典型巨怪形多核巨细胞,胞核大小不一 HE 染色 ×100 **图 2** 光学显微镜观察所见 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) 2a 肿瘤细胞胞质 GFAP 呈阳性 ×200 2b Ki-67 抗原标记指数增高 ×100

**Figure 1** Optical microscopy findings showed multinucleated cells in giant cell glioblastoma, with nuclei of varying sizes. HE staining ×100 **Figure 2** Optical microscopy findings Immunohistochemical staining (EnVision) The cytoplasm of tumor cells were positive for GFAP (Panel 2a). ×200 Ki-67 labeling index was increased (Panel 2b). ×100

巨细胞型胶质母细胞瘤是罕见的胶质母细胞瘤异柠檬酸脱氢酶(IDH)野生型,以巨怪形多核巨细胞和偶含丰富网状纤维为组织学形态特征。虽然肿瘤间变明显,但常局限,临床预后较普通胶质母细胞瘤稍好。分子遗传学显示, *tp53* 基因突变, 极光激酶 B(AURKB)mRNA 和蛋白呈阳性,而表皮生长因子受体(*EGFR*)基因扩增罕见。组织学形态可见肿瘤内含较多巨怪形多核巨细胞(图 1)、小“纺锤”状合体细胞和网状纤维;巨细胞形态奇异,直径 >0.50 mm,胞核 20 余个、呈角状、核仁明显,偶见胞质内包涵体;假“栅状”样坏死和大片缺血性坏死可见;非典型核分裂象常见;偶见血管周围淋巴“袖套”样结构,微血管增生不常见。免疫组织化学染色,胶质纤维酸性蛋白(GFAP)表达差异较大(图 2a);约 80% 的病例存在 *tp53* 基因突变,可见胞核内 P53 蛋白聚集;Ki-67 抗原标记指数增高(图 2b),类似其他胶质母细胞瘤亚型。

(天津市环湖医院病理科阎晓玲供稿)