

• 综述 •

青少年癫痫的治疗进展

徐丽娟¹, 吴家勇² 综述 王翀^{1,2} 审校

1. 南京医科大学鼓楼临床医学院神经内科, 江苏省南京市 210008
2. 南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科, 江苏省南京市 210008

摘 要: 癫痫是一组由大脑神经元异常放电所引起的短暂中枢神经系统功能失常性慢性脑部疾病, 是常见的中枢神经系统疾病。癫痫的治疗主要包括病因治疗、药物治疗、心理治疗等。本文将就以下几个方面进行综述, 并着重通过药物的机制、适用类型及不良反应等方面探讨拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、托吡酯、丙戊酸钠、卡马西平等抗癫痫药物在青少年癫痫治疗中的应用, 分析青少年癫痫的治疗进展。

关键词: 青少年; 癫痫; 治疗进展

癫痫 (epilepsy) 是一组由大脑神经元异常放电所引起的短暂中枢神经系统功能失常性慢性脑部疾病^[1], 目前在人群中的患病率为 0.7%^[2], 其中青少年及儿童占 70%~80%。有资料显示, 儿童青少年期及老年期是癫痫发病的两个高峰期^[2]。青少年癫痫是指 13~20 周岁之间的癫痫患者。由于异常放电的神经元在大脑中所处的部位不同, 青少年癫痫患者发作时会出现多种多样的表现。病因与临床表现的多样化, 使得青少年癫痫的治疗存在一定的难度。但是, 随着视频脑电图等辅助检查技术及新型药物的出现, 青少年癫痫的治疗得到了新的进展。以下将通过病因治疗、药物治疗、心理治疗等方面介绍目前青少年癫痫的治疗现状。

1 治疗

1.1 病因治疗

癫痫的治疗目标是完全控制癫痫的发作, 尽可能少地影响患者生活质量, 有明确病因者应先行病因治疗^[3]。

1.1.1 特发性癫痫 特发性癫痫 (idiopathic epilepsy) 是指由遗传因素引起的癫痫。发病于特定的年龄, 儿童或青少年多见。单一药物的抗癫痫治疗即能控制发作, 临床预后良好。所以, 对于患有特发性癫痫的青少年而言, 最佳治疗即为抗癫痫药物治疗。

1.1.2 症状性癫痫 症状性癫痫 (symptomatic epilepsy) 是指有明确病因和脑器质性病变的癫痫。引起此类癫痫的原因主要分为两种, 包括各种脑器质性病变 (如脑血管病、脑炎、颅内肿瘤等) 和全身性疾病 (如糖尿病、中毒等)。

针对患有症状性癫痫的青少年, 最佳治疗是对症治疗。首先, 必须明确患者的病因。查明病因明确诊断后, 使用正规抗癫痫药物治疗 1~2 年, 若发作仍难以控制, 即可考虑手术治疗。对于选择手术治疗癫痫的患者而言, 部分能够经术前评估发现病灶, 可直接切除病灶根治; 若无法明确癫痫发作的病灶或病灶无法切除, 那么可考虑行姑息性手术。

1.1.3 隐源性癫痫 隐源性癫痫 (cryptogenic epilepsy) 是指从症状及发作情况来看存在病因, 但是由于目前的检查手段的局限性尚不能明确病因的癫痫。对于隐源性癫痫的青少年患者而言, 首选抗癫痫药物治疗。

1.2 药物治疗

药物治疗是目前癫痫治疗的首选方法。由于青少年本身处于发育期这一特殊性, 使得治疗青少年癫痫时选取抗癫痫药物必须慎重, 尽可能减轻药物对青少年智力和身体发育等方面的影响。青少年常用的抗癫痫药物主要包括: 卡马西平 (carbamazepine, CBZ)、丙戊酸钠 (sodium valproate, VPA) 和

收稿日期: 2015-06-12; 修回日期: 2015-08-08

作者简介: 徐丽娟 (1990-), 女, 在读研究生, 主要从事癫痫的相关研究。

通讯作者: 王翀 (1970-), 女, 主任医师、硕士生导师, 主要从事癫痫、脑血管病等方面的研究。E-mail: wangchong0424@163.com。

托吡酯 (topiramate, TPM) 等^[1]。

1.2.1 拉莫三嗪

拉莫三嗪 (lamotrigine, LTG), 化学名称为 3, 5-二氨基-6-(2, 3-二氯苯基)-as-三吡嗪, 通过促进兴奋性递质谷氨酸释放, 对突出前膜依赖性钠离子通道产生阻断, 减少钠离子内流, 增加神经元的稳定性以阻止癫痫的发生。除此之外, 有研究表明, 拉莫三嗪还可以抑制神经元 $\alpha 4 \beta 2$ -胆碱受体功能, 以发挥其抗癫痫作用^[4]。对于青少年耐药性癫痫而言, 拉莫三嗪添加疗法也有明确的疗效^[5], 患者的依从性和耐受性都有所提高, 且不良反应发生率较低^[6], 对认知功能的影响也较小。而拉莫三嗪也可单药治疗, 用于治疗青少年癫痫的简单部分性发作、复杂部分性发作和原发性及继发性全身强直阵挛性发作。

拉莫三嗪对肝肾功能影响较小^[5], 少数患者会在用药过程中出现皮疹。虽然拉莫三嗪属于二氢叶酸还原酶的抑制剂, 但其长期服用并不会影响红细胞中叶酸的浓度, 是一种不良反应较轻的抗癫痫药物。青少年患者正处于发育的时期, 对于他们而言, 这种不良反应较轻的药物较为合适。

1.2.2 左乙拉西坦

左乙拉西坦 (levetiracetam, LEV), 化学名称为 (S)- α -乙基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺。左乙拉西坦抗癫痫作用的具体机制尚不明确, 可能与其对钙离子浓度的影响有关。癫痫的发生是由于神经元异常放电所导致的, 钙离子浓度的改变抑制了癫痫的发作和癫痫病灶的发展, 左乙拉西坦通过改变钙离子浓度抑制神经元的异常放电, 从而阻止了癫痫的发生。在治疗癫痫持续状态时, 左乙拉西坦具有其独特的优势^[7]。它的不良反应和镇静作用的低发生率使得其成为治疗难治性癫痫持续状态的理想药物, 能够显著减少青少年难治性部分性癫痫患者的发作频率^[8]。在与传统的抗癫痫药物合用的情况下, 可以考虑用来治疗耐药性癫痫。

左乙拉西坦最常见的不良反应为嗜睡、乏力和头晕, 对肝肾功能、认知功能的影响较小。但是有临床研究表明, 左乙拉西坦对情绪的负性影响较明显^[9]。相比成年人而言, 青少年本身情绪较易受波动, 服用左乙拉西坦之后, 更需要注意监测患者的情绪状态, 以防出现精神异常。

1.2.3 奥卡西平

奥卡西平 (oxcarbazepine, OXC), 化学名称为

10, 11-二氢-10-氧代-5 H-二苯 [b, f] 氮杂卓-5-羧胺。奥卡西平的抗癫痫作用主要是通过其代谢物单羟基衍生物发挥的, 通过阻断电压敏感的钠通道, 将神经元细胞膜由过度兴奋转为稳定状态, 抑制了神经元的重复放电, 其治疗癫痫的有效率为 92%^[10]。因其与其他药物的相互作用小, 不良反应亦较轻, 故奥卡西平的初始单药治疗已被确立为对青少年癫痫的部分性发作是有效的^[11], 可单药治疗用于新诊断的部分癫痫患者^[12], 而不会对认知和社会心理功能造成不利影响。

奥卡西平的一般耐受性良好, 奥卡西平对癫痫患者的认知功能没有明显的不良影响^[13], 对青少年体重、血糖、皮质醇等都没有明显的影响^[14], 也是一种不良反应较轻的新型抗癫痫药物。

1.2.4 托吡酯

托吡酯 (topiramate, TPM), 化学名称为 2, 3: 4, 5-双-O-(1-甲基亚乙基)- β -D 吡喃果糖氨基磺酸酯, 是一种强效广谱抗癫痫药。托吡酯通过阻断动作电位进而阻断钠离子通道, 阻止神经元的异常放电, 达到抗癫痫的效果。在治疗癫痫性脑病 (如 Lennox-Gastaut 综合征) 及青少年肌阵挛性癫痫时, 托吡酯起到了不错的疗效^[11]。有研究表明, 托吡酯对于难治性癫痫持续状态的治疗是有效的, 大多数患者在服用托吡酯后 3 d 内难治性癫痫持续状态被终止^[15], 这可能与托吡酯阻断离子型谷氨酸 AMPA 受体有关。托吡酯是一种较新的广谱抗癫痫药物, 并且已被国际抗癫痫联盟推荐为一线抗癫痫药物^[1]。

托吡酯常见的不良反应为共济失调、感觉异常、头晕等, 偶见体重减轻^[16]等不适, 对于发育期的青少年, 可加用钙剂等促进其骨骼发育, 减少发育期少年出现营养问题的几率。

1.2.5 丙戊酸钠

丙戊酸钠 (sodium valproate, VPA), 化学名称为 2-丙基戊酸钠。丙戊酸钠可以增加抑制性神经递质 γ -氨基丁酸 (GABA) 的合成, 提高 GABA 的浓度, 使得神经元的兴奋性下降, 从而抑制癫痫的发作。此外, 丙戊酸钠亦可阻断电压依赖的钠离子通道, 稳定过度兴奋的神经元细胞膜, 阻止神经元的放电, 抑制癫痫的发作^[17]。丙戊酸钠被公认为是治疗特发性全身性癫痫的首选药物, 低剂量的丙戊酸钠也被证明是针对青少年肌阵挛性癫痫和癫痫全身强直阵挛性发作的一种有效地治疗药物^[18]。

对于无明显心血管损害的癫痫持续状态,将丙戊酸钠作为一线治疗药物静脉注射并不比静脉注射苯妥英钠差^[19];对于儿童和青少年特发性全身性癫痫而言,丙戊酸盐的长期疗效优于拉莫三嗪^[20]。因为良好的疗效,丙戊酸钠这种广谱抗癫痫药物被列为一线抗癫痫药物存在并作为新诊断的特发性全身性癫痫的唯一首选药物而被接受。

丙戊酸钠的较严重不良反应为肝毒性,较罕见的情况下会诱发急性胰腺炎^[21]及多囊卵巢综合征^[22],所以对于长期服用丙戊酸钠的青少年而言,需要考虑到这些风险。

1.2.6 卡马西平

卡马西平(carbamazepine, CBZ),化学名称为 5H-二苯并[b,f]氮杂卓-5-甲酰胺,是一种传统抗癫痫药物。卡马西平主要是通过阻断钠离子通道,稳定兴奋的细胞膜,明显阻止异常放电的发生和扩散,抑制癫痫的发作。一直以来,卡马西平被推荐为癫痫部分性发作的首选药物。但是,卡马西平有肝酶诱导作用,会加快患者的代谢速度,需要监测血药浓度^[23]。对于无法监测血药浓度的患者,可以考虑使用其他抗癫痫药物。卡马西平同时具有促进抗利尿激素分泌的作用,长期服用可能导致患者出现低钠血症^[24]。

抗癫痫药物会影响青少年智力和身体的发育。因此,在青少年服用抗癫痫药物的同时,可以加用维生素 D 等促进青少年骨骼发育,并且尽量使用奥卡西平、拉莫三嗪等对认知影响较小的药物^[1]。

1.3 心理治疗

青少年癫痫患者正处于身心发育的关键时期,并且由于癫痫本身的易复发性,极易导致患者对癫痫产生恐惧,出现较多的心理问题。有调查发现,在没有良好的治疗方式的情况下,青少年癫痫患者的心理健康受损概率为正常青少年的 2 倍^[25]。所以,治疗青少年癫痫患者,必须在治疗其癫痫的同时,兼顾其心理健康。有研究证明,心理治疗能改善青少年癫痫患者的负性情绪^[26]。同时也可以对这部分人群开展心理咨询,指导患者及家属积极地应对癫痫。

2 讨论

针对青少年癫痫患者的治疗,我们需要根据明确的诊断,判断是否符合治疗的指征,继发性癫痫针对病因治疗,特发性癫痫根据病情的特点选择合适的药物治疗。药物类型、剂量、停药时间都要因

时制宜。针对不同发作类型的癫痫患者,必须选择合适的药物,例如特发性全身性癫痫的患者首选丙戊酸钠,难治性部分性癫痫首选左乙拉西坦等等。此外,心理治疗也是不容我们忽视的。对于青少年癫痫患者,必须与其家庭成员充分沟通,避免家庭及社会对其产生负性影响,提高患者及其家庭的生活质量。然而,可惜的是,癫痫患者的心理治疗,尤其是青少年癫痫患者的心理治疗,常常没有得到充分的重视。所以,对青少年患者及其家属,必须加强心理治疗,注意其心理问题的疏导,给予患者足够的安慰及支持。

参 考 文 献

- [1] 张晓燕,种宝贵. 抗癫痫药物的合理应用. 河北医药, 2010, 32(18): 2577-2579.
- [2] 吴逊. 规范治疗是提高癫痫疗效的关键. 中华内科杂志, 2006, 45(10): 798-799.
- [3] 苗爱亮,王小姗. 癫痫的诊断及治疗. 临床内科杂志, 2013, 30(12): 797-799.
- [4] Zheng C, Yang K, Liu Q, et al. The anticonvulsive drug lamotrigine blocks neuronal $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 335(2): 401-408.
- [5] 荀玉兰,罗利俊,梅俊华,等. 拉莫三嗪添加治疗青少年耐药性癫痫的临床研究. 神经损伤与功能重建, 2013, 8(1): 33-35.
- [6] 舒艳. 拉莫三嗪添加治疗青少年耐药性癫痫的疗效及安全性. 医学信息, 2014, 27(6): 485.
- [7] Deshpande LS, Delorenzo RJ. Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. Front Neurol, 2014, 5: 11.
- [8] 施德,陈伟,刘振国. 左乙拉西坦添加治疗对青少年癫痫患者生活质量影响的研究. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10(6): 632-636.
- [9] 赵建法,赵汉清,乔莉霞,等. 左乙拉西坦对癫痫患者认知功能及情绪影响的临床研究. 现代生物医学进展, 2012, 12(32): 6278-6281.
- [10] 王红祥,张汶. 奥卡西平在治疗癫痫中的临床应用. 中国初级卫生保健, 2013, 27(4): 106.
- [11] Aneja S, Sharma S. Newer anti-epileptic drugs. Indian Pediatr, 2013, 50(11): 1033-1040.
- [12] Kim D, Seo JH, Joo EY, et al. Cognitive and psychosocial effects of oxcarbazepine monotherapy in newly diagnosed partial epilepsy. Clin Neuropharmacol, 2014, 37(4): 100-107.
- [13] Kim SM, Song JY, Lee C, et al. Effect of Oxcarbazepine on Background EEG Activity and Cognition in Epilepsy. J Epi-

- lepsy Res , 2013 , 3 (1) : 7-15 .
- [14] Kayani S , Sirsi D . The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents . J Cent Nerv Syst Dis , 2012 , 4 : 51-63 .
- [15] Hottinger A , Sutter R , Marsch S , et al . Topiramate as an adjunctive treatment in patients with refractory status epilepticus: an observational cohort study . CNS Drugs , 2012 , 26 (9) : 761-772 .
- [16] Ozcelik AA , Serdaroglu A , Bideci A , et al . The effect of topiramate on body weight and ghrelin , leptin , and neuropeptide-Y levels of prepubertal children with epilepsy . Pediatr Neurol , 2014 , 51 (2) : 220-224 .
- [17] Ogunbenro K , Aarons L . CRESim & Epi-CRESim Project Groups , A physiologically based pharmacokinetic model for Valproic acid in adults and children . Eur J Pharm Sci , 2014 , 63 : 45-52 .
- [18] Miro J , Aiguabella M , Veciana M , et al . Low-dose sodium valproate in the treatment of idiopathic generalized epilepsies . Acta Neurol Scand , 2014 , 129 (5) : 20-23 .
- [19] Tiamkao S , Sawanyawisuth K , Chancharoen A . The efficacy of intravenous sodium valproate and phenytoin as the first-line treatment in status epilepticus: a comparison study . BMC Neurol , 2013 , 13 : 98 .
- [20] Mazurkiewicz-Beldzińska M , Szmuda M , Matheisel A . Long-term efficacy of valproate versus lamotrigine in treatment of idiopathic generalized epilepsies in children and adolescents . Seizure , 2010 , 19 (3) : 195-197 .
- [21] Star K , Edwards IR , Choonara I . Valproic Acid and Fatalities in Children: A Review of Individual Case Safety Reports in VigiBase . PLoS One , 2014 , 9 (10) : 1-8 .
- [22] Seki A , Inoue T , Maegaki Y , et al . Polycystic ovary syndrome and hepatocellular adenoma related to long-term use of sodium valproate in a young woman . No To Hattatsu , 2006 , 38 (3) : 205-208 .
- [23] 黄铁栓 , 朱金兰 . 卡马西平和左乙拉西坦单药治疗儿童部分发作性癫痫的对照研究 . 儿科药学杂志 , 2010 , 16 (4) : 25-27 .
- [24] Dedinská I , Maňka V , Ságová I , et al . Hyponatremia-carbamazepine medication complications . Vnitr Lek , 2012 , 58 (1) : 72-75 .
- [25] 张留莎 , 郑华 , 陈佐明 . 青少年癫痫患者心理健康及应付方式研究 . 中国健康心理学杂志 , 2006 , 14 (1) : 57-58 .
- [26] 楚平华 , 闫景新 , 李冬梅 . 心理剧治疗对青少年癫痫患者不良心理及应对方式的影响 . 国际护理学杂志 , 2009 , 28 (3) : 322-324 .

癫痫儿童社会适应不良影响因素的研究进展

许向军 综述 周农 审校

安徽医科大学第一附属医院神经内科 安徽省合肥市 230022

摘要: 随着医学模式的转变,癫痫的治疗不再局限于对发作的控制,更要使患者具备完好的社会适应能力。大量的研究表明癫痫患儿存在社会适应不良,其社会适应能力受多种因素的影响。本文对癫痫患儿社会适应能力的影响因素研究进展做一简要综述。

关键词: 癫痫; 社会适应能力; 适应不良; 儿童

癫痫是一种大脑具有产生持续性癫痫发作的倾向,并且伴有神经系统、认知功能、心理学及社会学后果的脑部疾患^[1]。既往研究表明,癫痫儿童存在不同程度、不同方面的社会适应不良^[2-4],并

且这种适应不良可持续至成年以后,给患者及家庭带来严重的负担^[5]。近年来有关癫痫患儿发生适应不良的原因的研究报道越来越多。

基金项目:安徽省教育厅自然科学基金(KJ2012A175)

收稿日期:2015-06-02;修回日期:2015-08-07

作者简介:许向军(1990-),男,在读硕士研究生,主要从事癫痫方面研究。

通讯作者:周农(1960-),男,教授、主任医师,硕士生导师,主要从事癫痫病学研究。