

非惊厥性癫痫的诊断和治疗进展

孙一睿 综述 胡锦,周良辅 审校

复旦大学附属华山医院神经外科,上海 200040

摘要:非惊厥性癫痫指仅有脑电图表现异常和意识障碍,但不伴临床可见惊厥的癫痫发作形式。症状性癫痫、颅脑创伤、开颅手术、脑卒中、颅内肿瘤等均是该疾病诱发因素。由于缺乏特异性症状,该疾病诊断困难,致死和致残率高。持续脑电监测是及时诊断非惊厥性癫痫的重要手段,也是评估治疗效果的重要方法。迅速终止癫痫发作是治疗首要目标,阶梯式疗法是治疗的主要方式。本综述回顾了非惊厥性癫痫持续状态的流行病学、临床诊断、治疗等方面的研究进展。

关键词:癫痫;非惊厥性癫痫;癫痫持续状态;脑电图;抗癫痫治疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.03.017

非惊厥性癫痫(Nonconvulsive seizure, NCS)指仅有脑电图表现异常和意识障碍,但不伴临床可见惊厥的癫痫^[1]。国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)将癫痫持续或频繁发作,且发作间期中枢神经系统功能未恢复到基线水平的情况定义为癫痫持续状态^[2];不伴临床可见惊厥性抽搐的反复或持续发作称为非惊厥性癫痫持续状态(Nonconvulsive status epilepticus, NCSE)^[2]。过去诊断癫痫持续状态的时间标准为30分钟。美国神经重症治疗协会和ILAE分别与2012年和2015年对癫痫持续状态提出了新的定义^[3,4]。新定义中包含持续发作需处理的时间(t_1)和对患者产生永久损害的时间(t_2)。在惊厥性癫痫持续状态下, t_1 为5分钟(全身性发作)或10分钟(局灶性发作), t_2 为30分钟。

1 流行病学和病因学

我国尚缺少完整的癫痫发病率统计数据。在美国和欧洲,癫痫每年的新发病例分别约102,000~152,000例和111,000~148,000例,NCSE的年发病率约为18~61/10万·年^[5,6]。

症状性癫痫是引起癫痫持续状态的最主要原因。在有癫痫病史的患者中,约1/3会进展为失

神性癫痫持续状态;约1/3惊厥性全身性癫痫持续状态患者、约6%青年型肌阵挛性癫痫患者、约15%特发性全身性癫痫患者可进展为NCSE^[7,8]。颅脑创伤患者中,癫痫的发生率大约为16.7%,而在穿通伤患者中可高达50%^[9]。约9%的急性缺血性脑卒中患者会发生NCSE;在昏迷的缺血性脑卒中患者中NCSE的发生率可达20%^[10,11]。神经外科手术后发生NCS的比例约为23%,发生NCSE的比例约为8%^[12]。大约有78%的非感染性脑炎患者会发生癫痫,其中大部分为非惊厥性^[13]。目前已证明一些抗生素可增加系统性癫痫风险,尤其是对合并有肾功能障碍、脑损伤和癫痫的患者使用青霉素、第四代头孢菌素、亚胺培南和环丙沙星时,容易诱发NCSE。

2 临床分类和表现

NCSE最常见的症状是精神状态的改变,这在82%的患者会出现,具体表现为意识混乱(49%)、昏迷(22%)、嗜睡(21%)、记忆缺失(8%)^[14,15]。其他临床表现包括失语、自动症、眼球偏斜、眼球震颤样运动、面部、口周、腹部及肢体的轻微抽动、呼吸抑制等。根据NCSE的表现和发作期脑电图的变化,通常分为四种主要类型(表1)。

基金项目:上海市科委2016年度“科技创新行动计划”医学领域项目,编号:16411955300

收稿日期:2017-03-30;修回日期:2017-05-27

作者简介:孙一睿(1979-),男,主治医师,博士,主要从事颅脑创伤和神经重症的临床和科研工作。

通讯作者:周良辅(1941-),男,中国工程院院士,复旦大学附属华山医院神经外科主任,主要从事神经外科领域研究。

表1 NCSE 分类和临床表现

NCSE 类型	精神状态	行为	运动	皮层功能	自主调节功能
失神发作持续状态	意识改变,精神运动迟缓,失忆	冷漠,有时歇斯底里	双侧眼睑轻度肌阵挛,四肢及口周区域可见阵挛	言语技能和复杂活动障碍、时空错位	恶心,呕吐,厌食、出汗
单纯部分性感觉性发作持续状态	通常不受影响	恐惧,抑郁,有时会有自杀的想法	横向凝视合并眼球震颤,癫痫病灶区对侧肢体瘫痪	错误的空间知觉、视物变形、幻觉、可逆失明	恶心,呕吐,出汗,高眼压,瞳孔散大,心率失常
复杂部分性发作持续状态	不受影响或出现意识水平波动,失忆	情绪不稳,恐惧,愤怒,烦躁不安,攻击性	横向凝视合并眼球震颤,癫痫病灶区对侧肢体瘫痪	失语、缄默、时空定向障碍	通常不受影响
昏迷性非惊厥性癫痫持续状态	昏迷、失忆	无	面部、四肢和/或口周区域肌阵挛,癫痫病灶区对侧肢体瘫痪	严重而广泛的皮层功能障碍	各种改变,心肺功能障碍

3 脑电监测

持续脑电监测是确诊 NCSE 的最有效方法。国外报道使用持续脑电监护 1 小时的情况下,56% 的癫痫可以被诊断,持续监测 2 小时,93% 的癫痫可以被诊断,而且这些新诊断的癫痫大多为 NCE 或 NCSE (16)。成人 NCSE 的脑电图诊断标准见表 2。

表2 成人 NCSE 脑电图诊断标准

无癫痫性脑病患者 NCSE 诊断标准

- ①超过 2.5 赫兹重复出现的局部或广泛的棘波、多形性波、尖波、棘慢波或尖慢波
- ②小于 2.5 赫兹的上述异常放电并伴有发作性症状(如精神状态改变、面部抽搐、斜视、眼球震颤或肢体肌阵挛)
- ③大于 0.5 赫兹的节律波(在 θ 波与 δ 波范围内)并存在以下情况:
 - 节律波呈递增性(电压增加,频率可增加或减少)
 - 节律波的模式或起始部位的改变(频率增加或减少,频率改变大于 1 赫兹)
 - 节律波终止前电压或频率递减
 - 节律波发放后存在周期性癫痫样放电和脑电背景活动的减慢或衰减
 - 前三项中任何一项都可通过静脉注射地西洋而消失

癫痫性脑病患者 NCSE 诊断标准

反复出现或连续的广范的棘波,与基线脑电图相比发放的幅度或频率增加,并伴随临床状态的改变。在静脉注射地西洋后,临床症状和/或脑电表现得到改善

证据和专家意见上。治疗首要目标是在最短的时间内迅速终止癫痫活动,并保持 1 ~ 2 天的病情稳定。实现这一目标通常需要进行阶梯式的渐进治疗方案,并需要持续脑电监护来评估和确认治疗效果。

一般治疗:维持气道通畅和生命体征平稳。对意识水平下降或脑干反射受损患者应行气管插管和机械通气;对因镇静药或基础疾病引起低血压患者使用血管活性药物;防止褥疮;维持水盐电解质平衡;积极治疗原发病。第一阶段治疗:一旦拟诊 NCSE,在 5 ~ 10 分钟内应立即使用一线抗癫痫药物。苯二氮卓类是最常用的一线抗癫痫药。可使用安定 5 ~ 10mg 静脉缓推(最大 5mg/分钟),必要时可追加 20mg(总量小于 200mg)。也可使用劳拉西泮 4 ~ 8mg 静脉推注或氨硝安定 1mg 静脉推注。在无静脉通路情况下,可使用咪达唑仑 10mg 肌注(老年或体重 < 50kg 者使用 5mg),必要时 10 分钟后可重复一次;或安定 10mg 纳肛(老年或体重 < 50kg 者使用 5mg),必要时 10 分钟后可重复一次^[3]。苯二氮卓类可使 63% ~ 73% 的癫痫持续状态得到控制。

第二阶段治疗:第一阶段治疗结束后,无论癫痫是否得到控制,均应立即进入第二阶段治疗,使用抗癫痫药以预防癫痫复发:丙戊酸钠 30mg/kg 缓慢推注(最大剂量 3 ~ 6mg/分钟);或苯巴比妥 10mg/kg 缓慢推注(最大剂量 100mg/分钟);或苯妥英钠 18mg/kg 缓慢推注(最大剂量 50mg/分钟);或磷苯妥英钠 15mg/kg 缓慢推注(最大剂量 100mg/分钟);或左乙拉西坦 30mg/kg 静脉推注大于 10 分钟^[17]。如果单药治疗效果不理想,可以两药联合治疗。

如果在使用第二阶段药物 30 分钟后癫痫仍未控制,则病情演变为难治性癫痫持续状态,需要进行第三阶段治疗。可使用戊巴比妥钠、咪唑安定、

欧洲重症医学协会、美国临床神经心理协会等都已经发表指南,建议对神经危重症患者进行连续脑电监测。但常规脑电图由于信息量大,监测所有患者需要耗费大量的时间、人力、物力。现已有脑电图量化工具和癫痫自动识别系统问世。如脑电彩色密度谱阵列以不同彩色显示不同时刻的功率谱线上的功率强度。其优点是在有限的监视屏幕空间最大限度的提供信号特征。振幅整合脑电图是常规脑电图的简化形式。与常规脑电图相比,该技术使用电极少,操作简便,受环境影响小,图形直观,易于判读。

4 治疗

目前 NCSE 的治疗建议大多建立在有限的临床

异丙酚、硫喷妥钠和大剂量苯巴比妥。使用此类药物的目的是实现脑电爆发抑制。此阶段治疗必须由有经验的神重症或麻醉医师在监护条件下进行。推荐剂量为:丙泊酚 2 mg/kg 缓慢静脉推注或滴注,然后按 5 ~ 10 mg/kg · h 持续滴注,根据癫痫波被抑制情况减量至 1 ~ 3 mg/kg · h;硫喷妥钠 100 ~ 200 mg 滴注 20 分钟后加 50 mg 静脉缓慢推注 q2 ~ 3 分,然后以 3 ~ 5 mg/kg · h 滴注以维持。不论采用何种药物,在癫痫波发放控制至少 12 h 后才可缓慢减少药物剂量。如再次发现癫痫波发放,则需要重新用麻醉剂。治疗过程中需进行持续脑电监测。

对发作超过 24 小时的超难治癫痫持续状态,目前尚无特别有效的治疗方法。进入此阶段的患者预后不佳。现有的少量病例报道提示使用苯巴比妥与戊巴比妥治疗超难治癫痫持续状态死亡率为 55%^[18];使用咪达唑仑为主要治疗药物的死亡率为 79%^[19];使用丙泊酚的死亡率为 88%^[20]。造成差异的可能原因包括这类患者本身数量不多,且原发病较为复杂,对其开展高级别的循证医学研究存在一定困难。

拉科酰胺和托吡酯作为新一代的广谱抗癫痫药,正日益收到重视。在一项纳入 111 例顽固性癫痫持续状态患者的研究中,拉科酰胺与其他抗癫痫药物相比治疗的成功率更高^[21]。托吡酯在 24 小时内和 72 小时内成功终止癫痫持续状态的比例分别为 9% 和 71%,并且副作用较少^[22]。对于超难治 NCSE,在一、二、三线药物均无效且发病超过 24 小时的情况下,可考虑试用氯胺酮(1 ~ 3 mg/kg 静脉缓慢推注,继以 5 mg/kg · h 维持)。除此之外,也可试用:亚低温治疗(核心体温 32℃ ~ 35℃,维持 1 ~ 2 天);硫酸镁 2 ~ 6 g/h 静脉滴注,维持血清浓度 3.5 mmol/L;维生素 B6 100 ~ 300 mg/d 天静脉滴注;类固醇激素;手术治疗;生酮饮食等措施。但这些措施的安全性和效果目前尚缺少明确的高级别证据支持。

5 总结和展望

NCS 和 NCSE 多继发于其他急性或慢性基础疾病,临床表现隐匿,在无脑电监护的条件下容易漏诊、误诊。在 NICU 条件下,推荐对发生不能解释的意识水平下降患者、症状性癫痫发作控制后神经功能状态仍有明显下降者、以及发生过癫痫持续状态患者进行持续脑电监测。

对于 NCSE 诊断明确的患者,在第一时间进行抗癫痫治疗并终止发作是治疗的最主要目的。在病因明确的条件下,应联合病因治疗。如果发现 NCSE 患者对一、二线抗癫痫药物不敏感,可考虑使用麻醉药物。但是至今为止,还没有一项针对 NCSE 的前瞻性随机对照试验,因此大部分治疗仍然是经验性的。因此,开展多中心、前瞻性随机对照研究是当务之急。

自 2000 年,已有数十种新型抗癫痫药研究正在进行,这些药物被称为第三代抗癫痫药。它们不再仅仅局限于控制发作,而是通过靶向于疾病进程来改变癫痫的进展。这些在研新药的作用靶点和机制包括:腺苷激酶抑制剂、神经类固醇、炎症通路介质、Na⁺/K⁺/Cl⁻ 转运蛋白抑制剂、大麻二酚受体调节剂、中间代谢调节剂、mTOR 抑制剂、神经元 5-羟色胺(5-HT)受体调节剂等。随着这些新药的临床试验逐步开展,可以预见他们将可能改变现有的 NCSE 治疗策略。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 非惊厥性癫痫持续状态的治疗专家共识. 中华神经科杂志. 2013,46(2):133-137.
- [2] Engel J, Jr., International League Against Epilepsy. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001,42(6):796-803.
- [3] Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015,56(10):1515-1523.
- [4] Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocritical care*. 2012,17(1):3-23.
- [5] DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, et al. Epidemiology of status epilepticus. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*. 1995,12(4):316-325.
- [6] Rosenow F, Hamer HM, Knake S. The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2007,48 Suppl 8:82-84.
- [7] Rudin D, Grize L, Schindler C, et al. High prevalence of nonconvulsive and subtle status epilepticus in an ICU of a tertiary care center: a three-year observational cohort study. *Epilepsy research*. 2011,96(1-2):140-150.
- [8] Dziewas R, Kellinghaus C, Ludemann P. Nonconvulsion sta-

- tus epilepticus in patients with juvenile myoclonic epilepsy: types and frequencies. *Seizure*. 2002,11(5):335-339.
- [9] Vespa PM, Nenov V, Nuwer MR. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit: early findings and clinical efficacy. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*. 1999,16(1):1-13.
- [10] Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology*. 2000,54(2):340-345.
- [11] Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology*. 2001,57(2):200-206.
- [12] Claassen J, Vu A, Kreiter KT, et al. Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Critical care medicine*. 2004,32(3):832-838.
- [13] Claassen J, Hirsch LJ, Kreiter KT, et al. Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2004,115(12):2699-2710.
- [14] Sutter R, Stevens RD, Kaplan PW. Clinical and imaging correlates of EEG patterns in hospitalized patients with encephalopathy. *J Neurol*. 2013,260(4):1087-1098.
- [15] Sutter R, Kaplan PW. Electroencephalographic criteria for nonconvulsive status epilepticus: synopsis and comprehensive survey. *Epilepsia*. 2012,53 Suppl 3:1-51.
- [16] Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, et al. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004,62(10):1743-1748.
- [17] Laccheo I, Sonmezurk H, Bhatt AB, et al. Non-convulsive status epilepticus and non-convulsive seizures in neurological ICU patients. *Neurocritical Care*. 2015,22(2):202-211.
- [18] Krishnamurthy KB, Drislane FW. Relapse and survival after barbiturate anesthetic treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 1996,37(9):863-867.
- [19] Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, et al. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2001,57(6):1036-1042.
- [20] Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, et al. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia*. 1998,39(1):18-26.
- [21] Sutter R, Marsch S, Ruegg S. Safety and efficacy of intravenous lacosamide for adjunctive treatment of refractory status epilepticus: a comparative cohort study. *CNS drugs*. 2013,27(4):321-329.
- [22] 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.

神经调控技术在癫痫治疗方面的研究进展

严得斌¹ 综述 王小峰²,尹剑¹ 审校

1. 大连医科大学附属第二医院神经外科及辽宁省癫痫疾病诊疗中心,辽宁 大连 116023

2. 渭南市中心医院神经外科,陕西 渭南 714000

摘要:神经调控技术作为治疗难治性癫痫的新方向,可有效的减少及减轻药物控制不理想或不适合切除性手术及术后控制不理想的难治性癫痫的发作频率及严重程度。目前应用及研究比较广泛的神经调控技术有迷走神经刺激、脑深部刺激及闭环刺激,三者均可有效控制一部分难治性癫痫发作,改善患者生活质量。

关键词:神经调控;癫痫;治疗方法

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.03.018

癫痫是常见的神经系统慢性疾病,困扰着全球约5000万的人群,严重影响患者身心健康的同

收稿日期:201703-08;修回日期:2017-05-27

作者简介:严得斌(1993-),男,硕士研究生在读,攻读方向为癫痫的外科治疗。

通讯作者:尹剑(1971-),男,教授、主任医师、博士生导师,主要从事癫痫外科的临床与基础研究。JYIN@dmu.edu.cn