

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.08.012

论著 · 临床研究

左乙拉西坦联合短程氯硝西泮治疗儿童 Rolandic 良性癫痫睡眠中癫痫电持续状态的效果

苏堂枫 徐三清 陈玲

(华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, 湖北 武汉 430030)

[摘要] **目的** 探讨左乙拉西坦(LEV)联合短程氯硝西泮(CZP)治疗儿童 Rolandic 癫痫(BECCT)睡眠中癫痫电持续状态(ESES)的效果。**方法** 采用 24 h 便携式动态脑电(AEEG)或 3 h 视频脑电(VEEG)监测,以非快速动眼(NREM)睡眠期出现持续广泛性棘慢波发放占整个 NREM 期的 85% 以上作为 ESES 的诊断标准,回顾分析 15 例(男 9 例,女 6 例)诊断为 ESES 的 BECCT 患儿临床表现及脑电图特点。患儿在口服 LEV[20~40 mg/(kg·d)]基础上联合 2 个月短程 CZP,并随访 6~18 个月。**结果** 15 例患儿早期给予 LEV 单药治疗过程中复查 EEG 无改善或同时有癫痫发作,继而给予联合治疗(LEV+短程 CZP);治疗后第 1、6 个月复查,14 例患儿 EEG 放电明显减少(仅 Rolandic 区少量放电)或消失,发作完全控制,1 例随访过程中 ESES 复发并癫痫发作 2 次,重复上述联合治疗方案后第 1、6 个月复查,EEG 正常范围,再次随访 8 个月无发作。**结论** LEV 联合短程 CZP 对 BECCT 患儿 ESES 的控制相对理想、副作用少。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(8): 829-833]

[关键词] 左乙拉西坦;氯硝西泮;儿童 Rolandic 癫痫;睡眠中癫痫电持续状态;儿童

Efficacy of levetiracetam combined with short-term clonazepam in treatment of electrical status epilepticus during sleep in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes

SU Tang-Feng, XU San-Qing, CHEN Ling. Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China (Xu S-Q, Email: sanqingx@163.com)

Abstract: Objective To study the efficacy of levetiracetam (LEV) combined with short-term clonazepam (CZP) in the treatment of electrical status epilepticus during sleep (ESES) in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECCT). **Methods** Fifteen children (9 boys and 6 girls) diagnosed with BECCT with ESES, who had continuous spike-and-wave accounting for over 85% of the non-rapid eye movement sleep as monitored by 24-hours ambulatory EEG or 3-hours video EEG, were enrolled. The clinical manifestations and EEG characteristics of patients were retrospectively analyzed. These children received two months of CZP treatment in addition to oral LEV [20-40 mg/(kg·d)]. All patients were followed up for 6-18 months. **Results** The 15 children were orally given LEV in the early stage, but showed no improvement when reexamined by EEG or had seizures during treatment. Then, they received LEV in combination with short-term CZP. Reexaminations at 1 and 6 months after treatment showed that 14 cases had significantly reduced discharge (only little discharge in the Rolandic area) or no discharge, as well as completely controlled seizure; one case had recurrent ESES and two epileptic seizures during follow-up. The recurrent case received the combination therapy again, and reexaminations 1 and 6 months later revealed normal EEG; no seizure occurred in the 8 months of follow-up. **Conclusions** LEV combined with short-term CZP is effective and has few side effects in treating ESES syndrome among children with BECCT. [Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(8): 829-833]

Key words: Levetiracetam; Clonazepam; Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes; Electrical status epilepticus during sleep; Child

[收稿日期] 2013-11-18; [接受日期] 2014-02-26

[作者简介] 苏堂枫,男,硕士,主管技师。

[通信作者] 徐三清,男,硕士,副主任医师。

Patry 在 1971 年首次提出了慢波睡眠中癫痫电持续状态 (electrical status epilepticus during slow sleep, ESES) 名称^[1]。ESES 见于数种癫痫或癫痫综合征, 包括 Landau-Kleffner 综合征、Lennox-Gastaut 综合征、儿童良性 Rolandic 癫痫 (benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes, BECT) 以及孤独症性癫痫样倒退 (autistic regression with epileptiform EEG, AREE)。目前比较一致的意见认为 ESES 是一种癫痫电现象, 并未被正式归类为一种癫痫综合征。ESES 产生的病因及病理机制不明, 治疗上目前并无统一标准, 最近报道, 与传统抗癫痫药相比, 新型抗癫痫药物左乙拉西坦 (levetiracetam, LEV) 对 ESES 治疗有效^[1]。本研究回顾性分析 15 例诊断为 ESES 的 BECT 患儿的临床表现、脑电图 (EEG) 特点及 LEV 联合短程氯硝西泮 (clonazepam, CZP) 的治疗结果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

自 2011 年 2 月至 2013 年 6 月在我科接受 24 h 便携式动态脑电 (AEEG) 或 3 h 视频脑电 (VEEG) 监测的患儿, 其中 15 例 BECT 患儿的 EEG 具有 ESES 特征 (男 9 例, 女 6 例)。癫痫发作类型为睡眠中部分性或部分继发全身性发作, 首次癫痫发作的平均年龄 6.7 ± 2.6 岁, 出现 ESES 的平均年龄 8.0 ± 2.5 岁, 其中 1 例患儿 5 岁前有热性惊厥史, 1 例有癫痫家族史; 15 例患儿中, 5 例首次就诊时 EEG 即呈现 ESES, 10 例在 LEV 单药治疗过程中出现 1~2 次癫痫发作、常规 EEG 检查时发现 ESES。

1.2 研究方法

应用意大利 EB Neuro calio 脑电监测系统行 3 h VEEG 监测, 上海群天通用电器公司便携式脑电监测系统行 24 h AEEG 监测。两种监测方法均按国际 10~20 系统, 安放 19 导或 16 导电极。ESES 的诊断标准为睡眠中广泛性棘慢波持续或接近持续性发放并达到或超过非快速眼动 (NREM) 睡眠时间的 85%^[1]。患儿早期 LEV 单药治疗, 但 EEG 复查无改善或同时有癫痫发作, 继而所有患儿在口服 LEV [20~40 mg(kg·d)] 基础上联合 CZP 治疗, 采用小剂量短疗程方法, CZP 口服 2 个月,

第 1 个月每日 1 次, 0.02~0.03 mg/kg 睡前口服, 第 2 个月隔日 1 次, 0.02~0.03 mg/kg 睡前口服。患儿随访时间为 6~18 个月。

1.3 疗效评价

有效: 发作控制或减少 50% 以上, EEG 放电明显减少或消失; 无效: 发作减少不足 50% 甚至加重, EEG 无明显改善。所有患儿治疗前均予韦氏儿童智力量表检查, 治疗后 2~3 个月复查。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析, 数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 患儿治疗前后组间比较采用配对 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现

15 例患儿的癫痫发作均出现在夜间或中午睡眠过程中, 其中 2 例患儿发作出现在凌晨, 发作形式为部分性运动发作或部分继发全面性发作。所有患儿病程中出现 ESES 现象, 5 例首次 EEG 检查即呈现 ESES, 10 例在癫痫诊断明确、LEV 单药治疗期间出现 [病例 9 曾用丙戊酸钠 (VPA)、然后 LEV 单药], 其中包括用药后 1~3 年出现 ESES 的 5 例患儿 (表 1)。

2.2 EEG 特点

EEG 背景活动正常, 清醒期 Rolandic 区棘/尖慢波发放, 睡眠期明显活化, 棘慢波发放部位泛化至双侧各导, NREM 期棘慢波指数 (Spike Wave Index, SWI) 大于 85% (图 1A)。

2.3 治疗及随访

患儿在前期 LEV 单药治疗过程中, 睡眠期 EEG ESES 无改善或者出现 ESES 现象并癫痫发作, 由此在 LEV 基础上联合短程小剂量 CZP 治疗, CZP 治疗后第 1、6 个月复查 EEG, 14 例患儿 EEG 复查示正常范围或仅少量放电, 常单侧、局限于中央区或中颞区, 波幅较低 (图 1B)。1 例 11 岁男孩在停用 CZP 45 d 后出现癫痫发作、EEG 检查重现 ESES 现象, 再次给予上述联合治疗方案, 并于治疗后第 1、6 个月复查未见临床发作、EEG 正常; 其他 14 例患儿在停用 CZP、维持 LEV 治疗并随访 6~18 月期间持续缓解 (图 1C)。

表 1 15 例诊断 ESES 患儿的临床表现、EEG 特征及治疗转归

编号	性别	首次癫痫 发作年龄 (岁)	发作类型	首次睡眠 EEG 放电 部位	发现 ESES 年龄 (岁)	ESES 诊 断前用药	联用 CZP 后 EEG 复查		
							第 1 次 (口服 CZP 1~2 个月)	第 2 次 (停用 CZP 6 个月)	第 3 次 (最后随访时间)
1	女	6.1	FMS	双侧中央 中颞区	7.3	LEV	左侧中颞区少量放电	正常范围	正常范围(12个月)
2	男	7	FMS	双侧中央 中颞区	9	LEV	正常范围	正常范围	正常范围(18个月)
3	男	11.8	FMS GTCS	右侧中央 中颞区	12	LEV	ESES 复发后重复治 疗, 正常范围	正常范围	正常范围(8个月)
4	女	3.6	FMS GTCS	双侧中央 中颞区	4.5	LEV	双侧中央中颞区少量 放电	双侧中央中颞区少 量放电	双侧中央中颞区少 量放电(9个月)
5	女	2.6	FMS GTCS	双侧中央 中颞区	5.3	LEV	正常范围	正常范围	正常范围(15个月)
6	男	4.5	FMS GTCS	双侧中央 中颞区	6.8	LEV	正常范围	正常范围	正常范围(18个月)
7	女	4.8	FMS GTCS	双侧中央 中颞区	7.3	LEV	左侧中央中颞区少量 低幅尖波	正常范围	正常范围(9个月)
8	女	3.5	FMS	双侧中央 中颞区	5.6	LEV	双侧中央颞区少量放 电	双侧中央颞区少量 放电	双侧中央颞区少量 放电(6个月)
9	女	9.5	FMS GTCS	双侧中央 中颞区	13.5	VPA LEV	左侧中央中颞区少量 低波幅尖波	正常范围	正常范围(12个月)
10	男	7.3	FMS	双侧中央 中颞区	9	LEV	正常范围	正常范围	正常范围(9个月)
11	男	8.5	FMS GTCS	ESES	8.5	/	正常范围	正常范围	正常范围(14个月)
12	男	10	FMS GTCS	ESES	10	/	双侧中央中颞区少量 低幅尖波	双侧中央中颞区少 量低幅尖波	双侧中央中颞区较 多低幅尖波(9个 月)
13	男	7	FMS GTCS	ESES	7	/	双侧中央中颞区较多 尖波	双侧中央中颞区较 多尖波	双侧中央中颞区较 多低幅尖波(15个 月)
14	男	8.3	FMS GTCS	ESES	8.3	/	左侧中颞区少量尖波	正常范围	正常范围(12个月)
15	男	6	FMS GTCS	ESES	6	/	正常范围	正常范围	正常范围(6个月)

注: FMS: 部分运动性发作; GTCS: 全面强直阵挛发作; ESES: 睡眠中癫痫电持续状态; LEV: 左乙拉西坦; VPA: 丙戊酸钠。

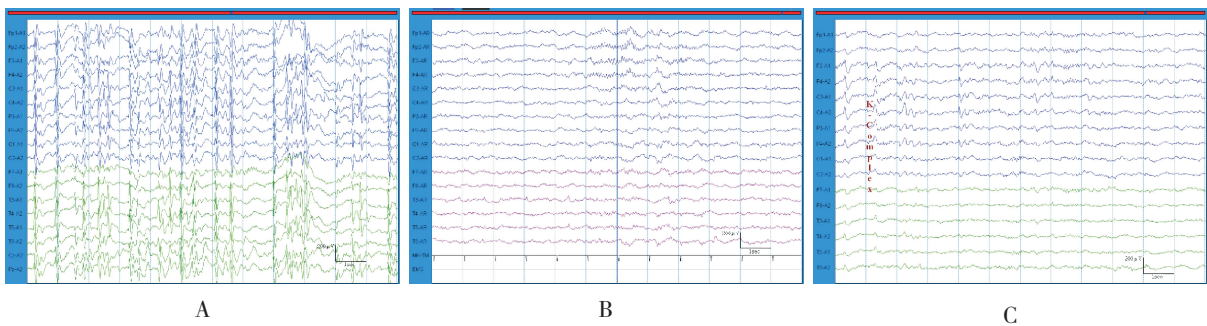


图 1 病例 1 LEV 单药治疗及与 CZP 联用后 EEG 检查结果 女, 6 岁 2 个月, 诊断为 BECCT。A: 口服 LEV 1 年后癫痫发作, EEG 检查示睡眠期 ESES; B: 加用 CZP 治疗后 1 个月后 EEG 复查示睡眠期左侧中颞区少量低幅尖波发放; C: CZP 停用 6 个月后 EEG 复查示正常。

患儿治疗后总智商 (FIQ)、语言智商 (VIQ) 及操作智商 (PIQ) 较治疗前均有明显提高 ($P < 0.01$), 其中 VIQ (增长 10.5%) 较 PIQ (增长 6.4%) 增长更为显著 (表 2)。

表 2 患儿治疗前后韦氏儿童智力量表检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VIQ	PIQ	FIQ
治疗前	15	87 ± 8	95 ± 7	92 ± 7
治疗后	15	96 ± 5	101 ± 5	100 ± 8
<i>t</i> 值		-6.730	-5.572	-4.338
<i>p</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

ESES 的治疗目前并没有公认统一的标准, 临床研究多数是基于个案报告或者非对照研究, 报道的效果也不是非常的理想。目前文献中药物治疗使用比较多的有 VPA、乙琥胺 (ethosuximide, ESM)、苯二氮卓类 (benzodiazepines, BZDs)、LEV、促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、类固醇类, 以及 VPA 联用其它抗癫痫药 (如 ESM、BZDs)。基于疗效与副作用的综合考虑, VPA、ESM、LEV、BZDs 是应用最多的药物, 而苯妥英、卡马西平、巴比妥类是已知 ESES 的禁忌药^[1]。

新型抗癫痫药物 LEV 因为拥有良好的药代动力学和耐受性, 以及对认知功能影响小、没有药物交叉副作用等, 使得其广泛应用于部分性癫痫和一些全面性癫痫^[2], 已有报道 LEV 对 ESES 具有一定的治疗作用^[2-8]。Atkins 等^[3]发现, 在一组对传统抗癫痫药如 VPA、氯巴占 (clobazam, CLB)、苏太明 (sulthiame, STM)、LTG、ESM 无效的 20 例 ESES 患儿中添加 LEV 后, 11 例 EEG 明显改善 (其中 8 例随访 12 个月无复发、3 例在 6~12 个月随访中仅有少量电发放)。Aeby 等^[5]报道 12 例 LEV 治疗的 ESES 患儿中, 7 例 (58%) EEG 明显改善, 表现为电发放波幅降低、扩散减少, 但棘慢波指数 (spike wave index, SWI) 显著下降的只有 25%。Chhun 等^[7]进行一项 LEV 治疗 102 例难治性癫痫的前瞻性开放研究, 发现在 6 例诊断为 ESES 的患儿中 3 例发作完全控制, 1 例发作减少 92%, 2 例 EEG 复查结果正常。本研究 15 例 BECCT 合并 ESES 患儿早期应用 LEV 单药治疗,

其中 5 例首诊即发现 ESES, 另外 10 例在 LEV 药物治疗期间出现 ESES。这些患儿经 LEV 治疗后, 虽然 5 例癫痫发作频次减少, 但 ESES 未能缓解。由此看出, LEV 治疗虽然在一定程度上可以控制或减轻患儿的临床发作, 但对减少 Rolandic 区放电及消除 ESES 效果并不一定理想。

传统苯二氮卓类药物对控制 ESES 作用明显。Sánchez Fernández 等^[9]采用短程高剂量地西洋 (diazepam, DZP) 治疗 29 例 ESES 患儿 (男孩 18 例, 平均 7.4 岁), 24 h 后 NREM 睡眠期棘慢波发放指数从 76.7% 减少到 40.8%, 仅有 7 例在 48 h 内出现可逆转的轻微副作用 (4 例异常镇静、3 例过度兴奋和烦躁); 在长期随访中, 少数病例复发, 棘慢波发放指数回复到治疗前水平^[10]。在 Inutsuka 等^[11]的分组研究中, DZP 组 [0.5~1 mg(kg·d), 夜间睡前口服或直肠给药] 有效病例中 1 年后亦有复发病例, 但作者认为短程 DZP 疗法和 VPA 单药大剂量或 VPA 联合 ESM 疗法一样, 不失为治疗 ESES 的较好办法之一, 原因在于 ESES 复发后重复上述疗法仍具有一定疗效, 且副作用减少、用药时间短, 同时作者提议可进行更高剂量的 DZP 实验。本研究采用小剂量 CZP 睡前口服, 一方面针对 ESES 发生于睡眠期, 另一方面避免大剂量或白天 CZP 口服影响患儿的日常活动, 如嗜睡、反应迟钝、记忆力下降等, 同时 2 个月短程递减疗法尽可能减轻药物副作用及长期效应。15 例患儿中, 除 1 例在停用 CZP 后 ESES 复发并同时癫痫发作而需重复联合治疗外, 其余患儿未见临床发作, 睡眠脑电图提示正常范围或仅中央中颞区少量低幅放电。

ESES 患儿常伴有不同程度的语言或行为问题甚至全面的精神运动倒退^[12-14]。ESES 治疗的目标除了控制临床发作外, 重要的是提高神经心理功能, 且 EEG 的改善已经证实可以伴随神经心理功能的提高^[15]。本研究病例治疗前, 学龄前儿童出现语言连贯性差、吐字不清等语言能力损害, 学龄儿童则表现学习成绩下降、好动倾向明显等; 治疗后, 15 例患儿 VIQ 及 PIQ 较治疗前均有明显提高, 其中 VIQ 增长更为显著。

综上, LEV 合用短程 CZP 可以更为有效地控制患儿临床发作以及减少睡眠期痫样放电, 同时有助于患儿神经心理功能的提高。该疗法对 ESES

的治疗效果优于 LEV 单药, 其部分原因可能在于本研究选择的病例为 BECCT 合并 ESES 患儿。但鉴于本研究小的样本量和有限的随访时间, 提示下一步将加大样本量, 并作相应的临床-脑电和患儿认知功能对照研究。

[参 考 文 献]

- [1] Veggiotti P, Pera MC, Teutonico F, et al. Therapy of encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES/CSWS syndrome): an update[J]. *Epileptic Disord*, 2012, 14(1): 1-11.
- [2] 高志杰, 姜玉武. 左乙拉西坦单药治疗小儿癫痫的疗效和安全性随访研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(6): 711-714.
- [3] Atkins M, Nikanorova M. A prospective study of levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spikes-waves during slow sleep[J]. *Seizure*, 2011, 20(8): 635-639.
- [4] von Stulpnagel C, Kluger G, Leiz S, et al. Levetiracetam as add-on therapy in different subgroups of "benign" idiopathic focal epilepsies in childhood[J]. *Epilepsy Behav*, 2010, 17(2): 193-198.
- [5] Aeby A, Poznanski N, Verheulpen D, et al. Levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spikes and waves during slow sleep: experience in 12 cases[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(12): 1937-1942.
- [6] Wang SB, Weng WC, Fan PC, et al. Levetiracetam in continuous spike waves during slow-wave sleep syndrome[J]. *Pediatr Neurol*, 2008, 39(2): 85-90.
- [7] Chhun S, Troude P, Villeneuve N, et al. A prospective open-labeled trial with levetiracetam in pediatric epilepsy syndromes: continuous spikes and waves during sleep is definitely a target[J]. *Seizure*, 2011, 20(4): 320-325.
- [8] 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.
- [9] Sánchez Fernández I, Hadjiloizou S, Eksioglu Y, et al. Short-term response of sleep-potential spiking to high-dose diazepam in electric status epilepticus during sleep[J]. *Pediatr Neurol*, 2012, 46(5): 312-318.
- [10] Sánchez Fernández I, Peters JM, An S, et al. Long-term response to high-dose diazepam treatment in continuous spikes and waves during sleep[J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(3): 163-170.
- [11] 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.
- [12] Margari L, Buttiglione M, Legrottaglie AR, et al. Neuropsychiatric impairment in children with Continuous Spikes and Waves during slow Sleep: a long-term follow-up study[J]. *Epilepsy Behav*, 2012, 25(4): 558-562.
- [13] Pera MC, Brazzo D, Altieri N, et al. Long-term evolution of neuropsychological competences in encephalopathy with status epilepticus during sleep: a variable prognosis[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 7): 77-85.
- [14] Raha S, Shah U, Udani V. Neurocognitive and neurobehavioral disabilities in epilepsy with electrical status epilepticus in slow sleep (ESES) and related syndromes[J]. *Epilepsy Behav*, 2012, 25(3): 381-385.
- [15] Pressler RM, Robinson RO, Wilson GA, et al. Treatment of interictal epileptiform discharges can improve behavior in children with behavioral problems and epilepsy[J]. *J Pediatr*, 2005, 146(1): 112-117.

(本文编辑: 王庆红)