

婴幼儿自发性症状性痫性发作 5年复发率的影响因素

张利亚 汤继宏 李岩

(苏州大学附属儿童医院神经内科, 江苏 苏州 215003)

[摘要] **目的** 调查婴幼儿自发性症状性痫性发作首次发作后的复发率及其复发的危险因素。**方法** 收集苏州儿童医院2009年4月至2011年4月首次自发性症状性痫性发作婴幼儿的临床资料。每1~3个月随访一次, 随访时间1~60个月。采用Kaplan-Meier乘积限法及Cox比例风险模型计算自发性症状性痫性发作复发率并分析复发危险因素。**结果** 符合入选标准的首次自发性症状性痫性发作患儿共63例, 首次发作5年后累积复发43例, 5年累积复发率为69.4%。复发大多在首次发作后1年内, 占总复发数的86%。多因素Cox比例风险模型分析提示, 脑电图痫样放电是自发性症状性痫性发作复发的独立危险因素, 风险函数比为5.349, 95%可信区间为2.375~12.048。**结论** 婴幼儿自发性症状性痫性发作首次发作后的复发率高; 脑电图痫样放电为其复发的独立的高危因素, 建议此类患儿进行抗癫痫治疗。**[中国当代儿科杂志, 2016, 18(4): 301-305]**

[关键词] 症状性痫性发作; 癫痫; 复发; 危险因素; 婴幼儿

Risk factors for 5-year recurrence of spontaneous symptomatic epileptic seizures in infants and young children

ZHANG Li-Ya, TANG Ji-Hong, LI Yan. Department of Neurology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215003, China (Email: zhangliyahzt@163.com)

Abstract: Objective To investigate the recurrence rate and risk factors of spontaneous symptomatic epileptic seizures after the first episode in infants and young children. **Methods** The clinical data of infants and young children who experienced the first episode of spontaneous symptomatic epileptic seizures between April 2009 and April 2011 in Suzhou Children's Hospital were collected. Follow-up visits were performed once every 1-3 months, and the follow-up time was 1-60 months. The Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards model were applied to calculate the recurrence rate of spontaneous symptomatic epileptic seizures and analyze the risk factors for seizure recurrence. **Results** Sixty-three children experiencing a first episode of spontaneous symptomatic epileptic seizures were enrolled. Within 5 years after the first episode, 43 children experienced the recurrence of spontaneous symptomatic epileptic seizures, with a 5-year cumulative recurrence rate of 69.4%. Among all recurrent cases, 86% experienced recurrence within 1 year after the first episode. The multivariate analysis with the Cox proportional hazards model showed that epileptiform discharges on electroencephalography were the independent risk factor for recurrence of spontaneous symptomatic epileptic seizures ($HR=5.349$, 95% CI : 2.375-12.048). **Conclusions** The recurrence rate of spontaneous symptomatic epileptic seizures after the first episode is high in infants and young children. Epileptiform discharges on electroencephalography are the independent risk factor for the recurrence, and thus it is suggested to perform antiepileptic therapy for these children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(4): 301-305]

Key words: Symptomatic seizure; Epilepsy; Recurrence; Risk factor; Infant and young child

[收稿日期] 2015-12-05; **[接受日期]** 2016-01-22

[基金项目] 江苏省科学技术厅省重点研发专项课题 (BE201564)。

[作者简介] 张利亚, 女, 硕士, 副主任医师。

根据病因, 自发性痫性发作可以分为 3 种: 自发性症状性痫性发作、自发性特发性痫性发作以及自发性隐源性痫性发作。其中自发性症状性痫性发作是指与颅内器质性病变密切相关的因素, 如胎儿期或围生期的脑损伤、既往中枢感染、严重头颅外伤等神经系统损伤导致的发作, 该类患者复发率高。本课题组以往研究发现, 自发性症状性痫性发作患儿较非症状性痫性发作患儿有着较高的 5 年累积复发率^[1]。根据 2014 年癫痫诊断新标准, 在未来的 10 年, 一次非诱发(或反射性)发作和未来发作的可能性与两次非诱发发作后再发的风险相当(至少 60%), 就可以诊断癫痫^[2], 这就意味着首次自发性症状性痫性发作患儿可以诊断为癫痫, 也需要进行抗癫痫治疗。但事实上在临床中并非所有患儿日后均发展为癫痫, 也并非所有患儿均需正规抗癫痫治疗。为此, 本研究试图探讨婴幼儿首次自发性症状性痫性发作后复发情况, 了解其再发危险因素, 提高诊断及治疗的精准性, 避免过度诊断及治疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2009 年 4 月至 2011 年 4 月我院神经内科住院和门诊首诊的自发性症状性痫性发作患儿作为研究对象。研究对象入选标准: (1) 年龄 1 个月至 3 岁; (2) 诊断均符合国际抗癫痫联盟(ILAE) 癫痫流行病学调查指南标准^[3], 且病因分类沿用既往的分类方法^[4]; (3) 均为首次症状性痫性发作。研究对象排除标准: (1) 新生儿惊厥、既往有痫性发作史、已明确诊断为癫痫、接受抗癫痫治疗等; (2) 晕厥发作、发作性睡病、发作性眩晕、抽动障碍、屏气发作、癔症性发作、偏头痛、婴幼儿非癫痫性强直发作、婴幼儿擦腿综合症等非痫性发作; (3) 水电解质紊乱、热性惊厥、低血糖、毒物或药物中毒引起的诱发性痫性发作; (4) 已明确高复发的痫性发作类型, 如失神发作、婴儿痉挛等痫性发作。同时, 还收集了同期自发性特发性及隐源性痫性发作患儿资料, 对其临床资料进行对比分析。

1.2 方法

由指定的两名本院神经内科医师详细记录所

有患儿所有临床资料, 以统一的数据表格规范记录。记录的内容包括一般情况、出生史、既往病史、家族史、痫性发作时情况、神经影像学资料、脑电图及其他辅助检查。脑电图检查为 24 h 动态视频脑电图, 均为我院脑电图室医师在专用脑电图室中进行操作及分析。首诊后通过门诊或电话方式进行随访, 每 1~3 个月进行一次, 随访截止日期为 2014 年 4 月, 随访时间 1~60 个月。随访期间观察患儿有无复发及复发次数、复发症状、复发间隔时间等情况。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 20.0 统计软件进行统计和分析。采用 Kaplan-Meier 乘积限法估算累积复发率, 应用 Cox 比例风险模型对影响复发的各种危险因素作多因素统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

研究期间共记录有 190 例首次自发性痫性发作, 其中 63 例为症状性痫性发作, 符合本研究入选标准, 其余 127 例为特发性或隐源性痫性发作患儿。63 例症状性痫性发作患儿的病因包括缺氧缺血性脑病、颅内感染后遗症、脑发育不良等(表 1)。其中灰质异位及结节性硬化患儿症状性痫性发作 100% 复发, 而小头畸形、脑积水患儿复发率较低(表 1)。

表 1 不同病因症状性痫性发作患儿复发情况

病因	总例数	复发例数	复发率 (%)
灰质异位	3	3	100
结节性硬化	2	2	100
脑发育不良	10	8	80
缺氧缺血性脑病	14	11	79
脑面血管瘤	4	3	75
胆红素脑病	3	2	67
脑室周围白质软化	3	2	67
颅内感染	13	8	62
脑积水	5	2	40
小头畸形	3	1	33
其他 [#]	3	1	33

注: [#] “其他”包括外伤、遗传代谢性疾病等。

2.2 自发性症状性痫性发作的累积复发率

63例自发性症状性痫性发作患儿中,5年内复发43例,占68%。Kaplan-Meier法计算其首次发作后6个月、1年、2年、3年、4年及5年累积复发率分别为47.6%、58.8%、68.9%、69.4%、69.4%及69.4%。而同期127例特发性/隐源性发作患儿5年累积复发率仅42.5%(54例)。两者比较差异有统计学意义($\chi^2=16.928$, $P<0.001$) (图1)。症状性发作者复发风险较特发性或隐源性发作者高2.267倍,95%CI为1.501~3.423。

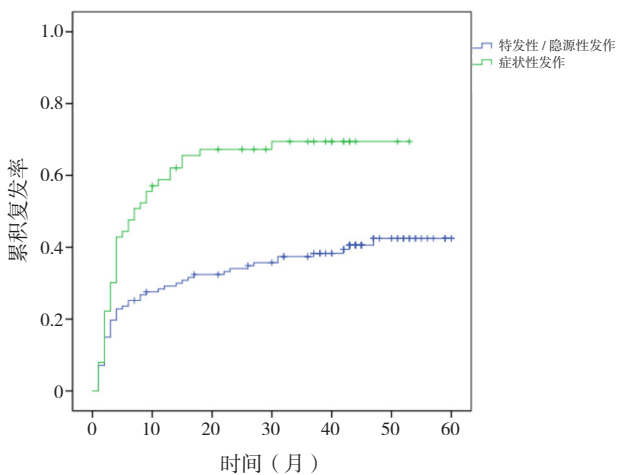


图1 症状性与特发性/隐源性痫性发作累积复发率的比较

2.3 自发性症状性痫性发作的复发时间

43例症状性痫性发作复发患儿中,6个月内复发30例,占70%;1年内复发37例,占86%。其余患儿中1~2年内复发5例,2~3年复发1例,3年以后无复发病例。故复发病例数随时间呈递减趋势,绝大部分发生在首次发作1年内,尤其是6个月之内。

2.4 自发性症状性痫性发作5年累积复发率的风险因素

本次分析纳入性别、年龄、病因、发作类型、睡眠状态、癫痫家族史、脑电图、24h内发作次数、癫痫持续状态、既往热性惊厥史、影像学检查等共计11个因素,其赋值见表2。

表2 各变量赋值情况

因素	变量名	赋值说明
年龄	X_1	1个月~0, 12个月~1, 24~36个月=2
性别	X_2	男=0, 女=1
既往热性惊厥史	X_3	无=0, 有=1
家族史	X_4	无=0, 有=1
睡眠发作	X_5	无=0, 有=1
癫痫持续状态	X_6	无=0, 有=1
24h内发作次数	X_7	1次=0, ≥ 2 次=1
发作类型	X_8	全面性=0, 局灶性=1
脑电图	X_9	正常=0, 背景波异常=1, 痫样放电=2
影像学(CT/MRI)	X_{10}	正常=0, 异常=1
随访时间	t	(月)
结局变量	Y	未复发=0, 复发=1

其中,脑电图结果包括正常、背景波异常、痫样放电3种。3种脑电图结果患儿5年累积复发率分别为56.2%、68.9%、94.7%,差异有统计学意义($\chi^2=21.937$, $P<0.001$),见图2。Cox风险模型多因素分析结果见表3,与正常脑电图相比,背景波异常未显著提高复发率($HR=1.506$, 95%CI: 0.522~4.346, $P=0.449$),而脑电图痫样放电增加复发风险($HR=5.349$, 95%CI: 2.375~12.048, $P<0.001$)。

其余因素,如年龄、性别、既往热性惊厥史、家族史、睡眠发作、癫痫持续状态、24h内发作次数、发作类型及影像学检查结果在多因素分析中均无统计学意义,见表3。

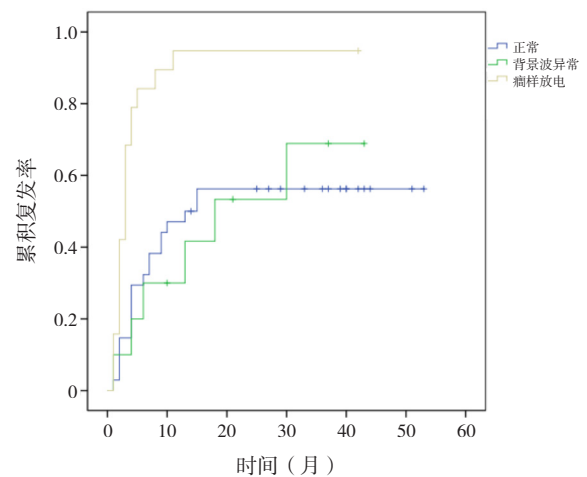


图2 脑电图对症状性痫性发作累积复发率的影响

表 3 影响症状性痫性发作 5 年复发率的多因素风险分析

变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	
						下限	上限
年龄			4.269	0.118			
1 个月 ~					1.000		
12 个月 ~	-0.852	0.457	3.471	0.062	0.427	0.174	1.045
24~36 个月	-0.741	0.473	2.454	0.117	0.477	0.189	1.205
性别	0.152	0.391	0.151	0.697	1.164	0.541	2.503
既往热性惊厥史	0.345	0.691	0.248	0.618	1.411	0.364	5.473
家族史	0.264	0.484	0.297	0.586	1.302	0.504	3.364
睡眠发作	0.291	0.388	0.560	0.454	1.337	0.625	2.863
惊厥持续状态	0.055	0.408	0.018	0.893	1.056	0.474	2.351
发作类型	0.250	0.451	0.307	0.579	1.284	0.530	3.108
脑电图			16.703	<0.001			
正常					1.000		
背景波异常	0.410	0.541	0.574	0.449	1.506	0.522	4.346
痫样放电	1.677	0.414	16.390	<0.001	5.349	2.375	12.048
影像学检查结果	0.195	0.371	0.277	0.599	1.215	0.588	2.513

3 讨论

2014 年 ILAE 进一步提出了癫痫的实用性定义^[2],放宽了既往对癫痫的诊断标准,扩大了可能诊断的人群范围,目前认为符合以下条件之一即可诊断癫痫:(1)至少间隔 24 h 以上出现 2 次自发性症状性痫性发作;(2)如果现在确定 10 年后再发风险与两次自发性症状性痫性发作后再发风险(至少 60%)相当的单次自发性症状性痫性发作就可诊断为癫痫;(3)诊断为癫痫综合征的痫性发作。对此,Beghi 等^[5]曾经提出过质疑,认为新定义盲目扩大了定义标准,将大幅增加癫痫的患病率。而且就算是明确诊断癫痫且多年不复发时,抗癫痫药物的使用问题也仍然存在争论^[6-7]。所以需要进一步明确首次自发性症状性痫性发作后复发的相关危险因素。

针对儿童的首次自发性症状性痫性发作研究数据表明,儿童的 2 年累积复发率为 54%,高于成人的 43%,说明儿童有更高的复发率^[8]。Ramous Lizana 等^[9]报道的症状性痫性发作患儿 92% 在 2 年内复发,是特发性及隐源性痫性发作者的 2 倍。本研究中,症状性痫性发作婴幼儿 5 年累积复发率为 69.4%,而同期特发性及隐源性发作组中仅为 42.5%,与文献报道相符^[10-11]。本组病例绝大多数复发出现在早期,大约 70% 的复发出

现在首次症状性痫性发作后的 6 个月内,86% 出现在 1 年内,3 年后未见复发病例,提示在患儿出现首次自发性症状性痫性发作后 1 年内,尤其是 6 个月内需加强随访,以便及时给予干预治疗。

2014 年的癫痫新定义中提到:如果现在确定 10 年后再发风险与两次自发性症状性痫性发作后再发风险(至少 60%)相当的单次自发性痫性发作就可以诊断为癫痫。本研究样本中,自发性症状性痫性发作患儿的 5 年累积复发率为 69.4%,准确地说是 2 年累积复发率已经在 60% 以上,按照新定义,这些患儿已经可以诊断为癫痫,从而进行抗癫痫治疗。事实上在以往的临床实践中我们发现,那些既往没有诊断为癫痫,但是按照现在标准可以诊断为癫痫的患儿,未给予任何治疗,并非所有患儿都再次出现痫性发作。那么,进一步寻找自发性症状性痫性发作患儿发展为癫痫的危险因素是我们面临的迫切需要解决的问题。

文献报道,不同病因症状性痫性发作患儿复发率不同,如近 1/3 的脑室周围白质软化患者将发生癫痫^[12],在神经系统胶质瘤中,80%~100% 的患儿将发生癫痫^[13]。本组病例中,63 例患儿 5 年中共计复发 43 例,复发者占总病例数的 68%。其中灰质异位及结节性硬化患儿 100% 复发;小头畸形、脑积水患儿首次症状性痫性发作后的复发率较低,在 30%~40% 之间。故在临床实践中,需要

尽可能查找不同的痫性发作病因,初步判断其日后复发率。

以往的研究显示,年龄小是痫性发作复发重要的危险因素^[14],但本研究中,Cox逐步回归模型分析显示年龄对症状性痫性发作复发并无显著影响,提示婴幼儿期症状性痫性发作复发与年龄无明显关系。

本研究采用Cox逐步回归模型对自发性症状性痫性发作5年累积复发率的危险因素分析显示,唯一一个有统计学意义的因素是脑电图痫样放电。本组病例中,脑电图检测到痫样放电的症状性痫性发作患儿5年累积复发率远大于60%,故可诊断为癫痫,需尽早进行抗癫痫治疗,而脑电图正常的症状性痫性发作患儿5年累积复发率不足60%,按新定义不应该诊断为癫痫,可进一步随访观察。Shinnar等^[15]发现在儿童特发性痫性发作患者中,异常的脑电图是其首次发作后复发的预测因子。有研究建议在首次痫性发作后尽早完善脑电图检查^[16]。但是有关脑电图对癫痫的预测作用仍然有争议^[17-19]。Arthur等^[20]的报道中,异常的脑电图与首次自发性痫性发作后9、18或27个月时的复发均无明确相关性。Yigit等^[21]指出,尽管痫性发作作为一种临床事件,脑电图并不是诊断痫性发作的必要条件,但是脑电图能够提供对治疗有益的一些信息,发作间期脑电图异常对癫痫的诊断和预后价值很大。

回到2014年新版癫痫定义更改上,症状性痫性发作患儿符合癫痫诊断定义第2条,但是并非所有的症状性癫痫患儿均符合,根据本研究结果,如果患儿同时存在脑电图痫样放电,则该患儿复发率高,可诊断癫痫并进行抗癫痫治疗。总之,痫性发作和癫痫仍有许多未解之谜等待进一步研究,现有的各种复发预测因子均没有特别强的相关性,并且在特定患儿的预测上仍缺乏一定的临床可操作性。

[参 考 文 献]

- [1] 陈静佳. 儿童首次自发性痫性发作后复发危险性的临床研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2011.
- [2] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- [3] Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy [J]. *Epilepsia*, 1993, 34(4): 592-596.
- [4] Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy [J]. *Epilepsia*, 1989, 30(4): 389-399.
- [5] Beghi E, Berg A, Carpio A, et al. Comment on epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) [J]. *Epilepsia*, 2005, 46(10): 1698-1699.
- [6] Beghi E. AED discontinuation may not be dangerous in seizure-free patients [J]. *J Neural Transm*, 2011, 118(2): 187-191.
- [7] Schmidt D. AED discontinuation may be dangerous for seizure-free patients [J]. *J Neural Transm*, 2011, 118(2): 183-186.
- [8] Ramos-Lizana J, Aguirre-Rodriguez J, Aguilera-Lopez P, et al. Recurrence risk after a first remote symptomatic unprovoked seizure in childhood: a prospective study [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2009, 51(1): 68-73.
- [9] Ramos Lizana J, Cassinello Garcia E, Carrasco Marina LL, et al. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study [J]. *Epilepsia*, 2000, 41(8): 1005-1013.
- [10] Musicco M, Beghi E, Solari A, et al. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST Group) [J]. *Neurology*, 1997, 49(4): 991-998.
- [11] Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review [J]. *Neurology*, 1991, 41(7): 965-972.
- [12] Ekici B, Aydinli N, Aydin K, et al. Epilepsy in children with periventricular leukomalacia [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115(10): 2046-2048.
- [13] Kerkhof M, Vecht CJ. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas [J]. *Epilepsia*, 2013, 54 (Suppl 9): 12-17.
- [14] Hsu CJ, Weng WC, Peng SS, et al. Early-onset seizures are correlated with late-onset seizures in children with arterial ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2014, 45(4): 1161-1163.
- [15] Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up [J]. *Pediatrics*, 1996, 98(2 Pt 1): 216-225.
- [16] Goldberg I, Neufeld MY, Auriel E, et al. Utility of hospitalization following a first unprovoked seizure [J]. *Acta Neurol Scand*, 2013, 128(1): 61-64.
- [17] Gilbert DL, Buncher CR. An EEG should not be obtained routinely after first unprovoked seizure in childhood [J]. *Neurology*, 2000, 54(3): 635-641.
- [18] Berg AT, Arts W, Boulloche J, et al. An EEG should not be obtained routinely after first unprovoked seizure in childhood [J]. *Neurology*, 2000, 55(6): 898-899.
- [19] Dlugos DJ. An EEG should not be obtained routinely after first unprovoked seizure in childhood [J]. *Neurology*, 2000, 55(6): 898-899.
- [20] Arthur TM, Degrauw TJ, Johnson CS, et al. Seizure recurrence risk following a first seizure in neurologically normal children [J]. *Epilepsia*, 2008, 49(11): 1950-1954.
- [21] Yigit O, Eray O, Mihci E, et al. EEG as a part of the decision-making process in the emergency department [J]. *Eur J Emerg Med*, 2013, 20(6): 402-407.

(本文编辑: 邓芳明)