

口服抗癫痫药物治疗儿童热性惊厥 的临床与脑电图分析

邱鹏玲 施亿赞 孙道开 王艺

(复旦大学附属儿科医院,上海 201102)

[摘要] 目的 了解有癫痫高危因素的热性惊厥患儿应用丙戊酸钠与托吡酯口服治疗4年的临床与脑电图改变情况。方法 对2004~2005年的132例有应用抗癫痫药物指征的热性惊厥患儿给予丙戊酸钠与托吡酯口服治疗,每半年随访一次病情变化、血常规和肝肾功能;每一年随访一次睡眠脑电图,共随访4年。结果 随访时间1~10年,丙戊酸钠口服液单药治疗110例,长期控制率为98.2%,95例已停药,10例正处在减药过程中。托吡酯单药治疗13例,均发作控制,顺利停药。无一例出现血常规和肝肾功能异常表现。治疗后睡眠脑电图恢复正常者102例,出现局灶性改变者8例,两侧同步性棘慢波4例,3 Hz棘慢波及多棘慢波2例。结论 对于癫痫高危因素的热性惊厥患儿,早期使用抗癫痫药物丙戊酸钠或托吡酯,疗效确切,无明显不良反应。抗癫痫药物治疗后大部分患儿睡眠脑电图恢复正常。 [中国当代儿科杂志,2011,13(2):123-126]

[关键词] 热性惊厥; 癫痫; 睡眠脑电图; 随访; 儿童
[中图分类号] R729 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2011)02-0123-04

Clinical and EEG features in children with febrile seizures after antiepileptic drug therapy

QIU Peng-Ling, SHI Yi-Yun, SUN Dao-Kai, WANG Yi. Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China (Sun D-K, Email: sdk1938@fudan.edu.cn)

Abstract: Objective To investigate the changes of clinical and EEG features in children with febrile seizures which are prone to epilepsy four years after antiepileptic drugs valproate and/or topiramate treatment. **Methods** One hundred and thirty-two children with febrile seizures between 2004 and 2005 and who had the indications of antiepileptic drugs treatment were administered with oral valproate and/or topiramate treatment. The children were followed up for four years. Routine blood tests, liver and renal function tests were performed twice a year. Sleeping activation EEG examination was performed once a year. **Results** During the follow-up of 1 to 10 years, 108 (98.2%) out of 110 children with valproate monotherapy were seizure-free. In the 110 cases, 95 were in the drug withdrawal and 10 were in the drug reduction. All of 13 cases receiving topiramate monotherapy were seizure-free and were in the drug withdrawal. None of the patients showed abnormalities in routine blood tests, liver and renal functions tests. Sleeping activation EEG showed normal in 102 cases, focal discharges in 8 cases, bilateral synchronized spikes in 4 cases and 3 Hz spikes and polyspikes in 2 cases. **Conclusions** Early use of antiepileptic drugs valproate or topiramate is effective and safe in children with febrile seizures which are prone to epilepsy. The majority of the children have a normal sleeping activation EEG after antiepileptic drug therapy.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (2):123-126]

Key words: Febrile seizure; Epilepsy; Sleeping activation EEG; Follow-up; Child

热性惊厥(febrile seizure, FS)是小儿惊厥最常见的疾病,在各类小儿惊厥中占30%。FS的发病率约为2%~8%,在5岁以下小儿中约2%~5%曾有FS史。目前我国对FS的定义为:初次发作在3个月至5岁之间,在上呼吸道感染或其他感染的初期,当体温在38℃以上时突然出现惊厥,排除颅内感染

和其他导致惊厥的器质性或代谢性异常,既往没有无热惊厥史,即可诊断为FS^[1]。

Wallace(1998年)建议对有癫痫高危因素的FS患儿使用抗癫痫药物。但目前国内关于FS患儿应用抗癫痫药物的报道很少见。因此本研究对2004~2005年在复旦大学附属儿科医院神经内科诊治的

[收稿日期]2010-05-03;[修回日期]2010-08-10
[作者简介]邱鹏玲,女,硕士研究生,主治医师。
[通信作者]孙道开,教授。

符合上述条件的132例FS患儿在征得监护人同意后应用抗癫痫药物丙戊酸钠(VPA)与托吡酯(TPM)口服治疗,并进行了临床与脑电图随访约4年。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例纳入标准

(1)复杂性FS发作;(2)FS者且一级亲属中有惊厥或癫痫史;(3)有持续存在的神经系统发育落后表现;(4)首次发作在15~18月龄以前;(5)1年内FS反复发作≥3次或者总计FS反复发作≥5次者。

1.2 排除标准

(1)中枢神经系统感染;(2)中枢神经系统疾病,如脑外伤、出血、占位、脑水肿和癫痫发作;(3)严重的全身性代谢紊乱,如缺氧、水电解质紊乱、低血糖、低血钙、低血镁、中毒及维生素缺乏症等;(4)明显的遗传性疾病、神经皮肤综合征、先天性代谢异常等;(5)新生儿期惊厥。

1.3 用药与随访

在征得家长书面知情同意后给予抗癫痫药物治疗,每半年随访1次,同时化验血常规、肝肾功能;每年随访1次睡眠脑电图,共随访4年。观察临床发作和脑电图的变化情况。

1.3.1 临床疗效判断指标 发作控制:服药后无发作;显效:发作次数减少≥75%;有效:发作次数减少≥50%;无效:发作次数减少<50%。减停药标准:无临床发作2年且睡眠脑电图正常。

1.3.2 脑电图检测方法 采用伽利略VEGA24脑电图仪,按国际10/20系统放置头皮电极,进行单极、双极导联描记,常规进行睁闭眼试验和10%水合氯醛(0.5 mL/kg)口服催眠后检查,脑电图描记时间均≥20 min。脑电图评价参照福山幸夫标准,并已考虑到年龄因素。

1.4 统计学分析

使用SPSS 13.0软件分析处理,计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究中FS患儿共132例,男92例,女40例;就诊年龄:10月~4例,1岁~22例,2岁~38例,

3岁~22例,4岁~17例,5岁~12例,>6岁17例。首次FS年龄:<18月23例(其中<6月3例),18月~106例,>6岁3例。低热或无发热时也发作4例;惊厥持续时间超过15 min者3例,24 h内反复发作3例。发作停止2周后脑电图异常131例,均为尖波、尖慢波发放或阵发,无明显的痫样放电灶。FS次数:1次10例,2次33例,3次40例,4次22例,5次11例,FS>5次16例。有阳性家族史者22例,占16.7%,其中一级亲属12例,占9.1%。有持续的神经系统发育落后者2例。132例头颅CT/MRI均未发现异常。

2.2 随访结果

2.2.1 临床疗效 随访时间最长10年,最短1年。132例中3例未服药,分别随访1、2、3年无发作。129例服药治疗:其中丙戊酸钠口服液单药治疗110例,除1例服药1年后发作1次、1例减量过程中发作1次外,余均发作控制≥3年,95例停药,10例减量,3例继续服药,长期控制率为98.2%。随访过程中2例减量时出现失神发作,并且睡眠脑电图出现3 Hz棘慢波及多棘慢波,丙戊酸钠加量后未再发作。3例出现入睡后肌阵挛发作,且睡眠脑电图出现两侧同步性棘慢波。分别给予丙戊酸钠加量2例,丙戊酸钠加用氯硝安定1例后发作控制,放电消失。托吡酯单药治疗13例,发作均控制,顺利停药。

卡马西平单药治疗2例,1例发作控制,但睡眠脑电图痫样放电增多;另1例服药半年后发作1次,并出现入睡后肌阵挛发作,且睡眠脑电图出现两侧同步性棘慢波,均换用丙戊酸钠后发作控制,已停药。

联合用药3例,分别为丙戊酸钠+托吡酯+氯硝安定1例,发作无改善,病情逐渐加重,确认为“Dravet综合征”;丙戊酸钠+氯硝安定1例,为FS合并肌阵挛发作病例;丙戊酸钠+苯巴比妥1例,为FS继发颞叶癫痫病例,发作控制,已停用苯巴比妥。单纯服用中药治疗1例,发作控制。

2.2.2 脑电图检测结果 129例患儿治疗后睡眠脑电图恢复正常者102例,痫样放电明显减少8例,痫样放电增加1例,确诊为Dravet综合征。病程中睡眠脑电图出现局灶性改变8例,其中两侧颞中部灶2例,右侧颞中部灶4例,左侧颞中部灶1例,交替出现左右侧颞中部灶1例。病程中睡眠脑电图出现两侧同步性棘慢波4例、3 Hz棘慢波及多棘慢波2例。未用药3例的睡眠脑电图改变情况为1例恢复正常,1例痫样放电明显增多,1例痫样放电

减少。

2.2.3 不良反应 无一例发生明显的不良反应，血常规、肝肾功能均正常。

3 讨论

婴幼儿的任何突发高热的颅外感染均可能引起FS,其发病机制至今尚未完全了解,但公认与年龄、发热、感染、遗传等因素密切相关:(1)年龄:6个月至3岁小儿的大脑细胞结构简单,其功能分化及树、轴突分支不全,髓鞘生成不完善;脑的组织化学成分、酶活性及神经兴奋-抑制性递质功能均处于快速发育但又极不稳定的状态,惊厥阈值低,发热很容易促使惊厥的发生。(2)发热:发热可改变神经细胞的代谢、耗氧量和血流量,高热又可使中枢神经系统处于过度兴奋状态,使脑对外界刺激的敏感性加强,造成丘脑强烈的电化学爆发,并传导至边缘系统和大脑半球,临床上就表现为惊厥。(3)感染:感染对于FS的作用是非特异性的,因为引起FS的直接原因是发热而非感染本身,其中上呼吸道感染最常见,占70%以上^[2]。(4)遗传:对普通人群的研究表明,FS确有遗传因素,而且既有部分外显特征,又可能有多基因遗传方式存在。近年来,越来越多的基因被发现与FS连锁相关。与热性惊厥附加症(FS⁺,小儿在6岁前有FS,6岁后仍出现FS,或无热惊厥)显性相关的基因有8种,为钠离子通道基因SCN1A(2q24),SCN2A(2q23),SCN1B(19q13)和SCN2B,与GABA受体基因GABRG2(5q31)、GABRD(1q36.3)、2p24,18p和6q16.3-22.31。与FS显性相关的基因有5种8q13-21(FEB1),19q13.3(FEB2),6q22-24(FEB5),18p11.2(FEB6)与3q26^[3,4]。总之,遗传因素是惊厥的倾向,发热是惊厥的条件,感染是引起发热的原因,与年龄有关的脑发育阶段是惊厥的内在基础。这些因素的共同作用就可在临床上表现为FS。

脑电图与FS的关系如同脑电图与癫痫的关系一样,是非常复杂多变的。多数学者认为单次FS发作后不需要脑电图检查,特别对于小年龄患儿,应及时进行脑脊液检查,尽早明确有无中枢神经系统感染的诊断。但对于有癫痫高危因素的FS患儿哪怕是首次发作,也应在首次发作后2周进行睡眠脑电图检查^[5]。

随着FS再发次数的增多,脑电图的异常率逐渐增高,首次FS脑电图阵发性异常率约为12%,再次FS则为21%,再发3次以上可高达35%~53%^[1]。

脑电图异常率与年龄有关,年龄越大异常率越高,<3岁为21%,而>3岁则升至56%。此外,单纯性FS脑电图异常率约为10%~20%,而复杂性FS则增至31%^[1]。

FS与癫痫的关系^[6]非常复杂,需要考虑以下4种情况:首先FS可以转变为癫痫,一般人群的癫痫发生率为0.3%~0.5%,单纯性FS的癫痫发生率约为2.4%,而复杂性FS的发生率可高达49%。而在已确诊的癫痫患儿中,约有15%的病例有FS史^[6]。这百分率又因癫痫类型不同而不同。11%~23%的特发性全面性癫痫,5%~13%的部分性或部分继发全面性癫痫有FS既往史^[6]。FS可转变为任何一种类型的癫痫发作,一般认为以强直阵挛性发作和复杂部分性发作多见,也可以合并有失神发作、肌阵挛发作、局灶性发作、良性中央颞区癫痫、良性枕叶癫痫及难治性颞叶癫痫如海马硬化。本研究中虽然FS早期即使用广谱抗癫痫药物治疗,但仍有8例在随访睡眠脑电图时出现了左或右颞中部放电灶,尽管没有临床发作,有2例随访至13岁时仍存在右颞中部放电灶。因此,高度怀疑他们为FS转化为良性中央颞区癫痫的病例。同样有2例在药物减量过程中出现失神发作,同时睡眠脑电图出现3Hz棘慢波及多棘慢波。也可能因为广谱抗癫痫药物丙戊酸钠或托吡酯的早期使用改变了他们的自然病程。本研究中FS转变为颞叶癫痫1例,转变为Dravet综合征1例。表1为FS初发、复发及发展为癫痫的高危因素^[5]。本研究中患儿治疗效果好,最主要的原因就在于早期发现,早期治疗。

表1 FS初发、复发及发展为癫痫的高危因素

相关特点和高危因素	初次FS	复发性FS	癫痫
参加日托机构	是	是	未研究
发病时体温高	是	否	否
新生儿病房住院>30 d	是	未研究	未研究
FS家庭史	是	是	否
初次惊厥<18个月	—	是	否
惊厥时体温较低(接近38℃)	—	是	否
惊厥距发热时间短(<1 h)	—	是	是
惊厥持续时间长(>15 min)	—	否	是
24 h内多次抽搐	—	否	是
部分性惊厥	—	否	是
惊厥家庭史	否	否	是
神经系统异常	是	否	是

第二种情况为FS本身即为癫痫综合征的发作,本组中有1例6个月时发生FS持续状态,此时脑电图表现正常;1年后出现多次无热惊厥发作,同时脑

电图出现大量棘慢波、多棘慢波,确诊为 Dravet 综合征,治疗困难。FS⁺ 是 Scheffer 等对一个大家系的 25 个个体的发病形式仔细研究后提出的,他将热性惊厥分为 FS、FS⁺、FS⁺ 伴失神发作、FS⁺ 伴肌阵挛发作、FS⁺ 伴失张力发作及 FS⁺ 伴肌阵挛-站立不能癫痫等,这强调了基因与癫痫综合征分型之间寻找相关性的重要性^[7-8]。本组中有 2 例属于 FS⁺ 伴失神,4 例属于 FS/FS⁺ 伴肌阵挛。

第三种情况为开始无热惊厥,诊断为癫痫,然后出现热性抽搐。这些热性抽搐由于发热诱发,并非真性 FS,但两者容易混淆。

第四种情况将 FS 误诊为癫痫发作。由于监护人的疏忽等原因,有时只注意了孩子突然发生了抽搐,而忽略了测量体温;或者因惊吓过度,误将发作后人睡错以为“昏迷”而人为的延长了 FS 的持续时间;还有 FS 后 2 周脑电图的判读失误,误将正常的生理波判读为异常的痫样放电等因素,都可能导致癫痫诊断的扩大化,如果再给予抗癫痫药物治疗,不仅没有必要,而且还会产生许多不良影响和不必要的负担。

为防止 FS 复发,国内外学者一致主张使用抗癫痫药物,而预防用药的主要对象是有复发危险的 FS 患儿。用药方法有两种:(1) 间歇短程用药:平时不用药,一旦发热立即用药,至发热疾病痊愈。一般宜用安定溶液灌肠,但有些患儿发热至惊厥的时间短暂,使这种即刻用灌肠剂预防用药无效。(2) 长期连续用药:效果确实,疗程一般 2 年。停药须药量递减,减量时间需半年。国内外学者一致认为,长期连续用药采用苯巴比妥和丙戊酸钠最为有效^[1]。苯巴比妥每日 4~5 mg/kg,分 2 次口服。但长期服用苯巴比妥可出现注意力不集中。丙戊酸钠每日

20~30 mg/kg,分 3 次口服。仅少数患儿有恶心、呕吐等胃肠道反应。本组使用广谱抗癫痫药物丙戊酸钠或托吡酯口服治疗,疗效确切,且无明显的不良反应。

总之,对于癫痫高危因素的 FS 患儿,早期使用抗癫痫药物丙戊酸钠或托吡酯,疗效确切,不良反应少见。同时进行睡眠脑电图定期监测,有利于对病情的判断和药物疗程的把握。

[参 考 文 献]

[1] 孙道开. 高热惊厥[M]//瞿治平,俞丽云. 实用癫痫学. 上海:上海医科大学出版社,1997:130-136.

[2] Lee WL, Ong HT. Afebrile seizures associated with minor infections: comparison with febrile seizures and unprovoked seizures[J]. *Pediatr Neurol*, 2004, 31(3): 157-164.

[3] Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes[J]. *Brain*, 1997, 120(Pt 3): 479-490.

[4] Poduri A, Wang Y, Gordon D, Barral-Rodriguez S, Barker-Cummings C, Ulgen A, et al. Novel susceptibility locus at chromosome 6q16.3-22.31 in a family with GEFS⁺ [J]. *Neurology*, 2009, 73(16): 1264-1272.

[5] Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures[J]. *BMJ*, 2007, 334(7588): 307-311.

[6] Dubé CM, Brewster AL, Richichi C, Zha Q, Baram TZ. Fever, febrile seizures and epilepsy[J]. *Trends Neurosci*, 2007, 30(10): 490-496.

[7] Ito K, Yamakawa T, Sugawara S, Hirose C, Fukuma G, Kaneko S. Phenotypes and genotypes in epilepsy with febrile seizures plus[J]. *Epilepsy Res*, 2006, 70(Suppl 1): S199-S205.

[8] Scheffer IE, Harkin LA, Bronwyn EG, Dibbens LM, Turner SJ, Zielinski MA, et al. Temporal lobe epilepsy and GEFS⁺ phenotypes associated with SCN1B mutations[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 1): 100-109.

(本文编辑:徐福兰)