

当代中西医结合 临床诊疗 (下)

李 欣等◎主编

当代中西医结合临床诊疗

(下)

李 欣等◎主编

第十四章 儿童癫痫

第一节 小儿难治性癫痫的研究进展

据调查,我国癫痫的患病率约为 7%,据此推算全国有大约 900 万癫痫患者,其中大多数在儿童期起病。多数癫痫患者经过正规的抗癫痫药物(antiepileptic drug, AED)治疗,最终可获得良好的预后,包括发作消失和具有正常的社会适应能力。但有 20%~30% 的癫痫患者经过长期药物治疗仍不能控制发作,称为“药物难治性癫痫(pharmacoresistant epilepsy)”。有关药物难治性癫痫的定义至今没有明确的标准,一般认为在诊断正确的前提下,正规使用 2~3 种以上 AED,经足够长的治疗观察,仍不能控制发作,即可认为是药物难治性癫痫。但因为癫痫的病因多样,临床表现复杂多变,以及病程和预后的不确定性,在上述表述中,究竟使用几种 AED,观察多长时间,有多高的发作频率可作为判断标准,至今在国际癫痫学界未能达成共识。

一、小儿难治性癫痫的病因学和发病机制

与一般意义上的癫痫相比,难治性癫痫常见于某些特殊人群,或表现为某些特殊的癫痫综合征。随着神经影像学、遗传学、免疫学等方面的进展,对难治性癫痫病因学和发病机制的认识不断深入,也使得临床对某些难治性癫痫可以早期进行预见性诊断(如婴儿痉挛、伴海马硬化的颞叶内侧癫痫等),早期即采取适当的非常规治疗措施,而不必试用多种 AED 进行长期观察。

(一)遗传性因素

遗传性癫痫即所谓特发性癫痫,指由于某些遗传因素所导致的癫痫,主要根据遗传学(基因)研究和(或)家系研究确定。根据 ILAE 2010 年的定义,在遗传性癫痫患者,癫痫是遗传缺陷的直接后果,癫痫发作是其病变的核心症状。遗传性癫痫的主要机制是基因突变导致神经元细胞膜离子通道的功能异常,或神经递质-受体的功能异常。这一类癫痫虽然多数预后相对较好,但也有一些表现为难治性癫痫,如与 ARX 或 CDKL5 基因缺陷相关的婴儿痉挛、由钠通道基因缺陷引起的婴儿严重肌阵挛癫痫(Dravet 综合征)等。这一类癫痫对 AED 的反应与其基因缺陷所导致的离子通道功能异常有关,如 Dravet 综合征的 SCN1A 基因缺陷导致钠通道功能异常,尽管临床常有很突出的部分性发作,但卡马西平、拉莫三嗪等 AED 常导致发作加重。

(二)神经网络的结构或功能异常

近年来的研究认为,不论是全面性癫痫还是部分性癫痫,都存在特定的神经网络作为癫痫产生和扩散的结构基础。在先天性脑发育异常(如局部皮层发育不良、灰质异位、结节性硬化等)、脑炎后或外伤后癫痫、伴有海马硬化的颞叶内侧癫痫等,都存在先天的或后天重组形成的异常神经网络,这些网络结构常作为癫痫产生和扩散的“起搏器”

和“放大器”，导致难治性癫痫。小儿未成熟脑具有很强的可塑性，一方面在各种脑内病变后很容易建立起异常的网络连接，另一方面网络的形成又可能随着脑的发育而变化，从而表现为在同一时期或不同时期出现多种类型的难治性癫痫。

(三) 难治性癫痫耐药机制的研究

很多难治性癫痫表现为对多种 AED 产生耐药性。耐药机制涉及多方面，包括多种药酶与 AED 的相互作用[如细胞色素 P-450 酶(CYP450)、谷胱甘肽 S 转移酶(glutathione-S-transferase, GST)、尿嘧啶二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UDP-Glucurono-syltransferase, UGT)等]；不同 AED 之间的相互作用；以及多药耐受基因的存在等。最近的动物实验则发现不成熟脑具有与离子通道功能相关的内在抗药性。近年来国内外有关研究已发现多药耐受基因 *mdr1* 在药物难治性癫痫的发生机制中起重要作用，该基因在细胞膜所表达的 P-糖蛋白可通过能量依赖的跨膜外排泵作用将进入细胞内的 AED 重新泵出细胞外，减少药物在细胞内的浓度，从而降低 AED 的疗效。现已发现卡马西平、苯妥英钠、丙戊酸等多种 AED 都是 P-糖蛋白外排泵的底物。耐药基因的发现使得对难治性癫痫成因的认识进一步深入，这不仅有助于开发新的 AED，而且抑制 P-糖蛋白也有可能作为耐药性癫痫的一个治疗途径。但目前有关研究多限于动物模型和已形成难治性癫痫的患者，同时由于 *mdr1* 基因存在单核苷酸多态性，目前尚无用于临床早期发现耐药基因的有效检测手段。

(四) 难治性癫痫的自身免疫机制

最早被认识的与自身免疫机制相关的癫痫是 Rasmussen 综合征。近年来自身免疫性机制与难治性癫痫的关系已越来越引起关注。相关的自身抗体包括抗神经元表面抗原的抗体(抗 Hu、抗 Ta、抗 Ma、抗 RI 抗体等)、抗神经受体抗体[抗 NMDA 受体、抗 AMPA 受体、抗 GAD 受体、抗 GABAB 受体、电压门控钾通道抗体(voltage gated potassium channel antibody, VGKC)、抗谷氨酸受体 2B (anti-glutamate receptor epsilon2, NR2B)]等的自身抗体，以及富亮氨酸胶质灭活 1(leucine rich glioma inactivated 1, LGI1)和接触-联合蛋白 2 (contactin associated protein 2, CASPR2)等其他抗体。患者主要表现为精神行为障碍、认知障碍及癫痫发作等边缘叶脑炎症状。病因包括副肿瘤性和非副肿瘤性，其中儿童比成人患者更少发现肿瘤。AED 治疗通常无效，寻找和切除原发肿瘤及免疫治疗有效。最近报道有一类发热感染相关的癫痫综合征性(febrile infection related epilepsy syndrome, FIRES)，73% 在儿童期起病，表现为急性发热并在短期内出现难以控制的癫痫持续状态，常为多灶起源，各种静脉用抗惊厥剂治疗无效，急性期几乎都需要人工辅助通气，死亡率 11.7%，存活者从急性期的持续状态直接演变为慢性难治性癫痫，并遗留不同程度的神经后遗症，病因不明，少数报道查出某些自身抗体或使用激素、IVIG 等免疫治疗有效。国内目前仅能开展 NMDA 等少数自身抗体检测，因此对很多类似患者的确诊有一定困难。

(五) 医源性“难治性癫痫”

对于药物难以消除的发作，应警惕某些医源性因素，进行诊断方面的再评估。这类情况包括将非癫痫性事件误诊为癫痫发作，或由于对癫痫发作类型和综合征类型诊断的不准确而导致 AED 的选择不当，从而使发作难以控制甚至加重，如将某些青少年肌阵挛癫痫的不对称肌阵挛误认为是部分性发作而使用卡马西平或奥卡西平，或 Dravet

综合征使用拉莫三嗪，都有可能使发作加重。笔者曾接诊过儿童良性部分性癫痫被误认为是颞叶癫痫而进行手术治疗，以及将 Dravet 综合征患儿进行局部皮层切除及胼胝体离断手术的案例，不仅无助于癫痫的控制，反而给患儿带来不应有的损伤。这类情况应引起临床医生的高度重视。

二、认识小儿难治性癫痫的特点

由于各地区对癫痫诊疗水平的不同，儿童癫痫患者常就诊于神经内科或神经外科，因此从事癫痫诊治的各科医生都应认识小儿癫痫的特点。从新生儿、婴幼儿、学龄前到学龄期，不同年龄段的小儿癫痫常具有与年龄发育相关的不同的电生理-临床特征，主要表现为：①癫痫常以综合征或癫痫性脑病的形式出现，多种发作形式可同时或先后出现在同一患儿的病程中，包括不同形式的全面性发作和部分性发作，这常给 AEDs 的选择带来某些困难。②癫痫发作的临床表现不仅与发作的起源部位有关，也与脑发育水平密切相关。如在婴儿期，不同的病因和不同的病变部位都可有相似的婴儿痉挛和 EEG 高度失律表现；又如同样是颞叶病变引起的癫痫，婴儿期发作多数没有成人颞叶发作的典型表现。③在新生儿期和婴儿期，由于皮层具有广泛的高兴奋性和不稳定性，常表现为多灶性或广泛性 EEG 异常及多种形式的发作，但多数没有明确的定位价值。随着年龄的增长，发作症状、起源部位等都有可能改变，如婴儿痉挛患儿到幼儿期或学龄前期，有些演变为 Lennox-Gastaut 综合征，也有些演变为部分性发作。④由于处于各项脑功能的快速发育期，这一时期出现的难以控制的癫痫发作和(或)大量的 EEG 癫痫样放电常导致癫痫性脑病，对患儿的远期神经精神发育带来不同程度的损伤。由于小儿难治性癫痫具有病程多变性和预后不确定性的特点，在诊断和治疗方面面临着更大的挑战。

三、小儿难治性癫痫的治疗进展

(一) 药物治疗

近年来临床不断探索各种方法治疗小儿药物难治性癫痫。首先是 AED 的筛选和疗效评估。AED 的选择不仅要考虑发作类型，更应考虑病因、综合征的诊断和可能的发病机制。美国在 2010 年发表的对婴儿痉挛诊断和治疗的共识报告提出，早期诊断和有效的治疗可对患儿的预后产生积极影响，特别是对隐源性病因者。由结节性硬化引起的婴儿痉挛治疗首选氨己烯酸，可使 95% 的患者发作消失。尽管少数患儿有视野缺损的不良反应，但多数不会引起视觉功能异常，权衡利弊，仍然值得使用；其他病因的婴儿痉挛则首选 ACTH；伴有皮层发育异常并对治疗无反应时应进行术前评估。同样的发作类型出现在不同的综合征，对 AED 的反应可能不同，如拉莫三嗪常加重 Dravet 综合征的肌阵挛发作，但对 Doose 综合征的肌阵挛或失张力发作则有较好的效果。又如卡马西平或奥卡西平是治疗儿童部分性发作的首选药物，但对儿童不典型良性部分性癫痫则有可能诱发负性肌阵挛及睡眠期癫痫性电持续状态(ESES)。此外，新型 AED 的临床应用也给某些难治性癫痫带来希望，如卢非酰胺(rufinamide)治疗儿童期起病的癫痫性脑病可使近 40% 的患者发作减少≥50%，对跌倒发作最有效。普瑞巴林(pregabalin)是作用于钙通道的新型 AED，用于儿童难治性癫痫的添加治疗，可使 37% 的患儿发作减少>50%，但在肌阵挛癫痫应慎用。总之，不论进行何种新的治疗尝试，AED 仍然是难治

性癫痫的基本治疗手段。在类固醇激素的应用方面, ACTH 治疗婴儿痉挛可使 60%~70% 的患儿达到近期发作缓解,但在剂量和疗程方面国内外尚无一致的方案。荟萃研究显示,小剂量[1 IU/(kg·d)]与大剂量[20 IU/(kg·d)]ACTH 治疗相比,疗效相当但不良反应更少,值得推广。同时国内学者在甲基泼尼松龙冲击治疗 Lennox-Gastaut 综合征、Dravet 综合征、肌阵挛-失张力癫痫(Doos 综合征)、癫痫伴慢波睡眠期持续棘慢波(CSWS)等儿童癫痫性脑病方面也积累了很好的经验。

(二) 外科治疗

在药物难治性癫痫患儿中,部分有望通过外科手术切除致病性病灶和(或)致病区而获得良好效果。目前对小儿癫痫外科的手术适应证没有统一的标准,但应遵循某些基本原则。遗传性(特发性)癫痫即使表现为部分性发作且 AED 难以控制,但如果没有恒定的致病灶(如 Dravet 综合征),也不具有手术切除的指证。弥漫性脑损伤,如缺氧缺血性脑病或病毒性脑炎遗留的难治性癫痫,通常表现为广泛性或多灶性癫痫发作,手术治疗的效果常不理想。2008 年 ILAE 儿童癫痫外科工作组汇集美国、欧洲和澳大利亚 543 例儿童癫痫外科的调查显示,接受手术治疗的最常见病因是皮层发育不良(42%)和肿瘤(19%),也包括其他结构性脑损伤。手术方式包括局部或脑叶切除(41%),半球切除(16%),多脑叶切除(13%)及软脑膜下横切(0.6%)等。27% 需要使用颅内电极。VNS 更多用于没有或仅有轻微 MRI 发现的患儿。由此可见神经影像学发现致病性病灶是儿童癫痫外科手术最重要的指证之一。手术年龄也是一个需要慎重把握的因素,对于 3 岁以内的低龄患儿,早期手术存在多种风险,除了手术本身所带来的风险增加外,发育不成熟的脑常具有广泛的皮层兴奋性增高,癫痫网络结构具有不确定性,癫痫样放电的部位和临床发作类型在病程中可能发生变化,都会影响手术的中、远期效果。因此对于 MRI 上所谓“无病灶”的低龄儿癫痫性脑病,外科手术应当非常慎重,除非有发作症状和起源部位恒定的部分性发作,且系列 EEG 记录有部位恒定的发作间期局灶性放电,一般不建议手术治疗。另一方面,由于不成熟脑具有更强的可塑性,对于“有病灶”的小儿难治性癫痫,早期手术能在控制癫痫发作和改善发育方面给患儿带来益处。已有报道对皮层发育不良的大田原综合征或婴儿痉挛早期予以手术切除治疗获得较好效果,手术最小年龄为 1.5 个月,但有些伴有出血、缺血性脑梗死等并发症。术前评估是一个多学科参与的复杂的系统工程。儿童癫痫的术前评估更有其特殊性,如由于髓鞘发育不完善,2 岁之前的 MRI 有时不能充分显示脑内异常结构;有些小儿的发作症状学不典型,难以为定位诊断提供依据;脑功能评估定位技术如 fMRI、皮层电刺激、神经心理学检查等在小儿患者中常很难实施。这些都是对小儿癫痫术前评估的挑战。当需要进行颅内创性定位诊断时,各种无创性检查具有重要的导向性作用。因为虽然皮层和深部电极记录的颅内 EEG 有助于更好的认识癫痫网络和精确定位,但电极覆盖的范围有限,如果前期的无创性评估在定侧定位方面出现偏差,可导致颅内电极放置在错误的部位甚至错误的半球,从而得出错误的解释,造成手术失败。特别应注意的是,很多小儿难治性癫痫性脑病如婴儿痉挛、Lennox-Gastaut 综合征(LGS)、Dravet 综合征等,临床常有全面性、部分性(或多灶性)等多种发作形式,EEG 常表现为广泛性、局灶性及多灶性放电,且在不同次记录中放电部位常常多变。这类情况通常难以确定致病区,因而手术效果常不理想。对这类癫痫,即使在某一局部埋藏颅内电极,其所见也只是“管中窥豹”,并

不能提供发作起源的真实证据。迷走神经刺激和其他神经调控治疗适用于药物治疗失败且没有手术切除指征的难治性癫痫。最近美国 2 个癫痫中心对 189 例接受 VNS 治疗的难治性癫痫进行了平均 41 个月的随访,结果显示 6% 达到无发作,13% 几乎无发作,49% 获得有意义的改善,32% 无改善。智力正常者预后更好。由于该项治疗费用昂贵,且多数难以获得完全无发作,因此需要进一步深入研究不同发作类型或综合征对 VNS 的反应,并使家长对治疗目标有客观的预期。

(三) 生酮饮食

对于不能进行手术切除的小儿癫痫性脑病,可以考虑生酮饮食(ketogenic diet, KD)。KD 治疗癫痫已有 80 年以上的历史,尽管迄今机制仍不清楚,但最近 10 年再度引起兴趣。临床实践证明, KD 可用于不同病因的多种癫痫综合征,包括 LGS、West 综合征、LKS、Doose 综合征、Dravet 综合征等。但对复杂部分性发作的效果不好。美国 Johns Hopkins 医院的一项对照研究显示, KD 与 ACTH 治疗新起病的婴儿痉挛, 1 个月内无发作率分别为 62% 和 90%, EEG 正常率分别为 9% 和 53%,但 KD 治疗后发作消失者在 2~5 个月内 EEG 均恢复正常,副作用和复发率较 ACTH 低。KD 治疗如果有效,应维持 2 年以上。但最近韩国一项研究显示,短期(8 个月)和长期(2 年)的 KD 治疗在疗效、复发率和生长发育障碍等副作用方面的发生率相似。目前国内已有多家医院开展了对儿童难治性癫痫的 KD 治疗,但在饮食结构配方、疗效、疗程、耐受性和不良反应方面还有待进一步探讨。

今后我们应深化癫痫致病基因以及癫痫耐药机制的研究,以期临床能早期预测药物难治性癫痫,合理应用 AED,使患儿不必经历长达数年的无效的药物调整期,并及时给予必要的激素、外科干预或生酮饮食等非常规治疗手段,这对处于发育期的癫痫儿童尤为重要。另一方面,癫痫的上述非常规治疗在适应证、方法学及疗效评估方面应进一步规范,例如激素治疗的适应证、剂量和疗程;小儿癫痫外科的适应证、手术时机、术式、疗效和风险评估等。在这些方面需要开展多中心协助和交流。所有开展癫痫外科的单位需要建立完整的术前评估团队,其中小儿神经专科医师的参与对小儿难治性癫痫的诊断、治疗和评估是必不可少的。

(于春梅)

第二节 儿童癫痫的辅助检查方法

癫痫患病后对儿童的生长发育具有较大影响,而受到高度重视。而近年来儿童癫痫的辅助检查方法不断发展,为儿童癫痫的诊断开辟了新的前景。

一、脑电图(EEG)在儿童癫痫诊断中的研究进展

儿童癫痫的病因主要有围生期损伤、颅内感染、脑部创伤、热性惊厥及其引起的惊厥持续状态等,这些发生在出生时或出生后的因素所引起的,无论是临床或是亚临床的惊厥发作,都会使中枢神经系统发生一系列的慢性炎症,从而导致癫痫发作。而这些炎

症的发生可导致相应部位的大脑神经元的离子通道、神经递质及受体功能异常,从而发生异常同步放电。EEG 则是一种能够用电极描记下这种异常电活动的检查设备,是癫痫患者的诊断、管理以及识别亚临床发作和非惊厥持续状态的重要检查方法。目前,脑电图主要包括视频脑电图(VEEG)、动态脑电图(AEEG)、普通清醒 EEG、睡眠 EEG、特殊诱发 EEG 等不同类型。

(一)常规 EEG

由于痫性放电是阵发性的,常规 EEG 在 20~40 min 的记录时间里很难捕捉到癫痫波,故其阴性率较高,而阳性率则大约为 40%~60%。

(二)VEEG 监测

VEEG 又称录像 EEG 监测,是在普通 EEG 基础上增加了同步摄像功能,监测时间可为数小时至数天甚至更长时间。其优势在于实现了患者 EEG 改变与临床表现之间的统一,同时在仪器的监控下大大减少了惊厥发作时患儿受伤的风险,VEEG 对鉴别癫痫发作性质及类型有着非常重要的价值,也是癫痫和癫痫综合征分类的重要依据。王明智等、Onay 等研究发现,长程视频脑电图(long-term VEEG)通过延长记录时间,可大大增加记录到发作的机会,同时观察患者发作时的行为表现和脑电变化,故成为目前诊断癫痫、明确分类、鉴别非癫痫发作及识别伪差最有效的方法,同时对癫痫术前评估、调整抗癫痫药物治疗方案等都有重要价值。Sohal 等通过对 44 名儿童长达 2 年的 long-term VEEG 监测发现,阵发性的非痫性发作易导致误诊,尤其是合并儿童发育迟缓以及有一过性异常 EEG 的儿童中,使用 long-term VEEG 监测在绝大部分情况下可准确诊断。

(三)AEEG 监测

AEEG 又称为脑电 Holter,是患者在正常生活状态下同时记录其全部脑电活动,且可重复回放。AEEG 主要适用于发作频率较低、癫痫发作控制后准备抗癫痫药物减量或停药,以及停药后复查 EEG。Hussain 等研究者对 100 例年龄在 16 d 至 16 岁的癫痫患儿进行 AEEG 检查发现,EEG 异常率为 71%,有 26%的患儿因在 EEG 中见到一个异常发作而确诊癫痫,而其中有 11 例患儿在此前行普通清醒联合睡眠 EEG 时结果为阴性,表明 AEEG 对小儿癫痫的诊断、分类及指导治疗价值具有较大的临床价值。Seneviratne 等研究也证明,AEEG 已成为诊断癫痫以及鉴别某些非痫性疾病的重要工具,同时其在记录自然睡眠、昼夜节律变化以及日常生活中的异常发作等方面,也明显优于常规 EEG。总之,AEEG 可以诊断癫痫、鉴别非痫性发作、确定癫痫分型。同时,AEEG 可以帮助识别患者反复发作的风险,对于发作频率非常低的患者可增加检出率,同时也可指导临床用药,另外,AEEG 还可以对失神发作患者进行发作频率的记录。国外的许多报道显示,患儿只需在门诊或者家里进行 AEEG 检查,但是目前国内的 AEEG 检查绝大多数需要住院进行,随着技术进步和对便携式录音设备的熟悉将使 AEEG 更为普及。

(四)EEG 诱发实验

癫痫 EEG 检查阴性率高的原因较为复杂,包括致痫灶隐匿、部位深,皮质抑制放电,某些特殊皮质性癫痫的 EEG 呈持续低幅快波以及抗癫痫药物的影响等。针对以上原因,许多专家研究发现,采用一些诱发实验可提高 EEG 阳性率。EEG 诱发试验是指在常规 EEG 未见异常时,可给受检查者特定刺激,以诱使脑部隐匿的异常电活动显现或使原有的异常电活动增强,从而提高 EEG 检查的阳性率。常用的诱发试验有过度换气、

闪光刺激、睁闭眼诱发试验、自然睡眠、剥夺睡眠(患者 24 h 内不睡觉,然后描记 EEG,是儿童癫痫患者常用的诱发实验之一)以及药物诱发等。EEG 可确定癫痫以及除外非痫性发作,同时确定癫痫发作类型以及判别癫痫综合征,还有助于癫痫诱发因素的评估;另外 EEG 还可评估癫痫发作后复发的风险及可能性、评估抗癫痫药物的疗效、为癫痫手术治疗提供定位定性依据等。所以,EEG 在癫痫的诊断和治疗中有着不可取代的作用。

二、脑磁图(MEG)

在儿童癫痫诊断中的价值研究人的颅脑周围存在着极其微弱的磁场,称为脑磁场,可使用特殊的设备对其进行检测和记录。MEG 就是通过由磁场屏蔽室(MsR)、杜瓦装置、信号分析处理系统组成一种特殊脑功能图像检测技术设备,来记录大脑皮层神经元电活动所产生的磁场,并形成图形,即 MEG。该技术能对患者实施完全无接触、无侵袭、无损伤的大脑功能的研究,从而使患者能长时间耐受,所以特别适合于儿童等不合作的患者。目前,MEG 已广泛用于如思维、情感等高级脑功能的研究,特别是神经外科手术前脑功能定位、癫痫灶手术定位等,因此其在癫痫的诊断、治疗以及研究上有着非常重要的临床意义。MEG 与 EEG 相比各有优劣,MEG 空间分辨率高,与磁共振成像(MRI)结合后定位更精确;而 EEG 定位能力则较差。MEG 探头安装简便,相较于 EEG 需逐个手工安放更为便捷。但是 MEG 信号会随信号源距离增加而衰减,难以探测大脑深部信号,而 EEG 则可以。而 MEG 设备昂贵,目前尚难以像 EEG 那样普及。

三、影像学在儿童癫痫诊断中的研究进展

(一)CT 检查对癫痫诊断价值

CT 是一种简便快速、安全、无痛苦的常用辅助检查方法,其是利用 X 射线断层扫描技术,将扫描到的信号传入计算机,再由计算机转化为图像来反映大脑各部位的情况。据有关文献报道,癫痫患者行头颅 CT 时可有脑软化、脑萎缩、胼胝体畸形、交通性脑积水、脑肿瘤、脑血管畸形、脑梗死、颞叶内侧疝、钙化灶及其他未明原因的高或低密度改变等,而前 5 种情况在儿童癫痫中较为多见。而 CT 在癫痫的病因学研究中同样具有局限性,如在颅后窝等某些部位处病变不易发现,而某些颅内炎症、脱髓鞘及肿瘤病变等在 CT 图像上均显示为低密度,因此 CT 可发现大部分结构性病变而对结构病变以外的病因则难以证实。另外,由于 CT 图像是分层显示,故受每层厚度的限制,难以发现微小病灶。而癫痫是一种发作性疾病,多表现为大脑功能异常,少有明确的大脑结构改变,而表现出 CT 检查结果正常,所以 CT 结果正常不能排除癫痫的诊断。

(二)MRI 检查对癫痫诊断价值

MRI 是经过体外高频磁场和物体的相互作用来完成成像过程的一种辅助检查方法。与 CT 相比,其不含放射线,对人体无害。MRI 可同时拍摄 3 个方面的图形,完成脑部原子核分布的三维成像。MRI 对非骨像结构的显示较 CT 清晰,如颅内肿瘤、颅内炎症性病变等。MRI 对微小病变的显示较 CT 有明显的优势,尤其是在颅底和脑干等部位。另外,MRI 对等密度病灶具有独特优势,如某些脱髓鞘性病变。当然,MRI 检查同样具有局限性,其对骨像结构以及钙化灶的显示较 CT 差,另外 MRI 检查时间长,对于婴幼儿来说难以长期保持相同姿势,且费用较 CT 昂贵。与 CT 相同,MRI 对明确癫痫病

因有所帮助；但 MRI 检查结果阴性也不能否定癫痫的诊断。近年来，随着硬件设备和软件技术的发展，MRI 技术也有了质的飞跃，逐渐延伸出了磁共振扩散成像技术、MR 波谱分析(MRS)、功能磁共振成像(fMRI)等新技术，其出现克服了常规 MRI 技术在癫痫诊断中的局限性，从生化代谢、分子水平等多方面反映癫痫的病理、生理改变，而且可以和 EEG 等其他癫痫检查技术结合，从而更加深入地对癫痫发病机制进行研究，提高了对癫痫病灶的定侧、定位诊断，为癫痫手术治疗奠定基础，为抗癫痫药物治疗提供依据，从而改善患者的预后。

1. 磁共振扩散成像技术 扩散成像技术包括扩散加权成像(DWI)和扩散张量成像(DTI)。该技术可应用于临床识别组织特征、损伤定位以及白质束的映射；DT 成像指标对中枢神经系统疾病的显微结的变化非常敏感；术前束映射与定向编码彩色地图或示踪技术结合，可以为神经外科手术提供重要信息，还被证明能改善临床治疗结果。由此可以看出，磁共振扩散成像技术对癫痫灶的定位作用优势明显。然而，这都还需要进一步的研究来提高对不同类型癫痫诊断的特异性，以促进更广泛的临床应用。该技术还可较明确地显示海马影像，Lee 等国内外学者对大量颞叶癫痫患者的研究表明，该检查方法对致痫灶具有高度准确的定侧、定位诊断价值，而且对隐源性癫痫致痫灶也有一定的敏感性。

2. MRS 分析 MRS 分析为评估癫痫患者大脑代谢的变化提供了依据，因此，其可以为结构成像提供信息补充，使人们更充分地研究癫痫所引起的结构和代谢改变。MRS 通过对早期病变部位的代谢变化来定位致痫灶、识别双侧大脑异常改变，如双侧颞叶癫痫等。而对于早期微小病变，结构 MRI 通常显示为正常结构，但 MRS 也可通过对其代谢的评估发现异常，从而提高诊断的准确性，所以，MRS 对于癫痫术前定位和术后评估都有很大的价值。而 MRS 从分子代谢的功能层面上进行显示，也对进一步研究癫痫的生理、病理机制奠定了基础。MRS 对致痫灶定位准确，且能反映癫痫发作的严重程度，是进行癫痫术前评价的重要方法。Errante 等的研究还发现，MRS 对抗癫痫药物临床效果的评估也有一定价值。

3. fMRI fMRI 是近年来发展起来的一项安全、重复率和分辨率高的神经影像学成像技术，是由脑血流测定、脑代谢测定及神经纤维示踪 3 类技术结合而成。fMRI 在全球范围内广泛用于癫痫的研究以及临床应用，而最重要的则是其对语言功能的定侧和定位，尤其对将要接受癫痫手术的患儿尤为重要。Rodin 等通过对 fMRI 与皮质电刺激(ESM)和颈动脉内异戊巴比妥试验(IAT)的对比研究发现，fMRI 有良好的语言映射功能，且可能逐步替代 ESM 和 IAT。近年来，EEG-fMRI 同步成像技术的发展开辟了癫痫灶定位和癫痫网络连接的新领域。Widjaja 等通过使用 fMRI 研究发现，药物难治性癫痫患儿的默认模式网络(DMN)连接明显减少。而不同发作类型对 DMN 是否有不同影响、受损的网络连接是否对认知功能有影响，则有待 EEG-fMRI 对癫痫的进一步研究。同时，EEG-fMRI 也对深部致痫灶敏感、可对单个或多发致痫灶进行定位等的优势。而对于 fMRI 在记忆功能的定侧、定位评价上还存在着争议。

(三)正电子发射断层扫描技术

(PET)和单光子发射计算机断层扫描技术(SPECT)检查对癫痫的诊断价值 PET 和 SPECT 也是近年来发展得较为成熟的医学影像技术，既可显示脑结构，更能够反映脑的

生理、生化等代谢的改变。根据癫痫患者检查时的状态,可分为发作期和发作间期,发作期表现为局部脑葡萄糖利用率增加的高代谢灶,而发作间期则表现为低代谢灶。有研究发现,发作间期 18F-FDG-PET 显像对癫痫灶的检出率可高达 80%~90%,发作期更可达到 95%以上,将二者结合起来分析可明显提高对癫痫灶定位的敏感性和准确度,所以是对致病灶定位、癫痫分类以及治疗效果判断的非常好的方法。特别是对术前定位和难以确定致病灶的患者有重要意义。有研究发现,对于颞叶癫痫儿童,FDG-PET 具有较高的敏感性,其对病变部位的识别率高达 85%,其中还包括部分 MRI 正常儿童。在 Vivash 等研究中还发现,对于药物难治性 TLE 的术前评估,18F-FMZ-PET 对致病灶具有很好的定位作用,同时还能与 18F-FDG PET 信息互补,限定更准确的手术范围。另外, PET/CT 可提高病灶定位准确性以及定性诊断能力,也有利于缩短检查时间。有研究还发现, PET/CT 在发现难治性癫痫病灶的敏感性高于 EEG 和 MRI,而在病灶定性上也优于 MRI 与 EEG。

四、遗传性代谢病 (IMD)筛查在儿童癫痫诊断中的研究进展

IMD 是由于基因突变导致机体正常代谢所需的某些酶、载体蛋白、受体等生化物质的结构和功能发生改变,而出现相应的各种病理症状的一类疾病。IMD 种类繁多,包括染色体病、大分子病、小分子病等,且常为常染色体隐性遗传,可引起进行性、不可逆的神经系统损害,造成严重智力运动障碍、引发癫痫,且癫痫难以控制。该类疾病在新生儿早期血液中已出现生化代谢改变,但因缺乏临床表现而难以发现,需经遗传学和生化检查确诊,筛查出异常并及时诊断治疗,可降低伤残率和病死率。IMD 筛查(检测)是指利用静脉血或干血片标本,采用特定设备、医学试剂或特定的生化医学检测方法检测患者体内的遗传代谢物质,目前较多的是检测大分子和小分子类 IMD。其中大分子病包括:法布里病、戈谢病、庞贝氏病、MPSI 等,此类疾病发病率较高,需要进行酶学活性检测,难度大、设备要求高、费用昂贵,目前只能在国内外大型医院和医学研究机构中进行。小分子病包括:有机酸、氨基酸、脂肪酸代谢病,多采用液相串联质谱检测,难度及检测费用相对低,许多医疗机构均可开展此项目的检查。

儿童癫痫是一种涉及儿童中枢神经系统的疾病,其发病的机制以及原因复杂,虽然通过临床经验的积累和技术的进步,对其有一定的了解,但目前仍有许多即使依靠现在先进的医学技术也无法进行完善解释的方面。伴随着医学检查和检测手段的日益进步,作为癫痫辅助检查手段之一的影像学,已经由传统的解剖学成像逐渐发展为今天的功能、分子、代谢成像等,例如 MRI 以及 CT 所表现出来的良好的空间分辨率,为更加细微分解结构的展现提供了技术平台。同时, EEG 作为临床治疗诊断癫痫的另一种辅助检查手段,无论是针对癫痫诊断还是药物或手术治疗的探析,都具有重要的现实意义。而近年来发展的 MEG、EEG-fMRI 等则为癫痫的定位诊断提供了极其重要的依据,也成为癫痫研究的重要方法,对将来的研究有着深远意义,而 IMD 筛查对一些早期、顽固性癫痫发作患儿的病因诊断及及时地进行干预治疗提供了有利的帮助。针对目前的研究情况发现,涉及儿童癫痫辅助检查方法的研究还有待进一步研究与完善,相关的工作还有待进行深入的探讨。

(于春梅)

第三节 小儿癫痫的中医药治疗进展

癫痫是一种以脑神经元过度异常放电而导致的反复发作、突发、短暂的中枢神经系统功能异常为特征的慢性脑部疾病，是小儿神经系统常见疾病。目前，治疗癫痫以抗癫痫的西药控制发作为主，但是大多数抗癫痫西药都有不同程度的副作用。中医药在治疗小儿癫痫、控制发作的方面显示了独特的优势。

一、病因病机

《寿世保元·痫证》：盖恐则气下，惊则气乱，恐气归肾，惊气归心，并于心肾，则肝脾独虚，肝虚则生风，脾虚则生痰，蓄极而通，其发也暴，故令风痰上涌而痫作矣。隋·巢元方在《诸病源候论·小儿杂病诸候·痰候》中曰：“痰者，水饮停积胸膈之间，而结聚也。小儿饮乳，因冷热不调，停积胸膈之间，结聚成痰。痰多则令儿饮乳不下，吐涎沫，变结而微，壮热也，痰实壮热不止，则发惊痫。”徐浚之《东医宝鉴·四证人候篇》中，四证者，惊、风、痰、热也。此虽说四证，实则是四因。隋《诸病源候论》，唐《千金方》均列为风痫、惊痫、食痫、徐氏的四证皆可归于风、惊、食三因中。余思邈等认为其病常始于幼儿，恐则精却肾亏，与先天禀赋不足密切相关，《素问·奇病论》曰：“此得之母腹之时，其母有所大惊，故令子发为癫疾也。”然小儿肝有余，脾常不足，水聚为痰，上逆窍道，致气机升降失调，阴阳之气不相顺接，痰蒙清阳，肾阴亏耗，肝阳亢盛，化热生风，风火挟痰，上蒙清窍，神机失控，发为痫病。外感瘟疫邪毒，化热化火，火盛生风，痰火互结，扰神阻络，亦可发为痫病。李彦杰认为癫痫源于痰、火、积、瘀、虫、惊，而尤以痰邪作祟最为重要。五志过极化火，炼液成痰；或饮食不节，损伤脾胃，失于健运，聚湿生痰，积痰内伏；或随气逆；或随火炎；或随风动，迷塞心窍、扰乱神明而致病。

二、中药治疗

史正刚教授祛痰贯穿本病始终，休止期按脾虚痰盛、心虚胆怯、肝火痰热、肝肾阴虚诸证辨证。临床用药，治痰时刻不忘健脾，常用方（郁金、牛膝、石菖蒲、磁石、远志、鸡血藤、天竺黄、石决明、僵蚕、全蝎、钩藤）。马丙祥教授善用虫药，此类药物都有祛风定惊、活血通络、化痰散结等功效。重用重镇，癫痫抽搐突发突止，来去如风，风善行而数变，风当属内风，属肝风范畴，“诸暴强直，皆属于风”，故治疗时重用重镇以平肝熄风，健脾不忘化痰，痰是造成痫证的中心环节，而脾虚不能运化津液，又是痰产生的主要根源。酌用疏肝，专以重镇，压制肝风，则逆肝之性，肝脏受制，反而令病情加重，故马丙祥教授镇肝熄风汤中用川楝子、麦芽、茵陈等。刘云山教授认为痰浊内聚为主因，健脾化痰是大法，主要病机责之于痰作祟，在治疗上息风、豁痰、镇惊、化瘀常综合运用，小儿脏腑娇嫩，形气未充，脾常不足，不能运其津液，是痰产生的主要根源，不能只顾清热镇惊，镇肝熄风，取效暂时。

应治标不忘本，健脾扶正，杜绝生痰之源。创制“比金丹”（西洋参，土炒白术，茯神，橘红，姜半夏，天麻，炒枣仁，远志去心，炒白芍，炒山药，全当归，川芎，琥

珀,天竺黄,姜制南星,醋柴胡,菖蒲,钩藤,炙甘草)。辛莉等将 401 例小儿癫痫(风痰闭阻证)患者,随机分治疗组 301 例,应用小儿抗痫胶囊(胆南星、天麻、太子参、茯苓、水半夏、菖蒲、川芎等治疗,对照组 100 例,应用鲁米那。结果显示治疗组总有效率 73.80%,显著高于对照组的 61.20% ($P<0.05$),并且治疗组副反应轻微(2.33%),明显优于对照组(37.06%)。马喜凤等将 59 例癫痫患儿随机分为治疗组 35 例和对照组 24 例,治疗组口服平痫汤(丹参,郁金,石菖蒲,远志,胆南星,地龙,赤芍,僵蚕,钩藤,天麻,菊花,竹茹,天竺黄,赭石,龙骨,牡蛎)等。对照组给予鲁米那片治疗,结果治疗组总体疗效总有效率为 91.44%,发作频率疗效总有效率为 85.72%,发作持续时间疗效总有效率为 91.41%;对照组分别为 62.50%、54.20%、87.59%,治疗组各疗效均优于对照组。戎萍等以强直-阵挛性发作患儿为研究对象,随机分为 3 组,分别予茸菖胶囊、抗痫胶囊、卡马西平治疗 1 年,在改善疾病疗效方面,三者效果相当($P>0.05$);在改善中医证候方面,茸菖胶囊与抗痫胶囊疗效相当,均优于卡马西平($P<0.05$);在改善认知功能方面,茸菖胶囊比抗痫胶囊及卡马西平具有突出的优势($P<0.05$)。梁英等将小儿癫痫患者随机分成治疗组和对照组。治疗组 175 例,予自拟三虫赭石散(全蝎 75 g,蜈蚣 83 g,白僵蚕 150g,代赭石 350 g,神曲 350 g)口服;对照组 170 例,予西药常规治疗。发作控制后,维持服药 2 年后观察疗效。结果:治疗组近期治愈 115 例,好转 42 例,未愈 18 例,总有效率 89.71%。对照组近期治愈 79 例,好转 29 例,未愈 62 例,总有效率 63.53%。吕玉霞等将 100 例小儿癫痫患儿随机分成治疗组 60 例,口服中药治痫胶囊治痫 I 号(柴胡、白芍、半夏、钩藤、僵蚕、全蝎、石菖蒲、蜈蚣、胆南星、天麻、生龙蛎),发作期应用治痫 II 号(茯苓、白术、党参、枸杞子、丹参、钩藤、菟丝子、石菖蒲、天麻);对照组 40 例,口服西药苯巴比妥,并进行疗效观察和安全性检测。结果治疗组疾病总有效率为 91.67%;对照组为 90.00%。

痫证是儿科多发病,具有病程长、易反复,根治难等特点。通过西药治疗副作用大,对患儿身心健康的不良影响较大。通过以上文献资料可见,中医治疗该病的疗效显著,并且毒副作用少,值得推广应用。但是多数报道仅仅停留于临床报道,深入的机理研究甚少,且缺乏标准化、客观化的评定指标,今后尚有待进一步完善科研方法,加强临床研究的准确性。还应加强科学试验研究,深入探讨抗癫痫中药与神经系统调节的关系,将有助于揭示癫痫的发病机理及中药的抗癫痫机制,借助现代医学新技术,新知识,新方法,发现针对性强的中医药治疗方法,以更好的指导临床用药。

(于春梅)

第四节 生酮饮食治疗儿童难治性癫痫

儿童难治性癫痫是指经 2 种以上抗癫痫药物的正规治疗,仍未能完全控制发作的癫痫,也称为药物难治性癫痫。约 20%~30% 的癫痫患儿最终会发展为难治性癫痫。目前难治性癫痫的治疗方法有新型抗癫痫药物治疗、手术治疗、迷走神经刺激术、脑深部电

刺激术、经颅磁刺激术、冷却疗法、干细胞治疗、放射治疗、抗氧化剂治疗、生酮饮食疗法。其中生酮饮食(ketogenic diet, KD)疗法治疗儿童难治性癫痫在国内外已经取得了一定的疗效。KD 是一种高脂肪、低碳水化合物、适量蛋白质的饮食。通过让癫痫患者进食脂肪/(蛋白质+碳水化合物)重量比为 4:1 的饮食来控制癫痫发作(饮食中脂肪的热量比约为 90%, 蛋白质和碳水化合物的热量比约为 10%)。同时需要添加无糖的多种维生素、钙离子、叶酸等机体生长发育和生理活动的必需物质。KD 模拟人体饥饿状态, 其脂肪代谢中产生的酮体作为另一种身体能量的供给源, 可以产生抗癫痫作用。KD 疗法最早由 Wilder 于 1921 年报告, 证实其治疗难治性癫痫有确切的疗效。但由于新型抗癫痫药物(the newer antiepileptic drug, AEDs)不断问世, 抗癫痫治疗更加简单方便, KD 疗法的使用逐渐减少。近年来大量研究发现, 尽管有 AEDs, 以及外科手术、迷走神经刺激术等疗法的出现, 仍有 20%~30% 癫痫患儿发作无法控制。因此, KD 作为一种治疗儿童难治性癫痫的方法又重新得到重视。目前, 全球有 70 多个国家开展 KD 疗法, 美国的多数癫痫中心将其作为难治性癫痫的常规治疗之一。我国也已逐渐开展以 KD 疗法治疗难治性癫痫。

一、KD 治疗癫痫的机制

KD 疗法已有 90 多年的历史, 然而尽管有较多关于其作用机制的基础研究, 但其确切的作用机制尚不清楚。早期研究表明, KD 治疗过程中产生的大量酮体(丙酮、乙酰乙酸和 β -羟丁酸), 可影响钠离子和钾离子通道, 引起神经元的去极化和降低神经元的兴奋性, 从而起到抗癫痫的作用; KD 可使体内多不饱和脂肪酸合成增加, 而后者可抑制神经元的电压门控钠离子通道, 从而发挥其抗癫痫的作用。近年有研究发现, 在红藻酸诱发癫痫持续状态的大鼠模型中, KD 可抑制海马区雷帕霉素作用位点(mammalian target of rapamycin, m TOR)的激活, 从而起到抗癫痫的作用。哺乳动物 m TOR 是一种蛋白激酶, 其主要作用是整合能量、营养和生长因子等信号来调节大量的细胞功能, m TOR 信号通路可能在致病和肿瘤形成上起重要调节作用。另一项研究指出, KD 可通过激活阿糖腺苷 A1 受体, 从而使后者调节腺苷激酶, 发挥抗癫痫的作用。因此, KD 抗癫痫的作用也许是多种机制共同作用的结果。

二、KD 治疗的适应证及禁忌证

(一)KD 治疗的适应证

有学者认为, 对于 2 种 AEDs 治疗失败后的难治性癫痫应尽早考虑 KD 治疗。对于 2 种特征性的脑代谢疾病例如葡萄糖载体蛋白 1(glucose carrier protein 1, GLUT-1)缺陷症和丙酮酸脱氢酶缺陷症(pyruvate dehydrogenase defects, PDHD), KD 是首选的治疗方法。对于某些癫痫性脑病或特殊病因例如 Dravet 综合征、婴儿痉挛症、肌阵挛-失张力性癫痫和结节性硬化症, 应早期使用 KD 治疗。对于其他如 Landau-kleffner 综合征、Lafora 小体病、亚急性硬化性全脑炎(SSPE)、部分线粒体病也是 KD 治疗积极探索的疾病。

(二)KD 治疗的禁忌证

KD 治疗儿童难治性癫痫的绝对禁忌证: ①肉(毒)碱缺乏症(主要为原发性): 肉毒碱

棕榈酰基转移酶 I 和 II 缺乏症, 肉毒碱转位酶缺乏症; ② β -氧化作用缺陷症: 短、中、长链酰基脱氢酶缺乏症, 中、长链 3-羟酰辅酶 A 缺乏症; ③丙酮酸羧化酶缺乏症; ④卟啉病, 这些疾病可能造成严重代谢危险, 多为脂肪酸代谢障碍性疾病, 常有发作性低酮性低血糖、高氨血症、神经系统症状、肝功能或肾功能异常、心肌或骨骼肌病变等表现, 空腹、感染、呕吐、腹泻后尤其容易发生, 个别甚至在新生儿期死亡。

而相对禁忌证为: ①无法维持适量营养的患儿; ②可以进行手术的癫痫患儿; ③家长或患儿不能配合者。

三、KD 治疗方案

(一) KD 疗法启动前评估和准备

在使用 KD 治疗之前需要对患儿进行全面地评估, 其内容包括与患儿家长讨论对 KD 治疗的期望(对发作减少、药物治疗和认知功能等的期望), 了解所使用 AEDs 和其他常用药物的含糖量, 辨别 KD 实施中患者可能出现的心理障碍, 如担心实施困难、不良反应等; 对患儿的营养评价(身高、体质量的基线数据; 理想的身高、体质量及合适的体质量指数), 饮食史, 以确定饮食配方的形态和方式。实验室评估(全血细胞计数、电解质和微量元素、肝肾功能、空腹血脂、尿常规以及需要排除某些遗传代谢病时需要测的血清酰基肉毒碱、尿有机酸、血清氨基酸)。对预测 KD 治疗过程中可能出现的并发症的辅助检查(肾脏超声, 尤其有肾结石家族史者; 脑电图、脑脊液、脑核磁共振成像), 同时有心脏病家族史者, 还需要做心电图。除此之外, 还应该对患儿家长及患儿的依从性进行评估, 推荐家长学习 KD 的相关知识, 以达到 KD 治疗的最佳疗效。传统的观念认为, KD 之前的禁食可使机体迅速达到酮症状态, 但从生理方面来看, 禁食并非引发和保持酮症状态的必要条件。禁食的不足在于生理应激、反复的实验室检查、低血糖和脱水的风险、入院所致的费用等。而从长期效果来看, 禁食是没有必要的, 而且可能有更多的不良反应。

(二) KD 配制基本原则及方法

KD 配置的基本原则为: ①能量根据患儿年龄及理想体质量约为所推荐总能量的 75%, 活动量大的患儿, 能量可以适当增加; ②脂肪与非脂肪的重量比例为 4 : 1, 15 个月以下或肥胖儿童可为 3 : 1; ③液体摄入量应小于生理需要量; ④补充不含蔗糖、乳糖等的钙剂、枸橼酸钾、维生素等。

KD 的 3 种方式: ①由商家专门生产的生酮饮食成品食物, 包括奶、配餐包、饼干、面条等; ②由营养师专门开具的膳食食谱, 营养师按照一定的饮食比例, 根据患儿的身高、体质量和年龄, 制定科学的配餐食谱, 由家长在家给孩子实施; ③专门的生酮饮食产品和普通膳食混搭进食。由于婴儿无法使用固体食物, 他们更适合采用成品配方的全液体成品 KD。管饲供给营养的患儿也适合液体的 KD。具体采用何种 KD 治疗方式, 应根据患儿的个体情况及各治疗中心的实际情况来选择。KD 治疗中其他营养素的补充。文献报道使用 KD 治疗的患儿可能出现维生素和矿物质的不足。因此, 在 KD 治疗过程中, 有必要日常补充含碳水化合物很低的多种维生素和矿物质。没有任何根据支持在 KD 过程中经验性使用抗酸剂和泻药, 仅在肉碱水平低下或临床有明显缺乏症状时才补充左旋肉碱, 开始可给予 50~100 mg/(kg·d), 逐渐加量, 最大量不超过 2 g/d。口服枸橼酸盐

可预防尿路结石。

四、KD 治疗难治性癫痫的疗效及影响因素

在 KD 治疗初始阶段,一般要求继续维持原有 AEDs。治疗 3 个月后如果有效,再逐渐减少药量,但一次只能尝试减少 1 种。在减少苯巴比妥和苯二氮草类药物时要缓慢,因为停用后更易引起癫痫发作反跳。KD 治疗难治性癫痫的疗效不一,1925—1998 年的 KD 治疗资料 meta 分析显示,约有 37% 患儿癫痫发作减少 $\geq 90\%$, 30% 患儿癫痫发作减少 50%~90%。Keene 分析 26 项研究共 927 例 KD 治疗的难治性癫痫患儿,发现治疗 6 个月后,有 33.0% 患儿癫痫发作减少 $> 50\%$ 。2012 年 meta 分析表明 KD 是目前治疗难治性癫痫较可靠的选择,若治疗过程中突然中断 KD,癫痫有复发的可能。在前瞻性研究中,Suo 等报告了 317 例 KD 治疗的患儿,其中 KD 治疗 3、6、12 个月分别有 35.0%、26.2% 和 18.6% 发作减少 $> 50\%$,包括 20.8%、13.6% 和 10.7% 的无发作。朱登纳等采用前瞻性研究设计,对 2012 年 8 月至 2013 年 8 月采用 KD 添加治疗的 20 例难治性癫痫患儿进行疗效分析,KD 治疗有效共 13 人,均于 KD 添加治疗 4 周内起效,1 周内起效显著。KD 治疗 1、2、3、4 周累积起效者分别为 6 例、10 例、12 例、13 例;发作累积缓解率为 46%、77%、92%、100%。完全控制发作者共 6 例,4 例于 KD 治疗 3 个月内发作完全停止,其中 1 周内者 1 例。

(一) 年龄和癫痫持续状态

对 KD 疗效的影响有报道称从生理角度看,10 岁以下患儿疗效最好。因为这些患儿较年长儿和成人更容易产生酮症。随着年龄增长,大脑摄取和利用酮体的功能下降(儿童比成人强 4~5 倍)。Suo 等的研究发现,10 岁以下的患儿比 10 岁以上的患儿治疗效果较好,尽管这种差异只在 KD 治疗的 3 个月内存在($P=0.039$)。Maydell 等的研究也发现 KD 治疗对年幼的患儿疗效更好,原因分析:第一种可能是年长患儿对 KD 治疗的耐受性较差;第二种可能是年长患儿有更长的癫痫发作史;第三可能是由于血脑屏障作用,年幼患儿更容易产生酮症。而 Pablos-sánchez 等的最新研究发现,开始 KD 治疗的时间越早越可能得到更好的疗效。最近 ÓConnor 等的研究发现,KD 也是治疗癫痫持续状态的方法且疗效较好。

(二) 不同发作类型和综合征

对 KD 疗效的影响对于 KD 在不同发作类型和综合征的对照研究资料并不多。意大利的多中心研究将 56 例难治性癫痫患儿进行对照研究,发现 KD 的疗效在不同发作类型和综合征间并没有明显差异。Kossoff 等的回顾性研究发现,KD 治疗婴儿痉挛症可控制 2/3 患儿的发作,不良反应和复发率均低于促肾上腺皮质激素(ACTH)组。Suo 等的研究发现,KD 疗法在治疗婴儿痉挛、Lennox-Gastaut 综合征、结节性硬化时疗效较好,并与既往多个研究结论一致。Pires 等的开放性前瞻性研究同样证实了 KD 对婴儿痉挛症的疗效较好。但有关不同发作类型和综合征与 KD 疗效的关系尚需大样本的随机对照研究。

(三) 依从性对 KD 疗效的影响

在 Suo 等的报道中,KD 治疗后 3、6、12 个月的保留率分别为 62.8% (199 例)、42.0% (133 例) 和 24.3% (77 例)。158 例患儿退出 KD 治疗的原因是疗效欠佳(46.2%)、拒食(39.2%)、不良反应(22.8%)、家长放弃治疗(7%)、罹患其他疾病(6.3%)。此外,4.4%

的患儿虽疗效较好,但因家庭经济原因和父母对长期不良反应的担忧而放弃治疗。而患儿的依从性与KD的口味也有关。因此,了解患儿平时的口味、对KD耐受情况、消化系统功能状态非常重要;KD治疗开始时,最好选用KD成品产品(成分比例比较准确,易于调配);对于年长儿,还应取得患儿本人的同意和配合,并对其进行鼓励和诱导,进行少量多餐制,以免由于口味单一数日后可能发生拒食;在KD治疗数日血酮稳定后,可以改为全配餐或部分生酮产品与部分配餐。一般在KD治疗3个月后才能完全体现疗效,因此需要家长积极地配合。了解患儿家长对疾病相关知识的认知程度及对KD治疗癫痫控制、AEDs的应用和患儿认知的期望;辨别KD实施中可能出现的心理障碍;推荐家长学习KD治疗的相关知识,并掌握常见不良反应的对症处理方法,指导家长按计划好的比例设计多样化的配餐,尽可能适应患儿的饮食口味。此外家长的依从性较好,患儿仍有癫痫发作时,应该查找其他原因。如患儿日用牙膏含糖量,患儿在和其他小朋友玩耍时,是否有人给额外的食物等。这些都有可能扰乱患儿的酮症状态而影响疗效,家长应注意患儿日常生活的细节问题。

五、KD 的安全性和注意事项

KD改变了机体正常代谢过程,可能对机体产生不良反应,根据KD治疗维持时间长短,不良反应分为早期和晚期不良反应。

(一)早期不良反应

胃肠道功能紊乱是KD最常见的早期并发症,一般见于KD治疗的第一周,发生率为12%~50%,其中腹泻最常见,其次为恶心、呕吐、便秘等。脱水(体质量下降>基础的5%,尿比重增加>1.020),其发生率为46.5%。感染性疾病,发生率为9.3%,主要由于KD中蛋白质的摄入量降到最低需求水平,可能造成机体免疫功能紊乱,免疫力下降,从而使患儿易患各种感染性疾病(如上、下呼吸道感染以及膀胱炎等),多数患儿经适当治疗可痊愈而无需终止KD治疗。急性胰腺炎,一种罕见并且相对严重的并发症。KD期间密切检测患儿的肝功能、血脂及淀粉酶等,早期发现异常及时治疗多数可以治愈。其他的代谢紊乱,如高尿酸血症(2%~26%)、反复低钠血症(约4.7%)、低钙血症(约2%)、持续性酸中毒(2%~5%)、低镁血症(约5%)、低蛋白血症(约5.4%)等,密切随访,及时对症治疗,多数可以缓解,一般无需停止KD。

(二)晚期不良反应

骨密度降低,多见于KD治疗的3个月,其发生率约为14.7%,原因不明确。肾结石,见于约3%~7%的患儿。患儿年龄越小,发生结石的危险性越高。其他极少发生的并发症,包括缺铁性贫血、继发性肉碱缺乏、心肌病等。在KD治疗期间应常规进行心电图、超声心动图检查、血液微量元素、血清肉碱浓度测定,密切观察患儿临床症状,及时补充微量元素和肉碱等机体必需物质,防止心脏病的发生。除非出现心脏功能障碍,KD可正常进行。

对生长发育的影响,KD对患儿生长发育是否有不良影响,相关研究尚无定论。对长期进行KD治疗的患儿应定期监测其生长发育指标,在维持良好疗效的前提下,可适当增加蛋白质和热量的摄入,以满足患儿的正常生长发育需求。高钙血症,有报道KD治疗的同时也可能发生血钙增高。