

癫痫诊疗指南解读

丁晶 汪昕

[关键词] 癫痫; 诊断与治疗; 指南解读

癫痫是神经系统常见疾病,儿童及老年人群高发,症状易反复发作,给社会、家庭和个人均带来沉重负担。正确认识癫痫并建立合理、规范的诊治方案在临床工作中尤为重要。近 10 年来,随着对疾病本质认识的深入,国际抗癫痫联盟(ILAE)、美国神经病学学会(AAN)及英国国家卫生与临床优化研究(NICE)等均发布了相关临床诊疗指南,针对癫痫临床诊治策略提出了较为重大的调整或补充。在此基础上,中国抗癫痫协会也于 2015 年发布了《临床诊疗指南·癫痫病分册》(2015 修订版)^[1-5]。我们主要对癫痫指南中的关键概念及新修正内容进行介绍,以利临床工作参考。

一、癫痫的定义

《临床诊疗指南·癫痫病分册》(2015 修订版)中明确指出,癫痫不是单一的疾病实体,而是一种有着不同病因基础、临床表现各异,但以反复癫痫发作为共同特征的慢性脑部疾病状态。重新认识癫痫对临床的指导如下:首先,明确了癫痫是多种因素所致的电-临床变化,如自身免疫性脑炎所致的癫痫持续状态、多发性硬化合并癫痫等各种病理状态。其次,随着诊断手段的进展,绝大多数癫痫均可寻求到致病病灶。再者,癫痫是一种慢性脑部疾病状态,除癫痫发作外,还合并认知减退、行为异常、抑郁等脑部功能异常及相应社会、心理的变化。对于癫痫疾病的理解不能从单一途径、单一致病机制考虑,需要进行综合分析和判断。

明确以下癫痫及相关的基本概念,有助于临床诊治过程采取正确的诊疗方案。(1)癫痫发作(epileptic seizure),是指脑神经元异常过度、同步化放电所造成的一过性临床表现,可分为诱发性发作及非诱发性发作。(2)癫痫(epilepsy)是一种以具有持久性的致病倾向为特征的脑部疾病。在诊断癫痫时需要至

少两次的癫痫发作,或 1 次发作合并明确的致病倾向。(3)癫痫综合征(epileptic syndrome),是指一组特定临床表现和脑电图改变组成的癫痫疾患,着重强调脑电与临床结合的综合征,如颞叶癫痫、额叶癫痫、儿童良性癫痫伴中央颞区棘波、青少年肌阵挛性癫痫等。值得注意的是,并非所有患者均能明确诊断为某种癫痫综合征。(4)癫痫性脑病(epileptic encephalopathy),是指由于频繁癫痫发作和(或)癫痫样放电造成的进行性神经功能障碍或退化。本概念强调由于癫痫本身异常造成进行性神经功能衰退。

二、癫痫的分类

2010 年 ILAE 对 1981 年推出的癫痫发作分类进行了部分修订,建议在临床工作中推广应用。由于原 1981 年分类中部分性发作中的“部分”指代的意义不明。部分性发作中也可有意识障碍发生,同时也并非仅局部受累,可继发较为广泛甚至全脑的电活动异常。在 2010 年 ILAE 修订版将部分性发作的名称修正为局灶性发作。并定义为:恒定起源于一侧大脑半球内,呈局限性或更广泛分布的致病网络,可以继发累及对侧半球。由于电生理的进展及对解剖功能的深入认识,同样起源的癫痫可以具有不同的传导途径导致多样化的临床表现,原先部分性的简要分类已经不能满足描述及分类不同个体的发作情况,2010 年 ILAE 新分类建议取消对局灶性发作的进一步分类,代之以具体描述。目前修订后的癫痫发作的主要分类如下:全面性发作、局灶性发作、发作类型不明型。新分类与旧分类的具体比较见表 1。

除癫痫发作分类外,癫痫综合征的分类也非常重要。癫痫综合征是一组有特定电-临床表现的疾患,诊断癫痫综合征有助于治疗选择、判断预后。例如儿童良性癫痫伴中央颞区棘波的

表 1 1981 年及 2010 年 ILAE 癫痫发作的分类对比^[1]

1981 年分类			2010 年分类		
全面性发作	部分性发作	继发全面性发作	全面性发作	局灶性发作	发作类型不明
强直-阵挛(大发作);失神;肌阵挛;阵挛;强直;失张力	简单部分性发作(无意识障碍);复杂部分发作(有意识障碍)	不能分类的发作	强直-阵挛;失神;典型失神、不典型失神、伴特殊表现的失神(肌阵挛失神;眼睑肌阵挛);肌阵挛;肌阵挛、肌阵挛失张力、肌阵挛强直;阵挛;强直;失张力	根据需要,对局灶性发作进行具体描述	癫痫性痉挛

主要脑电图 (EEG) 特征为睡眠期增多的中央颞区棘波, 绝大多数预后良好; 青少年肌阵挛癫痫的脑电图特征为发作期双侧 4~6 Hz 多棘慢综合波, 虽然对药物治疗反应良好, 但仍需长期治疗; 颞叶癫痫如合并海马硬化则可推荐手术治疗。现有的癫痫综合征的分类沿用了 1989 年的癫痫和癫痫综合征分类, 2010 年 ILAE 提出了过渡性分类框架, 其相关术语仍在不断修订和补充中。由于篇幅限制, 本文不作具体介绍, 可参阅《临床诊疗指南·癫痫病分册》(2015 修订版)。

三、癫痫的诊断

既往癫痫诊断多分为 3 步: 判断是否癫痫, 判断癫痫类型, 寻求癫痫病因。新诊疗指南提倡将癫痫诊断分 5 个步骤: 判断是否癫痫, 判断癫痫类型中将发作类型及癫痫综合征的类型分作 2 步, 在寻求癫痫病因后增加了确定残障和共患病的情况。

癫痫为发作性疾病, 形式表现多样, 就诊时常无发作, 病史采集在建立诊断中的作用非常重要。完整的病史应该包括现病史 (重点发作史)、出生史、既往史、家族史以及疾病的社会心理影响等。在病史中需要重视轻微发作 (minor seizures) 的询问, 如青少年肌阵挛癫痫中晨起后肢体“抖动”情况, 以免遗漏。脑电图是明确是否癫痫发作、区分发作类型及癫痫综合征、评估再发风险的重要辅助检查。发作期异常脑电活动是诊断癫痫发作的金标准。然而, 需要注意的是: 脑电图正常不能排除癫痫诊断; 不能仅依据发作间期放电确定受累范围; 正常人群中约 1% 可检测到癫痫样放电。随着电生理技术的进展, 视频脑电图监测已在临床广泛应用, 各种颅内电极脑电图技术也日趋成熟, 为癫痫诊疗方案建立提供有力帮助。然而, 在任何情况下, 脑电图的结果必须紧密结合临床表现, 方能进行正确判断。

神经影像学检测是寻求癫痫病因的重要手段, 可分为结构性及功能性成像技术。临床工作中结合需要进行合理选择。诊疗指南提倡将头颅 MRI 成像作为癫痫的首选成像手段, 对有特殊需求的, 如结节性硬化等, 可选用 CT 成像技术。

为增加临床实践诊断癫痫的可操作性, ILAE 于 2014 年发布了癫痫的临床实用性定义, 提出诊断癫痫的条件是: (1) 至少两次间隔 >24 小时的非诱发性 (或反射性发作); (2) 1 次非诱发性 (或反射性发作), 在未来 10 年再发风险与两次非诱发性发作再发风险相当 (至少 60%); (3) 诊断某种癫痫综合征。鉴于再发风险的评估目前尚无规范化建议, 本可操作性定义现暂供临床工作参考。

四、癫痫的治疗

癫痫的最终目标不仅仅是控制发作, 更重要的是提高患者生活质量。随着医学的进步, 针对癫痫已发展了多种治疗方案, 可在不同情况下进行优化选择或采取综合性干预措施, 重在疾病长期全面的管理。主要癫痫治疗方案包括药物治疗、外科治疗、生酮饮食及神经调控治疗等。

抗癫痫药物 (AEDs) 治疗是目前癫痫治疗中最主要的治疗方案, 常作为首选方案。抗癫痫药物使用前需与患者或监护人充分讨论, 达成一致, 开始治疗的原则如下: (1) 第二次癫痫发

作后; (2) 已有 2 次发作, 发作间隔期 1 年以上, 可暂时推迟药物治疗; (3) 有下述情况者, 首次发作后即需开始治疗: 脑功能缺陷; 脑电图明确痫样放电; 不能承受再次发作风险; 头颅影像检查显示脑结构损害。药物选择需要依据癫痫发作分类、癫痫综合征及患者的个体情况。指南推荐常用传统 AEDs 与新型 AEDs 依据发作类型选择方案的总结见表 2。药物治疗的总体原则在于: 依据发作类型与综合征选药; 尽可能单药治疗; 对于儿童、妇女等特殊人群需考虑患者特点; 第一种药物治疗失败后需考虑选用不同机制、药代动力学及不良反应无相互增加、具有疗效协同增强作用的“合理的多药治疗”; 治疗中需关注抗癫痫药物不良反应; 如合理使用一线抗癫痫药物仍有发作, 拟判断为药物难治性癫痫前需严格评估癫痫的诊断。

癫痫外科治疗是除药物以外一项最主要的治疗方案。外科的手术适应证包括: 药物难治性癫痫; 病变相关性癫痫, 如局灶性脑皮质发育不良、海马硬化等。拟行手术者, 术前需严格评估确定致痫区的准确部位及周围大脑皮层重要功能区的分布, 需在有经验的癫痫专科中心中完成。其他治疗, 如生酮饮食, 可用于难治性儿童癫痫、葡萄糖转运体 I 缺陷症、丙酮酸脱氢酶缺乏症的治疗。神经调控治疗, 如迷走神经刺激术、经颅电刺激、经颅磁刺激术均可作为辅助治疗的选择。

五、癫痫持续状态概念及治疗

癫痫持续状态 (SE) 是神经科常见的急危重症。新指南中已经更新 SE 的定义。目前 SE 定义为全面性惊厥发作超过 5 min, 或者非惊厥性发作或部分性发作持续超过 15 min, 或者 5~30 min 内两次发作间歇期意识未完全恢复者。定义更新是为了能够更及时地予以干预, 以防止癫痫发作演变成完全的癫痫持续状态。新指南依据癫痫发作持续时间及对治疗的反应, 对全面性惊厥性癫痫持续状态进行分类如下: (1) 早期 SE, 癫痫发作 >5 min; (2) 确定性 SE, 癫痫发作 >30 min; (3) 难治性 SE, 发作通常 >60 min, 对二线药物治疗无效, 需全身麻醉治疗; (4) 超级难治性 SE, 全身麻醉治疗 24 小时仍不能终止发作, 其中包括减停麻醉药物过程中复发。具体治疗流程见图 1。

值得重视的是, 新指南中着重提出了非惊厥性 SE (NCSE) 的概念。NCSE 是指持续脑电发作导致的非惊厥性临床症状, 通常定义为发作 >30 min。诊断 NCSE 需具有明确的、可证实的超过 30 min 的行为、意识状态或感知觉改变; 并具有脑电图持续或接近持续的阵发性放电。由于 NCSE 症状隐匿, 病因多样, 临床未能得到足够认识和重视, 尚缺乏统一治疗规范指南。其主要治疗方案是寻求病因, 进行针对性干预, 其余治疗原则同惊厥性 SE, 只是治疗可相对保守。

六、癫痫的预后及共患病

多种因素对癫痫的预后均有影响。大多数患者 AEDs 治疗效果良好, 其中约 2/3 的患者获得长期发作缓解, 部分可以停药。青少年起病的癫痫, 局灶性发作, 潜在神经系统病变, 儿童异常脑电图均为停药后癫痫复发的高风险因素。2014 年 ILAE 提出癫痫解除 (resolved epilepsy) 的概念。已经超过某种年龄依赖癫痫综合征的患病年龄, 10 年无发作, 并且近 5 年已停用抗

表 2 根据癫痫发作类型选择 AEDs^[4]

癫痫发作类型	一线治疗	添加治疗	其它可参考的治疗	不推荐的治疗 (可能会加重发作)
全面性强直-阵挛发作	卡马西平、拉莫三嗪、奥卡西平、丙戊酸钠	氯巴占、拉莫三嗪、左乙拉西坦、丙戊酸钠、托吡酯		如果同时存在失神或肌阵挛发作,或考虑为青少年肌阵挛性癫痫,则以下药物慎用:卡马西平、加巴喷丁、奥卡西平、苯妥英钠、普瑞巴林、替加宾、氨己烯酸
强直或失张力发作	丙戊酸钠	拉莫三嗪	卢非酰胺、托吡酯	卡马西平、加巴喷丁、奥卡西平、普瑞巴林、替加宾、氨己烯酸
失神发作	乙琥胺、拉莫三嗪、丙戊酸钠	乙琥胺、拉莫三嗪、丙戊酸钠	氯巴占、氯硝西泮、左乙拉西坦、托吡酯、唑尼沙胺	卡马西平、加巴喷丁、奥卡西平、苯妥英钠、普瑞巴林、替加宾、氨己烯酸
肌阵挛发作	左乙拉西坦、丙戊酸钠、托吡酯	左乙拉西坦、丙戊酸钠、托吡酯	氯巴占、氯硝西泮、吡拉西坦、唑尼沙胺	卡马西平、加巴喷丁、奥卡西平、苯妥英钠、普瑞巴林、替加宾、氨己烯酸
局灶性发作	卡马西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、丙戊酸钠	卡马西平、氯巴占、加巴喷丁、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、丙戊酸钠、托吡酯	醋酸艾司利卡西平、卢卡酰胺、苯巴比妥、苯妥英钠、普瑞巴林、替加宾、氨己烯酸、唑尼沙胺	
社区反复癫痫发作或惊厥性癫痫持续状态	直肠咪达唑仑、直肠地西泮、静脉推注劳拉西泮			
医院惊厥性癫痫持续状态	静脉推注劳拉西泮、静脉推注地西泮、直肠咪达唑仑	静脉推注苯巴比妥、苯妥英		
难治性惊厥性癫痫持续状态	静脉推注咪达唑仑、异丙酚(儿童不推荐)、硫喷妥钠			

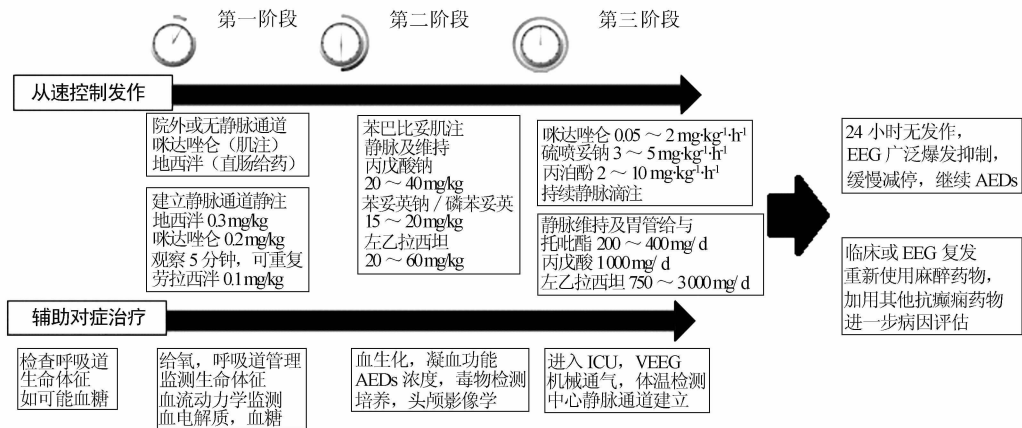


图 1 癫痫持续状态临床处理流程

癫痫药物者可认为癫痫诊断可解除。

总之，癫痫是一个慢性疾患，社会对其关注、理解及支持仍有待提高。随着对疾病本质的认识，结合新的诊疗方案，加强规范、综合性诊疗，控制癫痫发作同时关注患者社会功能、心理状态，给予长期综合管理，树立患者战胜疾病的信心是目前临床工作中的重点所在。

参 考 文 献

[1] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南 癫痫病分册(2015 修订版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2015.
 [2] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE

Commission on Classification and Terminology, 2005-2009[J]. Epilepsia, 2010, 51(4):676-685.
 [3] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy[J]. Epilepsia, 2014, 55(4):475-482.
 [4] Nunes VD, Sawyer L, Neilson J, et al. Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance[J]. BMJ, 2012, 344:e281.
 [5] 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[J]. Epilepsia, 2015, 56(10):1515-1523.

(收稿日期:2016-01-06)

(本文编辑:张敬)