

# Dravet 综合征诊断与治疗的专家共识



中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会，中华医学会儿科学分会罕见病学组，中华医学会儿科学分会神经学组

执笔(排名不分先后)

姜玉武、张月华、吴晔(北京大第一医院), 方方、田小娟(首都医科大学附属北京儿童医院), 张建昭(首都儿科研究所附属儿童医院), 柳青(北京协和医院), 周东(四川大学华西医院), 王艺、周水珍(复旦大学附属儿科医院), 蒋莉(重庆医科大学附属儿童医院), 廖卫平、刘晓蓉(广州医科大学附属第二医院), 操德智(深圳市儿童医院), 彭镜(中南大学湘雅医院), 王华(中国医科大学附属盛京医院), 孙丹(武汉儿童医院), 汪东(西安市儿童医院), 郑颀(南京医科大学附属儿童医院), 高峰(浙江大学医学院附属儿童医院), 梁建民(吉林大学第一医院), 贾天明(郑州大学第三附属医院), 刘晓鸣(徐州市儿童医院)

Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS) (OMIM: 607208) 为婴儿期起病的难治性癫痫综合征, 由法国医生 Charlotte Dravet 在 1978 年首次报道, 既往又称婴儿严重肌阵挛癫痫 (Severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI)<sup>[1]</sup>。DS 临床特点为 2~15 月龄起病, 开始常为热性惊厥, 随后逐渐出现多种发作类型的无热发作; 发作具有热敏感的特点; 病程中容易出现癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE); 抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 疗效欠佳; 有不同程度的发育迟缓/智力障碍; 严重影响患者及其家人的生活质量<sup>[2]</sup>。DS 于 2018 年 5 月被纳入中国第一批罕见病目录 (编号: 105 号)<sup>[3]</sup>。近 10 年来国外针对 DS 的诊断、治疗及管理的共识陆续发布<sup>[4-10]</sup>。国内目前尚缺乏 DS 诊疗相关专家共识或指南<sup>[11,12]</sup>。因此, 由中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会牵头, 联合中华医学会儿科学分会罕见病学组及神经学组, 共同组织相关专家组, 根据近年来国内外 DS 临床实践及相关文献, 共同制定本共识, 旨在提高中国 DS 的规范化诊疗水平。

## 1 共识制定方法

在共识形成过程中, 以“Dravet 综合征/Dravet syndrome/Severe myoclonic epilepsy in infancy/SMEI/DS”、“丙戊酸/valproic acid/valproate”、“托吡酯/topiramate”、“氯巴占/clobazam”、“司替戊醇/stiripentol”、“左乙拉西坦/levetiracetam”、“氯硝西洋/clonazepam”、“唑尼沙胺/

zonisamide”、“大麻二酚/cannabidiol”、“芬氟拉明/fenfluramine”、“吡仑帕奈/perampanel”、“迷走神经刺激术/vagal nerve stimulation/vagus nerve stimulation”、“生酮饮食/ketogenic diet/KD”为关键词, 检索 PubMed、Embase、Cochrane library、中国知网、万方数据、维普数据库中相关中英文文献 (截至 2023 年 4 月 28 日)。同时参考国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE)、中国抗癫痫协会 (China Association Against Epilepsy, CAAE)、美国神经病学学会 (American Academy of Neurology, AAN)/美国癫痫协会 (American Epilepsy Society, AES)、英国国家卫生与临床优化研究所 (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE)、苏格兰学院间指南网络 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) 等国内外权威机构编著的癫痫指南的推荐意见以及临床实践。本共识参照 AAN/AES 癫痫指南的补充材料所述证据等级 (表 1) 和推荐意见类别 (表 2) 对研究证据和推荐意见进行分类<sup>[13]</sup>。

## 2 概述

### 2.1 流行病学

中国目前尚缺乏针对 DS 流行病学的大规模调查研究。根据国外文献报道 DS 患病率为 1/40 900~1/15 700<sup>[14-16]</sup>。

### 2.2 临床表现

**2.2.1 临床特点** 本病起病年龄在 2~15 月龄, 通常在 3~9 月龄起病, 高峰年龄为 6 月龄, 根据 DS 患者不同年龄临床特点可将其病程分为 3 个阶段<sup>[17]</sup>: ① 第一阶段: 发病至 1 岁以内, 此阶段为热



表 1 证据等级

证据等级	描述
I 级	随机对照临床试验：①在代表性人群中进行；②采用盲法或客观结果评价干预措施。③基线特征在治疗组之间基本相同，或者对差异进行适当的统计调整。符合以下要求： a. 隐蔽分配； b. 明确定义的主要终点； c. 明确定义的排除/纳入标准； d. 充分考虑脱落的情况（至少80%的入组受试者完成研究），具有足够低的交叉数量以减少可能的偏倚； e. 对于非劣效性或等效性试验需要证明一种或两种药物的有效性，则还需要以下内容*： 1. 作者通过定义等效性或非劣效性的阈值明确说明要排除的具有临床意义的差异； 2. 本研究标准治疗方法与之前确定标准治疗疗效的研究中使用的方法基本相似（例如，对于一种药物，给药方式、剂量和剂量调整与之前证明有效的方法相似）； 3. 入排标准以及终点与之前确定标准治疗疗效的研究终点相似； 4. 对研究结果的阐释基于方案分析，该分析需考虑脱落或交叉
II 级	随机对照临床试验：①在代表性人群中进行；②未满足上述a~e标准（见I级）之一的盲法或客观结果评估或前瞻性队列研究或符合上述的b~e标准（见I级）的代表性人群的客观结果评估。③基线特征在治疗组之间基本相同，或者对差异进行适当的统计调整
III 级	在代表性人群中进行的所有其他对照试验（包括明确定义的自然史对照或自身对照），其中结果是独立评估的，或通过客观结果测量独立得出的**
IV 级	I、II或III类研究以外的研究，包括共识或专家意见

注：\*表示在等效试验中，II级证据需要I级中的1-3条。如果3条中任何1条不符合，则将自动降级为III级；\*\*表示客观结果测量：不太可能受到观察者（患者、研究者、主治医师）期望或偏见（如管理结果数据、血液检测数据）影响的结果测量

表 2 推荐类别

推荐意见分类	描述
A	在特定人群中的给定条件下，明确为有效、无效或有害（或明确为有用/可预测或无用/可预测）；需要至少两项一致的I级研究*
B	在特定人群中的给定条件下，可能有效、无效或有害（或可能有用/可预测或无用/可预测）；需要至少一项I级研究或两项一致的II级研究
C	在特定人群中的给定条件下，也许有效、无效或有害（或也许有用/可预测或无用/可预测）；需要至少一项II级研究或两项一致的III级研究
U	数据不充分或有冲突；鉴于目前的知识，治疗（测试，预测）是未经证实的

注：\*表示在特殊情况下，如果1)符合所有标准，2)影响程度大（相对改善率>5，置信区间下限>2），则一项令人信服的I级研究可能足以满足“A”类推荐

敏感期，绝大多数患儿发热或环境温度升高（如洗热水澡）后诱发全面强直阵挛发作或半侧阵挛发作，易出现长时间的发作或持续状态，发热期间易反复发作；②第二阶段：1~5岁，为发作加重期，多数患儿在此阶段出现无热发作，发作类型多样，可有全面强直阵挛、半侧阵挛、局灶性、肌阵挛及不典型失神发作，强直发作及失张力发作少见。半侧阵挛发作可累及不同侧别的肢体，为DS较为特征性的发作表现。此阶段发作较频繁，易出现SE，发作仍有热敏感特点，约1/3的患儿发作有光敏感特点；③第三阶段：5岁以后，此阶段部分患儿发作可呈减少趋势，故又称之为“发作稳定期”，多数患儿发作类型以全面强直阵挛发作和局灶性发作为主。随着年龄增长，不典型失神及肌阵挛发作逐渐减少或消失，SE次数减少，热敏感会逐渐下

降，光敏感也逐渐消失，部分患者以睡眠期发作为主，并有一定簇集性<sup>[17-23]</sup>。

2.2.2 癫痫持续状态 DS患儿在病程中易出现SE，发热时更易诱发，发作类型主要为全面强直阵挛持续状态及半侧阵挛继发全面强直阵挛持续状态，少数可出现不典型失神持续状态及肌阵挛持续状态。在发生SE的患儿中，绝大多数患儿经及时止惊及对症治疗后恢复到发生SE前的发育状态，少数患儿可出现急性脑病（acute encephalopathy），常见于感染或SE后，此类患者死亡率高，存活者常遗留严重的神经系统后遗症<sup>[24-26]</sup>。DS患儿发生急性脑病的危险因素包括高热、临床表型较重、携带SCN1A基因致病变异。其中临床表型较重表现为起病年龄早、病程中出现肌阵挛发作、发作频繁、既往多次出现SE。

**2.2.3 共患病** DS患者发病前以及发病初期发育正常,后逐渐出现发育迟缓甚至倒退。多数患儿到青少年时期出现不同程度智力障碍、行为异常、睡眠障碍(75%,如入睡困难、呼吸暂停,夜惊和不宁腿综合征、嗜睡等)以及精神心理问题(如注意力缺陷多动障碍、孤独症谱系障碍(22%~46%)和抑郁焦虑等)。少数成年患者还可出现错觉及幻觉。运动受累程度可轻可重,可出现共济失调(59%),锥体束征阳性(22%);部分年长儿及成年人可能会出现蹲伏步态(crouch gait),表现为膝关节屈曲内收,胫骨外旋,足外翻(图1)<sup>[27]</sup>,脊柱后凸/侧后凸,可导致扁平足等足部畸形;还可出现颈部肌张力障碍(antecollis),表现为头颈部弯曲,严重者下颌贴胸,年长者还可出现躯干前屈(camptocormia),姿势异常。少数患者还可出现震颤、行动迟缓、肌张力增高等帕金森病样的症状<sup>[20,28-32]</sup>。DS整体预后不良,发作控制可相对稳定,但智力障碍等共患病可持续存在。

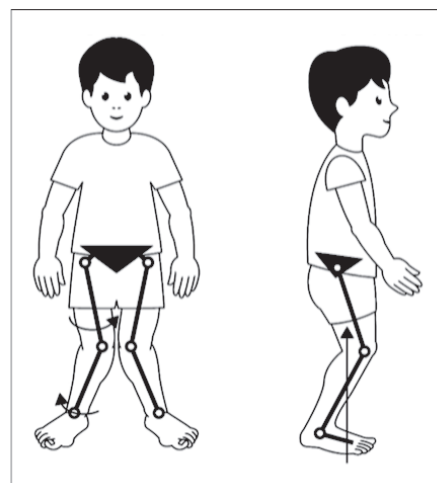


图1 DS患者蹲伏步态示意图<sup>[27]</sup>

**2.2.4 死亡率** DS患者死亡率可高达10%~15%,死亡高峰年龄为3~7岁。死因可为SE后多脏器功能衰竭、癫痫猝死(Sudden unexpected death of epilepsy, SUDEP)或意外死亡等<sup>[24,33]</sup>。

### 2.3 辅助检查

**2.3.1 脑电图** DS患者发病初期脑电图可完全正常,随着病情的进展逐渐出现背景活动减慢,发作间期可有局灶性、多灶性和/或广泛性痫样放电。发作间期放电与临床发作轻重无明显关系,疾病早期临床可有频繁发作,发作间期脑电图可正常。少数光敏感患儿闪光刺激可诱发异常放电和/或临床发作(15%~25%),极少数患儿看到特定图像后诱发临床发作<sup>[22,34,35]</sup>。DS患者需定期复查脑电图,尤其当突然出现不明原因反应减低、行为迟缓、情绪异常等,或出现一些异常表现不易分辨是否为发作时,可复查长程视频脑电图协助诊断有无不典型失神发作、非惊厥持续状态或发作形式改变。

**2.3.2 头颅影像学** DS患者早期头颅磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)正常,随年龄增长可出现脑萎缩,侧脑室增宽等非特异性改变,少数患者可出现海马硬化,在发作控制欠佳及反复SE患者中更为常见。半侧阵挛持续状态患儿恢复期可遗留半侧脑萎缩。在多数SE后发生急性脑病的患者中,急性期可出现广泛皮层肿胀,甚至脑疝可能<sup>[24-26,36]</sup>,后期出现脑萎缩。因为DS患者头颅影像学改变不特异,因此常规复诊时通常不需要复查头颅影像学。如发热时出现长时间的发作或反

复发作,发作间期持续意识障碍需进一步完善头颅影像学检查(含DWI序列)协助诊断有无急性脑病等。

**2.3.3 遗传学检查** DS为遗传性癫痫,主要致病基因为SCN1A基因(编码电压门控钠离子通道 $\alpha 1$ 亚单位),其变异检出率为80%~85%,少数患儿或其父母一方携带SCN1A嵌合变异。其中新生变异占90%~95%,遗传性变异(包括变异嵌合体遗传)占5%~10%,携带遗传性变异的父母一方表型可为热性惊厥(Febrile seizures, FS)、热性惊厥附加症(Febrile seizures plus, FS+)或正常;变异类型可为错义变异、无义变异、移码变异、剪切位点变异,大片段缺失或重复,未发现热点变异。文献报道2q24.3微缺失(包含SCN1A基因)可导致DS表型<sup>[37]</sup>。其他少见的致病基因包括PCDH19、SCN2A、SCN8A、SCN1B、GABRA1、GABRG2、GABRB2、GABRB3、STXBPI、HCN1、KCNA2和CHD2等<sup>[38-41]</sup>。建议对疑诊DS患者可进行SCN1A基因检测,未发现变异者进一步行全外显子组测序,必要时进行拷贝数变异(Copy number variant, CNV)测序。

另外在DS患者中,约10%通过外周血DNA检测为SCN1A“新生变异”者最终证实其父母一方为变异嵌合体(文献报道变异嵌合比例为1.7%~38.8%)<sup>[40]</sup>。如果DS先证者被判定为携带SCN1A“新生变异”的家系中有其他同胞患癫痫并携带相同SCN1A变异,则高度怀疑父母一方为变异嵌合体,可对父母进一步行多组织样本SCN1A变异嵌合体定量检测。

DS基因型与表型相关性目前尚未完全清楚。

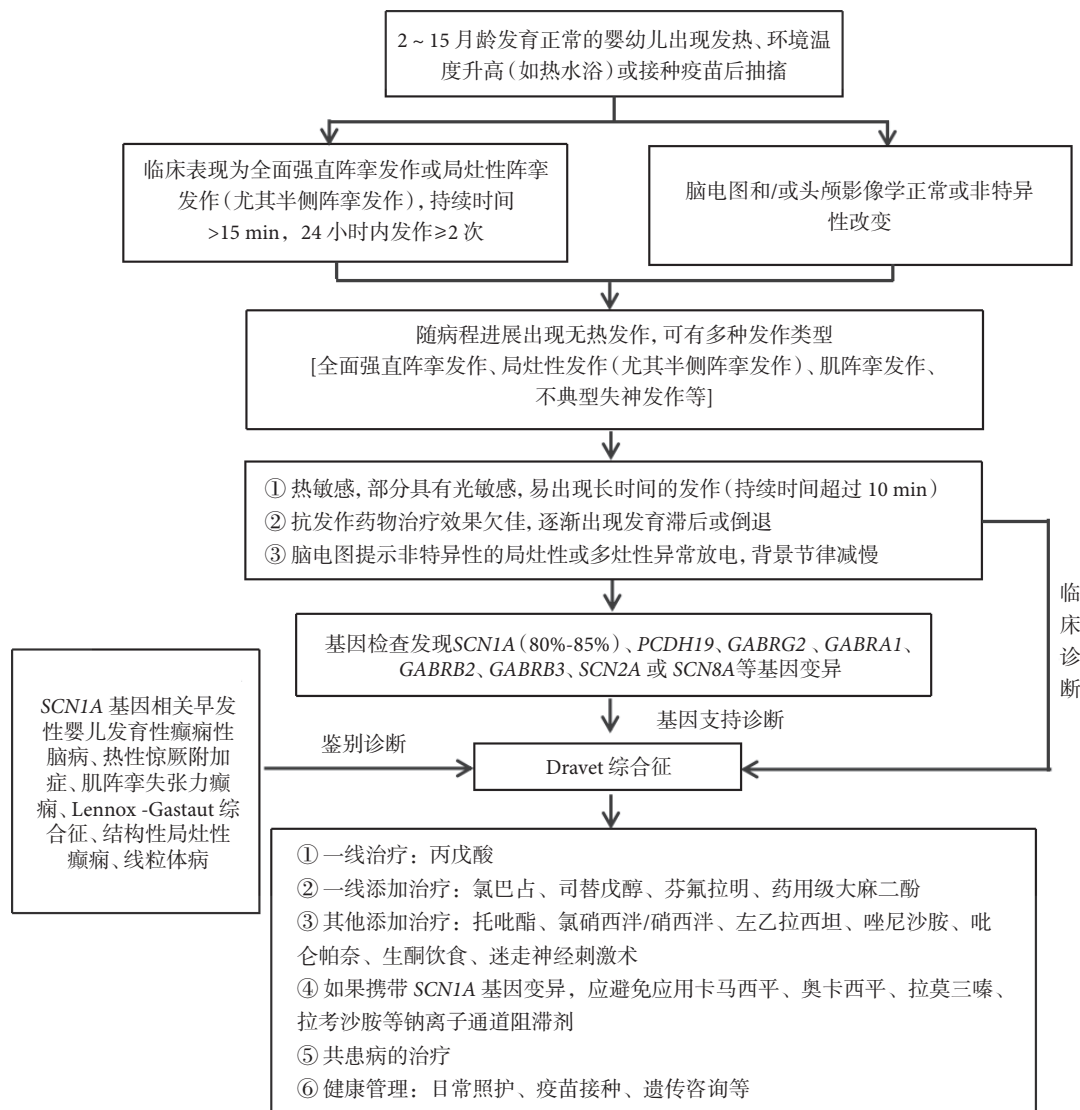


图2 Dravet综合征的诊治流程图

需要注意的是, *SCN1A* 基因变异存在显著的表型异质性, 从无症状携带者、热性惊厥、婴儿癫痫伴游走性局灶性发作、肌阵挛失张力癫痫到 DS 等。因此, 仅基因检出 *SCN1A* 变异不能确定是 DS, 需要根据临床表现, 包括起病年龄、发作类型、是否具有热敏感、癫痫持续状态、药物治疗效果、智力运动发育情况等综合判定 *SCN1A* 变异相关表型。

### 3 诊断

#### 3.1 DS 的临床诊断要点

① 2~15 月龄起病(高峰年龄为生后 6 月龄), 表现为发热或环境温度升高(如热水浴等)诱发的全面强直阵挛发作或半侧阵挛发作; ② 病程中逐渐出现多种形式的无热发作, 包括全面强直阵挛发作、半侧阵挛发作、局灶性发作、肌阵挛发作和不典型失神等; ③ 发作具有热敏感的特点, 部分具有

光敏感性; ④ 病程中容易出现长时间(10 min 以上)的发作或癫痫持续状态; ⑤ 发病前智力运动发育正常, 发病后逐渐出现不同程度的智力运动发育落后或倒退, 可有共济失调和锥体束征; ⑥ 脑电图在病程早期多正常, 随病程进展可出现背景节律减慢, 全导棘慢波、多棘慢波或局灶性、多灶性痫样放电; ⑦ ASMs 通常疗效不佳, 钠离子通道阻滞剂可能会加重发作(图 2)<sup>[1, 18, 20, 22]</sup>。

如发现 DS 相关致病基因变异可进一步支持诊断。如基因检测未发现致病基因亦不能排除 DS 诊断, 可根据 DS 相关临床诊断标准进一步确定是否诊断 DS。

#### 3.2 DS 的早期识别要点

既往发育正常的 2~15 月龄婴幼儿, 出现发热(尤其低热)、环境温度升高(如热水浴等)或接种疫苗后抽搐, 具有以下 2 条特点以上时应警惕 DS,

尽早完善基因检查<sup>[42]</sup>。①表现为局灶性阵挛发作(尤其半侧阵挛发作);②持续时间>15 min;③24 h内发作≥2次。

### 3.3 DS 诊断的排除性警示

如病程中无长时间的癫痫发作(发作持续时间>10 min),癫痫发作缺乏热敏感性,起病年龄在1~2月龄或15~20月龄,起病时即存在发育迟缓,或发现局灶性神经系统异常,2岁后脑电图没有发作间期异常放电,应用奥卡西平、卡马西平或拉莫三嗪等钠离子通道阻滞剂效果良好,应谨慎诊断DS<sup>[22]</sup>。如发现局部致痫灶或出现痉挛发作,应排除DS。

如未在儿童早期明确诊断的DS患者,随年龄增长其临床特点发生演变可能更难识别,基因检测可协助鉴别诊断。进行癫痫术前评估的年长儿或成年难治性癫痫患者,如果临床上具有热敏感、局灶性发作、反复长时间发作、钠离子通道阻滞剂加重发作、起病年龄小等特点,应警惕DS,需进一步完善基因检查会诊。

## 4 鉴别诊断

DS需要与SCN1A基因变异相关的非DS癫痫表型进行鉴别,如早发性婴儿发育性癫痫性脑病(Early-infantile developmental and epileptic encephalopathy, EIDEE),后者起病年龄早(3月龄以内),癫痫发作前即存在发育落后和/或运动障碍。一部分早发性SCN1A基因相关的EIDEE患者所携带变异位点,如Thr226Met,为功能获得性变异,因此钠离子通道阻滞剂治疗可能有效。可根据临床表现,包括起病年龄、发作类型、是否具有热敏感、癫痫持续状态、药物治疗效果、智力运动发育情况等综合判定SCN1A变异所致癫痫表型<sup>[22]</sup>。

DS患儿在病程第一阶段即热敏感期要注意与热性惊厥附加症鉴别,多数DS患儿1岁前表现为复杂型热性惊厥的特点,即表现为半侧阵挛发作或局灶性发作、发作持续时间大于15分钟、24小时内出现2次以上发作。当同一患儿出现2条复杂型热性惊厥的特点时要高度警惕DS<sup>[42]</sup>。DS患儿在病程第二阶段即发作加重期,出现多种形式的无热发作后,要注意与肌阵挛失张力癫痫(Epilepsy with myoclonic-atonic seizures, MAE,既往又称Doose综合征)和Lennox-Gastaut综合征(Lennox-Gastaut syndrome, LGS)鉴别<sup>[18]</sup>。可根据发作起病年龄、是否有热敏感、发作类型、脑电图特点及药物治疗反应进行鉴别。DS还需要与结构性局灶性癫痫及线

粒体病鉴别,均可以发热诱发的长时间局灶性发作起病,DS的局灶性阵挛发作(半侧阵挛发作)通常交替累及双侧,结构性局灶性癫痫发作通常累及同侧或同一肢体,肌阵挛和不典型失神发作不常见,头颅MRI通常显示局灶性致痫性病灶。线粒体病通常有多系统受累,血乳酸升高,头颅影像学具有特异性改变等进行鉴别。

## 5 治疗

DS为难治性癫痫综合征,ASMs治疗效果欠佳,很难达到发作完全控制,治疗的主要目标是减少发作频率及减少SE的发生,并尽可能降低ASMs的不良反<sup>[18]</sup>,促进智力运动发育,提高生存质量。**推荐治疗目标:发热时无反复发作为及长时间发作(持续时间超过10 min),无热发作不超过数月一次,发作程度轻,持续时间短(IV级证据,专家推荐)。**

### 5.1 药物治疗

2022年发布的DS诊断和管理国际共识中,丙戊酸作为一线药物,司替戊醇、芬氟拉明和氯巴占作为二线治疗,药用级大麻二酚、托吡酯作为可选择的治疗<sup>[8]</sup>。根据国内ASMs的具体情况,2023年中国癫痫诊疗指南推荐丙戊酸、氯巴占、托吡酯为治疗DS的一线药物,司替戊醇、左乙拉西坦、唑尼沙胺、氯硝西洋和药用级大麻二酚为可以添加的药物<sup>[12]</sup>。现将治疗DS的ASMs治疗总结如下。

**5.1.1 丙戊酸(Valproic acid, VPA)** 该药是一种广谱ASMs,通过增强GABA抑制神经元的功能,抑制神经元的T型钙离子通道等发挥作用。对全面强直阵挛发作、肌阵挛发作和失神发作等均有效。关于丙戊酸治疗DS的回顾性观察性研究显示其有效率(发作频率减少50%以上)为22.2%~52%<sup>[43-46]</sup>(IV级证据)。VPA已获得2023年中国癫痫诊疗指南<sup>[12]</sup>、2022年NICE指南<sup>[7]</sup>和2021年SIGN指南<sup>[6]</sup>的一线推荐,多篇关于DS的治疗综述也一致认为,VPA应该是儿童DS的一线治疗选择<sup>[4, 5, 8-10]</sup>。**专家推荐:VPA是DS的一线治疗药物。**

**5.1.2 氯巴占(Clobazam, CLB)** 该药为一种新型苯二氮草类药物,作用于GABA<sub>A</sub>受体的氯离子通道,增加氯离子内流,引起神经元的超级化,终止异常放电。一项回顾性研究显示<sup>[45]</sup>,司替戊醇+丙戊酸+氯巴占组可降低62.5%DS患者的癫痫发作频率,其有效率高<sup>[45]</sup>于司替戊醇+丙戊酸组(57.1%)和司替戊醇组(33.3%),提示CLB作为添加药物治疗DS是有效的(IV级证据)。CLB添加

治疗 DS 的相关回顾性观察性研究显示其有效率为 27.6% ~ 89%<sup>[3, 43, 45]</sup> (IV 级证据)。CLB 在 2017 年北美关于优化 DS 诊治的共识<sup>[4]</sup>、2021 年欧洲一项关于婴儿及成人 DS 的照护指南<sup>[5]</sup>、2023 年中国癫痫诊疗指南<sup>[12]</sup>、2022 年 NICE 指南<sup>[7]</sup> 和 2021 年 SIGN 指南<sup>[6]</sup> 中推荐作为 DS 的一线添加药物。**专家推荐: CLB 是 DS 的一线添加治疗药物。**

**5.1.3 司替戊醇 (Stiripentol, STP)** 该药又名二氧苯庚醇, 是 GABA<sub>A</sub> 受体的变构调节剂, 该药作用机制复杂, 包括直接作用于 GABA<sub>A</sub> 受体, 抑制细胞色素 P450 的活性, 提高其他 ASMs 的血药浓度, 并具有神经保护作用。对于惊厥性癫痫发作、伴意识障碍的局灶性发作、肌阵挛发作、不典型失神发作及长时间发作均有效<sup>[46]</sup>。2022 年 7 月美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准司替戊醇用于 6 个月及以上、体质量 7 kg 及以上同时应用 CLB 的 DS 患者的添加治疗。在 ≥3 岁 DS 患者中开展的 2 项 III 期、双盲、安慰剂、随机对照试验显示, 与安慰剂+VPA+CLB 相比, 司替戊醇+VPA+CLB 治疗 2 个月后应答率显著提高 [STICLO-法国研究: 71% vs. 5% ( $P < 0.0001$ )], STICLO-意大利研究: 67% vs. 9% ( $P = 0.0094$ )], 癫痫无发作率也显著提高 [STICLO-法国研究: 43% vs. 0% ( $P = 0.0013$ )], 75% 在随访期间耐受性良好<sup>[47-48]</sup>。(I 级证据)。其他相关观察性研究显示 STP 作为 VPA 和 CLB 的添加药物, 有效率在 61% ~ 89%<sup>[43, 47-49]</sup>。STP 在 2023 年中国癫痫诊疗指南<sup>[12]</sup>、2022 年 NICE 指南<sup>[7]</sup> 和 2021 年 SIGN 指南<sup>[6]</sup> 中推荐作为 DS 的一线添加药物。推荐起始剂量 15 ~ 20 mg/kg/d, 每 1 ~ 2 周增加 10 mg/kg/d, 目标剂量 30 ~ 50 mg/kg/d, 儿童最大剂量可用至 50 mg/kg/d, 成人建议剂量 20 ~ 30 mg/kg/d, 最大每日不超过 3 000 mg, 需要与食物同服, 每日 2 次或 3 次 (体重 10 kg 以内患者每天不超过 2 次)。最常见的不良反应包括嗜睡、食欲减退、烦躁不安、共济失调、体重减轻、肌张力低下、恶心、震颤、构音障碍和失眠。因该药明显抑制细胞色素 P450 活性, 可提高 CLB、VPA 和芬氟拉明等药物的血药浓度, 因此联合应用时应注意调整受影响药物的剂量。与 VPA 联用时部分患者可出现血氨升高或高血氨相关脑病, 可通过补充左旋肉碱治疗。**A 级推荐: STP 可作为 DS 的一线添加治疗。**

**5.1.4 芬氟拉明 (Fenfluramine, FFA)** 该药又名氟苯丙胺, 为 5-羟色胺拮抗剂和再摄取抑制剂, 可能调节 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-

aspartic acid receptor, NMDAR) 介导的兴奋作用, 两项随机、双盲、安慰剂对照研究表明 FFA 联合司替戊醇等 ASMs 可显著降低 DS 患儿及成年患者的惊厥性癫痫发生<sup>[50-51]</sup> (I 级证据), 同时研究显示低剂量 FFA (0.2 mg/kg/天) 即可有效减少发作<sup>[52]</sup>, STP 作为添加治疗在 DS 中的有效率为 54% ~ 78%<sup>[51-53]</sup>, 未发现肺动脉高压及心脏瓣膜损伤, 说明该药在 DS 患者中治疗效果好, 耐受性可。2020 年美国 and 欧盟先后批准 FFA 作为 DS 治疗的添加药物。推荐起始剂量 0.2 mg/kg/d, 每周加量, 根据发作及耐受情况, 最大剂量 0.7 mg/kg/d (不与司替戊醇合用, 最大量 26 mg/d) 或 0.4 mg/kg/d (与司替戊醇合用, 最大量 17 mg/d), 每 6 个月监测心脏超声。不良反应包括心脏瓣膜病和肺动脉高压、乏力、昏睡、嗜睡、腹泻、食欲不振、发热和体重减轻。**A 级推荐: FFA 可作为 DS 的一线添加治疗。**

**5.1.5 药用级大麻二酚 (Cannabidiol, CBD)** 该药是一种来自大麻植物的非精神类成分, 不含四氢大麻酚, 因此无欣快等副作用。该药具体抗癫痫机制不明, 可能通过 G 蛋白偶联受体 55 和瞬时受体电位香草素 1 调节细胞内钙浓度, 并通过平衡型核昔转运体 1 抑制细胞腺昔摄取发挥作用。该药在美国和欧盟分别于 2018、2019 年获批作为 DS 的添加治疗。两项 III 期、双盲、安慰剂对照 RCT 研究 GWP-CARE1 [CBD 20 mg/kg/天] 和 GWPCARE2 [CBD 10 和 20 mg/kg/天] 评估了 CBD 在治疗 DS 方面的有效性和安全性。在高度难治性患者 (既往服用 ASMs 的中位数为 4, 联用的 ASMs 为 3) 中, 有效率显著高于安慰剂 (42.6% ~ 49.3% vs 26.2% ~ 27.1%), 在联用 CLB 的患者亚组中有效率更高 (47.5% ~ 62.5% vs. 23.7% ~ 36.6%)<sup>[54-55]</sup> (I 级证据)。推荐作为 DS 的添加用药, 与 CLB 联用效果更佳, 同时注意监测不良反应。推荐起始剂量 5 mg/kg/d, 一周后可调整至目标剂量 10 mg/kg/d, 根据发作及耐受情况最大剂量为 20 ~ 25 mg/kg/d, 最常见的不良反应包括嗜睡、食欲减退、转氨酶升高、腹泻、乏力、不适、失眠。**A 级推荐: CBD 可作为 DS 的一线添加治疗。**

**5.1.6 托吡酯 (Topiramate, TPM)** 该药为广谱 ASMs, 通过阻断电压依赖的钠离子通道, 抑制谷氨酸 AMPA 受体, 增强 GABA 受体及碳酸酐酶抑制剂的作用等发挥作用。回顾性观察性研究显示, TPM 联合其他 ASMs 对 DS 的有效率为 35% ~ 78%<sup>[45, 56-58]</sup> (IV 级证据), 2023 年中国癫痫诊疗指南<sup>[12]</sup> 和 2021 年 SIGN 指南<sup>[6]</sup> 推荐 TPM 作为 DS 的添加

治疗,其他治疗综述及共识推荐 TPM 作为 DS 的添加治疗(IV级证据)。**专家推荐: TPM 为 DS 的添加药物。**

**5.1.7 氯硝西泮 (Clonazepam, CZP) 或硝西泮 (Nitrazepam, NZP)** CZP、NZP 为经典的苯二氮草类药物, CZP 及 NZP 治疗 DS 无相关临床研究仅在数篇文章中提及<sup>[45, 59-60]</sup>, 根据国内可获取 ASM 的特点, 2015 年中国癫痫诊疗指南<sup>[61]</sup> 及 2023 年中国癫痫诊疗指南<sup>[12]</sup> 推荐 CZP、NZP 为治疗 DS 的添加药物。**专家推荐: CZP 或 NZP 可作为 DS 的添加治疗。**

**5.1.8 左乙拉西坦 (Levetiracetam, LEV)** 该药为广谱 ASM 的一种吡咯烷酮衍生物, 通过突触囊泡蛋白 (Synaptic vesicle protein 2A, SV2A) 发挥作用, 协助囊泡的融合或释放。对全面性和局灶性癫痫均有效, 相关回顾性观察性研究显示 LEV 对 DS 患儿的有效率 30%~75%<sup>[45, 62]</sup> (IV级证据)。**专家推荐: LEV 可作为 DS 的添加治疗。**

**5.1.9 唑尼沙胺 (Zonisamide, ZNS)** 该药是一种新型磺胺类 ASM 的一种, 作用机制为抑制电压依赖性的钠离子通道, 抑制神经元的 T 型钙离子通道, 增强 GABA 神经元的功能以及有较弱的碳酸酐酶抑制作用。相关观察性研究显示 ZNS 对 DS 患儿的有效率为 13.5%~45.5%<sup>[43, 45, 50, 63]</sup> (IV级证据)。**专家推荐: ZNS 可作为 DS 的添加治疗。**

**5.1.10 吡仑帕奈 (Perampamil, PER)** 该药为选择性  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic-acid, AMPA) 受体拮抗剂, 与突触后膜上的 AMPA 受体非竞争性结合, 降低兴奋性神经递质谷氨酸的活性, 避免神经元过度兴奋而发挥抗癫痫作用。对局灶性发作, 全面强直阵挛发作, 肌阵挛发作, 失神发作等多种发作类型均有一定疗效<sup>[64]</sup>。目前吡仑帕奈用于 DS 治疗的样本量较少, 有效率为 50%~80%<sup>[66-72]</sup> (IV级证据)。**专家推荐: PER 可作为 DS 的添加治疗。**

**5.1.11 避免使用的药物** 卡马西平, 奥卡西平, 苯妥英, 拉莫三嗪, 拉考沙胺, 氨己烯酸, 普瑞巴林, 加巴喷丁, 噻加宾, 醋酸艾司利卡西平等药物, 可能加重 SCN1A 变异相关 DS 患者的癫痫发作<sup>[46]</sup>。

## 5.2 生酮饮食 (Ketogenic diet, KD)

KD 是一种高脂肪、低碳水化合物、合理蛋白质和其他营养素的配方饮食, 改变体内代谢环境发挥作用。既往相关回顾性研究及前瞻性研究显示生酮饮食在 DS 患儿中有明确效果, 有效率在

38.4%~85%<sup>[73-76]</sup>。2020 年一项关于 KD 治疗 167 例 DS 患者的荟萃分析显示, KD 治疗 3、6、12 个月有效率分别为 63%、60% 和 43%。无发作率 (发作控制 1 年以上) 为 5%~37.5%。5 篇文献提及认知及行为发育得到改善<sup>[74]</sup> (IV级证据)。2023 年一项中国回顾性、多中心队列研究纳入 114 例 DS 患者, KD 治疗 1、3、6 和 12 个月有效率分别为 57.9%、76.3%、59.6% 和 43%, 副作用发生率低, 表明 KD 治疗 DS 安全有效, 耐受性较好<sup>[76]</sup> (IV级证据)。若 DS 患者应用三种以上 ASM 发作仍控制欠佳, 可尝试应用生酮饮食。经典的生酮饮食要求严格控制饮食, 年长儿依从性较差, 对于婴幼儿 DS 患者, 结合家长意愿, 可尽早尝试生酮饮食治疗 (不用必须应用三种以上 ASM 后才考虑), 青少年和成人患者可采用改良的阿特金斯饮食。该方法的不良反应包括恶心、呕吐、便秘、高脂血症和肾结石等。**专家推荐: KD 可作为 DS 的添加治疗。**

## 5.3 外科治疗

迷走神经刺激术 (Vagus nerve stimulation, VNS) 是治疗药物难治性癫痫的神经调控方法之一, 在少部分 DS 患者中有效<sup>[8, 45]</sup>。一项针对 13 项研究 (68 例 DS 患者) 的荟萃分析显示 VNS 对 52.9% 的患者有效, 但不同研究有效性差异较大<sup>[77]</sup> (IV级证据)。一项针对 216 例遗传性药物难治性癫痫患者 (DS 患者 92 例) VNS 疗效的荟萃分析显示, VNS 可减少 DS 患者发作持续时间, 对整体发作频率改善有限<sup>[78]</sup> (IV级证据)。因此在选择 VNS 治疗前应先尝试 ASM 和生酮饮食治疗, 如效果不佳可尝试应用 VNS。不推荐对 DS 患者进行胼胝体切开术及局部脑叶切除术等外科治疗。

## 5.4 癫痫发作及癫痫持续状态的治疗

惊厥性癫痫发作时建议尽早使用苯二氮草类药物终止发作, 有效的院前治疗可明显缩短 SE 的持续时间, 建议家庭备用发作急救药品 (咪达唑仑口颊粘膜溶液、地西洋鼻喷雾剂、地西洋直肠凝胶及水合氯醛灌肠剂等), 如全面强直阵挛发作持续 3~5 min 不缓解可启动院前急救, 应用家庭备用发作急救药品, 如近期有过长时间的惊厥性发作, 则发作一开始就应启用发作急救药品。5 min 后如发作仍不缓解需尽快就近医院就诊, 家庭急救时不建议交替应用不同种类急救药品, 到达医院后如发作仍不缓解尽快启动 SE 院内治疗流程 (无静脉通路可选择咪达唑仑肌肉注射或口颊粘膜给药, 水合氯醛灌肠剂灌肠等, 尽快建立静脉通路后应用苯二氮草类药物, 如苯二氮草类药物无效, 可选用静脉注

射 VPA 或 LEV 等)。尽管苯巴比妥/苯妥英为钠离子通道阻滞剂,不推荐用作 DS 的维持期治疗,但在 SE 下,使用苯巴比妥、苯妥英或磷苯妥英作为急救治疗并不是禁忌症<sup>[8, 57]</sup>。注意监测生命体征,管理气道等,合并发热时应重视积极降温,尽量避免长时间的发作导致急性脑病的发生。

### 5.5 共患病的治疗

尽管 DS 患者的共患病对其生活质量有严重的负面影响,但临床医生对其的诊断和治疗可能都不足。调查发现监护人对共患病的反馈普遍比医生要高。因此需要神经内科、康复科、保健中心和/或精神心理科对 DS 患者进行长期随访,定期评估,并进行专业指导,改善 DS 患者的整体生活质量<sup>[8]</sup>。针对认知障碍、语言障碍、孤独症谱系疾病及注意缺陷多动障碍,进行专业评估后早期进行认知、行为及语言干预,必要时添加药物治疗,生酮饮食治疗可在一定程度上改善认知和行为;针对运动障碍,可进行适当的运动干预训练、穿戴矫正鞋垫/鞋等延缓进展;针对帕金森样症状可尝试卡比多巴-左旋多巴治疗;如出现睡眠障碍可进行长程脑电图、睡眠监测等相关检查后酌情治疗,入睡困难者可尝试褪黑素治疗;如年长儿或成年患者出现抑郁焦虑等情绪障碍,需及时到精神心理科寻求专业帮助;可通过积极调整 ASMs 或其他治疗方法控制发作,增加夜间监测设备等方法预防 SUDEP 的发生。如果多种 ASMs 联合应用需注意除外药物副作用可能。

### 5.6 DS 患者发热期间的药物调整

DS 患者发作具有热敏感性,低热即容易诱发发作,并且在高热时容易出现癫痫持续状态,因此对体温的控制尤其重要,同时洗澡时要避免水温过热或在较闷热的环境中洗澡时间过长。目前根据临床经验建议 DS 患者在发热期间应积极口服或使用直肠退热剂控制体温,既往有 SE 者,若同时应用苯二氮草类药物者可进行适当加量,根据体温情况酌情恢复至原有剂量,如未添加苯二氮草类药物,可加用地西洋片进行预防,根据体温情况酌情停用<sup>[4, 8]</sup>。

**【治疗推荐意见】:**丙戊酸是治疗 DS 的一线治疗药物(IV级证据,专家推荐)。氯巴占(IV级证据,专家推荐)、司替戊醇/芬氟拉明/药用级大麻二酚(I级证据,A级推荐)为一线添加药物。托吡酯/氯硝西洋/硝西洋/左乙拉西坦/唑尼沙胺/吡仑帕奈为二线添加药物(IV级证据,专家推荐)。ASMs 治疗效果不佳者,考虑应用生酮饮食治疗,婴幼儿

患者可尽早开展(IV级证据,专家推荐)。ASMs 和生酮饮食治疗效果不佳可应用迷走神经刺激术(VNS)。不建议进行胼胝体切开术及局部脑叶切除术等外科治疗(IV级证据,专家推荐)。针对 SCN1A 基因变异患者应避免使用奥卡西平、拉考沙胺、卡马西平和拉莫三嗪等钠离子通道阻滞剂(IV级证据,专家推荐)。

## 6 健康管理

### 6.1 日常管理

DS 患儿注意尽量避免诱发因素,有发热时及时退热,预防高热;尽量减少热水浴,天热时避免过度活动;光敏感者注意避免电子产品画面变化及室内外光线突然变化。备用家庭自救止惊药物(咪达唑仑口颊粘膜溶液、地西洋鼻喷雾剂、地西洋直肠凝胶及水合氯醛灌肠剂等),发作时及时止惊。部分患儿容易夜间睡眠期发作,因此监护人应注意可能存在夜间发作后呕吐窒息以及 SUDEP 的危险。学习 DS 相关知识及发作时的应对措施,规律用药,定期复诊。了解高热时癫痫持续状态可能会导致急性脑病相关知识。根据患儿情况酌情康复干预。提高对共患病的认识及诊治意识,同时注意患儿及监护人的心理辅导<sup>[8, 79-80]</sup>。

### 6.2 疫苗接种

DS 为热敏感相关难治性癫痫,尽管疫苗接种后出现反应性发热可能会诱发发作,但不会改变病程和预后,目前无充分证据表明 DS 患儿应调整或停止疫苗接种。发作控制欠佳并非为疫苗接种的绝对禁忌(尤其是破伤风疫苗和狂犬病疫苗),文献报道表明疫苗接种后出现相应病原感染时急性脑病发生率较低,疫苗接种总体获益大于风险<sup>[8, 81-83]</sup>。在家属知情理解情况下,建议 DS 患者接受所有常规疫苗接种,可在疾病相对稳定期且无其他疫苗接种禁忌(如感染状态、过敏等)时进行正常疫苗接种(如流感疫苗、新型冠状病毒疫苗等),通常在接种时或接种后 24h 预防性使用退热剂和苯二氮草类药物,但暂缺乏明确的证据支持其有效性。可到当地医院疫苗评估门诊进行规范化咨询。

### 6.3 成年后管理

成年期患者发作类型以全面强直阵挛发作和局灶性发作为主。SE 次数减少,热敏感程度降低,部分患者以睡眠期发作为主,夜间发作后呕吐窒息风险增加;成年患者日间发作时因缺少照护更容易发生危险,同时服药依从性降低;另外睡眠障碍及情绪障碍等共患病发生率增高。医护人员

及照护人员应针对成年患者特点进行重点关注及干预管理,青少年患儿应提前做好过渡准备,儿童神经内科医师应向成人神经内科医师详细交接患者病情及病历资料,做好转诊工作,帮助患者顺利过渡,同时教育家庭进行渐进式护理过渡<sup>[10,21,84]</sup>。

#### 6.4 遗传咨询

DS为遗传性癫痫,有再生育计划时应到有资质的专业机构进行遗传咨询。

### 7 总结与展望

DS为婴儿期起病的难治性癫痫综合征,通过调整ASMs和生酮饮食等治疗,尽量减少发作频率及SE的发生,提高生存质量。目前治疗证据充分的药物有司替戊醇、FFA、大麻二酚等,更多的新药如Soticlestat(TAK-935)正在临床试验阶段及研发中。包括反义寡核苷酸及腺相关病毒等相关的基因治疗方法也正在临床前或临床试验阶段。各诊疗单元应熟练掌握该病诊疗原则及SE治疗流程。神经内科、康复科、保健中心、精神心理科和患者组织等多部门协作,共同提高DS患者及其家庭的生活质量。

本共识结合了国内外最新诊治研究进展和相关指南共识,提出了具体推荐的规范化诊治方案,以期促进我国DS诊治水平的提升。

#### 中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会(排名不分先后)

操德智、陈蕾、崔宁、翟瑄、丁晶、杜丽君、樊红彬、高峰、郭崇伦、郭强、郭燕舞、韩蕴丽、洪波、胡杰、贾天明、姜玉武、蒋莉、康德智、李海峰、李玲、李路明、李其富、李文玲、李云、林卫红、凌至培、刘仕勇、刘翔宇、刘晓鸣、刘智胜、龙莉莉、欧绍武、钱若兵、孙岩、汤春辉、田茂强、田梅、王慧芳、王菊莉、王群、王天成、王新军、王雄飞、郭巍、吴迪、谢涵、徐纪文、闫宇翔、杨光路、杨丽白、杨小枫、于晓莉、张建昭、张贇健、赵国光、赵婷婷、赵秀鹤、周文静、朱丹、朱遂强

#### 中华医学会儿科学分会罕见病学组(排名不分先后)

王艺、张月华、蒋莉、邹朝春、金润铭、徐家丽、李联侨、朱海燕、邹丽萍、方昕、刘丽、陈淑丽、刘艳明、田执梁、程亚颖、张静、姚宝珍、应艳琴、黄艳智、陈颖、虞雄鹰、王华、于永慧、胡瑞梅、李晓华、张改秀、吴瑾、张锋、刘小红、汤继宏、姜丽红、单小鸥、刘晓梅、余永国、吴迪、邱正庆、王剑、张一宁、徐迎军、刘晓军、陈倩

#### 中华医学会儿科学分会神经学组(排名不分先后)

姜玉武、方方、周水珍、彭镜、孙丹、卞广波、陈永前、

甘靖、高峰、高丽、郭静竹、韩虹、韩金芬、韩蕴丽、洪思琦、胡君、李保敏、李玲、梁建民、廖建湘、刘艳、孙岩、汤春辉、田茂强、王春雨、张俊梅、王纪文、王荣、王守磊、吴德、吴华平、杨光、杨光路、杨健、杨思达、张利亚、张玉琴、赵蓉、郑帆、周戩平、嵯志红

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Dravet C, Bureau M, Oguni H, *et al*. Severe myoclonic epilepsy in infancy: dravet syndrome. *Handbook of Clinical Neurology*, 2005, 95: 71.
- Connolly MB. Dravet syndrome: diagnosis and long-term course. *Canadian Journal of Neurological Sciences Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 2016, 43(S3): S3-S8.
- 中国罕见病联盟,北京协和医院.中国《罕见病诊疗指南》(2019年版):667-673.
- Wirrell EC, Laux L, Donner E, *et al*. Optimizing the diagnosis and management of dravet syndrome: recommendations from a north American consensus panel. *Pediatr Neurol*, 2017, 68: 18-34.
- Cross JH, Caraballo RH, Nabbout R, *et al*. Dravet syndrome: treatment options and management of prolonged seizures. *Epilepsia*, 2019, 60(Suppl 3): S39-S48.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. Edinburgh: SIGN; 2020. (SIGN publication no. 159). [May 2021]. Available from URL:<http://www.sign.ac.uk>.
- NICE guideline [NG217]: Epilepsies in children, young people and adults. P59-62. Published: 27 April 2022 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>).
- Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, *et al*. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2022, 63(7): 1761-1777.
- Ziobro J, Eschbach K, Sullivan JE, *et al*. Current treatment strategies and future treatment options for dravet syndrome. *Curr Treat Options Neurol*, 2018, 20(12): 52.
- Cardenal-Muñoz E, Auvin S, Villanueva V, *et al*. Guidance on dravet syndrome from infant to adult care: road map for treatment planning in Europe. *Epilepsia Open*, 2022, 7(1): 11-26.
- 中华医学会儿科学分会神经学组.新诊断儿童癫痫的初始单药治疗专家共识.中华儿科杂志,2015,53(10):734-737.
- 中国抗癫痫协会.临床诊疗指南:癫痫病分册.北京:人民卫生出版社,2023:51-57.
- Kanner AM, Ashman E, Gloss D, *et al*. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment-resistant epilepsy: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2018, 91(2): 82-90.
- Wu YW, Sullivan J, Mcdaniel S S, *et al*. Incidence of Dravet syndrome in a US population. *Pediatrics*, 2015, 136(5): 1310-1315.
- Bayat A, Hjalgrim H, Møller RS. The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1: 22, 000: a population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia*, 2015, 56(4): 36-39.



- 16 Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, San Antonio V, *et al.* Ascertaining the epidemiology, patient flow and disease management for Dravet syndrome in Spain. *Rev Neurol*, 2019, 68(2): 75-81.
- 17 Samanta D. Changing landscape of Dravet syndrome management: an overview. *Neuropediatrics*, 2020, 51(2): 135-145.
- 18 张月华. Dravet综合征临床诊治策略. *中华儿科杂志*, 2023, 61(5): 478-480.
- 19 Lopez-Santiago L, Isom LL. Dravet syndrome: a developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsy Curr*, 2019, 19(1): 51-53.
- 20 Li W, Schneider AL, Scheffer IE. Defining Dravet syndrome: an essential pre-requisite for precision medicine trials. *Epilepsia*, 2021, 62(9): 2205-2217.
- 21 Selvarajah A, Zulfiqar-Ali Q, Marques P, *et al.* A systematic review of adults with Dravet syndrome. *Seizure*, 2021, 87: 39-45.
- 22 Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, *et al.* ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1349-1397.
- 23 Losito E, Kuchenbuch M, Chemaly N, *et al.* Age-related "Sleep/nocturnal" tonic and tonic clonic seizure clusters are underdiagnosed in patients with Dravet Syndrome. *Epilepsy Behav*, 2017, 74: 33-40.
- 24 Tian X, Ye J, Zeng Q, *et al.* The clinical outcome and neuroimaging of acute encephalopathy after status epilepticus in Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 2018, 60(6): 566-573.
- 25 Myers KA, McMahon JM, Mandelstam SA, *et al.* Fatal cerebral edema with status epilepticus in children with Dravet syndrome: report of 5 cases. *Pediatrics*, 2017, 139(4): e20161933.
- 26 Dravet C. Acute encephalopathy after febrile status epilepticus: an underdiagnosed, misunderstood complication of Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 2018, 60(6): 534.
- 27 Rodda JM, Scheffer IE, McMahon JM, *et al.* Progressive gait deterioration in adolescents with Dravet syndrome. *Arch Neurol*, 2012, 69(7): 873-878.
- 28 Dravet C, Bureau M, Dalla B B, *et al.* Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome) 30 years later. *Epilepsia*, 2011, 52(suppl): 1-2.
- 29 Black L, Gaebler-Spira D. Crouch gait in dravet syndrome. *Pediatr Neurol Briefs*, 2016, 30(11): 42.
- 30 Wyers L, Van de Walle P, Hoornweg A, *et al.* Gait deviations in patients with dravet syndrome: A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol*, 2019, 23(3): 357-367.
- 31 Selvarajah A, Gorodetsky C, Marques P, *et al.* Progressive worsening of gait and motor abnormalities in older adults with Dravet syndrome. *Neurology*, 2022, 98(22): e2204-e2210.
- 32 Fasano A, Borlot F, Lang A E, *et al.* Antecollis and levodopa-responsive parkinsonism are late features of Dravet syndrome. *Neurology*, 2014, 82(24): 2250-2251.
- 33 Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB, *et al.* Mortality in Dravet syndrome: a review. *Epilepsy Behav*, 2016, 64(Pt A): 69-74.
- 34 邱建敏, 刘晓燕, 张月华, 等. Dravet综合征临床和脑电图特征及演变过程. *中华神经科杂志*, 2010, 43(10): 14.
- 35 Lee HF, Chi CS, Tsai CR, *et al.* Electroencephalographic features of patients with SCN1A-positive Dravet syndrome. *Brain & Development*, 2015, 37(6): 599-611.
- 36 Scheffer IE. Diagnosis and long-term course of Dravet syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2012, 16(Suppl 1): S5-S8.
- 37 赵娜, 程苗苗, 杨莹, 等. 染色体2q24.3微缺失相关癫痫遗传学与临床特点研究. *中华儿科杂志*, 2022, 60(11): 1140-1146.
- 38 Lee J, Lee C, Park WY, *et al.* Genetic diagnosis of Dravet syndrome using next generation sequencing-based epilepsy gene panel testing. *Ann Clin Lab Sci*, 2020, 50(5): 625-637.
- 39 Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, *et al.* Dravet syndrome and its mimics: beyond SCN1A. *Epilepsia*, 2017, 58(11): 1807-1816.
- 40 Xu XJ, Yang XX, Wu QX, *et al.* Amplicon resequencing identified parental mosaicism for approximately 10% of "de novo" SCN1A mutations in children with Dravet syndrome. *Hum Mutat*, 2015, 36(9): 861-872.
- 41 Hernandez CC, Tian X, Hu N, *et al.* Dravet syndrome-associated mutations in GABRA1, GABRB2 and GABRG2 define the genetic landscape of defects of GABAA receptors. *Brain Commun*, 2021, 3(2): fcab033.
- 42 Xu X, Zhang Y, Sun H, *et al.* Early clinical features and diagnosis of Dravet syndrome in 138 Chinese patients with SCN1A mutations. *Brain Dev*, 2014, 36(8): 676-681.
- 43 Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, *et al.* Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2009, 50(11): 2362-2368.
- 44 Shi XY, Tomonoh Y, Wang WZ, *et al.* Efficacy of antiepileptic drugs for the treatment of Dravet syndrome with different genotypes. *Brain Dev*, 2016, 38(1): 40-46.
- 45 Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, *et al.* Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res*, 2015, 109: 81-89.
- 46 Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A practical guide to the treatment of Dravet syndrome with anti-seizure medication. *CNS Drugs*, 2022, 36(3): 217-237.
- 47 Chiron C, Marchand MC, Tran A, *et al.* Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet*, 2000, 356(9242): 1638-1642.
- 48 Guerrini R, Tonnelier S, d'Athis P, *et al.* Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI): a placebo-controlled Italian trial. *Epilepsia*, 2002, 43(Suppl 8): 155.
- 49 Wirrell EC, Laux L, Franz DN, *et al.* Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U. S. study. *Epilepsia*, 2013, 54(9): 1595-1604.
- 50 Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T, *et al.* Management of and prophylaxis against status epilepticus in children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; Dravet syndrome) - a nationwide questionnaire survey in Japan. *Brain & Development*, 2008, 30(10): 629-635.
- 51 Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, *et al.* Fenfuramine for treatment-resistant seizures in patients with Dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2019, 77: 300.
- 52 Schoonjans A, Paelinck BP, Marchau F, *et al.* Low-dose fenfluramine significantly reduces seizure frequency in Dravet syndrome: a prospective study of a new cohort of patients. *Eur J Neurol*, 2017, 24(2): 309-314.
- 53 Lagae L, Sullivan J, Knupp K, *et al.* Fenfuramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2020, 394(10216):

- 2243-2254.
- 54 Devinsky O, Cross JH, Laux L, *et al.* Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*, 2017, 376(21): 2011-2020.
- 55 Miller I, Schefer IE, Gunning B, *et al.* Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2020, 77(5): 613-621.
- 56 Kröll-Seger J, Portilla P, Dulac O, *et al.* Topiramate in the treatment of highly refractory patients with Dravet syndrome. *Neuropediatrics*, 2006, 37(6): 325-329.
- 57 Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, *et al.* Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res*, 2002, 9(1): 45-48.
- 58 Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, *et al.* Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure*, 2000, 9(8): 590-594.
- 59 shii A, Watkins JC, Chen D, *et al.* Clinical implications of SCN1A missense and truncation variants in a large Japanese cohort with Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2017, 58(2): 282-290.
- 60 Shi XY, Tomonoh Y, Wang WZ, *et al.* Epilepsy Genetic Study Group, Japan. Efficacy of antiepileptic drugs for the treatment of Dravet syndrome with different genotypes. *Brain Dev*, 2016, 38(1): 40-46.
- 61 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 64-66.
- 62 Striano P, Coppola A, Pezzella M, *et al.* An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology*, 2007, 69(3): 250-254.
- 63 Lee Y J, Kang H J. Efficacy and tolerability of adjunctive therapy with zonisamide in childhood intractable epilepsy. *Brain & Development*, 2010, 32(3): 208-212.
- 64 吴晔, 操德智, 冯建华, 等. 儿童癫痫患者中吡仑帕奈使用的专家建议. *癫痫杂志*, 2022, 8(2): 95-98.
- 65 Nissenkorn A, Kluger G, Schubert-Bast S, *et al.* Perampanel as precision therapy in rare genetic epilepsies. *Epilepsia*, 2023, 64(4): 866-874.
- 66 Lin KL, Lin JJ, Chou ML, *et al.* Efficacy and tolerability of perampanel in children and adolescents with pharmacoresistant epilepsy: the first real-world evaluation in Asian pediatric neurology clinics. *Epilepsy Behav*, 2018, 85: 188-194.
- 67 Qu R, Dai Y, Qu X, *et al.* Use of perampanel in children with refractory epilepsy of genetic aetiology. *Epileptic Disord*, 2022, 24(4): 687-695.
- 68 Turón-Viñas E, Díaz-Gómez A, Coca E, *et al.* Long-term efficacy of perampanel in a child with Dravet syndrome. *Child Neurol Open*, 2021, 8: 2329048X211050711.
- 69 Chang FM, Fan PC, Weng WC, *et al.* The efficacy of perampanel in young children with drug-resistant epilepsy. *Seizure*, 2020, 75: 82-86.
- 70 Ishikawa N, Tateishi Y, Tani H, *et al.* Successful treatment of intractable life-threatening seizures with perampanel in the first case of early myoclonic encephalopathy with a novel de novo SCN1A mutation. *Seizure*, 2019, 71: 20-23.
- 71 Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, *et al.* Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Res*, 2019, 154: 34-38.
- 72 Biró A, Stephani U, Tarallo T, *et al.* Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. *Neuropediatrics*, 2015, 46(2): 110-116.
- 73 中国医师协会神经内科医师分会儿童神经专业委员会, 中华医学会儿科学分会神经学组. 生酮饮食治疗儿童癫痫性脑病循证指南. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(12): 881-888.
- 74 Wang YQ, Fang ZX, Zhang YW, *et al.* Efficacy of the ketogenic diet in patients with Dravet syndrome: a meta-analysis. *Seizure*, 2020, 81: 36-42.
- 75 Tian X, Chen J, Zhang J, *et al.* The efficacy of ketogenic diet in 60 Chinese patients with Dravet syndrome. *Front Neurol*, 2019, 10: 625.
- 76 Yu M, Li H, Sun D, *et al.* China Association Against Epilepsy Ketogenic Diet Group. The ketogenic diet for Dravet syndrome: a multicenter retrospective study. *Nutrition*, 2023, 110: 111976.
- 77 Dibué-Adjei M, Fischer I, Steiger HJ, *et al.* Efficacy of adjunctive vagus nerve stimulation in patients with Dravet syndrome: a meta-analysis of 68 patients. *Seizure*, 2017, 50: 147-152.
- 78 Hajtovic S, LoPresti MA, Zhang L, *et al.* The role of vagus nerve stimulation in genetic etiologies of drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *J Neurosurg Pediatr*, 2022, 18: 1-14.
- 79 Paprocka J, Lewandowska A, Zieliński P, *et al.* Dravet syndrome—the Polish family's perspective study. *J Clin Med*, 2021, 10(9): 1903.
- 80 Lagae L, Irwin J, Gibson E, *et al.* Caregiver impact and health service use in high and low severity Dravet syndrome: a multinational cohort study. *Seizure*, 2019, 65: 72-79.
- 81 Nickels KC, Wirrell EC. Dravet Syndrome: don't hesitate, just vaccinate! *Neurology*, 2023, 100(4): 171-173.
- 82 Hood V, Berg AT, Knupp KG, *et al.* COVID-19 vaccine in patients with Dravet syndrome: observations and real-world experiences. *Epilepsia*, 2022, 63(7): 1778-1786.
- 83 Howell KB, Butcher S, Schneider AL, *et al.* Complications of influenza A or B virus infection in individuals with SCN1A-positive Dravet syndrome. *Neurology*, 2023, 100(4): e435-e442.
- 84 Andrade DM, Berg AT, Hood V, *et al.* Dravet syndrome: a quick transition guide for the adult neurologist. *Epilepsy Res*, 2021, 177: 106743.