

DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2009.02.012

典型失神发作及其相关癫痫综合征研究进展

马秀伟 综述 张月华 审校

典型失神发作 (typical absence seizures) 曾被称为小发作 (petit mal), 是一种非惊厥性的、短暂的全面性癫痫发作类型。临床主要表现为突然的意识损伤, EEG 表现为全导 3 Hz 棘慢波爆发^[1,2]。典型失神发作是特发性全面性癫痫 (idiopathic generalized epilepsies, IGE) 的主要发作类型之一, 其临床表现和 EEG 特征与其相关的癫痫综合征有关^[1,2]。

1 典型失神发作

1.1 临床特点 典型失神发作表现为突然的意识损伤, 正在进行的自主性活动及语言突然停止, 凝视, 表情呆滞, 一般不跌倒, 发作持续数秒至数十秒后意识突然恢复, 继续发作前正在进行的动作, 无发作后意识障碍。典型失神发作时意识损伤的程度可分为: 完全丧失、中度损伤、轻度损伤和轻微损伤 (本人及周围人均难以察觉, 可能需特殊的测试才能发现)。在不同的 IGE 综合征中典型失神发作意识损伤程度不同, 如在儿童失神癫痫中意识损伤程度严重, 而在青少年肌阵挛癫痫 (JME) 中则较轻。典型失神发作常伴随其他症状如肌阵挛、自动症和自主神经症状等。典型失神发作主要是自发出现, 未经治疗时 90% 的患者可通过过度换气 (hyperventilation) 试验诱发发作, 未经治疗时的发作如不能被过度换气试验诱发, 则应对典型失神发作的诊断提出质疑^[3]。其他特殊的可诱发典型失神发作的因素包括光、图案、电视节目和思考等 (反射性失神)。Baykan 等^[4] 调查结果显示具有光敏性的典型失神发作患者中女性明显多于男性, 且治疗效果较差, 停药后易复发。

1.2 分类 根据临床表现可分为简单失神发作和复杂失神发作。简单失神发作仅表现有发作性意识障碍, 不伴其他运动症状, 持续时间短。复杂失神发作分为 6 种: ①失神伴轻微阵挛成分 (absences with mild clonic components): 主要表现为失神发作时伴有眼睑、眉弓或眼球的轻微节律性肌阵挛抽动, 很少累及四肢、躯干、口角或下颌; ②失神伴强直成分 (absences with tonic components): 主要表现为失神发作时姿势性张力轻度增加, 以影响伸肌为主, 最常累及眼肌, 引起眼球向上凝视。累及范围可进一步扩大到颈部或

躯干导致头向后仰或躯干部后伸成弓形。不对称的姿势性强直可导致头或躯干转向一侧, 需要与部分性发作鉴别; ③失神伴失张力成分 (absences with atonic components): 常表现为头缓慢下垂, 偶有弯腰、手臂下垂或抓握放松, 手中物体落地, 但很少引起跌倒; ④失神伴自动症: 自动症在典型失神发作中非常常见, 出现率约为 60%, 且随失神发作持续时间的延长而增加, 一般出现在 EEG 放电开始 4~6 s 后, 多表现为口部自动症如咂嘴、吞咽、咀嚼、咬牙或手的摸索动作, 更复杂的自动症少见。失神伴自动症可与失神伴上述其他运动成分同时存在; ⑤失神伴自主神经症状: 失神发作时部分患者可观察到自主神经症状, 如面色苍白或潮红、出汗、瞳孔扩大、呼吸和心率改变、尿失禁等; ⑥失神伴局部运动成分: 伴幻觉或其他特殊感觉和其他新皮质或边缘系统起源的症状, 在失神持续状态 (absence status epilepticus, ASE) 时更常见。在儿童中复杂失神常见, 而在成人中则简单失神发作较常见。同一个患者可同时具有简单失神和复杂失神发作。

1.3 EEG 特点 癫痫发作期 EEG 表现为广泛性 3 Hz (> 2.5 Hz) 节律性棘慢波或多棘慢波 (棘波不超过 3 个) 爆发, 双侧对称和同步, 前头部波幅最高。发作间期 EEG 背景正常, 可有少量局灶性或不对称的棘慢波散发或短阵片段发放, 左右不固定。

广泛性 3 Hz 棘慢波节律产生和维持机制主要有丘脑皮质环路震荡学说: ①丘脑起源: 刺激丘脑内侧可引起皮质放电, 丘脑神经元具有内源性爆发动作电位, 典型失神患者 MRI 或 MRS 有丘脑功能不全的证据^[5]; ②局部皮质起源: 动物实验刺激额区皮质可引起广泛性 3 Hz 棘慢波节律和失神样发作, 放电首先从原发感觉皮质的口周代表区开始, 而后才出现皮质丘脑的环路震荡^[6]。单纯的皮质或丘脑均不能维持放电。

1.4 鉴别诊断 典型失神发作应注意与不典型失神发作和额叶失神发作相鉴别。

1.4.1 不典型失神发作 多见于脑损伤导致的症状性癫痫或癫痫性脑病患者, 如 Lemox-Gastaut 综合征等; 也可见于与遗传因素有关的癫痫综合征, 如 Dravet 综合征和 Doose

综合征等。不典型失神发作与典型失神发作的鉴别见表 1^[10]。

1.4.2 额叶失神 (frontal absence) 额叶起源的部分性发作有时以凝视为主要表现,与典型失神十分相似,但额叶失神常伴有额叶癫痫的其他特点如轻微的偏转性强直或肢体的轻微阵挛及自动症。仅靠临床观察有时鉴别困难。额叶失神发作间期 EEG 可正常或仅有少量额区的放电。发作期 EEG 为额叶起源的电活动,可迅速扩散至双侧半球并以 3 Hz 的频率发放。动物实验也发现刺激额叶内侧皮质可引起全脑 3 Hz 棘慢复合波暴发及动物的凝视发作。但额叶失神患儿常伴有其他具有额叶癫痫特点的发作形式,如姿势性或扭转性发作、局部运动性发作、过度运动性自动症和发声等。额叶失神发作不如典型失神发作频繁,但夜间

发作较多见,并常有一夜数次的成簇发作,表现为突然的短暂睁眼凝视。在有些额叶癫痫患儿,神经影像学可发现相关的结构性异常。额叶失神与典型失神的鉴别对于治疗药物的选择有重要意义。

1.5 典型 ASE ASE 属于非惊厥性癫痫持续状态,可见于任何年龄,在所有 IGE 中出现率为 10% ~ 20%^[7]。临床表现为不同程度的意识损伤,可伴有自动症或偶发肌阵挛,主要累及眼睑,症状无波动,持续数小时,常由睡眠或一次全面强直阵挛发作 (generalized tonic-clonic seizures, GTCS) 启动或终止,EEG 表现为广泛性 3 Hz 棘慢波持续发放,持续 30 min 以上。一些抗癫痫药物如卡马西平、苯妥英钠、加巴喷丁、氨己烯酸可诱发 ASE^[8]。Genton 等^[9]则认为 ASE 应作为独立的 IGE 类型。

表 1 典型失神发作与不典型失神发作的鉴别

	典型失神发作	不典型失神发作
发作起止	突然	缓慢或突然
EEG 背景活动	正常	不正常
发作期 EEG	全导 3Hz 棘慢复合波节律暴发	广泛性 1.5~2.5 Hz 慢棘慢复合波或不规则棘慢复合波、慢波发放
合并其他发作类型	偶有肌阵挛或全面强直阵挛发作	强直发作、失张力发作、肌阵挛发作、部分性发作等
相关的癫痫综合征	儿童失神癫痫、少年失神癫痫	Lennox-Gastaut 综合征、Dravet 综合征和 Doose 综合征等

2 与典型失神发作相关的癫痫综合征

国际抗癫痫联盟 (The International League Against Epilepsy, ILAE) 2001 年定义的与典型失神发作相关的癫痫综合征有儿童失神癫痫 (childhood absence epilepsy, CAE)、少年失神癫痫 (juvenile absence epilepsy, JAE)、少年肌阵挛性癫痫 (juvenile myoclonic epilepsy, JME) 和肌阵挛失神癫痫 (myoclonic absence epilepsy, MAE)^[11]。新报道的与典型失神发作相关的癫痫综合征还有眼睑肌阵挛伴失神 (eyelid myoclonia with absence, EMA) 和口周肌阵挛伴失神 (perioral myoclonia with absence, PMA) 等^[12,13]。

2.1 CAE 是儿童期常见的癫痫综合征。16 岁以下儿童的年发病率为 1.9 ~ 8/10 万,占学龄前儿童癫痫的 2% ~ 10%,占学龄期儿童癫痫的 8%。遗传因素在发病中起重要作用,15% ~ 44% 的患儿有热性惊厥或癫痫家族史,单卵双胞胎的共患率为 75%,双卵双胞胎共患率为 16%。大多数学者认为 CAE 属于复杂性多基因遗传,但在少数有热性惊厥或癫痫家族史者中发现患儿携带家系致病基因 GABRG2 突变,少数符合常染色体显性遗传^[14,15]。研究已发现有 11 个基因被认为可能参与 CAE 的遗传病理机制。本研究组在国际上首先发现 T 型钙通道基因 CACNA1H 是 CAE 的重要易感基因^[16~18]。

2.1.1 临床特点 CAE 起病高峰年龄为 4 ~ 8 岁,女性多发,占 CAE 患者的 60% ~ 76%。CAE 失神发作频繁,最多可达每日 200 余次,但由于发作持续时间短暂,多数历时

5 ~ 10 s,患儿发作有时可能未被注意。HV 试验易诱发脑电和临床发作,复杂失神稍多于简单失神,伴自动症最为多见^[19,20]。CAE 可合并 GTCS,但一般较少。CAE 很少出现 ASE^[19,21]。

2.1.2 EEG 特点 CAE 发作期 EEG 应为双侧对称同步的 3 Hz 棘慢波,频率在发作开始时不超过 4 Hz,结束前不慢于 2.5 Hz,一般持续 8 ~ 10 s,通常不超过 20 s。发作间期背景活动正常,枕区可有 3 Hz 高波幅 δ 节律发放。

2.1.3 诊断标准 1989 年,ILAE 提出的 CAE 诊断标准^[1]:①学龄期发病 (高峰年龄 6 ~ 7 岁);②频繁的失神发作 (每日数次或更多次发作);③EEG 显示双侧对称同步 3 Hz 棘慢波;④青春期常出现全面强直阵挛发作。此标准至今仍被广泛应用,但 1989 年 ILAE 的诊断标准可能使一些有典型失神发作的其他癫痫综合征 (如 MAE、EMA) 与 CAE 不易鉴别。

Panayiotopoulos 于 2005 年提出了新的 CAE 诊断标准,并在 ILAE 的网站上做了发布^[22],包括入选标准和排除标准。纳入标准:①起病年龄 4 ~ 10 岁;②发育和神经系统检查正常;③短暂而频繁的 CAE 每日多次伴意识丧失;④ EEG 背景活动正常,发作期为双侧对称同步 3 Hz 棘慢波节律暴发。排除标准:①CAE 起病前或病程中合并其他类型发作,如肌阵挛和失张力发作,或在 CAE 前以 GTCS 起病 (但可以有热性惊厥史);②失神伴明显的眼睑或口周肌阵挛,头部、躯干或肢体节律、无节律或单次肌阵挛 (但发作

时可以有眼球、眼睑或眉弓的轻微肌阵挛成分);③在3~4 Hz 棘慢波节律发放时没有或仅有轻微的意识损伤;④多棘慢波节律中棘波成分超过3个;⑤伴光反应性的失神发作。Panayiotopoulos 提出的 CAE 诊断标准较 1989 年 ILAE 提出的诊断标准更为严格,对评价典型 CAE 的治疗和预后具有重要意义。但也有作者通过对 47 例符合 1989 年 ILAE 诊断标准的 CAE 患儿临床和录像 EEG 分析后发现,仅有 5/47 例(10.6%)完全符合 Panayiotopoulos 的诊断标准。故认为 Panayiotopoulos 的诊断标准过于严格,使多数符合 1989 年 ILAE 诊断标准的 CAE 患儿被排除在 CAE 诊断之外^[23]。严格的 CAE 诊断有年龄限制,使超出该年龄范围的 CAE 患儿分类困难,尽管有学者将起病年龄 > 10 岁者归为 JAE,但这些患儿的临床表现并不符合 JAE 的诊断标准,而更符合 CAE^[24,25]。故有关 CAE 诊断的年龄范围需进一步商榷。Panayiotopoulos 2005 年的诊断标准目前尚未被 ILAE 正式推广使用,相信通过大家对该标准的交流和讨论,有望为 CAE 的诊断提出更客观、更实用的临床诊断标准。我们课题组在研究 CAE 致病基因及评价 CAE 的治疗和预后时,采用的是改良的 1989 年 ILAE 诊断标准^[16~18,19]。纳入标准:①发病年龄 3~12 岁;②以典型失神发作起病;③每日有多次的失神发作(≥ 5 次);④EEG 背景活动正常,发作为双侧对称同步 3 Hz 棘慢波爆发;⑤神经系统查体无异常;⑥头颅影像学(CT 和 MRI)检查无异常。排除标准:①失神伴有明显的眼睑肌阵挛、头部、躯干或肢体肌阵挛(但发作时可以有眼球、眼睑或眉弓的轻微肌阵挛成分);② EEG 显示多棘慢波(棘波 ≥ 3 个);③伴光敏性反应的失神发作;④智力发育落后(IQ ≤ 75)。

2.1.4 治疗和预后 传统治疗 CAE 的药物首选乙琥胺,国外仍在应用。目前国内、外应用最多的是丙戊酸,对失神发作效果好,而且对 GTCS 效果亦好。各国癫痫诊疗指南均将丙戊酸作为治疗 CAE 的一线药物,包括中国于 2007 年首次发布的癫痫诊疗指南^[26]。国内、外大量文献证明丙戊酸单药治疗 CAE 控制率可达 84% 左右,且安全有效,应作为首选药物^[27,28]。

我们首选丙戊酸治疗 234 例 CAE,其中 217 例(92.7%)发作控制^[23]。近年应用拉莫三嗪治疗 CAE 越来越受重视,拉莫三嗪与丙戊酸比较,其优点是对认知无影响,缺点是加量速度较慢、皮疹发生率高。有文献报道拉莫三嗪至少可使 50% 的 CAE 发作完全控制,可作为丙戊酸的添加治疗,亦可作为首选的单药治疗^[29]。Coppola 等^[30]观察 CAE 患儿共 38 例,首选丙戊酸或拉莫三嗪治疗各 19 例:1 个月时用丙戊酸者 52.6% (10/19 例)发作控制,用拉莫三嗪者 5.3% (1/19 例)发作控制;3 个月时用丙戊酸者 63.2% (12/19 例)发作控制,用拉莫三嗪者 36.8% (7/19 例)发作控制;12 个月时用丙戊酸者 68.4% (13/19 例)发作控制,用拉莫三嗪者 52.6% (10/19 例)发作控制,证明两药对失

神发作均有效,而丙戊酸起效更快。亦有报道应用托吡酯治疗 CAE 有效,对于丙戊酸及拉莫三嗪效果不佳者可试用^[31]。Grosso 等^[32]将 119 例有失神发作的患儿按 1989 年 ILAE 和 2005 年 Panayiotopoulos 的诊断标准分为两组,其中 62 例符合 Panayiotopoulos 的诊断标准,抗癫痫药对发作控制率为 95%,82.3% (51/62 例)最终完全缓解;而另 57 例不符合 Panayiotopoulos 诊断标准的病例,抗癫痫药对发作控制率仅为 77%,最终仅 50.9% (29/57 例)完全缓解,说明严格的诊断标准对于评价 CAE 的抗癫痫药疗效和预后具有重要的意义,总体而言,典型的 CAE 远期预后良好。

2.2 JAE JAE 为青春期前后发病的 IGE 综合征,在各类型 IGE 中 JAE 约占 10%。JAE 在遗传学方面与 CAE 相似,约 11% 的患儿有癫痫家族史,多数认为 JAE 为复杂遗传。JAE 与其他 IGE 综合征,特别是与 CAE 和 JME 在发病年龄方面有一定重叠,但其间的内在联系仍不十分清楚。

2.2.1 临床特点 起病年龄为 7~16 岁,高峰年龄为 10~12 岁。男、女发病率基本相同。典型失神发作是 JAE 的主要发作类型,失神发作的频率较 CAE 少,每日 1~10 次,发作时的意识损伤程度较 CAE 略轻,每次发作的持续时间则较 CAE 长,为(16.3 \pm 7.2)s,少数可长达 30~40 s。JAE 患儿可同时有 2~3 种类型的全面性发作(典型失神、肌阵挛和 GTCS),但典型失神是主要的发作类型。有 80% 的患儿可同时出现 GTCS^[33],主要发生在觉醒后,发作稀少,常由剥夺睡眠、饮酒或疲劳等因素诱发。

2.2.2 EEG 特点 MAE 可见于 15%~25% 的 JAE 患儿,一般程度较轻且发作稀少^[33]。JAE 常有 ASE 或频繁成串的失神发作,多发生在 GTCS 之后。有学者认为 JAE 是介于 CAE 和 JME 之间的中间型。EEG 特点与 CAE 相似,但常有多棘慢波,并可见片段性发放。

2.2.3 诊断标准^[11] 纳入标准:①青春期起病;②发病前智力正常,无脑损伤的证据;③典型失神为主要发作类型,可伴有少量肌阵挛和(或)GTCS;④发作期 EEG 为双侧同步对称 3 Hz 棘慢波或多棘慢波爆发。排除标准:①如有失神伴有明显的眼睑或口周肌阵挛、肢体和躯干的单次或节律性肌阵挛;② EEG 背景活动明显异常或有局限性异常、不规则或无节律的棘慢波和多棘慢波、各次发放频率有明显变化的患儿^[34]。

2.2.4 治疗和预后 由于 JAE 常伴有 GTCS,治疗首选丙戊酸,对失神和 GTCS 均有效,对 70%~80% 的患儿可控制所有的发作。但有个例报道 JAE 患儿静脉应用丙戊酸引起失神发作加重^[35]。如丙戊酸单药不能控制发作,可加用乙琥胺、苯二氮草类药物或拉莫三嗪。Fattouch 等^[36]报道有 5 例 JAE 患者应用左乙拉西坦作为单药或添加治疗后发作控制。医生应指导患儿安排合理而有规律的生活,避免各种可能诱发 GTCS 的因素。偶发的肌阵挛性抽动一般对患儿的生活质量影响不大。JAE 的长期预后不如 CAE,尽

管药物治疗对大多数 JAE 患儿有效,但即使在发作控制多年后停药仍可能导致复发,因而多数患儿可能需要终身治疗。有报道预示 JAE 预后不良的危险因素为合并 GTCS^[34]。如果失神发作至青春期后仍未控制,可能对患儿成年后的精神行为、学业、就业及社会交往等方面造成不同程度的负面影响。JAE 与 CAE 临床表现可有重叠,Trinka 等^[20]研究显示临床表现重叠的患儿更易出现肌阵挛和 GTCS,预后较两者均差。

2.3 MAE 是一种少见的儿童癫痫综合征。MAE 仅占各类癫痫患儿的 0.5%~1%,起病年龄在 2~12.5 岁,报道的最小发病年龄为 11 个月^[37],高峰年龄在 7 岁左右,男性略多,约占 MAE 患儿总数的 69%。MAE 的病因学与 CAE 相似,有 19%~25% 的患儿有癫痫家族史。有 2/3 的患儿肌阵挛性失神发作是症状性的,不应属于此综合征。

2.3.1 临床特点 其临床表现为失神发作伴双侧节律性肌阵挛(阵挛)性抽动,发作起止突然,主要累及颈、肩、上肢及下肢肌肉,面部肌肉较少受累,无眼睑肌的阵挛。常伴有轻微的强直性发作,不对称的强直性发作可导致头及躯干向一侧偏转。常有自动症表现和植物神经症状。过度换气或节律性闪光刺激易诱发脑电及临床发作。除肌阵挛失神发作外,约 2/3 的患儿尚有少量其他类型的发作如 GTCS、典型失神及肌阵挛等^[38],这些发作形式也可出现在肌阵挛失神发作前。约 45% 患儿伴有 GTCS,且女性居多,伴 GTCS 者预后较差^[38]。ASE 在 MAE 中少见。

2.3.2 EEG 特点 发作期 EEG 为双侧对称同步的 3 Hz 棘慢波爆发,棘慢波和肌阵挛的频率密切相关。EEG 棘波成分与肌阵挛引起的 EMG 电位间有 15~40 ms(近端肌)或 50~70 ms(远端肌)的潜伏期^[38]。肌阵挛性失神发作频率为每日数次至数十次,发作持续时间比 CAE 的失神发作时间长,为 10~60 s。发作主要出现在清醒时或觉醒过程中,浅睡眠期也可有发作并导致患儿觉醒,但持续时间比清醒时短。随着睡眠的加深,EEG 放电一般不引起肌阵挛发作。睡眠中无 10 Hz 的 EEG 快活动。

2.3.3 鉴别诊断 MAE 应与其他伴肌阵挛性失神发作的症状性癫痫进行鉴别:后者可见于染色体异常、Angelman 综合征和脑发育异常等疾病,常有智力落后、EEG 背景异常及头颅 MRI 异常等。当发作期只记录 EEG 图形时,如失神症状明显而节律性肌阵挛运动轻微,常被认为是典型失神发作,EEG 和 EMG 同步记录,有助于正确诊断 MAE。因此如失神伴 3 Hz 棘慢波对常规治疗失神发作的抗癫痫药物效果不好时,应进行 EEG 和 EMG 的同步记录,以发现 MAE 的电生理临床特征。如肌阵挛性失神发作伴有头和身体的不对称性扭转或有明显的自动症,应与复杂部分性发作鉴别,有时目测观察鉴别诊断极为困难,需进行视频 EEG(VEEG)监测,并同时做 EMG 检查。

2.3.4 治疗和预后 治疗的目的是尽早控制发作,阻止其

对认知的损伤。大剂量丙戊酸或丙戊酸与乙琥胺联合治疗对大部分 MAE 有效,丙戊酸与拉莫三嗪或苯二氮类药物治疗对部分病例有效,对以上药物治疗效果不佳者亦可选用托吡酯和左乙拉西坦等药。约 1/3 患儿肌阵挛性失神发作持续 5 年左右消失,也有部分患儿可持续 10 年以上。约 25% 患儿在病程中可有智力倒退。如发作能在短时间内控制,则对智力无明显损害,因而正确诊断和及时治疗对预后非常重要。少数患儿在肌阵挛失神发作消失后可出现强直或不典型失神发作,类似于 Lennox-Gastaut 综合征的全身性发作^[38]。单纯有肌阵挛失神的预后较伴 GTCS 的预后好^[39,40]。GTCS 的出现或消失一般不影响 MAE 的演变过程。

2.4 JME JME 是一种以肌阵挛发作、GTCS 及有时伴有典型失神发作为临床特征的 IGE 综合征。JME 占全部癫痫患儿的 5%~10%,占 IGE 的 26%。然而由于常被误诊,确切的数字可能更高。近年的研究表明女性发病率稍高于男性,其比例约为 1:0.66。约 80% 的 JME 患儿于 12~18 岁发病,平均发病年龄 14.6 岁。约有 1/3 的 JME 患儿有癫痫家族史。其确切的遗传机制尚不清楚,目前许多证据显示 JME 属于多基因遗传,通过连锁分析发现了 3 个 JME 易感基因位点: EJM1,位于染色体 6p11-12; EJM2,位于染色体 15q14; EJM3,位于染色体 6p21.3^[41,42]。Suzuki 和 Delgado-Escueta 等^[42]对 44 个 JME 家系进行研究,发现 EFHC1 基因的 5 个错义突变位点存在于 6 个 JME 无关家系中,这些突变见于 JME 患者和 EEG 有多棘慢波的受累者。EFHC1 基因定位于染色体 6p12-p11 编码非离子通道蛋白,促进神经元的凋亡,这为认识特发性癫痫的分子机制提出了新观点。

1989 年,ILAE 癫痫和癫痫综合征分类中将 JME 定义为:在青春期发病,以双侧单次或重复多次、无节律和无规则的肌阵挛发作为特征,上肢尤为明显。发作可引起部分患儿突然跌倒,未发现意识障碍。JME 发病无性别差异。通常在睡醒后不久发作,并且经常可由剥夺睡眠而诱发。发作间期和发作期 EEG 显示快速的、广泛的、常为不规则的棘波和多棘波,EEG 棘波和临床肌阵挛发作无密切关联。

2.4.1 临床特点 觉醒期肌阵挛发作是 JME 最突出和最具特征性的发作形式,所有 JME 患儿都有肌阵挛发作,并且是诊断该病的必要条件。表现为短暂的、双侧对称的、同步的及无节律的肌肉抽动,常见于肩部和臀部,偶发于单侧。肌阵挛可以单个出现也可以连续多次出现,发作的幅度和强度变化不一,有些患儿因肌肉抽动突然跌倒,有时抽动类似体内有一种电击感,只有患儿本人才能感到。发作多出现于清晨觉醒后的短时间内,不伴意识障碍,常合并 GTCS 和(或)失神发作,尤其在剥夺睡眠后更易发生。

肌阵挛持续状态(myoclonic status epilepticus)是指肌

阵挛连续发作 30 min 以上,可伴有轻微意识障碍或行走和语言障碍等^[43],常由剥夺睡眠和中断治疗等诱发。80% ~ 95% 的 JME 患儿有 GTCS 发作,常为患儿就诊的主要原因,可先于肌阵挛或之后出现,或与其同时出现。GTCS 出现前通常先有几分钟的轻微或中等程度的肌阵挛,其频率和强度逐渐增加,无感觉先兆,GTCS 于睡醒后更易发生。约 1/3 的 JME 患儿可出现典型失神发作,且发作时间短暂,意识损伤轻微,通常不伴自动症。失神发作的严重程度与年龄有关,10 岁以后出现比 10 岁前的相对较轻。JME 发作常在剥夺睡眠、疲劳、情绪激动、月经期以及中至大量饮酒后诱发,更常见于清晨睡醒后。约 50% 的 JME 患儿有光敏性^[44],具有光敏性的患儿可由旋转性的闪光、闪烁的光所诱发。某些可以降低癫痫发作阈值药物如可卡因也可诱发发作。

2.4.2 EEG 特征 EEG 背景活动正常,发作期呈弥漫性 3~6 Hz 多棘慢波,双侧对称,中央区明显,与临床肌阵挛同步发生,多棘慢波中棘波频率多为 10~16 Hz,可连续出现 5~20 个,而发作间期也为弥漫性 3.5~6 Hz 多棘慢波,棘波不超过 2~3 个,闪光刺激、睡眠不足、过度换气可诱发脑电和临床发作。JME 患儿睡眠 EEG 异常率高达 90%~100%,尤其在睡眠与清醒交替时痫样放电明显增多,睡眠 EEG 可作为 JME 更为敏感和特异的检查手段。邱鹏玲等^[45]报道 44 例 JME 患儿清醒 EEG 阳性率为 50%,睡眠 EEG 阳性率为 95%。

2.4.3 治疗及预后 首先要避免一些诱发因素,如饮酒、剥夺睡眠和精神紧张等,这对于 JME 的治疗非常重要。抗癫痫药物治疗是必须的,丙戊酸是治疗 JME 的首选药物,约 80% 患儿用丙戊酸单药治疗即可控制发作^[46]。拉莫三嗪对部分 JME 患儿也有效,可作为单药或添加药治疗^[47]。Morris 等^[48]观察了对于丙戊酸治疗无效的患儿换用拉莫三嗪也能够取得较好的疗效,有些患儿单用拉莫三嗪治疗亦可完全控制发作。托吡酯亦可作为单药或添加药治疗^[49,50]。Sousa 等^[50]观察 JME 患儿应用托吡酯治疗 1 年,肌阵挛、GTCS 和失神发作控制率分别为 68.8%、62.3% 和 22.7%。左乙拉西坦起效快和安全,与其他抗癫痫药无相互作用。已有大量资料表明左乙拉西坦治疗 JME 安全有效,可作为单药也可作为添加药治疗^[51,52]。苯妥因钠和卡马西平可以加重 JME 患儿的肌阵挛和失神发作,故应避免应用这些药物^[53]。Siren 等^[54]比较 CAE、JAE、JME 和 EMA 经治疗的预后,发现难治性癫痫在 JME 中较其他类型更为多见。由于停药后容易复发,患儿常需终身服药。近 90% 的 JME 患儿通过合理治疗,发作可得到有效控制^[55]约有 15% 的 JME 患儿难以获得有效治疗,如 3 种发作类型(肌阵挛、失神和 GTCS)同时存在时容易产生耐药^[56]。

2.5 EMA EMA 的平均起病年龄为 6~8 岁,男性少见,且症状不明显^[57]。光敏性在女性患儿中发生率高,以频繁

的(每日数百次)眼睑肌阵挛伴短暂失神发作为特征。发作常持续至成年,多数文献为成年病例的回顾性报道。

2.5.1 临床特点 EMA 发作的特征表现为眼睑肌阵挛,表现为眼睑和眼球每秒 4~6 次的快速抽动,伴 EEG 全导 3~6 Hz 棘慢波爆发。短暂的眼睑肌阵挛可无失神,持续时间较长时出现失神发作,但不会仅有失神而无肌阵挛的发作。闭眼可诱发 EEG 及临床发作。患儿可通过快速重复闭眼或用手指在眼前晃动而自我诱发眼睑肌阵挛发作。所有患儿均有光敏性反应。病程中多数患儿有少量的 GTCS,常由疲劳和剥夺睡眠等因素诱发。约 50% 患儿有少量上肢的轻度肌阵挛,但比 JME 发作频率少且程度轻,或仅在光诱发时出现。EMA 与 JME 发作可有一定交叉性^[58]。眼睑肌阵挛是 EMA 最常见和最具特征性的发作表现,但单纯的眼睑肌阵挛作为一种症状或发作类型并不足以构成一种独立的癫痫综合征。

2.5.2 EEG 特点 发作期 EEG 为广泛性 3~6 Hz 多棘慢波爆发,合眼即刻出现,持续闭眼多数消失,放电持续 3~6 s,伴节律性眼睑肌阵挛。闪光刺激及合眼诱发脑电及临床发作。睡眠放电多数增多,持续时间更短,不伴发作。

2.5.3 治疗和预后 首选丙戊酸治疗,常需与乙琥胺或氯硝西洋联合应用以控制发作。近期有报道^[59]左乙拉西坦治疗 EMA 有效,患儿眼睑肌阵挛及 GTCS 均明显减少。多数患儿经治疗后失神发作控制,但仍有持续的眼睑肌阵挛发作,因此常需终身治疗^[60]。患者可出现发育迟缓^[61],故及早诊断并采取治疗非常重要,通过详细的病史询问及常规 EEG 检查可明确诊断 EMA。

2.6 PMA PMA 是一种儿童或青春早期起病的 IGE 综合征,起病年龄为 2~13 岁,平均 10 岁左右,女性多见,约 50% 患儿有癫痫家族史,9.3% 患儿在儿童期有典型失神发作^[62]。

2.6.1 临床特点 PMA 以频繁的典型失神发作和口周肌肉的节律性肌阵挛为特征。口周肌阵挛发作表现为口轮匝肌和降嘴角肌的节律性收缩,引起嘴唇前突和嘴角抽动,严重时累及咀嚼肌引起下颌抽动。发作过程中意识损伤的程度轻至重度不等,多数患儿对口周肌阵挛发作有知觉,但有些经 VEEG 证实的短暂失神和口周肌阵挛并不为患儿所察觉。发作持续时间短暂,平均 4 s (2~9 s)。失神和口周肌阵挛发作可每日多次,也可每 1~2 周 1 次。几乎所有患儿都会出现 GTCS,但并不频繁,少量 GTCS 可出现于失神发作前或发作多年后,GTCS 常以失神或 ASE 为先兆。约 50% 的患儿可出现 ASE^[63]。没有光敏性。

2.6.2 EEG 特点 发作期 EEG 为全导 3~4 Hz 节律性多棘慢波爆发,常不如典型失神的 3 Hz 棘慢波规则,并可有电压的波动,也可出现片段性的发放。发作间期 EEG 可出现广泛性 4~7 Hz 棘慢波和多棘慢波爆发(<1 s),常不对称,可有局灶性棘慢波和慢波,左右不固定。口周肌阵挛在

EEG 爆发的第 1 个多棘慢波开始,并在整个发放过程中持续,肌阵挛性抽动与多棘波成分密切相关。发放持续时间短暂,为 2~9 s,平均 3.7 s。

2.6.3 治疗 首选丙戊酸治疗,可单用或与乙琥胺、拉莫三嗪及氯硝西泮合用。左乙拉西坦对肌阵挛发作效果好,可能对治疗 PMA 有效,现尚缺乏大样本研究。在频繁失神发作或出现 ASE 并有可能发展为 GTCS 时,推荐口服咪达唑仑或直肠灌注地西泮,可终止 ASE 并预防 GTCS 出现。PMA 的失神和口周肌阵挛药物常难以控制,发作可持续至成年后仍不消失,需终身药物治疗。

参考文献

[1]Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1989,30(4):389-399

[2]Panayiotopoulos CP. Treatment of typical absence seizures and related epileptic syndromes. *Paediatr Drugs*,2001,3(5):379-403

[3]左启华,主编.小儿神经系统疾病.第 2 版.北京:人民卫生出版社,2002.306-308

[4]Baykan B, Matur Z, Gürses C, et al. Typical absence seizures triggered by photosensitivity. *Epilepsia*, 2005, 46(1):159-163

[5]Labate A, Briellmann RS, Abbott DF, et al. Typical childhood absence seizures are associated with thalamic activation. *Epileptic Disord*, 2005,7(4):373-377

[6]Crunelli V, Leresche N. Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3(5):371-382

[7]Walker MC. Diagnosis and treatment of nonconvulsive status epilepticus. *CNS Drugs*, 2001, 15(12):931-939

[8]Thomas P, Valtou L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*, 2006,129(5):1281-1292

[9]Genton P, Ferlazzo E, Thomas P. Absence status epilepsy: delineation of a distinct idiopathic generalized epilepsy syndrome. *Epilepsia*, 2008, 49(4):642-649

[10]刘晓燕编著,吴逊审阅.临床脑电图学.第 1 版.北京:人民卫生出版社,2006,250-256

[11]Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2001,42(6): 796-803

[12]Valentin A, Hindocha N, Osei-Lah A, et al. Idiopathic generalized epilepsy with absences: syndrome classification. *Epilepsia*,2007,48(11):2187-2190

[13]Panayiotopoulos CP. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2005, 46(9):57-66

[14]Wallace RH, Marini C, Petrou S, et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet*, 2001 ;28(1):49-52

[15]Kanamura C, Hang K, Sander T, et al. A splice-site mutation in GABRG2 associated with childhood absence epilepsy and febrile convulsions. *Arch Neurol*, 2002, 59(7):1137-1141

[16]Chen Y, Lu J, Pan H, et al. Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy. *Ann Neurol*, 2003 ,54(2):239-243

[17]Lv JJ(吕建军),Zhang YH,Chen YC,et al. T-type calcium channel gene-CACNA1H is as usceptibility gene to childhood absence epilepsy. *Chin J Pediatr(中华儿科杂志)*,2005,43(2):133-136

[18]Liang J, Zhang Y, Wang J, et al. New variants in the CACNA1H gene identified in childhood absence epilepsy. *Neurosci Lett*, 2006 , 406(1-2):27-32

[19]Ma XW(马秀伟),Zhang YH, Liu XY, et al. 儿童失神癫痫 240 例治疗及预后随访报告:应用改良的 1989 年儿童失神癫痫诊断标准. *Chin J of Evid Based Pediatr(中国循证儿科杂志)*,2008,3(6):419-425

[20]Trinka E, Baumgartner S, Unterberger I, et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol*, 2004,251(10):1235-1241

[21]Panayiotopoulos CP. Epileptic syndromes of idiopathic generalized epilepsies. In Panayiotopoulos CP. Ed. *The Epilepsies:Seizures,Syndromes and Management*. First edition. Oxford. United Kingdom: Bladon Medical Publishing, 2005 : 287-348

[22]Loiseau P, Panayiotopoulos CP. Childhood absence epilepsy. Available at www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf. Ref Type: Internet Communication

[23]Sadleir IG,Farrell K,Smith S,et al. Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy. *Neurology*, 2006,67(3):413-418

[24]Shorvon S, Walker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 2005, 46(S9):73-79

[25]Koutoumanidis M, Bourvari G, Tan SV. Idiopathic generalized epilepsies: clinical and electroencephalogram diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*,2005,5(6):753-767

[26]中华医学会编著.临床诊疗指南癫痫病分册.第 1 版.北京:人民卫生出版社, 2007, 40-55

[27]Chen Q(陈倩),Li EZ,Wang LW,et al. 丙戊酸钠治疗儿童失神癫痫的疗效. *Chinese Journal of Practical Pediatrics(中国实用儿科杂志)*,2006,21(7):541-542

[28]Durá Travé T, Yoldi Petri ME. Typical absence seizures: epidemiological and clinical characteristics and outcome. *An Pediatr(Barc)*, 2006 ,64(1):28-33

[29]Coppola G, Licciardi F, Sciscio N, et al. Lamotrigine as first-line drug in childhood absence epilepsy: a clinical and neurophysiological study. *Brain Dev*, 2004,26(1):29-30

[30]Coppola G, Auricchio G, Federico R, et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizure an open-label, randomized parallel-group study. *Epilepsia*, 2004, 45(9):1049-1053

[31]Cross JH. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure*, 2002,11(9):406-410

[32]Grosso S, Galimberti D, Vezzosi P, et al. Childhood absence epilepsy: evolution and prognosis factors. *Epilepsia*, 2005,46(11):1796-1801

[33]Obeid T. Clinical and genetic aspects of juvenile absence epilepsy. *J Neurol*,1994 ,241(8):487-491

[34]Tovia E, Goldberg-Stem H, Shahar E, et al. Outcome of chilgren with juvenile absence epilepsy. *J Child Neurol*, 2006, 21(9):766-768

[35]Beuchler RD, Buchhalter JR. Juvenile absence epilepsy exacerbated by Valproic acid. *Pediatr Neurol*, 2007, 36(2): 121-124

[36]Fattouch J, Di Bonaventura C, Mari F, et al. Role of Levetiracetam in the treatment of primary generalized epilepsy. *Epilepsia*, 2004, 45(3):142

- [37] Verrotti A, Greco R, Chiarelli F, et al. Epilepsy with myoclonic absences with early onset: a follow-up study. *J Child Neurol*, 1999,14(11):746-749
- [38] Bureau M, Tassinari CA. Epilepsy with myoclonic absence. *Brain Dev*, 2005, 27(3):178-184
- [39] Genton P, Bureau M. Epilepsy with myoclonic absences. *CNS Drugs*, 2006, 20(11):911-916
- [40] Li BM(黎冰梅), Liao WP, Yi YH, et al. 肌阵挛失神性癫痫. *Journal of Rare and Uncommon Diseases(罕少疾病杂志)*, 2004,11(4):25-27
- [41] Pinto D, de Haan GJ, Janssen GA, et al. Evidence for linkage between juvenile myoclonic epilepsy-related idiopathic generalized epilepsy and 6p11-12 in Dutch families. *Epilepsia*, 2004, 45(3):211-217
- [42] Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet*, 2004,36(8):842-849
- [43] Shi YF(石岩芳), Wang YP. 青少年肌阵挛性癫痫20例临床特点分析. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases(中国神经精神疾病杂志)*, 2008,34(4):235-236
- [44] Lu Y, Waltz S, Stenzel K, et al. Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence. *Epileptic Disord*, 2008,10(2):136-143
- [45] Qiu PL(邱鹏玲), Yao PL, Sun DK. Clinical expression and EEG features of 44 cases of juvenile myoclonic epilepsy. *Chinese Journal of Practical Pediatrics(中国实用儿科杂志)*, 2005,20(9):550-552
- [46] Sullivan JE, Dlugos DJ. Idiopathic generalized epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*, 2004, 6(3):231-242
- [47] Prasad A, Kuzniecky RI, Knowlton RC, et al. Evolving antiepileptic drug treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol*, 2004,61(8):1328-1329
- [48] Morris GL, Hammer AE, Kustra RP, et al. Lamotrigine for patients with juvenile myoclonic epilepsy following prior treatment with valproate: results of an open-label study. *Epilepsy Behav*, 2004,5(4):509-512
- [49] Biton V, Bougeois BF. Topiramate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol*, 2005,62(11):1705-1708
- [50] Sousa Pda S, Araújo Filho GM, Garzon E, et al. Topiramate for the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*, 2005,63(3B):733-737
- [51] Greenhill L, Betts T, Smith K. Effect of Levetiracetam on resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 2002,43(7):179-180
- [52] Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, et al. Kevetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology*, 2008,70(8):607-616
- [53] Genton N, Gelisse P, Thomas P, et al. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology*, 2000,55(8):1106-1109
- [54] Siren A, Eriksson K, Jalava H, et al. Idiopathic generalized epilepsies with 3Hz and faster spike wave discharges: a population-based study with evaluation and long-term follow-up in 71 patients. *Epileptic Disord*, 2002,4(3):209-216
- [55] Renganathan R, Delanty N. Juvenile myoclonic epilepsy: under-appreciated and under-diagnosed. *Postgrad Med J*, 2003, 79(928):78-80
- [56] Gelisse P, Genton P, Thora P, et al. Clinical factors of drug resistance juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001,70(2):240-243
- [57] Striano S, Striano P, Nocerino C, et al. Eyelid myoclonia with absences: an overlooked epileptic syndrome? *Neurophysiol Clin*, 2002,32(5):287-296
- [58] Destina Yalçin A, Forta H, Kiliç E. Overlap cases of eyelid myoclonia with absences and juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*, 2006, 15(6):359-365
- [59] Striano P, Sofia V, Capovilla G, et al. A pilot trial of Levetiracetam in eyelid myoclonia with absences. *Epilepsia*, 2008,49(3):425-430
- [60] Giannakodimos S, Panayiotopoulos CP. Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. *Epilepsia*, 1996,37(1):36-44
- [61] Joshi GN, Patrick J. Eyelid myoclonia with absences: routine EEG is sufficient to make a diagnosis. *Seizure*, 2007, 16(3):254-260
- [62] Bilgiç B, Baykan B, Gürses C, et al. Perioral myoclonia with absence seizures: a rare epileptic syndrome. *Epileptic Disord*, 2001,3(1):23-27
- [63] Agathonikou A, Panayiotopoulos CP, Giannakodimos S, et al. Typical absence status in adults: diagnostic and syndromic considerations. *Epilepsia*, 1998,39(12):1265-1276
- [64] Bilgiç B, Baykan B, Gürses C, et al. Perioral myoclonia with absence seizures: a rare epileptic syndrome. *Epileptic Disord*, 2001,3(1):23-27

(收稿日期: 2008-09-20 修回日期: 2008-10-25)
(本文编辑: 陈贞华)

英文版案例分析系列教材《儿科学》出版

为配合全国医学院校开展双语教学的需要和以问题为中心的教学发展趋势,英文版案例分析系列教材《儿科学》已于2007年7月由人民卫生出版社和美国麦格劳-希尔(亚洲)出版公司合作出版发行。该教材的英文原版是由美国麦格劳-希尔公司推出的《Case File Pediatrics》,中文简体版由复旦大学上海医学院王卫平教授和上海交通大学医学院朱建幸教授共同担任中文编者,是全国高等学校临床医学专业卫生部规划教材。全书739千字,共分3个部分:如何解决临床问题、临床案例和案例列表。本书通过60个实际案例,对相关的临床或基础知识进行回顾和复习,涉及儿科学的各个方面,内容宽广。每个案例均包括讨论、重点概念、关键术语解释和临床提示,文后还有简短的自测题,编排上基本保留了英文原著的风貌,并根据我国国内医学教学情况对重要知识点和词汇进行了点评和加注,书后附有案例列表便于查询。本教材适用于全国医学院校开展双语教学和PBL教学,有助于医学生将医学基础知识和临床实践相结合,培养学生主动思考和自我学习的能力。

本书定价73元,标准书号ISBN 978-7-117-08713-1/R08714,可在全国新华书店或医学书店购买。