

癫痫自然史和预后研究进展

丁成赞 赵永青 李志梅 王毅珍 刘民 李世緯

【关键词】 癫痫；自然病史；预后

Progress on the study of natural history of disease and prognosis of epilepsy in China DING Cheng-yun*, ZHAO Yong-qing, LI Zhi-mei, WANG Yi-zhen, LIU Min, LI Shi-chuo. *Epilepsy Center, Tiantan Hospital Attached to Capital University of Medical Sciences, Beijing 100050, China

【Key words】 Epilepsy; Natural history of disease; Prognosis

癫痫是一种慢性脑部疾病。由于具有长期性、反复发作性、难治性特点,确诊为癫痫将给患者和家庭带来沉重的心理和经济负担,同时由于长期以来社会缺乏对癫痫基本知识的了解,对患者存有明显的偏见和歧视,从而使癫痫患者在接受教育、就业、婚姻等方面受到明显的影响,亦给社会带来明显的负面影响。近几十年来,由于疾病谱逐渐发生改变,癫痫发病率有所增加。我国目前约有 900 万癫痫患者,且每年增加 30 万~40 万新确诊患者。癫痫已成为神经系统的第二大疾病,但癫痫的发病机制尚未阐明,如何有效控制癫痫发作和提高癫痫患者的生活质量已成为全社会关注的热点。了解癫痫的自然史和预后有助于阐明发病机制,有益于寻找防治措施。早在 20 世纪 60 年代国外已有学者对癫痫自然史进行了总结,近几十年来由于抗癫痫药物的广泛应用,使我们对癫痫自然史的了解受到明显限制。到目前为止,有关我国癫痫自然史和预后的研究报道很少,现将有关文献复习总结如下。

1. 中国癫痫自然史:尽管我国在 20 世纪 80 年代以来进行了几次大规模的流行病学调查,但有关中国癫痫自然史的相关报道很少^[1-4]。我国 21 省农村与少数地区进行调查中,筛查出癫痫病例 904 例,未经治疗的 2 年缓解率为 40.4%,5 年以上缓解率达 27.4%^[1]。陈征起等^[3]报道儿童癫痫的 5 年自然缓解率为 27.5%。1981 年对四川省 42 万人口癫痫发病情况进行调查,结果显示癫痫自然缓解率为 39.1%^[4]。康章龙等^[2]对 405 例癫痫患者经 8 年追踪表明,治疗组 1 年完全缓解率 49.6%,间断治疗者 21.0%,无治疗者自然缓解率 20.0%。国外 Zielinski 等报道未经治疗的癫痫患者的 5 年缓解率为 28.6%~30.6%,这与我国上述相关资料显示的结果相近的,均提示约有 1/4~1/3 未经治疗的癫

痫患者在 5 年后能自然缓解。

2. 癫痫预后:

(1)影响癫痫预后的因素:许多研究证明^[5-10],影响癫痫自发缓解的因素很多,主要包括病因、发病年龄、发作类型、发作频率、家族史、脑电图改变等有密切关系。

①病因:病因与癫痫预后有明显的关系。国内相关文献报道^[2,3],无明显病因的癫痫患者发作缓解率为 46.9%~62.7%,而明确病因的继发性癫痫的发作缓解率为 24.7%~27.4%。其中神经影像学 CT 检查有器质性病变者缓解率为 10.3%。谢靖,林庆^[5]对临床发作停止 3 年以上的 100 例癫痫患儿分析结果提示,围产期异常、颅脑损伤、热性惊厥等病史的患者临床发作缓解时间为 59.8 个月,而无上述患者发作缓解时间为 44.9 个月,两组差异明显。上述研究结果均提示原发性或隐性癫痫缓解率明显高于继发性癫痫,这一结论与国外相关报道一致^[11]。但国外相关文献报道,原发性癫痫的缓解率为 69.0%,继发性癫痫的缓解率为 61.0%,均明显高于国内的报道。这种差别的原因有待于进一步研究。

②发病年龄:发病年龄与预后有密切关系^[2,3,10]。儿童癫痫发作缓解年龄以 7~9 岁最高,14 岁以内发病者缓解率为 71.4%,14 岁以后则明显降低。20 岁以前发病者缓解率为 42.1%。21 岁以后发病者缓解率为 36.8%。而 1 岁以内发病者的缓解率仅为 30.2%。由于 1 岁以内患儿和 40 岁以上成年癫痫患者大部分有器质性病变,如 1 岁以内常见的脑发育不良与围产期损伤和 40 岁以上常见的脑血管病均为脑器质性损害,从而使这两个年龄段发病者的缓解率明显降低。

③发作类型:研究表明全身性强直阵挛发作、单纯失神发作的缓解率较高,部分性发作和复合型发作的缓解率低^[10,12]。国内文献报道^[2,3],失神发作药物缓解率为 78.0%~100%,全身性强直阵挛发作缓解率为 38.3%~61.6%,单纯部分性发作缓解率为 25.0%~42.9%,复杂部分性发作的缓解率 10.0%~60.0%,而婴儿痉挛症药物缓解率为 0%~31.8%,复合型发作的缓解率为 0%。国内统计资料得出的结果与国外相关资料相一致。但国内文献的统计结果差别很大,我们认为可能与样本量和药物治疗是否规范化有关,有待于进一步的研究。

④发作频率:文献报道^[2,3],每天发作 1 次以上者,发作缓解率为 20.0%~26.6%,每年发作 10 次以下者,发作缓解率为 50.0%~56.7%,每年发作 <1 次者,缓解率为 66.7%。结果提示治疗前发作频率越低,预后越好。只有失神发作是

基金项目:首都发展基金重大联合攻关资助项目(2002-1015)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京天坛医院癫痫中心(丁成赞、赵永青、李志梅、王毅珍);北京大学公共卫生学院(刘民);北京中奥癫痫脑病医院(李世緯)

例外。

⑤病程:病程越短,抗癫痫治疗缓解率越高。文献报道^[3],病程在 1 年以内缓解率最高,为 52.6%,5 年以后者最差,为 16.7%。

⑥性别:男性儿童癫痫患者药物治疗发作缓解时间较女性为长^[3]。但国外尚未见有性别差异的报道。

⑦家族史:有家族史的发作缓解率为 16.7%~47.9%,而无家族史的癫痫患者发作缓解为 42.9%~44.7%^[2,3];2 份报告中家族史的发作缓解率调查结果差别很大,考虑原因是多方面的,今后可通过增加样本量来更进一步研究。

⑧脑电图异常:脑电图的改变与发作的控制也有明显的关系。脑电图正常者发作缓解率为 51.2%,而脑电图异常者缓解率为 38.5%。且脑电图的异常程度越明显,缓解率越低^[2]。

⑨神经系统合并症:研究表明有神经系统合并症患者在病程、用药至发作停止时间、脑电图恢复时间与无神经系统合并症患者相比有所延长,但无明显的统计学差异。而有神经系统合并症癫痫患者同时合并智力障碍的发病率明显高于无神经系统合并症患者。Wakamoto 等^[8]报道,合并智力障碍的患儿发作缓解率(37%)明显低于无智力障碍的患儿(76%)。儿童期发病的癫痫患者在成年后有约一半的人有智力发育迟缓^[7]。国内的相关资料与上述报道相一致^[3],有神经系统合并症患儿中在发作缓解后有智力低下者(IQ<70)占 70%,而无神经系统合并症的患儿在发作缓解后有智力低下者仅占 3.0%。同时发现病前智力正常者发作缓解率为 68.1%,而病前已存在智力低下的发作缓解率为 16.7%。研究结果均提示病程长的癫痫患者合并智力发育障碍的发生率很高,而合并智力发育障碍的癫痫患者发作的缓解率亦明显降低,形成恶性循环。其原因一方面为发作直接造成的,特别是在发病早期的一些儿童癫痫综合征,如 West 综合征和 Lennox-Gantant 综合征等;另一方面是由药物副作用和癫痫造成的社会心理缺陷等间接因素。

⑩药物治疗:抗癫痫药物对癫痫短期预后有明显的影响,且单药治疗的病程明显短于多药联合治疗。国外文献报道^[9,10],及时正规服用抗癫痫药物,约 70%~80%的癫痫发作可得到控制。单药治疗的缓解率为 70.0%,而多药治疗的缓解率为 6.0%。国内相关资料显示^[2],规律服用抗癫痫药物治疗的患者发作缓解率 49.6%,明显高于未治疗者,而间断服药者的缓解率与未治疗者相近。谢靖,林庆^[5]观察了 100 例儿童癫痫患者,结果表明大部分患儿经单药治疗可以缓解发作,从发病到停止发作时间平均长为 23 个月,而多药缓解病程明显长于单药组,平均为 40.6 个月。用药 1 个月内发作缓解率为 56.0%,1 年内缓解率为 73.0%,其余 27.0%在用药物治疗 1 年后缓解。陈征起等^[3]报道儿童癫痫治疗 5 年的缓解率为 44.9%,10 年缓解率为 38.1%。但对我国 21 个省农村与少数民族地区人群调查,经西药治疗者 2 年缓解率仅 24.2%,5 年缓解率为 11.8%。比未治疗组反而高^[1]。这

一结果可能是由于农村与少数民族地区抗癫痫药物的使用不够规范,及可能存在对癫痫的误诊所致。这些研究结果均提示及早单药治疗的效果。

另外,服药依从性对癫痫预后有明显的影响。韩长青等^[6]对癫痫患儿服药依从性对发作控制的影响进行研究,结果提示依从性好的患儿发作控制率为 91.7%,而依从性差的发作控制率为 56.0%。这一结果提示良好的服药依从性亦是影响癫痫发作缓解的关键因素。

(2)首次发作后复发:有关首次发作后复发率的报道差别很大(27%~81%),可能与观察人群和研究方面不同有关。Hauser(1998)对首次发作的病例随访结果显示 5 年内有 1/3 患者复发。Shinnar 报道非诱发性发作儿童复发率为 36%。在首次发作后 2 年内的复发者占有复发例数的 40.0%~50.0%,其中 1 年内复发率最高,达 30.0%~35.0%,且器质性脑损害和脑电图(EEG)异常是复发的危险因素,当 2 种因素存在时,有 2/3 的患者复发^[13,14]。国内有关首次发作后复发的研究极少,仅见 1 篇有关复发概率的研究报道。林正章,黄汉津^[15]对 106 例首次无诱因的强直-阵挛性发作癫痫的复发危险性作回顾性调查。结果表明首次发作后的第 1 个月内复发率为 30.2%,第 2 个月内为 16.0%,半年内为 18.8%;累及半年复发率为 81.1%,1 年复发率为 88.7%。提示首次大发作后的半年内绝大多数患者均复发。但对长期跟踪研究和复发危险因素研究目前国内尚未见有报道。

(3)老年癫痫预后:老年癫痫多为症状性癫痫,最常见的病因为脑卒中。国外报道脑卒中继发癫痫的发病率为 2.0%~17.0%,国内报道为 7.1%~13.5%。黄永光,曾惠良^[16]报道脑卒中后癫痫的发生率为 9.29%,其中脑卒中后 2 周以内发作癫痫为 61.54%。脑卒中后癫痫对抗癫痫药物反应良好,且随脑卒中病情的好转,致痫灶的改善,癫痫发作可自愈或控制良好,仅有少部分患者需要坚持服药。

(4)停用抗癫痫药物后复发:一般认为发作完全缓解后 2~4 年可以停用抗癫痫药物。撤药后复发的这一问题一直受到临床医师的关注。国内相关资料显示^[2],停药后 8 年总复发率为 24.2%,其中 1~2 年内复发率占全部复发数的 54.7%,5 年复发率为 11.51%。这一结果提示复发者大多数发生在停药后 1~2 年内,并随时间延长,复发率逐渐下降。陈征起等^[3]报道儿童癫痫发作缓解 5 年后的复发率为 7.5%。上述结果与国外报道结果相一致^[17-19]。国外文献报道儿童癫痫在发作控制 2~4 年后停药后的复发率为 30.0%,无明显病因的儿童癫痫停药后的复发率仅为 9.8%。研究均提示有明确病因、发作频繁和 CT 提示有局灶性异常和混合性发作的复发的可能性大。除了上述因素外,开始服用抗癫痫药物的时间与复发有关,治疗时间越晚,复发的危险性越大。总之,病情越严重和有明确病因者停药后复发的危险性明显增加。

(5)癫痫综合征的预后:癫痫综合征主要见于儿童。国外相关研究表明^[20],儿童癫痫综合征预后分三类,预后良好

的癫痫综合征有儿童良性癫痫,如儿童良性中央-颞区棘波型癫痫和儿童枕叶癫痫;预后一般的癫痫综合征有儿童失神癫痫,对抗癫痫药物反应良好,部分患儿伴有学习能力和社会活动能力下降,且有约 15% 的患儿发展为青少年肌阵挛性癫痫;预后差的癫痫综合征均对抗癫痫药物反应差,同时 EEG 呈现不同程度的棘慢波综合,如 West 综合征、Landau-Kleffner 综合征、Lennox Gastaut 综合征和肌阵挛-站立不能综合征等。国内对癫痫综合征的追踪研究报道极少。韩璞等^[21]和何伋等^[12,22]对儿童良性中央-颞棘波型癫痫和儿童枕叶癫痫分别进行 2-14 年和 2-12 年随访分析。结果提示儿童良性中央-颞棘波型癫痫首次发作年龄与预后呈负相关,末次发作年龄多在 14 岁以前,近半数在 9-11 岁之间,其中 82.0% 在终止抗癫痫药物后 2-12 年无临床发作,脑电图恢复正常。儿童枕叶癫痫发作控制率为 96.0%,停药后 1 年内复发率为 8.0%,1 年后未见有复发。目前尚未见有关其他癫痫综合征预后的研究报道。

3. 前景和展望:我国对癫痫自然病史和预后的研究处于起步阶段。从为数不多文献报道来看,研究样本量极少,因而降低了研究结果的可信度。由于国内癫痫患者大多数来自农村,受家庭经济条件、社会偏见、歧视等许多因素的影响,使相当一部分患者不能接受药物治疗,在接受药物治疗的患者中又有大部分患者不能接受正规治疗,或只接受偏方、中药和其他一些辅助治疗。近年来,卫生机构及全社会加大对癫痫病基础知识的宣传,使人们对该病逐渐有了科学认识,患者的就诊率逐年增加,从而缩短了患者与医生之间的距离。这将为我们研究癫痫自然病史和预后提供充足的资源。作者认为今后的研究应该集中在以下几个方面:①我国癫痫自然病史的研究,尤其是儿童癫痫综合征自然病史的研究。②首次发作后复发的研究。首次发作后是否进行抗癫痫治疗一直存在着分歧,因此研究首次发作后复发概率、复发的危险因素、药物治疗对复发的影响及对远期预后的影响将具有重要意义。③药物治疗等干预措施对癫痫预后的影响,尤其是对癫痫长期预后影响。④撤药后复发率及危险因素的研究。这些研究将会填补国内该领域研究中的许多空白,为我国癫痫病的防治起到积极的推动作用。

参 考 文 献

- 1 吴建中. 癫痫的预后. 见:吴逊,主编. 神经疾病. 第 1 版. 癫痫与发作性疾病. 北京:人民军医出版社,2001. 19-22.
- 2 康章龙,林燕霞,徐雅春,等. 405 例癫痫的临床分析和 8 年随访报告. 临床脑电图学杂志,1996,5:225-226.
- 3 陈征起,和光祖,李瑞林,等. 小儿癫痫的长期预后. 陕西医学杂志,1995,24:697-698.
- 4 四川医学院精神病学教研室. 四川 42 万人口癫痫发病情况调查报告. 中华神经精神科杂志,1981,3:135.

- 5 谢靖,林庆. 从已缓解发作的癫痫病例看预后. 中华儿科杂志,1999,37:166-168.
- 6 韩长青,蔡宇红,王利舟. 服药不顺从行为对癫痫预后的影响. 中国厂矿医学,2003,16:344-345.
- 7 Sillanpää M. Learning disability: occurrence and long-term consequences in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2004,5:937-944.
- 8 Wakamoto H, Nagao H, Hayashi M, et al. Long-term medical, educational, and social prognoses of childhood-onset epilepsy: a population-based study in a rural district of Japan. *Brain Dev*,2000,22:246-255.
- 9 Sillanpää M. Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia*,1993,34:930-936.
- 10 Anita ND, Elaine C, Wirrell MD. Prognosis of seizures occurring in the first year. *Pediatric Neurology*,2000,22:386.
- 11 Cockerell OC, Anthony L, Johnson AL, et al. Prognosis of Epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia*,1997,38:1528-1157.
- 12 何伋,何任,袁学明. 儿童良性中央-颞棘波型癫痫随访研究. 卒中与神经疾病,1999,6:225-227.
- 13 Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, et al. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. *Ann Neurol*,2000,48:140-147.
- 14 First Seizure Trial Group. Randomized clinical trial of the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology*,1993,43:478-483.
- 15 林正章,黄汉津. 癫痫首次发作后自然复发危险性研究. 温州医学院学报,1994,1:25-26.
- 16 黄永光,曾惠良. 脑卒中后癫痫的临床、影像学特点与预后分析. 影像诊断与介入放射学,2003,12:142-143.
- 17 Ohta H, Ohtsuka Y, Tsuda T, et al. Prognosis after withdrawal of antiepileptic drugs in childhood-onset cryptogenic localization-related epilepsies. *Brain & Development*,2004,26:19-25.
- 18 Murakami M, Konishi T, Naganuma Y, et al. Withdrawal of antiepileptic drug treatment in childhood epilepsy: factors related to age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,1995,59:477-481.
- 19 Mastropaolo C, Tondi M, Carboni F, et al. Prognosis after therapy discontinuation in children with epilepsy. *Eur Neurol*,1992,32:141-145.
- 20 Peter C, Carol C. Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment. *Epilepsia*,2002,43(s3):27-31.
- 21 韩璞,李青云,陈世俊. 良性癫痫远期随访分析. 中华医学杂志,1994,74:72-74.
- 22 何伋,何任,袁学明. 儿童枕叶癫痫 68 例随访研究. 中华神经科杂志,2000,33:80-82.

(收稿日期:2005-08-04)

(本文编辑:尹廉)