

儿童难治性癫痫的研究进展

孟祥格^{1,2} 王林奇^{1,2} 史晓玲²

1.青海大学研究生院 青海 西宁 810000

2.青海省妇女儿童医院 青海 西宁 810000

【摘要】本综述旨在总结和分析当前关于儿童难治性癫痫的最新研究进展。研究背景基于儿童难治性癫痫的治疗挑战性和临床需求。写作目的是为临床医生和研究者提供关于治疗方法、治疗反应、预后因素以及潜在治疗策略的最新进展。研究方法涉及对近年来发表的相关研究文献进行系统回顾和元分析。主要发现包括新型抗癫痫药物的开发、药物治疗的优化、外科手术与神经调控技术的进展，以及非药物治疗手段如生酮饮食和益生菌的潜在应用。结论强调了综合治疗策略的重要性，并指出了未来研究的方向，特别是在个体化治疗和新治疗药物的开发方面。

【关键词】 难治性癫痫；儿童；药物治疗；神经调控；生酮饮食

DOI:10.12417/2705-098X.26.01.028

1 引言

难治性癫痫是指经过两种及两种以上适当的抗癫痫药物规范治疗后，癫痫发作仍无法得到有效控制，其患病率约占儿童癫痫患者的 20%-30%。此类患者不仅面临频繁的癫痫发作、认知功能受损以及精神行为异常等严重临床问题，而且给家庭和社会带来显著的经济和心理负担。近年来，基因检测技术和神经影像学的进展促进了对儿童 DRE 复杂病因的深入理解，包括遗传性癫痫脑病、结构性异常和代谢性疾病等。尽管如此，目前的治疗手段，如药物治疗、外科手术和神经调控等，仍存在局限性，部分患者对治疗的耐受性差或疗效不佳。因此，深入研究儿童 DRE 的优化诊疗策略并开发新的治疗技术，对于提升患者的预后和生活质量具有极其重要的意义。

2 儿童难治性癫痫的治疗现状

2.1 新型抗癫痫药物

2.1.1 吡仑帕奈 (PER)

PER 是目前唯一一种专门作用于 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体的第 3 代新型抗癫痫药物^[1]。我国已批准用于 4 岁及以上局灶性癫痫患者，无论是伴有还是不伴有继发全面性发作的添加治疗及单药治疗，以及 12 岁及以上全面发作患者的添加治疗^[2]。吡仑帕奈的半衰期大约为 105 小时，能够在 2 至 3 周内达到稳定的血药浓度。其较长的半衰期使得每日一次的给药方案成为可能^[3]。常见副作用包括嗜睡、头晕、情绪变化、体重增加等。在儿童中使用时需要特别关注这些潜在的副作用。

2.1.2 氯巴占 (CLB)

CLB 是一种新型的 1,5-苯二氮卓类药物，我国上市时间尚短，目前还缺乏针对国内氯巴占治疗儿童难治性癫痫的临床研究和评价^[4]。作为苯二氮卓类药物之一的 CLB，除了可能引发情绪波动、易怒、抑郁、攻击性以及镇静等副作用外，还可能引起 Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症以及自杀

意念等严重不良反应^[5]。它主要用于控制难治性癫痫发作，特别是对于患有特定类型癫痫的患者，例如 Dravet 综合征、Lennox-Gastaut 综合征、肌阵挛-失张力癫痫等。在某些难治性癫痫的案例中，氯巴占可以与其他抗癫痫药物联合使用，以增强疗效。

2.1.3 托吡酯

托吡酯的作用机制在于调节 γ -氨基丁酸受体亚型，从而增强抑制性神经递质的效应^[6]，它在癫痫治疗领域能够增强对海马神经元的保护作用，并调节 HMGB1 和 TLR4 的水平，从而改善癫痫症状^[7]。此外，托吡酯能够持续调节 L 型电压依赖性钙通道电流，并增强非 L 型电压依赖性钙通道的电流，从而发挥抗癫痫作用^[8]。使用托吡酯时，最常见的副作用包括疲劳、感觉异常、嗜睡、食欲减退、恶心、腹泻、头晕、注意力分散以及复视^[9]，焦虑、抑郁、自杀倾向、肝肾毒性以及对认知和记忆的不良影响亦有报道^[10]。托吡酯已被证实对于患有全身强直-阵挛性癫痫发作、部分性癫痫发作以及与 Lennox-Gastaut 综合征相关的癫痫患者而言，无论是作为单药治疗还是辅助治疗，都具有明确的疗效。此外，托吡酯在治疗青少年肌阵挛性癫痫、West 综合征、Dravet 综合征以及作为耐药性部分性癫痫发作的附加治疗方面，也显示出显著的疗效^[11]。

2.1.4 加巴喷丁

加巴喷丁，作为一种 γ -氨基丁酸的类似物，能够借助钠离子依赖性通道透过血脑屏障。此外，加巴喷丁与脑组织具有较高的亲和力，口服后能迅速被吸收，其药物成分主要分布在脑部，展现出卓越的药代动力学特性^[12]。加巴喷丁可与其他抗癫痫药物联合使用，适用于 12 岁及以上对现有癫痫药物产生耐药性的患者作为添加治疗，以及对于那些无法耐受其他药物治疗的局限性发作患者。此外，加巴喷丁在治疗强直性痉挛发作方面显示出一定的疗效，然而，它对失神发作并无治疗作用^[13]。该药物在儿童群体中的研究尚不充分，需要进一步深入研究。

2.1.5 大麻二酚 (CBD)

CBD 是一种天然存在的大麻素，它具有显著的抗癫痫特性。作为首个 FDA 批准的 Dravet 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征治疗药物，CBD 通过调节内源性大麻素系统减少癫痫发作频率，尤其对 SCN1A 突变相关癫痫显示显著疗效。对于 2 岁及以上患有 Dravet 综合征、Lennox-Gastaut 综合征、结节性硬化等难治性癫痫的患者，CBD 的治疗效果被证明是积极的^[14]。它不具备精神活性，不会导致依赖或滥用问题^[15]。可能引发嗜睡、食欲减退、腹泻等副作用，但这些通常是可以忍受的，并且被认为相对安全，目前正成为研究的焦点。

2.1.6 依维莫司

依维莫司，作为雷帕霉素的合成类似物，是一种 mTOR 抑制剂。它通过阻断 mTOR 信号通路，进而抑制 PI3K/Akt/mTOR 途径。最近完成的III期随机双盲安慰剂对照试验揭示了依维莫司在治疗与结节性硬化症相关的癫痫以及药物难治性癫痫方面的有效性和安全性。研究确认了依维莫司的不良反应普遍性，其中口腔炎是最常见的副作用，其次是腹泻、鼻咽炎和上呼吸道感染。此外，少数患者经历了发热、咳嗽、呕吐、肺炎和中性粒细胞减少症等症^[16]。结节性硬化症 (TSC) 是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病，它是一种高度致癫痫性的神经皮肤病症。目前，依维莫司被用作 TSC 的精准治疗药物^[17]。

2.1.7 布立西坦

布立西坦，作为左乙拉西坦的结构衍生物，是一种具有高亲和力的囊泡蛋白 2A 配体。在儿童和婴幼儿中使用布立西坦治疗时，需特别留意鼻咽炎、咽炎以及发热等不良反应的发生率较高，因此应密切监控与儿童感染相关的不良反应^[18]。迄今为止，关于其在儿童癫痫特别是难治性癫痫方面的疗效、安全性和耐受性，仍然缺乏充分的系统性研究。

2.1.8 醋酸艾司利卡西平

醋酸艾司利卡西平属于羧酰胺类抗癫痫药物的第三代，其化学结构中包含一个羟基，这一特性使得其代谢过程与其他羧酰胺类药物有所区别^[19]。ESL 主要通过选择性地缓慢失活电压门控钠通道，且其对失活状态下的电压门控钠通道具有比静息态更高的亲和力^[20]。药动学研究表明，与传统抗癫痫药物相比，ESL 具有更长的药物半衰期，以及更高的生物利用度。服用后，ESL 通过小肠和肝脏的溶解，能够迅速发挥药效^[21]。在 ESL 治疗过程中，尽管患者出现了嗜睡、头痛、头晕和呕吐等不良反应，但这些症状均在可忍受的范围内，表明 ESL 具有相对良好的安全性^[22]。其研发旨在增强奥卡西平与卡马西平的疗效，并优化这两种药物的耐药性^[23]。

2.1.9 芬氟拉明 (FFA)

FFA 是一种苯丙胺衍生物，它能够作为 5-羟色胺能激动剂发挥作用。研究揭示，该药物通过激活 5-HT1D 和 5-HT2C 受

体，并对 5-HT2A 受体产生激动作用，以及与 sigma-1 受体激动剂 PRE-084 的协同效应，展现出其抗癫痫的潜力^[24]。FDA 批准治疗 2 岁及以上癫痫患者的 Dravet 综合征相关癫痫发作的药物^[25]。芬氟拉明通过作用于 5-HT2C 受体，有助于减少难治性癫痫患者的发作频率^[26]。然而，值得注意的是，芬氟拉明也可能伴随一些副作用，如心率加快、高血压和瓣膜性心脏病等，因此在使用时需严格监控患者的健康状况。

2.2 神经调控技术

2.2.1 迷走神经电刺激术 (VNS)

VNS 目前在美国被批准作为辅助治疗，以降低 4 岁及以上难治性癫痫患者的发作频率。VNS 是目前唯一被 FDA 批准用于儿科患者 DRE 的神经调控治疗^[27]。LGS 是 VNS 治疗儿科癫痫的主要原因^[28]。

2.2.2 响应式神经刺激 (RNS)

RNS 是一种先进的神经调节系统，专门用于治疗难治性癫痫。RNS 的优势在于它能够同时治疗两个病灶，其中包括位于两个相对半球的病灶。RNS 的不良反应通常表现为感染、感觉迟钝、抑郁以及自杀倾向。不过，也有研究表明，RNS 对难治性癫痫患者的语言、记忆和注意力具有改善作用^[29]。

2.2.3 脑深部刺激 (DBS)

DBS 是一种神经调节技术，通过向大脑的特定区域发送电脉冲，DBS 能够调整神经活动。长期电刺激可能促进神经可塑性，使大脑能够适应和改变其反应状态，从而改善临床症状。DBS 的不良反应包含感染、出血、感觉异常、植入部位疼痛、抑郁症以及记忆障碍^[30]。目前相关报道较少，需进一步研究。

3 儿童难治性癫痫的非药物治疗方法

3.1 生酮饮食疗法

多项研究显示，生酮饮食在儿童难治性癫痫中具有显著的疗效。一项多中心回顾性分析纳入了 77 名患有遗传性癫痫综合征的儿童，结果显示 71.4% 的患者对生酮饮食有积极反应，其中 Lennox-Gastaut 综合征患者的改善率最高，其次是 Dravet 综合征和 West 综合征^[31]，另一项针对 CDKL5 缺陷症的研究也表明，生酮饮食在 69% 的患者中有效，其中 88% 的患者报告了癫痫发作的改善^[32]。尽管生酮饮食在疗效方面表现良好，但其安全性也是需要关注的重要方面。一项针对 40 名儿童的前瞻性开放标签队列研究显示，39 名患者报告了至少一种不良事件，最常见的不良事件是嗜睡，其次是胃肠道反应^[33]，但这些副作用通常是可以管理的，长期疗效不佳是停用生酮饮食的主要原因^[32]。生酮饮食在儿童难治性癫痫中显示出显著的疗效，尤其是在某些遗传性癫痫综合征中。虽然存在一些不良反应，但大多数是可管理的。

生酮饮食在短期内可以显著降低体重、甘油三酯水平、

HbA1c 和血压，在 3 个月内的应用可以显著改善血脂水平，尤其是降低低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯，同时提高高密度脂蛋白胆固醇。长期观察显示，生酮饮食对血脂的有益影响在 12 月内仍然持续，但这种效应在更长时间内可能会减弱^[34]。综上所述，在生酮饮食治疗期间，应对患儿血脂水平实施严格监测，以预防血脂水平过度升高，从而降低动脉硬化的发病风险^[35]。

3.2 益生菌对肠道微生态的影响

益生菌通过调节肠道微生物群，恢复肠道微生态平衡。研究表明，肠道微生物群的失衡与多种神经系统疾病有关，包括癫痫。益生菌可以增加有益菌的数量，减少有害菌的生长，从而改善肠道健康。益生菌发酵产生的代谢产物，如短链脂肪酸（SCFAs），对肠道健康有积极作用。SCFAs 可以增强肠道屏障功能，减少炎症反应^[36]。这些代谢产物还可以通过肠道-大脑轴影响大脑功能，减少癫痫发作的频率和严重程度。

4 结论

儿童难治性癫痫的治疗涉及遗传学、神经生物学和多种治疗方法。近年来的研究为我们提供了新的见解和治疗方法，但仍需进一步的研究来优化现有的治疗方案，提高难治性癫痫患儿的生活质量。

儿童难治性癫痫是一个复杂的临床问题，涉及多种病因、发作类型和治疗方法。儿童难治性癫痫的治疗需要多方面的努力，包括遗传学研究、新型药物及疗法的开发，以及改善社会经济地位较低群体的治疗机会。未来的研究应重点关注个体化治疗策略的开发以及新型药物和治疗方法的临床试验。此外，其他治疗策略，如干细胞移植、基因治疗等，已在动物实验中得以验证，但尚未开展临床试验。后续仍需开展更深入的研究。另外，纳米技术的应用有望提高抗癫痫药物的疗效，未来也值得进一步探究^[37]。

参考文献：

- [1] Liguori C, Manfredi N, Renna R, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of perampanel and brivaracetam: a real-world, observational, retrospective study. *Epileptic Disord*. 2020;22(3):309-316.
- [2] Inoue Y, Sumitomo K, Matsutani K, Ishii M. Evaluation of real-world effectiveness of perampanel in Japanese adults and older adults with epilepsy. *Epileptic Disord*. 2022;24(1):123-132.
- [3] Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: A novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia*. 2015;56(1):12-27.
- [4] 杨华飞. 氯巴占在儿童难治性癫痫添加治疗中的疗效和安全性研究[D]. 浙江中医药大学, 2024.
- [5] 涂彩霞, 任丹阳, 沈建玲, 等. 氯巴占附加治疗儿童难治性癫痫的有效性和安全性单组率的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2024, 35(15):1893-1898.
- [6] 管萍, 李志红, 卢鹏超. 拉莫三嗪添加-替换治疗丙戊酸治疗无效的癫痫患者的疗效[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(07):416-417+432.
- [7] 韦莉婷, 刘超, 商丹. 拉莫三嗪联合不同剂量丙戊酸钠治疗高龄癫痫患者的疗效与安全性[J]. 淮海医药, 2020, 38(04):408-410.
- [8] 贾晓丹, 朱彩花, 张淼. 托吡酯联合丙戊酸钠对小儿癫痫的临床疗效及血清 leptin 和 APN 水平变化的影响[J]. 医药论坛杂志, 2024, 45(14):1540-1543.
- [9] 张凯, 刘广益. 托吡酯在癫痫治疗中的研究进展[J]. 西南军医, 2010, 12(02):302-303.
- [10] El Makawy, A.I., Mabrouk, D.M., Ibrahim, F.M., & Ahmed, K.A. (2019). Genotoxic, biochemical and histopathological studies to assessment the topiramate hepatorenal toxicity in mice. *Drug and Chemical Toxicology*, 45(1), 103-112.
- [11] 王帆, 吴占申, 宋伟娟, 等. 基于 FAERS 数据库的托吡酯不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(18):2159-2164.
- [12] 张红丽, 郑建波. 加巴喷丁联合卡马西平治疗难治性癫痫的效果[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2024, 30(08):1397-1399+1404.
- [13] 彭桂芳. 加巴喷丁的临床应用进展[J]. 中外医疗, 2021, 40(10):191-194.
- [14] 王继芬, 叶兰, 冯占辉. 大麻二酚治疗耐药性癫痫研究进展[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(19):2044-2049.
- [15] Devinsky O, Cilio MR, Cross H, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014;55(6):791-802.
- [16] French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388(10056):2153-2163.
- [17] 廖伟豪, 袁海莉, 慕洁, 等. mTOR 抑制剂治疗结节性硬化症相关癫痫发作的研究进展[J]. 西部医学, 2024, 36(09):1400-1404.

- [18] Patel AD,Badalamenti V,Gasalla T,Elmoufti S,Elshoff JP.Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in children with focal seizures:Interim analysis of pooled data from two open-label trials.Eur J Paediatr Neurol.2020;25:68-76.
- [19] Banach M,Borowicz KK,Czuczwar SJ.Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of eslicarbazepine for the treatment of epilepsy.Expert Opin Drug Metab Toxicol 2015;11:639-48.
- [20] Hebeisen S,Pires N,Loureiro AI,Bonifácio MJ,Palma N,Whyment A,et al.Eslicarbazepine and the enhancement of slow inactivation of voltage-gated sodium channels:a comparison with carbamazepine,oxcarbazepine and lacosamide.Neuropharmacology 2015;89:122-35.
- [21] 钟小燕,冯碧敏,杨旭平,等.醋酸艾司利卡西平添加治疗成人难治性癫痫部分性发作有效性与安全性的Meta分析[J].中国全科医学,2016,19(08):946-950.
- [22] 范剑,刘强.醋酸艾司利卡西平对癫痫患者炎症因子、脑源性神经营养因子水平的影响[J].实用医院临床杂志,2019,16(05):12-14.
- [23] 张小伟.新型抗癫痫药物的研究进展[J].临床合理用药杂志,2017,10(33):180-181.
- [24] Frampton JE.Fenfluramine:a review in Dravet and Lennox-Gastaut Syndromes.Drugs.2023;83:923-34.
- [25] 曾娇,莫显刚,冯占辉.基于网络药理学和分子对接技术整合策略探讨芬氟拉明治疗癫痫的潜在作用机制[J].癫痫与神经电生理学杂志,2024,33(04):193-198+190+257.
- [26] Johannessen Landmark C,Potschka H,Auvin S,et al.The role of new medical treatments for the management of developmental and epileptic encephalopathies:Novel concepts and results.Epilepsia.2021;62(4):857-873.
- [27] Wheless JW,Raskin JS,Fine AL,et al.Expert opinion on use of vagus nerve stimulation therapy in the management of pediatric epilepsy:A Delphi consensus study.Seizure.2024;123:97-103.
- [28] Hauptman JS,Matherne GW.Vagal nerve stimulation for pharmacoresistant epilepsy in children.Surg Neurol Int.2012;3(Suppl 4):S269-74.
- [29] 余书婷,姚宝珍.儿童难治性癫痫研究进展[J].疑难病杂志,2023,22(05):546-551.
- [30] Muthaffar OY,Alyazidi AS,Alsowat D,et al.Short-term effectiveness and side effects of ketogenic diet for drug-resistant epilepsy in children with genetic epilepsy syndromes.Front Neurol.2024;15:1484752.Published 2024 Sep 18.
- [31] Lim Z,Wong K,Olson HE,Bergin AM,Downs J,Leonard H.Use of the ketogenic diet to manage refractory epilepsy in CDKL5 disorder:Experience of>100 patients.Epilepsia.2017;58(8):1415-1422.
- [32] Chen KA,Farrar M,Cardamone M,et al.Cannabidiol for treating drug-resistant epilepsy in children:the New South Wales experience.Med J Aust.2018;209(5):217-221.
- [33] Popiolek-Kalisz J.Ketogenic diet and cardiovascular risk-state of the art review.Curr Probl Cardiol.2024;49(3):102402.
- [34] 孙莹,袁梅,杨艳飞.生酮饮食治疗儿童难治性癫痫的临床疗效及对其血清学指标的影响[J].现代医学与健康研究电子杂志,2024,8(07):49-52.
- [35] Jiang YH,Li YY,Xin WG,Song JJ,Wang C,Suo HY.Protective effect of yak yogurt derived Lactiplantibacillus plantarum DACNJS22 fermented milk on DSS-induced colitis:Insights from in vitro and in vivo studies.Food Res Int.2025;217:116826.
- [36] Ahn K,Baek KW,Yun K,Oh Y,Kim YS,Im E,Lee Y,Choi J,Song EJ,Park YS,Lee DH,Lee W,Lee DY,Han K,Ahn YJ.The effects of candidate probiotic strains on the gut environment in dextran sulfate sodium-induced colitis mouse.Sci Rep.2025 Jul 1;15(1):21103.
- [37] 束菊霞,张爱华.儿童难治性癫痫治疗进展[J].现代医学,2024,52(02):296-301.