

中国癫痫诊断治疗现状

唐颖莹, 陆璐, 周东

四川大学华西医院 神经内科 (成都 610041)



【摘要】 随着认识的深入和研究的进展,近年来国际癫痫学科领域先后对癫痫的定义、分类及诊断治疗进行了重要更新,国内癫痫学科团队不仅在诊疗实践中紧跟国际步伐,力争使我国癫痫医疗可及性及质量位居世界前列,还在抗癫痫药物的规范使用、添加治疗、微创手术及共病防治等多方面为世界癫痫诊疗的进步做出了众多贡献。目前,我国癫痫诊疗面临的最大问题是癫痫医疗资源的发展不平衡,治疗缺口仍大,进一步推行和完善中国癫痫医疗质量指标体系建设,或将成为解决我国癫痫诊治全面规范化及同质化的重要策略。

【关键词】 癫痫; 诊治; 中国; 现状

癫痫一直位列世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 重点防治的五大神经精神疾病之一,据 WHO 2018 年发布的实况报道,全球有超过 5 000 万人口患有癫痫,近 80% 生活在中低收入国家,占全球疾病总负担 0.6%。其中,我国有高达 900 万以上人群受累,并以每年 60 万例的速度持续递增,年经济负担超过 200 亿人民币。近年来,国际抗癫痫联盟 (ILAE) 先后对癫痫、耐药性癫痫及癫痫持续状态的定义进行了更新,尤其在 2017 年发布了癫痫及痫性发作分类的重要更新^[1-3]。2018 年,英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)、美国神经病学学会 (American Academy of Neurology, AAN) 联合美国癫痫学会 (American Epilepsy Society, AES) 也分别更新了抗癫痫药物 (AEDs) 治疗的相关指南^[4,5]。2015 年,中国抗癫痫协会组织修订撰写的《临床诊疗指南·癫痫病分册 (第二版)》对规范临床医生对癫痫的诊疗行为、提高癫痫预防、控制和管理水平起到积极的推动作用^[6]。中国抗癫痫协会共患病专业委员会于 2018 年底-2019 年初先后发布了《癫痫伴焦虑诊断治疗的中国专家共识》、《儿童癫痫共患注意缺陷多动障碍诊断治疗的中国专家共识》、《儿童癫痫共患孤独症谱系障碍诊断治疗的中国专家共识》三个专家共识,为我国相关癫痫共患病的诊断治疗提供了临床指导^[7-9]。中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组已组织相关专家学者就癫痫的分类、癫痫持续状态及 AEDs 的使用进行讨论,拟于今年发布符合我

国国情的相关中国专家共识。在此种背景下,全面落实和掌握我国癫痫的诊治现状具有极其重要的现实意义。

1 紧跟国际癫痫学科步伐,国内团队为世界癫痫诊疗进步做出众多贡献

大多数癫痫的发作都是可以通过 AEDs 初治方案控制的,我国三级医院门诊数据显示 54.1% 的癫痫就诊患者使用单药治疗^[10],符合国际指南对癫痫初始治疗推荐的首要原则。初始单药治疗未控制并不能直接判定耐药,国内研究显示治疗剂量不足是最常见的原因,即:未达 WHO 规定的 50% 药物限定日剂量 (Defined daily dose, DDD)^[11],在我国三级医院门诊就诊的癫痫患者单药治疗 AEDs 剂量范围为 33% ~ 70% DDD^[10],多数基本达标。对于治疗剂量及疗程均达标的单药耐药患者,国内亦有研究显示启动联合治疗的效果优于增加剂量及单药替代治疗^[12]。在 AEDs 的治疗过程中,除疗效外还应密切关注药物不良反应,在中国人群中已证实 HLA-B*1502 及 HLA-A*24:02 是芳香族 AEDs 诱导皮肤不良反应,甚至严重 Steven Johnson 综合征的易感基因^[13-15],提示用药前基因筛查的应用前景。

围绕癫痫发作控制的总目标,新型 AEDs 不断涌现,而抗癫痫产生药物 (Antiepileptogenic therapy) 的概念及相关研究则为癫痫防治提供了全新的思路,国内对卒中后癫痫的一项队列研究受到国际专家及权威杂志的高度评价,认为他汀类药物可能成为首个抗癫痫产生药物^[16]。此外,耐药性癫痫的术前评估及手术类型也在我国迅速发展成熟,特别是大城市的三级癫痫中心,通过先进的术前高频振荡电活动、多模态影像学技术及 SEEG 辅助精

DOI: 10.7507/2096-0247.20190028

通信作者: 周东, Email: zhoudong66@yahoo.de



准定位,早期手术可显著改善患者预后^[17]。而在国际前沿的癫痫微创手术方面,国内癫痫团队不仅成功开展各项微创手术^[18],如:SEEG引导下的射频热凝术、深部电刺激术等,还在国际上首次从神经网络角度对丘脑前核深部电刺激术的机制进行了深入阐述^[19]。

自 ILAE 发布最新的癫痫分类,癫痫共病就被提到与癫痫发作同等重要的高度,成为国际癫痫学科新的研究热点。我国三级医院门诊癫痫患者最常见的共病为睡眠障碍、头痛、焦虑和抑郁^[10],而后果最严重的共病则为癫痫猝死(Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)。我国 SUDEP 的发生率高于发达地区^[20,21],来自西部惊厥性癫痫人群的研究显示 SUDEP 的危险因素包括:发病年龄早,发作频率高,特别是近一个月的高发作频率^[22]。加强对医务人员、患者、家庭及社会的教育,以及早期筛查和早期诊治对于癫痫共病的预后至关重要。目前,国际通用的 NDDI-E 量表及 GAD-7 量表已通过验证分别在中国癫痫患者伴抑郁及焦虑共病的筛查中行之有效^[23,24]。而国内癫痫团队还在癫痫情感及认知共病的神经网络研究中取得了不小的突破^[25-28],提示进一步挖掘多模态影像学信息,探索癫痫共病网络及可能的生物影像学标记将是一个非常值得探索的方向。

2 我国癫痫医疗资源发展极不平衡,治疗缺口仍大

近期,《The Lancet》发布全球 195 个国家和地区的医疗可及性和质量(Healthcare access and quality index, HAQ)指数排名,我国癫痫 HAQ 指数为 80^[3],医疗可及性及质量居于世界前列,这是国内癫痫学者及团队共同努力的结果。但仍需看到各地区发展不平衡的问题十分突出:东部省份明显优于西部省份,HAQ 指数最高值(北京)与最低值(西藏)相差 43.5^[3]。来自西部农村地区的调查显示高达 36.1%的惊厥性癫痫患者对癫痫这一疾病一无所知^[29],而西藏藏族自治区县级地区在调查时当地甚至没有卫生人员受过正规癫痫诊疗培训,惊厥性癫痫的终生患病率 23.5%,是全国水平 3 倍^[30];这提示我们,癫痫医疗卫生资源在我国经济不发达地区仍然十分匮乏。

在这其中存在的治疗缺口更是不可忽视的,据世卫组织/国际抗癫痫联盟/国际癫痫病友会(ILAE/IBE/WHO)全球抗癫痫运动(Global Campaign Against Epilepsy, GCAE)的报告,中国癫

痫患者中有 41%从未接受过任何 AEDs 治疗^[31]。而在经济不发达地区,癫痫患者未得到合理治疗的比例,即:治疗缺口,更是明显高于此前预测。据统计,我国西部农村地区活动性惊厥性癫痫患者的治疗缺口为 66.4%^[29],西藏藏族自治区惊厥性癫痫的治疗缺口更高达 87%^[30],其可能的原因包括传统偏见和病耻感、地域和经济条件的限制以及不正确的诊疗^[31]。

自 2006 年起,中国卫健委和中国抗癫痫协会联合启动“中国农村癫痫防治示范项目”,目前项目推行 12 余年,覆盖 15 个省市自治区、219 个县、1.22 亿人口,筛查患者 234 134 例,入组发放苯巴比妥治疗 116 653 例。来自东北农村地区的反馈显示随着治疗时间的延长,苯巴比妥的疗效增加、不良反应减少,至随访 12 个月时有 71.3%的患者痫性发作减少了 75%以上^[32],提示苯巴比妥是我国资源匮乏地区癫痫治疗最经济、有效的 AEDs。而进一步通过强化干预措施包括加强教育、咨询服务及提醒日记卡等,可切实提高这些资源匮乏地区患者的治疗依从性,从而降低痫性发作频率,提高生活质量^[33]。通过项目共免费发放价值 1.1 亿元的药物,覆盖区域 65.3%的患者受益,癫痫发作次数下降一半以上,37.9%患者至少一年无发作,受到 WHO 高度评价,并建议作为发展中国家癫痫防控的样板向全球进行推广。

3 我国癫痫诊治的规范化与同质化任重道远

第 68 届世界卫生大会上,包括中国在内的全部成员国共同通过了关于癫痫防控的 EB136-R8 号决议,着重肯定了在国家层面采取协调行动鼓励和发展研究能力对癫痫防控工作的必要性。在这样的国际背景下,2016 年,中国癫痫医疗质量指标体系建设在国家卫健委相关部门的指导下,国家神经内科质控中心正式实施启动。项目之初首先采取回顾性搜索三级医院的诊断编码数据(ICD)及国家医院质量检测系统(HQMS)进行冷追踪(Cold pursuit),数据显示 2013–2016 年全国三级医院收治的第一诊断为癫痫的患者 326 314 例,在院病死率为 0.18%,癫痫持续状态的患者 18 908 例,在院病死率为 1.38%,住院人次均呈逐年显著上升趋势^[34],提示我国癫痫诊治的规范化与同质化任务负担重,责任大。

目前在国家神经内科质控中心的统筹规划下,项目在冷追踪数据的基础上结合前瞻性癫痫患者登记数据库及癫痫医疗质量指标体系进行热追踪

(Hot pursuit), 分批次建立质控中心及监测点, 分阶段按步骤顺利进行。结合国际最新癫痫分类及诊治指南, 项目初步选取质量控制的关键指标(KPI)为: 癫痫发作频率、AEDs 及其不良事件、病因、癫痫共患疾病、育龄期女性生育咨询及综合癫痫中心转诊, 充分覆盖癫痫患者诊疗的全程规范化操作。截止 2018 年 9 月, 共计 29 省市 80 所癫痫质控中心的 4 418 例住院患者数据上报至癫痫质量控制平台。据国家神经内科医疗质量控制中心汇总数据显示, 对癫痫发作频率、AEDs 及其不良事件记录完成较好, 对共患病的筛查、育龄期女性患者提供咨询及向综合性癫痫中心的转诊仍存在不足^[34], 这就是现在及今后长时间内癫痫诊治规范化和同质化工作的重点攻艰方向。

4 结语

综上所述, 在国家政策的充分重视和集中支持下, 以及全国各级癫痫学者的共同努力下, 当前中国癫痫诊疗及学科发展与国际充分接轨, 强调规范化诊断、规范化用药、规范化调药、规范化术前评估及规范化手术, 其中癫痫的共病及其研究正在成为新的学科增长点。而我国目前癫痫诊疗面临的最大问题是癫痫医疗资源的发展不平衡, 治疗缺口巨大, 基于我们在前期癫痫诊疗农村示范项目中获得的宝贵经验, 进一步推行和完善中国癫痫医疗质量指标体系建设, 形成数据与诊疗活动的相互促进和反馈调整, 或将成为解决我国癫痫诊治全面规范化及同质化的重要策略。

参考文献

- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
- GBD 2016 Healthcare Access and Quality Collaborators. Measuring performance on the Healthcare Access and Quality Index for 195 countries and territories and selected subnational locations: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 2018, 391(10136): 2236-2271.
- 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.
- Kanner AM, Ashman E, Gloss D, *et al.* Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset 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): 74-81.
- 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.
- 中国抗癫痫协会共患病专业委员会. 癫痫伴焦虑诊断治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2018, 4(3): 185-191.
- 中国抗癫痫协会共患病专业委员会. 儿童癫痫共患注意缺陷多动障碍诊断治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2018, 4(4): 281-289.
- 中国抗癫痫协会共患病专业委员会. 儿童癫痫共患孤独症谱系障碍诊断治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2019, 5(1): 3-10.
- Yu P, Zhou D, Liao W, *et al.* An investigation of the characteristics of outpatients with epilepsy and antiepileptic drug utilization in a multicenter cross-sectional study in China. *Epilepsy Behav*, 2017, 69: 126-132.
- Hao X, Chen Z, Yan B, *et al.* Impact of drug manipulation on seizure freedom in adults with uncontrolled epilepsy: a prospective controlled study in rural China. *CNS Drugs*, 2017, 31(3): 237-243.
- Chi X, Li R, Hao X, *et al.* Response to treatment schedules after the first antiepileptic drug failed. *Epilepsia*, 2018, 59(11): 2118-2124.
- Wu XT, Hu FY, An DM, *et al.* Association between carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions and the HLA-B 1502 allele among patients in central China. *Epilepsy Behav*, 2010, 19(3): 405-408.
- Cheung YK, Cheng SH, Chan EJ, *et al.* HLA-B alleles associated with severe cutaneous reactions to antiepileptic drugs in Han Chinese. *Epilepsia*, 2013, 54(7): 1307-1314.
- Shi YW, Min FL, Zhou D, *et al.* HLA-A 24: 02 as a common risk factor for antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions. *Neurology*, 2017, 88(23): 2183-2191.
- Guo J, Guo J, Li J, *et al.* Statin treatment reduces the risk of poststroke seizures. *Neurology*, 2015, 85(8): 701-707.
- Trinka E, Kwan P, Lee B, *et al.* Epilepsy in Asia: Disease burden, management barriers, and challenges. *Epilepsia*, 2019, 60(Suppl 1): 7-21.
- Wei PH, An Y, Fan XT, *et al.* Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation for hypothalamic hamartomas: preliminary evidence. *World Neurosurg*, 2018, 114: e1073-1078.
- Yu T, Wang X, Li Y, *et al.* High-frequency stimulation of anterior nucleus of thalamus desynchronizes epileptic network in humans. *Brain*, 2018, 141(9): 2631-2643.
- Mu J, Liu L, Zhang Q, *et al.* Causes of death among people with convulsive epilepsy in rural West China: a prospective study. *Neurology*, 2011, 77(2): 132-137.
- Ge Y, Ding D, Zhang Q, *et al.* Incidence of sudden unexpected death in epilepsy in community-based cohort in China. *Epilepsy Behav*, 2017, 76: 76-83.
- Si Y, Chen D, Tian L, *et al.* Update on causes of premature death in people with convulsive epilepsy in rural West China. *Epilepsia*, 2016, 57(6): e117-120.
- Tong X, An D, Lan L, *et al.* Validation of the Chinese version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (C-NDDEI) in West China. *Epilepsy Behav*, 2015, 47: 6-10.
- Tong X, An D, Mcgonigal A, *et al.* Validation of the Generalized Anxiety Disorder-7(GAD-7) among Chinese people with epilepsy. *Epilepsy Res*, 2016, 120: 31-36.

- 25 Chen S, Wu X, Lui S, *et al.* Resting-state fMRI study of treatment-naïve temporal lobe epilepsy patients with depressive symptoms. *Neuro Image*, 2012, 60(1): 299-304.
- 26 Xiao F, An D, Lei D, *et al.* Real-time effects of centrottemporal spikes on cognition in rolandic epilepsy: An EEG-fMRI study. *Neurology*, 2016, 86(6): 544-551.
- 27 Wu XQ, Zhao YN, Ding J, *et al.* Decreased vesicular acetylcholine transporter related to memory deficits in epilepsy: A[(18) F] VAT positron emission tomography brain imaging study. *Epilepsia*, 2018, 59(9): 1655-1666.
- 28 Jiang Y, Han CL, Liu HG, *et al.* Abnormal hippocampal functional network and related memory impairment in pilocarpine-treated rats. *Epilepsia*, 2018, 59(9): 1785-1795.
- 29 Hu J, Si Y, Zhou D, *et al.* Prevalence and treatment gap of active convulsive epilepsy: a large community-based survey in rural West China. *Seizure*, 2014, 23(5): 333-337.
- 30 Zhao Y, Zhang Q, Tsering T, *et al.* Prevalence of convulsive epilepsy and health-related quality of life of the population with convulsive epilepsy in rural areas of Tibet Autonomous Region in China: an initial survey. *Epilepsy Behav*, 2008, 12(3): 373-381.
- 31 Wang WZ, Wu JZ, Wang DS, *et al.* The prevalence and treatment gap in epilepsy in China: an ILAE/IBE/WHO study. *Neurology*, 2003, 60(9): 1544-1545.
- 32 Yu J, Luo N, Wang Z, *et al.* Current status of epilepsy treatment and efficacy of standard Phenobarbital therapy in rural areas of Northern China. *Int J Neurosci*, 2017, 127(8): 659-666.
- 33 Li J, Si Y, Hu J, *et al.* Enhancing medical compliance of patients with convulsive epilepsy in rural community: a randomized intervention trial. *Epilepsia*, 2013, 54(11): 1988-1996.
- 34 国家神经内科医疗质量控制中心. 2017 神经内科医疗质量报告. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 68-101.

