

# 难治性癫痫的治疗新进展

景世文<sup>1</sup>, 杨俊<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆军区总医院神经内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月5日; 录用日期: 2023年11月28日; 发布日期: 2023年12月6日

## 摘要

癫痫是常见的脑疾病之一, 目前全球有近7000万患者, 其具有发作性、短暂性、重复性、刻板性等特点, 并有脑功能减退和社会心理障碍等不良后果。大部分患者应用抗癫痫药物, 可得到很好控制, 但仍有30%患者对现有抗癫痫药物治疗无效, 称为难治性癫痫(drug refractory epilepsy, DRE)。虽然难治性癫痫患者仅占所有癫痫患者的小部分, 但是频繁严重的癫痫发作严重伤害了患者身体健康, 造成患者生活质量低下, 死亡率提高。同时, 难治性癫痫也给家庭和社会带来了沉重的经济负担。故难治性癫痫的研究, 近年来越来越成为癫痫学界的重点和热点。随着研究的进展, 以及新的治疗技术的发现为控制难治性癫痫带来了良好的前景。本文就难治性癫痫目前的最新治疗方法加以综述。

## 关键词

难治性癫痫, 免疫球蛋白, 外泌体, 外科治疗

# New Progress in the Treatment of Refractory Epilepsy

Shiwen Jing<sup>1</sup>, Jun Yang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Department of Neurology, General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 5<sup>th</sup>, 2023; accepted: Nov. 28<sup>th</sup>, 2023; published: Dec. 6<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Epilepsy is one of the common brain diseases. There are nearly 70 million patients in the world, which has the characteristics of seizure, transient, repetitive, stereotypic, and has adverse conse-

\*通讯作者。

文章引用: 景世文, 杨俊. 难治性癫痫的治疗新进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 18692-18696.

DOI: 10.12677/acm.2023.13122627

quences such as brain function decline and social psychological disorders. The majority of patients' use of anti-epileptic drugs, can get very good control, but 30% of patients to the existing anti-epileptic drug treatment is invalid, called intractable epilepsy (drug refractory epilepsy, DRE). Although refractory epilepsy accounts for only a small proportion of all epilepsy patients, frequent and severe seizures seriously harm the health of patients, resulting in poor quality of life and increased mortality. At the same time, refractory epilepsy also brings a heavy economic burden to the family and society. Therefore, the study of refractory epilepsy has become the focus and hot spot in the field of epilepsy in recent years. With the progress of research, and the discovery of new treatment techniques for the control of refractory epilepsy, it has brought a good prospect. This article reviews the latest treatment methods of refractory epilepsy.

## Keywords

Refractory Epilepsy, Immunoglobulin, Exosomes, Surgical Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 药物治疗

1) 药物中奥卡西平、左乙拉西坦、氯硝西泮、苯妥英钠等药物均是常用的抗癫痫药物。联合服用后能够抑制突触电位、离子通道或者增强 GABA 功能, 均具有良好效果, 但对于神经元的修复作用则相对较小, 因此对于难治性癫痫的治疗效果会随着使用频率的增加(耐药性的增强)而出现下滑[1] [2]。同时上述药物会产生各类不良反应, 如精神运动迟缓、共济失调、呕吐等较为明显, 严重破坏了免疫系统, 占比 16.2% [3]。免疫球蛋白在近年来被逐渐应用于抗癫痫治疗, 在静滴后短时间内便能检测, 在 2 d 内达到血药浓度峰值, 半衰期通常为 23 d, 其作为外源性补充, 免疫球蛋白 G (IgG), 不仅能够参与体液免疫, 也有有效的改善细胞免疫反应, 从而减轻癫痫的严重程度, 在此基础上, 相关的抗癫痫药物能够更好的对于异常放电的神经元进行抑制, 从而更好的控制癫痫的发生次数, 免疫球蛋白与常规抗癫痫药物联合使用的效果明确, 据相关资料指出免疫球蛋白可有效纠正因抗癫痫药物引发的免疫失衡现象[4]。联合免疫球蛋白、抗癫痫药物对难治性癫痫治疗疗效确切, 临床各项体征可有效改善, 癫痫发生次数、持续时间均有效减少[5]。但需要注意的是癫痫的分型极多, 免疫球蛋白的使用效果还需要大量的、长时间的实验才能进一步确定[6]。

2) 外泌体是一种纳米级囊泡, 起源于细胞膜的表面, 由细胞膜的内吞作用而形成的内吞小体, 通过内向的出芽作用携带分子(蛋白质、脂质、糖类、mRNA 和 miRNAs 等)变为囊泡或者多胞体后释放到细胞外环境中形成外泌体。其可以自有通过血脑屏障交换和传递信息[7], 研究表明外泌体 miRNA 在癫痫患者中具有强大的神经保护作用, 对癫痫损伤的神经组织具有修复的功效[8]。

## 2. 外科治疗

如今, 随着知识和技术的进步, 切除致痫灶被认为是控制癫痫发作最有效的方法, 然而部分患者因病灶定位在脑功能区, 或致痫灶不能被识别而最终限制手术治疗。对于这类患者, 神经调控技术正逐渐成为一种可接受的新疗法。

1) 经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)技术自 1985 年英国人提出后迅速发展成为一种

强大、无创的人脑研究工具, 其可引起细胞膜去极化并激活神经元, 可短暂地兴奋或抑制特定脑区。在癫痫研究中, TMS 主要用于抑制各种癫痫综合征的皮层兴奋性, 以评估抗癫痫药物对大脑的影响, 并可协助识别大脑中易发癫痫区域, 以便进行手术切除。其中重复 TMS (rTMS)是指具有不同频率或强度的重复脉冲刺激, 作用效果在刺激结束后依然持续, 已经广泛用于治疗多种神经疾病[9]。目前已知其治疗癫痫的原理: ① TMS 的长程抑制作用可以降低癫痫灶皮层的兴奋性, rTMS 产生的长程抑制作用可在治疗后持续一个多小时[10]。② 增强 GABA 源性的抑制作用。③ rTMS 治疗难治性癫痫的机制也与突触的可塑性相关, 故年龄较小的难治性癫痫患者疗效可能更好[11]。低频( $\leq 1$  Hz)的 rTMS 可以对大脑皮层产生抑制作用, 高频( $> 1$  Hz)的 rTMS 主要对皮层产生兴奋作用, 甚至可以诱发癫痫。故在难治性癫痫治疗中多选用 0.3~1 Hz 的刺激频率认为是一种安全的治疗方法[12], 但由于目前的临床研究在研究对象选择、rTMS 的治疗参数(刺激频率、强度、持续时间及疗程等)、治疗疗程等方面各异, 因此研究结果也有较大差异, 这就需要不断的探索研究。

2) 经颅电刺激(transcranial electrical stimulation, TES)已作为抗药癫痫的非侵入性治疗, 这项技术包括直流电及交流电刺激。

a) 经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, TDCS): 是一种通过刺激膜去极化或超极化来调节皮层兴奋性的非侵入性方法, 已被证明安全、经济且易操作[13], 通常认为阴极刺激降低皮层兴奋性, 阳极刺激增加皮层兴奋性, 被用于治疗各种神经精神疾病, 如抑郁症、慢性疼痛疾病及阿尔兹海默病等。有研究发现阴极 TDCS 通过降低难治性癫痫患者皮层兴奋性可有效抑制痫样放电, 以改善癫痫发作频率[14]。Kaye 等[15]选取连续 10 天高精度阴极 TDCS 治疗难治性癫痫患者, 结果显示大多数患者在治疗期间和 8 周随访期间癫痫发作频率低于 50%, 但停止干预后 2 周内发作频率恢复至基线范围。故阴极 TDCS 治疗难治性癫痫有一定疗效, 但临床症状易反复。所以如何提高疗效且有效控制发作, 未来仍需大量研究。

b) 经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, TACS)是一种独特的非侵入性操作方式。其原理是通过交流电从头皮传递到作用的神经元, 通过同步脑波震荡诱导突触的可塑性从而调节大脑的功能/认知功能。已广泛应用在脑功能调控和脑疾病干预研究, 可有效提高脑认知功能和改善疾病临床症状[16]。对于难治性癫痫, 一项随机双盲对照试验验证 TACS 的疗效, 结果显示连续 3~5 天、2 mA、3 Hz 的 TACS 刺激能降低癫痫发作频率, 但与对照组比较差异无统计学意义[17], 随后的 1~2 个月癫痫发作频率无明显改变。对此分析关于 TACS 需要不断的探索, 实现最有效、最安全的难治性癫痫治疗模式。

3) 激光间质热疗(laser interstitial thermal therapy, LITT)是一种微创手术, 神经外科医生使用 MRI 引导小型探针到达引起癫痫发作的大脑区域。使用激光加热来破坏该区域。这种微创的手术非常有效, 术后患者的癫痫无发作率高达 60%。但与其他手术方法(例如切除术)相比, LITT 患者发生癫痫复发的机会更高。目前关于 LITT 证据有限, 有报道称, 使用芯片植入可以降低手术后发病率[18], 然而, LITT 的副作用并不那么严重, 因为热消融是微创的, 所以与侵入性的癫痫手术相比, 恢复时间更快, 病人术后的不适感很小, 且术后仅在医院观察一两天。LITT 的副作用包括肿胀和头痛, 通常可以通过药物控制。副作用很少(包括神经损伤, 脑出血或视力障碍等并发症)。

4) 反应性神经电刺激(responsive nerve stimulation, RNS), 使用一种称为 NeuroPace 的医疗设备来观察和处理由大脑神经元异常放电引起的癫痫发作。就像起搏器一样, NeuroPace 植入体内, 然后自动检测大脑神经元的异常放电并发送电脉冲以中断癫痫发作。RNS 是可逆的不会去除大脑的任何部分。术后康复很快, 患者通常在医院待 1~2 天。局灶性或部分性癫痫发作的癫痫患者通常是 RNS 的潜在手术选择对象。对于那些不适合切除的患者(例如致痫灶海马在记忆中占主导地位), RNS 治疗可显著降低癫痫发作

频率和严重程度, 并改善注意力和认知[19]。RNS 术后感染或出血的风险较低。

5) 迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS), 通过刺激颈部的迷走神经向大脑发送规则的电脉冲, 以控制癫痫发作。对抗癫痫药物治疗效果差的局灶性或部分性癫痫患者可受益于 VNS, 神经刺激治疗可显著降低癫痫发作频率和严重程度, 并改善注意力和认知[20]。尽管使用 VNS 不可能完全消除癫痫发作, 但对于不想使用侵入性手术的癫痫患者来说, 该手术方法是一种选择。VNS 是可逆的, 是所有癫痫外科手术中侵入性最小的。大约 50% 的接受 VNS 治疗的患者在手术后四个月内癫痫发作减少。患者通常在进行 VNS 手术的同一天回家。对于尝试使用 VNS 却未成功的患者, 其他癫痫手术方式仍然可以作为选择。VNS 的副作用可能包括声音嘶哑、咽痛、咳嗽、感染或出血。不建议有喉咙不适的人使用 VNS。

6) 深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS), 是一种神经调节疗法, 利用电刺激来控制引起癫痫发作的区域。将电极放置在引起癫痫发作的大脑区域中, 并对神经刺激器进行编程以将脉冲通过电极发送到目标区域。当前一些先进的神经外科专业医疗机构如加拿大多伦多大学儿童医院等, 正在使用机器人引导患者入睡的情况下执行 DBS 技术(大多数 DBS 程序都是在清醒的患者中进行)。对于成人边缘性癫痫患者, DBS 通常是优选, 可以预防癫痫所致的行为障碍[21]。对于无法从切除致痫灶中获益的癫痫患者和没有其他手术方法的癫痫患者, DBS 可能也是一种选择。与 DBS 相关的风险包括出血、感染、记忆障碍和抑郁。

7) 疗效分析, 加拿大魁北克神经医学系、美国加州大学欧文分校医学院神经外科的研究指出在长期随访(平均 1.3 年)中, VNS 观察性研究报告癫痫发作频率平均百分比下降 34.7%, 在 RNS 的研究中, 随访 2 年、5 年和 9 年时, 癫痫发作减少的中位数分别为 53%、66% 和 75%。对于 DBS, 2 年、5 年和 7 年的中位降低分别为 56%、65% 和 75%。在癫痫无发作率方面, RNS 和 DBS 比 VNS 有相似的倾向。因此, 长期随访数据显示, 与 VNS 相比, RNS 和 DBS 在降低癫痫发作频率方面更有效[22]。

### 3. 展望

对于难治性癫痫, 无论抗癫痫药物治疗、神经调控治疗, 还是抗癫痫药物联合免疫球蛋白治疗以及外泌体治疗均不能彻底的治愈, 这就需要按时、规律、科学服用药物, 监测药物血药浓度、血液生化指标、神经影像学检查、神经电生理检查、认知功能和情绪功能检查等以便于选择最合理的治疗方案。同时癫痫疾病的预防也是非常重要, 预防癫痫不仅涉及医学领域, 而且与全社会有关, 预防应该遵循病因预防, 控制发作, 减少癫痫对患者躯体、心理和社会的不良影响。坚持早发现、早诊断、早治疗。

### 参考文献

- [1] Naimo, G.D., Guarnaccia, M., Sprovieri, T., *et al.* (2019) A Systems Biology Approach for Personalized Medicine in Refractory Epilepsy. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 3717. <https://doi.org/10.3390/ijms20153717>
- [2] 黄钰景, 刘姝. 免疫球蛋白联合抗癫痫药物对难治性癫痫患儿免疫球蛋白和 T 细胞亚群的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(3): 321-324.
- [3] 王宏伟. 免疫球蛋白联合抗癫痫药物治疗难治性癫痫临床研究[J]. 世界睡眠医学杂志, 2021, 8(7): 1125-1127.
- [4] 牟荣芳, 张荣艳, 贾智育. 注射用鼠神经生长因子治疗小儿难治性癫痫的疗效及对血清 NSE 水平的影响[J]. 河北医药, 2020, 42(12): 1805-1808.
- [5] 胡明辉, 刘璐, 舞艳. 免疫球蛋白联合抗癫痫药物治疗难治性癫痫临床研究[J]. 中国药业, 2019, 28(23): 49-52.
- [6] 王雪君, 史晓玲, 韩玉娟. 球蛋白对难治性癫痫患儿免疫球蛋白和 T 细胞亚群的影响[J]. 河北医学, 2020, 26(2): 267-270.
- [7] Gurung, S., Perocheau, D., Touramanidou, L., *et al.* (2021) The Exosome Journey: From Biogenesis to Uptake and Intracellular Signalling. *Cell Communication and Signaling*, **19**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1186/s12964-021-00730-1>

- [8] Nie, W., Wu, G., Zhang, J., *et al.* (2020) Responsive Exosome Nanobioconjugates for Synergistic Cancer Therapy. *Angewandte Chemie International Edition*, **59**, 2018-2022. <https://doi.org/10.1002/anie.201912524>
- [9] Lefaucheur, J.P., Aleman, A., Baeken, C., *et al.* (2020) Evidence-Based Guidelines on the Therapeutic Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS): An Update (2014-2018). *Clinical Neurophysiology*, **131**, 474-528.
- [10] Huang, Y.Z., Edwards, M.J., Rounis, E., *et al.* (2005) Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron*, **45**, 201-206. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
- [11] 邓琴琴, 王梦阳. 重复经颅磁刺激治疗药物难治性癫痫的临床研究进展[J]. 临床神经病学杂志, 2021, 34(1): 1-3.
- [12] Pereira, L.S., Mauer, V.T., da Mota Gomes, M., *et al.* (2016) Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Epilepsy: A Systematic Review. *Epilepsy & Behavior*, **57**, 167-176. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.015>
- [13] San-Juan, D. (2021) Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation in Refractory Epilepsy: A Noninvasive Neuro-modulation Therapy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, **38**, 503-508. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000717>
- [14] Kaufmann, E., Hordt, M., Lauseker, M., *et al.* (2021) Acute Effects of Spaced Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation in Drug Resistant Focal Epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, **132**, 1444-1451. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.048>
- [15] Kaye, H.L., San-Juan, D., Salvador, R., *et al.* (2023) Personalized, Multisession, Multichannel Transcranial Direct Current Stimulation in Medication-Refractory Focal Epilepsy: An Open-Label Study. *Journal of Clinical Neurophysiology*, **40**, 53-62. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000838>
- [16] Grover, S., Nguyen, J.A., Viswanathan, V., *et al.* (2021) High-Frequency Neuromodulation Improves Obsessive-Compulsive Behavior. *Nature Medicine*, **27**, 232-238. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01173-w>
- [17] San-Juan, D., Espinoza-López, D.A., Vázquez-Gregorio, R., *et al.* (2022) A Pilot Randomized Controlled Clinical Trial of Transcranial Alternating Current Stimulation in Patients with Multifocal Pharmacologic-Resistant Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, **130**, Article ID: 108676. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108676>
- [18] Gupta, K., Dickey, A.S., Hu, R., Faught, E. and Willie, J.T. (2020) Robot Assisted MRI-Guided LITT of the Anterior, Lateral, and Medial Temporal Lobe for Temporal Lobe Epilepsy. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article No. 1430. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.572334>
- [19] Loring, D.W., Kapur, R., Meador, K.J. and Morrell, M.J. (2015) Differential Neuro-Psychological Outcomes Following Targeted Responsive Neurostimulation for Partial-Onset Epilepsy. *Epilepsia*, **56**, 1836-1844. <https://doi.org/10.1111/epi.13191>
- [20] Kundishora, A.J., Gummadavelli, A., Ma, C., *et al.* (2017) Restoring Conscious Arousal during Focal Limbic Seizures with Deep Brain Stimulation. *Cerebral Cortex*, **27**, 1964-1975. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw035>
- [21] Nair, D.R., Laxer, K.D., Weber, P.B., Murro, A.M., Park, Y.D., Barkley, G.L., *et al.* (2020) Nine-Year Prospective Efficacy and Safety of Brain Responsive Neurostimulation for Focal Epilepsy. *Neurology*, **1**, e1244-e1256. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010154>
- [22] Salanova, V., Sperling, M.R., Gross, R.E., Irwin, C.P., Vollhaber, J.A., Giftakis, J.E., *et al.* (2021) The SANTE Study at 10 Years of Follow-Up: Effectiveness, Safety, and Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Epilepsia*, **62**, 1306-1317. <https://doi.org/10.1111/epi.16895>