

徐州地区癫痫发病和抗癫痫药物 使用情况的回顾性分析

王忠诚¹, 张玉东², 胡献礼³, 刘超侠^{1*}

(1. 徐州医科大学基础医学院病理生理学教研室, 江苏 徐州 221004;
2. 徐州医科大学外科总实验室; 3. 徐州市中心医院急诊科, 江苏 徐州 221009)

摘要:目的 评估徐州市癫痫发病特点及抗癫痫药物的使用特点。**方法** 选取2017年12月—2019年12月于徐州市中心医院就诊的癫痫患者。通过问卷调查和病历复核采集临床资料。**结果** 本研究共募集199例患者,脑血管疾病是成人组(29.9%)和老年组(80.0%)患者最常见的癫痫病因,脑外伤(75.0%)是儿童继发性癫痫的主要原因。超过46.7%的患者使用一种抗癫痫药物进行治疗;无论使用单一抗癫痫药物治疗还是多种抗癫痫药物联合使用,丙戊酸都是最常使用的抗癫痫药物(单药治疗76.2%,联合使用91.8%)。**结论** 徐州地区癫痫患者的病因随年龄的不同而有所差异,脑血管疾病是成人和老年患者最常见的病因。丙戊酸是徐州地区最常使用的抗癫痫药物。

关键词: 癫痫; 病因; 抗癫痫药物; 丙戊酸

中图分类号: R742.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3882(2022)03-0175-06

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3882.2022.03.004

Etiologic features and utilization of antiepileptic drugs in people with epilepsy in Xuzhou: a retrospective study

WANG Zhongcheng¹, ZHANG Yudong², HU Xianli³, LIU Chaoxia^{1*}

(1. Department of Pathophysiology, School of Basic Medicine, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China; 2. General Laboratory of Surgery, Xuzhou Medical University;
3. Emergency Center, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221009)

Abstract: Objective To summarize the etiologic features and utilization patterns of antiepileptic drugs in people with epilepsy in Xuzhou. **Methods** Epilepsy patients who were treated in Xuzhou Central Hospital from December 2017 to December 2019 were selected. Their clinical data were collected through questionnaire and medical record analysis. **Results** A total of 199 patients were enrolled in the current study. Cerebrovascular disorders were the most common cause in the adult group (29.9%) and the elderly group (80.0%). Cerebral trauma (75.0%) was the major cause of children secondary epilepsy. More than 46.7% of patients received antiepileptic drug monotherapy. Valproic acid was the most frequently used antiepileptic drug (76.2% for monotherapy and 91.8% for multitherapy). **Conclusions** The etiologic features vary with the age of patients with epilepsy in Xuzhou. Cerebrovascular disorders are the most common cause of epilepsy among adults and elderly patients. Valproic acid is most widely used for the treatment of epilepsy in Xuzhou.

Key words: epilepsy; etiology; antiepileptic drugs; valproic acid

癫痫是一种以兴奋性异常为表现的中枢神经系统疾病,其特征是持续性的癫痫发作和一系列神经、认知和心理改变^[1]。癫痫的病因复杂多样,包括遗传因素、创伤性脑损伤、脑血管疾病、脑肿瘤和代谢

性疾病等^[2]。据统计,欧洲国家不同年龄段的癫痫患病率为3.3%至7.8%^[3],而在非洲国家中不同年龄段患者的癫痫患病率为5.2%至70%^[4]。我国的癫痫发病率为0.29%~23.47%^[5],介于发达国家

和发展中国家之间。这种差异是由于各个国家医疗、政治、社会、经济和文化特点不同所造成的。然而,总体发病率数据不能充分体现我国癫痫病情的复杂性。中国幅员辽阔、人口众多,不同地区的经济发展水平并不均衡,因此各地癫痫病情往往具有不同的临床特点。例如,华东地区局灶性癫痫患者约占患者总数的 56.1%^[6],而华西地区局灶性癫痫患者约占患者总数的 84.4%^[7]。这些数据提示,分析中国癫痫病情及临床治疗情况时必须缩小研究范围,综合分析特定地区的流行病学数据。

本研究对近 3 年徐州市中心医院癫痫患者的临床资料进行回顾性分析,总结徐州地区癫痫发病的病因学特点及抗癫痫药物应用情况,为徐州地区癫痫患者的诊疗提供新的参考信息。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 12 月—2019 年 12 月于徐州市中心医院确诊的癫痫患者。纳入标准:①根据国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy,ILAE)的指南,2 次癫痫发作间隔 24 h 以上^[8];②排除诱发性癫痫患者(如热性惊厥、酒精和药物/毒素所致癫痫、反射性癫痫等)以及一过性惊厥发作的患者^[9-12];③同意参与本研究。

1.2 调查方法 通过访谈问卷收集患者基本信息(性别、年龄)和临床资料(惊厥发作次数、家族史、脑电图、影像学检查结果等),并通过病历确认。本研究经徐州市中心医院伦理委员会批准(No. XZXY-

LJ-20210604-003)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 分析数据。计数资料以例数和百分比(%)表示,采用卡方检验或 Kruskal-Wallis 检验。计量资料以均值或中位数表示,采用 *t* 检验或 One-way ANOVA 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 样本描述 本研究共纳入癫痫患者 199 例,其中男 129 例,年龄中位数为 43 岁,首次发病的平均年龄为 38 岁。4.5% 患者幼年期有热性惊厥病史,3.7% 患者存在癫痫患病家族史。癫痫类型方面,16.6% 患者为原发性癫痫,17.6% 患者为隐源性癫痫,65.8% 患者为继发性癫痫。继发性癫痫组患者的年龄中位数是 51 岁,首次发病年龄为 48 岁,2 者均显著高于隐源性癫痫和原发性癫痫组患者($P < 0.001$)。与其他 2 组相比,原发性癫痫组患者的家族患病史比例更高(14.7%, $P < 0.001$)。见表 1。

本研究中,87 例(43.7%)患者进行了脑电图(EEG)检查。结果显示,35.9% 继发性癫痫患者存在 EEG 异常,54.3% 隐源性癫痫患者存在 EEG 异常,原发性癫痫的 EEG 异常比例则高达 63.6%。与此同时,112 例(56.3%)患者进行了影像学检查(MRI 或 CT)。结果显示,继发性癫痫组患者出现影像学异常的比例(72.5%)显著高于原发性癫痫患者(30.3%)和隐源性癫痫患者(20.0%)。

表 1 患者一般资料及临床数据

指标	总计 (<i>n</i> = 199)	原发性癫痫 (<i>n</i> = 33)	隐源性癫痫 (<i>n</i> = 35)	继发性癫痫 (<i>n</i> = 131)	<i>P</i>
性别男[例(% , 95%CI)]	129(64.8, 62.3~67.3)	20(60.6, 54.3~66.9)	21(60.4, 54.3~66.5)	88(67.1, 64.0~70.1)	0.052
年龄中位数(岁)	43(3,97)	16(3,67)	22(3,64)	51(47,97)	<0.001
首次发病年龄(岁)	38(3,97)	6(3,30)	21(3,64)	48(4,97)	<0.001
家族史[例(% , 95%CI)]	8(3.7, 1.2~2.6)	5(14.7, 4.0~10.7)	2(4.9, 0.5~4.4)	1(0.7, 0.1~1.2)	<0.001
热性惊厥史[例(% , 95%CI)]	9(4.5, 3.4~5.6)	7(20.8, 15.5~26.0)	1(2.9, 0.8~4.9)	1(0.9, 0.3~1.5)	<0.001

续表 1

指标	总计 (n=199)	原发性癫痫 (n=33)	隐源性癫痫 (n=35)	继发性癫痫 (n=131)	P
脑电图异常〔例(%,95%CI)〕	87(43.7, 41.1~46.3)	21(63.6, 57.4~69.8)	19(54.3, 48.0~60.5)	47(35.9, 32.8~39.0)	<0.001
影像学异常〔例(%,95%CI)〕	112(56.3, 53.7~58.9)	10(30.3, 24.4~36.2)	7(20.0, 15.0~25.0)	95(72.5, 69.6~75.4)	<0.001

2.2 继发性癫痫的病因分析 鉴于继发性癫痫患者数量在所有癫痫患者中占比最高,我们进一步分析了继发性癫痫患者的病因。继发性癫痫最常见的病因是脑血管疾病(58例,44.3%),第二位病因是脑外伤(23例,17.5%),第三位病因是中枢感染(12

例,9.2%)。根据年龄将患者分为青少年组(>3岁,<16岁)、成年组(16~60岁)和老年组(>60岁)^[13]。青少年组的病因以脑外伤(75.0%)为主,而成年组和老年组的首要病因均为脑血管疾病(29.9%,80.0%)。见表2。

表2 继发性癫痫患者病因分析〔例(%)〕

病因	青少年	成年	老年
脑血管疾病	0(0)	26(29.9)	32(80.0)
脑外伤	3(75.0)	20(23.0)	0(0)
中枢感染	1(25.0)	8(9.2)	3(7.5)
脑肿瘤	0(0)	5(5.7)	2(5.0)
代谢性疾病	0(0)	6(6.9)	1(2.5)
海马硬化	0(0)	5(5.7)	0(0)
其他	0(0)	17(19.5)	2(5.0)
总计	4(100)	87(100)	40(100)

2.3 癫痫发作类型 将患者的临床表现根据惊厥发作类型进行分类。结果显示,69例癫痫患者(34.7%)为局灶性癫痫发作,129例患者(64.8%)为无显著病灶的全身性癫痫发作,1例(0.5%)为其他类型。

2.4 抗癫痫药物使用情况 纳入本研究的患者中,180例患者(90.5%)使用抗癫痫药物进行治疗,19例患者(9.5%)患者未使用抗癫痫药物。180例用药患者中,84例(46.7%)患者仅服用1种抗癫痫药物,86例(47.8%)患者同时服用2种抗癫痫药物,

10例(5.5%)患者由于病情严重而使用了3种或以上的抗癫痫药物进行治疗。

使用单一药物治疗的患者中,丙戊酸是最常使用的药物。其次是苯巴比妥和奥卡西平。部分局灶性癫痫患者还使用拉莫三嗪、托吡酯或卡马西平进行治疗。全身性癫痫患者也常使用左乙拉西坦进行治疗。少数患者选择了药性更为温和的石菖蒲醇等中药进行抗痫治疗。见表3。此外,青少年癫痫患者接受丙戊酸治疗(单药或多药组合)的比例为44.0%,低于成年和老年患者(75.6%)。

表 3 使用单一抗癫痫药物治疗患者中药物使用比例分析

药物	局灶性癫痫(例)	全身性癫痫(例)	合计[例(%)]
丙戊酸	21	43	64(76.2)
苯巴比妥	3	2	5(6.0)
奥卡西平	2	2	4(4.8)
卡马西平	1	0	1(1.2)
拉莫三嗪	2	0	2(2.4)
托吡酯	2	0	2(2.4)
左乙拉西坦	0	3	3(3.6)
其他	1	2	3(3.6)
总计	32	52	84(100)

在使用 2 种药物治疗的患者中,丙戊酸(91.8%)仍是最经常使用药物,紧随其后的是苯巴比妥(64%)。在所有使用 2 种药物治疗方案中,选

择丙戊酸联合苯巴比妥治疗方案的患者占总数的 55.8%。见表 4。

表 4 使用多种抗癫痫药物联合治疗患者中药物使用比例分析

药物	局灶性癫痫(例)	全身性癫痫(例)	合计[例(%)]
丙戊酸+苯巴比妥	15	33	48(55.8)
丙戊酸+卡马西平	1	6	7(8.1)
丙戊酸+托吡酯	5	2	7(8.1)
丙戊酸+左乙拉西坦	1	4	5(5.8)
丙戊酸+奥卡西平	0	3	3(3.5)
丙戊酸+其他	2	7	9(10.5)
苯巴比妥+卡马西平	2	2	4(4.7)
苯巴比妥+左乙拉西坦	3	0	3(3.5)
总计	29	57	86(100)

3 讨论

中国约有 600 余万癫痫患者^[14]。癫痫的致死率较低,但由于患病群体数量庞大,癫痫患者的治疗和护理仍面临严峻挑战。癫痫患者需长期服药,许多患者及其家人将癫痫视为难治性疾病。受社会心理因素影响,确诊后癫痫患者及其家人往往不配合复查或回访调查。此外,由于地理分布和生活习惯

的差异,不同地区癫痫的特点也不一致。我国癫痫的流行病学调查研究往往受限于临床资料来源,不能广泛代表各地的癫痫发病流行病学特点,无法对地区癫痫诊疗提供有针对性的指导。从癫痫患者的分布地区来看,华东地区癫痫患者的数量约占全国 1/3 以上^[14]。徐州是华东地区的区域中心城市,对徐州地区癫痫发病特点进行流行病学统计,不仅有助于了解徐州地区癫痫发病情况,为本地区癫痫患

者的诊疗提供针对性指导,也能为华东地区癫痫研究提供数据支持。

病因是影响癫痫临床治疗和预后的重要参考因素之一。本研究发现,徐州地区最常见的继发性癫痫病因是脑血管疾病。其中,脑外伤是青少年患者中最常见的继发性癫痫病因(75.0%),而脑血管疾病是成年(29.9%)和老年(80.0%)癫痫患者最常见的病因。在癫痫流行病学研究中,不同国家和地区报道的各种癫痫病因在患者中的比例存在较大差异。在我国华西地区,中枢神经系统感染(16.2%)是主要的癫痫病因^[15]。而华南地区的首位病因则是脑血管疾病(32.3%),主要原因在于脑血管疾病在老年癫痫患者的病因中占比较高^[16]。在其他国家,脑外伤(35.5%)或海马硬化(45%)是最常见的癫痫病因^[17-18]。虽然与上述报道相比,本研究与华南地区均报道脑血管疾病是癫痫的主要原因;然而本研究数据存在两个主要不同点。首先,在本研究中,老年人群中脑血管病患者的比例(80.0%)远高于华南、华西地区的比例。其次,华南地区脑血管疾病仅为老年组患者的主要病因,而脑血管疾病不仅是徐州地区老年组患者(>60岁)的主要病因,同时也是成年组患者(16~60岁)的主要病因。脑血管疾病是中老年癫痫患者的常见病因乃至致死因素,徐州地区由脑血管疾病导致的癫痫比例较高,提示该地区需要更加关注脑血管病患者的管理^[19]。此外,徐州位于苏北地区,当地人群对高盐食物的偏好增加了脑血管疾病的风险^[20-21],脑血管疾病发病人数增加、患病年龄降低,可能间接增加了患者罹患癫痫的风险。

目前我国对癫痫的治疗方案主要是长期服用抗癫痫药物,ILAE指南推荐的抗癫痫药物包括丙戊酸、卡马西平、左乙拉西坦、拉莫三嗪和加巴喷丁等。上述药物均可单一或组合用于抗癫痫治疗。其中,作为单一抗癫痫药物使用时,卡马西平、左乙拉西坦、苯妥英和唑尼沙胺可用于成年癫痫患者,奥卡西平可用于儿童局灶性癫痫,而拉莫三嗪和加巴喷丁常用于老年局灶性癫痫患者^[22]。然而,徐州地区癫痫用药方案中,无论是使用单一药物还是多药组合使用,首选的抗癫痫药物均为丙戊酸。丙戊酸是一种疗效极好且价格便宜的抗癫痫药物,适宜长期服用。研究显示,丙戊酸被广泛用于治疗徐州地区各年龄段癫痫患者。然而,丙戊酸是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂,接触丙戊酸的儿童可能有发育问题的风险,故此ILAE并不推荐在儿童患者中长期使

用丙戊酸^[23-24]。在本研究中,癫痫患儿(3~16岁)接受了丙戊酸治疗(单药或多药组合)的比例为44.0%,低于成年和老年患者(75.6%),但用药比例仍然较高。患者随访表明患儿或患儿家长均已从医生处获知丙戊酸的药物机制,决定选用丙戊酸作为患儿治疗药物的原因大多因为丙戊酸与其他抗癫痫药物相比更为廉价。儿童患者使用丙戊酸的比例虽然少于成年/老年患者,但其合理应用仍有待长期观察。

除丙戊酸以外,徐州地区局灶性癫痫患者用药方案与报道一致^[5,14]。对于全身性癫痫患者,奥卡西平和左乙拉西坦是除丙戊酸以外较常见的单一治疗药物,卡马西平(或左乙拉西坦)联合丙戊酸则是常见的两种药物联合使用的方案。必须指出的是:本研究募集的大多数参与者都使用了中国和ILAE指南推荐的抗癫痫药物治疗方案。然而,一些局灶性癫痫患者,特别是儿童和成人组患者癫痫控制效果仍然不好,发作频率高于4次/月。因此,除了年龄、发作类型之外,还可能与其他因素影响抗癫痫药物的疗效。

本研究存在一定选择性偏差和回忆偏倚。首先,本研究样本来源于徐州中心医院,徐州中心医院的病例主要来源于徐州及周边市县,患者生存环境、风俗习惯相近,但选择性偏差仍难以避免。同时,受经济因素影响,部分患者被诊断为癫痫后,常拒绝进行EEG或影像学检查以进一步确定病因,而仅服用较为便宜的抗癫痫药物进行治疗。这就造成部分患者EEG或影像检查的缺失。检查手段缺失不仅可能影响对于癫痫病因的诊断,还可能影响对癫痫类型的判断;经济因素也可能参与影响患者对抗癫痫药物的选择。第二,在本研究中,我们通过访谈式问卷调查对患者进行回访,可能因患者记忆不准确或误报而造成患者回忆偏倚,尤其可能影响对家族史和热性惊厥等早期生活风险因素信息的采集。

综上,本研究报告了徐州癫痫患者的病因及抗癫痫药物使用特点。在徐州地区,脑血管疾病已成为成年人和老年人的最常见癫痫病因。无论哪种癫痫治疗方案中,丙戊酸都已成为最常使用的抗癫痫药物。对癫痫流行病学数据进行进一步的前瞻性研究,将更有助于阐明地区癫痫发病特点,对重点人群进行预防和风险提示,也有助于癫痫医疗方案的个体化、精准化。

参考文献:

[1] Pitkanen A, Immonen R. Epilepsy related to traumatic brain

- injury[J]. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(2):286-296.
- [2] McNamara JO. Emerging insights into the genesis of epilepsy [J]. *Nature*, 1999, 399(6738 Suppl): A15-A22.
- [3] Forsgren L, Beghi E, Oun A, et al. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review[J]. *Eur J Neurol*, 2005, 12(4):245-253.
- [4] Preux PM, Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa[J]. *Lancet Neurol*, 2005, 4(1):21-31.
- [5] Gu L, Liang B, Chen Q, et al. Prevalence of epilepsy in the People's Republic of China: a systematic review[J]. *Epilepsy Res*, 2013, 105(1-2):195-205.
- [6] Zhang Y, Yu N, Su L, et al. A prospective cohort study of prognosis for newly diagnosed epilepsy in east China[J/OL]. *BMC Neurol*, 2013, 13:116.
- [7] Huang C, Feng L, Li YH, et al. Clinical features and prognosis of epilepsy in the elderly in western China[J]. *Seizure*, 2016, 38:26-31.
- [8] Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy[J]. *Epilepsia*, 1993, 34(4):592-596.
- [9] Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2001, 42(12):1553-1562.
- [10] Callenbach PM, Westendorp RG, Geerts AT, et al. Mortality risk in children with epilepsy: the Dutch study of epilepsy in childhood[J]. *Pediatrics*, 2001, 107(6):1259-1263.
- [11] Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(4):470-472.
- [12] 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[J]. *Brain Dev*, 2000, 22(4):246-255.
- [13] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes [J]. *Epilepsia*, 2006, 47(7):1094-1120.
- [14] Ge Y, Yu P, Ding D, et al. Etiologic features and utilization of antiepileptic drugs in people with chronic epilepsy in China: Report from the Epilepsy Cohort of Huashan Hospital (ECoh)[J]. *Epilepsy Res*, 2015, 116:99-104.
- [15] Si Y, Liu L, Hu J, et al. Etiologic features of newly diagnosed epilepsy: hospital-based study of 892 consecutive patients in West China[J]. *Seizure*, 2012, 21(1):40-44.
- [16] Pi X, Zhou L, Cui L, et al. Prevalence and clinical characteristics of active epilepsy in southern Han Chinese[J]. *Seizure*, 2014, 23(8):636-640.
- [17] Rakitin A, Liik M, Oun A, et al. Mortality risk in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a population-based study[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(3):465-470.
- [18] Novy J, Belluzzo M, Caboclo LO, et al. The lifelong course of chronic epilepsy: the Chalfont experience[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 10):3187-3199.
- [19] Hansen J, Åsberg S, Kumlien E, et al. Cause of death in patients with poststroke epilepsy: Results from a nationwide cohort study[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(4):e0174659.
- [20] 杨月欣, 高超, 王竹, 等. 《中国食品工业减盐指南》解读[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(6):549-552.
- [21] Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of salt intake on the pathogenesis and treatment of hypertension [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 956:61-84.
- [22] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(3):551-563.
- [23] Gottlicher M, Minucci S, Zhou P, et al. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells[J]. *EMBO J*, 2001, 20(24):6969-6978.
- [24] Powell G, Logan J, Kiri V, et al. Trends in antiepileptic drug treatment and effectiveness in clinical practice in England from 2003 to 2016: a retrospective cohort study using electronic medical records [J/OL]. *BMJ Open*, 2019, 9(12):e032551.

收稿日期:2021-10-22 修回日期:2022-02-26

本文编辑:郭昊