

Dravet综合征的早期诊断及新的治疗药物研究进展

任明月,任立红

作者单位
哈尔滨医科大学第
二附属医院儿科
哈尔滨 150086
收稿日期
2018-10-31
通讯作者
任立红
renlihong1@126.
com

摘要 Dravet综合征(DS)被称为婴儿期严重肌阵挛性癫痫,是一种罕见的、灾难性的儿童期癫痫综合征,难以治愈,成年后会出现智力残疾、运动障碍等。其早期诊断主要依赖于主诉和临床表现。临床上对于DS的治疗尚缺少统一的标准并且效果不理想,为此,本文从早期诊断和寻找新的理想的药物治疗两方面综述DS的最新诊疗进展。
关键词 Dravet综合征;诊断;药物
中图分类号 R741;R742.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.11.006
任明月,任立红. Dravet综合征的早期诊断及新的治疗药物研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14 (11): 560-561, 570.

Dravet综合征(Dravet syndrome,DS)是一种罕见且严重的遗传性癫痫,该病的患病率约为1/40 900名新生儿^[1]。其特点是顽固性的癫痫和神经发育不良,通常1岁内发病;出现癫痫发作前生长发育正常;频繁和持续的发热性癫痫;难治性偏瘫性、肌阵挛性和全身性强直阵挛性发作;癫痫发作后出现的神经发育障碍包括认知缺陷和共济失调^[2]。钠离子通道 $\alpha 1$ 亚单位基因SCN1A突变是DS的主要致病基因,该基因突变率为70%~80%^[3]。DS的癫痫死亡率很高,是成人难治性癫痫死亡率的5.1倍^[4]。早期诊断DS对于提供最佳治疗至关重要,因为其治疗不同于发热性癫痫和其他癫痫综合征。然而,由于早期的临床表现与良性非典型或复杂的发热性癫痫发作相似,因此早期诊断DS仍是一个挑战。该病的传统疗效仍然不佳,需继续研究新的药物,提高患者的存活率和生活质量。因此越来越多的学者致力于如何有效诊疗DS的研究中。

1 DS的危害

DS通常出现在1岁内、没有任何发育问题的儿童中,伴长期发热或无发热的全身性阵挛性发作或偏瘫性癫痫发作,其他癫痫类型包括肌阵挛性发作、局灶性发作和非典型失神发作,多出现在1~4岁,癫痫发作后通常难以接受标准的抗癫痫药物治疗。从出生后第2年,受影响的儿童可发展为癫痫性脑病,导致认知、行为和运动均出现障碍,DS可出现癫痫持续状态(status epilepticus,SE),可能危及生命,发生意外死亡。由于脑病与认知能力下降均与永久性神经损伤有关,故应尽快开始治疗,从而应对永久性神经损伤导致的不良后果。70%~80%的DS患儿有电压门控钠通道I型 α 亚基基因SCN1A突变,因此专家学者认为该表型可能受突变性质的影响,但发育倒退的具体机制仍不明确^[5]。

2 DS的病情进展

DS的进展分为三个阶段:①“发热期”:在出生后第1年出现频繁的、持续的发热性癫痫发作;②“恶化阶段”:在1~5岁,伴癫痫持续状态、行为异常和癫痫频繁发作;③“稳定阶段”:发生在睡眠期间的抽搐发作减少,尽管肌阵挛发作和失神发作可能会消失,但癫痫发作将继续影响儿童的生活质量,神经系统的发展可能会改善,但不同程度的认知障碍会持续存在,通常还会带来严重的行为问题,共济失调和步态问题也成为关注的主要问题^[6]。目前,治疗目标是停止长期的癫痫发作,减少癫痫发作频率和认知及运动障碍后遗症,然而,治疗成功的程度完全取决于早期正确的诊断和干预^[7]。

3 DS的诊断

3.1 DS的早期诊断

早期诊断包括:观察临床症状,家族患病情况调查,可以通过家族聚集现象进而进行遗传代谢、基因等方面的检测^[8]。

反复多次进行脑电图检查可为癫痫的诊断和分类及预后提供有价值的信息^[9]。但缺乏特异性癫痫样异常是DS诊断困难的原因之一,此病的患者发病时脑电图呈现多样变化:可出现轻度异常,也可出现典型的癫痫样畸形(局灶性、多灶性或全身性),脑电图表现似乎与年龄有关,在不同的患者之间不同,不受SCN1A基因是否突变的影响^[10]。

光敏是DS的一个重要特征,是疾病严重程度的标志,对视觉刺激的敏感性在DS中很常见,父母的生活观察比脑电图更容易注意到^[11]。

3.2 DS新的诊断方法

父母低等级嵌合体在7%~13%的家庭中出现,并对患儿复发风险有重要的影响。然而,在诊断中经常使用的方法不易检测出亲代嵌合体。为了实现诊断方法的全面性,有研究者研制出一种新的诊断方法——单分子倒置探针(Single molecule molecular inversion probes,smMIP)。这是一种检测

低等级嵌合体变异的高灵敏度技术,smMIP技术与下一代基因测序(Next-generation sequencing, NGS)相结合,在亲代嵌合体检测方面比传统的基因测序更好。由于亲代嵌合体对遗传咨询和复发风险具有重要意义,该方法强调在标准诊断中实施高灵敏度的NGS的检测的重要性^[12]。

DS是备受关注的癫痫性脑病之一,也是临床最具挑战性的癫痫综合征之一,顽固性癫痫发作、多种并发症和过早死亡的持续威胁严重影响儿童及其家庭的生活质量,在该病的早期阶段,通过适当干预和针对性治疗可以获得更好的结果^[13]。

4 DS的治疗

4.1 DS的传统治疗

发病之后,DS的临床表现与其他类型癫痫临床症状相似,因此DS在早期可能被误诊为其他类型的癫痫。致命的SE发作、癫痫发作相关并发症和癫痫猝死(sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP),都导致DS患者的死亡率显著增加。早期DS无特异性症状,常误诊为其他类型癫痫发作,进而应用DS禁忌药物如钠通道抑制剂(卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪)和苯二氮卓类药物(benzodiazepines, BZ)可能会促进脑病的发生和抗BZ治疗SE的作用,使病情加剧恶化^[14]。目前治疗DS的方案有许多。对症支持治疗患者的步态、行为异常,营养不良,及防止癫痫复发等^[15]。典型的药物治疗包括BZ、丙戊酸和四丁醇,疗效不很确切^[16]。因此,迫切需要发现治疗DS的新药。

4.2 DS新的治疗药物

DS在成年期的预后取决于癫痫发作是否得到控制,这与患者的生活质量密切相关。癫痫发作的严重程度和SE的频率可预测神经认知预后。丙戊酸、氯巴嗪、溴化物、托吡酯和生酮饮食是DS的传统疗法。除上述治疗方法外,关于司替戊醇、大麻二酚等新型药物的研究也在增加。

4.2.1 司替戊醇 司替戊醇为新型抗癫痫药物,已被批准为丙戊酸和氯巴嗪的辅助治疗药物,它降低DS患者癫痫发作的频率,与其他抗癫痫药物相比,在结构上它充当一个变构的调制器,调节 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)受体,可能增强GABA的抑制神经传递作用和增强BZ作用^[17]。该药起始剂量15~20 mg/(kg·d),2~4周加至目标剂量50 mg/(kg·d),儿童最大剂量可用至100 mg/(kg·d),不良反应主要有嗜睡、疲劳、共济失调,食欲减低,肝损害等,应用时应定期监测血常规及肝功能^[3]。

4.2.2 大麻二酚 大麻素受体、内源性大麻素和负责其生物合成和降解的酶构成内源性大麻素系统。近几十年来,内源性大麻素系统作为多种病理条件下的潜在治疗靶点引起广泛的关注。它涉及几个众所周知的生理过程,如能量平衡、食欲刺激、血压、疼痛调节、胚胎发生、恶心和呕吐控制、记忆、学习和免疫反应等。在病理条件下,它在某些疾病的发展中发挥保护作用。因此,有报道称,内源性大麻素水平的变化可能与神经系统疾病有关,如帕金森病、亨廷顿病、阿尔茨海默病和多发性硬化,及厌食症和肠易激综合征^[18]。美国食品和药物管理局批准了一

种用于治疗2岁以上患者Lennox-Gastaut综合征和DS发作的大麻二酚口服溶液的标准化配方^[19]。起始剂量2~5 mg/(kg·d),根据发作及耐受情况最大剂量25 mg/(kg·d),不良反应主要包括困倦、乏力、腹泻、厌食等^[3]。

4.2.3 芬氟拉明 芬氟拉明是一种安非他命衍生物,最初是作为一种食欲抑制剂开发出来,具有5-羟色胺的作用机制。临床观察有潜在抗癫痫活性,结合这些患者的遗传检查,可以猜想芬氟拉明DS的癫痫发作的假设。这一假设在斑马鱼模型中得到成功评估,并促成芬氟拉明开始用于治疗儿童Dravet综合征发作的第三阶段试验。试验的初步结果表明,芬氟拉明可能是治疗DS的一种高效、耐受性好的治疗方法^[20]。推荐剂量0.12~0.90 mg/(kg·d),其应用效果及不良反应等尚未明确^[3]。

4.2.4 N-乙酰-5-甲氧基色胺 除癫痫症状外,DS患者中睡眠问题也很常见。有研究显示75%的DS患者均存在睡眠障碍,主要表现为日间嗜睡和夜间清醒,夜间清醒可使大脑神经疲惫,也会增加癫痫的发作频率^[21]。N-乙酰-5-甲氧基色胺可有效地改善儿童患者的睡眠障碍,从而减少癫痫发作的频率^[22]。

此外,临床专家正在测试包括血清素系统和遗传调节在内的具有独特作用机制和治疗靶点的新治疗方案^[15]。

5 总结

DS的早期诊疗仍没有明确的诊断标准和治疗方案,尚需大量的研究。而smMIP的检测方法和司替戊醇、大麻二酚等新型药物的敏感性和特异性还需进一步研究和证实。对DS的早期诊断和新的治疗药物的研究,使更多医务人员更加深入了解此病,从而为DS患者带来福音。

参考文献

- [1] Wirrell EC, Laux L, Franz DN, et al. Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U.S. study [J]. *Epilepsia*, 2014, 54: 1595-1604.
- [2] Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, et al. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population [J]. *Pediatrics*, 2015, 136: 1310-1315.
- [3] 田小娟, 张月华. Dravet综合征治疗和预后研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32: 789-793.
- [4] Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, et al. Mortality in Dravet syndrome [J]. *Epilepsy Res*, 2016, 128: 43-47.
- [5] Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, et al. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome [J]. *Brain*, 2012, 135: 2329-2336.
- [6] Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype [J]. *Epilepsia*, 2011, 52: 3-9.
- [7] Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease [J]. *Seizure*, 2017, 44: 58-64.
- [8] Cetica V, Chiari S, Mei D, et al. Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations [J]. *Neurology*, 2017, 88: 1037-1044.
- [9] 邓巍, 黄婷婷. 91例癫痫儿童临床表现及脑电图分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12: 413-414.
- [10] Specchio N, Balestri M, Trivisano M, et al. Electroencephalographic features in dravet syndrome: five-year follow-up study in 22 patients [J]. *J Child Neurol*, 2012, 27: 439-444.
- [11] Verbeek N, Kasteleijn-Nolst TD, Wassenaar M, et al. Photosensitivity in Dravet syndrome is under-recognized and related to prognosis [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128: 323-330.
- [12] de Lange IM, Koudijs MJ, van 't Slot R, et al. Assessment of parental

表2 AIS患者溶栓后发生HT危险因素的
多因素Logistic回归分析

变量	β	OR	OR的95%CI	P值
发病至溶栓治疗时间	0.878	2.439	1.326 ~ 4.489	0.005
服用抗血小板药物史	0.142	1.249	0.516 ~ 1.706	0.132
大面积脑梗死	1.968	7.147	1.334 ~ 38.317	0.023
房颤史	2.867	4.537	2.037 ~ 14.133	0.001
入院血糖	2.643	3.782	1.853 ~ 11.768	0.004
入院NIHSS评分	1.675	2.679	1.386 ~ 10.443	0.021
溶栓24 h后收缩压	0.977	1.582	1.072 ~ 6.416	0.031

NIHSS评分超过20分,发生HT的可能性将是评分低于5分患者的11倍^[22]。在临床中,要正确评估患者的NIHSS评分,综合分析患者机体现况,尽量避免发生HT。

综上所述,大面积脑梗死、发病至溶栓治疗时间、房颤史、入院血糖、入院NIHSS评分及介入24 h后收缩压是患者发生HT的主要危险因素。患者入院后应立即综合评估上述因素,于超早期进行溶栓治疗,对患者的治疗及预后有重要意义。

参考文献

[1] 申婧,余鹃,梁华峰,等.急性动脉粥样硬化型脑梗死患者血清CXCL16水平与2型糖尿病的相关性研究[J].脑与神经疾病杂志,2016,24: 443-447.

[2] 张宝琴,董秦川,张应喜.2型糖尿病合并急性脑梗死患者血清胰岛素样生长因子-1水平的变化及与神经功能缺损评分的相关性[J].神经损伤与功能重建,2016,11: 256-257.

[3] 张民,马铁柱,程世翔,等.亚低温结合针刺治疗创伤性脑梗死的临床研究[J].中国针灸,2012,32: 697-700.

[4] Harris D, Hall C, Lobay K, et al. Canadian Association of Emergency Physicians position statement on acute ischemic stroke [J]. CJEM, 2015, 17: 217-226.

[5] O'Carroll CB, Aguilar MI. Management of Postthrombolysis Hemorrhagic and Orolingual Angioedema Complications [J]. Neurohospitalist, 2015, 5: 133-141.

[6] 中华医学会神经病学分会.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J].中华神经科杂志,2015,48: 246-257.

[7] 张兆耘,王玉梅.急性缺血性脑卒中患者选择性脑动脉介入溶栓治疗的效果观察[J].甘肃医药,2012,31: 569-571.

[8] 杨润华,范赟芝,张龙海,等.急性脑梗死患者静脉溶栓治疗后出血性转化的影响因素研究[J].实用心脑血管病杂志,2015,23: 16-19.

[9] Wu L, Shi W, Xiao L, et al. High expression of the human equilibrative nucleoside transporter 1 gene predicts a good response to decitabine in patients with myelodysplastic syndrome [J]. J Transl Med, 2016, 14: 66.

[10] Álvarez-Sabin J, Maisterra O, Santamarina E, et al. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke [J]. Lancet Neurol, 2013, 12: 689-705.

[11] Wang D, Wang D, Liu M, et al. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis [J]. J Neurol, 2014, 261: 905-912.

[12] 张雯君,王伟平,李保华.脑梗死后出血转化的危险因素分析[J].中国脑血管病杂志,2012,9: 72-76.

[13] Chen G, Wang A, Zhao X, et al. Frequency and risk factors of spontaneous hemorrhagic transformation following ischemic stroke on the initial brain CT or MRI: data from the China National Stroke Registry (CNSR) [J]. Neurolog Res, 2016, 38: 538-544.

[14] Liu K, Yan S, Sheng Z, et al. Systolic Blood Pressure Variability is Associated with Severe Hemorrhagic Transformation in the Early Stage After Thrombolysis[J]. Transl Stroke Res, 2016, 7: 186-191.

[15] Kassner A, Roberts TP, Moran B, et al. Recombinant tissue plasminogen activator increases blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke: an MR imaging permeability study [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2009, 30: 1864-1869.

[16] Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies [J]. Stroke, 2012, 43: 2904.

[17] 王琛,陈国芳,刘薇薇,等.阿替普酶在急性脑梗死静脉溶栓中出血转化的相关因素分析[J].中华临床医师杂志:电子版,2016,10: 3198-3202.

[18] Sommer CJ. Ischemic stroke: experimental models and reality [J]. Acta Neuropathol, 2017, 133: 245-261.

[19] Fan Y, Yang X, Tao Y, et al. Tight junction disruption of blood-brain barrier in white matter lesions in chronic hypertensive rats [J]. Neuroreport, 2015, 26: 1039-1043.

[20] Cappellari M, Bovi P, Micheletti N, et al. The risk stratification based on the CHA₂DS-VASc may predict the response to intravenous thrombolysis after stroke [J]. J Neurol, 2013, 260: 2681-2683.

[21] Li X, Ling L, Li C, et al. Efficacy and safety of desmoteplase in acute ischemic stroke patients: A systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2017, 96: e6667.

[22] Hao Y, Zhang Z, Zhang H, et al. Risk of Intracranial Hemorrhage after Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Interv Neurol, 2017, 6: 57-64.

(本文编辑:王晶)

(上接第561页)

mosaicism in SCN1A-related epilepsy by single-molecule molecular inversion probes and next-generation sequencing[J]. J Med Genet, 2019, 56: 75-80.

[13] Mudigoudar B, Weatherspoon S, Wheless JW. Emerging Antiepileptic Drugs for Severe Pediatric Epilepsies [J]. Semin Pediatr Neurol, 2016, 23: 167-179.

[14] Esterhuizen AI, Mefford HC, Ramesar RS, et al. Dravet syndrome in South African infants: Tools for an early diagnosis [J]. Seizure, 2018, 62: 99-105.

[15] Ziobro J, Eschbach K, Sullivan JE, et al. Current Treatment Strategies and Future Treatment Options for Dravet Syndrome [J]. Curr Treat Options Neurol, 2018, 20: 52

[16] Hawkins NA, Anderson LL, Gertler TS, et al. Screening of conventional anticonvulsants in a genetic mouse model of epilepsy [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2017, 4: 326-339.

[17] Pembegul YE, Ozkan MU, Uzunhan TA, et al. Efficacy of Stiripentol and the Clinical Outcome in Dravet Syndrome [J]. J Child Neurol, 2019,

34: 33-37.

[18] Pertwee RG. Medical uses of cannabinoids: the way forward[J]. Addiction, 2015, 94: 317-320.

[19] Bialer M, Johannessen SI, Koepp MJ, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Fourteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIV). II. Drugs in more advanced clinical development [J]. Epilepsia, 2018, 59: 1842-1866.

[20] Polster T. Individualized treatment approaches: Fenfluramine, a novel antiepileptic medication for the treatment of seizures in Dravet syndrome [J]. Epilepsy Behav, 2019, 91: 99-102.

[21] Schoonjans AS, De Keersmaecker S, Van Bouwel M, et al. More daytime sleepiness and worse quality of sleep in patients with Dravet Syndrome compared to other epilepsy patients [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2019, 23: 61-69.

[22] Myers KA, Davey MJ, Ching M, et al. Randomized Controlled Trial of Melatonin for Sleep Disturbance in Dravet Syndrome: The DREAMS Study [J]. Clin Sleep Med, 2018, 14: 1697-1704.

(本文编辑:王晶)