

睡眠中癫痫性电持续状态的现状及研究进展

唐漆 刘文春

445000 恩施, 湖北民族大学医学部(唐漆、刘文春); 445000 恩施土家族苗族自治州中心医院神经呼吸科(唐漆、刘文春), 转化医学中心(刘文春); 445000 恩施, 湖北硒与人体健康研究院(刘文春)

通信作者: 刘文春, Email: 2233624241@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.04.005

【摘要】 睡眠中癫痫性电持续状态(ESES)是出现在醒-睡各期棘慢波接近持续发放的一种特殊脑电图现象, 常见于多种癫痫综合征, 其中以自限性癫痫伴中央颞区棘波(SeLECTS)、获得性癫痫失语综合征(LKS)、癫痫性脑病伴慢波睡眠期持续棘慢波(CSWS)为主, 又以不同程度的神经心理损伤为特征。ESES的病理生理机制尚不明确, 但随基因测序、脑电图、颅脑影像(MRI、MRS)等辅检技术的成熟, 在结构、免疫、遗传(*CNKS2R2*、*GRIN2A*)等方面已取得重要进展。靶向治疗作为近年研究热点, 在癫痫综合征中也逐步开展了探索, 但尚无明确指南形成。本文基于ESES的研究现状, 对ESES发生、发展、诊治及特征脑电表现进行综述, 以期对诊疗方案的制定提供一定参考, 同时为基础研究提供一定思路。

【关键词】 癫痫性电持续状态; 靶向治疗; 基因测序; 癫痫综合征; 综述

基金项目: 湖北儿科联盟医学科研项目(HPAMRP202407)

Current status and research progress of electrical status epilepticus during sleep Tang Qi, Liu Wenchun
School of Medical Science, Hubei Minzu University, Enshi 445000, China (Tang Q, Liu WC); Neurology and Respiratory Department, the Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi 445000, China (Tang Q, Liu WC); Center for Translational Medicine, the Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi 445000, China (Liu WC); Hubei Institute of Selenium and Human Health, Enshi 445000, China (Liu WC)
Corresponding author: Liu Wenchun, Email: 2233624241@qq.com

【Abstract】 Electrical status epilepticus during sleep (ESES) is a specific electroencephalographic phenomenon appearing as a near-continuous release of spikes and slow waves during wake-sleep phases, and is commonly seen in a variety of epileptic syndromes, with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes (SeLECTS), Landau-Kleffner Syndrome (LKS), and epileptic encephalopathy with continuous spikes and waves during slow-wave sleep (CSWS), which are also characterized by varying degrees of neuropsychological impairments. The pathophysiologic mechanism of ESES is still unclear, but with the maturation of gene sequencing, electroencephalography, brain imaging (MRI, MRS), and other auxiliary detection techniques, important advances have been made in the structural, immunologic, and genetic (*CNKS2R2*, *GRIN2A*) aspects. As a research hotspot in recent years, targeted therapy has been gradually explored in epileptic syndromes, but no clear guidelines have been formed yet. Therefore, based on the current research status of ESES, this paper reviews the occurrence, progression, diagnosis and treatment of ESES and its characteristic EEG manifestations, with a view to providing references for the formulation of diagnostic and therapeutic programs, and providing ideas for basic research.

【Key words】 Electrical status epilepticus; Targeted therapy; Gene sequencing; Epileptic syndromes; Review

Fund program: Hubei Pediatric Alliance Medical Research Project (HPAMRP202407)

睡眠中癫痫性电持续状态(electrical status epilepticus during sleep, ESES)是一种多由睡眠诱发的特殊脑电现象。自Patry等^[1]于1971年报道以来, 学术界展开了广泛讨论, 统计表明ESES发病率较低, 在癫痫患者中占比0.5%~1.0%^[1-2], 起病以4~5岁男性

多见; 在10~15岁趋于消失, 表现出一定的自限性及年龄相关性, 但持续、弥漫、长时的异常放电可致高级中枢获得性非可逆损伤^[2]; 后期10%~40%的患者可遗留不同程度的神经心理后遗症, 主要包括认知障碍(64.1%)、阅读障碍(34.0%)、攻击性

行为(38.5%)、记忆力障碍(15.3%)、注意缺陷多动障碍(65.8%)等^[3]。目前该损伤的致病机制并未明确,但早在2006年就有研究提出突触平衡假设学说(synaptic homeostasis hypothesis, SHY),即患者通过学习建立并强化突触连接,而棘慢波放电导致尚未成熟的神经网络发生突触下调,使后期出现不同程度的神经心理障碍^[4]。另有学者发现头皮脑电图中高频震荡(high-frequency oscillations, HFOs)与ESES的发作形式、程度及预后相关,并可提供具体的脑电活动及功能损伤^[5],提示HFOs可为患者的预后评估提供重要参考。综上,基于ESES的病理生理特点,需临床早发现、早诊断、早治疗,这对患者的前期诊疗及预后至关重要。本文基于ESES的研究现状,对ESES发生、发展、诊治及特征脑电表现进行综述,以期对诊疗方案的制定提供一定参考,同时为基础研究提供一定思路。

一、ESES概念演变及诊断

ESES表现为非快速眼动睡眠(non-rapid eye movement sleep, NREM)期出现1.5~3.0 Hz近持续的双侧(单侧)棘慢波放电,该放电可覆盖K-复合波、顶尖波,故ESES既往又名“慢波睡眠期持续棘慢波”(epileptic encephalopathy with continuous spike and wave during sleep, CSWS)^[6]。2010年国际抗癫痫联盟(International League Of Against Epilepsy, ILAE)正式将CSWS更名为“癫痫性脑病伴慢波睡眠期持续棘慢波”,由于ESES是CSWS的诊断条件之一,为避免概念的混乱,现公认ESES是一种异常放电现象,而CSWS是伴ESES的常见癫痫综合征之一。ESES诊断由1977年Tassinari提出的棘慢波指数(spikes waves index, SWI)作为重要量化参数,以 $SWI \geq 85\%$ 视作公认的经典标准^[7],然而近年发现 $SWI < 85\%$ 及更低时患者也可表现出神经心理损伤,故有学者将ESES划分为经典ESES($SWI \geq 85\%$)及非经典ESES($SWI < 85\%$)^[8],同时ILAE未赋以SWI特定阈值,仅强调棘慢波须是“持续性”和“弥漫性”。ESES的不同量化标准提示可能存在其他参数来描述脑电图模式与临床表现的关系,如近年提出的多导脑电图的棘慢波波幅及时间窗均方根数均是ESES棘慢波强度的重要参考指标。

二、ESES相关癫痫综合征

ESES主要出现在具有相似病理生理演变的系列癫痫综合征中,统称为ESES相关癫痫综合征,包括自限性癫痫伴中央颞区棘波(self-limited epilepsy with centrotemporal spikes, SeLECTS)及其变异型、获

得性癫痫失语综合征(landau kleffner syndrome, LKS)、CSWS、Mowat-Wilson综合征(Mowat-Wilson syndrome, MWS)等,临床以SeLECTS合并ESES较多见^[9]。

1. SeLECTS: SeLECTS又名伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫(benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes, BECT),占儿童癫痫的20%~25%,以4~10岁男性多见,青春期前后多可自愈,起病前多无认知发育及中枢器质性改变,现也认为多数SeLECTS预后良好。SeLECTS起病具有遗传易感性,测序可见不同位点的基因突变(*BDNF*、*KCNQ2*、*KCNQ3*、*DEPDC5*、*RBFOX1*、*RBFOX3*、*GABAA-R*)、拷贝数变异及脆性X综合征等,但癫痫综合征的遗传学证据报道较少,尚未明确揭示SeLECTS的分子遗传学机制^[10]。夜间发作较常见(80%~90%),以口咽部局灶性、感觉性、继发全面性发作(强直-阵挛)为主,具体表现为流涎、言语障碍、躯体感觉症状等,中央颞区棘波为脑电图的特征性表现,在思睡期或睡眠期放电增多并呈现颞区激活的高波幅状态(波峰至波谷,波幅 $> 200 \mu V$),其中尖慢复合波是诊断SeLECTS的必备条件,睡眠中若出现持续尖慢复合波^[11],则提示有进行性语言、认知功能障碍或倒退可能,需注意的是早期诊断的部分SeLECTS患者,在随访及治疗的过程中少数可演变为SeLECTS变异型,需正确识别并及时干预。

2. LKS: LKS属癫痫性脑病伴睡眠期棘慢波激活的一个特殊亚型,是一种较罕见的获得性儿童失语症,1957年由Kleffner及Landau报道以来,发病率报道不一,约占儿童癫痫的0.2%,4~8岁男性多发^[12],呈现出一定的年龄相关性,随患儿年龄的增长LKS有缓解的可能,但仍缺乏大样本的流行病学研究。病因具有多因素相关性,与基因、免疫、神经元损伤等因素密切相关,部分患儿可见*GRIN2A*(16p13.2)、*SETD1B*变异^[13]。突发获得性失语、癫痫发作、行为及神经心理障碍为发作时的重要特点,具体表现为局灶运动性发作,清醒期不典型失神、肌阵挛或失张力发作及伴随言语失聪、听觉失认、行为异常等改变,发展至后期可伴随语言、心理及行为障碍,45%~70%的LKS儿童表现出永久性语言损伤^[14]。睡眠诱发以颞区放电为主的双侧同步或非同步放电是脑电图的重要特征,并在NREM期可连续出现棘慢综合波,持续时间可影响患儿预后,时间越长越易出现非可逆性损伤(持续达3年以上者,其言语功能往往难以恢复),然而影像学检查多无器质性改变。

3. CSWS: CSWS属罕见癫痫性脑病,发病率为0.2%~0.5%,6~14岁起病,青春期前后可逐渐消退^[15],病因与ESES相似,但约1/3患儿起病前已有中枢损伤(围生期脑病、先天性脑发育异常等),13%~15%的患儿存在癫痫家族史,以*GRIN2A*(*16P*^[13,2])、*FOXP1*、*KCNMA1*、*KCNQ2*(*20q*_{13.33})、*CSNK1D*的杂合变异为主^[16],癫痫发作形式以局灶性、不典型、肌阵挛及失张力发作多见,对抗癫痫发作药的敏感性较差。NREM期脑电图可呈ESES状态,表现为广泛持续1.5~4.0 Hz棘慢复合波及少量额区的局灶性放电,清醒期多表现一侧或双侧额区、中央区、Rolandic区局限性棘慢波,后期遗留的神经心理损伤程度与ESES累及部位、持续时间等多因素相关,约1/3患儿后期可遗留智力、语言发育落后,极少数可伴有偏瘫、四肢瘫、共济失调等异常体征^[17],CSWS的进展虽多呈良性演变,然而通常可致新的神经损伤且具有非可逆的特点。

三、病因及发病机制

ESES病因尚未明确且具多因素相关性,包括结构性(45%)、未知因素(44%)、遗传因素(10%)及代谢(1%)^[18],随着研究的进展,感染、自身免疫等病因逐渐被认识,目前可将病因概括为症状性、隐匿性、特发性三大类,但在临床上仅存在少部分可识别的基因突变或大脑病变(如新生儿脑病、脑膜脑炎等)。

1. 结构因素:先天性结构异常较常见,又以围生期血管病变、丘脑损伤等多见(20%~80%),因丘脑损伤可中断皮质-丘脑的生理联系继而导致NREM期出现病理性同步活动。研究指出丘脑可在激活的皮质-丘脑回路中形成生理性振荡节律(如睡眠纺锤波),该活动是丘脑兴奋性神经元与GABA抑制性神经元平衡的结果,该平衡被打破后可致神经元呈癫痫样放电及在Kaplan-Meier曲线上可见丘脑损伤所诱发的ESES^[19]。

2. 遗传因素:近年发现*CNKSR2*(*Xp*_{22.12})可与突触支架分子(synaptic scaffolding molecule, S-SCAM)、突触相关蛋白90(synapse-associated protein 90, SAP-90)相互作用形成复合物,并参与RAS/MASK通路的信号传导,诱导神经元分化、成熟、突触形成等,*CNKSR2*具一定的表达特异性,以海马、杏仁核、大脑皮层为主^[20],突变后可影响患儿神经发育、成熟,尤以语言表达密切关联。其他如*GRIN2A*、*MECP2*(*Xq*^[28])、*KCNQ2*(*20q*_{13.33})、*OPA3*(*19q*^[13,32])、*KCN2A*(*2q*_{26.3})、*SLC9A6*(*Xq*^[26,3])、*KCNB1*(*20q*^[13,13])、*WAC*(*10p*^[12,1])、*SRPX2*、*SLC26A1*、*DRPLA/ATN1*等也有报道,以*GRIN2A*多

见(约20%),Ríos-Pohl等^[21]通过高通量测序技术发现*GRIN2A*可在c.172GNTp、c.2007+1GNA位点发生变异,致下游N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)信号传导障碍,而NMDAR是记忆、学习的一类重要受体,故*GRIN2A*与伴或不伴认知、言语障碍的局灶性癫痫可能相关,加之神经心理损伤愈明显*GRIN2A*突变率相对较高,则进一步说明*GRIN2A*所致ESES与NMDAR参与的信号传导通路关联。此外,*GRIN2A*的表达范围较广,可见于Dravet综合征、婴儿痉挛征等,提示ESES谱系疾病具有共同的基因突变,侧面解释该谱系似有类似的起病机制。

3. 免疫因素:在一项随机对照试验中以细胞因子及免疫细胞的变化为观察指标,发现相较于对照组,ESES患儿IL-1、IL-6、IL-10、趋化因子配体(CXCL)8/IL-8水平显著升高,而巨噬细胞迁移抑制因子、CXCL3水平较低,其中IL-1可促进IL-6及肿瘤坏死因子的合成并进一步放大炎症反应^[22],指出神经和免疫具有关联性(两者在致病的过程中表现为相互作用),并发现实验组运用免疫调节剂后细胞因子水平下降,ESES放电也有所缓解,同时临床应用糖皮质激素后ESES的有效消除,均间接解释了炎症细胞因子参与了ESES发作,不仅可诱发神经炎症且致神经元样放电,这在一定程度上印证了潜在免疫机制的异常是ESES的致病因素之一。

四、ESES的相关检查

ESES是儿童癫痫的一种特殊脑电现象,确诊以脑电图监测为主,尚有MRI、磁共振波谱成像技术(magnetic resonance spectroscopy imaging technology, MRS)、经颅多普勒超声-视频脑电图同步监测技术(transcranial doppler-ultrasound video electroencephalogram, TCD-vEEG)用于对ESES的研究。

1. 脑电图:脑电技术作为一种神经电生理检测技术,是ESES检出的重要手段,但目前尚无脑电图异常量化及治疗疗效的共识。特征性脑电图多见于丘脑-皮层损伤患者,表现为清醒时颞区棘慢波放电为主^[23]。在一项荟萃分析中回顾了ESES患儿(*n*=199)的脑电图监测数据,指出常规脑电图有一定的局限性(可测量0.5~70.0 Hz的脑电活动、监测时程短等)且敏感性仅为17.3%,而视频脑电图阳性检出率64.8%,故视频脑电图监测可在一定程度上弥补常规脑电图的不足^[24]。

2. TCD-vEEG: TCD-vEEG是通过患者的脑电图-脑血流动力学变化来间接评估患者的神经-心

理改变,运用大脑中动脉平均血流速度(mean flow velocity of middle cerebral artery, MCBFV)趋势曲线可见颅脑血流有一定的血流动力学改变,表现为 MCBFV 加快或深睡时波动性改变,而神经血管耦联是保证神经元实现基本生物功能的重要条件^[25]。若大脑血流动力学发生变化,大脑的自我血流调节在一定程度上受到下调,该现象促进了神经-心理发育的恶化,此外在 NREM 期 ESES 患儿的放电增加及 MCBFV 的升高^[26],这间接解释了痫样放电对 NREM 期血流动力学的影响。

3. MRS、MRI: MRS 是可反映脑组织代谢的一种非侵入性方法,是目前测量癫痫发作状态,提供中枢代谢信息、水平的一项有效技术。MRS 可提供胆碱(Cho)、肌酸(Cr)、N-乙酰半胱氨酸(NAA)、乳酸等代谢情况,其中 NAA/(Cr+Cho) 比值降低是神经元功能障碍或不全的重要参数,也是定量诊断癫痫的敏感指标之一^[27]。此外, ESES 可导致神经元代谢发生改变,而丘脑损伤在耦联 ESES 发作中有重要作用,通过 MRS 联合 MRI 发现部分 ESES 患儿可伴有视觉联合皮层(舌回、枕中回、枕下回)、皮质层及丘脑的体积缩小,而左额中回(书写中枢)、左顶下回(视觉性语言中枢)的皮质体积伴不同程度的增加,提示相关患者可能存在视觉信息感知整合和语言功能的异常^[28]。

五、ESES 相关癫痫综合征的治疗现状及进展

英国临床优化研究所癫痫指南^[29]指出癫痫治疗应参考发作及综合征类型,加之神经心理损伤是影响患者预后的重要因素,故 ESES 治疗不仅是消除 ESES,应更加侧重于改善认知、心理损伤。ESES 的治疗方法包括抗癫痫发作药(anti-seizure medication, ASMs)、甲泼尼龙冲击、靶向治疗及手术等,在控制或减少癫痫发作方面 ASMs 可取得一定效果,但对患儿的认知发展结局却无明显疗效,同时目前尚缺乏明确指南及治疗共识的报道。

1. ASMs: 治疗 ESES 的 ASMs 包括传统抗癫痫药(丙戊酸钠、奥卡西平、苯二氮草类)及新型抗癫痫药[左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)、吡仑帕奈等]。LEV 可通过血脑屏障与突触囊泡 2A 蛋白结合并迅速达到血药浓度,通过调节兴奋性神经递质的释放来调控神经元的放电,在 SeLECTS 合并 ESES 中 LEV 以初始剂量 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每周增量 $5 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连续 4 周后达到维持剂量 $20 \sim 40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,LEV 总有效率约 93.8%,不良反应(8.16%)以轻微头晕、目眩为主^[30],提示临床评估后 LEV 的

早期用药可控制 ESES 及改善患儿认知能力。有学者认为苯二氮草类可减少睡眠诱发的痫样放电,如高剂量苯二氮草类(47%)、丙戊酸钠(26%)及皮质类固醇(15%),指出 ESES 应用苯二氮草类后的有效率为 69%,脑电图改善率为 59%。Zhang^[31] 统计分析 ESES 患儿($n=950$)的苯二氮草类治疗资料,有效率达 68%(646/950),以氯巴占疗效较佳(初始剂量 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、最大剂量 $\leq 1.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、6 个月/疗程),但伴多动、易怒等不良反应。此外短周期、大剂量的地西洋($0.75 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、3 周/疗程)在短时间内有较好的临床疗效,如 SWI 值由 77% 下降到 41%,但易复发且再次发作时需重复以上疗程^[32]。联合用药方面,有研究认为地西洋联合促皮质素在难治性癫痫及 ESES 急性期可改善患儿认知及异常放电,以甲泼尼龙联合丙戊酸钠($n=43$),丙戊酸钠以初始剂量 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、加量 10 mg /周,最大剂量 $\leq 40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,甲泼尼龙初始剂量 $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、1 周/疗程、共 3 周,总有效率 95.3%(41/43),对比单药丙戊酸钠治疗有效率 72.1%(31/43) 显著升高,不良反应 20.9%(9/43) 以轻微感染为主^[33],但癫痫治疗应尽量避免多药联合运用(不良反应相对较大)。此外,第三代 ASMs 吡仑帕奈通过抑制 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑啉丙酸受体(α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate receptor, AMPAR)介导的离子通道开放发挥抗癫痫作用。目前国内针对吡仑帕奈的研究多集中于难治性癫痫的辅助添加治疗,在一项吡仑帕奈的疗效研究中纳入 2~17 岁难治性癫痫患儿($n=58$),结果表明吡仑帕奈添加治疗 3 个月整体有效率为 31.0%(18/58),6 岁以下儿童有效率仅为 9.1%(1/11),而 6~12 岁儿童有效率为 36.2%(17/47),12 岁以上青少年有效率为 40.0%(10/25),该研究表明年龄是吡仑帕奈疗效的重要影响因素^[34-35]。同时三期临床试验已证实该药 50% 有效率(发作频率较基线降低 $\geq 50\%$)的患者比例为 47%~65%,无发作率为 12%~23%,在安全、有效及耐受性表现良好且吡仑帕奈的药代动力学与年龄、体重无关,亦不会产生新的认知损伤,提示该药在 ESES 治疗中具有较大潜力。但现阶段临床常用的多种 ASMs 对 ESES 无明显或持久的作用,某种 ASMs 是否优于其他 ASMs 目前仍不清楚,亦可出现卡马西平、奥卡西平、苯巴比妥等加重癫痫发作,恶化 SWI 的情况,在临床中需注意。

2. 手术治疗: 手术治疗近年来仍处探索阶段,主要针对先天或继发大脑结构异常的 ESES 患儿,

此外在内科治疗不佳的难治性ESES中也有应用。术式主要有大脑半球、额叶、颞叶切除术,局灶性病变切除术,胼胝体前部切除等,该治疗虽对难治性癫痫有所疗效,但目前在临床上仅为少数报道。Kotagal^[35]对575例患儿治疗方式的荟萃分析中指出手术治疗($n=30$)在认知和脑电图改善方面分别可达83%(25/30)、74%(22/30)有效,但手术治疗仍具有一定的危险性,且目前手术适应证、术式选择尚不统一,应用时应进行恩格尔癫痫手术结果量表、ILAE分级及多方面的综合评估后而定。

3. 靶向治疗: 因GRIN2A可编码NMDAR中的NR1、NR2亚基并影响神经元的兴奋性,有研究也试图阻断NMDAR来减少癫痫及ESES发作。Zhang等^[36]将NMDAR拮抗剂-金刚烷胺应用于癫痫患者且证实可使ESES患儿临床获益,在ESES患儿($n=20$)口服金刚烷胺的随访研究中,6例患儿的癫痫及ESES发作得以改善,作为一种新型受体拮抗剂,其在ESES中的安全性及有效性鲜有分析报道,但提示该药可能是ESES治疗的又一新前景。Coorg和Weisenberg^[37]报道了1例SLC9A6突变的ESES患者,先后运用丙戊酸钠及氯巴占疗效不佳,添加非尔氨脂后,ESES发作得以控制,但仅表现出短暂的语言及行为改善,后期复发率较高。相信随着对下游遗传分子效应的进一步研究,未来可逐步实现针对ESES发病机制的靶向治疗。

4. 其他: ESES的其他治疗包括丙种球蛋白、生酮饮食、托吡酯、迷走神经电刺激术、脑深部电刺激、脑皮质电刺激及辅助添加治疗碳酸酐酶抑制剂(如舒硫胺、乙酰唑胺等)。

六、总结与展望

综上,ESES多出现在患儿早期,表现为睡眠诱发的大量棘慢波放电,对患者的神经心理发育可造成不同程度的长远影响,故早发现、早诊断及早治疗对发展结局有重要影响。随着脑电图、MRI、MRS、TCD-vEEG等辅检技术的完善及成熟,ESES的诊断率有所提高。但目前ESES的病因及机制尚不明确,报道也具有差异性,可能与ESES发病率较低,诊断、纳入与排除标准的差异性有关,故基础研究仍面临着严峻挑战,需广大学者进一步深入研究。治疗上以保护认知、减少ESES发作为重要目标且药物选择需权衡ESES病因、自身特点及相关癫痫综合征类型综合而定。传统治疗以ASMs为主,但个体异质性较大且部分癫痫存在药物难治性,诊疗方案的选择仍需进一步优化。近年来随着基因及分

子生物学研究的深入,基因明确后的靶向治疗可能是未来的重要选择。对此,结合目前ESES研究的现实情况,各癫痫中心需密切合作开展多中心、大样本、前瞻性的临床研究,对于进一步加深对ESES的认识及协助治疗具有重要作用,对于患儿的发展及预后具有长远性的指导意义。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献收集与分析、论文撰写为唐漆,论文修订、审校为刘文春

参 考 文 献

- [1] Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases[J]. Arch Neurol, 1971, 24(3): 242-252. DOI: 10.1001/archneur.1971.00480330070006.
- [2] Mohammadi M, Kowkabi S, Asadi-Pooya AA, et al. Hemi-ESES associated with agenesis of the corpus callosum and normal cognition[J]. Epilepsy Behav Case Rep, 2019, 11: 96-98. DOI: 10.1016/j.ebcr.2019.01.005.
- [3] Fernández IS, Chapman KE, Peters JM, et al. The tower of Babel: survey on concepts and terminology in electrical status epilepticus in sleep and continuous spikes and waves during sleep in North America[J]. Epilepsia, 2013, 54(4): 741-750. DOI: 10.1111/epi.12039.
- [4] Tassinari CA, Cantalupo G, Rubboli G. Focal ESES as a selective focal brain dysfunction: a challenge for clinicians, an opportunity for cognitive neuroscientists[J]. Epileptic Disord, 2015, 17(3): 345-347. DOI: 10.1684/epd.2015.0760.
- [5] Wang S, Weil AG, Ibrahim GM, et al. Surgical management of pediatric patients with encephalopathy due to electrical status epilepticus during sleep (ESES)[J]. Epileptic Disord, 2020, 22(1): 39-54. DOI: 10.1684/epd.2020.1129.
- [6] Cantalupo G, Rubboli G, Tassinari CA. Night-time unravelling of the brain web: impaired synaptic downscaling in ESES--the Penelope syndrome[J]. Clin Neurophysiol, 2011, 122(9): 1691-1692. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.02.027.
- [7] Pasca L, Ferraris C, Guglielmetti M, et al. Ketone variability through menstrual cycle in patients undergoing classic ketogenic diet[J]. Front Nutr, 2023, 10: 1188055. DOI: 10.3389/fnut.2023.1188055.
- [8] Yu T, Teng ZT, Liu XY, et al. Effectiveness of perampamil in the treatment of pediatric patients with focal epilepsy and ESES: a single-center retrospective study[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1026836. DOI: 10.3389/fphar.2022.1026836.
- [9] Xiong W, Zhou D. Progress in unraveling the genetic etiology of rolandic epilepsy[J]. Seizure, 2017, 47: 99-104. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.02.012.
- [10] Moresco L, Bruschetti M, Calevo MG, et al. Pharmacological treatment for continuous spike-wave during slow wave sleep syndrome and Landau-Kleffner syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 11(11): CD013132. DOI: 10.1002/14651858.CD013132.pub2.
- [11] Jellinek ER, Duda TA, Fein RH. The RUBI parent training for disruptive behavior in a child with electrical status epilepticus

- in sleep (ESES): a case report [J]. *J Clin Psychol Med Settings*, 2023, 30(4): 770-779. DOI: 10.1007/s10880-023-09949.
- [12] Escobar Fernández L, Cocco Góngora A, Vázquez López M, et al. Continuous spike-waves during slow-wave sleep: experience during 20 years [J]. *An Pediatr (Engl Ed)*, 2019, 91(3): 180-188. DOI: 10.1016/j.anpedi.2018.12.016.
- [13] Lee IC, Yang JJ, Li SY. A KCNQ2 E515D mutation associated with benign familial neonatal seizures and continuous spike and waves during slow-wave sleep syndrome in Taiwan [J]. *J Formos Med Assoc*, 2017, 116(9): 711-719. DOI: 10.1016/j.jfma.2016.11.009.
- [14] He W, Liu H, Liu Z, et al. Electrical status epilepticus in sleep affects intrinsically connected networks in patients with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes [J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 106: 107032. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107032.
- [15] Arican P, Gencpinar P, Olgac Dundar N, et al. Electrical status epilepticus during slow-wave sleep (ESES): current perspectives [J]. *J Pediatr Neurosci*, 2021, 16(2): 91-96. DOI: 10.4103/jpn.JPN_137_20.
- [16] van den Munckhof B, Zwart AF, Weeke LC, et al. Perinatal thalamic injury: MRI predictors of electrical status epilepticus in sleep and long-term neurodevelopment [J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 26: 102227. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102227.
- [17] Damiano JA, Burgess R, Kivity S, et al. Frequency of CNKSR2 mutation in the X-linked epilepsy-aphasia spectrum [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(3): e40-e43. DOI: 10.1111/epi.13666.
- [18] Nieuwenhuis L, Nicolai J. The pathophysiological mechanisms of cognitive and behavioral disturbances in children with Landau-Kleffner syndrome or epilepsy with continuous spike-and-waves during slow-wave sleep [J]. *Seizure*, 2006, 15(4): 249-258. DOI: 10.1016/j.seizure.2006.02.008.
- [19] Gong P, Xue J, Jiao X, et al. Genetic etiologies in developmental and/or epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep: cohort study [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 607965. DOI: 10.3389/fgene.2021.607965.
- [20] Öztoprak Ü, Yayici KÖ, Aksoy E, et al. Spike-wave index assessment and electro-clinical correlation in patients with encephalopathy associated with epileptic state during slow sleep (ESES / CSWS); single-center experience [J]. *Epilepsy Res*, 2021, 170: 106549. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106549.
- [21] Ríos-Pohl L, Franco M, Gonzalez M. Hyperventilation maneuver during EEG in children with epilepsy after the COVID-19 pandemic. Is a routine procedure necessary [J]. *Epilepsia Open*, 2021, 6(2): 437-442. DOI: 10.1002/epi4.12493.
- [22] Lima EM, Rzezak P, Montenegro MA, et al. Social cognition in childhood epilepsy with centrotemporal spikes [J]. *Seizure*, 2020, 78: 102-108. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.03.014.
- [23] Kilic H, Yilmaz K, Asgarova P, et al. Electrical status epilepticus in sleep: the role of thalamus in etiopathogenesis [J]. *Seizure*, 2021, 93: 44-50. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.10.010.
- [24] Shah S, Ghosh S, Nagarajan L. Is sleep captured during a standard daytime EEG sufficient to diagnose Electrical Status Epilepticus in Sleep [J]. *Epilepsy Behav Rep*, 2023, 23: 100611. DOI: 10.1016/j.ebr.2023.100611
- [25] Negc UK. The epilepsies: the diagnosis and manage lepsies in adults ang children in primary ang seconda cological update of clinical guideline 20 [M]. London: London of Physicians(UK), 2012: 66-67.
- [26] 袁海, 李杏, 黄诗琴, 等. 左乙拉西坦治疗儿童良性癫痫伴中央颞区棘波合并睡眠中癫痫性电持续状态的临床效果及对放电指数的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(7): 85-89. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.07.014.
- Yuan H, Li X, Huang SQ, et al. Clinical effect of levetiracetam on children with BECT and ESES and its influence on discharge index [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(7): 85-89.
- [27] van den Munckhof B, Arzimanoglou A, Perucca E, et al. Corticosteroids versus clobazam in epileptic encephalopathy with ESES: a European multicentre randomised controlled clinical trial (RESCUE ESES*) [J]. *Trials*, 2020, 21(1): 957. DOI: 10.1186/s13063-020-04874-2.
- [28] Chapman KE, Haubenberger D, Jen E, et al. Unmet needs in epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep: a systematic review [J]. *Epilepsy Res*, 2024, 199: 107278. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107278.
- [29] National Clinical Guideline Centre (UK). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care [J]. London: Royal College of Physicians (UK), 2012.
- [30] Piña-Garza JE, Villanueva V, Rosenfeld W, et al. Assessment of the long-term efficacy and safety of adjunctive peramppanel in adolescent patients with epilepsy: post hoc analysis of open-label extension studies [J]. *Epilepsy Behav*, 2022, 135: 108901. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108901.
- [31] Zhang J. The effectiveness and safety of hormonal combinations of antiepileptic drugs in the treatment of epileptic electrical continuity in children during sleep: a Meta-analysis [J]. *Comput Intell Neurosci*, 2023, 2023: 9896349. DOI: 10.1155/2023/9896349.
- [32] Baumer FM, Cardon AL, Porter BE. Language dysfunction in pediatric epilepsy [J]. *J Pediatr*, 2018, 194: 13-21. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.10.031.
- [33] Yang X, Qian P, Xu X, et al. GRIN2A mutations in epilepsy-aphasia spectrum disorders [J]. *Brain Dev*, 2018, 40(3): 205-210. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.09.007.
- [34] Gaballa A, Woermann FG, Cloppenborg T, et al. Clinical characteristics and postoperative seizure outcome in patients with mild malformation of cortical development and oligodendroglial hyperplasia [J]. *Epilepsia*, 2021, 62(12): 2920-2931. DOI: 10.1111/epi.17084.
- [35] Kotagal P. Current status of treatments for children with electrical status in slow-wave sleep (ESES/CSWS) [J]. *Epilepsy Curr*, 2017, 17(4): 214-216. DOI: 10.5698/1535-7597.17.4.214.
- [36] Zhang K, Yan Y, Su T. Treatment strategies for encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep, a narrative review of the literature [J]. *Rev Neurosci*, 2020, 31(7): 793-802. DOI: 10.1515/revneuro-2020-0020.
- [37] Coorg R, Weisenberg JL. Successful treatment of electrographic status epilepticus of sleep with felbamate in a patient with SLC9A6 mutation [J]. *Pediatr Neurol*, 2015, 53(6): 527-531. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.07.007.

(收稿日期: 2024-06-05)

(本文编辑: 王影)