

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.08.024

病例报告

温阳豁痰熄风法治疗早发性癫痫性脑病 1 例

马融^{*}, 朴香

(天津中医药大学第一附属医院, 天津市南开区鞍山西道 314 号, 300193)

摘要 本例患儿是类细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5 基因 (CDKL5) 变异导致癫痫发作, 属于早发性癫痫性脑病的范畴。本病抗癫痫药物控制不佳, 并且具有精神运动发育落后等表现。根据患儿的病理性体质以及症状体征辨证为脾肾阳虚, 温煦乏力, 痰浊日久不化之阴病。治以温阳豁痰、熄风止痉, 以达标本兼施之目的, 临床短期疗效显著。

关键词 早发性癫痫性脑病; CDKL5; 温阳豁痰; 熄风止痉

早发性癫痫性脑病是指于新生儿或婴儿早期发病的一类癫痫, 其频繁的癫痫发作与癫痫性放电对大脑发育危害较大, 严重影响婴幼儿的认知功能及感觉和运动发育^[1]。早发性癫痫性脑病不是一个独立疾病, 而是一组癫痫的总称, 包括大田原综合征、早期肌阵挛脑病、West 综合征、Dravet 综合征等, 以及部分尚未明确分类的癫痫。类细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5 (CDKL5) 基因突变相关的早发性癫痫性脑病^[2]国内报道较少, 我们运用中医药治疗 1 例患儿, 报告如下。

1 病历介绍

患儿, 女, 5 个月, 2015 年 8 月 6 日初诊。主诉: 反复惊厥 3 个月。患儿系第 1 胎第 1 产, 足月顺娩, 围产期无异常, 否认家族遗传病史。患儿 2 个月时首发惊厥, 表现为日间突然双目凝视, 呼之不应, 右侧肢体抖动, 持续 3~4 s, 自行缓解后入睡, 醒后如常, 无发热, 每日发作 2 次。3 个月时发作形式改变, 表现为日间睡眠中突然觉醒, 双目向右凝视, 四肢强直抖动, 伴有眨眼、面部肌肉抽动, 持续约 1 min 缓解, 每日发作 2 次。3 个月 2 周龄时发作形式再次改变, 表现为日间睡眠中突然觉醒, 双眼凝视, 双上肢向上屈曲外展, 双腿强直阵挛, 双足内翻, 成串发作, 每次 10 余下, 持续约 1 min, 每日 2 串。MRI 检查未见明显异常, 血、尿遗传代谢疾病筛查未见异常, 视频脑电图为正常

脑电图。先后予以“左乙拉西坦片、托吡酯片、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、维生素 B₆ 片、强的松片”抗癫痫治疗, 抽搐控制不理想。患儿 4 个月时查视频脑电图示睡眠期多灶性棘/尖波。4 个月 2 周龄时, 患儿痉挛发作加重, 每次数 10 下, 持续 5~7 min, 每日 2~5 串, 发作时面红, 呼吸增快, 发作缓解后入睡。患儿发病前运动发育正常, 发病后精神运动发育停滞, 至今抬头不稳, 不能翻身, 不能坐, 双手不能主动取物。饮食良好, 人工喂养, 未添加辅食, 二便可。

入院查体: 头围 40 cm, 眼神交流一般, 皮肤黏膜未见牛奶咖啡斑、色素脱失斑, 心肺、腹部无阳性体征, 咽不红, 四肢肌力 V 级, 肌张力稍低, 右下肢活动度较左下肢少, 四肢末梢温。双膝腱反射、跟腱反射对称引出, 双巴氏征阳性。刻诊: 精神反应可, 面色^㿔白, 无光泽, 虚胖, 肢体软, 平时活动少, 舌淡、苔薄白, 指纹淡紫。

入院后复查脑电图示: 睡眠期发作 2 次, 可见全导 2~3 个尖波后高波幅慢波, 其上可见短阵快波节律, 持续约 1 s, 间隔 1~8 s 后重复出现, 随间隔时间缩短, 尖波波幅逐渐升高, 持续 6 min, 转为深睡眠脑电图; 发作间期可见全导爆发性高幅尖波、慢波, 持续 0.5~1 s。复查颅脑 MRI 示脑外间隙稍增宽。患儿进行癫痫相关的基因检测, 所用基因包包含与癫痫相关的 371 个基因的编码外显子, 其中包括 CDKL5 基因。基因检测结果显示: CDKL5 基因 (c.2648_2651 缺失) 杂合突变; 父母未发现该基因突变, 为自发突变。西医诊断: 早

基金项目: 国家自然科学基金 (81373691)

* 通讯作者: mr1974@163.com, (022) 27437885

发性癫痫性脑病 (婴儿痉挛症) 。中医诊断: 痫证 (阴痫) ; 证属脾肾阳虚, 痰蒙清窍; 治以温阳豁痰、熄风止痉。处方: 炮附片 3 g, 细辛 2 g, 鹿茸 1 g, 石菖蒲 6 g, 全蝎 6 g, 炒僵蚕 6 g, 制远志 6 g, 清半夏 6 g, 陈皮 6 g, 茯苓 10 g, 党参 6 g, 甘草 6 g。20 剂, 每日 1 剂, 水煎服。服用中药期间渐减停用左乙拉西坦、强的松, 继续口服托吡酯片 (每次 25 mg, 每日 2 次) 。

2015 年 8 月 26 日二诊: 患儿发作减少至 2 天 1~2 次, 每次持续时间 1~3 min。发作期间精神状态好, 活动较前增多, 睡眠好。并有翻身意识, 双手有主动动作。效不更方, 继续服用 30 剂。患儿出院后, 继续间断服用此处方, 口服托吡酯片 (每次 25 mg, 每日 2 次) 。2015 年 12 月随访时 (出院 1 个月) , 已有 20 余日未发作, 且活动量增多, 能向左侧翻身, 与父母眼神交流增加, 双手有主动抓握的动作。

2 讨论

CDKL5 基因定位于 Xp22.13, 有 20 个外显子, 其编码蛋白由 1030 个氨基酸组成。2003 年 Kalscheuer 等^[1]首次将 CDKL5 基因与疾病联系起来, 报道 2 例女性痉挛患儿中发现 CDKL5 基因突变, 其临床表现为严重惊厥、全面性发育迟滞和重度智力低下。目前已有 80 多种的 CDKL5 基因突变类型, 受累患儿多为散发病例, 以女性患儿自发突变为主, 少见男性患儿。具有 CDKL5 基因突变的癫痫性脑病也称为 CDKL5 相关脑病, Bahi-Buisson 等^[2]总结以往病例发现, CDKL5 相关脑病患儿的癫痫发作可以分为 3 个阶段: 第 1 阶段为出生后 3 个月内惊厥, 反复发作, 脑电图发作间期正常; 第 2 阶段为婴儿痉挛, 脑电图可以高幅失律为特征; 第 3 阶段发展至难治性强直或肌阵挛癫痫。CDKL5 相关脑病男女患儿比例悬殊, 表型与性别关系密切, 这应与 X-连锁显性遗传有关。本例报道女婴 CDKL5 基因发现 c.2648_2651 缺失的杂合突变, 为新生突变。该患儿病史特点: 女性, 出生后 2 个月起病, 初期反复部分性惊厥发作, 渐出现痉挛发作, 伴有明显的精神运动发育迟滞, 结合基因检测符合 CDKL5 基因突变的癫痫性脑病。该患儿就诊本院之前, 先后应用西药控制癫痫发作, 效果欠佳。患儿家属曾寻求当地中医治疗, 以柔肝止痉为治疗大法, 发作控制仍不理想。

根据病理体质分析, 该患儿精神较弱, 精神运动发育迟滞, 形体虚胖, 舌淡苔白, 属于脾肾阳虚

的病理体质^[3]。小儿痫证的辨证应首分阴阳, 该患儿抽搐频繁发作, 经久不愈当属于阴痫范畴。痫证的基本病机为痰浊内伏、气逆风动。痰浊的来源为脾虚失运, 小儿“脾常不足”易于湿聚为痰, 再感受惊、恐、食积、发热等诱因而至气机逆乱。痰随气逆, 蒙蔽清窍可致神昏, 引动肝风可见抽搐, 因此, 小儿阴痫以豁痰开窍、调气熄风为主。本例患儿 5 月龄, 病程已达 3 个月, 且发作频繁, 每次抽搐 5~7 min, 结合舌象、指纹等辨证属于脾肾阳虚, 温煦乏力, 痰浊日久不化, 故发作经久不愈的阴痫。治以温阳豁痰、熄风止痉为法, 应用自拟方随症加减, 方中附子为大辛大热之品, 可通行十二经络, 温五脏之阳; 细辛搜剔, 辅助附子温散深入少阴之寒邪, 共温肾阳, 为君药; 鹿茸为血肉有情之品, 味甘、咸, 生精补髓, 养血益阳, 石菖蒲辛温芳香, 豁痰理气, 开窍宁神, 两药合用, 填精益髓, 豁痰开窍; 全蝎、僵蚕熄风止痉、化痰通络; 远志安神定志, 半夏燥湿化痰, 陈皮理气健脾; 茯苓健脾补中, 配合石菖蒲健脾顺气, 涤痰开窍; 党参甘平, 补中益气, 辅助附子温补脾阳以化痰; 甘草甘平, 调和诸药, 并可健脾化痰, 佐制附子、全蝎、半夏的毒性。诸药合用, 共奏温阳豁痰、熄风止痉之效, 以达标本兼施之旨。

对于不明原因的早发癫痫性脑病, 基因检测既可帮助明确癫痫的病因, 又可对疾病进行风险评估, 不失为一种好的诊断方法。此类患儿大多对抗癫痫药物治疗效果不佳, 促肾上腺皮质激素和生酮饮食对控制发作也未见明显疗效, 因此, 使用中医药辨证治疗能取得一定疗效。

参考文献

- [1] 赵滢, 章清萍, 包新华. 早发性癫痫脑病遗传学研究进展 [J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(4): 310-314.
- [2] 庄嘉鑫, 吴小慧, 林彩梅, 等. 类细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5 基因突变相关癫痫性脑病 1 例 [J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(7): 559-560.
- [3] KALSCHUEER VM, TAO J, DONNELLY A, et al. Disruption of the serine/threonine kinase 9 gene causes severe X-linked infantile spasms and mental retardation [J]. Am J Hum Genet, 2003, 72(6): 1401-1411.
- [4] BAHI-BUISSON N, BIENVENU T. The three stages of epilepsy in patients with CDKL5 mutations [J]. Epilepsia, 2008, 49(6): 1027-1037.
- [5] 王伟, 马融. 马融体质辨证在小儿癫痫治疗中的应用 [J]. 中医杂志, 2012, 53(7): 611-613.

(收稿日期: 2016-06-28; 修回日期: 2017-01-25)

编辑: 侯建春