癫痫杂志

DIANXIAN ZAZHI

双月刊　　2015 年 7 月创刊　　第 3 卷　第 2 期　　2017 年 3 月出版

主　管
中华人民共和国教育部
主　办
四川大学
编辑
癫痫杂志编辑委员会
编委会主任委员
李世绰
主　编
周东
编辑部主任
杜亮
出版
四川大学出版社
四川省成都市武侯区科华北路 141 号附 3 号,610041
电话(传真):(028)85421227
E-mail:Journalofepilepsy@163.com
http://www.journalep.com
印　刷
成都市富生实业有限公司
国内外公开发行
订　购
全国各地邮政局
邮发代号:62-604
邮　购
四川大学出版社
四川省成都市武侯区科华北路 141 号附 3 号,610041
电话(传真):(028)85422060
定　价
每期 15.00 元,全年 90.00 元
标准刊号
ISSN 2096-0247
CN 51-1762/R

2017 年版权归四川大学所有,除非特别声明,本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部的观点。如有印刷装帧质量问题,请向编辑部调换。

目　次

论　著

左乙拉西坦添加治疗儿童难治性部分性癫痫疗效的 Meta 分析 …… 黄丹萍, 陈旭勤, 李岩　99

结节性硬化症继发癫痫 54 例临床分析 …… 易楠　陈阳美　沈鼎烈　107

糖尿病相关癫痫发作的临床分析 …… 魏超, 陈阳美　115

左乙拉西坦所致轻度皮疹与 *HLA* 等位基因相关性研究 …… 王韦, 胡发云, 任洁钏,等　121

综　述

泛素蛋白酶体系统在癫痫机制的研究 …… 刘梦佳, 邹丽萍　126

癫痫的发病机制研究 …… 杨华俊, 郭安臣, 王群　132

脑衰反应调节蛋白 2 的表达与颞叶癫痫关系的研究 …… 张文霞,余洋,林卫红,等　137

癫痫与表观遗传学 …… 孙丹, 杨伟民, 刘智胜　141

micro RNA 调控癫痫的发生发展 …… 江娇美,吴鹏程,王芬,等　145

Epilepsia 专栏

儿童症状性局灶性癫痫和可疑症状性局灶性癫痫:一个观察性的前瞻性多中心研究 …… MarilenaVecchi, Carmen Barba, Debora De Carlo, *et al*　150

局灶性皮质发育不良和神经发育肿瘤的癫痫发作模式与手术预后和神经病理亚型的联系 …… Stanislas Lagarde, Francesca Bonini, Aileen McGonigal, *et al*　158

成人癫痫监测单元的质量和安全性:系统评价和 Meta 分析 …… Khara M. Sauro, Natalie Wiebe, Sophie Macrodimitris, *et al*　167

病例讨论

表现为语言性发作的非惊厥持续状态一例 …… 吴依然,袁雪涛,张晶,等　179

以自主神经发作为主伴夜间睡眠行为异常的一例分析
…… 齐心畅，陈加俊，高鹤铭，等 183

世界舞台　中国好声音

癫痫为首发症状的儿童甲状旁腺功能减退无需抗癫痫药物治疗
…… 邹丽萍 185

协会简介

山西省抗癫痫协会 …… 扉 4

[**期刊基本参数**]CN 51-1762/R*2015*B*16*88*zh + en*p* ￥15.00*1200**2017-03

JOURNAL OF EPILEPSY

Bimonthly **Established in July 2015** **Volume 3, Number 2** **March, 2017**

Responsible Institution
Administration of Education, People's Republic of China

Sponsor
Sichuan University

Editor
Editorial Board of Joural of Epilepsy

Chairman, Editorial Board
Li Shi-chuo(李世绰)

Editor-in-Chief
Zhou Dong(周东)

Managing Director
Du Liang(杜亮)

Publisher
Sichuan University Press
141# Kehua Road, Chengdu, Sichuan, 610041
TEL(FAX):86-28-85421227
E-mail:Journalofepilepsy@163.com
http://www.journalep.com

Printing
Chengdu Fusheng Industrial Co., Ltd.

Domestic Distributor
The Press Publish Office of Sichuan Province Postal code 62-604

CSSN
ISSN 2096-0247
CN 51-1762/R

Copyright© 2017 by the Editorial Dpeartment of Journal of Epilepsy
All articles published represent the opinions of the authors, do not reflect the official policy of the editorial board, unless this is clearly specified

CONTENTS IN BRIEF

Meta analysis on the effectiveness of levetiracetam adjunctive treatment in children refractory partial epilepsy
HUANG Danping, CHEN Xunqin, LI Yan ····· 99

The clinical study of epilepsy induced by tuberous sclerosis complex in 54 subjects
YI Nan, CHEN Yangmei, SHEN Dinglie ····· 107

Clinical analysis of diabetes related seizures
WEI Chao, CHEN Yangmei ····· 115

The association between levetiracetam – induced maculopapular exanthema and *HLA* alleles in patients with epilepsy
WANG Wei, HU Fayun, REN Jiechuan, et al ····· 121

安徽省抗癫痫协会

成立时间：2007 年
本届会长：傅先明
本届副会长：陈齐鸣、储照虎、冯春国、高宗良、何龙泉、潘家华、任明山、杨文明
本届秘书长：钱若兵
本届副秘书长：周浩泉、姚阳
本届理事人数：213 名

简介：

安徽省立医院作为发起单位，于 2007 年成立了安徽省抗癫痫协会，是中国抗癫痫协会（*CAAE*）成立后首家成立的省级抗癫痫协会，会长为安徽省立医院傅先明教授。协会团结全省神经内外科、儿科、影像科、神经电生理和疾病控制等领域的专家在全省范围内对癫痫患者进行了正规的诊断、治疗和预防宣教，借助于微信公众号等形式积极开展癫痫病的科普宣传，以消除对癫痫患者的歧视。每年的 6 月 28 日开展“国际癫痫关爱日”活动，通过在各家医院举行义诊、病友会、科普讲座等形式对癫痫病患者进行诊治和人文关怀，通过“农村癫痫防治管理项目”、“西部行”等活动对农村特困家庭患者进行免费诊治和帮扶，取得了良好的社会效益，使大量的癫痫患者发作得以控制，重返学习和工作岗位，减少了对家庭和社会的负担。

安徽省抗癫痫协会通过癫痫继续教育学习班、癫痫学术会议、“*NEW*”项目等形式，每年培训基层卫生人员 150 人以上，参加各地抗癫痫项目的督察和随访。协会依托安徽省立医院的设备和技术力量，组织和培训全省的癫痫临床和脑电图医师，以实际行动推广和实施《癫痫诊疗指南》。协会成立以后，在各位常务理事、理事和会员的共同努力下，已经在蚌埠、安庆、淮北、淮南、铜陵等地成立了市级抗癫痫协会，多家医院先后开展癫痫专科门诊工作，安徽省立医院、安徽医科大学第一附属医院等成立了癫痫病友会，定期举办癫痫科普讲座，免费赠送癫痫防治手册，深受广大癫痫患者和家属的欢迎。安徽省抗癫痫协会还在安徽省立医院成立了安徽省癫痫诊疗中心及癫痫的 *MDT* 团队，对全省难治性癫痫患者进行规范化诊疗。本协会自成立以来，在 *CAAE* 和各级领导的关怀和指导下，忠实履行协会章程，积极开展各项工作，取得显著成绩；会员由最初的 500 余名增加至目前的 1 000 余名，理事会成员也有上届的 117 名扩大至 213 名；协会全体会员在理事会的领导下，将继续努力工作，为广大癫痫患者服务，为提高人民健康水平，构建和谐社会做出贡献！

安徽省抗癫痫协会　傅先明

2017-02

· 论著 ·

左乙拉西坦添加治疗儿童难治性部分性癫痫疗效的 Meta 分析

黄丹萍，陈旭勤，李岩

苏州大学附属儿童医院 神经内科(苏州 215000)

【摘要】 目的 系统评价左乙拉西坦添加治疗儿童难治性部分性癫痫的疗效和耐受性。**方法** 计算机检索 1998 年 1 月 -2017 年 1 月 Cochrane 图书馆、PubMed、EMbase、中国知网中国期刊全文数据库和万方及中国生物医学文献数据库，并手工检索相关杂志，RevMan 5.3 统计软件进行 Meta 分析。**结果** 根据 Cochrane 5.0.2 版随机对照临床试验质量评价标准，纳入 4 项随机对照临床试验共 498 例受试者(左乙拉西坦组 268 例、安慰剂对照组 230 例)。Meta 分析结果显示，左乙拉西坦组部分性癫痫发作频率减少≥50% 的病例数高于对照组[*OR* = 2.940，95% *CI*(1.99，4.34)，*P*<0.000 01]；完全不发作病例明显高于对照组[*OR* = 5.310，95% *CI*(2.49，11.32)，*P*<0.000 01]。左乙拉西坦组失访率与安慰剂对照组之间差异无统计学意义[*OR* = 0.760，95% *CI*(0.32，1.82)，*P*=0.54]。药物不良反应中嗜睡[*OR*=2.57，95% *CI*(1.36，4.86)]及精神行为改变[*OR*=2.54，95% *CI*(1.56，4.14)]与左乙拉西坦组显著相关(*P*<0.05)，其他不良反应与左乙拉西坦组无显著相关。**结论** 现有 Meta 分析显示，左乙拉西坦添加治疗难治性部分性癫痫的疗效与安慰剂组相比效果显著。左乙拉西坦添加治疗儿童难治性癫痫部分性发作有确切的疗效，且长期治疗效果稳定，有良好的安全性，保留率较高，可在临床进一步推广使用。

【关键词】 抗癫痫药物； 儿童难治性部分性癫痫； 随机对照试验； Meta 分析

Meta analysis on the effectiveness of levetiracetam adjunctive treatment in children refractory partial epilepsy

HUANG Danping, CHEN Xunqin, LI Yan

Department of Neurology, Children's Hosipital of Suzhou University, Suzhou 215000, Jiangsu

Corresponding author: CHEN Xunqin, E-mail: xuqinlili@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness of levetiracetam(LEV) added on to usual care, in treating children refractory partial seizure epilepsy. **Methods** We searched the Cochrane library, EMBASE and PubMed between January 1998-January 2017, We systematically searched CNKI database and Wanfang data, Chinese biology medline and the manual retrieval related magazines. RevMan 5.3 statistical software for Meta analysis. **Results** According to the enrollment criteria, fourtrials were included involving 498 participants according to the intent-to-treat, 268 for LEV, and 230 for placebo groups. We assessed the following outcomes: 50% or greater seizure reduction, seizure freedom, adverse effects, proportion of dropouts and quality of life. There was no evidence of statistical heterogeneity between trials. We assessed outcomes by using a meta-analysis to calculate odds ratio (*OR*) with 95% confidence intervals (95% *CI*). For the 50% or greater reduction in focal seizure frequency outcome, the *OR* was significantly in favour of LEV [*OR*=2.94, 95% *CI*(1.99, 4.34)]. Participants were significantly more likely in LEV groups than placebo groups to get seizure free[*OR*=5.31, 95% *CI*(2.49, 11.32)]. There was no significance between LEV groups and placebo groupsin the rate of Treatment withdrawal[*OR*=0.76, 95% *CI*(1.32, 1.82)].

DOI: 10.7507/2096-0247.20170014

基金项目：国家自然科学基金(81273242)，江苏省自然科学基金 (BK20161227)

通讯作者：陈旭勤，E-mail：xuqinlili@163.com

Somnolence[*OR* = 2.57, 95% *CI*(1.36, 4.86)] and changes in behaviour [*OR* = 2.54, 95% *CI*(1.56, 4.14)] were significantly associated with LEV. Other adverse effects were not significantly associated with LEV in children. **Conclusion** The existing evidence suggests that LEV add in treatment of children refractory epilepsy have definite curative effect, LEV long-term treatment effect is stable, good security, retention rate is higher, can be used in clinical further promotion.

【key words】 Antiepileptic drugs; Children refractory epilepsy; Randomized controlled trial; Meta analysis

癫痫是一种慢性的、反复出现的发作性疾病，是大脑神经元突发性异常放电，导致短暂的大脑功能障碍的一种慢性疾病，是儿科临床常见的神经系统发作性疾病，儿童癫痫中，70% ~80% 患儿经系统、正规抗癫痫药物(AEDs)治疗可获得长期缓解，其余 20% ~30% 的患儿发作不能得到有效控制，成为难治性癫痫(Intractable epilepsy, IE)或称耐药性癫痫(Refractable epilepsy, RE)[1, 2]，目前国内外尚无统一的定义。通常指无中枢神经系统进行性疾病或占位性病变，但临床迁延，经 2 年以上正规抗癫痫治疗，试用主要 AEDs 单独或合用，达到患者能耐受最大剂量，血药浓度达到有效范围，仍不能控制发作，且影响日常生活，方可确定为 IE。难治性癫痫约占癫痫患者的 20% ~30%[2]。

20 世纪 90 年代后，主要针对 IE 先后研发上市了新一代的 AEDs，左乙拉西坦(Levetiracetam, LEV)于 1999 年 12 月在美国正式批准使用，自 2007 年在我国上市以来，在癫痫患者的治疗中的应用越来越广泛[3]，是目前国际公认的一种新型广谱的 AEDs。LEV 是一种新型 AEDs，与传统 AEDs 不同，它通过与脑神经元轴突上的突触小泡蛋白 SV2A 结合发挥作用，而不是通过传统的 γ-氨基丁酸(γ-Aminobutyric acid, GABA)或钠离子通道等作用靶点。其排泄途径主要为经肾排出，而非肝脏，且药物相互反应较小，能迅速达到稳定期浓度[4, 5]。国内外临床研究表明，LEV 用于儿童部分性发作的添加治疗显示出可靠的疗效和良好的安全性[6-8]。

目前，国内关于儿童添加 LEV 治疗难治性部分性癫痫(Refractory partial epilepsy, RPE)的报道较少。2012 年曾有学者就儿童添加 LEV 治疗 RPE 的疗效进行 Meta 分析[9]，包含 9 篇成人随机对照试验(RCT)[10-18]，但仅 2 篇关于儿童的 RCT 纳入分析[19, 20]，因此分析结果说服力不强，本文对已有结果的临床试验再次进行系统分析，为进一步合理使用该药积累经验。

1　资料与方法

1.1　纳入标准

1.1.1　*研究类型*　研究 LEV 添加治疗 RPE 的所有 RCT，以及未曾发表的论文摘要等均可纳入。

1.1.2　*研究对象*　① 纳入标准：根据国际抗癫痫联盟(ILAE)的分类标准确诊为癫痫部分性发作，伴或不伴继发全面发作者；在添加 LEV 治疗前至少已使用过 2 种及以上其他一线 AEDs，随访 6 个月以上治疗未能有效控制者；在添加 LEV 治疗前的 3 个月，每月发作至少 3 次以上；② 排除标准：有严重心、肺、肝或肾等器官疾病，有精神疾病或正在使用精神疾病药物治疗的患儿，近 3 个月有癫痫持续状态史者，癫痫发作过频或间隔时间过短无法清楚计数者，对既往癫痫治疗依从性差的患儿，过去曾使用过 LEV 的患儿；③ 抗癫痫治疗：试验组服用 LEV，对照组服用安慰剂。

1.2　文献检索

1.2.1　*数据库*　Cochrane 图书馆、PubMed、EMbase、中国知网中国期刊全文数据库和万方及中国生物医学文献数据库等，检索文献起止时间均从 1998 年 1 月 -2017 年 1 月。

1.2.2　*检索策略*　限制语种为英文及中文，中文检索词：左乙拉西坦、开浦兰、部分性发作、难治性癫痫、儿童。英文检索词：Levetiracetam; Keppra; Adjunctive therapy; Add-on therapy; Adjunctive treatment; Add-on treatment; Intractable epilepsy ; Refractory partial epilepsy。见图 1。

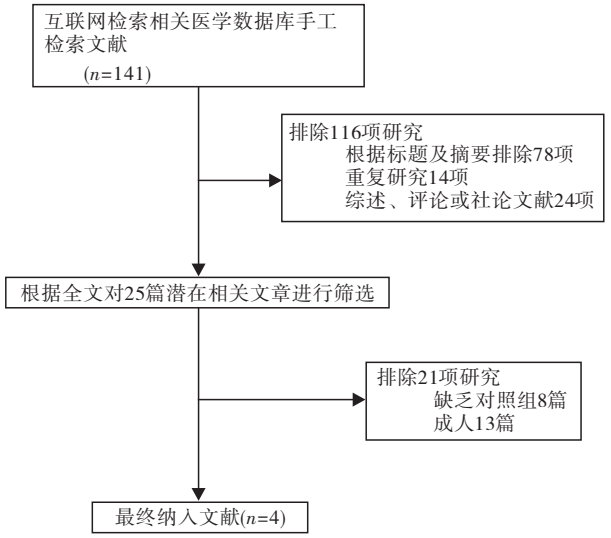


图 1　文献筛选流程图

Figure 1　The flow chart of literature filtering

1.3 文献纳入和排除

先根据题目及摘要排除明显不合格的文献，对不能肯定的文献，获取全文后，阅读全文后筛选。

1.4 质量评价方法

按照 Cochrane 协作网推荐的专用质量评价表（Juni 量表）和资料提取表，独立进行质量评价和数据提取[21, 22]。进行分析评价：① 评价研究的随机方法是否正确；② 是否做到分配隐藏、方法是否正确；③ 是否采用盲法；④ 有无失访或退出，如失访或退出时，是否采用治疗意向分析（Intention to treat，ITT）。如果有 4 条质量评价标准均完全满足，则该研究存在偏倚的可能性为最小（A 级）；如果其中任一条或多条质量评价标准仅为部分满足，则该研究存在偏倚的可能性为中等程度（B 级）；如果其中任一条或多条质量评价标准完全不满足，则该研究存在偏倚的可能性为高度（C 级）。

1.5 统计学方法

采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料采用比值比（*OR*）及其 95% 置信区间（*CI*）。对纳入研究的临床异质性进行分析，目的是检验各个独立研究的结果是否具有一致性。按照临床异质性和方法学异质性进行亚组分析，并采用 χ^2 检验分析各研究结果间的统计学异质性，如果各独立研究的结果是同质的（$P \geq 0.1$），采用固定效应模型（Fixed effects model）分析，计算合并后的综合效应；如果各研究结果不同质（$P < 0.1$），还要计算合并后的统计量，采用随机效应模型（Random effects model）分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

计算机检索 1998 年 1 月 - 2017 年 1 月 Cochrane 图书馆、PubMed、EMbase、中国知网中国期刊全文数据库和万方及中国生物医学文献数据库，并手工检索相关杂志，如图 1 所示，初步检索相关文献共 141 篇，经阅读标题及摘要排除综述、病例报道、动物实验及重复等 116 篇文献，其余 25 篇文献予进一步查找并阅读全文，排除无对照组及成人相关文献，仅 4 篇文献[19, 20, 23, 24]纳入研究（表 1）。

2.2 纳入研究的方法学质量评价

本研究纳入的 4 篇随机对照试验均详细描述了试验组及对照组的基本情况，均采用随机分组并描述了随机序列的产生方法，3 篇[19, 20, 23, 24]采用双盲试验，对退出试验及失访病例数及原因均进行阐述，并采用 ITT 进行分析。因此此次纳入文献仅1 篇[24]为 B 级，其余均为质量等级 A 级。图 2、3 具体总结了纳入文献的偏倚风险以及纳入文献的特点。

2.3 临床疗效评价

2.3.1 *治疗期间癫痫发作* 减少率≥50%。本文纳入的 4 篇文献的药物质量均以患儿年龄及体重决定，3 篇文献[19, 20, 24]最大剂量均为 60mg/（kg. d），1 篇文献[23]受试者年龄较小，使用 40 ~ 50mg/（kg. d）。结果显示：LEV 组治疗期间癫痫发作减少率≥50% 的病例数明显较对照组多［*OR* = 2.940，95% *CI*（1.99，4.34）］，$P < 0.000\,01$）。且各文献未显示明显异质性（$P > 0.05$，$I^2 < 50\%$），见图 2。提示 LEV 可以使 IE 发作减少率≥50%，且疗效明显优于安慰剂组。

2.3.2 *治疗期间癫痫完全不发作* 即发作减少率为 100%。纳入研究的 4 篇文献均观察患儿癫痫完全不发作即 100% 减少率，故均可纳入研究。结果显示：LEV 组治疗期间癫痫完全不发作，即发作减少率为 100% 的病例数明显较对照组多［*OR* = 5.310，95% *CI*（2.49，11.32），$P < 0.000\,01$）］。且各文献未显示明显异质性（$P > 0.05$，$I^2 < 50\%$），见图 3。提示 LEV 使 IE 发作减少率达到 100% 的疗效明显优于安慰剂组。

表 1 本研究纳入文献的基本信息

Table 1 Basic information of literature in this research

研究 Research	干预措施 Intervwntion	例数 Number	性别 Gender		年龄（岁） Age（Year）	疗程（周） Duration（Week）
			男 Male	女 Female		
Glauser 2006	左乙拉西坦 LEV	101	54	47	10.40（4 ~ 7）	14
	安慰剂 Placebo	97	46	51	9.70（3 ~ 17）	
Levisohn 2009 & Loge 2010	左乙拉西坦 LEV	64	39	25	10.30 ± 3.50	12
	安慰剂 Placebo	34	17	17	10.60 ± 3.70	
Pin a-Garza 2009	左乙拉西坦 LEV	60	30	30	1.95 ± 1.00	3
	安慰剂 Placebo	56	27	29	1.95 ± 1.00	
Zhou 2015	左乙拉西坦 LEV	43	24	19	5.80 ± 0.20	12
	安慰剂 Placebo	43	23	20	5.90 ± 0.30	

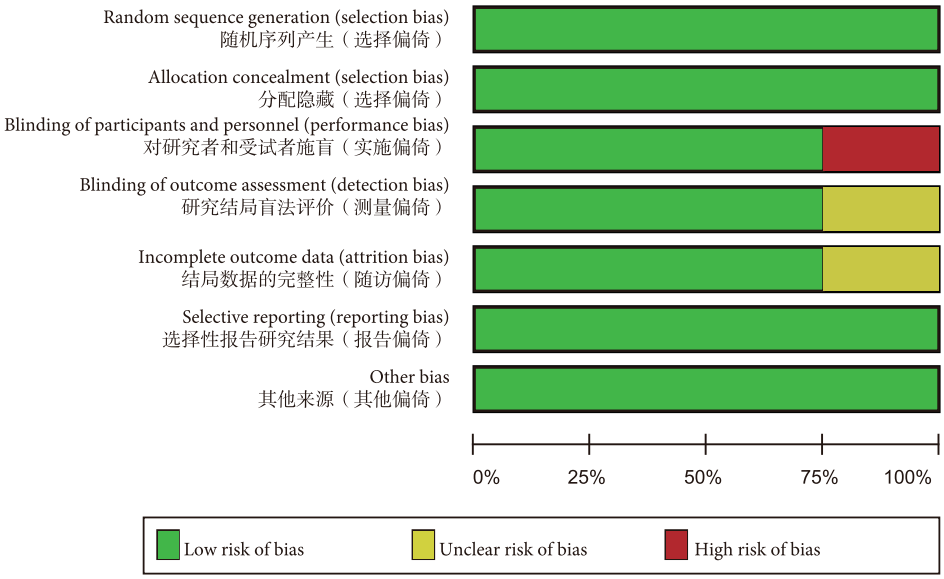


图 2　偏倚风险图

Figure 2　Risk of bias figure

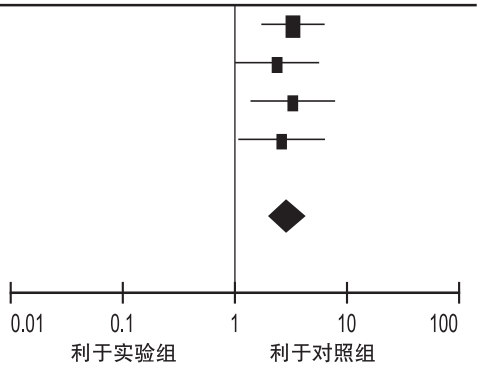
表 2　治疗期间癫痫发作减少率≥50%的文献

Table 2　Reduction rate ≥50% during therapy

Study or Subgroup	实验组 Events	Total	对照组 Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Glauser 2006	45	101	19	97	37.8%	3.30 [1.75, 6.24]
Levisohn 2009 & Loge 2010	40	64	14	34	21.2%	2.38 [1.02, 5.57]
Pin˜a-Garza 2009	25	60	10	56	21.0%	3.29 [1.40, 7.73]
zhou 2015	24	43	14	43	19.9%	2.62 [1.09, 6.29]
Total (95% CI)		268		230	100.0%	2.94 [1.99, 4.34]
Total events	134		57			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.50$, df = 3 (P = 0.92); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: Z = 5.39 (P < 0.00001)



2.3.3　*失访率分析*　治疗期间因任何原因受试者暂停试验即为失访率，观察者以此评估试验药物的保留率及长期耐受性。本研究纳入 4 篇文献数据，其中 1 篇文献[24]无受试者终止实验，故终点事件数为 0，故不纳入分析。其余 3 篇文献结果显示：LEV 组治疗后失访率与对照组失访率无统计学意义[$OR = 0.760$，95% $CI(0.32, 1.82)$，$P = 0.54$]。且各文献未显示明显异质性($P > 0.05$，$I^2 < 50\%$)，见表 4。由此可见，治疗期间，LEV 组及安慰剂组退出试验的例数无明显差异。提示 LEV 组使受试者退出试验者与安慰剂组相仿，LEV 保留率及长期耐受性不低于安慰剂。

2.4 药物不良反应分析

2.4.1　*药物不良反应*　纳入文献的药物不良反应分析见表 5，结果示 LEV 组与安慰剂组的不良反应无统计学意义，但是文献存在异质性($I^2 = 57\%$)，故采取亚组分析行进一步分析。

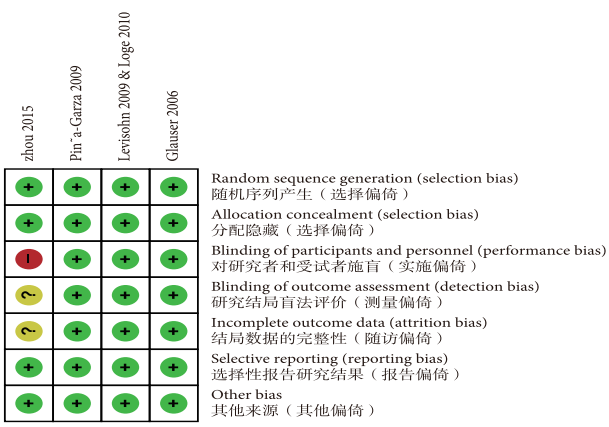


图 3　偏倚风险总结图

Figure 3　Bias risk summary figure

表 3　治疗期间癫痫发作减少率为 100％的文献

Table 3　Reduction rate 100％ during therapy

	实验组		对照组			Odds Ratio	Odds Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Glauser 2006	7	101	1	97	12.8%	7.15 [0.86, 59.23]	
Levisohn 2009 & Loge 2010	30	64	3	34	34.8%	9.12 [2.53, 32.88]	
Pin˜a-Garza 2009	9	60	3	56	30.9%	3.12 [0.80, 12.17]	
zhou 2015	7	43	2	43	21.5%	3.99 [0.78, 20.43]	
Total (95% CI)		268		230	100.0%	5.31 [2.49, 11.32]	
Total events	53		9				

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 1.48$, df = 3 (P = 0.69); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: Z = 4.32 (P < 0.0001)

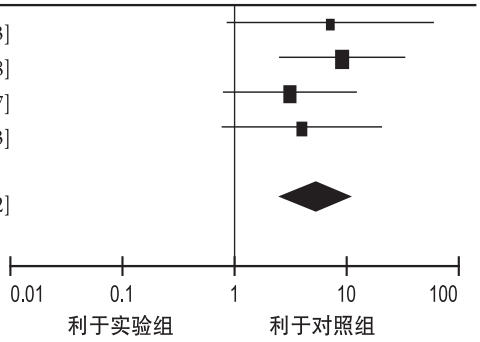


表 4　失访率

Table 4　Lost rate of follow up

	实验组		对照组			Odds Ratio	Odds Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Glauser 2006	7	101	14	97	44.5%	0.44 [0.17, 1.15]	
Levisohn 2009 & Loge 2010	14	64	5	34	37.1%	1.62 [0.53, 4.97]	
Pin˜a-Garza 2009	2	60	3	56	18.4%	0.61 [0.10, 3.79]	
zhou 2015	0	43	0	43		Not estimable	
Total (95% CI)		268		230	100.0%	0.76 [0.32, 1.82]	
Total events	23		22				

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.21$; $Chi^2 = 3.07$, df = 2 (P = 0.22); $I^2 = 35\%$

Test for overall effect: Z = 0.62 (P = 0.54)

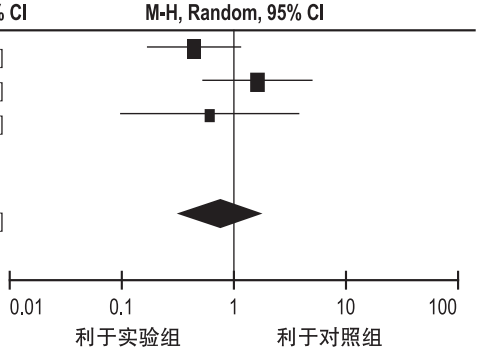


表 5　药物不良反应

Table 5　Adverse reaction of drugs

	实验组		对照组			Odds Ratio	Odds Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Glauser 2006	89	101	89	97	27.3%	0.67 [0.26, 1.71]	
Levisohn 2009 & Loge 2010	57	64	29	34	21.4%	1.40 [0.41, 4.81]	
Pin˜a-Garza 2009	33	60	25	56	32.2%	1.52 [0.73, 3.15]	
zhou 2015	3	43	11	43	19.2%	0.22 [0.06, 0.85]	
Total (95% CI)		268		230	100.0%	0.82 [0.37, 1.81]	
Total events	182		154				

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.36$; $Chi^2 = 7.03$, df = 3 (P = 0.07); $I^2 = 57\%$

Test for overall effect: Z = 0.49 (P = 0.63)

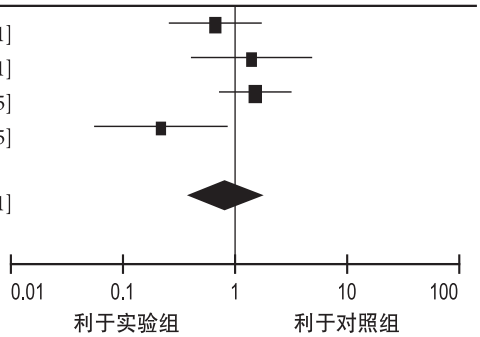
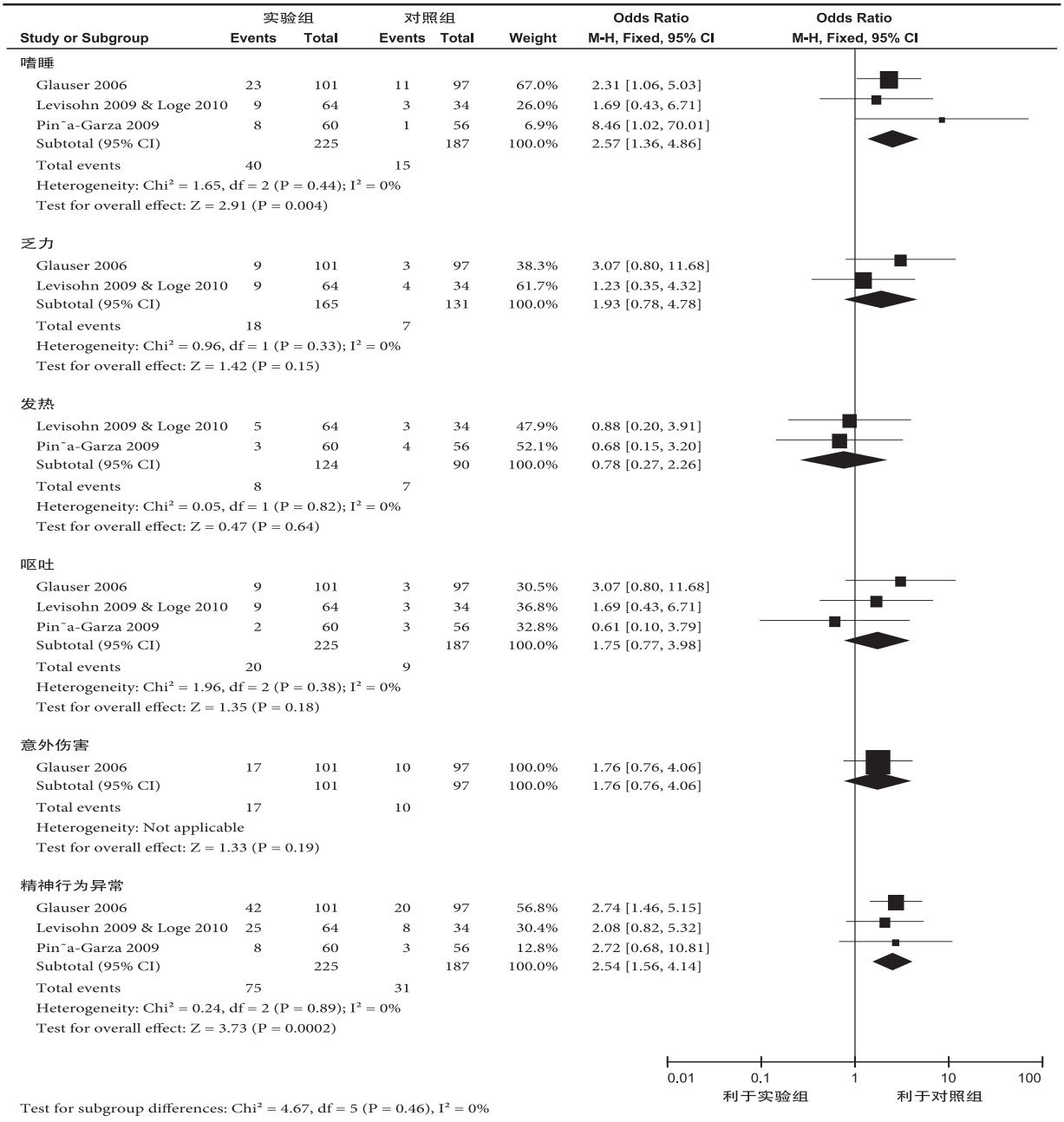


表 6　常见的药物不良反应

Table 6　Common adverse reaction of drugs



2.4.2　嗜睡　本研究有 3 篇文献[19, 20, 23]观察了受试者嗜睡的不良反应，各研究间无统计学异质性（$P>0.05$，$I^2<50\%$），见表 6。结果显示：在治疗期间 LEV 组出现嗜睡现象较安慰剂组多[$OR=2.570$，95% $CI(1.36, 4.86)$，$P=0.004$]。

2.4.3　精神行为异常　国内外多项研究显示儿童使用 LEV 会产生精神行为方面的不良反应。本 Meta 分析显示：各研究间无统计学异质性（$P>0.05$，$I<50\%$），见表 6。LEV 组精神行为方面不良反应发生率明显高于安慰剂组[$OR=2.540$，95% $CI(1.56, 4.14)$，$P=0.000\ 2$]，主要表现为易怒，易激动，烦躁，有敌意，性格改变等表现。

2.4.4　其他　其他不良反应如：乏力、发热、呕吐及意外伤害等，各研究间无明显统计学异质，其 LEV 组发生率与安慰剂组发生率无统计学意义。提示儿童 IE 患儿使用 LEV 作为添加治疗时，不会引起乏力、发热、呕吐、意外伤害等不良反应的发生率升高。

3 讨论

本文纳入 4 项随机对照试验，共 498 例儿童部分性癫痫患者（LEV 组 268 例、安慰剂对照组 230 例），3 篇均采用双盲实验，对退出试验及失访病例数及原因均进行阐述，并采用 ITT 进行分析。因此此次纳入文献仅 1 篇为 B 级，其余均为质量等级 A 级。且偏倚风险小，混杂因素少，可信度强。

临床疗效评价使用癫痫发作减少率≥50% 及完全不发作作为有效率评判标准，结果显示 LEV 组有效率明显高于安慰剂组，表明 LEV 作为辅助添加治疗儿童 RE 有显著疗效。治疗期间，LEV 组及安慰剂组失访率无明显差异。由此可见，LEV 长期治疗效果是稳定的，有良好的安全性、保留率较高。

药物不良反应研究显示，4 篇随机对照试验中药物不良反应主要为嗜睡、乏力、发热、呕吐、意外伤害及精神行为异常等，但与安慰剂组相比，乏力、发热、呕吐等无明显发生率升高。儿童服用 LEV 发生率较高的药物不良反应主要为嗜睡及精神行为改变，如易怒，易激动，烦躁，有敌意，性格改变等[25-31]，Grosso 等[32, 33]研究表示此类不良反应在及时减少药物剂量甚至停药后是可以耐受或消失的，且 Callenbach 等[28, 31, 34]研究表明大多数患儿的此类不良反应较为轻微，并且可以耐受，仅极少数患儿无法耐受必须停药。而传统 AEDs 的严重不良反应如肝肾功能受损，LEV 均不明显[35]。由此可见 LEV 的不良反应较少且轻微，有较高的安全性。

本次纳入文献的患儿根据 ILAE 的分类标准确诊为癫痫部分性发作，伴或不伴继发全面发作者，其中均包含简单部分性发作、复杂部分性发作、部分性发作继发全面性发作，发作类型存在不同，然而 4 项研究均未进行对比阐述，无从得知 LEV 添加治疗儿童 RPE 时对于不同发作类型的疗效是否有差异。有研究[36]表明 LEV 添加治疗不同发作类型的有效率无明显统计学差异。故在 LEV 添加治疗儿童 RPE 的不同发作类型的有效率方面，仍有待进一步研究。

国际上对于使用 LEV 添加治疗儿童 RPE 的不同年龄分段有效率仍存在较大争议，美国食品药品管理局（Food and Drug Administration，FDA）于 1999 年 12 月正式批准用于 16 岁以上成人癫痫部分性发作的添加治疗，2005 年，LEV 最初在美国批准用作≥4 岁局灶性癫痫患者的添加治疗，2006 被欧盟批准可用于 16 岁以上局灶性发作单药治疗，2007 年在欧美获得 6～12 岁以上原发性全面强直阵挛添加治疗[34, 37]，Piña-Garza 等[23]设计 RCT 实验论证 <4 岁的儿童 RPE 对于 LEV 也有良好的疗效及耐受性，更多回顾性分析[38-40]表明了这一观点。且本次 Meta 分析显示 Piña-Garza[23] 与 Glauser[19] 及 Levisohn[20]的有效率及失访率均无统计学异质性，因此我们认为 LEV 添加治疗儿童 RPE 在不同年龄的有效率无明显差异。

综上所述，LEV 添加治疗儿童 RPE 有效率高，保留率较高，不良反应较少，安全性较高，可在临床进一步推广使用。由于本研究条件所限，仅搜索英文及中文文献，且未收集到未发表文献，仅 4 篇 RCT，数据量仍较少，有待更多相关研究的 RCT 提供更可靠的临床证据。其外，本文仅基于使用 LEV 作为添加治疗的病例进行研究，此结论不能用于论证 LEV 治疗普通癫痫或其作为单一疗法的疗效及安全性，其临床疗效有待更多相应的 RCT 证实。

参考文献

1 Abou-Khalil B. Levetiracetam in the treatmentof epilepsy. Neuropsychiatr Dis Treat, 2008, 4(3): 507-523.

2 Verdru P. Epilepsy in children: the evidence for new antiepileptic drugs. Acta NeurolScand, 2005, 181(Suppl): 17-20.

3 Klitgaard H, Verdru P. Levetiracetam: the first SV2A ligand for the treatment ofepilepsy. Expert Opin Drug Discov, 2007, 2(11): 1537-1545.

4 Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. Pharmacol Ther, 2000, 85(2): 77-85.

5 黄剑. 左乙拉西坦治疗成人癫痫的疗效及安全性分析. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 15(3): 98-99.

6 Nakamura H, Osawa M, Yokoyama T, *et al.* Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy in Japanese children with uncontrolled partial-onset seizures: multicenter and open-label study (N01223), short term evaluation. Brain Nerve, 2013, 65(9): 1083-1092.

7 IuV P, IuA I. Dynamics of cognitive and emotional-volitional disorders in children and adolescents with refractory epilepsy during the treatment with levetiracetam. Nevrol PsikhiatrIm S SKorsakova, 2013, 113(5 Pt 2): 48-52.

8 Von SC, Holthausen H, Kluger G. Long-term use of Levetiracetam in patients with severe childhood-onset epilepsy. Eur J Paediatr Neurol, 2007, 11(6): 341-345.

9 Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, *et al.* Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated cochrane review. Cochrane Database Syst Rev, 2012, (9): CD001901.

10 Xiao Z, Li JM, Wang XF, *et al.* Efficacy and safety of levetiracetam (3, 000 mg/Day) as an adjunctive therapy in Chinese patients with refractory partial seizures. EurNeurol, 2009, 61(4): 233-239.

11 Tsai JJ, Yen DJ, Hsih MS, *et al.* Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with

refractory partial seizures: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Epilepsia, 2006, 47(1): 72-81.

12 Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, *et al.* Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. Neurology, 2000, 55(2): 236-242.

13 Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group Epilepsia, 2000, 41(10): 1276-1283.

14 Cramer JA, Arrigo C, Van Hammée G, *et al.* Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. N132 study group. Epilepsia, 2000, 41(7): 868-874.

15 Peltola J, Coetzee C, Jiménez F, *et al.* Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Epilepsia, 2009, 50(3): 406-414.

16 Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, *et al.* Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group Epilepsia, 2000, 41(9): 1179-1186.

17 Wu XY, Hong Z, Wu X, *et al.* Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures. Epilepsia, 2009, 50(3): 398-405.

18 Zhou B, Zhang Q, Tian L, *et al.* Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures. Epilepsy Behav, 2008, 12(2): 305-310.

19 Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, *et al.* Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. Neurology, 2006, 66(11): 1654-1660.

20 Levisohn PM, Mintz M, Hunter SJ, *et al.* Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferioritytrial. Epilepsia, 2009, 50(11): 2377-2389.

21 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? . Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.

22 马捷, 刘莹, 钟来平, 等. Jadad 量表与 Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照试验质量评价中的应用与比较. 中国口腔颌面外科杂志, 2012, 10(5): 417-422.

23 Piña-Garza JE, Nordli DR, Rating D, *et al.* Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. Epilepsia, 2009, 50(5): 1141-1149.

24 左乙拉西坦辅助治疗儿科难治性癫痫的临床疗效探讨. 2015 临床急重症经验交流第二次高峰论坛, 译. 2015: 12-15.

25 Egunsola O, Choonara I, Sammons HM. Safety oflevetiracetam in paediatrics: asystematic review. PLoS One, 2016, 11(3): e0149686.

26 Coppola G, Mangano S, Tortorella G, *et al.* Levetiracetam during 1-year follow-up in children, adolescents, and young adults with refractory epilepsy. Epilepsy Res, 2004, 59(1): 35-42.

27 Neuwirth M, Saracz J, Hegyi M, *et al.* Experience with levetiracetam in childhood epilepsy. Ideggyogy Sz, 2006, 59(5-6): 179-182.

28 Callenbach PM, Arts WF, Ten HR, *et al.* Add-on levetiracetam in children and adolescents with refractory epilepsy: results of an open-label multi-centrestudy. Eur J Paediatr Neurol, 2008, 12(4): 321-327.

29 Li J, Xiao N, Chen S. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children with epilepsy. Brain Dev, 2011, 33(2): 145-151.

30 Halma E, de Louw AJ, Klinkenberg S, *et al.* Behavioral side-effects of levetiracetam in children with epilepsy: a systematic review. Seizure, 2014, 23(9): 685-691.

31 Enoki H, Yokota T, Okanishi T. Efficacy of Levetiracetam as an add-ontherapy in children with localization-related epilepsy. Brain Nerve, 2015, 67(10): 1247-1253.

32 Grosso S, Cordelli DM, Franzoni E, *et al.* Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. Seizure, 2007, 16(4): 345-350.

33 Koukkari MW, Guarino EJ. Retrospective study of the use of levetiracetam in childhood seizure disorders. J Child Neurol, 2004, 19(12): 944-947.

34 Herranz JL, Prats-Viñas JM, Campistol J, *et al.* Effectiveness and safety of levetiracetam in 133 children with medication resistant epileptic seizures. Rev Neurol, 2006, 43(7): 393-397.

35 French J, Edrich P, Cramer JA. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. Epilepsy Res, 2001, 47(1-2): 77-90.

36 贾利芳, 陶拉娣, 李亚蕊, 等. 左乙拉西坦添加治疗儿童难治性癫痫部分性发作的临床研究. 中国药物与临床, 2012, 12(9): 1194-1196.

37 Jean Bancaud, Olaf Henriksen, Francisco Rubio-Donnadieu, *et al.* Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Epilepsia, 1981, 22(4): 489-501.

38 Doumbia-Ouattara M, Bourel-Ponchel E, Le MAG, *et al.* Experience with levetiracetam in the treatment of childhood refractory epilepsy. Arch Pediatr, 2012, 19(1): 3-8.

39 Wheless JW, Ng YT. Levetiracetam in refractory pediatric epilepsy. J Child Neurol, 2002, 17(6): 413-415.

40 Lagae L, Buyse G, Deconinck A, *et al.* Effect of levetiracetam in refractory childhood epilepsy syndromes. Eur J PaediatrNeurol, 2003, 7(3): 123-128.

·论著·

结节性硬化症继发癫痫 54 例临床分析

易楠[1] 陈阳美[2] 沈鼎烈[3]

1. 重庆市东南医院 内一科(重庆 401336)
2. 重庆医科大学第二附属医院 神经内科(重庆 400010)
3. 广东三九脑科医院 癫痫中心(广州, 510510)

【摘要】 **目的** 通过对结节性硬化症(Tuberous sclerosis complex, TSC)继发癫痫患者临床特点分析, 提高临床医生对该病的认识和诊治水平, 改善患者预后。**方法** 2012 年 5 月 –2015 年 5 月收集 54 例 TSC 继发癫痫患者的病例资料, 并对其一般资料、临床表现、脑电图(EEG)、影像学检查以及治疗预后等相关资料进行回顾性分析及随访, 并总结 TSC 继发癫痫患者的临床特点。**结果** 患者癫痫初发年龄不同, 以及是否合并痉挛发作在智能减退上的比较差异有统计学意义($P<0.05$), 不同性别、有无皮肤损害、发作类型的种数在患者智能减退上的比较差异无统计学意义($P>0.05$);不同性别、不同癫痫初发年龄在患者是否伴有痉挛发作上的比较差异有统计学意义($P<0.05$), 有无家族史、皮肤损害、发作类型的种数在患者是否伴有痉挛发作上的比较差异无统计学意义($P>0.05$);不同智能发育情况在用药方案上的比较差异有统计学意义($P<0.05$), 不同性别、癫痫初发年龄、有无家族史、皮肤损害、是否合并痉挛发作以及发作类型的种数在用药方案选择上的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 癫痫是 TSC 最常见的神经系统表现, 多在婴幼儿期发病, 发作类型多样, 可合并皮肤损害及智能减退, EEG 及头部影像学检查阳性率高, 癫痫发作不易控制, 需长期随访并及时调整治疗方案。TSC 继发癫痫患者的智能水平与癫痫初发年龄、是否合并痉挛发作有关;TSC 患者是否伴有痉挛发作与患者性别及癫痫初发年龄有关;TSC 继发癫痫患者用药方案与患者智能发育情况有关。

【关键词】 结节性硬化症; 癫痫; 临床特点

The clinical study of epilepsy induced by tuberous sclerosis complex in 54 subjects

YI Nan[1], CHEN Yangmei[2], SHEN Dinglie[3].

1. Department Of Internal Medicine, the Dong Nan Hospital of Chongqing, Chongqing 401336, China
2. Department Of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China
3. Epileptic Center, Guangdong Sanjiu Brain Hospital, Guangzhou 510510, China
Correspondingauthor: CHEN Yangmei, E-mail: chenym1997@sina.com

【**Abstract**】 **Objective** Analyze the clinical features of epilepsy induced by tuberous sclerosis complex(TSC) to improve diagnosis and treatment level of this disease, and improve the prognosis. **Methods** The clinical data of 54 patients with epilepsy induced by TSC from May, 2012 to May, 2015 were analyzed together with the physical data, clinical presentations, EEG, imaging findings, treatment, prognosis and follow-up. Summarizing the clinical features of epilepsy induced by TSC. **Results** Patients with different epilepsy onset age, whether or not combined spasm, differences in intelligence status were statistically significant ($P<0.05$); Patients with different gender, skin lesions, types of seizures, differences in intelligence status were no statistical significance ($P>0.05$); Patients with different gender, epilepsy onset age, differences in patients with spasm were statistically significant ($P<0.05$); Patients with

DOI: 10.7507/2096-0247.20170015
基金项目: 国家自然科学基金(81171225)
通讯作者: 陈阳美, E-mail: chenym1997@sina.com

different family history, skin lesions, types of seizures, differences in patients with spasm were not statistically significant ($P > 0.05$). Patients with different intelligence status, difference of medication quantity was statistically significant ($P < 0.05$); Patients with different gender, onset age, family history, skin lesions, whether or not combined spasm, types of seizures, difference of medication quantity was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions** Epilepsy is the most common neurological manifestations in TSC, mostly onset in early childhood. Seizure types are different from one to another. Patients can be combined with skin damage and mental retardation. Positive rate of EEG and head imaging examination are high, seizure control rate is low. Patients need long-term follow-up and timely adjustment of treatment. Intelligence status is related to epilepsy onset age, spasm. Patients with spasm are related to different gender, epilepsy onset age. Medication quantity is related to intelligence status.

【**Key words**】 Tuberous sclerosis complex; Epilepsy; Clinical feature

结节性硬化症(Tuberous sclerosis complex, TSC)是一种罕见的、常染色体显性遗传性疾病[1]。该病的特点是良性肿瘤的发生和多器官的损伤，包括脑、肾、肺、心、眼、皮肤等器官[2]。癫痫是 TSC 患者常见症状之一，有报道多达96%的患者合并有癫痫发作[2,3]。TSC 是由 *TSC*1 和 *TSC*2 肿瘤抑制基因突变引起[1]。*TSC*1 和 *TSC*2 分别编码错构瘤蛋白和马铃薯球蛋白[4-6]，对肿瘤的抑制起积极作用。癫痫是 TSC 最常见的症状也是最主要的就诊原因，几乎每个类型的发作形式都能在 TSC 继发癫痫患者中被观察到[7]。TSC 癫痫患者的治疗目标是在诊断后尽早终止癫痫，以改善认知功能及提高生活质量。当前的治疗措施包括抗癫痫药物(AEDs)、促皮质激素(Adrenocorticotrphin, ACTH)、手术、生酮饮食以及迷走神经刺激术等[8,9]。为了提高对该病的认识，现就 2012 年 5 月 – 2015 年 5 月在广州三九脑科医院癫痫中心住院及门诊随访的 54 例 TSC 继发癫痫患者的临床表现、脑电图(EEG)、影像学以及治疗预后等相关资料报道如下。

1　资料与方法

1.1　研究对象

收集 2012 年 5 月 – 2015 年 5 月在广东三九脑科医院住院及门诊随访的 54 例 TSC 继发癫痫患者的临床资料进行回顾性研究。本研究获得患者知情同意及广东三九脑科医院伦理委员会批准。

1.1.1　入选标准　① 符合 2012 年国际 TSC 共识大会制定的 TSC 临床诊断标准(表 1)[10]，满足 2 项主要特征或 1 项主要特征加 2 项次要特征可以确定诊断；② 既往有明确的痫性发作病史。

1.1.2　排除标准　① 合并有其他可能导致痫性发作的疾病；② 病历资料不完整；③ 由于各种因素未能连续治疗或失访。

表 1　TSC 临床诊断标准

Table 1　Clinical diagnostic criteria for TSC

主要特征
1. 色素脱失斑(>3 处，直径≥5 mm)
2. 血管纤维瘤(>3 处)或头部纤维斑块
3. 指(趾)甲纤维瘤(>2 处)
4. 鲨鱼皮样斑
5. 脑皮层发育不良(包括皮质结节和白质放射状移行线)
6. 室管膜下结节(Subependymal nodules, SEN)
7. 室管膜下巨细胞星形细胞瘤(Subependymal giant cell astrocytoma, SEGA)
8. 心脏横纹肌瘤
9. 肺淋巴管肌瘤病(如果和血管平滑肌脂肪瘤同时存在，则合并为 1 项主要指标)
10. 血管平滑肌脂肪瘤(>2 处)
11. 多发性视网膜错构瘤
次要特征
1. “斑斓”皮损
2. 牙釉质点状凹陷(>3 处)
3. 口内纤维瘤(>2 处)
4. 多发性肾囊肿
5. 视网膜色素脱失斑
6. 非肾性错构瘤

1.2　方法

1.2.1　临床资料的收集　回顾分析病历资料，包括性别、年龄、既往史、孕产史、家族史、皮肤损害、智能水平、癫痫发作的类型、频率、持续时间、EEG、影像资料、治疗及预后等。对智能的评估主要根据韦氏智力量表测量以及病史、电话随访等。EEG 记录均为长程视频脑电图(VEEG)。对本组 54 例患者进行门诊随访 10 ~ 12 个月并评价疗效。

1.2.2 疗效评价标准 ① 控制：临床无发作；② 有效：发作频率减少≥50%；③ 无效：发作频率减少 <50% 或者发作频率增多。

1.3 统计学方法

数据分析使用 SPSS 19.0 统计软件处理。组间计数资料采用 χ^2 检验，P 值 <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本次研究共纳入 TSC 继发癫痫患者 54 例，其中男 29 例(53.7%)，女 25 例(46.3%)，男∶女 = 1.2∶1。初发年龄 1 d ~ 24 岁，中位年龄 1 岁 8 个月。其中 < 1 岁 20 例(37%)，< 3 岁 12 例(22.2%)，< 7 岁 9 例(16.7%)，< 18 岁 9 例(16.7%)，> 18 岁 4 例(7.4%)。54 例 TSC 继发癫痫患者中，母孕产史异常者 7 例(13.0%)，其中 1 例母亲反复多次流产并行保胎治疗 13 周，怀孕 26 周时查彩色多普勒超声见患儿心室内占位性病变；1 例早产；1 例出生时缺氧史；4 例出生时脐带绕颈。54 例 TSC 继发癫痫患者中 8 例(14.8%)有相关家族史，2 例患者家属确诊 TSC；4 例患者家属有癫痫发作；2 例患者家属发现皮疹但无癫痫发作。无明确家族史者 46 例(85.2%)。

2.2 临床特点

2.2.1 皮肤损害 54 例患者中有 45 例合并皮肤损害(83.3%)，其中 28 例有血管纤维瘤(51.9%)，33 例色素脱失斑(61.1%)，11 例鲨鱼皮斑(20.4%)，4 例牛奶咖啡斑(7.4%)。仅有 1 种皮损者 20 例(37.0%)，2 种及以上皮损者 25 例(46.3%)。未见皮肤损害者 9 例(16.7%)。

2.2.2 智能及精神评价 54 例患者中发现智能减退者 35 例(64.8%)，无明显异常 19 例(35.2%)；1 例患者有自闭症(1.9%)，1 例患者有器质性精神障碍(1.9%)。

2.2.3 癫痫发作 54 例患者表现的发作类型依次主要有全身强直阵挛发作 26 例(48.1%)、复杂部分性发作 18 例(33.3%)、部分发作继发全身强直阵挛发作 16 例(29.6%)、痉挛发作 14 例(25.9%)等。同一患者可有多种发作类型，表现为 1 种发作类型的有 27 例(50.0%)，2 种发作类型 18 例(33.3%)，3 种发作类型 9 例(16.7%)。54 例患者中共有 14 例患者(25.9%)出现痉挛发作，其中 6 例仅表现为痉挛发作，余 8 例表现为痉挛发作合并其他类型发作。发作频率和持续时间：以痉挛发作频率最高，常连续多次成串出现，5 ~ 80 次/d，每次持续数秒钟；其他发作类型 1 ~ 20 次/年不等。发生癫痫持续状态者 2 例。

2.3 脑电图

54 例患者均行 VEEG 检查，异常 53 例(98.15%)，正常 1 例(1.85%)。异常的 53 例患者发作间期均可见痫样放电，额叶及颞叶为主要放电部位，表现为棘波、尖波、棘慢波、尖慢波、多棘慢复合波以及高度失律、基本节律变慢等。婴儿痉挛症 14 例，其中 7 例(50%)表现为典型高度失律或变异性高度失律。VEEG 监测中 26 例出现临床发作(48.15%)，其中 1 种发作类型 15 例，表现为全面性发作 10 例(其中全面强直阵挛发作 3 例、痉挛发作 3 例、失神发作 2 例、强直发作 1 例、肌阵挛发作 1 例)，部分性发作 5 例(复杂部分性发作 4 例、简单部分性发作 1 例)；2 种发作类型的 5 例(痉挛发作 + 部分性发作 1 例、痉挛发作 + 全面强直症挛发作 1 例、部分性发作 + 部分发作继发全身强直阵挛发作 1 例、痉挛发作 + 强直性发作 1 例、失神发作 + 自动症 1 例)；3 种发作类型的 1 例(强直发作 + 肌阵挛发作 + 痉挛发作)；不能分类的发作 5 例。

2.4 影像学检查

54 例患者均行头部 MRI 和(或)CT 检查。有 46 例行头部 MRI，其中 1 例仅有室管膜下结节，3 例仅有脑叶结节，余 42 例均有室管膜下结节和脑叶结节(如图 1a、1b)；3 例有脑软化灶；2 例患者脑萎缩，其中 1 例幕上弥漫性脑萎缩，1 例小脑萎缩；2 例侧脑室 SEGA；1 例四脑室室管膜瘤(图 1c)；1 例皮质发育不良；1 例颅骨骨瘤；1 例海马萎缩硬化；1 例白质髓鞘化不良。

54 例患者中有 19 例行头部 CT 检查，均发现颅内钙化灶(图 2a、2b)。2 例腹部 CT 显示双肾多发错构瘤病灶；1 例双肾、胸腰椎部分椎体及附件骨质、双肺多发异常密度影，考虑为结节性硬化病变。

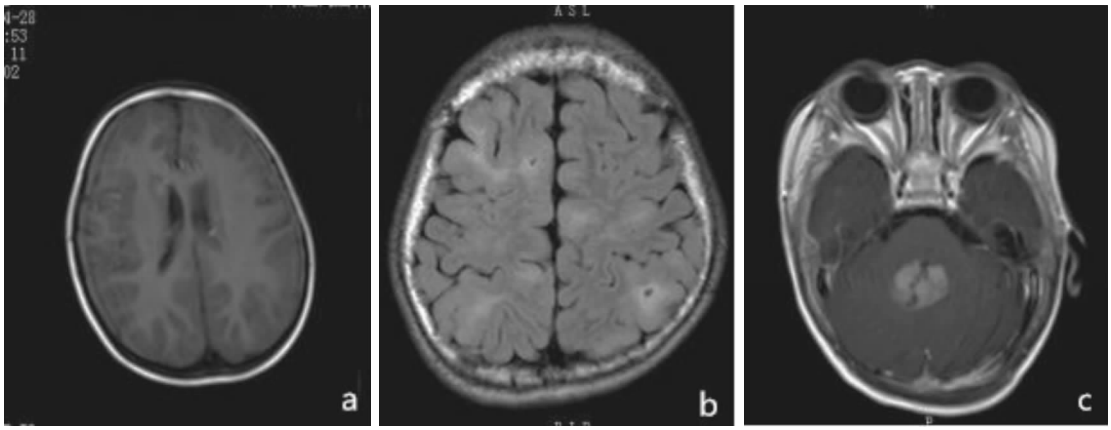


图 1　TSC 继发癫痫患者脑 MRI 表现

Figure 1　Brain magnetic resonance imaging of patients with epilepsy induced by TSC

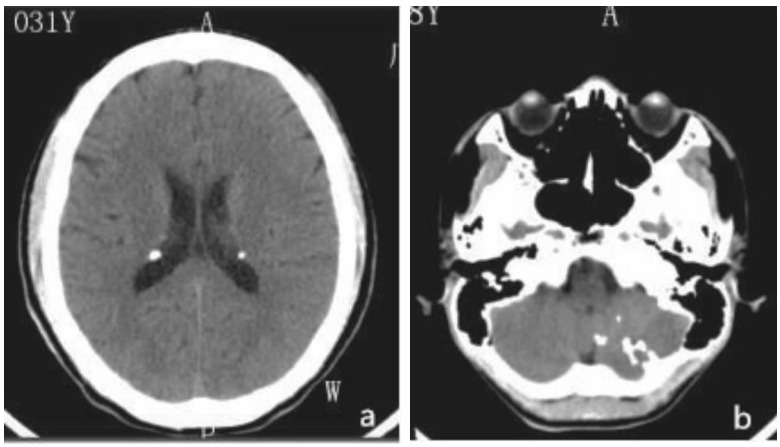


图 2　TSC 继发癫痫患者脑 CT 表现

Figure 2　Brain computed tomography of patients with epilepsy induced by TSC

2.5　治疗与随访

54 例患者均服用正规 AEDs 治疗。其中予以单药治疗 21 例(38.9%)，2 种药物联合治疗 18 例(33.3%)，3 种药物联合治疗 10 例(18.5%)，4 种药物联合治疗 5 例(9.3%)。随访结果显示，癫痫发作控制 17 例(31.5%)、有效 20 例(37.0%)、无效 17 例(31.5%)。将控制组和有效组合并为总有效组，则癫痫治疗总有效 37 例(68.5%)。

17 例癫痫控制的患者中，单药治疗 10 例;2 种药物联合治疗 5 例;3 种药物联合治疗 2 例。20 例治疗有效的患者中，单药治疗 7 例;2 种药物联合治疗 6 例;3 种药物联合治疗 5 例;4 种药物联合治疗 2 例。

17 例治疗无效的患者中，单药治疗 4 例;2 种药物联合治疗 7 例;3 种药物联合治疗 3 例;4 种药物联合治疗 3 例。见表 2。

2 例患者行手术治疗，治疗后仍有发作，但频率较前减少，均为有效。7 例(13.0%)患者添加雷帕霉素或依维莫斯治疗，控制 3 例，有效 2 例，无效2 例。14 例合并痉挛发作的患者，控制 2 例，有效7 例，无效 5 例;其中 3 例使用氨己稀酸治疗，1 例控制，2 例有效;2 例使用 ACTH 治疗，1 例有效，1 例无效;2 例痉挛发作患者使用多种药物联合治疗无效后添加生酮饮食治疗有效。

2.6　结节性硬化症继发癫痫患者智能减退临床特点分析

将本组患者分为智能正常(19 例)和智能减退(35 例)两组，分析智能减退患者的临床特点。根据 χ^2 检验所示，癫痫初发年龄 <3 岁和初发年龄 >3岁的患者在智能减退情况上的比较差异有统计学意义($P=0.000$)，智能减退组初发年龄 <3 岁 27 例(77.1%)，智能正常组初发年龄 <3 岁 5 例(26.3%);患者是否合并痉挛发作在智能减退情况上的比较差异有统计学意义($P=0.004$)，智能减退组中合并痉挛发作的患者 14 例(40%)，智能正常组中无合并痉挛发作的患者。而不同性别、皮肤损害、发作类型的种数在患者智能减退比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 治疗方案及疗效

Table2 Therapeutic schedule and efficacy

	单药 Monotherapy	2 种药物 Duotherapy	3 种药物 Triotherapy	4 种药物 Tetratherapy	合计 Total
控制 Controlled	10	5	2	0	17
有效 Valid	7	6	5	2	20
无效 Invalid	4	7	3	3	17
合计 Total	21	18	10	5	54

表 3 TSC 继发癫痫患者智能减退临床特点分析

Table 3 Clinical feature of intelligent disabled patients with seizure secondary to TSC

临床特点 Clinical feature		智能正常 Normal intelligence(n = 19)	智能减退 Hypophrenia(n = 35)	P 值 P value
性别 Gender	男 Female	11(57.9%)	18(51.4%)	0.649
	女 Male	8(42.1%)	17(48.6%)	
初发年龄 <3 岁 Onset age <3		5(26.3%)	27(77.1%)	0.000
皮肤损害 Skin lesions		14(73.7%)	31(88.6%)	0.308
合并痉挛发作 Spasm		0	14(40%)	0.004
发作类型 Seizure type	1 种 Mono-type	7(36.8%)	19(54.3%)	0.363
	2 种 Bi-type	9(47.4%)	10(28.6%)	
	3 种 Tri-type	3(15.8%)	6(17.1%)	

表 4 结节性硬化伴痉挛发作患者临床特点分析

Table 4 Clinical feature of TSC with spasms

临床特点 Clinical feature		痉挛发作 With spasms(n = 14)	无痉挛发作 Without spasms(n = 40)	P 值 P value
性别 Gender	男 Female	4(28.6%)	25(62.5%)	0.028
	女 Male	10(71.4%)	15(37.5%)	
初发年龄 <1 岁 Onset age <1		9(64.3%)	11(27.5%)	0.014
阳性家族史 Positive family history		1(7.1%)	7(17.5%)	0.616
皮肤损害 Skin lesions		13(92.9%)	32(80.0%)	0.487
发作类型 Seizure type	1 种 Mono - type	6(42.9%)	20(50.0%)	0.073
	2 种 Bi - type	3(21.4%)	16(40.0%)	
	3 种 Tri - type	5(35.7%)	4(10.0%)	

2.7 结节性硬化症伴痉挛发作患者临床特点分析

将本组患者分为 TSC 伴痉挛发作(14 例)和不伴痉挛发作(40 例)两组，分析 TSC 伴痉挛发作患者的临床特点。根据 χ^2 检验所示，不同性别的患者在是否伴有痉挛发作上的比较差异有统计学意义(P = 0.028)，伴痉挛发作组中女性患者 10 例(71.4%)、男性患者 4 例(28.6%)，无痉挛发作组中女性患者 15 例(37.5%)、男性患者 25 例(62.5%)；癫痫初发年龄 <1 岁和初发年龄 >1 岁在患者是否伴有痉挛发作上的比较差异有统计学意义(P = 0.014)，伴痉挛发作组中初发年龄 <1 岁者 9 例(64.3%)，不伴痉挛发作中初发年龄 <1 岁者 11 例(27.5%)。而有无家族史、皮肤损害、发作类型的种数在患者是否伴有痉挛发作上的比较差异无统计学意义(P >0.05)。见表 4。

2.8 结节性硬化症继发癫痫患者用药方案分析

将本研究患者分为单一用药(22 例)组和联合用药(32 例)组，分析 TSC 患者用药方案相关因素。根据 χ^2 检验所示，不同智能发育情况在用药方案上的比较差异有统计学意义(P = 0.014)，联合用药组中智能减退患者 25 例(78.1%)，单一用药组中智能减退者 10 例(45.5%)。而性别、初发年龄、有无家族史、有无皮肤损害、是否合并痉挛发作、发作类型的种数在用药方案选择上的比较差异无统计学意义(P >0.05)。见表 5。

表 5　TSC 继发癫痫患者用药方案分析

Table5 Therapeutic regimens in patients with seizure secondary to TSC

相关因素 Relative factors		单药 Monotherapy(n = 22)	联合用药 Combination therapy(n = 32)	P 值 P value
性别 Gender	男 Female	12(54.5%)	17(53.1%)	0.918
	女 Male	10(45.5%)	15(46.9%)	
初发年龄 < 1 岁 Onset age < 1		6(27.3%)	14(43.8%)	0.218
阳性家族史 Positive family history		5(22.7%)	3(9.4%)	0.333
皮肤损害 Skin lesions		18(81.8%)	27(84.4%)	1.000
智力受损 Hypophrenia		10(45.5%)	25(78.1%)	0.014
合并痉挛发作 Infantile spasms		4(18.2%)	10(31.3%)	0.282
发作类型 Seizure type	1 种 Mono - type	10(45.5%)	16(50%)	0.739
	2 种 Bi - type	9(40.9%)	10(31.3%)	
	3 种 Tri - type	3(13.6%)	6(18.8%)	

3　讨论

TSC 是一种少见的常染色体显性遗传性疾病，人口研究显示 TSC 发病率约 1/6 000 ~ 1/9 000，估计世界范围内有 2 百万患者[11]。该病有两个已知的遗传位点：*TSC*1 在染色体 9q34 上发现，*TSC*2 在染色体 16p13 上发现[5, 6, 11]。90% 的临床病例都是 *TSC*2 基因突变而来，*TSC*1 和 *TSC*2 突变可引起相同的临床表现[12-14]。中枢神经系统受累的结构特点包括皮质结节、室管膜下结节、灰质异位、白质异常[15-18]、脑肿瘤等，常发生在儿童或成年早期[4]。一般说来，*TSC*2 突变引起的 TSC 临床症状比 *TSC*1 要严重[12, 19-21]。该病诊断主要依靠临床诊断或基因确诊[10]。

癫痫是 TSC 最常见的症状也是最常见的就诊原因。72% ~85% TSC 患者有痫性发作病史，超过 80% 癫痫患者在 3 岁前发病[22, 23]。TSC 可合并婴儿痉挛症(Infantile spasms, IS)，通常与严重的认知功能损害、极差的神经系统预后有关，在儿童 TSC 患者有较高的发病率。有研究指出，IS 影响了大约 1/3 的 TSC 患者，甚至有报道发病率高达 75%[7, 24]。约 60% 的 TSC 患者癫痫发作是在出生后的几个月内[2, 22]。有报道指出，69% 的患者通常 1 岁以内起病[25]，超过 80% 的患者在 3 岁前发病。本研究中，TSC 继发癫痫患者多数在 3 岁以内发病(32 例，59.2%)，尤其在 1 岁以内是发病高峰(20 例，37%)，并且随年龄增加癫痫发病率呈下降趋势。几乎所有 TSC 患者中枢神经系统都受累，除了癫痫之外，还可能合并有认知功能障碍、自闭症、焦虑、抑郁以及其他神经系统发育和行为异常[26]。既往文献报道 TSC 患者常伴发智能障碍，发生率为 40% ~70%[27, 28]。在合并 IS 的 TSC 患者中，存在中至重度智能低下的患者约 85% ~100%，且发病年龄低下、癫痫的难治性与智能高低关系密切[29-30]。在临床工作中，TSC 患者的精神问题还没有引起足够重视，目前 TSC 相关神经精神异常已在研究中以使其能更好的在临床中被认识[31, 32]。虽然 TSC 是常染色体显性遗传病，但有 65% ~75% 的散发患者是由于基因突变引起[11]。在国内临床上发现约 1/3 的患者有家族史。皮肤损害为 TSC 患者常见临床表现，包括色素脱失斑、纤维斑块(常在婴儿期表现)、面部血管纤维瘤、鲨鱼皮斑(年长的儿童)以及甲周纤维瘤(年长的儿童及成人)等[10]。对于 TSC 继发癫痫的患者，EEG 的检测至关重要。即使没有出现明显的痫性发作，TSC 患者仍需进行基线 EEG 检查。国际 TSC 指南指出，当癫痫发作不清楚时，可以进行 > 24 h 的 VEEG 检测，以便于更好的了解患者癫痫发作情况。TSC 患者常合并其他脏器损害，如肾脏血管平滑肌脂肪瘤、心脏横纹肌瘤、肺淋巴管肌瘤病等。肾脏血管平滑肌脂肪瘤通常多发并且常累及双侧，特别是在患者成年期的时候可以长大，引起出血、疼痛和肾脏功能受损[33]。大约有 5% 的病人因为缺少 *TSC*2 以及邻近的 *PKD*1 基因而患有早发型多囊肾[34]。心脏横纹肌瘤发生在超过一 半数以上的婴儿 TSC 患者。且通常是多发的，能够被产前超声检查出来[35]。肺淋巴管平滑肌瘤病通常多发生在成年女性，临床表现为咳嗽、咯血、呼吸短促、气胸，甚至可能发展为呼吸衰竭[36]。

TSC 患者癫痫的早期治疗是被推荐的。然而除了 IS 外，指导抗惊厥治疗的证据有限。氨己烯酸被国际 TSC 共识组指南推荐作为 IS 的一线用药，

ACTH 作为二线治疗[9]。有报道指出，氨己烯酸似乎能终止高达 95% 的 TSC 相关性痉挛[9, 37]。但氨己烯酸引起的进行性不可逆转的视野缺损等风险在 9% ~ 63%（平均 37%）使用该药的病例中被报道[38]。正因为氨己烯酸的视网膜毒性使得其应用受到一定限制，所以国内外一些专家建议 ACTH 作为 IS 的首选药物。有专家也推荐氨己烯酸作为早发性局灶性癫痫的一线治疗[9]，尽管这个推荐目前没有清楚的被共识小组声明。在一个前瞻性的研究中，儿童 TSC 早发性局灶性癫痫一开始就立即使用氨己烯酸能够减少后来癫痫脑病和智力障碍的风险[39]。除了 IS 和局灶性发作之外的其他痫性发作应按照癫痫标准治疗指南来治疗。

其他治疗方法，例如手术、生酮饮食、迷走神经刺激术等都是被需要的。在一个 TSC 癫痫手术的系统评价中[40]，59% 的患者手术后不再发作，并发现手术治疗对于 1 岁以后首次癫痫发作最有效。在本研究中，有 2 例患者行手术治疗，手术后癫痫仍有发作，但频率较前减少。对于不适合做手术的难治性药物性癫痫患者，可以考虑迷走神经刺激术或生酮饮食。一项研究报道，在生酮饮食 6 个月之后，超过 90% 的 TSC 患儿癫痫发作的频率减少 50% 以上[41]。本组患者未使用迷走神经刺激术，有 2 例痉挛发作患者使用多种药物联合治疗无效后添加生酮饮食治疗有效。

尽管现有药物以及非药物治疗，TSC 继发癫痫的控制率仍较低，所以现在迫切需要一个新的治疗方案。TSC 是由 1 个或 2 个 *TSC* 基因突变引起的多器官损害的疾病。这两个基因产物形成一个功能复合物，控制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路。mTOR 信号通路和多种细胞功能有关，包括蛋白质的合成、细胞的生长和增殖、突触的可塑性等，能影响神经元的兴奋性，促进癫痫的发生。mTOR 抑制剂依维莫斯是第一个在美国及欧洲证明能够治疗 TSC 引起的 SEGA 和肾血管平滑肌脂肪瘤的药物[42, 43]。关于依维莫斯治疗 TSC 相关难治性癫痫的潜在作用目前正在进行大型 3 期临床试验 EXIST-3。既往已有一系列小型临床试验，表明了 mTOR 抑制剂治疗 TSC 继发癫痫有光明的前景。在本研究中有 7 例（13.0%）患者添加雷帕霉素/依维莫斯治疗，3 例控制，2 例有效，2 例无效。在使用 mTOR 抑制剂的7 例患者中控制及有效患者共 5 例（5/7，71.4%），可见 mTOR 抑制剂对于 TSC 相关难治性癫痫疗效较显著。

本研究中，TSC 继发癫痫患者智能减退与癫痫初发年龄 <3 岁以及合并痉挛发作有关，与性别、皮肤损害、发作类型的多少无关。TSC 患者合并痉挛发作与患者性别及癫痫初发年龄 <1 岁有关，女性患者更易合并痉挛发作，与有无家族史、皮肤损害以及发作类型的多少无关。TSC 继发癫痫患者用药方案与患者智能发育情况有关，智能减退患者以联合用药为主，智能正常患者以单一用药为主，与患者性别、初发年龄、家族史、皮肤损害、是否合并痉挛发作以及发作类型的多少无关。

本研究收集的病例样本量较少，并且为单中心研究，代表性不足；且部分资料来自家属及患者的回忆，存在一定偏倚。

本研究回顾性分析了 54 例 TSC 继发癫痫患者的临床资料，临床医师根据患者的癫痫发作、智能低下、皮肤损害、影像学检查等方面不难做出正确诊断。但是 TSC 患者癫痫发作不易控制，在诊疗过程中应定期随访患者 EEG、智能发育情况及头颅影像学检查等，及时调整治疗方案以取得最佳疗效。近年来，针对 mTOR 抑制剂而进行了一系列药物试验，试验结果表明其不但对 TSC 继发的 SEGA、肾血管平滑肌脂肪瘤等有明显疗效，也对 TSC 继发癫痫有很好的控制作用，故 mTOR 抑制剂已逐渐成为治疗 TSC 继发癫痫的研究热点。

致谢 广东三九脑科医院癫痫中心全体医护人员对本研究的大力支持。

参考文献

1 Franz DN, Bissler JJ, McCormack FX. Tuberous sclerosis complex: neurological, renal and pulmonary manifestations. Neuropediatrics, 2010, 41(3): 199-208.
2 Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. Lancet, 2008, 372(21): 657-668.
3 Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, *et al.* Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. J Child Neurol, 2000, 15(4): 652-659.
4 Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. N Engl J Med, 2006, 355(7): 1345-1356.
5 van Slegtenhorst M, deHoogt R, Hermans C, *et al.* Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. Science, 1997, 277(3): 805-808.
6 European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. Cell, 1993, 75(5): 1305-1315.
7 Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. J Child Neurol, 2004, 19(7): 680-686.
8 Stafstrom CE, Amason BG, Baram TZ, *et al.* Treatment of infantile spasms: emerging insights from clinical and basic science perspectives. J Child Neurol, 2011, 26(7): 1411-1421
9 Curatolo P, Jozwiak S, Nabbout R, *et al.* Management of epilepsy

associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol, 2012, 16(11): 582-586.
10 Northrup H, Krueger DA. International tuberous sclerosis complex consensus group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International tuberous sclerosis complex consensus conference. Pediatr Neurol, 2013, 49(4): 243-254
11 Hyman MH, Whittemore VH. National Institutes of health consensus conference: tuberous sclerosis complex. Arch Neurol, 2000, 57(3): 662-665.
12 Dabora SL, Joswiak S, Franz DN, *et al.* Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared to TSC1, disease in multiple organs. Am J Hum Genet, 2001, 68(5): 64-80
13 Cheadle J, Reeve M, Samson J, *et al.* Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. Hum Genet, 2000, 62(1): 345-357.
14 Au KS, Williams AT, Roach ES, *et al.* Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. Genet Med, 2007, 9(3): 88-100.
15 Prabowo AS, Anink JJ, Lammens M, *et al.* Fetal brain lesions in tuberous sclerosis complex: TORC1 activation and inflammation. Brain Pathol, 2013, 23(1): 45-52.
16 Tsai V, Parker WE, Orlova KA, *et al.* Fetal brain mTOR signaling activation in tuberous sclerosis complex. Cereb Cortex, 2014, 24(2): 315-327.
17 Park SH, Pepkowitz SH, Kerfoot C, *et al.* Tuberous sclerosis in a 20-week gestation fetus: immunohistochemical study. Acta Neuropathol, 1997, 94(2): 180-186.
18 Luat AF, Makki M, Chugani HT. Neuroimaging in tuberous sclerosis complex. Curr Opin Neurol, 2007, 20(2): 142-150.
19 Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, *et al.* Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype—phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. Eur J Hum Genet, 2005, 13(6): 731-746.
20 Wang S, Fallah A. Optimal management of seizures associated with tuberous sclerosis complex: current and emerging options. Neuropsy chiatr Dis Treat, 2014, 10(6): 2021-2030.
21 Lewis JC, Thomas HV, Murphy KC, *et al.* Genotype and psychological phenotype in tuberous sclerosis. J Med Genet, 2004, 41(3): 203-208.
22 Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, *et al.* The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. Epilepsia, 2010, 51(8): 1236-1241.
23 Vignoli A, La Briola F, Turner K, *et al.* Epilepsy in TSC: certain etiology does not mean certain prognosis. Epilepsia, 2013, 54(12): 2134-2142.
24 Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Tuberous sclerosis complex: a review of neurological aspects. Eur J Paediatr Neurol, 2002, 6(10): 15-23.
25 Weiner DM, Ewalt DH, Roach Es. The tuberous sclerosis complex: a comprehensive review. Current Neurology and Neuroscience Reports, 1998, 2(2): 158-163.
26 Hunt A. Tuberous sclerosis: a survey of 97 cases. III: Family aspects. Dev Med Child Neurol, 1983, 25(3): 353-358.
27 Chalub EG. Neurocutaneous syndromes in children. Pediatr Clin North Am, 1976, 23(3): 499-516.
28 Rosser T, Panigrahy A, McClintock W. The diverse manifestations of the tuberous sclerosis complex: a review. Semin Pediatr Neurol, 2006, 13(1): 27-36.
29 Jansen FE, Braams O, Vincken KL, *et al.* Overlapping neurologic and cognitive phenotypes in patients with TSC1 or TSC2 mutations. Neurology, 2008, 70(9): 908-915.
30 Samir H, Ghaffar HA, Nasr M. Seizures and intellectual outcome: clinico-radiological study of 30 Egyptian cases oftuberous sclerosis complex. Eur J Paediatr Neurol, 2011, 15(2): 131-137.
31 de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, *et al.* Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND checklist. Pediatr Neurol, 2015, 52(1): 25-35.
32 Leclezio L, Jansen A, Whittemore VH, *et al.* Pilot validation of the tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders (TAND) checklist. Pediatr Neurol, 2015, 52(1): 16-24.
33 Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. Kidney Int, 2004, 66(3): 924-934
34 Sampson JR, Maheshwar mm, Aspinwall R, *et al.* Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. Am J Hum Genet, 1997, 61(4): 843-851.
35 Bosi G, Lintermans JP, Pellegrino PA, *et al.* The natural history of cardiac rhabdomyoma with and without tuberous sclerosis. Acta Paediatr, 1996, 85(8): 928-931.
36 Mc Cormack FX, Inoue Y, Moss J, *et al.* Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med, 2011, 364(17): 1595-1606.
37 Krueger DA, Northrup H, Roberds S, *et al.* Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International tuberous sclerosis complex consensus conference. Pediatr Neurol, 2013, 49(7): 255-265.
38 Riikonen R, Rener-Primec Z, Carmant L, *et al.* Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study. Dev Med Child Neurol, 2015, 57(10): 60-67.
39 Cusmai R, Moavero R, Bombardieri R, *et al.* Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. Epilepsy Behav, 2011, 22(4): 735-739.
40 Zhang K, Hu WH, Zhang C, *et al.* Predictors of seizure freedom after surgical management of tuberous sclerosis complex: a systematic review and meta-analysis. Epilepsy Res, 2013, 105(11): 377-383.
41 Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, *et al.* Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. Epilepsia, 2005, 46(2): 1684-1686.
42 Franz DN, Belousova E, Sparagana S, *et al.* Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet, 2013, 381(12): 116.
43 Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, *et al.* Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, 2013, 381(4): 817-824.

·论著·

糖尿病相关癫痫发作的临床分析

魏超[1]，陈阳美[2]

1. 西安市第九医院 神经内科(西安 710054)
2. 重庆医科大学第二附属医院 神经内科(重庆 400010)

【摘要】 **目的** 探讨糖尿病相关癫痫发作的临床特征及危险因素。**方法** 对重庆医科大学附属第二医院 2013 年 10 月 -2015 年 3 月住院的 44 例糖尿病相关癫痫发作患者的癫痫发作临床分型、脑电图(EEG)、血糖、糖化血红蛋白、钠离子、血浆渗透压、脑核磁共振、抗癫痫药物(AEDs)的应用进行分析。**结果** ① 糖尿病高血糖症相关癫痫发作：平均发病年龄 51.3 岁，男 17 例，女 11 例；简单部分性发作，不伴继发性全面性发作是最常见的临床类型(12/28，42.8%)，8 例(8/28，28.6%)复杂部分发作，8 例(8/28，28.6%)没有明确局灶起源的全面性强直阵挛发作；糖化血红蛋白 >9% 的患者比≤9% 的出现全面性发作 (46.7% *vs.* 7.7%，$P<0.05$)风险要高；② 糖尿病酮症酸中毒及高血糖高渗状态相关癫痫发作：平均发病年龄 45.7 岁，男 6 例，女 1 例；全面性强直阵挛发作 2 例(2/7，28.6%)，癫痫持续状态 2 例(2/7，28.6%)，局部性运动发作 2 例(2/7，28.6%)，Jackon 发作 1 例(1/7，14.2%)；③ 糖尿病低血糖症相关癫痫发作：平均发病年龄 45.3 岁，男 7 例，女 2 例；全面性强直阵挛发作 5 例(5/9，55.6%)，复杂部分发作 3 例(3/9，33.3%)，全身强直发作 1 例(1/9，11.1%)。**结论** 糖尿病高血糖症患者癫痫发作最常见为部分性运动发作，而低血糖、高血糖酮症酸中毒相对较常见者为全面性发作。糖化血红蛋白水平升高是糖尿病高血糖症相关癫痫发作的危险因素。

【关键词】糖尿病； 癫痫发作； 高血糖； 低血糖； 酮症酸中毒

Clinical analysis of diabetes related seizures

WEI Chao[1], CHEN Yangmei[2].

1. Department Of Neurology, the Nineth People's Hospital of Xian, Xian 710054, China

2. Department Of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Correspondingauthor: CHEN Yangmei, E-mail: chenym1997@sina.com

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the clinical symptom and risk factors of diabetic seizures. **Methods** The clinical data of 44 patients with diabetes related seizures were analyzed with the clinical classification, blood glucose, Na^+, Plasma Osmotic Pressure, HbA1c, EEG, brain MR, and the antiepileptic drugs. **Results** ① Diabetic hyperglycemia (DH) related seizures: among the 28 patients, 17 cases were male patients, 11 cases were female patients. The mean age was 51.3 years old. Simple partial seizure without secondary generalized seizures (12/28, 42.8%) was the most common, 8 patients (8/28, 28.6%) showed complex partial seizure, 8 patients (8/28, 28.6%) showed no obvious focal origin generalized tonic-closure seizures. Patients with poor glycemic control (HbA1c > 9%) had significantly higher risk of generalized seizures (46.7% *vs.* 7.7%, $P<0.05$) ($P<0.05$). ② Diabetic ketoa-cidosis or hypertonic state associated seizures: among the 7 patients, 6 cases were male patients, 1case was female patients. The mean age was 45.7 years old, 2 patients (2/7, 28.6%) had generalized tonic-clonic seizure, 2 patients (2/7, 28.6%) showed status epilepticus, 2 patients (2/7, 28.6%) showed local motor seizure, 1 patient(1/7, 14.2%) showed Jackson seizure. ③ Diabetic hypoglycemia related seizures: among the 9 patients, 7 cases were male patients, 2 cases were female patients. The mean age was 45.3 years old. 5 patients showed generalized tonic-clonic seizure (5/9, 55.6%), 3 patients had complex partial seizure

DOI: 10.7507/2096-0247.20170016

基金项目：国家自然科学基金(81171225)

通讯作者：陈阳美，E-mail：chenym1997@sina.com

(3/9, 33.3%), 1 patients had generalized tonic-closure seizures (1/9, 11.1%). **Conclusion** Simple partial seizure is the most common in patients with diabetic hyperglycemia related seizures; so as to diabetic hypoglycemia and keto-acidosis, generalized seizures are relatively common. HbA1c can be an important risk factor of seizures for patients with hyperglycemia.

【**Key words**:】 Diabetes mellitus; Epileptic seizure; Hyperglycemia; Hypoglycemia; Keto-acidosis

癫痫发作在糖尿病（Diabetes mellitus, DM）患者中可以观察到，而且 DM 与癫痫有重要关联，癫痫发作是 DM 的神经系统并发症之一。癫痫发作可出现于低血糖、非酮症高渗状态、酮症酸中毒（Diabetic keto-acidosis, DKA）和严重电解质紊乱等状况下，但高血糖非酮症非高渗状态，即单纯糖尿病高血糖症（Diabetes hyperglycemic, DH）亦可引起癫痫发作，称为非酮症高血糖（Non-ketotic hyperglycemia, NKH）性癫痫发作[1]。有研究提出 NKH 引起癫痫发作的血糖水平标准：血糖 >290 mg/d L（约 16.1mmol/L），渗透压 288 mOsm /kg[1]。另外，低血糖、DKA、高血糖高渗状态（Hyperglycemic hyperosmolar status, HHS）也可引起癫痫发作。在长期高血糖症的基础上，癫痫发作反复出现，进一步发展可能导致严重脑损害，甚至最终诊断为 DM 癫痫。这些患者出现癫痫发作时往往并未诊断 DM，若不能及时明确两者之间的关联，可能会导致 DM 相关癫痫发作的治疗延迟。

许多研究发现，约 25% 的 DM 患者伴有不同类型的癫痫发作[2]。DH 伴癫痫发作在临床并不少见，DH 相关癫痫发作多为部分性运动发作，15% 以癫痫持续状态（Status epilepticus, SE）起病[2]。DH 可以引起癫痫发作，但是，大多数研究依旧专注于血糖的水平或仅限于病例报道[1]，没有针对癫痫发作严重性方面的研究。

1　资料与方法

1.1　临床资料

对 2013 年 10 月 –2015 年 3 月期间在重庆医科大学附属第二医院神经内科、内分泌科、老年科住院的成人 2 型 DM 患者（18 岁及以上）中，收集 DM 相关癫痫发作（并且诊断为 DM 癫痫）的患者。

1.1.1 纳入标准　① 成年患者（18 岁及以上）；② 急性起病，并且排除其他原因引起的癫痫发作；③ 具有 DM 史 5 年以上；④ 癫痫发作时，立即测血糖，且出现血糖水平异常。

1.1.2 排除标准　儿童期或青少年期曾有癫痫发作史，或入院前已经明确诊断癫痫无误且服用抗癫痫药物（AEDs）、或由脑卒中、电解质紊乱、严重的颅脑外伤及颅内手术、脑原发性或其他脏器转移肿瘤、缺血缺氧型脑病及脑水肿、中枢神经系统感染、尿毒症脑病、肝性脑病、药物引起的癫痫发作。住院期间有痫性发作表现，没有确诊癫痫的和糖尿病史 5 年以下的也予以排除。

1.2　诊断标准及临床评价

对所有入选患者的病史、癫痫发作分型、药物的应用进行评估。癫痫发作的严重性需要评估全面性发作及 SE[4]。依据 1981 年国际抗癫痫联盟（ILAE）推出的癫痫发作分类评估癫痫发作症状学及脑电图（EEG），对癫痫进行分型[5]。另外对 DM 低血糖症、DKA 或者 HHS 相关癫痫发作的临床特征进行分析。

高血糖定义为空腹血糖高于 126 mg/dL（>7.0mmol/L）或随机血糖高于 200 mg/dL（11.1 mmol/L）[6]。DM 患者低血糖症的评定标准为低于 3.9 mmol/L。

1.3　研究方法

对所有入选患者的癫痫发作分型、发作严重性、血糖水平、糖化血红蛋白（Hemoglobin A1c, HbA1c），血钙离子、钠离子、氯离子、钾离子、血浆渗透压，血图、血尿素氮、血肌酐、ALT、AST、酮体、甲状腺激素、肿瘤标志物、心电图（ECG）、EEG、核磁共振（MRI）等数据进行分析。并且，我们评估了患者的用药情况，避免药物引起或诱发癫痫发作。

若血糖升高或降低，则立即采取干预措施，若癫痫发作还未控制，加用 AEDs（卡马西平、丙戊酸钠）；降糖方案采用短效胰岛素静脉滴注降糖。

1.4　统计学方法

采用 SPSS 17.0 分析数据处理。变量不符合正态分布，用均数反映样本特征。针对定性变量采用非参数的 Mann-Whitney U 检验、针对有序名义变量（性别、癫痫发作类型、EEG 等）用 Fisher 精确概率检验。P 值 <0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

共收集病例 44 例。依据 DM 相关代谢条件（即高

血糖、DKA 或者 HHS、低血糖)将患者分为三组(表 1)。三组患者病例数如下：共确诊 DH 相关癫痫发作(并且确诊为 DM 癫痫)28 例，DKA 或者 HHS 相关癫痫发作 7 例，DM 低血糖症相关癫痫发作 9 例。

2.1 单纯高血糖症相关癫痫发作

DH 相关癫痫发作共 28 例，平均发病年龄 51.3 岁；男 17 例，女 11 例。本组患者平均血糖为 18.54 mmol/L；简单部分性发作，不伴继发全面性发作是最常见的临床类型(12/28，42.8%)，8 例(8/28，28.6%)复杂部分发作，8 例表现出(8/28，28.6%)没有明确局灶起源的全面性强直阵挛发作(Generalized tonic-clonic seizure，GTCS)。

15 例患者首诊 HbA1c >9%，其中 7 例表现为全面性发作，4 例简单部分发作，4 例复杂部分发作。全面性发作在 HbA1c >9% 和≤9% 两组之间进行比较。>9% 的患者出现全面性发作 (46.7% *vs.* 7.7%，$P<0.05$)风险高。然而，简单部分性发作(26.7% vs 61.5% *vs.* $P>0.05$)和复杂部分性发作(26.7% *vs.* 30.8%，$P>0.05$)在两组之间无统计学意义(表 2、图 1)。

表 1 各组比较

Table 1 Comparison among the three group

统计学资料 Statistical data	高血糖组($n=28$) Diabetic hyperglycemia group	DKA/HHS($n=7$)	低血糖组($n=9$) Diabetic hypoglycemia group	P 值 P value
平均年龄(岁) Age(Years)	51.25(30～74)	45.7(35～64)	45.3(33～60)	0.251
性别(男/女)n(%) Gender(Male/Female)	20(71)/8(29)	6(86)/1(14)	7(78)/2(22)	0.735
全面性运动发作 Comprehensive campaign attacks	6(8/28，28.6%)	2(2/7，28.6%)	5(5/9，55.6%)	0.177
EEG 异常 EEG abnormal changes	6(6/28，21.4%)	1(1/7，14.2%)	2(2/9，22.2%)	0.908
脑 MR 影像学改变 MR imaging changes	13(13/28，46.4%)	3(3/7，42.9%)	4(4/9，44.4%)	0.984
血糖水平 (mmol/L) Blood glucose	18.54(16.50～22.60)*	27.63(24.72～30.60)	2.91(2.13～3.61)	<0.001
血浆糖化血红蛋白(%) Glycosylated	8.90(6.10～13.3)*	11.7(10.0～13.6)	4.96(4.1～8.0)	<0.001
血钠水平(mmol/L) Blood sodium	139.7(135.6～139.6)	139.09(136.1～142.1)	139.97(136.1～143.8)	0.918
血浆渗透压水平(mmol/L) Serum osmotic pressure	300.80(283.3～314.4)	305.6(292.78～360.10)	297.54(289.83～306.17)	0.678

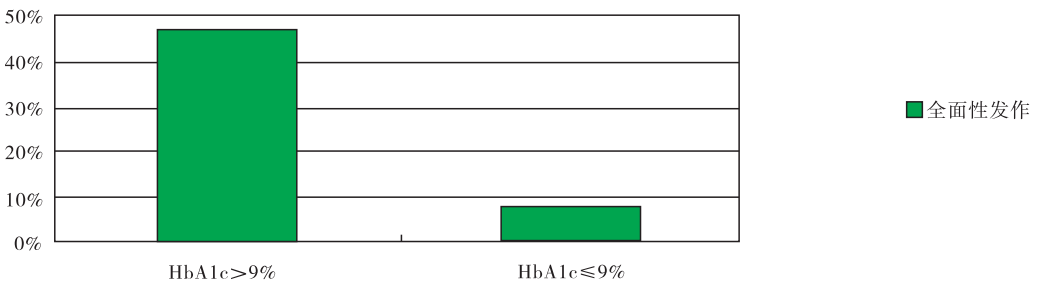


图 1 癫痫发作严重性在不同血糖水平控制之间的比较(HbA1c≤9% vs HbA1c >9%)

Figure 1 Seizure severity in patients with different levels of glycemic control (HbA1c ≤9% vs. HbA1c >9%).

表 2　不同血糖水平控制之间的比较

Table 2　The comprison between the two groups with different levels of glycemic control.

统计学资料 Statistical data	HbA1c > 9% (n = 15)	HbA1c ≤9% (n = 13)	P 值 P value
平均年龄(岁) Age	52.33(30 ~ 74)	50.00(30 ~ 72)	0.548
性别(男/女) n(%) Gender(Male/Female)	11(73)/4(27)	9(69)/4(31)	0.814
血糖水平 (mmol/L) Blood glucose	18.88(16.90 ~ 22.6) *	17.22(16.30 ~ 18.00)	0.001
血钠水平(mmol/L) Blood sodium	142.2(135 ~ 148)	144.3(140 – 149.3)	0.213
血浆渗透压水平(mmol/L) Serum osmotic pressure	300.02(283.6 ~ 308.22)	295.97(280.0 ~ 308.22)	0.231
糖化血红蛋白(%) Glycosylated hemoglobin	10.93(9.1 ~ 13.3)	6.72(6.3 ~ 7.5) *	<0.001
全面性发作 Generalized seizure	7(7/15, 46.7%) *	1(1/13, 7.7%)	0.025
简单部分性发作 Simple partial seizure	4(4/15, 26.7%)	4(8/13, 61.5%)	0.068
复杂部分性发作 Complex partial seizure	4(4/15, 26.7%)	4(4/13, 30.8%)	0.814

13 例(13/28, 46.4%)脑 MRI 表现为脑萎缩、腔隙性梗死灶, 6 例(6/28, 21.4%)EEG 异常(4 例有癫痫波)。血浆糖、钙离子、钠离子、氯离子、钾离子、渗透压均在正常范围内。血图、血尿素氮、血肌酐、ALT、AST、甲状腺激素、肿瘤标志物、ECG 均无明显异常。

典型病例: 女 70 岁。因“发作性呼之不应 4 d, 再发伴四肢抽搐半天”入院。4 d 前无明显诱因出现发作性头部右偏, 呼之不应, 持续时间约几秒钟后恢复如常, 未予重视, 否认四肢抽搐、大小便失禁、口吐白沫、跌倒, 事后可回忆发病过程。约 14 h 前家属再次发现头部右偏, 双眼右翻, 呼之不应, 持续时间约 2 min, 且频繁发作, 缓解后回家途中走错楼层。随后反复发作, 且出现四肢抽搐, 仍呼之不应, 伴有口吐白沫, 否认舌咬伤、大小便失禁及跌倒。既往 DM 6 年余, 口服格列齐特降糖, 最近 3 个月, 血糖控制欠佳, 检测指血糖, 最近 45 d 余, 1 d 内 2 次以上 >19 mmol/L。否认卒中史和高血压病史。内科查体无特殊, 神经系统查体无异常。入院后随机血糖 16.0 mmol/L, 空腹血糖 10.13 mmol/L, 空腹胰岛素 15.26 mmol/L, 尿酮阴性。HbA1c 7.4%, 血钠离子、血浆渗透压水平正常, 血图、肝功、甲功、肾功及电解质未见明显异常; 乙肝、丙肝、艾滋梅毒均阴性。腹部彩色超声检查正常。头部 CT 正常; 脑 MRI + DWI 示双侧半球散在缺血灶, DWI 未受限。EEG: 轻度异常。入院后给予静脉补液、短效胰岛素降糖联合丙戊酸钠抗癫痫治疗未再发作。

2.2　酮症酸中毒及高血糖高渗状态相关癫痫发作

DKA 及 HHS 相关癫痫发作共 7 例, 平均年龄 45.7 岁; 男 6 例, 女 1 例。本组患者平均血糖为 27.63 mmol/L; GTCS 2 例(2/7, 28.6%), SE 2 例(2/7, 28.6%), 局部性运动发作 2 例(2/7, 28.6%), Jackson 发作 1 例(1/7, 14.2%)。血图、血尿素氮、血肌酐、ALT、AST、钙离子、钠离子、氯离子、钾离子、甲状腺激素、肿瘤标志物及 ECG 均无明显异常。1 例(1/7, 14.2%)EEG 异常(无癫痫波), 3 例(3/7, 42.9%)脑 MRI 异常(散在缺血灶)。

2.3　糖尿病低血糖症相关癫痫发作

低血糖症相关癫痫发作共 9 例, 平均发病年龄 45.3 岁; 男 7 例, 女 2 例。本组患者平均血糖为 2.91 mmol/L; GTCS 5 例(5/9, 55.6%), 复杂部分发作 3 例(3/9, 33.3%), 全身强直发作 1 例(1/9, 11.1%)。血图、血尿素氮、血肌酐、ALT、AST、钙离子、钠离子、氯离子、钾离子、甲状腺激素、肿瘤标志物及 ECG 均无明显异常。2(2/9, 22.2%)例 EEG 异常(无癫痫波), 4 例(4/9, 44.4%) 脑 MRI 异常(散在缺血灶)。

2.4　高血糖、低血糖、酮症酸中毒/高血糖高渗状态对照

除了血糖、HbAc1 以外, 年龄、性别, 血钠离子、渗透压水平及 EEG、脑 MRI 异常均无统计学差异, 全面性发作亦无差异。

3　讨论

1965 年 NKH 引起癫痫发作首次报道, 认为 NKH 可引起局灶性癫痫发作, 并且强调了局灶性癫痫发作可能是 DM 的症状之一。癫痫发作是 DM

重要的神经系统并发症之一，各年龄段均可发病，好发于中老年人，然而 DM 相关癫痫发作有其自身临床特点。

我们收集的病例在 DH 相关癫痫发作有以下临床特点：① 常见于中年人，平均年龄为 51.3 岁，且各年龄段均可发病；② 部分性发作是最常见的类型，其中简单部分性发作较多；③ 发作时血浆葡萄糖水平高，平均 18.54 mmol/L，但是个体出现癫痫发作时血糖水平不一致；④ 患者 EEG 见局灶性癫痫波，脑 MRI 无对应局灶病变；⑤ 降糖选用短效胰岛素静脉注射，部分患者需要加用 AEDs。在 AEDs 选用上，卡马西平、丙戊酸钠可选用；因苯妥英钠使血糖升高，地西泮、苯巴比妥可加重意识障碍，不建议使用。

HbA1c > 9% 时，我们认为长期血糖控制极差[7]，且容易出现 DM 相关并发症。因此，HbA1c >9% 作为血糖控制欠佳的指标。HbA1c 是测定慢性高血糖症的金标准，HbA1c 水平增高提示血糖控制欠佳周期较长（ >1 个月）。癫痫发作与长期高血糖相关，特别是与长期高血糖管控欠佳相关。本研究发现 HbA1c（长期的血糖管控不佳）是 DH 患者癫痫发作的重要危险因素，而且与癫痫发作严重性直接相关。因此对于 DM 相关癫痫的患者，长期血糖管理尤其重要。

DKA 或 HHS 相关癫痫发作临床类型较常见为 GTCS、SE、局部性运动发作，另外也可出现 Jackson 发作，以上发作类型均有文献报道，随着血糖降至或接近正常水平未发作，未加用 AEDs[8]。

DM 低血糖症患者临床类型最常见为全面性发作，本组纳入的 DM 低血糖症相关癫痫发作的患者，因病例数少产生偏倚，与既往研究不一致[9]，另外也有 SE 及复杂部分发作；低血糖性癫痫发作随着血糖水平的升至 4.0 mmol/L 以上，癫痫发作也会停止，往往不需要加用 AEDs。

DM 相关癫痫发作的机制至今未阐明，通过查阅文献及结合本组患者临床资料，DM 的各种代谢问题（即低血糖、高血糖、酮症、高渗状态）及自身抗体是疾病进展的重要因素[9]：① 高血糖致血-脑脊液屏障渗透性增高引起血-脑脊液屏障渗漏，可发生在癫痫起病及慢性期的癫痫进展中，表明血-脑脊液屏障破坏与 NKH 相关癫痫发作相关[10]；② 低血糖通过神经递质影响三羧酸循环，损失高能基质，可能导致神经递质失衡，兴奋性氨基酸大量释放导致兴奋性毒性[11]；③ 细胞内酸中毒提升 γ 氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）水平通过增加谷氨酸脱羧酶（Glutamic acid decarboxylase，GAD）的活性，从而导致相应的癫痫发作阈值增高[12]；④ GAD 是合成抑制性神经递质 GABA 的限速酶，最初在僵人综合症患者血清和脑脊液中被发现，常常与其他自身免疫性疾病（主要与 1 型 DM）关系密切[13]。抗谷氨酸脱羧酶抗体（Anti-glutamic acid decarboxylase antibodies，AGAD-Ab）是 DM 的重要标志物，与颞叶癫痫和难治性癫痫有重要关联。胰岛 β 细胞和分泌 GABA 的神经元均可以产生 AGAD-Ab，这为 DM 和癫痫的关联奠定了细胞学基础。AGAD-Ab 抑制 GAD 的活动，会引起免疫介导的 GABA 能障碍；AGAD-Ab 通过与热休克蛋白 70 发生相互作用以及其他的方式等引起运动皮层 GABA 水平下降，使兴奋性与抑制性神经递质失衡，引起神经元异常放电导致癫痫发作[14]。

DM 相关癫痫发作包括 DH、低血糖及 DKA 或者 HHS 状态相关癫痫发作，在任何年龄阶段均可发病，主要见于中老年人。DH 患者癫痫发作最常见为部分性运动发作，而低血糖、DKA 最常见者为全面性发作。HbA1C 水平升高是 DH 症相关癫痫发作的危险因素，而且与全面性发作有直接关联。因此可以认为长期的血糖（ >1 个月）控制不佳是 DH 患者癫痫发作的重要危险因素。

本研究纳入病例数少，且为单中心医疗机构收集病例，尚不能完全表现出总体特征。关于癫痫发作严重性方面的研究，三组之间无差异；本研究只观察到全面性发作（HHS 及低血糖相关癫痫发作观察到癫痫持续），没有观察到 SE；另外，也未涉及癫痫复发方面的研究，有待进一步研究。

参考文献

1 Tiamkao S, Pratipanawatr T, Tiamkao S, *et al.* Seizures in nonketotic hyperglycaemia. Seizure, 2003, 12(6): 409-410.

2 Cochin JP, Hannequin D, Delangre T, *et al.* Continuous partial epilepsy disclosing diabetes mellitus. Rev Neurol (Paris), 1994, 150(3): 239-241.

3 Harden CL, Engelgau mm, Vinicor F, *et al.* Hyperglycemia presenting with occipital seizures. Epilepsia, 1991, 32(2): 215-220.

4 Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia, 2001, 42(6): 796-803.

5 Commission on the Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. Epilepsia, 1981, 22(4): 489-501.

6 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 2006, 29(1): S43-48.

7 Saaddine JB, Cadwell B, Gregg EW, *et al*. Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002. Ann Intern Med, 2006, 144(7): 465-474.

8 孔静波, 潘守政. 低血糖致痫性发作 38 例临床分析. 临床内科杂志, 2003, 20(12): 657-658.

9 Marcovecchio ML, Petrosino MI, Chiarelli F. Diabetes and epilepsy in children and adolescents. Curr Diab Rep, 2015, 15(4): 21.

10 Kim DW, Moon Y, Gee Noh H, *et al*. Blood-brain barrier disruption is involved in seizure and hemianopsia in nonketotic hyperglycemia. Neurologist, 2011, 17(3): 164-166.

11 Mc Call AL. Cerebral glucose metabolism in diabetes mellitus. Eur J Pharmacol, 2004, 490(1-3): 147-158.

12 Cokar O, Aydin B, Ozer F. Non-ketotic hyperglycaemia presenting as epilepsia partialis continua. Seizure, 2004, 13(4): 264-269.

13 Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, *et al*. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. Nature, 1990, 347(6289): 151-156.

14 Verrotti A, Scaparrotta A, Olivieri C, *et al*. Seizures and type 1 diabetes mellitus: current state of knowledge. Eur J Endocrinol, 2012, 167(6): 749-758.

· 论著 ·

左乙拉西坦所致轻度皮疹与 *HLA* 等位基因相关性研究

王韦，胡发云，任洁钏，周东

四川大学华西医院 神经内科（成都 610041）

【摘要】 **目的** 多种抗癫痫药物（AEDs）所致皮肤不良反应（cutaneous adverse drug reactions，cADRs）发现与 *HLA* 等位基因密切相关。但研究主要集中在对传统 AEDs 的研究上，而对新型 AEDs，特别是对于左乙拉西坦（Levetiracetam，LEV）所致 cADRs 与 *HLA* 等位基因相关性的研究较少。因此，研究探索 LEV 所致 cADRs 的临床特点，以及其与 *HLA* 等位基因之间可能的相关性。**方法** 纳入 2011 年 9 月 – 2014 年 12 月期间于四川大学华西医院门诊及住院部连续登记的 LEV 所致 cADRs 患者共 9 例，详细收集患者的流行病学信息及临床资料。同时，按 1∶4的比例收集服用 LEV 未出现过敏反应的患者组成对照组。每例受试者均进行 *HLA* – *A*，– *B* 和 – *DRB*1 位点的高分辨率分析，并对每种基因在病例组和对照组中的携带率进行比较。**结果** 9 例服用 LEV 出现 cADRs 的患者组成病例组，36 例耐受 LEV 的患者组成对照组。全部 LEV 所致的 cADRs 均为轻度皮疹，且出现在用药的 30 d 内。从使用 LEV 到出现皮疹的平均天数为（15.67 ± 5.41 ）d（范围：6 ~ 27 d）。病例组中，有 2 例患者（2/9，22.2%）携带 *HLA* – *DRB*1 ∗ 04∶05 等位基因，对照组中没有患者携带该基因，*HLA* – *DRB*1 ∗ 04∶05 等位基因的携带率在病例组和对照组的差异有统计学意义［$P = 0.036$，$OR = 13.875$，95% *CI*（1.273，151.230）］。**结论** 虽然 LEV 是较为安全、cADRs 发生频率较低的 AEDs，但使用 LEV 治疗癫痫时仍应密切监测 cADRs 的发生，特别是在起始用药的 4 周内。研究提示 *HLA* – *DRB*1 ∗ 04∶05 等位基因可能是 LEV 所致 cADRs 的危险因素之一。由于研究样本量较小，仍需大样本研究进一步证实。

【关键词】 癫痫； 左乙拉西坦； 皮肤不良反应； 皮疹； *HLA* – *DRB*1 ∗ 04∶05 等位基因

The association between levetiracetam – induced maculopapular exanthema and *HLA* alleles in patients with epilepsy

WANG Wei, HU Fayun, REN Jiechuan, ZHOU Dong

Department of Neurology, West China school of Medicine/West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: ZHOU Dong, E – mail: zhoudong66@ yahoo. de

【**Abstract**】 **Objective** It has been reported that many different kinds of antiepileptic drugs (AEDs) induced cutaneous adverse drug reactions (cADRs) are associated with human leukocyte antigen (*HLA*) genes. However, previous studies mainly focused on the traditional AEDs. There are very few research focused on the new AEDs, especially levetiracetam (LEV). This study aimed to evaluate the clinical characteristics of LEV – induced cADRs and to explore its possible genetic association with the *HLA* alleles. **Methods** Nine cases with LEV – induced cADRsfrom September 2011 to December 2014 were recruited. Demographic and clinical information of these cases was summarized. Additionally, cases were matched with LEV – tolerant controls (1∶4). High – resolution *HLA* – *A*, – *B*, – *DRB*1 genotyping were performed for each subject. The allele frequencies between the cases and controls were compared. **Results** Nine cases with LEV – induced cADRs formed the LEV – cADRs group. And 36 epilepsy patients who had

DOI: 10.7507/2096-0247.20170017

基金项目：国家自然科学基金（810420108014，81371529，81301206）

通讯作者：周东，E – mail：zhoudong66@ yahoo. de

received or have been receiving LEV treatment for at least 3 months without any adverse drug reactions formed the LEV – tolerant controls group. All LEV – induced cADRs were mild skin rashes whichoccurred within 30 days of LEV exposure. The mean latency from LEV exposure to skin rash was (15.67 ± 5.41) days (ranging 6 ~ 27). Two patients in the LEV – cADRs group carried the *HLA – DRB*1 * 0405 allele, while none subjects in the control group carried this allele. The carrier rate of *HLA – DRB*1 * 0405 allele between the LEV – cADRs group and control group was statistical significant [$P = 0.036$, $OR = 13.875$, 95% CI(1.273, 151.230)]. **Conclusions** Safety monitoring was necessary within four weeks after the initiation of LEV treatment, although it has been regarded as a safe AED. Our study suggested that*HLA – DRB*1 * 0405 allele may be a risk factor for LEV – induced cADRs. However, the Further studies with large samples are needed to clarify this hypothesis and the genetic and immunological mechanisms of LEV – induced cADRs should also be further explored in the future.

【Keywords】 Epilepsy; Levetiracetam; Cutaneous adverse drug reactions; Rash; *HLA – DRB*1 * 04:05 allele

传统抗癫痫药物(AEDs),如卡马西平(Carbamazepine, CBZ)、拉莫三嗪(Lamotrigine, LTG)、苯妥英钠(Phenytoin, PHT)和苯巴比妥(Phenobarbital, PB),在临床上使用时间久,有着较为相似化学结构。而以左乙拉西坦(Levetiracetam, LEV)为代表的AEDs通常被认为是新型AEDs。LEV在1999年被美国食品及药物管理局(FDA)批准上市,之后被证明对癫痫部分发作和全面发作均有控制效果,可以用于癫痫的添加治疗或单药治疗[1,2]。不同于其他的AEDs,LEV有着独特的化学结构、显著的抗癫痫机制和较少的副作用,因此有着越来越广泛的应用。皮肤不良反应(cutaneous adverse drug reactions, cADRs)是一个大多数AEDs显著的副作用,但在服用LEV的患者中较为少见,很多医生认为LEV是较为"安全"的药物,仅有个别LEV所致cADRs的个案报道。因此,LEV – cADRs的临床特点以及发病的遗传机制并不甚清楚。

最近大量的研究提示人类白细胞抗原(Human leukocyte antigen, *HLA*)等位基因可能与AEDs所致cADRs密切相关。例如,*HLA – B* * 15:02等位被证实是中国汉族人群中CBZ所致严重cADRs,Stevens – Johnson综合征(Stevens – Johnson syndrome, SJS)和中毒性表皮坏死松解(Toxic epidermal necrolysis, TEN)的遗传学标志[3],*HLA – A* * 31:01被证实与欧洲人群CBZ所致的高敏反应综合征(Hypersensitivity syndrome, HSS)相关[4]。同时,*HLA*等位基因与AEDs的相关性不仅与药物的种类相关,还与不同的人种相关。由于先前的研究缺乏对新型AEDs(LEV)研究,我们现总结中国汉族人群LEV所致cADRs的临床表现,并对其与*HLA*等位基因的相关性进行探索。

1　资料与方法

1.1　研究对象

研究纳入2011年9月 – 2014年12月期间于四川大学华西医院门诊及住院部连续登记的LEV所致cADRs患者共9例,其中8例为门诊纳入,1例为住院病房纳入。

纳入标准如下:① 有明确服用LEV的病史;② 服用LEV 8周内出现皮肤过敏症状;③ 根据患者既往药物过敏史、cADRs的临床特点、服药LEV与cADRs的时空关系,考虑LEV是引起cADRs的责任药物;④ 由皮肤科副教授以上专家确诊为药物过敏,并确认该cADRs由LEV引起。轻度皮疹(Maculopapular exanthema, MPE)定义为服用LEV后8周内出现皮肤瘙痒及皮肤斑丘疹,同时在停用可疑药物后1 ~ 2周内自发缓解[5]。

排除标准:① 同时服用其他AEDs,无法判断哪种药物引起皮肤不良反应;② 同时服用其他可能诱发过敏的药物或食物,如抗生素、别嘌呤醇;③ 服用LEV 8周以上出现cADRs。

1.2　对照组

本研究按照1:4的比例纳入36例服用LEV治疗3个月以上未出现过敏的患者作为耐受对照组,对照组在年龄、性别、民族和用药剂量上与病例组相匹配,差异无统计学意义。

1.3　研究方法

本研究获得四川大学华西医院伦理委员会的审批,所有受试者均签署知情同意书。我们对所有入组患者均进行了详细的临床资料收集,包括:姓名、性别、年龄、癫痫的起病年龄、起病情况、癫痫发作类型、药物的剂量及疗程、疗效,个人史、家族史、既往史、过敏史,皮肤不良反应出现的时间、临床表

现、进展、部位、转归，全面的体格检查及实验室检查[血常规、肝功、肾功、凝血、血脂、血糖、电解质、血沉、血药浓度、心电图(ECG)、脑电图(EEG)、头部磁共振(MRI)、断层扫描(CT)、腹部彩超、胸部CT等]。根据是否出现MPE，将受试者纳入病例组和药物耐受组，对两组患者的 *HLA* 等位基因携带情况进行比较。

对所有受试者抽取5 mL外周血样本，EDTA抗凝，－40℃储存。所有标本采用测序分型(Sequencing－based typing，SBT)的方法进行 *HLA－A*、*HLA－B* 和 *HLA－DRB*1 基因高分辨分型。对病例组、耐受组所有等位基因的携带率进行比较。

1.4 统计学方法

统计学分析使用软件 SPSS 18.0 (SPSS，Chicago，IL，USA)。等位基因携带率在病例组与药物耐受组之间的比较采用 Fisher 确切检验计算 *P* 值，同时计算比值比(*OR*)和95% 置信区间(*CI*)。采用 Bonferroni 校正进行多重比较。当四格表中有一个格子数值出现0时，*OR* 值的计算采用 Haldane 校正，即所有格子均加0.5用以校正出现0的情况[6]。*P* 值 <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现

9例服用 LEV 出现 cADRs 的癫痫患者和36例耐受 LEV 的癫痫患者纳入本研究。所有患者均为汉族人群。其中4例患者是 LEV 单药治疗，其他患者均为联合用药。病例组9例患者的流行病学及临床特点见表1。病例组患者平均年龄(25.78 ± 20.85)岁(范围：6～64岁)，6例为男性患者，3例为女性患者；病例组9例患者 cADRs 均被确诊为 MPE；常规实验室检查及体温均正常，没有患者出现严重的皮肤不良反应，如 SJS 和 TEN。病例组患者从服用 LEV 到出现 cADRs 的时间均在服药4周之内，从服用 LEV 到出现 MPE 的平均时间为(15.67 ± 5.41)d(范围：6～27d)；出现 cADRs 时 LEV 的平均用药剂量为(805.5 ± 216.1) mg/d(范围：500～1 000 mg/d)。所有患者皮疹均在停用 LEV 后1周内自发缓解。

表1 病例组患者流行病学及临床特点

Table 1 Epidemiological and clinical characteristics of experimental group

编号 NO.	性别 Gender	年龄/岁 Age/Year	民族 Nationality	癫痫病程 Seizure course	MRI	EEG	皮疹出现时的 AEDs 用药 AEDs therapy	可疑药物 Suspicious drug	LEV 的剂量(mg/d) LEV dosege	用药到出现皮疹的时间/d Periods between drug administration to rash appeared	皮疹的类型 Rash type	皮疹的临床转归 Clinical outcome
1	女 Female	8	汉 Han	30d	正常 Normal	正常 Normal	LEV	LEV	500	11	MPE	恢复 Recover
2	男 Male	31	汉 Han	2y	正常 Normal	异常 Abnormal	CBZ + LEV	LEV	1 000	15	MPE	恢复 Recover
3	女 Female	9	汉 Han	3y	异常 Abnormal	异常 Abnormal	LTG + LEV	LEV	500	8	MPE	恢复 Recover
4	男 Male	6	汉 Han	10m	正常 Normal	正常 Normal	LEV	LEV	1 000	27	MPE	恢复 Recover
5	男 Male	51	汉 Han	1.5y	正常 Normal	正常 Normal	CBZ + LEV	LEV	750	23	MPE	恢复 Recover
6	男 Male	15	汉 Han	3m	正常 Normal	正常 Normal	LEV	LEV	1 000	19	MPE	恢复 Recover
7	男 Male	35	汉 Han	7m	正常 Normal	正常 Normal	VPA + LEV	LEV	1 000	14	MPE	恢复 Recover
8	男 Male	64	汉 Han	13d	异常 Abnormal	异常 Abnormal	LEV	LEV	1000	6	MPE	恢复 Recover
9	女 Female	13	汉 Han	15m	正常 Normal	正常 Normal	LEV	LEV	1 000	18	MPE	恢复 Recover

2.2 *HLA* 等位基因

所有受试者均成功进行了高分辨率 *HLA* 基因分型。病例组患者的 *HLA* 基因分型结果见表 2。

表 2　病例组患者 *HLA* 基因检测

Table 2　*HLA* gene test results of experimental group

编号 NO.	*HLA* – *A*	*HLA* – *B*	*HLA* – *DRB*1
1	11：01/24：02	40：01/40：01	04：05/14：54
2	02：01/11：01	13：01/40：01	09：01/12：02
3	02：07/11：01	15：12/46：01	09：01/15：02
4	02：01/24：02	07：02/40：01	04：05/15：01
5	11：01/24：02	13：01/35：03	13：01/15：01
6	11：01/11：02	13：01/40：01	09：01/16：02
7	01：01/74：02	37：01/51：01	11：01/14：04
8	02：01/11：01	39：01/55：01	11：01/13：01
9	02：07/11：01	13：01/48：01	14：05/16：02

病例组和对照组患者每种基因携带率的比较见表 3。病例组中有 2 例(2/9)携带 *HLA* – *DRB*1 * 04：05 等位基因，对照组中无患者携带该基因，*HLA* – *DRB*1 * 04：05 等位基因的携带率在病例组和对照组有统计学差异[$P = 0.036$, $OR = 13.875$, 95% *CI*(1.273, 151.230)]。其余等位基因的携带率，如 *A* * 11：01、*A* * 24：02、*A* * 02：01、*A* * 30：01、*A* * 02：03、*B* * 40：01、*B* * 13：01、*B* * 58：01、*B* * 46：01、*B* * 15：01、*B* * 13：02、*DRB*1 * 04：05、*DRB*1 * 09：01、*DRB*1 * 03：01、*DRB*1 * 08：03、*DRB*1 * 15：01、*DRB*1 * 07：01、*DRB*1 * 16：02，在病例组和对照组中均无统计学差异。

3　讨论

不同于传统 AEDs，LEV 被认为是新型 AEDs，有着独特的抗癫痫机制[7]。LEV 的结构类似于常见的益智药吡拉西坦，而与其他常见的 AEDs 不尽相同。其特点是较少的药物相互作用以及良好的耐受性和安全性[8, 9]。有报道 LEV 的不良反应包括嗜睡、头痛、乏力、头昏、精神行为异常、cADRs、咽炎、感染、腹痛、胃部不适以及失眠等[10]。近年来，LEV 所致 cADRs 逐渐受到大家的关注。据估计，LEV 在儿童和成人中所致皮疹的发病率约 0.6%[11]。然而，一项纳入 3 793 例中国癫痫患者的研究提示，LEV 所致皮疹的发病率可能高达 1.65%[12]。这也提示 LEV 所致 cADRs 的发病机制可能具有种族特异性。因此，在使用 LEV 治疗癫痫的过程中仍应谨慎，注意其不良反应的出现，特别是在中国汉族人群中。

LEV 所致的 cADRs 可以表现为轻度的 MPE，HSS，以及严重的具有致死性的 SJS/TEN[13-15]。美国 FDA 在 2011 年 1 月就发布警告，认为应密切观察 LEV 出现严重的皮肤不良反应的风险，包括 SJS

表 3　病例组和对照组患者每种基因携带率比较

Table　Comparison of carrying rate of each gene between experimental group and control group

HLA 等位基因 *HLA* alleles	病例组携带该基因人数 ($n=9$) Experimental group	对照组携带该基因人数 ($n=36$) Control group	*P* 值 *P* value	*OR*	95% *CI*
A * 11：01	7	15	0.071	4.900	0.890, 26.969
A * 24：02	3	9	0.682	1.500	0.310, 7.267
A * 02：01	3	7	0.393	2.071	0.413, 10.395
A * 30：01	0	5	0.566	0.533	0.057, 4.974
A * 02：03	0	5	0.566	0.533	0.057, 4.974
B * 40：01	4	9	0.411	2.400	0.527, 10.928
B * 13：01	4	5	0.063	4.960	0.983, 25.036
B * 58：01	0	4	0.569	0.660	0.069, 6.329
B * 46：01	1	13	0.236	0.221	0.025, 1.971
B * 15：01	0	5	0.566	0.533	0.057, 4.974
B * 13：02	0	5	0.566	0.533	0.057, 4.974
*DRB*1 * 04：05	2	0	0.036	13.875	1.273,151.230
*DRB*1 * 09：01	3	8	0.666	1.750	0.356, 8.609
*DRB*1 * 03：01	0	4	0.569	0.660	0.069, 6.329
*DRB*1 * 08：03	0	5	0.566	0.533	0.057, 4.974
*DRB*1 * 15：01	2	9	1.000	0.857	0.150, 4.899
*DRB*1 * 07：01	0	9	0.169	0.280	0.032, 2.474
*DRB*1 * 16：02	2	2	0.173	4.857	0.582, 40.550

和 TEN[16]。在 2012 年，Zou 等[17]首次报道了一名中国汉族的癫痫患者出现 LEV 所致 SJS 的病例。随后，Duong 等[18]运用特异性的表皮坏死松解药物因果关系算法（Algorithm of drug causality for epidermal necrolysis，ALDEN）证实了 2 例 LEV 所致 TEN 病例。然而在本研究中，并未发现 LEV 所致严重皮肤不良反应的病例，分析可能原因是我们及时发现不良反应并立即停用了可疑致敏药物。本组患者的皮疹均在服用 LEV 4 周内出现，通常情况下，皮疹会在停用 LEV 后 1 周内自发消退。因此我们推测，早期的识别并及时终止可疑药物是防止 cADRs 进展到严重 cADRs 的关键。

本研究对 LEV 所致 cADRs 和 *HLA* 等位基因之间的相关性进行了探索，提示 *HLA－DRB*1＊04：05 等位基因在病例组中的携带率显著高于对照组。*HLA－DRB*1＊04：05 等位基因属于组织相容性复合体（Major histocompatibility complex，MHC）Ⅱ类基因。虽然此种发现其机制仍然不甚清楚，但研究结果仍提示 *HLA* 等位基因与 LEV 所致 cADRs 之间可能存在相关性。今后仍需更多的研究来探索 *HLA－DRB*1＊04：05 等位基因可能的临床预测作用，以及其与 LEV 所致 cADRs 的潜在遗传相关性和免疫致病机制。

本研究主要的局限性是样本量较小，虽然这是目前最大样本的 LEV 所致 cADRs 与 *HLA* 等位基因之间相关性的遗传学研究。由于 LEV 所致 cADRs 的发病率非常低，单中心大样本的研究也非常困难。值得注意的是，我们研究结果的统计学差异并不是足够强，结果也可能具有偶然性。由于样本量较小，本研究可能遗漏了其他可能的致病基因或者具有“保护”作用的基因。另外，本研究仅对 *HLA* 等位基因的携带率与 LEV 所致 cADRs 之间的相关性进行了探索，反而对于 *HLA* 等位基因的功能并没有进行深入研究。因此，该研究结果还需大样本、多中心研究进一步证实，同时，也需要对可疑的 *HLA* 等位基因的功能进行更加深入的研究。

综上，相比较其他 AEDs，LEV 是较为安全的药物。虽然 LEV 所致 cADRs 的发病率低，LEV 所致严重 cADRs 的非常罕见，临床上仍应警惕 LEV 出现过敏的风险。临床和遗传学的特点可以为 LEV 的安全使用提供重要的证据和提示。本研究探索性的研究了 LEV 所致 cADRs 与 *HLA* 等位基因之间的相关性，提示 *HLA－DRB*1＊04：05 等位基因可能是 LEV 所致 cADRs 的危险因素。

参考文献

1 Berkovic SF，Knowlton RC，Leroy RF，*et al*. Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo－controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. Neurology，2007，69(8)：1751－1760.

2 French JA，Pedley TA. Clinical practice. Initial management of epilepsy. N Engl JMed，2008，359(7)：166－176.

3 Chung WH，Hung SI，Hong HS，*et al*. Medical genetics：a marker for Stevens－Johnson syndrome. Nature，2004，428(11)：486.

4 McCormack M，Alfirevic A，Bourgeois S，*et al*. *HLA*－A＊3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. N Engl J Med，2001，364(1)：1134－1143.

5 Roujeau JC，Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med，1994，331(5)：1272－1285.

6 Haldane JB. The estimation and significance of the logarithm of a ratio of frequencies. Ann Hum Genet，1956，20(6)：309－311.

7 Hovinga CA. Levetiracetam：a novel antiepileptic drug. Pharmacotherapy，2001，21(10)：1375－1388.

8 Lo BW，Kyu HH，Jichici D，*et al*. Meta-analysis of randomized trials on first line and adjunctive levetiracetam. Can J NeurolSci，2001，38(4)：475－486.

9 Lyseng-Williamson KA. Levetiracetam：a review of its use in epilepsy. Drugs，2011，71(4)：489－514.

10 Mbizvo GK，Dixon P，Hutton JL，*et al*. The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy：a more detailed look. Int J Neurol Sci，2014，124(5)：627－634.

11 Arif H，Buchsbaum R，Weintraub D，*et al*. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. Neurology，2007，68(8)：1701－1709.

12 Wang XQ，Lang SY，ShiXB，*et al*. Antiepileptic drug－induced skinreactions：a retrospective study and analysis in 3793 Chinese patients with epilepsy. Clin Neurol Neurosurg，2012，114(7)：862－865.

13 Gómez－Zorrilla S，FerrazAV，Pedrós C，*et al*. Levetiracetam-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. Ann Pharmacother，2012，46(5)：e20.

14 Hall DJ，Fromm JS. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome in a patient taking phenytoin and levetiracetam：a case report. J Med Case Rep，2013，7(2)：2.

15 Eleni K. Dress syndrome induced by levetiracetam. J Eur Acad Dermatol Venereol，2015，29(4)：377－378.

16 US Food and Drug Administration. Potential signals of serious risks/new safety information identified by the Adverse Event Reporting System（AERS）between July－September2010. http：//www. fda. gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm237585. htm. 2012，Accessed April 17.

17 ZouLP，Ding CH，Song ZJ，*et al*. Stevens-Johnson syndrome induced by levetiracetam. Seizure，2012，21(7)：823－825.

18 Duong TA，Haddad C，Valeyrie－Allanore L，*et al*. Levetiracetam：a possible new inducer of toxic epidermal necrolysis and Stevens－Johnson syndrome in 2 cases. Dermatol，2013，149(7)：113－115.

J Epilepsy, March 2017, Vol. 3, No. 2

· 综述 ·

泛素蛋白酶体系统在癫痫机制的研究

刘梦佳[1], 邹丽萍[1,2]

1. 解放军总医院 儿童医学中心(北京, 100853)
2. 北京脑重大疾病研究院 癫痫研究所(北京, 100069)

【摘要】 癫痫作为一种常见的儿童神经系统疾病对患者及其家庭造成了沉重的负担, 目前精准、个体化的治疗还有相当的困难。泛素蛋白酶体系统的异常在癫痫的发病中具有一定的作用, 对它们之间关系的总结有利于更准确的诊断和治疗。现从以下几个方面进行综述: ① 泛素蛋白酶体系统在伴有癫痫的特殊综合征中的作用;② 基于动物实验的泛素蛋白酶体系统与癫痫相关性的研究。文章展示了临床以及基础研究中泛素蛋白酶体系统和癫痫之间的关联性。在临床表现上, 泛素蛋白酶体系统的异常可以造成各种伴有癫痫的综合征, 或作为癫痫发生的生物标记物;在发病机制上, 其异常可以通过促进神经元的兴奋性或者凋亡进程造成癫痫的发生。表明泛素蛋白连接酶体系统异常是癫痫发生的原因之一。

【关键词】 癫痫; 泛素蛋白酶体系统; 精准医疗; Lafora 病

癫痫是一种十分常见的慢性神经系统疾病, 对患者和其家庭都造成了沉重的影响。目前全世界有大约 5 000 万的癫痫患者, 并且这个发病率在发展中国家还要高于发达国家。虽然目前已经研制出了 20 多种抗癫痫药物(AEDs), 但是对于临床医生而言, 想要针对性的、个体化的用药还是非常具有挑战性。癫痫的发生中既有遗传因素的作用, 也有环境因素的作用。如果不能弄清楚癫痫发生的具体原因, 就不能找到有效的治疗手段。对于单基因遗传变异导致的癫痫, 如果发现了致病的突变基因, 就可以为将来找到有效的、针对性的治疗手段提供一个比较明确的方向[1]。

结构错误的蛋白是很多神经退行性疾病发生的原因, 比如多聚谷氨酰胺疾病和帕金森病等[2]。而泛素蛋白酶体系统是细胞内一种重要的不依赖于溶酶体的蛋白降解途径。泛素蛋白酶体系统包括以下几种酶的作用, 泛素激活酶(E1)通过激活泛素将他传递给泛素转移酶(E2), 然后 E2 再将泛素转移给泛素蛋白连接酶(E3)或者直接转移给底物, 而 E3 则负责将泛素转移给特定的底物。最终异常蛋白会被蛋白酶体降解。泛素蛋白酶体系统在很多过程中都发挥重要的作用, 比如细胞周期、信号传导、抗原处理、突触可塑性以及转录等[3]。

当某些病理改变造成泛素蛋白酶体系统功能的改变, 使得蛋白的产生和降解平衡被打破的时候, 就会造成不溶性的或者有毒性的蛋白聚合物的产生[4]。与泛素蛋白酶体系统有关的疾病一般是由于泛素蛋白酶体系统功能的异常或者异常蛋白累积过多造成的。

目前已经有许多研究表明了泛素蛋白酶体系统和癫痫之间是存在相关性的, 对这一联系的充分认识, 可以让临床医生对疾病的诊断、治疗做出更精确的判断。但是目前并没有对相关内容进行总结的文章。本文主要是为了对泛素蛋白酶体系统和癫痫之间的关系进行总结, 希望能够增加临床医生对这一关系的认识和了解, 并进一步促进临床工作的开展。

1 泛素蛋白酶体系统在伴有癫痫的特殊综合征中的作用

1.1 Lafora 进行性肌阵挛癫痫

Lafora 进行性肌阵挛癫痫又称 Lafora 病(Lafora disease, LD), 这是一种常染色体隐性遗传病, 会造成致死性的神经退行性病变, 其主要特点是在体内的多个组织内都会出现多糖沉积物, 也就是 Lafora 小体, 例如脑、肝脏、皮肤等。该小体主要出现在核周体以及树突部位, 这可能和泛素蛋白酶体系统的异常有关[2]。其主要临床表现为进展性的肌阵挛癫痫。这种疾病在青春期早期表现为刺激敏感性的

DOI: 10.7507/2096-0247.20170018

基金项目: 国家自然科学基金(81471329);首都市民健康项目培育(Z141100002114001)

通讯作者: 邹丽萍, E-mail: zouliping21@hotmail.com

癫痫大发作、失神发作、强直阵挛发作以及肌阵挛癫痫，之后又快速进展为严重的肌阵挛癫痫、精神异常、小脑共济失调、痴呆、肌萎缩和呼吸衰竭[5,6]。大多数患者在发病后 10 年内死亡。Laforin 和 Malin 的变异与 LD 发病机制密切相关。Laforin 是由 *EPM2A* 基因编码的磷酸酶，是一种胞质内蛋白，可以和内质网以及核糖体进行联系。Malin 是由 *NHLRC*1 编码的泛素蛋白连接酶，可以和 Laforin 相互作用并对其进行降解。当以上两种基因发生变异的时候，会造成可能是通过以下这些途径致 LD 发生的：① Laforin 的磷酸化作用和 Malin 的泛素化作用可以同时作用在同一种蛋白上，在 Laforin 将该蛋白磷酸化之后，由 Malin 将这个蛋白泛素化降解，当发生变异的时候，就会造成这种蛋白的堆积[7,8]；② Laforin 和 Malin 还可以通过与热休克蛋白（Heat shock protein，HSP）的相互作用调节热休克应激反应，减少结构异常蛋白在体内的堆积[8,9]；热休克应激是细胞在某种刺激的作用下而产生的快速的、帮助细胞应对刺激的反应，这个过程会造成结构异常蛋白质的表达，而同时在这个过程中会产生 HSP，该蛋白对稳定蛋白质的结构具有重要作用[10]，研究表明 Laforin 和 Malin 对于 HSP 发挥作用是必须的[11]；在 LD 患者的脑样本中以及 *Laforin* 基因敲除的小鼠模型中，都出现了内质网应激反应标记物的增加[9]；而 HSP70 的表达增加，可以缓解 *Malin* 变异造成的蛋白复合物堆积造成的毒性[2]。因此，HSP70 也可以成为将来治疗 LD 疾病的一个靶点；③ 除了变异的 *Malin* 会造成泛素蛋白酶体系统的异常外，野生型的 *Malin* 也会有形成聚合物的趋势；最近的研究显示非变异型 *Malin* 也就是野生型的 *Malin*，如果表达过多，也会造成聚合物的形成，这说明 Malin 本身也具有形成错误折叠的蛋白质聚合体的趋势，这种聚集的过程并不是在发挥其泛素蛋白连接酶的作用，Malin 需要和 Laforin 共同协调才能发挥泛素化降解的功能，当 *Malin* 发生变异的时候其形成聚合物的倾向会增强，更易于产生有毒性的蛋白聚合物[12]；④ 热休克蛋白的羧基末端相互作用蛋白（Carboxyl terminus of Hsc70-interacting protein，CHIP）对于 Malin 的表达具有一定的影响，CHIP 作为一种泛素蛋白连接酶同样具有稳定 Malin 的作用，它和 Malin 的相互作用并不是直接的，而是通过 HSP70 发生的，当 CHIP 表达量增加的时候，Malin 的表达量也增加了[12]；⑤ Laforin 和 Malin 形成的复合体可以对 AMP 依赖蛋白激酶（Adenosine 5′-monophosphate-activated protein kinase，AMPK）进行泛素化，但是这种泛素化并不是促进 AMPK 的降解，而是促进了它的稳定性，它们所形成的是 K63 连接的泛素链，并不会导致蛋白质的降解，并且可能就是因为这种泛素化的过程并不导致蛋白质的降解，所以才会造成聚合物的堆积[13]；⑥ Laforin 是一种葡萄糖合成酶激酶 3（GSK3）的磷酸化酶，而 GSK3 是糖原合成的抑制剂。因此 Laforin 可以抑制糖原合成；而 Malin 也可以参与糖原合成，对糖原进行降解[14]，另外还有研究表明 1 型蛋白磷酸酶（Protein phosphatase type 1，PP1）是一种可以调节糖原合成的酶，其可通过对糖原合成过程中多种酶的去磷酸化造成糖原合成的激活，而 Laforin 可以对 PP1 进行磷酸化并促使其进一步被 Malin 泛素化降解，因此当 *Laforin* 或者 *Malin* 出现变异的时候就可以通过这个途径造成体内糖原的堆积，致 LD 的发生[15]；⑦ 在 *Laforin* 或者 *Malin* 基因敲除的小鼠中，会出现自噬功能的异常，进而出现 Lafora 小体，造成 Lafora 型进行性肌阵挛癫痫的发生[16]；⑧ 有研究表明，mRNA 的稳定性在许多疾病中都具有重要的作用，当其发生异常的时候，可能会造成神经退行性疾病；细胞内有一种调节 mRNA 稳定性的细胞结构叫做 P 小体，研究表明，*Malin* 可以通过泛素蛋白酶体系统调节 mRNA 去帽降解酶 1a（Decapping protein 1a，Dcp1a）的降解，当 *Malin* 发生变异的时候可以造成 Dcp1a 表达水平的增加，这可能也是 *Malin* 的变异造成 LD 发生的原因[17]；⑨ 我们已经知道 *Laforin* 和 *Malin* 的变异会造成糖原的堆积，而 mTOR 信号通路可以感受细胞代谢情况的改变，细胞内糖原堆积会造成 mTOR 信号通路的激活，进而造成细胞自噬功能障碍，导致代谢产物的堆积[18]。

1.2 快乐木偶综合症

快乐木偶综合症又称 Angelman 综合征（Angelman syndrome，AS）是一种神经发育异常疾病，一般在生后 1 年内起病，主要表现为严重的发育延迟、胡言乱语、运动失调、脑电图异常以及行为异常，例如容易发笑、拍手等。该病患病与否取决来源于母亲的 *UBE*3*A* 基因是否发生丧失功能的突变。当 *UBE*3*A* 出现变异的时候会造成神经系统兴奋抑制平衡被打破，从而造成神经系统兴奋性的增高[19]。患有 AS 的儿童有 90% 出现了癫痫的表现，一般是在 3 岁以内，其严重程度和发作频率会随着发病年龄的不同而有所不同[20]。*UBE*3*A* 作为一种泛素蛋白连接酶它可以识别特定的底物进行泛素化进而降解。有研究表明，CAMKII、EPHEXIN5、

ARC、GAT1、α 1-NAKA、NAV1.6、ANKYRIN-G 等蛋白的表达水平在模拟 AS 的神经元中发生了变化。这些蛋白可能是 *UBE3A* 的作用底物，但也可能这种变化是 *UBE3A* 间接造成的。*UBE3A* 和 AS 之间关系密切，识别 *UBE3A* 的作用底物对于探索 AS 治疗的研究方向具有重要的作用。

UBE3A 的变异可能是通过以下这些机制造成 AS：① 目前已经确认由 E6AP（也就是 *UBE3A*）泛素化的蛋白包括 p53 和 HHR23A，当泛素化功能出现异常的时候，会出现 p53 的过度堆积，而 p53 过多会造成细胞功能的异常并且最终通过凋亡造成细胞的死亡，进而出现了 AS 的各种症状包括癫痫[21]；② *UBE3A* 敲除后可以造成细胞骨架活性调节蛋白（Activity-regulated cytoskeleton associated protein，Arc）表达的增加，Arc 可以在突触发挥作用，使 AMPA 进入细胞内，因此减少 Arc 的表达量可以增加 AMPA 受体的表达水平，于是增加了神经元的兴奋性，如果增加的是抑制性神经元的兴奋性，就可以降低神经系统的兴奋性进而减少癫痫的发作；但是 Arc 可能不是 *UBE3A* 的底物，它们可能只是共同调节 AMPA 受体的表达水平[22]；③ 在由 *UBE3A* 变异造成的 AS 患者中出现了继发的非进行性持续性肌阵挛性脑病（Myoclonic status in nonprogressive encephalopathy，MSNE）。该病主要表现为早发性、耐药性癫痫，同时伴有暂时性或者复发性的运动、认知和行为异常[23]。

1.3　X 连锁的智力减退

X 连锁的智力减退（X-linked mental retardation，XLMR）是指由于 X 连锁隐性遗传基因缺陷造成的智力减退。该病男性患者多于女性，女性杂合患者较男性患者症状表现轻微。与其他智力减退疾病相比，该病的遗传因素研究较透彻。目前认为有 200 种基因和该病相关，其中已经约有 100 种基因得到了确认。男性患者的智力减退中有 16% 为 XLMR。该病包含许多 X 染色体相关、伴有智力减退的综合征，例如脆性 X 智力减退综合征、MASA 综合征等[24]。

有研究表明泛素蛋白连接酶 CUL4B 在许多代谢过程中都发挥着作用，例如细胞周期、染色质重塑以及神经系统发育等。这个基因中发生的错意突变会造成 XLMR[25]。

1.4　含有神经营养因子包涵体的家族性脑病

含有神经营养因子包涵体的家族性脑病（Familial encephalopathy with neuroserpin inclusion bodies，FENIB）是一种进展性的神经系统疾病，主要表现为智力减退以及癫痫发作。疾病初期，患者表现为注意力不集中，在疾病进展的过程中，逐渐表现出判断能力、理解能力以及记忆能力的减退，最终会失去自理能力并需要他人照料。该病患者中发病年龄以及严重程度各不相同。表现严重的患者，会出现癫痫、突然发生的肌阵挛以及智力减退等，并且可以在青少年时期就发病。而表现较轻的，可以只表现为在四五十岁时发病的智力减退[26]。

神经源性丝氨酸蛋白酶抑制剂（Neuroserpin）对于神经元的发育以及相互之间的联系的形成具有重要作用，这也说明其在学习记忆的过程中具有重要作用。当它发生变异的时候，结构异常的 Neuroserpin 会相互结合形成聚合物，此时其泛素化降解的过程要受到胆固醇合成水平的控制。当胆固醇合成水平增强的时候，会导致变异的 Neuroserpin 在体内堆积，进而造成 FENIB[27]。

1.5　STAMBP 与小头畸形-毛细血管畸形综合征

小头畸形-毛细血管畸形综合征（Microcephaly-capillary malformation，MIC-CAP）主要表现为散在的毛细血管畸形、严重的先天性小头畸形、早发的难治性癫痫、全面发育迟缓、痉挛性四肢瘫痪、远节指骨发育不良以及发育落后。该病患者中癫痫的发作形式多样，可以表现为部分性、复杂部分性、强直以及婴儿痉挛的发作，并且会在 2 年内逐渐稳定。该病主要是由 *STAMBP* 基因变异造成[28]。*STAMBP* 基因可以编码一种去泛素化异肽酶 STAMBP，该蛋白对细胞表面受体的内吞以及分类汇总具有重要的作用。当该基因发生变异的时候，就会造成泛素化的蛋白聚合物增多，进而造成凋亡的增加和 RAS-MAPK 以及 PI3K-AKT-mTOR 信号通路的激活，进而导致 MIC-CAP 的发生[29]。

2　基于动物实验的泛素蛋白酶体系统与癫痫相关性的研究

2.1　泛素蛋白酶体系统与神经元兴奋性

2.1.1　Cul3 与谷氨酸门控离子通道　Cul3 和 Cul1 具有相似的结构和功能，而 Cul1 是 Skp1/Cul1/Fbox（SCF）蛋白复合体的组成成分，这是一种 RING 结构泛素蛋白连接酶[30]。有研究表明，在 *Cul3* 基因敲除的老鼠中发现 GluR6 表达量的增高，这说明 Cul3 具有可以降解海藻氨酸受体的功能。而海藻氨酸受体在突触前后都有所表达，它在癫痫的发生中具有重要的作用。其中 GluR6 作为海藻氨酸受体中的一种亚型，可以通过对钾离子电流的

调控来调节神经元的兴奋性[31]。

Wang 等[32]通过对癫痫患者以及正常人的基因数据库进行生物信息学分析,比较后发现 Cul3 作为一种泛素蛋白连接酶复合体的组成成分,具有相当高的差异性。其他的研究也表明 Cul3 在癫痫患者中具有表达差异,另外泛素蛋白连接酶还可以影响中枢神经系统的突触功能以及海藻氨酸受体的稳定性[33]。以上这些结果都表明,Cul3 可能在癫痫的发生中具有重要的作用。

*Cul*3 的变异可能是通过以下途径造成癫痫的发生的:① 研究表明 Actinifilin 和 Cul3 一起调控 GluR6 的表达,在降低了 Actinifilin 的表达水平之后,Cul3 的表达量虽然会增加,但是会失去活性,进而造成 GluR6 在突触表达量的增加;② Actinifilin-Cul3 可以通过 Shank3 来调节树突的发育以及突触 KAR 的定位[33];Actinifilin 除了上述作用外,还具有调节皮层神经元树突形成的作用[33]。在 Actinifilin 以及 Cul3 表达量降低之后都可以导致 Shank3 表达的增加;而 Shank3 表达的增加,不仅可以增加树突的数量,还可以增加 GluR6 在树突的表达量。

2.1.2 Mind bomb 突变与 GABA 受体 突变会造成泛素蛋白连接酶功能的异常,进而造成 Notch 信号通路功能障碍,而 Notch 信号通路对于生长发育的调控是非常重要的。这个变异会造成神经元数量的增多以及神经元前体细胞的减少。有研究表明在发生 *Mind bomb* 基因变异缺陷的斑马鱼模型中会出现癫痫发作的表现,这可能和 GABA 相关的信号通路异常有关[34]。

2.1.3 NEDD4-2 与钠离子通道 NEDD4-2 作为一种泛素蛋白连接酶它在离子通道以及突触囊泡的循环中具有重要的作用。同时它也和光敏感癫痫的发生有关[35]。在对内侧颞叶癫痫(Mesial temporal lobe epilepsy, MTLE)发病机制的研究中发现,当抑制了泛素蛋白酶体系统的时候,就会造成更早以及更频繁的癫痫发作、更多的神经元死亡以及更加明显的异常苔藓纤维发芽。当泛素化受到抑制的时候,NEDD4-2 的激活程度会增加,并且进一步激活钠离子通道,导致癫痫的发生更加严重[36]。

2.1.4 CRL4A 与钾离子通道 CRL4A 是一种泛素蛋白连接酶,它可以对钙离子通道以及电压门控的钾离子通道进行泛素化并将其定位于内质网。有研究显示,当让小鼠的 *CRL4A* 基因发生变异的时候,就会导致去泛素化的电压门控的钾离子通道从内质网释放到质膜,从而增加离子通道的活性,进而造成这些小鼠对癫痫刺激的易感性增加[37]。

2.2 泛素蛋白酶体系统与神经元凋亡

2.2.1 *CHOP* 与 p53 *CHOP* 是一种转录因子,当存在结构异常蛋白的时候会激活。它可以通过增强促进凋亡的因子,同时降低抑制凋亡的因子导致凋亡的发生。目前认为对 *CHOP* 进行抑制,具有神经保护作用。而 MDM2 就是 *CHOP* 的下游信号分子。MDM2 可以通过调节 p53 的泛素化降解来调节细胞凋亡的过程[38]。在 *CHOP* 敲除的动物中,没有发现诱发癫痫后 MDM2 表达的变化,在诱发强直阵挛发作后,动物模型中检测到 p53 水平的增加,并且在诱发发作后发现神经元细胞死亡数量更多。除此之外,诱发癫痫后其记忆能力比野生型诱发癫痫的小鼠要差[39,40]。

2.2.2 Bcl-2 泛素化与凋亡 Bcl-2 可以调节钙平衡、抑制氧化因子、拮抗促进凋亡的因子、阻止细胞色素 c 的释放以及防止 caspase-9 和 caspase-3 的激活,进而抑制凋亡过程。Bcl-2 的降解主要是通过泛素蛋白酶体系完成。在应用海藻氨酸造成癫痫之后,可以通过 GluR6-KA 通路造成 Bcl-2 泛素化降解的增加,进而造成神经细胞凋亡的增加[41]。

2.3 泛素羧基末端水解酶 L1 可作为癫痫的生物标记物

泛素羧基末端水解酶 L1(Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1, UCH-L1)是一种去泛素化酶,并且主要表达在神经系统,已经有研究表明在脑脊液以及血液中 UCH-L1 表达水平的增加可以提示存在神经元的损伤以及血脑屏障通透性的增强。之后又有研究证明了在癫痫发生后,血液以及脑脊液中其表达水平会增加,并且会随着癫痫发生后取样时间的推迟,而逐渐降低。对于癫痫发生后生物标记物的研究,会帮助临床医生进行更准确的诊断以及治疗的选择[42,43]。

2.4 *Cbl* 变异激活 Ras/MAPK 信号通路

Cbl 基因可以编码泛素蛋白连接酶并且对 Ras/MAPK 信号通路具有重要的调节作用,当该基因发生突变的时候,就会导致神经元发育的异常,并且出现严重的癫痫。Hilary 等[44]对早发癫痫患者进行的全基因组测序发现一患者具有该基因的变异。

3 结语

泛素蛋白酶体系统出现异常可以造成各种异常结构蛋白的堆积,进而导致癫痫易感性的增强或者癫痫的发生。另外,泛素蛋白酶体系统的成分还可以作为疾病预后的标志或者疾病发生的生物标记

物。有关的研究很多还处于基础实验的阶段，但是也可为新的癫痫治疗手段研究提供依据、指导方向。有些疾病的发生具有很多可能机制，确切的机制尚不明确，因此这一领域还需要更多研究力量的投入，需要更多临床研究的支持，其也会为更准确的癫痫诊断、治疗选择以及预后判断提供帮助。

参考文献

1 Paemka L, Mahajan VB, Ehaideb SN, *et al.* Seizures are regulated by ubiquitin-specific peptidase 9 X-linked (USP9X), a de-ubiquitinase. PLoS Genet, 2015, 11(3): e1005022.

2 Rao SN, Skeie JM, Tan MC, *et al.* Sequestration of chaperones and proteasome into Lafora bodies and proteasomal dysfunction induced by Lafora disease-associated mutations of malin. Hum Mol Genet, 2010, 19(23): 4726-4734.

3 Ciechanover A, Schwartz AL. The ubiquitin-proteasome pathway: the complexity and myriad functions of proteins death. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(6): 2727-2730.

4 Mittal S, Wu S, Cox AJ, *et al.* Lafora disease proteins malin and laforin are recruited to aggresomes in response to proteasomal impairment. Hum Mol Genet, 2007, 16(7): 753-762.

5 Minassian BA, Sowers LP, Gecz J. Lafora´s disease: towards a clinical, pathologic, and molecular synthesis. Pediatr Neurol, 2001, 25(1): 21-29.

6 Delgado-Escueta AV. Advances in lafora progressive myoclonus epilepsy. Curr Neurol Neurosci Rep, 2007, 7(5): 428-433.

7 Gentry MS, CA Worby, JE Dixon. Insights into Lafora disease: malin is an E3 ubiquitin ligase that ubiquitinates and promotes the degradation of laforin. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(24): 8501-8506.

8 Garyali P, Olly L, Ferguson PJ, *et al.* The malin-laforin complex suppresses the cellular toxicity of misfolded proteins by promoting their degradation through the ubiquitin-proteasome system. Hum Mol Genet, 2009, 18(4): 688-700.

9 Vernia S, Darbro B, Schneider A, *et al.* Increased endoplasmic reticulum stress and decreased proteasomal function in lafora disease models lacking the phosphatase laforin. PLoS One, 2009, 4(6): e5907.

10 Morimoto RI. Proteotoxic stress and inducible chaperone networks in neurodegenerative disease and aging. Genes Dev, 2008, 22(11): 1427-1438.

11 Sengupta S, Scheffer IE, Carvill GL, *et al.* Malin and laforin are essential components of a protein complex that protects cells from thermal stress. J Cell Sci, 2011, 124(Pt 13): 2277-2286.

12 Rao SN, Mefford HC, El-Shanti H, *et al.* Co-chaperone CHIP stabilizes aggregate-prone malin, a ubiquitin ligase mutated in Lafora disease. J Biol Chem, 2010, 285(2): 1404-1413.

13 Moreno D, Wood SA, Manak JR, *et al.* The laforin-malin complex, involved in Lafora disease, promotes the incorporation of K63-linked ubiquitin chains into AMP-activated protein kinase beta subunits. Mol Biol Cell, 2010, 21(15): 2578-2588.

14 Lohi H, Bassuk AG, Ianzano L, *et al.* Novel glycogen synthase kinase 3 and ubiquitination pathways in progressive myoclonus epilepsy. Hum Mol Genet, 2005, 14(18): 2727-2736.

15 Rubio-Villena, CMA Garcia-Gimeno, P Sanz. Glycogenic activity of R6, a protein phosphatase 1 regulatory subunit, is modulated by the laforin-malin complex. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45(7): 1479-1488.

16 Criado O, Zhao XC, Chan EM, *et al.* Lafora bodies and neurological defects in malin-deficient mice correlate with impaired autophagy. Hum Mol Genet, 2012, 21(7): 1521-1533.

17 Singh S, Turnbull J, Scherer SW, *et al.* Lafora disease E3 ubiquitin ligase malin is recruited to the processing bodies and regulates the microRNA-mediated gene silencing process via the decapping enzyme Dcp1a. RNA Biol, 2012, 9(12): 1440-1449.

18 Singh PK, Ganeshb S. Activation of serum/glucocorticoid-induced kinase 1 (SGK1) underlies increased glycogen levels, mTOR activation, and autophagy defects in Lafora disease. Mol Biol Cell, 2013, 24(24): 3776-3786.

19 Santini E, Klann E. Genetically dissecting cortical neurons involved in epilepsy in angelman syndrome. Neuron, 2016, 90(1): 1-3.

20 Tan WH, Ackerley CA, Minassian BA, *et al.* Angelman syndrome: mutations influence features in early childhood. Am J Med Genet A, 2011, 155 (1): 81-90.

21 Jiang YH, Armstrong D, Albrecht U, *et al.* Mutation of the angelman ubiquitin ligase in mice causes increased cytoplasmic p53 and deficits of contextual learning and long-term potentiation. Neuron, 1998, 21(4): 799-811.

22 Kuhnle S, Atkins CM, Noebels JL, *et al.* Role of the ubiquitin ligase E6AP/UBE3A in controlling levels of the synaptic protein Arc. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(22): 8888-8893.

23 Nicita F, Eichele G, Sweatt JD, *et al.* Myoclonic status and central fever in Angelman syndrome due to paternal uniparental disomy. J Neurogenet, 2015, 29(4): 178-182.

24 Ropers HH. X-linked mental retardation. Advances in Genetics, 2005, 41(6): 46-57.

25 Tarpey PS, Garone G, Papetti L, *et al.* Mutations in CUL4B, which encodes a ubiquitin E3 ligase subunit, cause an X-linked mental retardation syndrome associated with aggressive outbursts, seizures, relative macrocephaly, central obesity, hypogonadism, pes cavus, and tremor. Am J Hum Genet, 2007, 80(2): 345-352.

26 Miranda E, Consoli F, Magliozzi M, *et al.* The intracellular accumulation of polymeric neuroserpin explains the severity of the dementia FENIB. Human Molecular Genetics, 2008, 17 (11): 1527-1539.

27 Roussel BD, De Luca A, Spalice A, *et al.* Sterol metabolism regulates neuroserpin polymer degradation in the absence of the unfolded protein response in the dementia FENIB. Hum Mol Genet, 2013, 22(22): 4616-4626.

28 Mcdonell LM, Mirzaa GM, Alcantara D, *et al.* Mutations in STAMBP, encoding a deubiquitinating enzyme, cause microcephaly-capillary malformation syndrome. Nature Genetics, 2013, 45(5): 556-562.

29 McDonell LM, Schwartzentruber J, Carter MT, *et al.* Novel STAMBP mutation and additional findings in an Arabic family. Nat

Genet, 2012, 44(7): 317-322.

30 Furukawa M, T Ohta, Y Xiong. Activation of UBC5 ubiquitin-conjugating enzyme by the RING finger of ROC1 and assembly of active ubiquitin ligases by all cullins. Journal of Biological Chemistry, 2002, 277(18): 15758-15765.

31 Benari Y, R Cossart. Kainate, a double agent that generates seizures: two decades of progress. Trends in Neurosciences, 2000, 23(23): 580-587.

32 Wang D, Lee LJ, Clericuzio CL, *et al.* Gene expression profile analysis in epilepsy by using the partial least squares method. Scientific World Journal, 2014, 8(5): 731091.

33 Marshall J, LA Blair, JD Singer. BTB-Kelch proteins and ubiquitination of kainate receptors. Adv Exp Med Biol, 2011, 717(2): 115-125.

34 Hortopan GA, MT Dinday, SC Baraban. Spontaneous seizures and altered gene expression in GABA signaling pathways in a mind bomb mutant zebrafish. J Neurosci, 2010, 30(41): 13718-13728.

35 Dibbens LM, Graham JM Jr, Morris-Rosendahl DJ, *et al.* NEDD4-2 as a potential candidate susceptibility gene for epileptic photosensitivity. Genes Brain Behav, 2007, 6(8): 750-755.

36 Wu L, Polster T, Acsadi G, *et al.* The role of ubiquitin/Nedd4-2 in the pathogenesis of mesial temporal lobe epilepsy. Physiol Behav, 2015, 143(2): 104-112.

37 Liu J, Williams S, Halbert A, *et al.* CRI*4*A(CRBN) E3 ubiquitin ligase restricts BK channel activity and prevents epileptogenesis. Nat Commun, 2014, 5(1): 3924.

38 Lavin MF, N Gueven. The complexity of p53 stabilization and activation. Cell Death Differ, 2006, 13(6): 941-950.

39 Engel T, Isidor B, David A, *et al.* CHOP regulates the p53-MDM2 axis and is required for neuronal survival after seizures. Brain, 2013, 136(Pt 2): 577-592.

40 Engel T, Paciorkowski AR, Willing M, *et al.* Elevated p53 and lower MDM2 expression in hippocampus from patients with intractable temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res, 2007, 77(2-3): 151-156.

41 Zhang J, Woulfe J, Das S, *et al.* Activation of GluR6-containing kainate receptors induces ubiquitin-dependent Bcl-2 degradation via denitrosylation in the rat hippocampus after kainate treatment. J Biol Chem, 2011, 286(9): 7669-7680.

42 Mondello S, Beaulieu CL, Marcadier J, *et al.* Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) is increased in cerebrospinal fluid and plasma of patients after epileptic seizure. BMC Neurol, 2012, 12(2): 85.

43 Li Y, Geraghty MT, Frey BJ, *et al.* Cerebrospinal fluid ubiquitin C-terminal hydrolase as a novel marker of neuronal damage after epileptic seizure. Epilepsy Res, 2013, 103(2-3): 205-210.

44 Hilary CMartin, Bulman DE, Dobyns WB, *et al.* Clinical whole-genome sequencing in severe early-onset epilepsy reveals new genes and improves molecular diagnosis. Hum Mol Genet, 2014, 23(12): 3200-3211.

J Epilepsy, March 2017, Vol. 3, No. 2

· 综述 ·

癫痫的发病机制研究

杨华俊, 郭安臣, 王群

首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心 北京脑重大疾病研究院 国家神经系统疾病临床医学研究中心(北京 100050)

【摘要】 癫痫是神经系统的常见疾病之一, 其发病机制十分复杂, 目前尚未完全阐明。近年来关于癫痫发病机制的研究表明, 癫痫的发生与离子通道、神经递质、突触连接、神经血管单元以及神经胶质细胞等均存在密切联系。为深入理解癫痫发病机制, 为癫痫的诊断、预防与治疗提供必要的理论依据, 文章将从以上方面对癫痫发生机制的研究作一综述。

【关键词】 癫痫; 发病机制; 离子通道; 神经递质; 突触连接

癫痫是神经系统疾病中的常见病之一, 在神经系统疾病中发病率仅次于脑血管疾病。全球约有7 000万癫痫患者, 其中90%以上的位于低、中等收入国家[1]。癫痫的发病机制十分复杂, 目前还并未完全阐明, 而普遍接受的学说是中枢神经系统兴奋与抑制的失衡。近年来关于癫痫发病机制的研究表明, 这种兴奋与抑制的不平衡主要与离子通道、突触传递及神经胶质细胞的改变有关, 另外一些免疫及内分泌因素也参与其中。以下将对癫痫发病机制方面的研究作详细介绍。

1 离子通道

离子通道作为体内组织的兴奋性调节的结构基础, 与癫痫的发生关系密切, 目前的观点认为很多的特发性癫痫是一种"离子通道病"。当编码离子通道蛋白的基因发生突变时, 可对离子通道的功能产生影响, 从而引起神经组织兴奋性的异常改变, 导致癫痫的发生。而其中钠、钾、钙离子通道与癫痫的相关性较为明确。

1.1 钠离子通道

电压门控钠通道是一类镶嵌在膜内的糖蛋白, 无论是在细胞动作电位的产生还是传播的过程中都起着非常重要的作用。钠离子通道通常是由 α、β_1 和 β_2 3个亚基构成。其中 α 亚基是钠离子通道的功能性亚单位, 它由4个高度相似的同源结构域组成一个中心孔道, 其中结构域Ⅰ和Ⅱ的细胞内连接环, 含有多个蛋白激酶的磷酸化位点, 对于通道的调节起重要作用, 而结构域Ⅲ和Ⅳ的细胞内连接环则充当通道失活化门控襻, 可以电压依赖性地进入钠通道的内口, 从而使通道失活[2]。α 亚基是由同一家族的9个基因编码, 其中 Nav1.1(*SCN1A*), Nav1.2(*SCN2A*), Nav1.3(*SCN3A*)和 Nav1.6(*SCN8A*)主要在中枢神经系统表达[3]。β 亚基通常被认为是α 亚基的辅助性单位, 具有调节 α 亚基表达及功能的特性。β 亚基可以通过改变电压敏感性、调节失活过程以及细胞膜上的定位, 进而调控 α 亚基的功能。现已发现4种亚型(β1 ~ β4), 相应的编码基因分别为 *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B* 和 *SCN4B*;成人中枢神经系统中 α 亚基一般连有 β1 和 β2 两个 β 亚基[4]。伴热性惊厥的全身性癫痫(Generalized epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+)是一种常染色体显性遗传的原发性全身性癫痫。早在1998年, Wallace 等在一个大的家系研究中发现, GEFS+是由基因 *SCN1B* 的点突变所致[5]。*SCN1B* 基因的点突变导致钠通道 β 亚基细胞外免疫球蛋白折叠结构域中的半胱氨酸残基被色氨酸残基取代, 从而影响了 β 亚基对 α 亚基的调节功能, 导致钠通道反复开放, 引起神经元的持久过度兴奋。而近年来的研究显示, *SCN1A* 基因的突变也可引起 GEFS+, GEFS+相关的 *SCN1A* 突变为错义突变, 钠通道跨膜蛋白的部分氨基酸被替换, 以致钠通道的失活或复活异常, 最终导致中枢神经系统兴奋性的异常改变[6]。此外, 关于 *SCN2A*、*SCN3A*、*SCN5A*、*SCN8A* 等基因的研究显示其与不同表型的癫痫存在相关性[7]。

DOI: 10.7507/2096-0247.20170019

基金项目: 国家自然科学基金(81271312); 首都卫生发展科研专项(首发2016-1-2011); 北京市医院管理局临床新技术创新项目(XMLX201401)

通讯作者: 王群, E-mail: wangq@ccmu.edu.cn

1.2 钾离子通道

钾离子通道是分布最广、类型最多的一类离子通道，它存在于所有的真核细胞，主要参与细胞膜静息电位和动作电位复极化过程的调节，决定着动作电位的发放频率和幅度。电压门控性钾通道是由 2 个 α亚基和 2 个 β 亚基组成的四聚体，α 亚基构成通道孔，而 β 亚基则对于钾通道准确的细胞膜定位，以及维持钾通道正常的生物物理学特性起着非常重要的作用。目前已明确编码电压门控性钾通道的基因主要包括 *KCNQl*、*KCNQ2*、*KCNQ3* 和 *KCNQ4*；α 亚基至少有 6 种不同的基因编码（*KCNAl-6*），而 β 亚基至少有 3 个基因编码（*KCNABl-3*）。钾通道编码基因的突变与癫痫的发生存在着密切的联系。良性家族性新生儿惊厥（Benign familial neonatal seizures，BFNC）是另一少见的呈常染色体显性遗传的原发性全身性癫痫，主要表现为出生后 2 ~ 3 d 出现阵挛性或窒息性发作，在数周至数月后症状消失。Singh 等在 1989 年首先报道 BFNC 是由染色体 20q13.3 位点上的电压门控钾通道基因 *KCNQ2* 或 8q24 位点上的 *KCNQ3* 突变所致[8]。研究发现 BFNC 是由 *KCNQ2* 和 *KCNQ3* 两基因中任意一个突变造成的，二者表达产物装配所形成的二聚体可能就是 M 通道。M 通道是一种慢激活/失活的电压门控性钾通道，在调节神经元的兴奋性上起重要作用。M 通道主要调节神经元阈下的电兴奋性，由于其缓慢的动力学性质，可导致细胞在接受兴奋性冲动后只产生一个延迟性的动作电位，若阻断 M 通道则可使神经元轻度去极化，并在接受兴奋性冲动后产生多个动作电位。*KCNQ2* 或 *KCNQ3* 基因的突变都可导致 M 电流减弱或消失，从而导致神经元兴奋性异常增高。另外，有研究发现编码 β 亚基的 *KCNAB2* 基因的缺失可增加癫痫的易感性和严重程度，其原因可能是 β 亚基的减少会直接导致细胞膜表面功能性通道的减少，引起动作电位的延长，钾离子内流和神经递质释放的增加，引起神经元过度兴奋，因此，*KCNAB2* 基因也被视为是引起癫痫的候选基因之一[9]。

1.3 钙离子通道

钙通道广泛存在于机体的不同类型组织细胞中，参与神经、肌肉、内分泌和生殖等系统的生理过程。钙离子的内流与阵发性去极化漂移、神经元同步放电以及抑制性突触后电位形成有关。有研究用钙离子成像的方法观察了神经元参与癫痫发作的情况，证实钙离子的快速内流和细胞去极化有关，当去极化达到一定程度时可触发钙离子内流，从而爆发一系列迅速的去极化过程[10]。钙离子通道主要包括两类：电压门控性钙通道和配体门控性钙通道。

1.3.1 电压门控性钙离子通道 电压依赖性钙通道（Voltage-gated calcium channels，VGCCs）是钙离子内流的主要途径，参与钙离子的细胞内兴奋作用以及多种钙离子依赖的过程，在癫痫的发生机制中占有重要地位。VGCCs 分为高电压依赖性（High-voltage-activated，HVA）和低电压依赖性（Low-voltage-activated，LVA）钙通道。HVA 钙通道由 α_1、β、γ、$\alpha_2\delta$ 4 个亚基构成，其中 α_1 为功能亚基，β、γ、$\alpha_2\delta$ 为辅助亚基。LVA 钙通道仅由 α1 亚单位组成。钙离子通道的改变促使丘脑皮质及边缘系统的钙电流增加，使神经细胞兴奋性改变，增加癫痫易感性[11]。目前在小鼠已发现 4 种表现为失神癫痫的自发性突变是由编码电压门控钙离子通道不同亚基的基因突变引起的。但在人群中 T 型钙离子通道基因变异的研究还很局限，新发现的突变位点不多，而且还需在不同的人群中大样本验证。

1.3.2 配体门控性钙离子通道 配体门控性钙离子通道是由不同的神经递质（如乙酰胆碱、甘氨酸和谷氨酸等）激活的钙离子通道，有开放、关闭和失活 3 种状态。例如神经烟碱乙酰胆碱（nAch）受体是由 2 个 α 亚基和 3 个 β 亚基组成的五聚体，目前已发现 8 种 α 亚基亚型和 3 种 β 亚基亚型，而各种亚型在脑中的分布和含量不同。研究表明常染色体显性遗传夜间发作性额叶癫痫（Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy，ADNFLE）与分别编码 α4 和 β2 亚基的 *CHRNα4* 和 *CHRNβ2* 基因的突变相关。在对一个 6 代出现 27 名受累个体的澳大利亚 ADNFLE 家系的连锁分析也显示该疾病性状与上述基因所在的染色体 20q13.2 相连锁[4]。

总之，无论是由何种原因引起的癫痫，其发病机制中的最后通路都是电解质的分布和转运的异常改变。膜电位取决于细胞内外的离子分布，神经元活动过度、能量代谢受抑制、膜的通透性增加、阳离子泵受抑制、兴奋性递质过多或抑制性递质过少等情况下引起离子泵或离子通道的功能紊乱，均可能使神经元兴奋性增高，发生长时间去极化和阵发性放电，进而引起痫性发作。

2 神经突触传递与连接

2.1 神经递质

2.1.1 氨基酸类 目前已知与癫痫关系密切的氨基酸有谷氨酸、γ-氨基丁酸（γ-Aminobutyris，

GABA)、甘氨酸、天冬氨酸及牛磺酸等，其中谷氨酸、天冬氨酸、牛磺酸等对癫痫发作起促进作用，GABA、甘氨酸等对癫痫发作起抑制作用，而在其中作用最为重要的是谷氨酸与 GABA。① 谷氨酸及其受体：谷氨酸是脑内最重要的兴奋性递质，一直被认为与癫痫发生密切相关。其受体分为离子型和代谢型两类。前者又包括：N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)、海人藻酸受体(Kainate receptor, KAR)和氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR)，由于与离子通道偶联，因此它们与神经元异常放电直接相关。在戊四唑(Pentylenetetrazole, PTZ)点燃癫痫模型的研究中发现，随着点燃级别的进展，谷氨酸的表达呈先增加后降低的趋势，提示谷氨酸引起癫痫发作可能是由于谷氨酸早期胞内合成增加，而后期胞外大量释放造成的[12]。而 NMDAR 拮抗剂则在多个颞叶癫痫动物模型中均有抗癫痫作用，可以抑制癫痫的发生，减少癫痫持续状态引起的神经元凋亡[13]。AMPAR 的激活则是新生期脑缺氧所致癫痫中的一个关键因素，AMPAR 拮抗剂能有效抑制围产期缺氧所致啮齿类动物的癫痫发作[14]。另一类代谢型受体(mGluRs)与 G 蛋白偶联，调节细胞膜上离子通道和酶的活性。传统上将其分为三组：第一组包括 mGluRl、mGluR5，第二组包括 mGluR2、mGluR3，第三组包括 mGluR4、mGluR6、mGluR7、mGluR8。有学者认为第一组参与癫痫的发生，而第二和第三组则对癫痫有抑制作用[4]。② GABA 及其受体：在神经递质与癫痫关系的研究中，以 GABA 的研究开展最早，多年的研究证实 GABA 是中枢神经系统内最重要的抑制性递质。迄今为止，已发现 3 种不同 GABA 受体：GABAA 受体、GABAB 受体及 GABAC 受体。GABAA 受体是脑内最普遍的抑制性递质受体，与癫痫的关系最为密切。有观点认为，在早期中枢神经系统发育过程中，GABA 作用于突触后神经元的 GABAA 受体，使细胞内钙离子浓度增加，突触后神经元去极化，增加了神经元的兴奋性。随着中枢神经系统的发育成熟，GABA 的作用转为抑制性[15]。而这一点也得到了研究的证实，在大鼠早期发育过程中，海马各区域谷氨酸脱羧酶神经元及小清蛋白神经元的表达呈进行性增加趋势，并且在生后 2 周存在一个发育高峰；而发育早期脑缺氧后海马神经元内钙离子的过度内流导致细胞内钙超载，使海马神经元的兴奋性增加[16]。GABAB 受体是 G 蛋白偶联的跨膜受体，介导抑制性突触后电位，近来认为 GABAB 受体功能异常很可能是导致失神发作的主要原因之一，这可能与 GABAB 受体的激活能产生长时间超极化有关，引起丘脑皮层环路中同步放电，导致失神发作。GABAC 受体是近年来新发现的 GABA 受体，也是一种配体门控的氯离子通道，功能目前尚不明确。

2.1.2 *单胺类递质及乙酰胆碱*　目前已有研究证实单胺类递质(多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺)对癫痫起抑制作用，而乙酰胆碱则对癫痫起促进作用。而近年来，一些遗传学方面的研究为这些递质在癫痫发生中的作用提供了更为直接的证据。比如在夜间额叶癫痫患者中发现编码烟碱乙酰胆碱受体 β2 亚基的 *CHRNβ2* 基因中发生了插入突变和错义突变。而对癫痫小鼠、基因重组和基因敲除小鼠进行的功能研究也发现烟碱乙酰胆碱受体的 α4 亚基与癫痫易感性相关[17]。

2.2　突触的可塑性

所谓突触的可塑性是指突触按一定规律或模式建立神经连接的形式，具有一定的特异性。目前的研究认为癫痫患者在癫痫的形成过程中，脑内神经元之间形成异常的突触联系，从而形成病理性神经环路，进而导致大脑兴奋性增强。有研究认为海马苔藓纤维出芽是继发性癫痫发生部位的一个标志，这种假说认为致痫性损害导致齿状回门区神经元死亡后，苔藓纤维芽生侧支回返性支配颗粒细胞，形成兴奋性回路以致颗粒细胞兴奋性增高。而苔藓纤维出芽的分子生物学基础目前尚不完全清楚，有学者认为，在癫痫灶形成过程中，即刻早期反应基因(Immediate early response gene, IEG)及其编码的基因启动蛋白(Activator protein, AP)扮演第三信使的作用，诱导的迟发反应基因(Late response gene, LRG)表达的神经递质、神经营养因子、神经调节因子、受体和突触结合蛋白等产物使神经网络的兴奋性和神经元固有成分发生改变。而针对卒中后癫痫的研究发现新生大鼠卒中后 6 个月，病变侧及病变对侧海马区域的 Arc 呈一种特定的网络形式被诱导，并可观察到新生神经元整合进入海马的功能环路，而该研究同时发现病变对侧的神经发生与痫性发作具有显著的正相关性。国内也有研究发现新生神经元异常整合到原有的神经环路是卒中后癫痫反复发作的细胞基础，阻断该异常突触连接可以降低大脑中动脉闭塞小鼠癫痫发生频率和强度[18]。

3　神经血管单元完整性

中枢神经系统在结构和功能上的完整性取决于

神经活动和脑血流(Cerebral blood flow, CBF)之间的偶联，以及血脑屏障(Blood brain barrier, BBB)物质转运的调控。而这两个重要过程均依赖于神经血管单元的协调活动。血管神经单元主要由紧邻的小血管内皮、神经元和胶质细胞构成。目前已有研究显示在脑血管疾病，尤其是脑小血管病中，神经血管单元完整性的破坏与癫痫的发生存在相关性。其机制主要包括以下两个方面：① 区域性脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)的变化。通过血流动力学的变化定位并预测癫痫的发生可通过一些先进的影像学检查技术实现，如 BOLD 功能核磁共振(MRI)。近期研究发现在脑电图(EEG)癫痫样棘波前观察到 BOLD 信号的改变，推测这种 BOLD 信号的改变可能是由于出现了与癫痫样放电相关的血流动力学改变[19]。但具体是由于低灌注、高灌注还是两者之间的过渡状态目前尚不完全清楚。一项对 40 例具有复杂部分性发作患者的研究发现可疑癫痫灶位于非病灶侧，并发现了 rCBF 的显著升高。而另一项研究则发现癫痫持续状态患者在发作期 rCBF 增高而在发作后呈局部低灌注状态[20]。在关于急性缺血性卒中后癫痫发作的研究中发现早期痫性发作与卒中严重程度有关，而在溶栓治疗后晚期痫性发作的发生率有所下降，其原因可能是缺血区域再灌注的改善[21]。有趣的是，溶栓治疗过程中出现癫痫发作常预示着神经功能恢复良好，也是由于局部脑组织的再灌注或高灌注。Sun 等应用卒中诱导癫痫发作的大鼠模型研究 rCBF 降低引起晚期痫性发作的机制，研究提示缺血半暗带存活的神经细胞产生反复癫痫样放电，可能是由于细胞内钙离子水平的上升，但该研究的对象为 2 d 龄的小鼠，并不能准确反映成人卒中后晚期痫性发作的机理[22]。因此，需进一步对成年卒中后癫痫动物模型进行研究，以探究成人卒中后晚期痫性发作及癫痫的发病机制。② BBB 完整性的破坏。在针对脑小血管病(cerebrum small vessel disease, cSVD)的研究中，发现小血管发生平滑肌细胞丧失、血管壁增厚、管腔狭窄及血管硬度增加等变化，而这些改变可造成血管运动活性的降低并继而导致神经血管偶联受损及血脑屏障的破坏。Seiffert 等通过向成年大鼠血清中注入一部分成年大鼠的躯体感觉皮质建立了一个 BBB 破坏诱发癫痫的模型，其中 77% 与对照组相比出现了兴奋性增高的现象[23]。由于仅在处理后 4 d 出现明显诱发率的改变，因此推测 BBB 破坏渗漏导致细胞外白蛋白累积是癫痫发作的原因。近期研究还发现 BBB 的破坏可引起星形胶质细胞内的基因表达的改变，从而使星形胶质细胞摄取钾离子的能力下降[24]，而细胞外钾离子浓度的升高可引起神经元过度放电而导致癫痫发作。BBB 的破坏既可以作为引起癫痫发作的因素，同时也是癫痫发作产生的结果。BBB 的破坏可应用动态增强磁共振(MRI)进行直观观察，而应用新 MRI 技术配合功能 MRI 可从代谢、神经血管反应及 BBB 完整性等方面对神经血管单位的功能进行深入了解。这些技术手段对于研究卒中后晚期痫性发作的发病机制具有重要价值。

4 神经胶质细胞

传统上认为神经胶质细胞只对神经元起支持作用，而近年来在对癫痫手术切除的病灶标本的观察中发现，慢性癫痫患者脑组织中大量星形胶质细胞和小胶质细胞增生，且呈谷氨酸样免疫组织化学反应阳性，提示神经胶质细胞在癫痫的发生中发挥重要作用。神经元微环境中的电解质平衡是维持神经元正常兴奋性的基础。星形胶质细胞依靠细胞膜上多种具有调节电解质代谢功能的酶参与细胞间离子的交换，维持了细胞内微环境电解质的平衡，正常星形胶质细胞能够主动摄取钾离子并合成抑制性递质 GABA，神经胶质细胞发生异常增生后形态和功能均出现异常，称为反应性星形胶质细胞，而反应性星形胶质细胞摄取钾离子的能力下降，使神经元容易去极化，发生过度放电，同时摄取谷氨酸以及合成 GABA 的功能下降，神经元的兴奋性升高，使痫性发作的阈值降低。此外，神经胶质细胞尤其是小胶质细胞可分泌产生多种细胞因子，而细胞因子是神经-免疫-内分泌网络信息交流的关键载体。细胞因子在癫痫发生中的作用并非是孤立的，而是与脑组织环境的变化、神经胶质细胞生理的改变、白细胞与内皮细胞的相互作用、异常血管增生以及血流动力学改变等病生理途径共同发生作用。关于细胞因子在癫痫发生中作用的研究显示，中枢神经系统尤其海马区存在白介素-6(IL-6)的免疫活性物质及其相关受体，主要集中在 Cal-CA3 区，而 IL-6 过量表达可促进小鼠海马和小脑星形胶质细胞显著增生，参与癫痫的发生。而干扰素-γ 可使体外培养的海马 CA3 锥体细胞痫性放电增加，减少突触前抑制，降低 GABA 的合成或锥体细胞对 GABA 的敏感性。肿瘤坏死因子-α 可抑制星形胶质细胞谷氨酰胺合成酶及谷氨酸的摄取，增加神经细胞的兴奋性[25]。

5 展望

总而言之，上述各种机制引起神经元内在性质、突触传递以及神经元生存环境的改变，导致兴奋与抑制的不平衡，从而产生神经元异常放电，进而导致癫痫的发生。但是癫痫的发病机制极其复杂，且大多数的研究主要来自动物实验或者人体离体组织的体外研究，与人体内环境仍存在很大的不同，故难以精确的模拟人类癫痫的发生机制，因此迄今对于癫痫发病机制的认识仍有很多不足。比如对于细胞因子改变、苔藓纤维出芽等诸多因素对癫痫的发生发展起促进作用还是保护作用目前仍存在较大争论;此外，人们还发现了一些与兴奋和抑制平衡无直接关系的机制，如蛋白溶解系统缺陷等。对于癫痫发病机制的探究是寻找治疗癫痫方法的重要基础，随着对癫痫发病机制认识的不断深入以及新理论与新技术的出现，癫痫完整的发生机制将有望展现在我们面前，并带来新的抗癫痫方法的问世。

参考文献

1 Ngugi AK, Bottomley C, Fegan G, *et al.* Premature mortality in active convulsive epilepsy in rural Kenya: causes and associated factors. Neurology, 2014, 82(7): 582-589.

2 Catterall WA, Chengo E, Odhiambo R. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. Neuron, 2000, 26(1): 13-25.

3 赵霞, 操德智. 离子通道基因与特发性癫痫. 国外医学 遗传学分册, 2003, 10 (4): 232-235.

4 肖波, 江利敏. 癫痫的发病机制. 临床内科杂志, 2004, 28 (09): 577-580.

5 Wallace RH, Bauni E, Neville B, *et al.* Generalized epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN1B. Neurology, 2002, 58(9): 1426-1429.

6 Baulac S, Kleinschmidt I, Sander JW, *et al.* A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. Am J Hum Genet, 1999, 65(4): 1078-1085.

7 Hartmann HA. Selective localization of cardiac SCN5A sodium channels in limbic regions of rat brain. Nat Neurosci, 1999, 2(7): 593-595.

8 Singh NA. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. Nat Genet, 1998, 18(1): 25-29.

9 Heilstedt HA. Loss of the potassium channel beta-subunit gene, KCNAB2, is associated with epilepsy in patients with 1p36 deletion syndrome. Epilepsia, 2001, 42(9): 1103-1111.

10 Berdyyeva TK. Direct imaging of hippocampal epileptiform calcium motifs following kainic acid administration in freely behaving mice. Front Neurosci, 2016, 10(4): 53.

11 Deleuze C, Role LW, Beaudet AL, *et al.* T-type calcium channels consolidate tonic action potential output of thalamic neurons to neocortex. J Neurosci, 2012, 32(35): 12228-12236.

12 姚君茹. 慢性癫痫模型大鼠脑谷氨酸神经元的变化. 解剖科学进展, 2004, 5(1): 26-29.

13 Chen Q, Armstrong D, Patrick JW, *et al.* Differential roles of NR2A- and NR2B-containing NMDA receptors in activity-dependent brain-derived neurotrophic factor gene regulation and limbic epileptogenesis. J Neurosci, 2007, 27(3): 542-552.

14 Aujla PK, MR Fetell, FE Jensen. Talampanel suppresses the acute and chronic effects of seizures in a rodent neonatal seizure model. Epilepsia, 2009, 50(4): 694-701.

15 邱文娟, 胡小伟, 张正春. 癫痫发病机制及治疗的研究进展. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 17 (10): 1920-1924.

16 Wang Y, Gelber S, Sutcliffe CB, *et al.* Downregulation of hippocampal GABA after hypoxia-induced seizures in neonatal rats. Neurochem Res, 2011, 36(12): 2409-2416.

17 Xu W, Orr-Urtreger A, Nigro F, *et al.* Multiorgan autonomic dysfunction in mice lacking the beta2 and the beta4 subunits of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. J Neurosci, 1999, 19 (21): 9298-9305.

18 Kadam SD, Dubeau F, Gotman J, *et al.* Functional integration of new neurons into hippocampal networks and poststroke comorbidities following neonatal stroke in mice. Epilepsy Behav, 2010, 18(4): 344-357.

19 Hawco CS, Bagshaw AP, Lu Y, *et al.* BOLD changes occur prior to epileptic spikes seen on scalp EEG. Neuroimage, 2007, 35(4): 1450-1458.

20 Wiest R, Kaufer D, Friedman A, *et al.* Detection of regional blood perfusion changes in epileptic seizures with dynamic brain perfusion CT-a pilot study. Epilepsy Res, 2006, 72(2-3): 102-110.

21 De Reuck, G Van Maele. Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures. Clin Neurol Neurosurg, 2010, 112(4): 328-331.

22 Sun DA, Sombati S, DeLorenzo RJ. Glutamate injury-induced epileptogenesis in hippocampal neurons: an in vitro model of stroke-induced "epilepsy". Stroke, 2001, 32(10): 2344-2350.

23 Seiffert E, Lapilover E, Heinemann U, *et al.* Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex. J Neurosci, 2004, 24(36): 7829-7836.

24 David Y, Cacheaux LP, Ivens S, *et al.* Astrocytic dysfunction in epileptogenesis: consequence of altered potassium and glutamate homeostasis? . J Neurosci, 2009, 29(34): 10588-10599.

25 Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ. The role of inflammation in epileptogenesis. Neuropharmacology, 2013, 69(2): 16-24.

· 综述 ·

脑衰反应调节蛋白 2 的表达与颞叶癫痫关系的研究

张文霞,余洋,林卫红,孟红梅

吉林大学白求恩第一医院 神经内科(长春 130021)

【摘要】 颞叶癫痫(Temporal lobe epilepsy, TLE)是最常见的癫痫类型,大部分为药物难治性癫痫,最主要的病理特征是海马苔藓纤维出芽和突触重塑,是目前研究的热点。国内外许多学者运用比较蛋白质组学技术,通过比较 TLE 患者或动物模型组与对照组的差异蛋白质,发现脑衰反应调节蛋白 2(CRMP-2)的表达下调最显著,表明 CRMP-2 与 TLE 密切相关。CRMP-2 属于细胞质磷蛋白,高表达于中枢神经系统,尤其是神经元和少突胶质细胞。通过对 CRMP-2 表达信号通路作用机制的相关性研究,CRMP-2 在经典通路中通过影响神经元微管的合成从而调节轴突和树突的生长,推测 CRMP-2 在 TLE 海马神经元损伤的作用是通过 PTEK/P13K/Akt/GSK-3β/CRMP-2 信号通路进行的,可揭示 TLE 的发病机制及为进一步的临床治疗提供新的作用靶点。

【关键词】 脑衰反应调节蛋白-2; 颞叶癫痫; 神经元微管; 轴突; 树突

癫痫是多种病因导致的一种慢性神经系统疾病,以病程中有反复发作的神经元异常放电所致的短暂性中枢神经系统功能失常为特征[1]。颞叶癫痫(Temporal lobe epilepsy, TLE)是一种最常见的部分性难治性癫痫。海马硬化(Hippocampal sclerosis, HS)是 TLE 最主要的病理特征,包括海马苔藓纤维出芽(Mossy fiber sprating, MFS)和突触重塑,常常继发于最初的颅脑损伤,包括脑外伤、脑卒中、脑肿瘤、脑膜炎和脑炎、儿童时期的热性惊厥以及癫痫持续状态,也有一部分病因不明。癫痫后常造成轻重不等的脑损伤,尤以海马神经元损伤为主。研究发现,通过制备大鼠 TLE,发现海马神经元损伤,运用蛋白质组学技术将 TLE 大鼠海马组织与正常对照组及手术对照组进行比较,鉴定出一系列差异表达蛋白质,其中脑衰反应调节蛋白 2(Collapsion response mediator protein -2, CRMP-2)为下调最显著的蛋白质,提示其与 TLE 的发病密切相关。现将 CRMP-2 在海马组织的表达与 TLE 的关系综述如下。

1 颞叶癫痫中海马神经元的损伤机制

海马是边缘系统的一部分,与学习、记忆、情感、应激和老化等有关,是目前多种疾病如阿尔茨海默病、精神分裂症、抑郁症、唐氏综合症和癫痫等研究的焦点和重点。海马分为 CA1 ~ CA4 和齿状回(Demate gyms, DG)5 个亚区,各亚区的结构、功能不同,对神经系统的易损性也不同。TLE 分为内侧 TLE 和外侧 TLE,其中内侧 TLE 大部分属于难治性癫痫,其最主要的病理特征是海马 MFS 和突触重塑。苔藓纤维为齿状回颗粒细胞发出的轴突,正常情况下只向同一片层的门区及 CA3 区投射,长期癫痫发作可诱发齿状回 MFS,芽生的轴突侧支延伸回返至分子层,并在此层形成新的突触链接,形成异常的兴奋性突触环路,并导致海马结构选择性神经元损伤,同时伴随星形胶质细胞增生,即 HS[2]。

海马神经元损伤包括凋亡、自噬、程序性坏死 3 种途径。目前,关于凋亡方面的研究较多,细胞外刺激因素,如氧自由基细胞因子、兴奋性氨基酸等,可以激活信号转导途径将细胞外信号转入细胞内,引起细胞凋亡[3]。此外缺血、缺氧以及继发性氧化损伤也会触发神经细胞的凋亡[4]。自噬是自噬小体与溶酶体结合,形成自噬溶酶体降解自身受损的细胞器和大分子物质的过程,过度激活的自噬是神经元死亡的诱因,曾有学者称之为Ⅱ型凋亡[5]。癫痫发作后神经元的死因形式与损伤强度和线粒体的功能状态有关,当线粒体功能轻度受损时以细胞凋亡有关,而线粒体功能受损严重时以细胞程序性坏死为主。对于 TLE 而言,凋亡是神经元损伤的一个

DOI:10.7507/2096-0247.20170020

基金项目:2013 吉林省发改委产业技术研究与开发专项项目(20130027-3)

通讯作者:孟红梅,E-mail: hongmeiyp@126.com

重要形式,可能影响发作敏感性和神经结构重建[6]。

2　脑衰反应调节蛋白 2 在颞叶癫痫发病机制中的作用

2.1　脑衰反应调节蛋白 2 的发现

脑衰反应调节蛋白家族(CRMPs)是神经系统内高度表达的细胞质磷蛋白,包括 5 个家族成员(CRMP1-5)[7]。1995 年 Goshima 等在研究导向蛋白 3A(Sema3A)诱导轴突生长崩溃通路中发现 CRMP-2[8],属于 CRMPs 家族,不具备酶活性,尽管各种 CRMP 在外周组织也有表达,但在哺乳动物中,CRMP 仍然主要表达于中枢神经系统[9]。并且在 CRMP 同系物中,CRMP-2 表达最丰富。在中枢神经系统中,CRMP 受到动态调节,其中只有 CRMP-2 在成人的神经元和少突胶质细胞中仍然高表达,并且 CRMP-2 主要表达在成人大脑的高度可塑性区域,如海马、嗅球和小脑等。

任何一种疾病在表现出可察觉的症状之前,就已经有某些蛋白质在结构、表达数量、修饰方式与相互作用方面发生了变化。研究发现,TLE 模型中,大鼠海马组织中 CRMP-2 表达下降。同时有一种新型抗癫痫药物拉科酰胺(Lacosamide, LCM)能提高 CRMP-2 表达水平,并可通过影响 CRMP-2 介导的微管聚合,使兴奋性突触数量减少,降低了创伤性脑损伤所致的癫痫发作[10]。同时对难治性部分性癫痫发作有很好的疗效[11]。上述研究结果说明 CRMP-2 在癫痫的发病过程中发挥重要作用,同时为阐明疾病的病因与发病机制提供线索,为疾病的诊断与判断预后提供了分子靶点。

2.2　脑衰反应调节蛋白 2 的生理功能

由于 CRMP-2 蛋白家族本身不具有酶活性,其蛋白的功能都是通过相应基因的敲除或者过表达来逐步发现的,此外,还可以通过与其他已知功能蛋白相互作用来了解。CRMP-2 广泛高表达于发育神经系统,海马神经元处于生长状态的轴突含有丰富的 CRMP-2,其在轴突生长锥中主要以非磷酸化 CRMP-2 活性形式存在[12]。国外研究发现,CRMP-2 是通过影响神经元中微管的合成从而调节轴突和树突的生长,CRMP-2 与管蛋白异二聚体相互作用而促进微管的聚集,而 CRMP-2 磷酸化后则丧失了与微管蛋白异二聚体及微管蛋白结合并促进微管组装的能力,从而失去了促进轴突生长的作用[13]。因此,在神经元培养中,CRMP-2 的表达量与神经元轴突的功能呈正相关,但磷酸化的 CRMP-2 则无促轴突生长的作用[14]。

此外,CRMP-2 具有调节细胞表面黏附分子的活动的功能,如 CRMP-2 结合 Numb 分子(NP-1, Sema3A 受体复合物亚基)结合,在 L1(细胞表面黏附分子)引导下,NP-1 进入细胞内,从而完成 Sema 对生长锥的调节作用。同时,L1 的内吞使其在细胞内的浓度增加,接着驱动蛋白/CRMP-2 复合体沿着微管蛋白系统将相应细胞内的 Numb 分子运出神经元生长锥,从而循环利用 Numb 分子[15]。

2.3　脑衰反应调节蛋白 2 表达的信号通路中的作用机制

在 CRMP-2 调节生长锥崩解的经典通路中,Sema3A 与其受体 NP-1 和丛状蛋白(PlexA1-3)结合并激活 Rac1,影响下游激酶,最终激活糖原合酶 3β(GSK3β)。GSK3β 可以使 CRMP-2 上的苏氨酸-590 和苏氨酸-514 磷酸化,同时细胞周期蛋白激酶-5(CDK-5)对 CRMP-2 丝氨酸-522 的磷酸化也是 GSK3β 介导的 CRMP-2 磷酸化的必要条件[16,17]。被 CDK5 和 GSK3β 激酶磷酸化的 CRMP-2 引起 Tau 蛋白病理性磷酸化,与阿尔茨海默病密切相关。磷酸化的 CRMP-2 失去对 α/β 微管蛋白异二聚体的亲和性,因此,在轴突末端,微管的长度减少,引起轴突的回缩[18]。相反,神经营养蛋白-3 和脑源性神经因子通过磷脂酰肌醇-3-激酶(P13K)/Akt 通过抑制 GSK-3β,进而减少 p-CRMP,促进轴突生长[19]。可见,P13K/Akt/GSK-3β/CRMP-2 通路是与轴突生长有关,TLE 最主要的病理特征是海马 MFS 和突触重塑,因此,TLE 与该通路密切相关。但是目前仅有与缺血性神经元损伤相关性研究,在癫痫发病中是否存在并起作用,需进一步研究和证明。

研究发现,存在其他一些细胞外信号通路,这些通路通过作用 CRMP-2 来调节依赖 CRMP-2 的神经结构。如 CRMP-2 通过一个次级的、不依赖臂板蛋白途径对轴突产生影响。在这个过程中,CRMP-2 结合微管驱动蛋白-1 顺向运输含有神经营养蛋白受体酪氨酸激酶(TrkB)的囊泡[19,20]。当 TrkB 插入到细胞膜,与其相应的配体结合,使 F-肌动蛋白在轴突末端和生长锥中积累,从而促进轴突的生长。GSK3β-磷酸化的 CRMP-2 可以释放驱动蛋白-1,阻碍 Trk 的功能,并能降低远端轴突、生长锥和突触以肌动蛋白为基础的细胞骨架的完整性。

还有一种调节磷酸化 CRMP-2 的信号通路是独立于 Rac1/GSK3β 外的调节通路。溶血磷酯酸激活 RhoA-GTP 酶,进而激活下游的 Rho 激酶,此激酶可以使 CRMP-2 的苏氨酸-555 磷酸化[21]。磷酸化的

CRMP-2 失去对臂板蛋白 3A 的负性调节,进而使生长锥回缩。

近来发现,在神经外伤、局部缺血损伤、兴奋性毒性等情况下,一部分 CRMP-2 的 C-末端水解产生一种 58kDa 的缩短的 CRMP-2[22]。它是一种无障碍核定位信号,其主要作用是抑制神经突触的生长。还有研究发现 mTOR/p70S6K/CRMP-2 通路与轴突生长有关,并且该通路在肿瘤发生过程中起到很关键的作用[23]。

2.4 脑衰反应调节蛋白 2 与颞叶癫痫最主要病理特征的关系

在神经病理学中,TLE 最主要的病理特征是海马 MFS 和突触重塑。研究发现,TLE 后海马 MFS 增加,CRMP-2 表达下降[10,11]。在匹罗卡品诱导的 TLE 大鼠模型中,发现海马齿状回和 CA3 区磷酸化的 GSK3β、CRMP-2 水平及 MFS 均增加[24]。由于 CRMP-2 具有促进轴突生长作用,而磷酸化的 CRMP-2 丧失其促进轴突生长的作用,推测低表达的 CRMP-2、磷酸化的 CRMP-2 在减少苔藓纤维异常发芽、保护神经元中起重要作用。

根据上述研究,可知 TLE 模型中,磷酸化的 GSK3β 增加,通过 CRMP-2 调节生长锥崩解的经典通路,使磷酸化的 CRMP-2 增加。同时 TLE 中存在 CRMP-2 的差异性。可以推测 TLE 后海马 CRMP-2 可能存在时空表达变化和磷酸化的调节机制:在癫痫发作早期,神经元受损较轻,因再生或轻微受损神经元轴突生长需求,CRMP-2 可能暂时性上调表达,此时苔藓纤维异常发芽较少,可能主要通过其磷酸化作用限制苔藓纤维异常过度发芽;随着癫痫病程进展,海马损伤加重,神经元开始退化、丢失及极性受损,此时苔藓纤维异常发芽数量增多,紧依靠 CRMP-2 的磷酸化作用已无法抑制苔藓纤维异常增生,CRMP-2 表达量开始下降,进一步抑制苔藓纤维异常发芽。因此,研究 TLE 后海马 CRMP-2 的时空表达特征及其磷酸化作用对揭示癫痫后海马苔藓纤维增生的精细调控机制可能具有重要意义。

已有研究发现,在中枢神经系统,第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源等位基因(The phosphates and tensin homologue deleted on chromosome 10, PTEN)参与 P13k/Akt/GSK3β、mTOR、MAPK 等途径可抑制 P13K 的磷酸化作用,从而阻断 Akt 及其下游激酶的活性,促进细胞凋亡[25]。抑制 PTEN 能够提高 CRMP-2 的活性或表达,增加干细胞增殖、细胞体、树突和轴突的生长、减少突触可塑性以及改变其固有的兴奋性,可能改善癫痫后脑损伤的预后[25]。在对脑缺血模型研究中,发现通过抑制 PTEN 活性,可激活 P13K/Akt 通路,导致 GSK-3β 活性降低,进而 CRMP-2 被 GSK-3β 磷酸化程度减少,神经轴突得以延长和分支,起到对脑损伤的保护作用[26]。推测可能存在 PTEN/P13K/Akt/GSK-3β/CRMP-2 信号通路,通过阻断该通路中某个环节,调控 CRMP-2 表达,使 CRMP-2 的磷酸化减少从而抑制细胞凋亡,对 TLE 后脑损伤起到保护作用。目前 TLE 的 CRMP-2 相关研究少见,而若能够证实 CRMP-2 在 TLE 海马神经元损伤的作用是通过 PTEN/P13K/Akt/GSK-3β/CRMP-2 信号通路进行的,可进一步揭示其发病机制并为临床治疗提供新的作用靶点。

参考文献

1 Stern JM. Overview of evaluation and treatment guidelions for epilepsy. Curr Treat Options Neurol, 2009, 11(4): 273-284.

2 林华,吴立文,黄远桂,等. 海马苔藓纤维出芽及突触重组与颞叶癫痫的相关性研究. 中华医学杂志,2007,87(5): 341-344.

3 Xue Y, Xie N, Cao L, *et al*. Diazoxide preconditioning against seizure- induced oxidative injury is via the PI3K/Akt pathway in epileptic rat. Neurosci Lett, 2011, 495(2): 130-134.

4 Biagini G, Baldelli E, Longo D, *et al*. Proepileptic influence of a focal vascularlesion affecting entorhinal cortex-CA3 connections after status epilepticus. J Neuropathol Exp Neurol, 2008, 67(7): 687-701.

5 Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. Cell, 2011, 147 (4): 728-741.

6 Wang Y, Qin ZH. Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death. Apoptosis, 2010, 7(5): 798-791.

7 Ip JP, Fu AK, Ip NY. CRMP2: functional roles in neural development and therapeutic potential in neurological diseases. Neuroscientist, 2014, 20(6): 589-598.

8 Tan F, Thiele CJ, Li Z. Collapsion response mediator proteins: potential diagnostic and prognostic biomarkers in cancers(revive). Oncol Lett, 2014, 7(1): 1333-1340.

9 Vincent P, Collette Y, Marignier R, *et al*. A role for the neuronal protein collapsin response mediator protein 2 in T lymphocyte polarization and migration. J Immunol, 2005, 175(11): 7650-7660.

10 Rogawski MA, Tofighy A, White HS, *et al*. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. Epilepsy Research, 2015, 110(2): 189-205.

11 Wilson SM, Moutal A, Melemedjian OK, *et al*. The functionalized amino acid (S)-Lacosamide Subverts CRMP2-mediated tubulin polymerization to prevent constitutive and activity-dependent increase in neurite outgrowth. Front Cell Neurosci, 2014, 24(8): 196-198.

12 Inagaki N, Chihara K, Arimura N, *et al*. CRMP-2 induces axons in cultured hippocampal neurons. Nat Neurosci, 2001, 4(8): 781-782.

13 Arimura N, Menager C, Kawano Y, *et al*. Phosphorylation by rho kinase regulates CRMP-2 activity in growth cones. Mol Cell Biol, 2005, 25(22): 9973-9984.

14 Akama K, Horikoshi T, Nakayama T, *et al*. Proteomic identification of differentially expressed genes in neural stem cells and neurons differentiated from embryonic stem cells of cynomolgus monkey (Macaca fascicularis) in vitro. Biochimica Biophysica Acta, 2011, 1814(2): 265-276.

15 Soutar MP, Thornhill P, Cole AR. Increased CRMP2 phosphorylation is observed in Alzheimers disease: does this tell us anything about disease development. Curr Alz Res, 2009, 6(1): 269-278.

16 Vchida Y, Ohshima T, Sasaki Y. Semaphorin 3A signaling is mediated via sequential Cdk5 and GSK3β phosphorylation of CRMP2: implication of common phosphorylating mechanism underling axon guidance and alzheimer′s desease. Genas Cells, 2005, 10(3): 165-179.

17 Soutar MP, Thornhill P, Cole AR. Increased CRMP2 Phosphorylation is observed in Alzheimer′s disease:dose this tell us anything about disease development. Curr Alz Res, 2009, 6(1): 269-278.

18 Yoshimura T, Kawano Y, Arimura N. GSK-3β regulates phosphorylation of CRMP-2 and neuronal polarity. Cell, 2005, 120(1): 137-149.

19 Lykissas MG, Batistatou AK, Konstantinos A. The role of neurotrophins in axon guidance, growth and regeneration. Curr Neurovas Res, 2007, 4(1): 143-151.

20 Arimura N, Kimura T, Nakamuta S. Anterograde transport of Trkβ in axons is mediated by direct interaction with slp1and rab2. Dev Cell, 2009, 15(7): 675-686.

21 Kawano Y, Yoshimura T, Tsuboi D. CRMP-2 is involved in kinesin-1-development transport of the Swa-1/WAVE1 complex and axon formation. Mol Cell Biol, 2005, 25(3): 9920-9935.

22 Rogemond V, Auger C, Giraudon P. Processing and nuclear localization of CRMP2 during brain development induce neurite outgrowth inhibition. J Biol Chem, 2008, 283(1): 14751-14761.

23 Morita T, Sobue K. Specification of neuronal polarity mediated by mTOR-regulated local translation of CRMP2 and tau. J Biol Chem, 2009, 284(40): 27734-27745.

24 Lee CY, Jaw T, Tseng HC. Lovastatin modulates glycogen synthase kinase-3β pathway and inhibits mossy fiber sprouting after pilocarpine-induced status epilepticus. PLoS ONE, 2012, 7(6): e38789.

25 Garcia-Junco-Clemente P, Golshani P. PTEN: a master regulator of neuronal structure, function, and plasticity. Communicative & Integrative Biology, 2014, 7(1): e28358.

26 Zhao J, Qu Y, Wu J, *et al*. PTEN inhibition prevents rat cortical neuron injury after hypoxia-ischemia. Neuroscience, 2013, 238(15): 242-251.

· 综述 ·

癫痫与表观遗传学

孙丹，杨伟民，刘智胜

华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 神经内科（武汉 430016）

【摘要】 癫痫是一种以反复刻板性发作为特征的慢性神经系统疾病，现仍有 20% ~30% 为难治性癫痫患儿，且发病机制尚未完全阐明。目前研究发现癫痫发病过程中存在表观遗传修饰异常，主要包括 DNA 甲基化、染色质重组、组蛋白修饰和非编码 RNA 调控等。文章将讨论表观遗传学在癫痫发病机制中的调控作用，以及与局灶性癫痫和全面性癫痫的关系，期待能从表观遗传学的角度阐明癫痫的发病机制，从而为癫痫药理学治疗分子靶标的识别提供新方向。

【关键词】 表观遗传学； DNA 甲基化； 组蛋白修饰； 癫痫

表观遗传学（Epigenetic）是与遗传学（Genetic）相对应的概念，遗传学是指基于基因序列改变所致基因表达水平变化，如基因突变、基因杂合丢失和微卫星不稳定等；而表观遗传学则是指基于非基因序列改变所致基因表达水平变化，如 DNA 甲基化和染色质构象改变等，潜在的表观遗传机制可以是协同的、拮抗的或相互排斥的，其表观遗传变异性为生理和病理状况提供分子基础。因此，表观基因组的广泛重构不仅在神经发育中起调节作用，而且在癫痫等神经疾病中亦发挥作用。

1 表观遗传学在癫痫中的调控机制

1.1 组蛋白密码

染色体的多级折叠过程中，需要 DNA 同组蛋白 3（Histone 3，H3）、H4、H2A、H2B 和 H1 结合在一起。研究中人们发现组蛋白在进化中是保守的，但它们并不是通常认为的静态结构。组蛋白在翻译后的修饰中会发生改变，从而提供一种识别的标志，为其它蛋白与 DNA 的结合产生协同或拮抗效应，它是一种动态转录调控成分，称为组蛋白密码（Histone code）。这种常见的组蛋白外在修饰作用包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、糖基化、腺苷二磷酸（Adenosine diphosphate，ADP）核糖基化、羰基化等，它们都是组蛋白密码的基本元素。在组蛋白的修饰中，乙酰化、甲基化研究最多。乙酰化修饰大多在组蛋白 H3 的 Lvs 9、l4、l8、23 和 H4 的 Lys 5、8、12、16 等位点。对这两种修饰结果的研究显示，它们既能激活基因也能使基因沉默。在赖氨酸和精氨酸残基的组蛋白甲基化是另一个重要的翻译后修饰，可以根据靶点位置调节转录表达和活化。组蛋白赖氨酸甲基化的动力学依赖组蛋白甲基转移酶（Histone lysine methyl-transferases，HMTs）和脱甲基酶（Histone lysine methyl-demethylation enzyme，HDMs）的拮抗作用，这有点类似乙酰化，但更新率较低，这使组蛋白甲基化的调节更稳定。催化甲基化反应的酶在脑发育和癫痫的病理过程中起着至关重要的作用[1,2]。

研究表明，组蛋白修饰异常和基因表达改变是癫痫持续状态动物模型及颞叶癫痫（Temporal lobe epilepsy，TLE）人群的重要特点。在 TLE 人群及癫痫持续状态动物模型中，与脑发育有关的一种组蛋白去乙酰化酶（Histone deacetylases，HDAC）表达上调[1,2]。另有研究表明，组蛋白去甲基化家族成员热休克蛋白 27 相关蛋白 1（Heat shock protein 27-associated protein 1，HSPBAP l）表达于难治性癫痫患者的前部颞叶皮质区，而非正常调控区[3]。虽然还不清楚 HSPBAP l 通过何种机制导致癫痫发生和神经元死亡，但 HSPBAP 1 可以抑制保护性热休克蛋白 27（Heat shock protein 27，HSP 27）的表达，加剧神经元死亡。丙戊酸是一种有效的抗癫痫药物（AEDs），既往认为其能通过增加 γ-氨基丁酸（γ-aminobutyrie acid，GABA）的合成和减少 GABA 的降解，从而降低神经元的兴奋性、抑制癫痫发作。近来大量研究发现丙戊酸也是 HDAC 抑制剂，同时能抑制 HDAC 的活性，这表明丙戊酸也可通过调节组蛋白乙酰化或去乙酰化控制癫痫发作。

DOI：10.7507/2096-0247.20170021

基金项目：武汉市科技创新平台——儿童神经疾病临床医学研究中心资助项目（武科计 2014-160 号）

通讯作者：刘智胜，E-mail：liuzsc@126.com

1.2 DNA 甲基化

DNA 甲基化是在 DNA 甲基转移酶(DNA methyl transferase, DNMT)介导下，将甲基从一个 S-腺苷甲硫氨酸上转移到 C-5 位置胞嘧啶上，形成 5-甲基胞嘧啶[4]。这是哺乳动物 DNA 最常见的转录后调节方式之一。人类基因组 DNA 中 5-甲基胞嘧啶大多数存在于结构基因的 CpG 岛中，CpG 甲基化的独特分布模式对于基因沉默和染色体稳定性的控制至关重要。DNA 甲基化主要是通过 DNMT 来催化，在许多神经系统疾病包括神经退行性病变和癫痫中发现了 DNMT 表达和活性的改变，这可能对癫痫的发病机制有重要的影响[5]。

在癫痫动物模型中发现不少表观遗传学改变，包括 H3、H4 组蛋白修饰改变、组蛋白变体 H2A 的过度磷酸化、神经元限制性沉默因子(Neuron-restrictive silencer factor, NRSF)的结合增加、微小 RNA(micro-RNA, miRNA)的表达异常、DNA 甲基化模式变异。例如，脑源性神经营养因子(Brian derived neurotrophic factor, BDNF)的表达异常与癫痫发生有关。在小鼠癫痫模型中发现[6]，BDNF 表达受多种机制调控，其中包括 BDNF 启动子的甲基化。

Reelin 是一种细胞外基质分子，主要作用是在大脑的发育过程中诱导调节神经元的迁移和板层结构形成，同时促进突触可塑性形成、维持齿状回的完整性。在人类 TLE 的脑组织标本中发现齿状回区的颗粒细胞分散，并且伴 Reelin 蛋白的表达减少，这是 TLE 的重要解剖特征。Kobow 等[7]研究发现 Reelin 蛋白的表达减少导致了颗粒细胞板层结构的破坏，且最先发现在伴海马硬化的 TLE 患者中存在 DNA 启动子甲基化异常。

1.3 非编码 RNA

功能性非编码 RNA 在表观遗传修饰中发挥极其重要的作用。按大小分为长链非编码 RNA 和短链非编码 RNA。长链非编码 RNA 在基因簇以至于整个染色体水平发挥顺式调节作用；短链 RNA 在基因组水平对基因表达进行调控，介导 mRNA 的降解、诱导染色质发生结构改变。目前研究较多的是小干涉 RNA、miRNA、长链非编码 RNA(Long noncoding RNA, lncRNA)。

有研究发现，癫痫持续状态可引起海马 CA 区的 miRNA 水平上调，其中 miR-132 是上调最显著的亚型，其抗炎相关作用很可能与癫痫发生密切相关；有类似作用的 miRNA-146 也在 TLE 动物模型的活性星形胶质细胞中发生了上调[8]。说明 miRNA 不仅参与神经元细胞的调节，在星形胶质细胞中也发挥重要作用。

与 miRNA 一样，lncRNA 在癫痫发生中亦发挥重要作用。lncRNA 与染色质重组、转录、RNA 转录后修饰等调控密切相关。长链 RNA 异常表达与许多疾病相关[9]。如 *FMR*4 和 *ASFMRl* 是源于 FMR1 基因位点的 lncRNA，*FMRl* 与脆性综合征密切相关，脆性综合患者的 *FMR*4 和 *ASFMR* 均是沉默基因[10, 11]。上述研究均表明 lncRNA 或许能够影响基因位点突变包括癫痫在内的复杂的临床表型。

2 表观遗传基因调控与局灶性癫痫中致痫性记忆

伴有海马硬化的 TLE 是成人最常见的癫痫综合征，具体发病机制目前仍不确切。超过 1/3 患者为药物难治性癫痫[12]，其中一些患者需行外科手术，但术后仍有超过 50% 患者 5 年复发率较高，这可能与大脑具有产生持续性痫性发作的本质有关，其原因为基因的甲基化能使该基因永久沉默和不再激活，有可能使痫性发作后记忆长期保持，即致痫性记忆[13]。同时致痫灶内改变的分子结构可促使稳定的癫痫网络进展为持续性痫样发作，因此，推测 DNA 甲基化等表观遗传学的改变可能是致痫性记忆长期存在的分子基础之一，并造成以反复自发性发作为特征的慢性神经系统疾病。

有研究显示，家族性 TLE 与具有遗传倾向的热性惊厥或其他风险因素有关[14]，但 TLE 的病因仍未归纳入遗传性癫痫[15]。然而在人类和动物实验 TLE 模型中，通过微阵列分析探测到与 TLE 相关的异常候选基因[16]，并认为这些致病性基因参与了炎症和应激、突触传递和信号转导、离子转运、细胞代谢以及突触可塑性等机制，推测癫痫发作导致的同步化神经元放电可诱导表观基因组和下游基因表达发生改变，包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和 miRNA 的表观遗传学改变可能会导致脑网络功能和结构改变，从而促进癫痫的发生和发展[17]。越来越多的研究表明，中枢神经系统 DNA 甲基化可调控神经元网络活性和突触可塑性，TLE 患者颞叶皮质中发现了 DNA 启动子甲基化异常改变和 *DNMT* 基因表达增高。此外，毛果芸香碱，杏仁核刺激和创伤性脑损伤后 3 种不同方法诱导的大鼠癫痫模型中亦均发现存在 DNA 启动子甲基化异常。有研究显示，伴或不伴有海马硬化的 TLE 患者手术治疗后，通过海马样本可检测到基因组 DNA 甲基化改变[18]。虽然目前 DNA 甲基化与 TLE 的关联证据还不够，但通过现有的实验证据显示癫痫发作和

慢性疾病的发展过程中有表观遗传学机制的参与，并指出特定的表观遗传学信号分子标志物很有潜力作为局灶性癫痫的分子诊断依据，且有望针对表观遗传学机制进行难治性癫痫的靶向表观治疗。

目前已有研究并批准上市的表观遗传学药物，主要针对 DNA 异常甲基化和组蛋白的异常修饰，一些表观遗传学抑制剂（例如氮杂胞苷和地西他滨）已被批准用于血液性恶性肿瘤，亦在实体瘤中进行临床试用[19]。除此之外，表观遗传学药物对神经精神疾病的研究也在进行中，涉及到 HDAC 抑制剂、DNMT 抑制剂和 DNMT 增强剂[20]，如 HDAC 抑制剂丙戊酸能改善精神分裂症的症状，从癫痫治疗的角度而言，丙戊酸是一种有效的 AEDs，既往认为其能通过增加 GABA 的合成和减少 GABA 的降解，从而降低神经元的兴奋性而抑制发作。近来发现丙戊酸也是 HDAC 抑制剂，能同时抑制 HDACs 的活性，表明丙戊酸可通过调节组蛋白乙酰化或去乙酰化起到控制癫痫发作的作用。另外，有研究发现了一种跟酮体代谢密切相关的表观遗传新修饰（组蛋白三羟基丁酰化），此修饰正来源于酮体之一——β-羟基丁酸，并广泛存在于细胞的组蛋白赖氨酸上。三羟基丁酰化修饰变化灵敏地反映着体内外环境的变化，尤其是能量代谢改变。机体能够通过组蛋白的修饰转化为基因转录的调控，帮助快速调整并适应环境带来的变化。揭示了酮体发挥生物学功能的新机制，并且有利于今后对生酮饮食在治疗癫痫中的机制研究和对酮体生物学功能有更新的认识[21]。

3 表观遗传基因调控与特发性全面性癫痫

15% ~20% 的癫痫患者可诊断为特发性全面性癫痫（Idiopathic generalized epilepsies，IGEs），但研究显示 IGEs 患病一致性在单卵孪生子中也并非 100%，提示环境对发病有一定影响[22]。在单基因遗传的癫痫家系分析中发现存在临床表型的异质性，即在不同遗传背景和环境因素影响下，相同基因型的个体因外显率和表现度不同，性状表现程度或所患疾病轻重程度上也存在差异，这种癫痫临床表型异质性可能与基因修饰和/或环境因素诱导表观遗传变（Epigenetic variation）有关，即在基因的 DNA 序列没有发生改变的情况下，基因功能发生了可遗传的变化，并最终导致了表型的变化，它并不符合孟德尔遗传规律的核内遗传。研究表明很多涉及 IGE 致病基因都受到表观遗传的调节，包括 *SCN*3*A*，*KCNQ*3，*GABRG*2，*GABRA*1 和 *GABRB*2 基因等（表 1）。癫痫致病基因多位于基因的编码区破坏相应蛋白质的结构和功能，但是编码蛋白的 DNA 序列在基因组中不到 2%，因此癫痫患病的基因位点大多数在非编码区域，提示表观遗传的调节机制和基因变异之间存在交叉（例如 IncRNA 基因、启动子、增强子和其他功能基因组元件）共同促使疾病发生发展[22]。

4 展望

目前关于表观遗传学与癫痫关系的研究比较少，对于癫痫的表观遗传学我们只有少量的数据，包括癫痫是否与特殊的 DNA 脱甲基化作用、核小体重塑、IncRNA、RNA 编辑以及遗传印记的相关研究还很少，而表观遗传修饰可以在大脑中传递信息，改变神经元活性，影响多种转录因子表达，这对

表 1 表观遗传学在特发性全面性癫痫机制中的证据

癫痫类型	基因	表观遗传调控
遗传性癫痫伴热性惊厥附加症；Dravet 综合征；良性家族性新生儿惊厥；遗传性癫痫伴热性惊厥附加症；Dravet 综合征	钠离子通道基因 *SCN*1*A*，*SCN*1*B* *SCN*2*A*	
Dravet 综合征；修饰基因	*SCN*3*A*	通过 DNA 甲基化和 MBD2 结合
良性家族性新生儿惊厥	钾离子通道基因 *KCNQ*3	特异性蛋白 1 介导的激活 REST 介导的沉默 DNA 调控甲基化
遗传性癫痫伴热性惊厥附加症；Dravet 综合征；儿童失神性癫痫	GABA 受体亚基基因 *GABRG*2	人类恶性胶质瘤 REST 靶基因差异 DNA 甲基化
青少年肌阵挛性癫痫	*GABRA*1	在癌症和精神疾病中改变的 DNA 启动子甲基化
智力障碍和癫痫	*GABRB*2	DNA 甲基化调控

癫痫的发生也起着重要作用，所以对表观遗传学的研究也将有助于更深入的了解癫痫发生机制。目前临床上应用的 AEDs 主要是通过整体上降低神经元兴奋性，从而提升其抑制放电水平来实现对癫痫的控制，这种治疗手段不仅疗效有限，还会对患者的行为能力产生未知的副作用，所以发现大量的致病基因及表观遗传学对癫痫的作用，将有助于癫痫发病机制的研究，从而研发出针对癫痫更有效的治疗方法。

参考文献

1 Guan JS, Haggarty SJ, Giacometti E, *et al*. HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity. Nature, 2009, 459(7243): 55-60.

2 Huang Y, Zhao F, Wang L, *et al*. Increased expression ofhistone deacetylases 2 in temporal lobe epilepsy: a study of epileptic patients and rat models. Synapse, 2012, 66(2): 151-159.

3 Xi ZQ, Sun JJ, Wang XF, *et al*. HSPBAPI is found extensively in the anterior temporal neocortex of patients with intractable epilepsy. Synapse, 2007, 61(9): 741-747.

4 Senner CE. The role of DNA methylation in mammalian development. Reprod Biomed Online, 2011, 22(6): 529-535.

5 Urdinguio RG, Fernandez AF, Lopez Nieva P, *et al*. Disrupted microRNA expression caused by Mecp2 loss in a mouse model of Rett syndrome. Epigenetics, 2010, 5 (2): 656-663.

6 Roth TL, Zoladz PR, Sweatt JD, *et al*. Epigenetic modification of hippocampal BDNF DNA in adult rats in an animal model of post-traumatic stress disorder. J Psychiatr Res, 2011, 45(7): 919-926.

7 Kobow K, Jeske I, Hildebraudt M, *et al*. Increased reelin promoter methylation is associated with granule cell dispersion in human temporal lobe epilepsy. J Neuropathol Exp Neurol, 2009, 68(4): 356-364.

8 Imenez Mateos EM, Bray I, Sanz Rodriguez A, *et al*. miRNA Expression profile after status epilepticus and hippocampal neuroprotection by targeting miR-132. Am J Pathol, 2011, 179 (5): 2519-2532.

9 Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long noncoding RNAs: insights into functions. Nat Rev Genet, 2009, 10(3): 155-159.

10 Halil AM, Faghihi MA, Modarresi F, *et al*. A novel RNA transcrpt with antiapoptotic function is silenced in fragile X syndrome. PLoS One, 2008, 3(1): e1486.

11 Ladd PD, Smith LE, Rabaia NA, *et al*. An antisense transcript spanning the CGG repeat region of FMRI is upregulated in premutation Cal Tiers but silenced in full mutation individuals. Hum Mol Genet, 2007, 16(24): 3174-3187.

12 P Kwan, MJ Brodie. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med, 2000, 342(20): 314-319.

13 I Najm, L Jehi, A Palmini, *et al*. Temporal patterns and mechanisms of epilepsy surgery failure. Epilepsia, 2013, 54(3): 772-782.

14 SF Berkovic, IE Scheffer. Genetics of the epilepsies. Epilepsia, 2001, 42(Suppl 5): 16-23.

15 AJ Becker, J Chen, A Zien, *et al*. Correlated stage-and subfield-associated hippocampal gene expression patterns in experimental and human temporal lobe epilepsy. Eur J Neurosci, 2003, 18 (2): 2792-2802.

16 M Majores, J Eils, OD Wiestler, *et al*. Molecular profiling of temporal lobe epilepsy: comparison of data from human tissue samples and animal models. Epilepsy Res, 2004, 60(4): 173-178.

17 K Kobow, I Blumcke. The methylation hypothesis: do epigenetic chromatin modifications play a role in epileptogenesis? . Epilepsia, 2011, 52(Suppl 4): 15-19.

18 SF Miller-Delaney, K Bryan, S Das, *et al*. Differential DNA methylation profilesof coding and non-coding genes define hippocampal sclerosis in human temporal lobe epilepsy. Brain, 2005, 138(5): 616-631.

19 C Nervi, E De Marinis, G Codacci-Pisanelli. Epigenetic treatment of solid tumours: a review of clinical trials. Clin Epigenet, 2015, 7 (1): 127.

20 M Szyf. Prospects for the development of epigenetic drugs for CNS conditions. Nat Rev Drug Discov, 2015, 14(5): 461-474.

21 K Kobow, A Kaspi, KN Harikrishnan, *et al*. Deep sequencing reveals increased DNA methylation in chronic rat epilepsy. Acta Neuropathol, 2013, 126(5): 741-756.

22 SF Berkovic, JC Mulley, IE Scheffer, *et al*. Human epilepsies: interaction of genetic and acquired factors. Trends Neurosci, 2006, 29(6): 391-397.

· 综述 ·

micro RNA 调控癫痫的发生发展

江娇美,吴鹏程,王芬,张明

南昌大学第二附属医院 神经内科(南昌 330006)

【摘要】 癫痫是神经系统第三大常见疾病,其发生发展涉及到的机制包括炎症反应、神经细胞凋亡、细胞增殖分化及突触重塑等。而近期许多研究试图从 micro RNA 方向找寻有关癫痫特异性生物标志及其治疗相关的潜在突破点。文章就 micro RNA 在癫痫的发生发展中表达水平的变化及相关可能的调控机制做一综述,为进一步的相关研究提供参考。

【关键词】 癫痫; micro RNA; 调控

癫痫是最常见的慢性神经系统疾病之一,据估计该病影响着全球近7 000万人,其中低中收入国家的发病率是高收入国家的 2 倍[1]。国内癫痫患病率为 5‰,各地区患病率差异较大,农村地区患病率高于城市[2]。而微小 RNA(microRNA, miRNA)主要通过与靶信使 RNA(message RNA, mRNA)的 3′-端非编码区特异性互补结合来调节转录后水平基因的表达,在一系列生物学过程如细胞周期、炎症反应等过程中发挥重要作用[3]。目前许多研究集中于探索癫痫与 miRNA 的关系,试图从 miRNA 方向找寻癫痫相关的突破点。但不同类型的癫痫其发病机制涉及到众多不同的 miRNA,相同类型的癫痫其不同的疾病状态下 miRNA 的表达也具有差异性;此外,即使是相同的 miRNA 参与调控的机制在不同类型的癫痫及不同的疾病状态下也可能存在差异。本文旨在分析总结在实验动物癫痫模型及癫痫患者脑组织中存在明显表达水平变化的 microRNA 以及它们的调控机制。

1 与癫痫相关的 microRNA

人类拥有约 1 600 个 miRNA,但其在蛋白组学、生物信息学等方面都显示出对蛋白基因强大的调控功能,而癫痫动物模型中 miR-132 是最早在海马结构中被发现存在表达差异性的,紧随其后 miR-146a、miR-134 及 miR-184 等也被发现。而随着对 miRNA 与癫痫疾病相互作用研究的深入及生物技术的发展,尤其是高通量测序技术及微阵列的广泛运用,人们对于 miRNA 的筛查也进入到一个高水平、大范围的平台。如 Roncon 等[4]对癫痫患者海马颗粒细胞层、癫痫患者血浆及大鼠慢性癫痫模型行 miRNA 微陈列分析,发现几种 miRNAs(miR-21-5p、miR-23a-5p、miR-146a-5p 和 miR-181c-5p)在小鼠和人组织标本中都存在表达上调;研究者还发现血浆中这些 miRNA(如 miR-9a-3p)在第一次发作之前就出现变化,由此提出生物标记物的形成。Wang 等[5]对 30 例癫痫患者及 30 名健康对照者进行血清 miRNAs 的表达差异测定后,进一步选定有差异性的 miRNAs 在 117 例癫痫患者及 112 名健康对照者之间进行验证,发现癫痫患者的 Let-7d-5p、miR-106b-5p、-130a-3p 和 -146a-5p 表达均上调,而 miR-15a-5p 及 -194-5p 表达下调,其中 miR-106b-5p 意义最大(敏感性为 80.3%,特异性为 81.2%)。

Peng 等[6]监测内侧颞叶癫痫(TLE)的 3 个阶段,发现 miR-124 及 miR-134 均为在急性及慢性期显著上调,而在潜伏阶段与对照组相同,另一方面 miR-132 在 3 个阶段都是显著上调,但 miR-21 在急性及慢性期是显著上调的,在潜伏阶段是下调的。无独有偶,Ren 等[7]选取 5 种 miRNAs(miR-132、miR-146a、miR-181a、miR-34a 和 miR-124)初步探索其与癫痫的相关性且进一步进行单因素分析,发现与控制组相比癫痫大鼠海马区 miR-181a 在癫痫持续状态(Status epilepticus, SE)后 24 h(4.47 ± 0.35),7 d(4.85 ± 0.53)和 2 周(5.66 ± 0.64)。而有文献报道[8]采用 Exiqon miRNA 阵列分析 TLE 大鼠 3 个脑区——CA1; 齿状回(Dentate gyrus, DG); 海马旁皮质(Parahippocampal cortex, PHC)及不同时间点(电诱导 SE 后第 1 天,急性期,D;第 1 周,潜伏期,W;第 3 ~ 4 个月,慢性期,M)的 miRNA 表达水平变化,发现 CA1 区:DG 区:PHC 在 3 个时间点

DOI:10.7507/2096-0247.20170022

基金项目:南昌大学研究生创新资金(cx2016335)

通讯作者:张明,E-mail: zm6861226@126.com

上上调的 miRNA 分别为 18:20:31;16:15:37;7:37:22。其中 DG 区 miR-132、miR-132 、miR-21 和 miR-212 在 3 个时间点均上调,PHC 区 3 个时间点均表达上调的有 miR-21 及 miR-223。总体来说除了 PHC,无论哪个时间点 DG 及 CA1 区上调的 miRNA 均多于下调,而在 PHC 区 3 个时间点均存在下调的 miRNA 为 miR-137,且是唯一。

在临床上耐药性癫痫往往是一个非常棘手的问题,而对于寻找耐药性癫痫的生物突破点也显得尤为重要。Moon 等[9]对耐药性癫痫相关 miRNA 进行探究,发现其中 4 种(miR-206、miR-374、miR-468 和 miR-142-5p)可能在癫痫的耐药中发挥关键作用。有研究对 30 例耐药癫痫患者及 30 例药物敏感癫痫患者的血清 miRNA 的表达差异进行测定,后选取这些 miRNA 在 77 例耐药性癫痫患者、81 例药物敏感性癫痫患者及 85 名健康对照组中进行验证,发现与药物敏感组及健康对照组相比,耐药癫痫组的循环 miRNAs(尤其是 miR-194-5p、-301a-3p、-30b-5p、-342-5p和-4446-3p)存在明显差异性表达,而 miR-301a-3p 最具有诊断价值(其敏感性为 80.5%,特异性为 81.2%),且与癫痫发作严重程度呈负相关[10]。有趣的是有文献发现 miR-146a 的其中一个功能性单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms, SNPs)rs57095329 与耐药性癫痫的风险及癫痫发作频率风险具有相关性[11]。

在癫痫疾病中可能充当调控因子的 miRNA 有很多,在不同的癫痫模型、不同的时间节点、不同的大脑区域及不同的实验技术中所测得的结果具有一定差异性,虽然目前这些实验结果我们尚不能完全确认 miRNA 靶点,但目前几种 miRNAs 已获得认可,如 miR-132、miR-146a、miR-134、miR-21 及 miR-34a。随着人们对该领域的关注越来越大,通过对 miRNA 表达谱的覆盖及相应的重复实验,后期将会有更多、联系更为紧密的 miRNA 获得证实。

2 microRNA 的靶基因及可能的调控机制

miRNA 在进化过程中具有高度保守性,一个 miRNA 可有几个目标靶基因,参与不同的信号通路,miRNA 的检测易于施行且具有无创性,这也是其成为各种疾病竞相研究目标的原因[12]。随着研究的深入,人们发现 miRNA 在各个基因通路上可调控 30% 以上的基因[13],而目前研究显示在癫痫疾病中涉及到的通路包括细胞凋亡、突触重塑、炎症反应等。

2.1 神经细胞凋亡

有大量的数据表明,急性的癫痫发作和反复的癫痫发作能促进海马神经再生[14, 15],而慢性癫痫发作阶段神经干细胞(Neural stem cell,NSC)的数目并未见明显的改变,但 NSC 分化为成熟的神经元过程中似乎是受损[16]。也有文献报道在 SD 大鼠的戊四氮点燃模型中,反复多次戊四氮诱发短暂痫性发作直至点燃状态,可发现神经再生明显增多,且神经再生增多在早期癫痫发生过程就存在,而当时这些部位并不存在明显的细胞丢失,表明神经再生并不是神经元死亡的继发性改变,而是由反复痫性发作所致[17]。但这种神经发生往往是异常的海马神经再生,包括神经祖细胞增殖增加、异常颗粒细胞产生、苔藓纤维发芽(Moss fiber sprouting, MFS)等。Cho 等[18]利用匹罗卡品制造小鼠模型,试图定义异常神经发生在癫痫中的作用及相关认知功能,用遗传方法诱导抑制成年神经元再生,作者发现在急性发作前消融神经再生,小鼠的慢性发作频率减少,但癫痫的发展并不受到阻碍,而重要的是缺乏异常神经再生的小鼠表现出正常的海马依赖性新物体位置识别能力。由此作者认为癫痫发作可能会促进成人神经元再生,形成异常海马电路,扰乱正常的网络回路。第一个被发现与凋亡相关的 miRNA 是 miR-34[19],其中涉及到的机制包括丝裂原活化蛋白激酶 3K9(MAP3K9)、B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)[20]。而最近的文献表明慢性 TLE 组与对照组相比,14 个 miRNA 存在表达上调,11 个 miRNA 表达下调,进一步的分析及验证发现 6 种 miRNA(miR-455-3p、mir-345-3p、miR-423-3p、mir-54、mir-365-5p 和 mir-296-5p)具有价值。作者还发现 miR-423-3p 和 miR-296-5p 的表达水平与 Caspase-3 的活性(一种凋亡指标)有关,且当慢性 TLE 小鼠模型 Caspase-6 降低时,RNA 介导的沉默复合物使得 miR-423-3p 的表达增加[21],由此推断 miRNAs 可能在慢性 TLE 中起到抗凋亡的作用。但同样有文献报道 SE 样的电活动会导致 miR-134 的表达增加,而抑制 miR-134 的表达可减少 SE 样的电活动且能减少神经元死亡[22]。另一种被发现的 miRNA 是 miR-184,研究表明在低剂量红藻氨酸预处理癫痫模型中,miR-184 的表达上调且其靶基因 Akt 表达水平降低,而抑制这种 miRNA 表达可导致神经元凋亡且发作诱导的细胞凋亡增加[23]。Liu 等[24]通过戊四唑(PTZ)点燃 SD 大鼠制备 TLE 模型,经过 Morri 水迷宫分出出现记忆障碍(TLE-MI 组)和未出现记忆障碍(TLE-C 组)的癫痫大鼠,发现两组都出现表达上调的 miRNA 有 miR-

34c、miR-374、miR-181a 和 miR-let-7c-1，都出现表达下调的有 miR-1188、miR-770-5p、miR-127-5p、miR-375、miR-331、miR-873-5p 和 miR-328a，进一步的利用生物信息学发现丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路、细胞凋亡等可能是这些存在差异表达的 miRNA 影响 TLE 记忆障碍的分子机制。

2.2 突触重塑

癫痫发作引起兴奋性毒性，导致大脑的许多区域神经元死亡，特别是在癫痫敏感区域（尤其是海马区），从而导致异常突触联系的形成，建立新的局部兴奋环路[25]，即异常突触重塑。在癫痫疾病中突触重塑的主要形式是 MFS，其与海马内选择性神经元脱失及胶质增生是难治性癫痫最常见且最主要的病理变化[26]。而树突棘是兴奋性突触传递的重要节点，位于树突的突触后成分，它的形成及降解被认为是突触重塑的标志。大量的研究试图从突触重塑这一方面找寻突破点，进而抑制癫痫反复发作。运用 Li-Pilo 诱导 TLE，将癫痫小鼠分为控制组（未行 miR-132）及 ant-132（antagomir-132），发现 ant-132 诱导 miR-132 沉默可增加癫痫阈值，抑制自发性反复发作的次数，miR-132 沉默后神经元凋亡数目及 MFS 减少[27]。也有研究表明沉默 miR-134 可减少海马 CA3 区锥体细胞树突棘密度的 21%，且减少难治性癫痫小鼠比例及 SE 引发的海马损伤，可使得诱发性或自发性癫痫发作明显降低，具有持久的神经保护作用[28]。其中可能的机制为转录因子环磷酸腺苷（cAMP）效应元件结合蛋白（CREB）调控 miR-132，而 miR-132 通过调控 Rho 家族的 GTP 酶激活蛋白（p250GAP）进而在突触活性依赖的结构和功能的可塑性中起关键作用[26, 29, 30]。miR-138 是另一种在大鼠海马神经细胞中被发现的局限于树突中负责负性调控树突棘的 miRNA，其调控的机制可能为酰基蛋白硫酯酶 1[31]。miR-124，一种大脑特定的 miRNA，最初被认为在神经细胞分化及神经系统发育过程起到关键作用，而 Wang 等[32]海马内给予 miR-124 双链体发现两种癫痫大鼠模型（戊四氮和匹罗卡品诱导的癫痫模型）都存在癫痫发作的严重程度减轻及潜伏期延长，而给予 miR-124 抑制剂则导致匹罗卡品致痫大鼠模型的潜伏期缩短，双荧光素酶报告基因检测证实 miR-124 直接调控 CREB1。

2.3 炎症反应

癫痫发作所产生的兴奋毒性引发一系列的免疫/炎症的激活，释放大量的炎性细胞因子（包括前列腺素、自由基及补体因子等）、趋化因子及黏附因子，且这些因子反过来动员免疫因子及神经胶质细胞。随着研究的深入人们越来越关注炎症反应在癫痫疾病中所起到的巨大作用[33]，第一份 TLE 患者的全基因组 miRNA 分析发现炎症反应是其最主要的靶基因[34]。伴有海马硬化的 TLE 患者，其星形胶质细胞中 miR-146a 表达上调，且发生的区域主要位于神经细胞损失及胶质细胞增生，因此 miR-146a 可能调控 TLE 中星形胶质细胞炎性应答[35]，而其对炎性应答呈负调控作用，其中可能涉及到的调控因子为白介素-6、白介素受体相关激酶（IRAK）及受体相关因子（TRAF）[36]。Guo 等[37]发现 TLE 大鼠及 TLE 患者的 p-CREB 及 miR-132 都存在高表达。运用镁离子部分抑制脑源性神经营养因子（Brain-derived neurotrophic factor，BDNF）从而预处理 BDNF 依赖性全长 TrkB（BDNF-dependent full-length TrkB receptor，TrkB. FL），诱导出连续性的高频痫样放电，而 miR-132 的过表达加剧痫样放电[38]。有文献研究发现抑制 miR-22 会使得 SE 后 P2X7R 的表达和对侧海马区细胞因子的水平增加，导致小鼠更为频繁的自发性癫痫发作。P2rx7 -/- 小鼠或经特定的 P2X7R 拮抗剂处理的小鼠可防止 miR-22 沉默引发的促炎性反应及过度兴奋性[39]。Bénédicte 等研究 TLE 伴有或不伴有海马硬化两者之间 miRNA 的表达差异，发现 miR-184 在两者之间存在明显的表达差异，进一步的通路分析发现可涉及到的机制为炎症信号转导及细胞凋亡[40]。Xiang 等[41]通过抑制及过表达 miR-204 发现，miR-204 通过调节 TrkB 及其下游 ERK1/2-CREB 信号通路从而发挥抗癫痫效应。

3 展望

miRNA 是癫痫发生及发展中各种基因调控的关键因子，其相关研究尚处于开始阶段，其中巨大的潜能还有待人们去探索。尽管目前许多问题尚待解决，研究结果尚缺乏重复性，但 miRNA 仍有望成为癫痫诊断中的特异性生物标记物，以及为其治疗提供新的靶点。

参考文献

1 Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, *et al*. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Neurology, 2011, 77(10): 1005-1112.

2 常琳，王小姗. 中国癫痫流行病学调查研究进展. 国际神经病学 神经外科学杂志, 2012, 39(2): 161-164.

3 Reschke CR, Henshall DC. microRNA and epilepsy. Adv Exp Med

Biol, 2015, 88(8): 41-70.

4 Roncon P, Soukupova M, Binaschi A, *et al*. MicroRNA profiles in hippocampal granule cells and plasma of rats with pilocarpine-induced epilepsy--comparison with human epileptic samples. Scientific Reports, 2015, 5(1): 14143.

5 Wang J, Yu JT, Tan L, *et al*. Genome-wide circulating microRNA expression profiling indicates biomarkers for epilepsy. Scientific Reports, 2015, 5 (3): 9522.

6 Peng J, Omran A, Ashhab MU, *et al*. Expression patterns of miR-124, miR-134, miR-132 and miR-21 in an immature rat model and children with mesial temporal lobe epilepsy. Journal of Molecular Neuroscience, 2013, 50 (2): 291-297.

7 Ren L, Zhu R, Li X. Silencing miR-181a produces neuroprotection against hippocampus neuron cell apoptosis post-status epilepticus in a rat model and in children with temporal lobe epilepsy. Genetics and Molecular Research, 2016,15(1): 15017798.

8 Gorter JA, Iyer A, White I, *et al*. Hippocampal subregion-specific microRNA expression during epileptogenesis in experimental temporal lobe epilepsy. Neurobiology of Bisease, 2014, 62(6): 508-520.

9 Moon J, Lee ST, Choi J, *et al*. Unique behavioral characteristics and microRNA signatures in a drug resistant epilepsy model. PloS ONE, 2014, 9(1): e85617.

10 Wang J, Tan L, Tan L, *et al*. Circulating microRNAs are promising novel biomarkers for drug-resistant epilepsy. Scientific Reports, 2015, 5(4): 10201.

11 Cui L, Tao H, Wang Y, *et al*. A functional polymorphism of the microRNA-146a gene is associated with susceptibility to drug-resistant epilepsy and seizures frequency. Seizure, 2015,27(7): 60-65.

12 Chen X, Ba Y, Ma L, *et al*. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. Cell Research, 2008,18(10): 997-1006.

13 Chang TC, Mendell JT. MicroRNAs in vertebrate physiology and human disease. Annual Review of Genomics and Human Genetics, 2007, 8(8): 215-239.

14 Kokaia M. Seizure-induced neurogenesis in the adult brain. The European Journal of Neuroscience, 2011,33(6): 1133-1138.

15 Cattani AA, Allene C, Seifert V, *et al*. Involvement of microRNAs in epileptogenesis. Epilepsia, 2016, 57(7): 1015-1026.

16 Kuruba R, Hattiangady B, Shetty AK. Hippocampal neurogenesis and neural stem cells in temporal lobe epilepsy. Epilepsy & Behavior, 2009,14(Suppl 1): 65-73.

17 Park JH, Cho H, Kim H, *et al*. Repeated brief epileptic seizures by pentylenetetrazole cause neurodegeneration and promote neurogenesis in discrete brain regions of freely moving adult rats. Neuroscience, 2006, 140(2): 673-684.

18 Cho KO, Lybrand ZR, Ito N, *et al*. Aberrant hippocampal neurogenesis contributes to epilepsy and associated cognitive decline. Nature Communications, 2015, 6(4): 6606.

19 Hermeking H. The miR-34 family in cancer and apoptosis. Cell Death and Differentiation, 2010, 17(2): 193-199.

20 Tivnan A, Tracey L, Buckley PG, *et al*. MicroRNA-34a is a potent tumor suppressor molecule in vivo in neuroblastoma. BMC Cancer, 2011, 11 (7): 33.

21 Li MM, Jiang T, Sun Z, *et al*. Genome-wide microRNA expression profiles in hippocampus of rats with chronic temporal lobe epilepsy. Scientific Reports, 2014, 4 (6): 4734.

22 Wang XM, Jia RH, Wei D, *et al*. MiR-134 blockade prevents status epilepticus like-activity and is neuroprotective in cultured hippocampal neurons. Neuroscience Letters, 2014, 572(11): 20-25.

23 Mc Kiernan RC, Jimenez-Mateos EM, Sano T, *et al*. Expression profiling the microRNA response to epileptic preconditioning identifies miR-184 as a modulator of seizure-induced neuronal death. Experimental Neurology, 2012, 237(2): 346-354.

24 Liu X, Wu Y, Huang Q, *et al*. Grouping pentylenetetrazol-induced epileptic rats according to memory impairment and microRNA expression profiles in the hippocampus. PloS ONE, 2015, 10(5): e0126123.

25 Dingledine R, Varvel NH, Dudek FE. When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis?. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2014, 813 (10): 109-122.

26 陶树新, 陈阳美. MicroRNA 与癫痫突触重塑. 中华神经医学杂志, 2009, 8(12): 1276-1278.

27 Huang Y, Guo J, Wang Q, *et al*. MicroRNA-132 silencing decreases the spontaneous recurrent seizures. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2014, 7(7): 1639-1649.

28 Jimenez-Mateos EM, Engel T, Merino-Serrais P, *et al*. Silencing microRNA-134 produces neuroprotective and prolonged seizure-suppressive effects. Nature Medicine, 2012, 18(7):1087-1094.

29 Vo N, Klein ME, Varlamova O, *et al*. A cAMP-response element binding protein-induced microRNA regulates neuronal morphogenesis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005, 102(45): 16426-16431.

30 Wanet A, Tacheny A, Arnould T, *et al*. MiR-212/132 expression and functions: within and beyond the neuronal compartment. Nucleic Acids Research, 2012, 40(11): 4742-4753.

31 Siegel G, Obernosterer G, Fiore R, *et al*. A functional screen implicates microRNA-138-dependent regulation of the depalmitoylation enzyme APT1 in dendritic spine morphogenesis. Nature Cell Biology, 2009, 11(6): 705-716.

32 Wang W, Wang X, Chen L, *et al*. The microRNA miR-124 suppresses seizure activity and regulates CREB1 activity. Expert Reviews in Molecular Medicine, 2016, 18(1): e4.

33 Vezzani A, French J, Bartfai T, *et al*. The role of inflammation in epilepsy. Nature Reviews Neurology, 2011, 7(1): 31-40.

34 Kan AA, van Erp S, Derijck AA, *et al*. Genome-wide microRNA profiling of human temporal lobe epilepsy identifies modulators of the immune response. Cellular and Molecular Life Sciences, 2012, 69(18): 3127-3145.

35 Aronica E, Fluiter K, Iyer A, *et al*. Expression pattern of miR-146a, an inflammation-associated microRNA, in experimental and human temporal lobe epilepsy. The European Journal of Neuroscience, 2010, 31(6): 1100-1107.

36 Iyer A, Zurolo E, Prabowo A, *et al*. MicroRNA-146a: a key regulator of astrocyte-mediated inflammatory response. PloS ONE, 2012, 7(9): e44789.

37 Guo J, Wang H, Wang Q, *et al*. Expression of p-CREB and activity-dependent miR-132 in temporal lobe epilepsy. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2014, 7(5): 1297-1306.

38 Xiang L, Ren Y, Cai H, *et al*. MicroRNA-132 aggravates epileptiform discharges via suppression of BDNF/TrkB signaling in cultured hippocampal neurons. Brain Res, 2015, 1638(7): 484-495.

39 Jimenez-Mateos EM, Arribas-Blazquez M, Sanz-Rodriguez A, *et al*. MicroRNA targeting of the P2X7 purinoceptor opposes a contralateral epileptogenic focus in the hippocampus. Scientific Reports, 2015, 5(5): 17486.

40 Danis B, van Rikxoort M, Kretschmann A, *et al*. Differential expression of miR-184 in temporal lobe epilepsy patients with and without hippocampal sclerosis - influence on microglial function. Scientific Reports, 2016, 6(3): 33943.

41 Xiang L, Ren Y, Li X, *et al*. MicroRNA-204 suppresses epileptiform discharges through regulating TrkB-ERK1/2-CREB signaling in cultured hippocampal neurons. Brain Res, 2016, 1639(8): 99-107.

J Epilepsy, March 2017, Vol. 3, No. 2

· Epilepsia 专栏 ·

儿童症状性局灶性癫痫和可疑症状性局灶性癫痫：一个观察性的前瞻性多中心研究

MarilenaVecchi, Carmen Barba, Debora De Carlo, *et al*

张乐 译　慕洁 审

【摘要】 描述新诊断的症状性局灶性癫痫(Symptomatic focalepilepsies, FS)和可疑症状性局灶性癫痫(Presumed symptomatic focalepilepsies, FCE)患儿入组时及入组后1个月以内的临床、神经心理学和心理病理学特征。将对这些患者入组后随访2～5年，以探究癫痫的病程和药物难治性癫痫的早期预测因素。在这个观察性的多中心全国性研究中，新诊断的FS或者FCE儿童(年龄1个月～12.9岁)在15个意大利儿童癫痫高级研究中心被连续纳入。纳入标准如下：① 后天或发育因素导致的FS，以及FCE；② 首次诊断为癫痫的年龄>1个月并且<13岁；③ 签署书面的知情同意书。临床、脑电图、神经影像以及神经心理资料都用于统计分析。最终纳入259例儿童(女116例，男143例)。年龄中位数为4.4岁(范围：1个月～12.9岁)，46.0%(n=119)≤3岁，24%(n=61)>3～6岁，30%(n=79)>6岁。71.8%的患儿神经系统检查正常。59.9%头部核磁共振(MRI)检查异常。年龄≤3岁组的患儿入组后第一个月发作的频率最高(P<0.000 1)。67.2%的患儿第一个月为单药治疗。在基线期，30%的患儿认知功能检查异常；21%存在行为问题。多因素分析发现，年幼儿和颞叶癫痫患儿起病后第一个月内发作频率>5次的几率更大。该项前瞻性的队列研究发现，儿童期起病的FS和FCE患者的许多特征与起病的年龄以及致痫灶的部位有关。

【关键词】 儿童癫痫；　症状性局灶性癫痫；　认知功能；　行为障碍；　难治性癫痫

要点

· 症状性局灶性癫痫(Symptomatic focal epilepsies, FS)和可疑症状性局灶性癫痫(Presumed symptomatic focal epilepsies, FCE)约占新诊断的局灶性癫痫80%(局灶性癫痫约占所有癫痫60%)。

· 在这一观察性的、多中心全国性研究中，259例儿童时期起病的FS和FCE患儿连续入组。

· 几乎一半的FS和FCE患者于3岁以前起病；年幼儿入组时的发作频率更高(P<0.0001)。

· 入组时，59.9%的患儿存在头部核磁共振(MRI)异常，30%有神经系检查异常，30%有认知评估异常。

儿童癫痫每年的发病率估计有0.5‰～0.7‰，其中局灶性癫痫较全面性癫痫更常见(≥60%)。FS或FCE的比例达80%，这些患者大多于婴儿期起病。一些学者在新诊断的儿童癫痫患者中独立地研究了疾病的自然史。在长期的随访，缓解率、复发率以及耐药率不尽相同。起病5年之内出现耐药性更常见，而有些病例会因长期的缓解而中断随访。2010年，荷兰的研究者在超过15年的随访中，描述了5种治疗效果相关模式：持续有效、好转、波动、加重、持续无效。

对临床医生而言，癫痫预后相关信息在儿童患者的咨询和管理中十分重要。以往的研究发现，起病年龄早、MRI异常、发作频繁以及脑电图(EEG)局灶性慢波是难治性癫痫的早期预测因素。在起病时预测难治性极其重要，尤其是对于儿童患者，因为严重的癫痫发作导致认知损害的风险更高。耐药性癫痫(Drug-resistant epilepsy, DRE)的儿童在社交、教育以及就业方面都将经历更多的困难。

目前，尚无前瞻性研究评估儿童FS或者FCE的治疗效果。只有对手术治疗儿童的回顾性研究，评估了药物治疗FS和FCE儿童患者耐药性的预测因素。没有研究对不同治疗方式(药物与手术)的长期疗效进行比较。另外，耐药性局灶性癫痫有周

DOI: 10.7507/2096-0247.20170023

通讯作者: MarilenaVecchi, E-mail: marilena.vecchi@sanita.padova.it

期性缓解和复发的特点，关于其手术的时间仍存在争议。

近年来，对新发的或者近期起病的癫痫患儿精神心理共患病的关注逐渐越多。但是，只有少数前瞻性的研究关注耐药性局灶性癫痫患者精神共患病的预防。

我们进行了一个多中心的、全国性前瞻性研究，对新诊断的 FS 或者 FCE 儿童的临床、神经心理以及病理心理特征进行分析。并通过对这些患儿的随访，对癫痫的病程以及起病 2 ~ 5 年之内耐药的预测因素进行探究，以评估耐药性癫痫患者的最佳治疗方式。

1 方法

我们连续纳入了 15 个意大利儿童癫痫高级研究中心新诊断的 FS 或者 FCE 儿童。纳入标准如下：① 后天或发育因素导致的 FS，以及 FCE；② 首次诊断为癫痫的年龄 >1 个月且 <13 岁；③ 监护人签署书面的知情同意书。排除标准如下：① 发作性的临床表现不能明确归类为局灶性癫痫；② 特发性局灶性癫痫；③ 有进展性的免疫性或者神经退行性疾病或者遗传综合征的患者。

排除标准为有家族史的、频繁热性惊厥或者状态的持续、发作间期 EEG 为多灶性异常或者弥漫性慢波背景活动的有遗传因素的患者，特别是 *PCDH*19 基因相关性癫痫、常染色体显性夜发性额叶癫痫、多灶性癫痫、家族性颞叶癫痫或者常染色体显性外侧颞叶癫痫。

初步评估包括如下几点：① 前两年每半年进行一次神经系统检查，后 3 年每年一次；② 起病后尽早行清醒期及睡眠期的视频脑电图（VEEG）监测，根据每例患者的临床需要复查 VEEG；③ 首次诊断后 6 个月之内，根据个体临床特征至少进行 1 次 1.5T（所有的中心）或 3T（4 个中心）MRI 检查；④ 在药物治疗之前进行神经心理评估。本研究得到了主办研究机构（帕多瓦大学医院）和其他参与中心伦理委员会的批准。

每个中心距第一例患者入组时间 2 年之内的所有满足纳入标准的患者都被纳入。由父母和可以理解研究含义的儿童签署书面知情同意书。患者在 2010 年 5 月 –2013 年 12 月期间入组。根据临床经验选择治疗方式，而不受研究的影响。

根据临床特征以及已有的 VEEG 监测中发作期的电临床关系将 FS 或 FCE 的患者被分在 3 个亚组，分别为：定位在额区、颞区以及后头部。

进行神经系统检查的同时，用韦氏智力量表［儿童韦氏智力量表第三版（Wechsler intelligence scale for children—third edition，WISC-III］或者韦氏幼儿智力量表第三版（Wechsler preschool and primary scale of intelligence – third edition，WPPSI-III）］和格里菲斯精神发育量表（Griffithsmental development scales，GMDS）行对认知功能进行评估。少数患者（10%）进行了其他量表的评估（瑞文推理测验、贝氏量表、国际操作量表修订版和 Brunet-Lézine 法）。

智商（Intellectualquotients，IQ）（韦氏儿童智力量表）或者发育商（Developmental quotient，DQ）（格里菲斯精神发育量表）>85 为认知功能正常，70 ~ 85 为临界值，<70 为认知功能异常。

通过由父母进行儿童行为量表（Child behavior checklist，CBCL）检查和对 >11 岁的儿童青少年行为自评问卷（Youthself report questionnaires on behavior，YSR）进行心理病理状态评估。第一次评估必须在服用第一种抗癫痫药物（AED）使病情达到稳定状态之前进行。

2 统计分析

用绝对数和相对率对癫痫起病时患者总体特征的描述。以下变量被纳入分析：性别、家族史、神经系统检查、是否有新生儿期发作、发作频率、是否有继发全面性发作、是否有癫痫持续状态、发作表现、EEG 结果、VEEG 是否监测到发作、MRI 结果、单药与多药治疗、AEDs 类型、认知功能和心理病理状态。患者根据其起病年龄被分为 3 组（≤3 岁组，>3 ~ 6 岁组，> 6 岁组），并用独立 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法对 3 组之间每一种变量进行了比较。变量间的相关性分析采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行检验。对有认知检查结果的患者，认知功能检查的平均值通过 t 检验进行分析。所有的统计分析都为双侧检验 0.05，分析软件采用 SAS 9.1.3（SAS Institute Inc，Cary，NC，USA）。

3 结果

最终纳入 2 年内新诊断为 FS 和 FCE 的患者 259 例（女 116 例，男 143 例），3 个年龄组分布如下：119 例（46%）≤3 岁组，61 例（24%）>3 ~ 6 岁组，79 例（30%）>6 岁组。首次发作的年龄中位数为 4.4 岁（标准差：3.8 岁，范围：1 个月 ~ 12.9 岁）。对年龄分布的分析显示 <3 岁组的 FS 和 FCE 患者所占比例更高（图 1）。

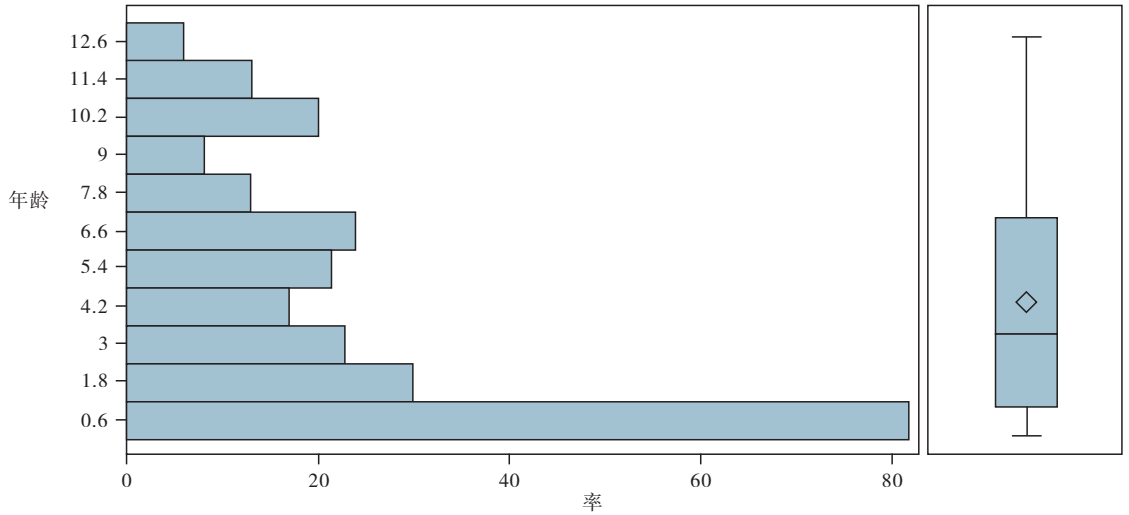


图 1　年龄分布左侧为样本的年龄分布（*n* =259）；右侧为相对中位数年龄（4 岁 5 个月）的分布情况

表 1 总结了患者入组时及入组后第 1 个月内的特点。

25% 的患儿（*n* = 64）有家族史或者热性惊厥史，其中 4 例同时有热性惊厥和癫痫的家族史；11 例患儿的家族史情况不详（被收养的儿童）。12% 的患儿（*n* =31）出生后第 1 个月内在短暂性的代谢紊乱（低血糖和低血钙）或者缺血缺氧性疾病。8.9% 时期的患儿（*n* = 23）有新生儿惊厥。71.8% 的患儿（*n* =186）起病时神经系统检查未见异常。

入组后第 1 个月内，49.8% 的患儿（*n* = 129）发作≥5 次，50.2% 的患儿（*n* =100）发作 <5 次。3 岁以下的患儿发作频率更高，而年长儿通常发作频率更低（*P* <0.000 1）。10.8% 的患儿（*n* =28）有过癫痫持续状态，26.3% 的患儿（*n* =68）有部分继发全面性发作。94.6% 的患儿第一次发作间期 EEG（清醒及睡眠期）异常，其中 45.7% 的患儿（*n* =118）有局灶性癫痫样放电，并且在各个年龄组分布大致相同。

70% 的患儿（*n* =179）根据发作期 EEG 特征可以分为不同的局灶性癫痫类型。44.0% 的患儿（*n* =114）第一次行 VEEG 监测时记录到了发作，<3 岁组患儿记录到发作可能性更大（*P* =0.000 2）。根据电生理特征分组，各组间例数无统计学差异（*P* =0.81），额区组（63 例）和颞区组（63 例）完全相等，后头部组（53 例）也大致相同。颞区和额区组的患儿起病阶段发作次数 >5 次，而后头部组的患儿≤5 次。认知损害、发作频率和 EEG 异常之间没有相互关系。18.9% 的患儿（*n* =49，其中 19 例为症状性，30 例可能为症状性）由于发作频率低和/或父母拒绝，在入组时没有接受治疗。其中 1/3 的患儿在随后的 6 个月之内开始 AEDs 治疗。起病时，癫痫的单药控制率达 67.2%（*n* = 174）。13.9% 的患儿（*n* =36）即使在起病的第一个月用两种 AEDs 治疗仍不能控制发作，他们接受了多药治疗。使用最广的 AEDs 包括：卡马西平（35.5%）、丙戊酸（20.5%）、左乙拉西坦（10.4%）、氨己烯酸（4.6%）、苯二氮卓类（6.6%）、苯巴比妥（6.2%）和苯妥英（4.6%）。其他药物，例如奥卡西平、托吡酯和促肾上腺皮质激素（Adrenocorticotropic hormone，ACTH）治疗都很少使用。起病年龄更小的组，出现耐药性癫痫（即使在明确诊断后的第一个月内使用两种或两种以上足量的、可耐受的、合适的 AEDs，仍有发作），而需要多药治疗的机率更高。χ^2 检验显示大部分单药治疗的患儿为额叶癫痫（50/174），而大部分多药治疗的患儿为颞叶癫痫（15/36）；后头部癫痫（22/49）和不能分组者（16/49）未接受治疗的更多（*P* <0.000 1）。

几乎所有的患儿（247/259）在起病时都进行了头部 MRI 检查，其中 59.9%（*n* =154）有异常，其中 21.4% 发现有皮质发育畸形（包括结节性硬化），5.8% 为肿瘤，还有血管性疾病，包括海绵状血管瘤（10.5%）和后遗症（中风或脑炎）或瘢痕组织（创伤后病灶，3.9%）。其他的 MRI 异常（18.3%）包括一些不能分类的情况（缺血缺氧性脑病和微小的或者不能明确的异常，比如脑室扩张）。虽然与颞叶癫痫（*n* =34）和后头部癫痫（*n* =28）之间没有达到统计学差异性（*P* =0.065），但是，MRI 异常的患儿中额叶癫痫（*n* =46）更常见。

表 1　患者起病时特点

		首次发作年龄			
		≤3 岁	>3 ~6 岁	>6 岁	*P* 值
总样本量	259	119 (46)	61 (24)	79 (30)	
性别女：男(%)	259116：143(44.8：55.2)	59：60 (49.6：50.4)	27：34 (44.3：55.7)	30：49 (38.0：62.0)	0.25
家族史(%)	259				
无	180 (69.5)	83 (69.7)	36 (59.0)	61 (77.2)	0.22
热性惊厥	23 (8.9)	10 (8.4)	9 (14.8)	4 (5.0)	
癫痫	41(15.8)	17 (14.3)	11 (18.0)	13 (16.5)	
热性惊厥 + 癫痫	4 (1.5)	2 (1.7)	2 (3.3)	0 (0.0)	
不详	11 (4.3)	7 (5.9)	3 (4.9)	1 (1.3)	
高危妊娠史(%)	259				
正常	224 (86.5)	104 (87.4)	47 (77.1)	73 (92.4)	0.10
神经系统疾病	31 (12.0)	13 (10.9)	13 (21.3)	5 (6.3)	
不详	4 (1.5)	2 (1.7)	1 (1.6)	1 (1.3)	
神经系统检查(%)	259				
正常	186 (71.8)	77 (64.7)	40 (65.6)	69 (87.3)	0.001
异常	73 (28.2)	42 (35.3)	21 (34.4)	10 (12.7)	
新生儿惊厥(%)	259 23 (8.9)	11 (9.2)	5 (8.2)	7 (8.9)	ns
发作次数					
≤5 vs >5 次(%)	259129：130(49.8：50.2)	36：83 (30.3：69.7)	41：20 (67.2：32.8)	52：27 (65.8：34.2)	<0.000 1
继发全面性发作(%)	259 68 (26.3)	26 (21.8)	17 (27.9)	25 (31.6)	0.29
癫痫持续状态(%)	259 28 (10.8)	11 (9.2)	10 (16.4)	7 (8.9)	0.27
电临床特征(%)	259				
额区	63 (24.3)	28 (23.5)	15 (24.6)	20 (25.3)	0.81
颞区	63 (24.3)	26 (21.9)	15 (24.6)	22 (27.8)	
后头部	53 (20.5)	23 (19.3)	12 (19.7)	18 (22.8)	
不详	80 (30.9)	42 (35.3)	19 (31.1)	19 (24.1)	
EEGa(%)	258				
阴性	11 (4.3)	5 (4.2)	3 (4.9)	3 (3.8)	0.72
局灶的	118 (45.7)	54 (45.9)	22 (36.1)	42 (53.2)	
脑叶的	55 (21.3)	22 (18.6)	17 (27.9)	16 (20.3)	
多叶的	4 (1.6)	2 (1.7)	1 (1.6)	1 (1.2)	
多灶的	61 (23.6)	29 (24.6)	16 (26.2)	16 (20.3)	
弥漫的	6 (2.3)	3 (2.5)	2 (3.3)	1 (1.2)	
不详	3 (1.2)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
VEEG 记录到发作(%)	259 114 (44.0)	69 (58.0)	20 (32.8)	25 (31.6)	0.0002
MRI(%)	257				
阴性	103 (40.1)	45 (37.8)	28 (45.9)	30 (39.0)	0.21
肿瘤	15 (5.8)	5 (4.2)	5 (8.2)	5 (6.5)	
皮质发育畸形	55 (21.4)	34 (28.6)	6 (9.8)	15 (19.5)	
血管性疾病	27 (10.5)	8 (6.7)	9 (14.8)	10 (12.9)	
瘢痕	10 (3.9)	3 (2.5)	3 (4.9)	4 (5.2)	
其他病变	47 (18.3)	24 (20.2)	10 (16.4)	13 (16.9)	
治疗(%)	259				
无	49 (18.9)	17 (14.3)	14 (22.9)	18 (22.8)	0.21
单药治疗	174 (67.2)	84 (70.6)	40 (65.6)	50 (63.3)	
多药治疗	36 (13.9)	18 (15.1)	7 (11.5)	11 (13.9)	
药物(%)					
卡马西平	259 92 (35.5)	39 (32.8)	24 (40.0)	29 (39.7)	0.66
丙戊酸	259 53 (20.5)	23 (19.3)	14 (23.3)	16 (22.0)	0.85
左乙拉西坦	259 27 (10.4)	11 (9.2)	5 (8.3)	11 (15.0)	0.46
氨己烯酸	259 23 (8.9)	21 (17.6)	2 (3.3)	0 (0.0)	<0.000 1
苯二氮卓类	259 17 (6.6)	7 (5.9)	5 (8.3)	5 (6.8)	0.83
苯巴比妥	259 16 (6.2)	12 (10.1)	3 (5.0)	1 (1.4)	0.03
苯妥英	259 12 (4.6)	4 (3.4)	4 (6.7)	4 (5.5)	0.61
奥卡西平	259 5 (1.9)	2 (1.7)	0 (0.0)	3 (4.1)	0.26
托吡酯	259 8 (3.1)	4 (3.4)	1 (1.7)	3 (4.1)	0.75
促肾上腺皮质激素	259 4 (1.5)	4 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.09
其他药物	259 5 (1.9)	2 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.4)	0.67
认知功能(%)	245				
正常	143 (58.3)	57 (51.4)	37 (63.8)	49 (64.5)	<0.99
异常	81 (33.1)	33 (29.7)	21 (36.2)	27 (35.5)	
不详	21 (8.6)	21 (18.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	
心理病理情况(%)	141				
正常	112 (79.4)	34 (87.2)	31 (72.1)	47 (79.7)	<0.24
异常	29 (20.6)	5 (12.8)	12 (27.9)	12 (20.3)	

a. 脑电图术语：局灶的，痫样放电局限于一个脑叶的一小部分区域；脑叶的，痫样放电局限于一个脑叶；多叶的，痫样放电出现在两个或者更多相邻的脑叶；多灶的，痫样放电出现在两个或者更多不相邻的脑叶；弥漫的，同步对称的痫样放电

245 例患儿(占总样本量的 95%)有入组时认知功能的临床数据(正常或者异常)。共 183 例患儿(71.0%)有认知测试的标准分数,其中 38.2% 用 WISC-III 或 WPPSI-III 评估,47.5% 用 GMDS 评估。对认知功能的标准评估显示,62.3% 的患儿(114/183)在正常范围内,11.4% 处于边界值,26.3% 有认知损害。

对神经影像及认知特征进行比较,我们发现了一个显著的联系:70% MRI 异常和 52.8% MRI 正常的患儿在治疗开始前有认知发育异常($P=0.012$)。有 MRI 异常的患儿在 GMDS 测试中总 DQ 更低(MRI 阴性:平均值 96.8,标准差 16.5;MRI 阳性:平均值 85.4,标准差 18.9;$t=2.99$,$P=0.004$)。

认知特征与药物治疗之间的比较显示,认知正常的患儿更多的接受单药治疗或者没有治疗(依次为 98/143 和 31/143,$P=0.03$)。用 AEDs 治疗的患儿在开始治疗之前都进行了评估,与未接受药物治疗的患儿相比,WISC-III 或 WPPSI-III 的分值明显更低(未治疗:IQ = 102.2,标准差 = 14.7;单药或多药治疗:IQ = 86.2,标准差 = 20.7;$t=2.51$,$P=0.015$)。

多因素分析发现,起病年龄小和颞叶癫痫患儿在起病后第一个月发作次数 > 5 次的几率更大(表 2)。只对 141 例患儿(54.4%)起病时的心理特征进行了评估,发现 20.6% 的患儿($n=29$)有各种各样的症状(社会认知、交流和行为问题)。

4　讨论

对癫痫预后的评估是治疗策略的选择和可能的长期治疗效果的主要影响因素。

这是对新诊断的 FS 和 FCE 患者进行的第一个前瞻性研究。

以往的研究,通过分析新诊断的局灶性或全面性癫痫的病程,发现大约 1/3 的患者有无法解释的波动性复发及缓解过程(癫痫缓解后复发)。起病 5 年之内出现耐药性的可能性更大,而有些病例由于长期的缓解而随访中断。Sillanpää 等对儿童时期起病癫痫的长期影响(20 ~ 45 年)以及治疗进行分析,他们强调 FCE(72%)和 FS(47%)患儿可以有 10 年的缓解周期,而特发性癫痫组同样也可以有。Berg 等最近通过观察一组没有长期缓解的病情严重程度不一的大样本癫痫患者,发现在完全缓解与耐药之间,还有多种不同的发作控制效果。在这些病例中,慢性药物难治性癫痫与可影响终生的认知损害有关。

我们选择性的对于儿童时期(1 个月 ~ 13 岁)起病的 FS 和 FCE 患者进行了研究,以评估临床特点,为高耐药风险的患者选择更好的治疗方式进行初步研究。

在这个初步报告中,我们把入组 1 个月以内的资料定义为 FS 和 FCE 起病时的特点。FS 和 FCE 通常 3 岁以前起病(46%)。年幼的儿童(≤3 岁)起病时发作较年长儿更频繁($P<0.000\ 1$)。

由于年幼患儿出现耐药性的更多,因此需要多药治疗也更多。入组后第一个月预测发作频率高的因素包括:年龄小和发作期 EEG 提示为颞叶癫痫。

表 2　临床变量与第一个月内发作次数(因变量)的关系

自变量	比值	百分率(%)	*P* 值	*OR*	95% *CI*	校正 *OR*	95% *CI*
年龄							
≤3 岁	83/119	70	0.000 1	1(参考)		1(参考)	
>3 ~ 6 岁	20/61	33		0.21	0.11 ~ 0.42	0.17	0.08 ~ 0.35
>6 岁	27/79	34		0.23	0.12 ~ 0.42	0.18	0.09 ~ 0.35
电临床特征(%)							
额叶	32/63	51	0.005	1.14	0.59 ~ 2.22	1.19	0.57 ~ 2.51
颞叶	42/63	67		2.33	1.16 ~ 4.66	3.02	1.38 ~ 6.63
后头部	18/53	34		0.59	0.28 ~ 1.21	0.59	0.26 ~ 1.31
不详	38/80	48		1(参考)		1(参考)	
MRI							
阴性	50/103	49	0.67	1.15	0.70 ~ 1.90	–	–
阳性	79/154	51					
认知功能							
正常	69/143	48	0.87	1.15	0.62 ~ 1.86	–	–
异常	40/81	49		1.07		–	–

神经系统检查显示 28.2% 的癫痫患儿有异常，<6 岁者更常见（$P=0.001$）。其中以智力异常为主要特征。

通过前瞻性的设计，我们的研究证实 3 岁以前起病的患儿，尤其是有异常 EEG 和/或 MRI 结果和/或认知功能者，出现药物难治性的可能性很大，并且导致神经系统发育异常的风险很高。Reinholdson 等进行了一个前瞻性的基于人群的纵向研究，他们描述了 47 例在 4 岁以前行切除术患儿的预后，他们提出应该早期考虑药物治疗的其他替代治疗方式。大多数患儿在 1 岁以内起病，手术年龄的中位数是 2 岁 1 个月。2/3 的患儿有神经系统发育异常，但是 50% 的患儿手术以后发作控制效果很好，并且能维持疗效。这些年幼儿童的药物难治性癫痫提示应该更早期考虑手术的可能性。我们的研究发现，第一次 EEG 有助于术前评估（$P=0.000\ 2$）。

仍存在的问题是如何以及何时治疗那些不能长期缓解的年长患儿。

以往的儿童手术病例显示，研究主要以额叶和颞叶癫痫的患儿为主，而后头部局灶性癫痫相对少见。另外，有 1/3 的患者致痫灶定位不明确。

我们发现虽然颞叶癫痫和后头部癫痫之间没有达到统计学差异，但是，MRI 异常的患儿中额叶癫痫更常见。

从药理学的角度着手，我们的研究提出了几条对临床实践可能有意义的新发现。额叶癫痫比颞叶癫痫更容易单药控制。后头部癫痫和不能明确定位的癫痫起病时发作频率更低，而且这两组通常未接受治疗（$P<0.000\ 1$）。这个发现可能可以解释儿童手术患者中颞叶癫痫更常见。但是，没有前瞻性的研究分析症状性局灶性癫痫患儿药物难治性和认知功能与致痫灶明确（额区、颞区和后头部）和不明确之间的关系。我们计划在后续的研究中将提供更多的这方面的数据以及与不同年龄组的关系。

药物难治性癫痫患者起病时认知情况的相关数据十分少，而大部分的研究都是评估手术以后的认知情况。以往以回顾性为主的研究，发现药物难治性的局灶性癫痫患儿 IQ 检查得分更低，尤其是与记忆力相关的项目。另外，癫痫患儿合并学习能力下降、精神行为异常和社会心理问题的发生率高。

我们的研究发现，大部分的患儿入组时认知功能是正常的。

然而，EEG 有痫样放电和 MRI 有异常的患儿需要多药治疗来控制发作和出现认知发育迟滞的比例更高（70%）。

入组后第一个月内的发作次数（以 5 次为分界点）与认知功能之间没有发现相关性（$P<0.87$）。

年幼的患儿中，MRI 异常者总 DQ 明显更低（$P=0.004$）。另外，认知损害的患儿中 1/3 也有 MRI 阴性（$P=0.021$）。

认知和发育量表可以用于新诊断的癫痫患者的评估，尤其是与周期性缓解和复发的关系，也可以用于为 MRI 异常和药物难治性患者选择最佳的治疗方式。这对于为严重的局灶性癫痫患儿考虑 AEDs 的替代治疗方式，以保护他们的神经系统发育和认知功能也十分重要。

我们期望观察性研究可以阐述 FS 和 FCE 的演变过程，尤其是各个年龄组的特点。

一些研究者发现，慢性癫痫的患儿比与患有其他如哮喘和幼年类风湿性关节炎等慢性疾病者 CBCL 得分更高。可以说精神心理方面的共患病与儿童时期起病的癫痫有关，并且可能在发作缓解时仍持续存在，并将一定程度上导致不良的社会心理结局（就业、受教育程度、社会经济地位以及生活质量）。近年来，多位研究者都强调在癫痫起病时使用完善的 CBCL 进行测试，并进行后续随访监测。据报道，>15% 新诊断的癫痫患儿有行为异常以及其相关异常，并且 10.7% 在值得临床关注的范围之内。

我们的研究中，只有约一半的患儿在癫痫起病时进行了心理评估。其中 21% 存在各种症状（社会认知、交流以及行为问题）。由于新诊断癫痫患儿情感和行为问题的普遍性以及严重性，精神心理问题的广泛评估以及治疗势在必行。但是，因为没有合适的检查，3 岁以下患儿相关信息没有办法获得。我们希望后续的研究会提供新的见解以提高药物难治性 FS 和 FCE 患者的短期和长期管理，并且帮助明确成功进行手术的合适时间。

参考文献

1 Cavazzutti GB. Epidemiology of different types of epilepsy in school age in the district of Modena, Italy. Epilepsia, 1980, 21(7): 57-62.

2 Beghi E, Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy – an unknown quantity. Epilepsia, 2014, 55(2): 963-967.

3 Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. Epilepsia, 1997, 38(3): 1275-1282.

4 Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, *et al*. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in okayama Japan. Epilepsia, 2006, 47(10): 626-630.

5 Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LC, *et al.* Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in olmsted county, minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. Epilepsy Res, 2011, 95(1): 110-118.

6 Berg AT, Shinnar S, Levy SR, *et al.* Early development of intractable epilepsy in children. Neurology, 2001, 56(6): 1445-1452.

7 Berg AT, Rychlik K. The course of childhood-onset epilepsy over the first two decades: a prospective, longitudinal study. Epilepsia, 2015, 56(4): 40-48.

8 Sinllanpää M, Anttinen A, Rinne JO, *et al.* Childhood-onset epilepsy five decades later. A prospective population-based cohort study. Epilepsia, 2015, 56(7): 1774-1783.

9 Sinllanpää M, Saarinen M, Schmidt D. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. N Engl J Med, 1998, 338(8): 1715-1722.

10 Geerts A, Brouwer O, Stroink H, *et al.* Onset of intractability and its course over time: the dutch study of epilepsy in childhood. Epilepsia, 2012, 53(9): 741-751.

11 Geerts A, Arts WF, Stroink H, *et al.* Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the dutch study of epilepsy in childhood. Epilepsia, 2010, 51(2): 1189-1197.

12 Sinllanpää M, Schmidt D. Is incident drug-resistance of childhoodonset epilepsy reversible? A long-term follow-up study. Brain, 2012, 135(6): 2256-2262.

13 Berg AT, Zelko FA, Levy SR, *et al.* Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: a prospective cohort study. Neurology, 2012, 79(3): 1384-1391.

14 Casetta I, Granieri E, Monetti VC, *et al.* Early predictors of intractability in childhood epilepsy: a community-based case-control study in copparo, italy. Acta NeurolScand, 1999, 99(11): 329-333.

15 Cossu M, Lo Russo G, Francione S, *et al.* Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures. Epilepsia, 2008, 49(3): 65-72.

16 Almane D, Jones J, Jackson D, *et al.* The social competence and behavioral problem substrate of new-and recent-onset childhood epilepsy. Epilepsy Behav, 2014, 31(2): 91-96.

17 Baca CB, Vickrey BG, Caplan R, *et al.* Psychiatric and medical comorbidity and quality of life outcomes in childhood-onset epilepsy. Pediatrics, 2011, 128(3): e1532-1543.

18 Rantanen K, Timonen S, Hagstre om K, *et al.* Social competence of preschool children with epilepsy. Epilepsy Behav, 2009, 14(3): 338-343.

19 Danielsson S, Viggedal G, Steffenburg S, *et al.* Psychopathology, psychosocial functioning and IQ before and after epilepsy surgery in children with drug-resistant epilepsy. Epilepsy Behav, 2009, 14(2): 330-337.

20 Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, *et al.* Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia, 2001, 42(7): 1212-1218.

21 Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005-2009. Epilepsia, 2010, 51(2): 676-685.

22 Sannio Fancello G, Cianchetti C. WPPSI-3: contributoallataraturaitaliana. Firenze: Giunti O. S. 2008.

23 Achenbach TM, Ruffle TM. The child behavior checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. Pediatr Rev, 2000, 21(4): 265-271.

24 Gleissner U, Sassen R, Schramm J, *et al.* Greater functional recovery after temporal lobe epilepsy surgery in children. Brain, 2005, 128(4): 2822-2829.

25 Skirrow C, Cross JH, Cormack F, *et al.* Long-term intellectual outcome after temporal lobe surgery in childhood. Neurology, 2011, 76(12): 1330-1337.

26 Sherman EM, Wiebe S, Fay-Mc Clymont TB, *et al.* Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. Epilepsia, 2011, 52(3): 857-869.

27 Reinholdson J, Olsson I, Edelvik A, *et al.* Long-term follow-up after epilepsy surgery in infancy and early childhood-a prospective population based observational study. Seizure, 2015, 30(4): 83-89.

28 Hallböök T, Tideman P, Rosén I, *et al.* Epilepsy surgery in children with drug-resistant epilepsy, a long-term follow-up. Acta NeurolScand, 2013, 128(9): 414-421.

29 Gleissner U, Kuczaty S, Clusmann H, *et al.* Neuropsychological results in pediatric patients with epilepsy surgery in the parietal cortex. Epilepsia, 2008, 49(7): 700-704.

30 Samargia SA, Kimberley TJ. Motor and cognitive outcomes in children after functional emispherectomy. Pediatr Phys Ther, 2009, 21(2): 356-361.

31 Skirrow C, Cross JH, Harrison S, *et al.* Temporal lobe surgery in childhood and neuroanatomical predictors of long-term declarative memory outcome. Brain, 2015, 138(8): 80-93.

32 D'Argenzio L, Colonnelli MC, Harrison S, *et al.* Cognitive outcome after extratemporal epilepsy surgery in childhood. Epilepsia, 2011, 52(10): 1966-1972.

33 Freitag H, Tuxorn I. Cognitive function in preschool children after epilespy surgery: rationale for early intervention. Epilepsia, 2005, 46(3): 561-567.

34 Dunn DW, Austin JK, Perkins SM. Prevalence of psychopathology in childhood epilepsy: categorical and dimensional measures. Dev Med Child Neurol, 2009, 51(2): 364-372.

35 Jonsson P, Jonsson B, Eeg-Olofsson O. Psychological and social outcome of epilepsy in well-functioning children and adolescents. A 10-year follow-up study. Eur J PaediatrNeurol, 2014, 18(4): 381-390.

36 Baños JH, LaGory J, Sawrie S, *et al.* Self-report of cognitive abilities in temporal lobe epilepsy: cognitive, psychosocial, and emotional factors. Epilepsy Behav, 2004, 5(9): 575-579.

37 Okumura A, Hayakawa F, Kato T, *et al.* Five-year follow-up of patients with partial epilepsies in infancy. PediatrNeurol, 2001, 24(7): 290-296.

38 Austin JK, Huster GA, Dunn DW, *et al.* Adolescents with active or

inactive epilepsy or asthma: a comparison of quality of life. Epilepsia, 1996, 37(5): 1228-1238.

译自: Vecchi M, Barba C, De Carlo D, *et al.* Symptomatic and presumed symptomatic focal epilepsies in childhood: An observational, prospective multicentre study. Epilepsia, 2016, 57(11): 1808-1816.

This edition is published by arrangement with John Wiley & Sons Limited, a company of John Wiley & Sons Inc. Translated by China Association Against Epilepsy from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the Translation rests solely with China Association Against Epilepsy and is not the responsibility of John Wiley & Sons Limited.

To cite any of the material contained in this translation, in English or in translation, please use the full English reference at the beginning of each article. To resuse any of the material, please contact John Wiley & Sons (E-mail to: permissionsuk@ wiley. com).

本文版权归属于 John Wiley & Sons 有限公司,授权中国抗癫痫协会翻译。文章翻译的准确性由中国抗癫痫协会负责,John Wiley & Sons 有限公司概不负责。

引用译文中任一部分(英文原文或者翻译版本),敬请在文中使用完整的英文参考文献,再引用本文任一部分,敬请联系 John Wiley & Sons 有限公司(E-mail: permissionsuk@ wiley. com)。

J Epilepsy, March 2017, Vol. 3, No. 2

· Epilepsia 专栏 ·

局灶性皮质发育不良和神经发育肿瘤的癫痫发作模式与手术预后和神经病理亚型的联系

Stanislas Lagarde, Francesca Bonini, Aileen McGonigal, Patrick Chauvel, Martine Gavaret, Didier Scavarda, Romain Carron, Jean Regis, Sandrine Aubert, Nathalie Villeneuve, Bernard Giusiano, Dominique Figarella-Branger, Agnes Trebuchon, Fabrice Bartolomei

张颖颖 译　　慕洁 审

【摘要】 颅内脑电图对癫痫发作模式的研究对癫痫灶的精确定位和指导成功切除有重要作用。它也引出了癫痫发生机制相关的重要病理生理问题。目前,植入硬膜下和深部电极等记录方式已经描述了几种癫痫发作模式(主要是颞叶癫痫和伴有异质新皮层病变的癫痫)。研究分析了 53 例患者的连续性队列资料, 所有患者均行立体定向脑电图(SEEG) 监测,且病理证实为皮质发育畸形(Malformation of cortical development, MCD)——局灶性皮质发育不良(Focal cortical dysplasia, FCD)和神经发育肿瘤(Neurodevelopmental tumors, NDTs)。通过对视觉和时间-频率的分析,证实了存在 6 种癫痫发作模式:低压快波活动(Low-voltage fast activity, LVFA);发作前棘波继之 LVFA;爆发性多棘波继之 LVFA;慢波/直流电漂移继之 LVFA;θ 或 α 尖波;节律性棘波/棘波。结果表明包含 LVFA 的模式(83%)普遍性较高,但是 LVFA 并不是癫痫发作的一个固定特征。癫痫发作模式和组织学类型具有相关性($P=0.01$)。更加普遍的模式如下: ① FCD Ⅰ型:LVFA 占 23.1%,慢波/基线漂移继之 LVFA 占 15.4%; ② FCD Ⅱ型:爆发性多棘波继之 LVFA 占 31%,LVFA 占 27.6%;发作前棘波继之 LVFA 占 27.6%; ③ NDTs:LVFA 占 54.5%。发现包含 LVFA 的癫痫发作模式与较好的手术预后具有相关性,但癫痫灶切除的完整性是一个独立预测因子;FCD 和 NDTs 有 6 种不同的癫痫发作模式;包含 LVFA 的癫痫发作模式的患者手术预后更好。

【关键词】 癫痫; 局灶性皮质发育不良; 神经发育肿瘤; 皮质发育畸形; 立体定向脑电图; 癫痫发作; 癫痫手术; 癫痫灶

皮质发育畸形(Malformation of cortical development, MCD)包括局灶性皮质发育不良(Focal cortical dysplasia, FCD)和神经发育肿瘤(Neurodevelopmental tumors, NDTs)。MCD 是导致慢性癫痫的重要原因之一。这些癫痫患者往往是耐药的,之后会被建议进行手术治疗。国际抗癫痫联盟(ILAE)根据皮质结构异常、畸形异位神经元存在与否和相关病变(如海马硬化)存在与否的特点,将 FCD 分为 3 种亚型(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型)和 9 个亚组(Ⅰa、Ⅰb、Ⅰc、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲa、Ⅲb、Ⅲc、Ⅲd)。虽然 FCD 的新分类标准提高了观察者间的一致性,但仍存在争议(如独特的"双重病理"分类或 FCD Ⅰ型的亚分类)。

NDTs 是一种先天性病变,是 MCD 中第二常见的类型,尤其是胚胎发育不良性神经上皮性肿瘤(Dysembryoplastic neuroepithelial tumors, DNETs)和神经节胶质瘤。研究发现 NDTs 约占全部耐药性局灶性癫痫的 15% ~ 30%。世界卫生组织(WHO)的中枢神经系统分类将 NDTs 分为Ⅰ级神经上皮肿瘤、神经元和混合性神经元-神经胶质肿瘤。NDTs 的特征为细胞结构变化,细胞结构变化可能存在于相邻皮层中,这与具有发展性的 FCD 相似。目前 NDTs 在 ILAE 分类中被归为 FCD Ⅲb 型。然而, NDTs 仍然难以分类,特别是具有"非特异性"或"弥漫生长模式"的肿瘤 。

癫痫手术对于 MCD 患者来说是一种实现癫痫无发作的有效治疗途径。手术之后,FCD 和 NDTs 患者中分别有 65% 和 80% 可以达到 Engel Ⅰ级预后。在 MCD 的术前评估中,可能需要立体定向脑电

DOI:10.7507/2096-0247.20170024

通讯作者: Fabrice Bartolomei, E-mail: fabrice.bartolomei@ap-hm.fr

图(SEEG)来准确定位癫痫灶区,以指导手术待切除区的定界。

颅内脑电图(EEG)癫痫发作模式(Seizure-onset patterns, SOPs)研究时间较长。一些研究认为颅内 EEG SOPs 的相关性可以用来指导正确切除癫痫灶和评估手术预后。目前已经成功描述了 FCD 特征性的发作间期(重复性和节律性棘波,多棘波)和发作期(节律性活动继之低压快波活动)的电生理学模式。然而 SEEG SOPs、组织学类型和手术预后之间的关联在 MCD 中依然未知。

本项研究通过回顾 53 例经病理确诊的 FCD 或 NDTs 患者的 SEEG 连续队列数据,以探究 SOPs、组织学类型和手术预后之间可能存在的关联。

1 资料与方法

1.1 病例选择

我们分析了 2000 年 -2014 年间来我院连续登记的 53 例行 SEEG 的患者的资料,所有患者均被病理证实为 FCD 或 NDTs。1 例患者在 SEEG 期间没有发作被排除;21 例患者核磁共振成像(MRI)提示为 MCD,行癫痫切除手术,术后病理证实为 MCD(5 例 FCD 和 16 例 NDTs),但术前未行 SEEG 监测;另 18 例患者 MRI 提示为 MCD 且行 SEEG 监测但未进行手术治疗;72 例患者 MRI 阴性但行 SEEG 监测,其中有 42 例患者未做手术(癫痫灶位于双侧半球或有多个部位,或患者不接受手术风险)。

1 名神经病理学专家判读数据并根据 ILAE 和 WHO 分类建立病理标准。本项研究只纳入单一为 FCD Ⅰ型或 FCD Ⅱ型或 NDTs 的患者。本研究已被法国卫生研究所(IRB15226)的机构审查委员会批准。

我们对所纳入患者的病史、神经病学检查和 MRI 等资料进行详细评价。研究中所有患者在接受无创检查后再接受有创记录监测,且在接受 SEEG 监测的同时行长程视频脑电图(VEEG)。上述都作为患者的日常护理。SEEG 的指征包括:癫痫灶怀疑比病变范围大时;颞叶癫痫怀疑涉及到颞外区域时;怀疑病变在双侧时。电极植入位置是根据所提供的非侵袭性检查资料所提示的癫痫灶的可能位置进行选择的。

1.2 立体定向脑电图记录

使用颅内多触点电极(约 10 ~ 15 触点,触点长 2 mm,直径为 0.8 mm 或 1.5 mm)记录 SEEG,256-通道 Natus 系统记录 SEEG 信号。根据记录的日期分别在 256、512 和 1024 Hz 时进行采样,采样信息通过无数字滤波器刻录在硬盘上(16 位/样本)。在采集过程中存在两个硬件滤波器:高通滤波器(在 -3 dB 时,截止频率等于 0.16 Hz)和抗混叠低通滤波器(频率为 256、512 和 1024 Hz 时,截止频率分别为 97、170、340 Hz)。在采集信号过程中存在两个硬件过滤器:一个高通滤波器(截止频率在 3 dB 时约为 0.16 Hz)和一个抗混叠低通滤波器(在频率为 256、512 和 1024 Hz 时,截止频率分别为 97、170 和 340 Hz)。术后随访期间定期评估手术结果,并根据 Engel 预后分级进行编码。我们使用最后一次随访得到的预后分数进行分析。

1.3 信号分析

根据患者的临床数据采用盲法进行癫痫发作 SEEG 模式的评估。一方面由两名癫痫病学专家独立判读未经软件滤过的 SEEG 数据确定 SOPs。另一方面使用视觉和光谱分析法来描述 SOPs(Amadeus 软件; LTSI Rennes)。最终由一名年资更高的癫痫学家来解决这两种分析结果所存在的差异。综合持续节律性放电的背景及随后出现的临床症状的情况,颅内 EEG 信号首先出现的变化即为癫痫发作。其中临床发作先于电记录开始变化的患者被剔除。最先产生变化的电极用来评估癫痫发作 SEEG 模式。使用 MRI 和 CT 影像融合和颅内电极三维重建技术,来评估颅内、邻近或远离病变的电极触点。我们在发作前 5 s(被用来评估 SOPs 的触点)评估中值放电频率。根据高标准化的致癫指数(EI)结构的总数,癫痫灶(EZ)组织分为局部性或网络性,这与我们以前的研究结果相似。局部组织只有一个结构 EI 值 >0.4。网络组织则至少有两处确切的结构 EI 值 >0.4。EZ 的定位用脑叶这个术语来表示。

1.4 数据分析

研究纳入了每例患者的一种癫痫发作模式。对于有不同 SOPs 的患者(本研究中仅有 2 例患者)则使用普遍性高的模式作为其 SOPs。

根据所纳入患者的 SOPs 和手术结果,我们对患者基本特征先进行单变量统计分析。单变量分析目的是为了选择相关变量来进行多变量分析,而不是为了得出它们之间存在某些潜在联系的结论。由于某些特征的观察值有限(<5),我们使用非参数检验方法。计量资料通过 Kruskal-Wallis 秩数检验来分析,名义变量通过 Fisher 双侧精确检验来分析。为了缩小混杂因素的影响和防止存在较大的错误风险,我们使用了多元逻辑回归分析。先纳入单变量分析中 P 值≤0.1 的变量,将这些变量进行多因素

变量分析。我们拟合了一个逻辑回归分析来检验SOPs的预测因子,另一个逻辑回归分析来检验手术预后的预测因子。在这些统计学分析中,校正后的P值≤0.025被认为具有统计学意义。以上所有统计学分析均通过SPSS 22软件来进行。

2　结果

2.1　纳入病例基本特征

本项研究共纳入53例患者,其中女26例,男27例。组织病理学诊断结果如下:FCD Ⅰ型共13例,其中FCD Ⅰa型7例,FCD Ⅰb和FCD Ⅰc型各1例;FCD Ⅱ型29例,其中FCD Ⅱa 6例,FCD Ⅱb 23例;NDTs 11例,其中DNET 9例,神经节胶质瘤和血管中心性胶质瘤各1例。患者癫痫起病的平均年龄为7岁(0 ~ 19岁);行SEEG的平均年龄为24.7岁(2.75 ~ 56.0岁),行SEEG之前患者癫痫病程平均为17.8年(2 ~ 45年)。41例患者MRI上可见病灶,12例MRI为阴性。14例患者额叶上有可见病灶,其中4例病灶累及或靠近初级运动皮层,1例病灶累及到主要语言区域。

癫痫灶定位在额叶的患者有23例,颞叶16例,顶叶11例,枕叶3例,4例累及到岛叶(1例额岛皮层,2例顶岛皮层,1例额-顶-岛皮层)。癫痫灶组织为"局灶性"有20例,"网络性"有33例。术后结果如下:Engel Ⅰ级29例(54%),Engel Ⅱ级8例(15%),Engel Ⅲ级6例(5%),Engel Ⅳ级10例(18%)。术后平均随访时间为4.9年(0.25 ~ 15年)。行SEEG前NDTs患者癫痫病程平均为12.7(2 ~ 38年),FCD Ⅰ型平均为17.6年(2.75 ~ 36.0年),FCD Ⅱ型平均为22.5年(3 ~ 45年),NDTs患者病程比FCD Ⅰ型、Ⅱ型病程短(图1a)。病变在脑叶的位置根据组织学类型分类也有所不同:FCD Ⅱ型患者病变位置更多定位在额叶(18/29),NDTs患者更多定位在颞叶(8/11)见图1 b。根据组织学类型所纳入的病例基本特征总结,见表1。

2.2　植入立体定向脑电图

每例患者平均植入10个电极(5 ~ 13),其中有26例患者植入双侧电极。电极植入的总数在组织学类型不同的患者之间不存在差异,其中FCD Ⅰ型中每例患者平均植入9个电极,FCD Ⅱ型平均10个,NDTs患者平均10个。额叶总共植入218个电极(平均每例患者3个,0 ~ 11);颞叶总共植入166个电极(平均每例患者3个,0 ~ 8);顶叶总共植入85个电极(平均每例患者1个,0 ~ 5);岛叶植入8个电极(平均每例患者0个,0 ~ 2)。在MRI上有可见病变的41例患者中,至少有1个电极植入在病变的中心或在最接近周围皮层处。

2.3　癫痫发作模式

我们共捕捉到227次癫痫发作,排除5次临床发作先于电生理改变的癫痫发作,共分析了222次癫痫发作(平均每例患者3次,1 ~ 22)。

不同的癫痫发作模式见图2,基于视觉和时频分析,证实了总共存在6种主要的SOPs:① 低电压快活动(LVFA),开始显著的快节律振荡波 > 14 Hz(平均36 Hz,14 ~ 97),初始无变化,初始振幅 < 30 IV,见图2 a;② 发作前棘波,低频率节律性棘波(平均1.5 Hz,1 ~ 3),高振幅(平均660 IV,450 ~ 1 400),时限延长(平均20 s,4 ~ 130)继之低频率LVFA多于孤立性LVFA(平均23 Hz,19.5 ~ 32.0),见图2b;③ 高频率、高振幅爆发性多棘波(平均19.3 Hz,12.5 ~ 24.5;平均420 Ⅳ,260 ~ 800),时限

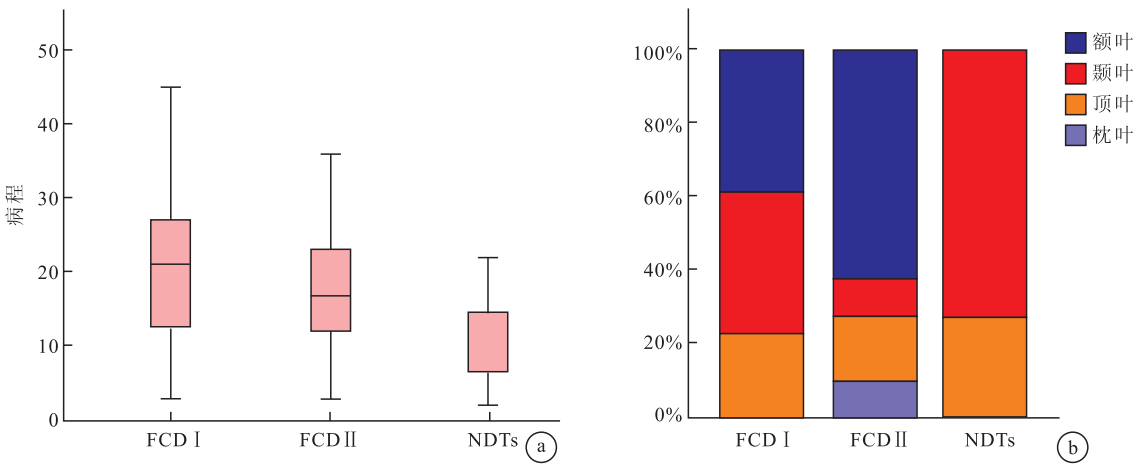


图1　病变脑叶组织学类型分类　a. 行SEEG之前患癫痫病程(年),空循环代表机制,水平填充条状体代表中位数;b. 癫痫灶在大脑脑叶的定位:直方图代表所对应组织学类型患者人数

较短(平均 3.3 s,0.5 ~ 6.0),继之 LVFA(平均 28 Hz, 15.5 ~37.0),见图 2c; ④ 慢波或基线漂移(平均 400 Ⅳ,250 ~ 500),继之 LVFA(平均 31 Hz 20 ~108),见图 2d; ⑤ 节律棘波或棘波,低频率(平均 3.5 Hz,4 ~18),高振幅(平均1 200 Ⅳ,900 ~ 1 500), 见图 2e; ⑥ θ 或 α 尖波,频率最低(平均 9.5 Hz,6 ~11),波幅递增(平均 400 Ⅳ,80 ~750),见图 2f。

最常见的模式依次递减为:LVFA(模式 1, 32.1%)、爆发性多棘波(模式 2,18.9 %)、发作前棘波(模式 3,17 %)继之 LVFA(模式 3,17 %)、SW/DC 漂移继之 LVFA(模式 4,15.1 %)、θ 或 α 尖波(模式 6,11.3 %)、节律性棘波/棘波(模式 5, 5.7%)。值得注意的是,虽然 LVFA 不是癫痫发作的固定特征,但我们发现包含 LVFA 的模式非常普遍,这些模式占纳入的所有患者比例为 83% (44/53)。通过比较,非手术患者(MRI 提示 MCD 或阴性 60 例),其中 8 例由于缺乏癫痫发作或临床发作先于电生理改变而被排除被观察到的癫痫发作模式的研究需要进一步资料。尽管在非手术患者中模式 2 和 3 较少见(分别为 9/52、5/52),而模式1 和 4 则较为普遍(分别为22/52,12/52),但总体上非手

表 1　患者基本特征:依据组织学类型

	组织学类型		
	FCD Ⅰ型	FCD Ⅱ型	FCD Ⅲ型
例数	13	29	11
性别(男/女)	5/8	20/9	4/7
癫痫发作年龄(岁)	8.8(2 ~19)	6.6(0 ~17)	6(0.5 ~14.0)
癫痫持续时间(年)	22.5(3 ~45)	17.6(2.75 ~36.00)	12.7(2 ~38)
行 SEEG 时年龄(岁)	31.3(8 ~56)	24.1(2.75 ~50.00)	18.7(4.0 ~40.5)
MRI 病变	8	22	11
定位			
额叶	5	18	0
枕叶	0	3	0
顶叶	3	5	3
颞叶	5	3	8
EZ 组织(局灶/网络)	2/11	13/16	5/6
Engel 分级			
Ⅰ	6	19	4
Ⅱ	1	4	3
Ⅲ	3	2	1
Ⅳ	3	4	3
术后随访时间(年)	4.8(1 ~15)	4.9(0.25 ~10.30)	5(0.5 ~12.5)

注:FCD,局灶性皮质发育不良;SEEG,立体定向脑电图;MRI,核磁共振成像;EZ,癫痫灶; 定量数据:中位数和范围

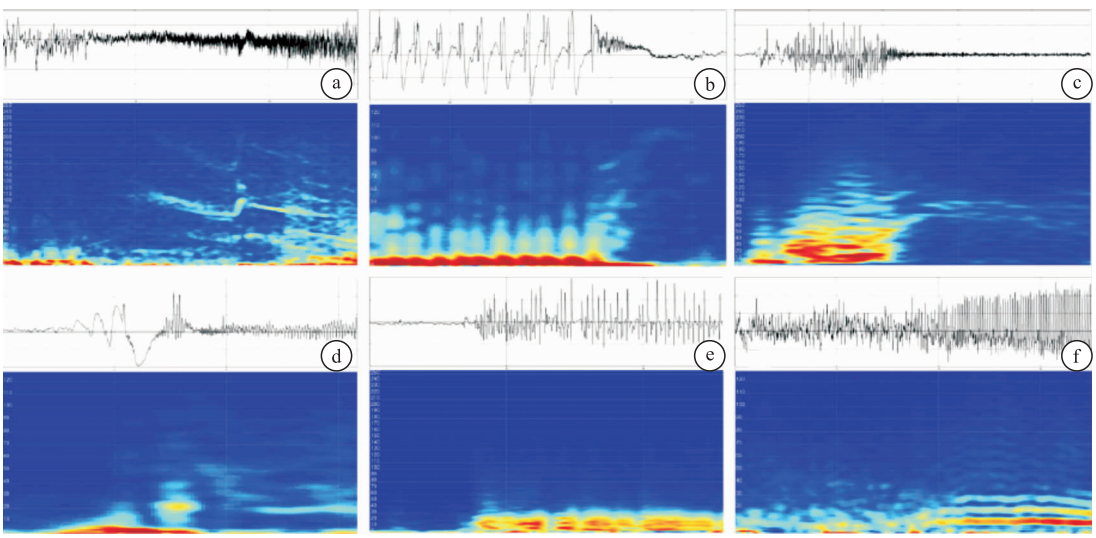


图 2　根据 SEEG 追踪的时间-频率表现,癫痫发作的 6 种模式　a. 低电压快活动(LVFA);b. 发作前棘波伴低频节律性棘波继之 LVFA;c. 高频率、高振幅爆发性多棘波继之 LVFA ;d. 慢波或基线漂移继之 LVFA;e. 低频率、高振幅,节律棘波或棘波;f. θ 或 α 尖波伴波幅递增

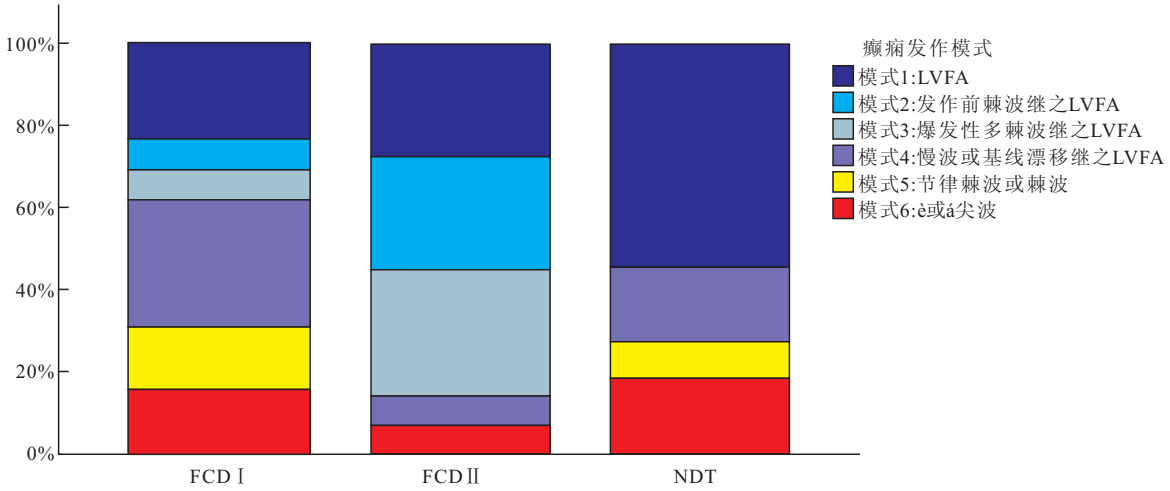


图 3　癫痫发作模式的频率(依据组织学类型)　通过百分比表示,在 FCD Ⅱ 型患者中,SOPs 几乎都是包含快活动的模式

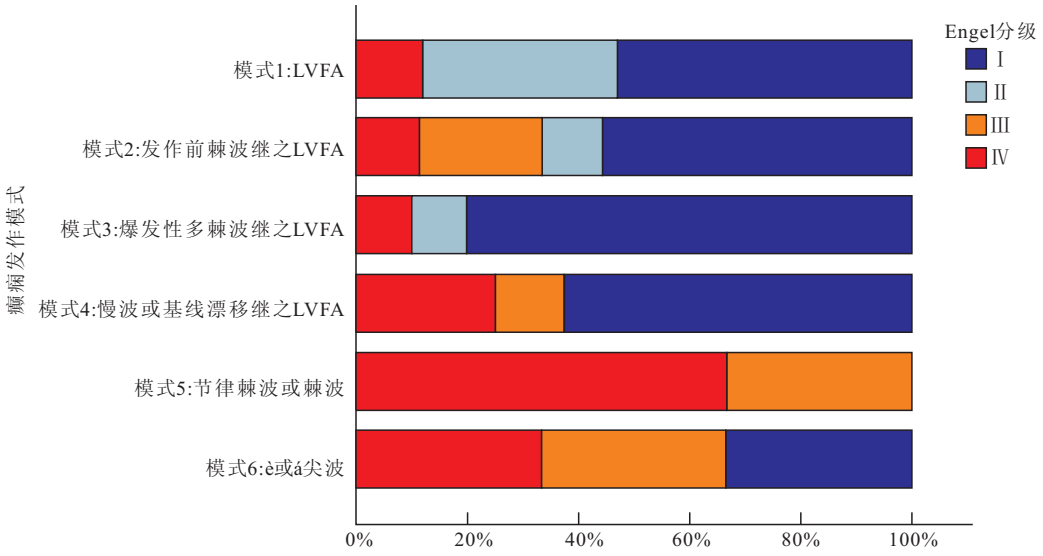


图 4　手术预后(依据癫痫发作模式)　手术预后是基于每一患者在最后一次随访时的 Eagel 分级

术患者的癫痫发作模式分布与手术患者所观察到的癫痫发作模式分布较相似。有 25 例患者由于多发性癫痫灶没有行手术切除治疗,我们观察到这 25 例患者和非手术患者模式趋势非常相似(模式 1 和 4:10/25、7/25;模式 2 和 3:均为 3/25)

2.4　癫痫发作模式和组织学类型

除了模式 5 在 FCD II 型没有被发现和模式 2、3 没有在 NDTs 患者中被发现之外,大多数 SOPs 是所有组织学类型所共有的。

然而,SOPs 的普遍率在不同的组织学类型中也有所不同,总结如下:① FCD Ⅰ 型患者中最常见的 SOPs 为模式 4(4/13)和模式 1(3/13);② FCD II 型患者中最常见的模式为模式 3(9/29)、模式 1(8/29)和模式 2(8/29);③ NDTs 患者中最常见的 SOPs 为模式 1(6/11)。

总体来说,不包含 LVFA 模式即模式 5 和模式 6(14/53,25%)主要见于 FCD Ⅰ 型和 NDTs 患者,且主要见于肉眼可见或组织学证明的病变里,提示它们代表了这些患者癫痫发作的一种模式。根据 SOPs 我们先做了单变量分析以找出以下具有统计学意义的变量:组织学类型($P = 0.01$)、癫痫病程(模式 6 较短;$P = 0.02$),其它变量均无统计学意义。

之后我们对组织学类型、癫痫持续时间和性别等变量进行多元逻辑回归分析。我们拟合了一个逻辑回归以检验可以作为 SOPs 的预测因子的变量[Cox & Snell $R^2 = 0.674$;Nagelkerke $R^2 = 0.699$;McFadden $R^2 = 0.335$;Model$\chi^2(20) = 59.476$;$P < 0.01$]。结果发现 SOPs 与组织学类型、癫痫持续时间存在显著的相关性[$\chi^2(5) = 10.297$;$P = 0.07$],

与性别则无统计学相关性[$\chi^2(5)=10.297$; $P=0.07$]。

2.5 手术结果

癫痫发作模式与术后预后之间整体存在显著的相关性(Engel 分级,单变量分析,$P=0.04$),相关性最显著的为模式 3。我们发现所有包含 LVFA 的癫痫发作模式组与较好的手术预后存在相关性 Engel Ⅰ级 61.4 %($P=0.007$)。

绝大所数患者(40/53)均根据 SEEG 所定位的癫痫灶进行了癫痫灶完整的切除。值得注意的是,术后结果评估为 Engel 1 级的患者均得到了癫痫灶的完全切除。得到癫痫灶完全切除的患者中被观察到具有最好的手术预后的患者的 SOPs 依次为:模式 3(8/9 Engel Ⅰ级)、模式 2(5/6 Engel Ⅰ级)、模式 4(5/6 Engel Ⅰ级)。而最差的手术预后的患者的 SOPs 为模式 5,没有患者术后结果达到 Engel Ⅰ级。

我们首先根据手术结果进行单变量分析,从而选择出具有统计学意义的变量。然后对以下这些有统计学意义的变量进行多元逻辑回归:EZ 完全切除和 SOPs。我们拟合了一个逻辑回归来检验可以作为实现 Engel Ⅰ级结果的可能性的变量[Cox & Snell $R^2=0.658$; Nagelkerke $R^2=0.727$; McFadden $R^2=0.456$; model$\chi^2(18)=56.873$; $P<0.01$]。其中 Engel 分级和 EZ 完全切除之间具有显著相关性[$\chi^2(3)=29.525$; $P<0.01$]。Engel 分级和 SOPs 之间则无统计学相关性[$\chi^2(15)=25.685$; $P=0.04$]。

3 讨论

这篇研究的主要目的是为了描述 FCD 和 NDTs 患者的 SEEG SOPs,目前尚没有研究具体描述过这种关系。我们证实了 6 种不同的 SOPs 且发现了组织学类型和手术预后之间存在相关性。

3.1 立体定向脑电图癫痫发作模式主要基于两种活动

我们描述了 6 种颅内 EEG SOPs:模式 1(LVFA)、模式 2(发作前棘波继之 LVFA)、模式 3(爆发性多棘波继之 LVFA)、模式 4(慢波/直流电漂移继之 LVFA)、模式 5(节律性棘波/棘波)和模式 6(θ 或 α 尖波)。我们报道的模式确认并扩展了以前曾描述过的模式。本次研究没有发现最近报道过的爆发-抑制和 δ 刷两种模式,但是这两种模式在以前的研究也非常少见。我们也没有看到弥散性电波减少模式,这个模式并不直接反映癫痫发作来自癫痫灶,而是可能会出现在浅表皮质探索区。值得注意的是,发现慢波或基线漂移在我们的队列研究中具有很高的普遍性。这种模式在动物实验和人体硬膜下电极中是众所周知的。有研究报道过使用深部电极和硬膜下电极时,在颞叶癫痫中一个相似的模式(发作性慢波)。我们的数据证实这种模式在人类 MCD 相关性局部癫痫癫痫发作时并不少见。

有趣的是,SOPs 并不限于快活动;就病因来说更慢的活动在发作开始甚至是少见的(我们的研究有 9 例患者,17%)。这样的模式被报道与癫痫发作是有关系的,也有提出将包含 LVFA 的模式(之前有发作或没有发作)与那些以慢节律活动为特征的模式区分开。一个比较经典的解释是,这些具有节奏活动的模式可能比真正的 SOPs 更能够表示癫痫发作的传播活动。EZ 中可以观察到 LVFA,较慢的节律活动出现在传播区域,这两种情况在 SEEG 中是比较普遍的。然而,我们已经论述了慢的 SOPs 也可以在致痫灶观察到,尤其是在 FCD Ⅰ型和 NDTs 患者中,因此慢的 SOPs 可能代表这些病变中癫痫发作的一个特定模式。这突出了颅内 SOPs 主要基于两个主要特点(可能的联系):低电压快震荡和高振幅慢节律发作。值得注意的是,这两种类型的振荡在动物实验模型中也已经被频繁的发现和被证明是癫痫发作动力学充分的基础。

3.2 立体定向脑电图癫痫发作模式和皮质发育畸形组织学类型之间的联系

研究证明了一种类型的组织学病变可以产生不同形式的 SOPs,相反,不同类型的组织学病变也可以产生非常相似的 SOPs。SEEG 记录和试验研究已经强调了这一点,这表明粗电极 EEG 水平的记录可以表现出癫痫发作的表现形式。我们主要的结果为 SEEG SOPs 和病变的组织学类型之间存在显著相关性。且据我们所知,在新皮质癫痫中这种相关性是首次被报道。

之前相当少的研究关注 FCD,报道了 SOPs 中 LVFA 高的普遍率。专门来研究植入深度电极的 FCD 的报道更少。在 SEEG 方法中使用深度电极尤其适合研究 FCD,当怀疑有更大的 EZ 或研究与运动语言中枢相关时,因为它们可以捕获来自大脑沟旁和中央区域的信号变化,并沿着相同的轨迹探索不同的解剖学上的分离点。我们的数据非常明确的证实了 LVFA(中值频率 36 Hz)在深度电极记录中为 MCD 最常见的 SOPs。此外,我们报道了 FCD Ⅱ型患者在低电压快放电之前,爆发性多棘波和发作前棘波具有很高的普遍率,这与之前关于 FCD 的有关 SEEG 的研究一致。有趣的是,在 FCD Ⅱ型患者

中记录到的癫痫发作大多包含快速活动,而 FCD Ⅰ型和 NDTs 则可以由慢发作模式(5 和 6)开始。

过去,很多关注 SOPs 的研究均聚焦在颞叶癫痫。他们发现两种主要的模式:LVFA 和发作前棘波/同步波,后者与颞叶癫痫最有相关性。尽管在我们的队列研究中发现这种模式具有较低的普遍率,但这种模式在新皮质癫痫和 MCD 中也可能被观察到。

3.3　立体定向脑电图癫痫发作模式与病例特征之间的联系

我们也探究 SOPs 与病例特征之间的联系,报道了 SOPs 和癫痫持续时间之间显著相关性。这也提示了在一些患者中 LVFA 可能是这种模式的一个发展。之前研究已经提出了 SOPs 和癫痫灶延伸之间具有相关性。因此,这也提示了 LVFA 与局部发作和局部发作中低频节律性棘波具有相关性,并且,一项实验研究报告了 LVFA 模式的癫痫发作传播延迟缩短。

3.4　发作时低压快波活动在局灶性皮质发育不良中与手术预后具有相关性

之前有研究探究了 SOPs 和手术预后之间的关系,认为包含 LVFA 模式的内侧颞叶癫痫和新皮质癫痫有较好的手术预后结果。然而这些之前的研究有关新皮质病变报道的患者群构成参差不齐,而且使用的多为硬膜下电极。我们报道 SOPs 和手术预后之间完整的关联,然后发现那些包含 LVFA 的模式的患者有最好的手术预后结果(Engel Ⅰ级)。但是这种关联在多变量分析中不具有统计学意义。EZ 的完全切除是手术预后结果最可靠的预测因子。

目前涉及到 SOPs 的数据仅限于少数患者。最重要的一点是比较差结果与低频率活动有关。类似我们的研究表明具有节律棘波/棘波的 SOPs 也往往与较差的预后有关(此模式的患者无一达到 Engel Ⅰ的结果)。

另外,最近有两个研究报道了手术预后(癫痫发作控制效果)与弥散性脑波减少模式(差的预后)之间的关系。延迟了第二发作模式。所述的脑波减少模式几乎全在植入硬膜下电极的情况下发现。有研究者认为这种弥散性脑波减少模式更能够反映发作开始的延长或相关的皮质变化。然而我们的观点是,第二发作模式的延迟主要与癫痫放电时的扩散相关。

3.5　研究的局限性

我们的研究有以下不足之处:一方面一些 SOPs 中所纳入的的患者数量较少,这限制了一种特定的模式与其他病例特征(如组织学类型)之间相关性的统计学分析,并且有限的空间采样是 SEEG 方法所固有的。因此,进一步行大样本量的研究和更好的统计学检验将会有助于验证这些发现;另一方面,本研究是第一个通过处理 SEEG SOPs 特别专注于在组织学结构上去验证致癫痫的新皮质病变(FCD 和 NDTs)。我们也听从一些方法学上的建议:两名 EEG 判读者分别独立的给出临床数据、纳入标准、连续性病例的分析解释。此外,我们通过时间-频率分析进一步来分析 SOPs。在 MCD 中,SOPs 与组织学类型具有相关性。

4　结论

通过 SEEG 记录的数据来描述 FCD 和 NDTs 患者不同的 SOPs。包含 LVFA 的模式具有较高的普遍性,但是慢/节律性活动也可以在 NDTs 和 FCD Ⅰ型患者的癫痫发作中观察到。在 FCD Ⅱ型患者中,发作前棘波或爆发性棘慢波继之 LVFA 是出现频率最高的模式。

参考文献

1　Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. Lancet Neurol, 2014, 13(6): 710-726.

2　Palmini A. Revising the classification of focal cortical dysplasias. Epilepsia, 2011, 52(1): 188-190.

3　Honavar M, Janota I, Polkey CE. Histological heterogeneity of dysembryoplastic neuroepithelial tumour: identification and differential diagnosis in a series of 74 cases. Histopathology, 1999, 34(2): 342-356.

4　Chassoux F, Landre E, Mellerio C, *et al*. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: epileptogenicity related to histologic subtypes. Clin Neurophysiol, 2013, 124(11): 1068-1078.

5　Krsek P, Maton B, Jayakar P, *et al*. Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome. Neurology, 2009, 72(4): 217-223.

6　Blumcke I, Thom M, Aronica E, *et al*. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. Epilepsia, 2011, 52(3): 158-174.

7　Guerrini R, Duchowny M, Jayakar P, *et al*. Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia. Epilepsia, 2015, 56(3): 1669-1686.

8　Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, *et al*. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. Epilepsia, 2012, 53(7): 51-57.

9　Daumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumours. Brain Pathol, 1993, 3(2): 283-295.

10　Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, *et al*. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta

Neuropathol, 2007, 114(10): 97-109.
11 Thom M, Blumcke I, Aronica E. Long-term epilepsy-associated tumors. Brain Pathol, 2012, 22(5): 350-379.
12 Rowland NC, Englot DJ, Cage TA, *et al*. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia. J Neurosurg, 2012,116(7): 1035-1041.
13 Francione S, Nobili L, Cardinale F, *et al*. Intra-lesional stereo-EEG activity in Taylor's focal cortical dysplasia. Epileptic Disord, 2003, 5 (Suppl 2): 105-114.
14 Chassoux F, Devaux B, Landre E, *et al*. Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. Brain, 2000, 123(Pt 8): 1733-1751.
15 Aubert S, Wendling F, Regis J, *et al*. Local and remote epileptogenicity in focal cortical dysplasias and neurodevelopmental tumours. Brain, 2009, 132(Pt6): 3072-3086.
16 Holtkamp M, Sharan A, Sperling MR. Intracranial EEG in predicting surgical outcome in frontal lobe epilepsy. Epilepsia, 2012, 53(4): 1739-1745.
17 Jimenez-Jimenez D, Nekkare R, Flores L, *et al*. Prognostic value of intracranial seizure onset patterns for surgical outcome of the treatment of epilepsy. Clin Neurophysiol, 2015,126(3): 257-267.
18 Kutsy RL, Farrell DF, Ojemann GA. Ictal patterns of neocortical seizures monitored with intracranial electrodes: correlation with surgical outcome. Epilepsia, 1999, 40(2): 257-266.
19 Mathern GW, Babb TL, Pretorius JK, *et al*. The pathophysiologic relationships between lesion pathology, intracranial ictal EEG onsets, and hippocampal neuron losses in temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res, 1995, 21(11): 133-147.
20 Ogren JA, Bragin A, Wilson CL, *et al*. Three-dimensional hippocampal atrophy maps distinguish two common temporal lobe seizure-onset patterns. Epilepsia, 2009, 50(9): 1361-1370.
21 Wennberg R, Arruda F, Quesney LF, *et al*. Preeminence of extrahippocampal structures in the generation of mesial temporal seizures: evidence from human depth electrode recordings. Epilepsia, 2002, 43(5): 716-726.
22 Spencer SS, Guimaraes P, Katz A, *et al*. Morphological patterns of seizures recorded intracranially. Epilepsia, 1992, 33(2): 537-545.
23 Townsend JB, Engel JJr. Clinicopathological correlations of low voltage fast and high amplitude spike and wave mesial temporal stereoencephalographic ictal onsets. Epilepsia, 1991, 32(7): 21.
24 Velasco AL, Wilson CL, Babb TL, *et al*. Functional and anatomic correlates of two frequently observed temporal lobe seizure-onset patterns. Neural Plast, 2000, 7(1): 49-63.
25 Lee SA, Spencer DD, Spencer SS. Intracranial EEG seizure-onset patterns in neocortical epilepsy. Epilepsia, 2000, 41(10): 297-307.
26 Wetjen NM, Marsh WR, Meyer FB, *et al*. Intracranial electroencephalography seizure onset patterns and surgical outcomes in nonlesional extratemporal epilepsy. J Neurosurg, 2009, 110(7): 1147-1152.
27 Perucca P, Dubeau F, Gotman J. Intracranial electroencephalographic seizure-onset patterns: effect of underlying pathology. Brain, 2014, 137(9): 183-196.
28 Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. Brain, 2008,131(4): 1818-1830.
29 Engel J. Update on surgical treatment of the epilepsies. Summary of the second international palm desert conference on the surgical treatment of the epilepsies (1992). Neurology, 1993, 43(3): 1612-1617.
30 Singh S, Sandy S, Wiebe S. Ictal onset on intracranial EEG: do we know it when we see it? State of the evidence. Epilepsia, 2015, 56(11): 1629-1638.
31 Ikeda A, Terada K, Mikuni N, *et al*. Subdural recording of ictal DC shifts in neocortical seizures in humans. Epilepsia, 1996, 37(7): 662-674.
32 Bragin A, Claeys P, Vonck K, *et al*. Analysis of initial slow waves (ISWs) at the seizure onset in patients with drug resistant temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 2007, 48(6): 1883-1894.
33 Jirsa VK, Stacey WC, Quilichini PP, *et al*. On the nature of seizure dynamics. Brain, 2014, 137(7): 2210-2230.
34 Pitkanen A, Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. Lancet Neurol, 2011, 10(9): 173-186.
35 Tassi L, Colombo N, Garbelli R, *et al*. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. Brain, 2002, 125(12): 1719-1732.
36 Faught E, Kuzniecky RI, Hurst DC. Ictal EEG wave forms from epidural electrodes predictive of seizure control after temporal lobectomy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1992, 83(10): 229-235.
37 Bragin A, Azizyan A, Almajano J, *et al*. The cause of the imbalance in the neuronal network leading to seizure activity can be predicted by the electrographic pattern of the seizure onset. J Neurosci, 2009, 29(11): 3660-3671.
38 Jung WY, Pacia SV, Devinsky R. Neocortical temporal lobe epilepsy: intracranial EEG features and surgical outcome. J Clin Neurophysiol, 1999, 16(3): 419-425.
39 Kim DW, Kim HK, Lee SK, *et al*. Extent of neocortical resection and surgical outcome of epilepsy: intracranial EEG analysis. Epilepsia, 2010, 51(2): 1010-1017.
40 Spanedda F, Cendes F, Gotman J. Relations between EEG seizure morphology, interhemispheric spread, and mesial temporal atrophy in bitemporal epilepsy. Epilepsia, 1997, 38(2): 1300-1314.

译自：Stanislas Lagarde, Francesca Bonini, Aileen Mc Gonigal, *et al*. Seizure-onset patterns in focal cortical dysplasia and neurodevelopmental tumors: Relationship with surgical prognosis and neuropathologic subtypes. Epilepsia, 2016, 57(9): 1426-1435.

This edition is published by arrangement with John Wiley & Sons Limited, a company of John Wiley & Sons Inc. Translated by China Association Against Epilepsy from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the Translation rests solely with China Association Against Epilepsy and is not the responsibility of John Wiley & Sons Limited.

To cite any of the material contained in this translation, in English or in translation, please use the full English reference at the beginning of each article. To resuse any of the material, please contact John Wiley & Sons (E-mail to: permissionsuk@ wiley. com).

本文版权归属于 John Wiley & Sons 有限公司,授权中国抗癫痫协会翻译。文章翻译的准确性由中国抗癫痫协会负责,John Wiley & Sons 有限公司概不负责。

引用译文中任一部分(英文原文或者翻译版本),敬请在文中使用完整的英文参考文献,再引用本文任一部分,敬请联系 John Wiley & Sons 有限公司(E-mail: permissionsuk@ wiley. com)。

· Epilepsia 专栏 ·

成人癫痫监测单元的质量和安全性：系统评价和 Meta 分析

Khara M. Sauro, Natalie Wiebe, Sophie Macrodimitris, *et al*

高慧 译 慕洁 审

【摘要】 癫痫监测单元(Epilepsy monitoring unit, EMU)在优化癫痫人群管理方面是一项很有价值的资源，但也许会因为在其停止治疗和诱导发作的过程而将患者置于一定的风险之中。研究目的是总结已有的关于 EMU 质量和安全性的数据，从而得出能够指导未来 EMU 发展相关的一些指标。根据系统评价和 Meta 分析推荐的分析和汇报标准进行系统评价。文献的搜索方法为在 6 个医学数据库以及会议进展中广泛搜索与 EMU 相关的名词及其同义词。针对纳入文献，提取病人和 EMU 的特征信息以及与质量、安全性相关的变量。根据一个共计 15 项的修正版流行病学观察性研究汇报重点(Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE)的对照表进行文献质量的评估分析。研究得出的证据建立在描述性统计和 Meta 分析的基础上。共计搜索出 7 601篇相关文献，其中 604 篇回顾了全文，最终纳入 135 项研究。由此而得出的分析结果建立在 181 823 例患者和 34 项不同的与质量和安全性相关的变量纳入的研究。患者数(108 项研究，中位患者数为 171.5 例)，患者年龄(49 项研究，中位患者年龄为 35.7 岁)以及患者收治入 EMU 的原因(34 项研究)。其中与质量和安全性相关最普遍的相关汇报为收治入 EMU 的有效性(38 项研究)。有 33 项研究(24.4%)汇报了不良事件，由此而得出的不良事件发生概率为 7%[95% *CI*(5% -9%)]。这些关于 EMU 的文献平均质量评估得分为 73.3%(方差为 17.2)。研究说明了不同研究在汇报 EMU 的质量及安全性方面有很大的差异。不同研究之间的研究质量也有较大的差异。目前这些发现都突出了在评估 EMU 急需发展出一套建立在证据和共识基础上的质量评估标准。

【关键词】 癫痫监测单元； 护理质量； 安全性； 视频脑电图

癫痫是一种常见的神经系统疾病，但因复杂的症状、复杂的癫痫分类标准和癫痫综合征，有时难以进行诊断和分类。癫痫监测中心(Epilepsy monitoring unit, EMU)在处理一些有复杂情况的患者时，是一项非常有用的资源。有癫痫病史和痫性发作可能的病人在 EMU 中进行连续的视频脑电图(VEEG)监测，可以提升对患者的管理，最常见的则是细化癫痫诊断及量化痫性发作、评估患者进行手术的可能性或者优化患者的治疗方案。

收治患者进入 EMU 与其他大多数收治入病房的过程不尽相同。与通过治疗手段尽量缓解患者病情不同，在 EMU 则要通过停止治疗措施(抗癫痫药)和一些诱发方法(如睡眠剥夺和过度通气等)诱发患者的症状产生。因此，在 EMU 中的过程可能会使患者一些不良事件的发生风险增加。最近，EMU 的致死情况研究(the mortality in epilepsy monitoring units study, MORTEMUS)回顾了在以色列、欧洲、澳大利亚和新西兰的 147 个 EMU 中的 133 788 例进行连续 VEEG 监测患者的癫痫猝死(SUDEP)发生情况。这项研究发现，在 EMU 中 SUDEP 的发生率为 3.7(1 000 人/年)，如果包括临近猝死的情况，该数据则会增加到 6(1 000 人/年)。该发现突出了在 EMU 中潜在的风险以及检测 EMU 质量、安全性的必要性。

在目前的研究中，与 EMU 相关的质量及安全的证据缺乏，并且除了 MORTEMUS 研究绝大多数研究的样本量相对小。关于 EMU 的质量和安全性的研究异质性也很大，这种情况与实际中临床实践方式的差异是一致的。有一项研究不同 EMU 临床实践差异的研究发现，不同中心之间临床实践差异是相当大的。目前在评估 EMU 质量和安全性方面仍没有标准以及推荐的评估方法。

本研究目标为，在评估可行性的基础上，使用

DOI: 10.7507/2096-0247.20170025

通讯作者：Nathalie Jette, E-mail: nathalie.jette@albertahealthservices.ca

系统评价和 Meta 分析的方法整合目前文献中可用的关于 EMU 质量和安全性的数据。研究的最终目标为希望能够更好地理解 EMU 中质量和安全性评估的整个过程。同时，研究也能提示关于 EMU 质量评估指标的未来发展方向。

1　方法

本研究使用的系统评价和 Meta 分析方法皆遵循已有的标准研究方法，并且建立在系统评价和 Meta 分析推荐的分析和汇报标准上进行。

1.1　搜索方法

我们广泛搜索与 EMU 相关的名词，以涵盖所有可能与 EMU 质量和安全性相关的数据。搜索方法包括关键词及应用与不同数据库相关的专业词汇（比如 Mesh，Emtree）、同义词及缩写等，以此确保能纳入所有相关的文献。我们于 2016 年 5 月 13 日运用上述搜索方法在 MEDLINE、Embase、CINAHL 及 Cochrane Central、Cochrane 系统评价数据库还有 PsycInfo 数据库进行搜索。灰色文献资源比如美国神经学年会和美国癫痫学会年会数据库在 MEDLINE 搜索中能够覆盖到。搜索方法不限制语言及研究设计，但是规定必须是针对人的研究。除此之外，我们还额外进行人工搜索以防止遗漏相关文献。

1.2　纳入研究选择和其可用性评估

文献及摘要由两位独立的评估者进行筛选。我们首先进行了 20 个摘要的预测试，以确定两位评估者是以一致的标准进行文献及摘要的筛选。在文献和摘要的筛选阶段，如果两位评估者意见不一致，则该摘要被加入全文回顾过程。

与之类似，文献的全文筛选也是由两位独立的评估者进行。10 例全文被用来进行两位评估者一致性的测定。此时，两位评估者若产生不一致意见则有讨论进行解决，如果有需要则参照第三位评估者的意见。κ 值用于评估此阶段评估者的一致性。

汇报内容涉及医学会规定的卫生保健质量 6 项必备条件的研究或者会议进展被纳入本研究分析。安全性（即避免患者在该过程中受伤）、及时性（即减少患者等候时间）、有效性（即严格建立在现有知识的基础上为病人提供服务，避免激进或不足）、效率性（即在提供服务的同时避免浪费资源）、平等性（即在提供服务的同时兼顾平等与公平）和以患者为中心（即在尊重并且响应每位患者的偏好、需求和价值观的基础上提供服务）。这些基本要求在每项关于对患者的关怀、服务结果的评估中都可能得到体现。

因为本系统评价的目的是发现关于成人 EMU 质量评估指标的发展过程，仅与幼儿或者老年相关的研究、研究人群并非一般 EMU 主要患者人群（如仅有颅内电极监测、仅有手术患者、仅有非癫痫人群、仅有颞叶癫痫患者的情况）或者纳入患者人数 ≤20 例则被排除。同理，仅研究患者对整个医疗服务过程满意度的研究也被排除，因为这些研究与我们研究的内容本质不符，这些研究应被以其他主题进行独立评估。仅报道 EMU 之外的医疗服务质量和安全性的文章也被排除。以同一数据基础进行汇报的不同文章则纳入数据最详尽的一篇进行评估。

1.3　数据提取和纳入研究质量分析

文献中的数据由两位独立的评估者以统一的标准数据提取表格进行提取。该标准数据提取表格是建立在以 10 篇文章作为预实验的基础上，目的是保证两位不同评估者的一致性。研究本身层面的数据，比如研究设计和发表年份也同时被收集。与 EMU 特点相关的数据如床位数、工作人员要求、使用的安全措施以及 EMU 的环境资料也在可及时被提取。我们分析的目标变量是与质量和安全性相关的变量，这些变量主要与医学会的六维卫生保健质量评估标准密切相关。

纳入研究的质量则依据修订版的流行病学观察性研究汇报要点（Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology，STROBE）对照表进行评估。通常情况下应用的研究质量评估方法都是同一研究设计方法前提下的，但因为我们纳入的研究设计方法多样而并不适用本项研究的质量评估过程。本研究应用 STROBE 对照表评估纳入的队列、病例对照及横断面研究。对于该对照表的 15 项评估项，每项都有一个二进制值，每一研究均是综合计算得出总体值。会议进展则并未能够进行评估，因其仅有摘要而信息不足有限（信息不足不能进行评估）。

1.4　数据整合和分析

我们对每个变量均进行描述性统计分析，并且统计了不同变量在不同文章中出现的频率以发现与 EMU 质量和安全性评估汇报中最常见的因素。

有 ≥5 篇文章进行评估的变量则进行 Meta 分析。基于对数据异质性的设想，我们优先认为在所有的 Meta 分析中都应采取随机效应模型。研究异质性则应用 Cochrane Q 实验和 I^2 检验。Meta 分析采用 STATA12.0 metaprop 和 metan 程序进行分析。

2 结果

搜索过程共计产生 7 601 篇文献，我们对于其中 604 篇进行了全文评估。135 篇研究纳入了系统评价分析之中(图 1)。两位评估者间在纳入研究过程之中的几率矫正 κ 值为 0.57，在纳入筛选过程中产生的所有不一致意见均通过讨论而解决。

本研究纳入的研究的特点在表 1 中罗列。纳入的研究代表了 25 个国家的 EMU。1968 年 – 2016 年被收入 EMU 的 181 823 例患者相关的质量和安全性的数据均被纳入。

针对所有研究汇报的全部变量在经医学会卫生保健质量标准进行分层后以列表形式见于表 2，同时还包含了每个变量被提到的频率。对每个变量的描述性统计资料见表 3。

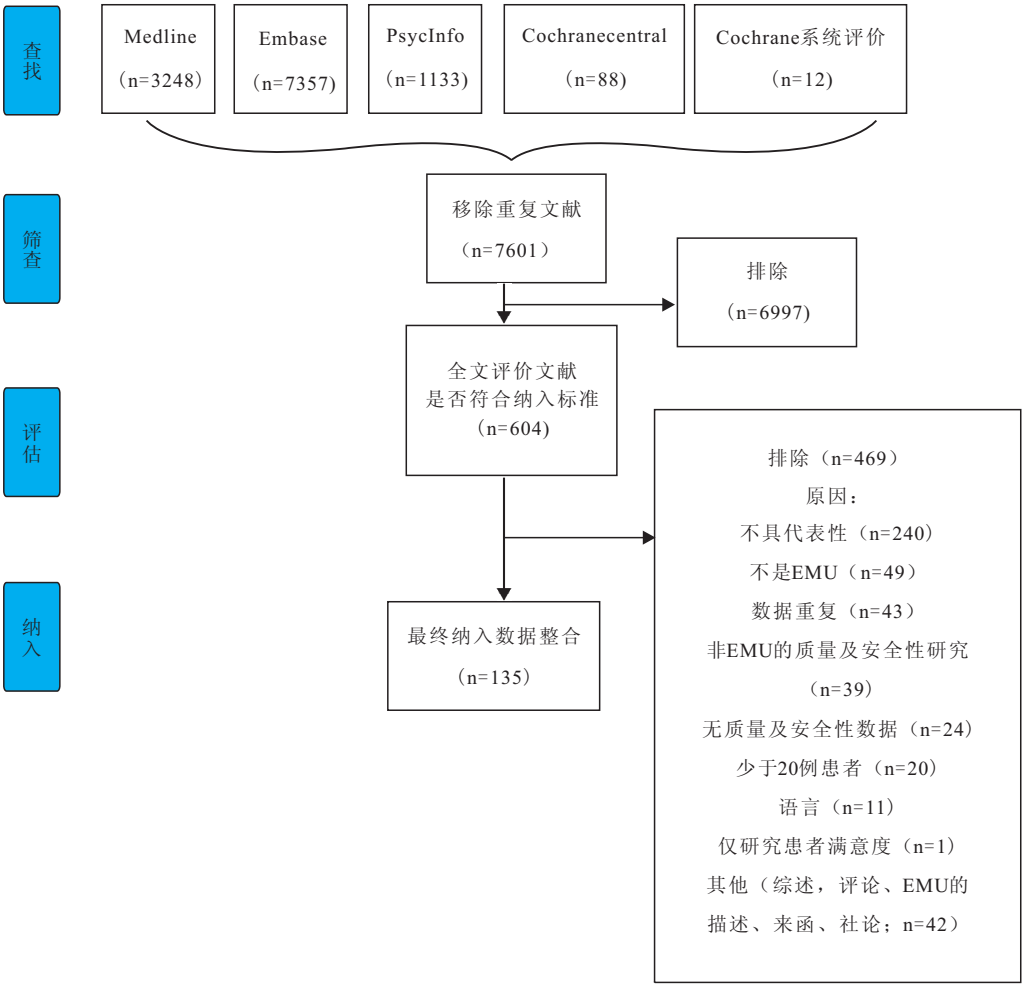


图 1 系统评价纳入分析过程

表 1 纳入研究的特点

作者（发表年份）	国家	样本量	研究时间阶段(年)	研究目标	EMU 床位数	摘要还是全文	研究设计收集数据的时间	研究质量(/15)
Acton（2014）	不详	188	2004 – 2010	EMU 的安全性（跌落）	不详	摘要	观察性（回顾）	—
Acton(2012)	不详	175	2010 – 2011	EMU 的安全性(呼吸)	不详	摘要	观察性(回顾)	—
Agrawal(2015)	不详	174	不详	EMU 作为术前评估的有效性	不详	摘要	观察性(回顾)	—
Alsaadi(2004)	美国	121	2001 – 2002	EMU 用于诊断的有效性	3	全文	观察性(回顾)	9
Alving(2009)	丹麦	221	2006 – 2007	EMU 用于诊断的有效性	4	全文	观察性(回顾)	14
Andersen(2009)	丹麦	25	2006 – 2007	术前评估中停药的有效性	不详	摘要	观察性(回顾)	不详
Arain(2009)	美国	79	不详	过度通气诱发癫痫的有效性	不详	全文	实验性	10
Atkinson(2011)	美国	20	2008 – 2009	EMU 的安全性	不详	摘要	观察性(未知)	—

续表 1

作者（发表年份）	国家	样本量	研究时间阶段（年）	研究目标	EMU 床位数	摘要还是全文	研究设计收集数据的时间	研究质量（/15）
Atkinson（2012）	美国	46	2008 – 2009	EMU 的安全性	不详	摘要	观察性（未知）	—
Atkinson（2012）	美国	44	2008 – 2009	EMU 的安全性	4	全文	观察性（未知）	11
Benbadis（2004）	美国	251	2002	EMU 用于诊断的有效性	不详	全文	观察性（回顾）	6
Beniczky（2012）	丹麦	30	不详	EMU 用于诊断的有效性	不详	全文	实验性	12
Boon（1999）	比利时	400	1990 – 1997	EMU 用于诊断和治疗的有效性	2	全文	观察性（回顾）	11
Buelow（2009）	美国	不详	2007	2 个 EMU 的临床实践回顾	—	全文	观察性（前瞻）	8
Caballero（2012）	西班牙	59	不详	EMU 用于诊断和治疗的有效性	不详	摘要	观察性（回顾）	—
Caller（2014）	美国	865	2010 – 2013	预估 30 天后的再入院率	5	全文	观察性（回顾）	15
Chemmanam（2009）	印度	143	2004 – 2005	EMU 的成本效益学分析	3	全文	观察性（未知）	12
Daniels（2013）	不详	45	不详	EMU 内的神经心理学评估	不详	摘要	实验性	—
Davis（2015）	不详	不详	2012	EMU 临床实践的变化	不详	摘要	观察性（回顾）	—
DeAnne（2015）	不详	44	不详	发现痫性发作的反应时间	不详	摘要	观察性（未知）	—
Denny（2015）	美国	1656	2006 – 2013	EMU 用于诊断的有效性	不详	摘要	观察性（回顾）	—
DeToledo（2001）	美国	806	1996 – 2000	EMU 的安全性	不详	全文	观察性（未知）	6
DeVries – Rizzo（2016）	加拿大	不详	2014 – 2015	目前 EMU 临床实践的调查	—	全文	观察性（前瞻）	14
Dobesberger（2011）	澳大利亚	507	1999 – 2005	EMU 的安全性	2	全文	观察性（回顾）	12
Dress（2014）	美国	121	2012 – 2013	EMU 的安全性（皮肤刺激）	不详	摘要	实验性	—
Dress（2015）	美国	不详	2009 – 2014	EMU 对于缩短手术决策时间的有效性	不详	摘要	实验性	—
Dykeman（2012）	不详	不详	不详	EMU 中停药的安全性和有效性的评估	—	摘要	系统评价	—
Ebersole（1985）	美国	241	1983	描述 EMU 的质量和安全性	4	全文	观察性（未知）	5
Egla（1985）	瑞士	332	5 年	描述 EMU 的质量及安全性	不详	全文	观察性（未知）	8
Eisenman（2005）	美国	155	2001	EMU 用于诊断的有效性	不详	全文	观察性（回顾性）	10
Elgavish（2011）	美国	3183	2002 – 2009	再次入住 EMU 对于诊断的价值	8	全文	观察性（未知）	13
Ericson（2011）	不详	115	2009	有效和安全考虑下 EMU 中逐渐减药的有效性	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
Espinosa（2014）	不详	198	2012	改变 EMU 中电极连接方式的有效性评估	不详	摘要	实验性	—
Eze（2014）	美国	119	2010 – 2013	EMU 用于定位痫性发作和术前评估的有效性	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
Ezeani（2013）	美国	不详	2 年	患者自报自身痫性发作的准确度	不详	摘要	观察性（前瞻性）	—
Fields（2011）	不详	25	2 月	评估自入院至第一次痫性发作的时间	不详	摘要	观察性（未知）	—
Fitzsimons（2000）	多国	—	不详	目前 EMU 中临床实践方式的调查	—	全文	观察性（前瞻性）	—
Friedman（2009）	美国	284	2005 – 2006	EMU 对于诊断的有效性	不详	全文	观察性（回顾性）	11
Fu（2015）	不详	不详	不详	EMU 对于诊断假性发作的有效性	不详	摘要	观察性（未知）	—
Gazzola（2016）	美国	905	2011	EMU 的效率评估（入住长度）	18	全文	观察性（回顾性）	15
Ghougassian（2004）	澳大利亚	131	1999 – 2001	EMU 对于诊断和患者处理的有效性	2	全文	观察性（回顾性）	9
Ghougassian（2013）	澳大利亚	45	不详	入住 EMU 的成本效益学分析	不详	摘要	观察性（未知）	—
Grotkowska（2004）	波兰	不详	不详	监测耐药性癫痫的病因	不详	摘要	观察性（未知）	—

续表 1

作者（发表年份）	国家	样本量	研究时间阶段（年）	研究目标	EMU 床位数	摘要还是全文	研究设计收集数据的时间	研究质量（/15）
Guerreiro（2002）	巴西	29	1999 – 2001	EMU 与门诊 EEG 有效性对比	不详	全文	实验性	8
Hecirnovic（2005）	美国	82	不详	预测 EMU 的有效性（痫性发作频率）	不详	全文	观察性（未知）	12
Henning（2014）	挪威	60	2010 – 2011	目前在 EMU 中停药的临床操作方法	不详	全文	观察性（前瞻性）	13
Herskovitz（2016）	以色列	253	2001 – 2010	EMU 对于术前评估的有效性	2	全文	观察性（回顾性）	12
Hill（2014）	澳大利亚	40	2009 – 2010	在 EMU 中应用辅助性 EMG 的有效性	不详	全文	实验性	
Hui（2007）	香港	100	2002 – 2005	EMU 对于耐药性癫痫的有效性及安全性	不详	全文	观察性（回顾性）	8
Hanoviki（2014）	不详	94	2009 – 2014	EMU 对于假性发作的诊断价值	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
Jerssen（2006）	美国	不详	2000 – 2002	EMU 中痫性发作频率的相关因素	不详	全文	观察性（回顾性）	9
Jin（2014）	中国	484	2012 – 2013	EMU 在发展中国家的诊断价值	5	全文	观察性（回顾性）	15
Jonas（2011）	法国	80	2007 – 2008	EMU 中以过度通气诱发癫痫的有效性	不详	全文	观察性（前瞻性）	14
Kahlenberg（2011）	不详	193	1992 – 1009	EMU 中痫性发作频率相关的因素	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
Kandler（2013）	英国	不详	2011	EMU 的安全性	60	全文	观察性（前瞻性）	10
Khalid（2012）	沙特阿拉伯	96	不详	EMU 对于诊断的有效性	不详	摘要	观察性（未知）	—
Kipervasser（2012）	以色列	55	不详	停药时机对 EMU 有效性和安全性的影响	不详	全文	实验性	11
Konikkzra（2015）	美国	4828	1997 – 2014	假性发作减少二次入住的因素	不详	摘要	观察性（未知）	—
Koontz（2013）	美国	341	2009 – 2011	EMU 对于假性发作的诊断价值	不详	全文	观察性（回顾性）	12
Krause（2012）	不详	220	2004 – 2010	EMU 的最佳护理方式	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
Krishnamurthy（2013）	美国	186	2 年	EMU 的安全性和 EEG 的使用	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
Krurnholz（2013）	美国	256	18 月	EMU 对于假性发作和痫性发作并存的诊断价值	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
kumarPelayo（2013）	美国	100	2011 – 2012	EMU 的应用价值	4	全文	观察性（回顾性）	14
Lampe（2014）	美国	132	2010 – 2011	预测 EMU 的效率（入住时间）	不详	全文	观察性（回顾性）	13
Larger（2012）	不详	不详	2011	EMU 的安全性	不详	摘要	观察性（前瞻性）	—
Lee（2009）	台湾	129	2006 – 2007	EMU 的效率	2	全文	观察性（前瞻性）	9
Lee（2013）	台湾	247	2010 – 2011	EMU 对于发作性事件的应用价值	4	全文	观察性（回顾性）	13
Lehohoff（2016）	美国	不详	2014 – 2015	EMU 对于发作后评估的有效性	不详	摘要	实验性	—
Ley（2014）	西班牙	175	2009 – 2012	EMU 的安全性（不良事件）	不详	全文	观察性（回顾性）	10
Lie（2011）	美国	不详	1999 – 2006	EMU 的效率	不详	摘要	观察性（前瞻性）	—
Lowerison（2014）	加拿大	408	4 年	EMU 的有效性（医疗资源的应用）	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
Martin（2003）	美国	2007	1998 – 2001	EMU 对于诊断的有效性	不详	全文	观察性	7

续表 1

作者（发表年份）	国家	样本量	研究时间阶段（年）	研究目标	EMU 床位数	摘要还是全文	研究设计收集数据的时间	研究质量（/15）
Mclaughlin（2012）	英国	不详	2011	EMU 的安全性	不详	摘要	类似实验性	—
Moghiseh（2013）	丹麦	68	2009 – 2011	EMU 对于诊断的价值	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
Mohan（1996）	美国	444	1989 – 1992	EMU 的临床应用情况	不详	全文	观察性（回顾性）	10
MoienAhari（2009）	加拿大	50	2006 – 2008	EMU 的安全性（停药）	4	全文	观察性（未知）	12
Moseley（2014）	美国	596	2004 – 2008	EMU 的效率（入住长度）	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
Moorley（2015）	美国	1526	2006 – 2013	EMU 的效率（假性发作和癫痫）	不详	摘要	观察性（未知）	—
Moses（2011）	不详	51	2009 – 2010	EMU 的安全性（心脏监测）	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
Muniz（2010）	美国	不详	2005 – 2008	再次入住 EMU 的诊断价值	4	全文	观察性（未知）	11
Nasir（2014）	不详	218	2009 – 2012	EMU 的诊断应用性	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
无作者（2008）	多国	—	不详	临床技术实践的指南	—	全文	指南	—
Noe（2009）	美国	428	2005 – 2006	EMU 的安全性（多学科）	6	全文	观察性（未知）	14
Noe（2011）	美国	132	2006 – 2008	EMU 的安全性	6	全文	观察性（回顾性）	11
Noe（2013）	美国	345	2011 – 2012	EMU 的安全性（呛咳和窒息）	不详	摘要	观察性（前瞻性）	—
Normark（2011）	丹麦	155	2006	EMU 的诊断价值	不详	全文	观察性（回顾性）	10
O'Rourke（2004）	爱尔兰	不详	1998 – 2001	EMU 的诊断应用性	不详	全文	观察性（未知）	10
Parikh（2012）	不详	不详	不详	EMU 的效率（尼古丁贴片）	不详	全文	观察性（回顾性）	11
Pati（2013）	美国	26	2006 – 2010	EMU 的安全性（跌落）	10	全文	观察性（回顾性）	12
Pavlova（2014）	美国	43	2010 – 2011	EMU 对于诊断的应用价值（假性发作）	不详	全文	观察性（前瞻性）	15
Pearon（2012）	不详	42	不详	EMU 对于生存价值的影响	不详	摘要	观察性（未知）	—
Pita（2012）	波多黎各	153	2009 – 2011	描述 EMU 的质量与安全性	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
Pucci（2011）	意大利	165	2008 – ?	EMU 的效率（电极贴）	不详	摘要	实验性	—
Rlordan（2013）	美国	616	2008 – 2010	EMU 的安全性	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
Rirvi（2014）	加拿大	158	2 年	停药的安全性和有效性	4	全文	观察性（未知）	12
Robinson（2011）	美国	不详	2004 – 2008	诊断的应用价值	不详	全文	观察性（回顾性）	13
Rose（2003）	美国	169	2000	EMU 的安全性和效率	不详	全文	观察性（回顾性）	9
Rubboli（2015）	欧洲	—	不详	目前 EMU 实践情况的调查	—	全文	观察性（横断面）	—
Ryvlin（2013）	多国	133778	1968 – 2007	EMU 的安全性（猝死）	不详	全文	观察性（回顾性）	15
Sauro（2014）	加拿大	396	2008 – 2011	对 EMU 安全性和质量的评估	4	全文	观察性（前瞻性）	9
Schuh（1996）	美国	不详	不详	EMU 的成本效益学分析	不详	全文	实验性	—

续表 1

作者（发表年份）	国家	样本量	研究时间阶段（年）	研究目标	EMU 床位数	摘要还是全文	研究设计收集数据的时间	研究质量（/15）
Schultz（2013）	未知	83	2011	EMU 的安全性（护理教育项目）	不详	摘要	实验性	4
Scott（2000）	英国	不详	不详	EMU 的描述	不详	全文	观察性（未知）	—
Seals（2016）	美国	596	2004 – 2008	EMU 的效率（入住长度）	不详	摘要	观察性（未知）	—
Shafer（2011）	未知	—	不详	EMU 目前临床实践情况的调查	—	全文	观察性（横断面）	—
Shafer（2012）	美国	—	—	EMU 建立临床实践共识的推荐	—	全文	无法获得	13
Shin（2012）	美国	129	2008 – 2010	EMU 的安全性（安全信号）	不详	全文	观察性（回顾性）	—
Siddiqui（2012）	未知	68	不详	EMU 的有效性（异常情况）	不详	摘要	观察性（未知）	11
Slater（1995）	美国	101	1991 – 1992	EMU 的诊断应用（静脉注射盐水诱导假性发作）	不详	全文	实验性	—
Smolowitz（2007）	美国	213	2001	诊断应用性	不详	全文	观察性（回顾性）	10
Spanaki（2012）	美国	971	2007 – 2009	EMU 的安全性（护理干预）	7	全文	实验性	10
Spanaki – Varelas（2012）	美国	20	不详	患者自报入住 EMU 后的结果	不详	摘要	实验性	—
Spitz（2011）	美国	不详	2009	EMU 的诊断应用	不详	摘要	观察性（未知）	—
Spritzer（2014）	美国	560	2010 – 2013		6	全文	观察性（回顾性）	14
Stecker（2012）	美国	不详	不详	诊断应用（人员）	不详	全文	实验性	9
Stefani（2013）	未知	36	不详	EMU 的安全性（停药）	不详	摘要	观察性（未知）	—
Stone（2012）	美国	856	2008	诊断应用性	不详	摘要	观察性（未知）	—
Struck（2015）	美国	117	2012 – 2014	EMU 的效率	不详	全文	观察性（回顾性）	15
Sutula（1981）	美国	40	1978 – 1979	EMU 的安全性和质量	不详	全文	观察性（前瞻性）	10
Tan（2012）	澳大利亚	967	2002 – 2008	EMU 的安全性（停药）	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
Taneja（2011）	不详	4663	1998 – 2010	EMU 的诊断应用（重复入住）	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
Thawani（2014）	美国	905	2011	EMU 的效率（入住长度）	不详	摘要	观察性（未知）	—
Thrmasiova（2012）	不详	140	2007 – 2011	EMU 的诊断应用	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
Uluc（2002）	土耳其	196	1996 – 2011	EMU 的有效性	不详	全文	观察性（未知）	11
VanGaalen（2009）	不详	不详	不详	EMU 的安全性（停药）	不详	摘要	观察性（未知）	—
VanRegteren（2013）	荷兰	175	2005 – 2011	EMU 的安全性（停药）	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
Vemuri（2016）	不详	292	2 年	EMU 的安全性（停药）	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
Villanueva（2011）	西班牙	100	不详	EMU 的应用（耐药性癫痫）	2	全文	观察性（前瞻性）	12
Werhahn（2012）	不详	210	不详	EMU 的效率（入住到首次发作时间）	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
Westrick（2012）	美国	3622	2000 – 2010	EMU 收治的混杂	不详	摘要	观察性（回顾性）	—
Wyatt（2013）	美国	108	不详	EMU 的效率（停药）	不详	摘要	观察性（回顾性）	—

续表 1

作者（发表年份）	国家	样本量	研究时间阶段（年）	研究目标	EMU 床位数	摘要还是全文	研究设计收集数据的时间	研究质量（/15）
Yagiri（2015）	不详	384	2010 – 2013	EMU 的安全性（跌落）	不详	摘要	观察性（未知）	—
Yogarajah（2009）	英国	364	2004 – 2005	EMU 的安全性和质量	3	全文	观察性（回顾性）	14
Zarkou（2011）	美国	805	2007 – 2009	EMU 的效率（再次入住）	不详	全文	观察性（回顾性）	11
Zhang（2009）	美国	103	2006 – 2008	EMU 的效率（假性发作的效果）	不详	全文	观察性（回顾性）	13

表 2　纳入研究中包含根据医学会医疗服务维度分类相关的质量和安全性因素

质量和安全性变量	文献	分层	汇报的比例
评价可用性			
年龄	e3, e5, e8, e10, e13, e14, e18, e25, e31, e33, e39, e41, e42, e45 – 50, e54, e57, e58, e63 – 65, e68, e70, e75 – 77, e82, e85, e86, e89, e90, e95, e100, e107, e108, e110 – 112, e114, e118, e119, e124, e128 – 130		36.3（49）
癫痫时间	e8, e18, e43, e47, e57, e58, e65, e68, e70, e75, e95, e107, e108, e110, e119, e129	年数 发作起始年龄	9.6（13） 4.4（6）
入院前痫性发作的类型	e4, e8, e10, e11, e14, e30, e31, e36, e44, e47, e53, e57, e64, e75, e78, e79, e95, e100, e112, e119, e128, e130, e135	– 痫性（不具体） – 局灶性发作 – 伴认知障碍的局灶	16.3（22） 6.7（9） 4.4（6） 3.7（5）
入院时的癫痫频率	e31, e45 – 47, e65, e70, e77, e95, e129		6.7（9）
入院原因	e4, e5, e8, e14, e18, e25, e29, e39, e41, e42, e43, e48, e51, e53, e54, e64, e65, e68, e70, e73, e75, e77, e84, e86, e87, e89, e100, e103, e110, e111, e113, e117, e123, e133, e134	– 任何 – 诊断性 – 术前评估 – 与药物相关 – 特征化	25.2（34） 20.7（28） 17.0（23） 8.1（11） 5.9（8）
有效性和效率	e3 – 6, e16 – 18, e25, e30, e32, e33, e42, e43, e45, e47, e49, e59, e64, e67, e68, e70, e75, e76, e78, e81, e92, e95, e100, e103, e108, e110, e119, e121, e123, e126, e128, e133, e134	– 改变诊断 – 诊断性 – 改变用药或处理方式 – 回答了转院时的问题 – 手术相关决策	28.1（38） 8.9（12） 6.6（9） 5.2（7） 4.4（6） 3.7（5）
再次入院	e2, e17, e25, e32, e35, e70, e76, e81, e121, e124?		7.4（10）
住院长度	e3, e4, e12, e14, e18, e25, e27, e33, e39, e41, e43, e49, e50, e64, e65, e70, e71, e73, e75, e77, e81, e86, e99 – 101, e103, e104,e110, e114, e120, e123, e124, e127, e128, e134?		25.9（35）
住院花费	e101, e133?		1.5（2）
EMU 漏检的发作	e10, e11, e55, e66, e101, e102, e107, e124		5.9（8）
患者在 EMU 中有痫性发作	e2, e5, e8, e14, e16, e18 – 20, e33, e36, e45, e54, e67, e68, e71, e75 – 77, e84, e95, e102, e109, e122, e124, e127, e129, e131		20.0（27）
评价安全性相关不良事件	e1, e2, e9 – 11, e23, e25, e27, e33, e41, e47, e50, e56, e61, e67, e68, e70, e77, e80, e83, e89, e94, e95, e97, e99, e100, e104, e111, e113, e120, e126, e127, e132	– 全身 – 跌落 – 痫性发作相关受伤 – 癫痫持续状态 – 心血管呼吸并发症 – 丛集性发作 – 发作后精神症状 – 用药相关	24.4（33） 6.7（9） 11.9（16） 6.7（9） 9.6（13） 4.4（6） 4.4（6） 3.7（5） 3.0（4）
不良事件数目	e3, e5, e9 – 11, e14, e18, e25, e36, e50, e54, e56, e61, e66, e70, e77, e85, e86, e90, e94, e95, e97, e100, e107, e118, e124, e127		20.0（27）
AED 减量	e4, e5, e8, e14, e18, e31, e33, e39, e43, e47, e50, e52, e54, e58, e64, e67, e70, e76, e77, e95, e99, e100, e119, e120, e126 – 128, e131		20.0（28）
到第一次发作的间隔时间	e3, e31, e33, e39, e50, e65, e68, e70, e86, e97, e107, e127, e128		9.6（13）
时间轴等待入院时间	e100		0.07（1）
自入院后等待放置电极时间	e34		0.07（1）

表 3　汇报的与医学会医疗服务维度分类相关的质量和安全性因素的描述性统计数据

质量和安全性变量	文献	分层	汇报的比例
评价可用性			
年龄	e3, e5, e8, e10, e13, e14, e18, e25, e31, e33, e39, e41, e42, e45 – 50, e54, e57, e58, e63 – 65, e68, e70, e75 – 77, e82, e85, e86, e89, e90, e95, e100, e107, e108, e110 – 112, e114, e118, e119, e124, e128 – 130		35.7(6.5)
癫痫时间	e8, e18, e43, e47, e57, e58, e65, e68, e70, e75, e95, e107, e108, e110, e119, e129	年数发作起始年龄	14.7 (6.0) 18.9(6.4)
入院前痫性发作的类型	e4, e8, e10, e11, e14, e30, e31, e36, e44, e47, e53, e57, e64, e75, e78, e79, e95, e100, e112, e119, e128, e130, e135	– 局灶且有意识障碍 – 局灶性发作(非特异) – 痫性(非特异)	65.5% 60.7% 50.9%
入院时的癫痫频率	e31, e45 – 47, e65, e70, e77, e95, e129		9.8/mn (3.6)
入院原因	e4, e5, e8, e14, e18, e25, e29, e39, e41, e42, e43, e48, e51, e53, e54, e64, e65, e68, e70, e73, e75, e77, e84, e86, e87, e89, e100, e103, e110, e111, e113, e117, e123, e133, e134	– 诊断性 – 术前评估 – 与药物相关 – 特征化	59.1% 30.4% 21.6% 48.6%
有效性和效率	e3 – 6, e16 – 18, e25, e30, e32, e33, e42, e43, e45, e47, e49, e59, e64, e67, e68, e70, e75, e76, e78, e81, e92, e95, e100, e103, e108, e110, e119, e121, e123, e126, e128, e133, e134	– 回答了转院时的问题 – 改变诊断 – 诊断性 – 与手术决策相关 – 改变用药或处理方式	74.7% 35.6% 67.1% 33.7% 55.3%
再次入院	e2, e17, e25, e32, e35, e70, e76, e81, e121, e124?		3.3%
住院长度	e3, e4, e12, e14, e18, e25, e27, e33, e39, e41, e43, e49, e50, e64, e65, e70, e71, e73, e75, e77, e81, e86, e99 – 101, e103, e104, e110, e114, e120, e123, e124, e127, e128, e134?		4.8 天(1.8)
住院花费	e101, e133		平均花费 2 118 每年花费 $164, 295
EMU 漏检的发作	e10, e11, e55, e66, e101, e102, e107, e124		22.3% (19.4)
患者在 EMU 中有痫性发作	e2, e5, e8, e14, e16, e18 – 20, e33, e36, e45, e54, e67, e68, e71, e75 – 77, e84, e95, e102, e109, e122, e124, e127, e129, e131		71.7% (19.3)
评价安全性			
相关不良事件	e1, e2, e9 – 11, e23, e25, e27, e33, e41, e47, e50, e56, e61, e67, e68, e70, e77, e80, e83, e89, e94, e95, e97, e99, e100, e104, e111, e113, e120, e126, e127, e132	– 全身 – 跌落 – 痫性发作相关受伤 – 癫痫持续状态 – 药物相关 – 丛集性发作 – 发作后精神症状 – 新血管系统并发症	7% 1.3% 0.5% 1.5% 5.5% 18.4% 1.8% 0.04%
不良事件数目	e3, e5, e9 – 11, e14, e18, e25, e36, e50, e54, e56, e61, e66, e70, e77, e85, e86, e90, e94, e95, e97, e100, e107, e118, e124, e127	共 12075	710.3 (1202.8) 中值为 278 (*OR* 为 465)
AED 减量	e4, e5, e8, e14, e18, e31, e33, e39, e43, e47, e50, e52, e54, e58, e64, e67, e70, e76, e77, e95, e99, e100, e119, e120, e126 – 128, e131	减量 停药 减药或者停药 撤销	64.4% 76.3% 31.4% 64.3%
到第一次发作的间隔时间	e3, e31, e33, e39, e50, e65, e68, e70, e86, e97, e107, e127, e128		42.3 小时 (24.1)
时间轴等待入院时间	e100		35.9 天
自入院后等待放置电极时间	e34		122 分钟

2.1　EMU 的基本特征

27 篇文章提供了研究进行处的 EMU 特征的描述性资料。平均床位数为 6.8 张(方差为 11.1)。其中 10 篇汇报了 EMU 的人员情况，18 篇提供了关于安全设施的描述。安全设施包括下述：床旁报警器(10 例)、衬垫床栏(13 例)、弹力袜(1 例)、氧饱和度监测设备和吸痰器(7 例)、连续性监控(2 例)、断开情况日志(1 例)、软垫头盔(1 例)以及备用处理深静脉血栓的抗凝剂(1 例)。

2.2　患者人口学特点

收入 EMU 的患者平均年龄为 35.7 岁(方差 6.5)。癫痫平均病程 14.6 年(方差 6.0)或者平均发病年龄 18.9 岁(方差 6.4)来表示。

16.3% 的研究记录了入院前最有可能的发作类型的诊断，其中最常见的为伴有意识障碍的局灶性痫性发作(65.5%)、非特异的局灶性痫性发作(60.7%)及非特异的癫痫相关痫性发作(50.9%)。6.7% 的研究有记录入院前的癫痫发作频率为平均 1 个月 9.8 次发作(方差为 3.6)。

2.3　质量和安全性评估

所有的数据提到了共计 34 种不同的质量和安全性评估变量。

最常见关于质量和安全性的为收治入 EMU 的合理性(见于 28.1% 的研究)。入住时间也被经常提及(25.9%)，平均为 4.8 d(方差 1.8)。除上述外，最常被提及的还有入院原因(34 例研究)。常见的入院原因为：明确诊断、手术评估、癫痫分类，以及改变治疗方式(表 3)。其余原因包括：优化患者处理方式、处理耐药性癫痫、诊断或者排除睡眠障碍、优化处理癫痫持续状态、确定发作频率等。

汇报不良事件的研究较少(占 24.4%)，并且在汇报不良事件的方式有很大的差异。有些研究汇报总体的不良事件比例，有些汇报不同类型的不良事件各占的比例。集中分析总体不良事件发生率为 7% [95% *CI*(5 ~ 9%)](图 2)，异质性明显(I^2 = 71.6%，P < 0.001。中位不良反应发生率为 8%(四分位间距 3.8%)。较常见的不良事件(≥3 例研究记录)为：跌落、痫性发作相关受伤、癫痫持续状态、药物相关不良反应、丛集性发作、发作后精神症状以及心血管系统呼吸系统并发症(表 2)。3 例研究分析了与发生不良反应相关的因素。这些因素包括患者未在床上、工作人员无应答、患者在监控之外的区域、有丛集性发作的历史、入院前发作频繁等。

2.4　研究质量

根据修订版的 STROBE 评价评分为 11/15(方差 2.5)或者 73.3%。结果显示几乎所有研究(97.1%)都可推广至其他情形。其他三项最常被完成的质量相关因素为，陈述研究目的、描述如何核实病例以及汇报恰当的估计值(相对来说 94.3%)。研究的资金支持信息是最未能够被完善的信息(36.6%)。如何确定研究样本量(46.5%)及非研究参与者的特点(47.9%)也是最易被忽略而未能汇报的信息、关于各研究的质量评估条目的详细说明见表 4。值得注意的是，会议进展(64 例)因为缺乏质量评价的具体信息而并未被进行相关的评价。另外有 2 篇文章，一项如何在 EMU 发展推荐临床操作的共识及一个技术指导指南，因不需进行实验设计而无法进行质量评估。该 2 篇文章因切题被纳入系统评价的描述性分析内容，但是因缺乏数据并未纳入任何数据分析。

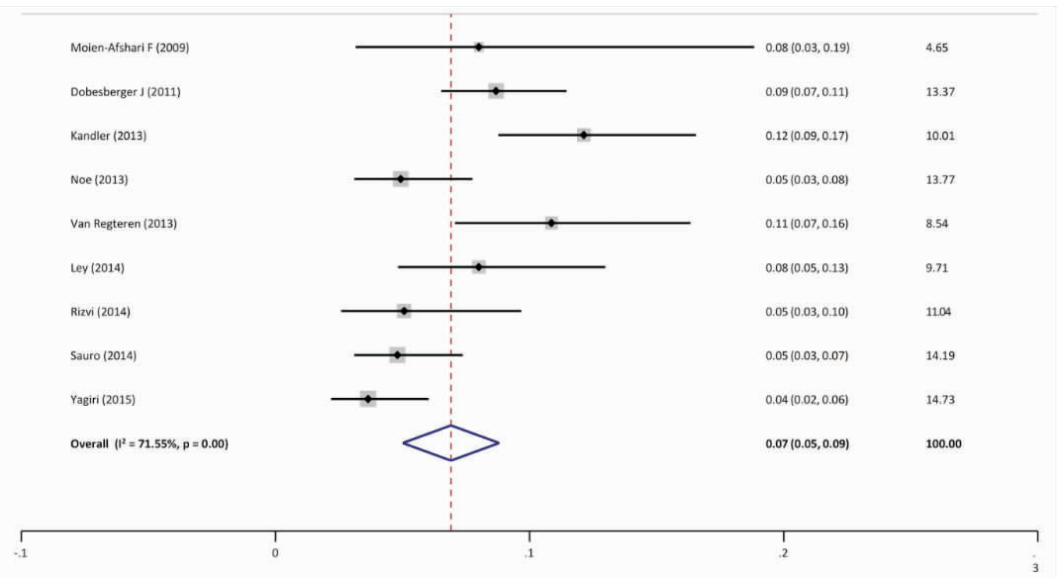


图 2　总体不良事件发生率分析

表 4 15 项 STROBE 对照表评估研究质量

研究作者	目标明确	设计明确	背景	核实病例	定义质量指标	表明数据源	表明偏倚	计算样本量	表明分析方法	描述非参加者	描述参加者特征	适当的估计	讨论限制	广泛化	资金来源	总质量
Alsaadi(2004)	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	9
Alving(2009)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	14
Arain(2009)	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	10
Atkinson(2012)	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	6
Atkinson(2012)	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	11
Benbadis(2004)	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	6
Beniczky(2012)	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	12
Boon(1999)	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	11
Buelow(2009)	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	8
Caller(2014)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	15
Chemmanam(2009)	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	12
DeToledo(2001)	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	6
DeVries – Rizzo (2016)	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	14
Dobesberger(2011)	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	12
Ebersole(1985)	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	5
Egli(1985)	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	8
Eisenman(2005)	1	1	0	1	0	1	1								0	10
Elgavish(2011)	1	1	1	1	1	1	1								1	13
Friedman(2009)	1	1	1	1	1	1	0									11
Gazzola(2016)	1	1	1	1	1	1	1									15
Ghougassian(2004)	1	1	1	1	1	1	0									9
Guerreiro(2002)	1	1	0	0	1	1	0									8
Hecimovic(2005)	1	1	0	1	1	1	1									12
Henning(2014)	1	1	0	1	1	1	1									11
Herskovitz(2016)	1	1	1	1	1	1	1									8
Hill(2014)	1	1	0	1	0	1	0									9
Hui(2007)	1	1	0	1	0	1	0									15
Jenssen(2006)	1	1	0	0	1	1	1									14
Jin(2014)	1	1	1			1										10
Jonas(2011)	1	1	1			1										14
Kandier(2013)	1	1	0			1										10

3 讨论

迄今为止，该系统评价是最全面的整合关于 EMU 质量和安全性方面所有数据的研究。并且，本文提供了未来发展评估 EMU 质量和安全性方面可能措施所需的基础背景。

本系统评价最有价值的为发现与 EMU 安全性和有效性相关的一些指标。总体来说，本文揭示患者入住 EMU 是安全的。综合估计入住 EMU 发生不良事件的概率为 7%，虽然这其中需要考虑不同研究明显的异质性。一项之前的系统评价表示任何入住医院的事件综合分析发现不良事件发生的概率为 9.2%，具体在 3.2% ~16.6% 间变动。这个估计值比本研究综合分析的估计值高。另外，即使不同研究对 EMU 的有效性定义不同，在所有汇报该项结果的研究中，53.3%(33.7 ~74.7%)仍认为在癫痫患者的处理中有效。

虽然本研究是整合以往发表的关于 EMU 的数据，我们仍能得出一些可以指导现有临床实践的关键点。如，大多数收入 EMU 的患者在收入时有频繁的痫性发作(平均 10 次/月)，且最常是伴有意识障碍的局灶性痫性发作。本研究同时还发现最常见收入 EMU 的原因为诊断或者分类癫痫类型。另外，减量抗癫痫药物是最常用于诱发癫痫产生的措施，然而不同研究之间所用的减量方案差别很大，并且记录不详细。

即使本研究整合了所有关于 EMU 质量和安全性的数据，也许最重要的发现还是在汇报相关研究时的不同研究之间的差异太大。这种情况下导致的异质性阻碍了进行不同研究和不同 EMU 之间的比较，也阻碍了根据研究提供统一标准的可能性。与本研究相关的另一篇文章建议采用 25 项质量评估指标来评估 EMU。除了汇报与 EMU 质量相关的 15 个变量数据之外，同时也应描述该中心的环境特点信息，并且包含患者人口学资料、工作人员情况、床位数、应用的安全措施等变量信息。遵循这些标准来进行质量汇报才能极大程度地增加我们未来通过多项研究进

行数据整合分析，产生更大的临床影响力的可能。最近，一项以共识为基础的推荐在 EMU 的操作流程也被提出。在缺少与在 EMU 相关临床实践的高质量数据情况下，该共识提到的推荐操作流程是目前最佳的针对在该中心的癫痫患者的处理方式，但是该共识并未提到相关质量评估的制度或指标。

现在的研究虽应用严格的方法学整合关于 EMU 质量和安全性相关的数据，但仍有一定限制。本研究包括系统评价，就必须要考虑到有可能有发表偏倚，也有可能有漏掉的研究。本类研究的发表偏倚是必须要考虑的一个因素，因为确实有很大的可能关于质量和安全性的研究更难被发表。为了克服这些可能存在的限制，我们也尽可能的涵盖所有的资源，包括进行灰色文献和会议摘要的检索和评估。由于纳入本研究的数据稀缺，且其数据本质决定我们无法使用 Begg 或者 Egger 实验来估测发表偏倚的大小。由于本研究纳入研究的异质性，通过有些分析(比如回归分析)检验可能与在 EMU 发生的不良事件相关的因素不可能够进行。并且，仅有儿童、老年人、颅内电极监测的研究皆被排除，因此与这些人群相关的一些指标也应成为未来研究的重点。

总的来说，本系统评价和 Meta 分析指出了汇报在 EMU 质量和安全性数据时不同研究之间显著的异质性。这些发现也将作为基础指导未来能够产生出有证据支持，有共识指导的针对 EMU 质量评估的相关指标。本研究还强调了发展能够规范化 EMU 操作的临床实践指导很有必要。

致谢　K. M. Sauro 是 Alberta 创新奖：卫生决策研究生项目奖学金的获得者。S. Wiebe 为卡尔加里大学卡明医学院临床神经科学的教授。N. Jett e 是加拿大神经病学方面卫生保健研究的二级主席。

参考文献

1 Murray CJ, Vos T, Lozano R, *et al.* Disability – adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990 – 2010: a systematicanalysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet, 2012, 380(12): 2197 – 2223.

2 In Mary Jane E, Catharyn TL, Andrea MS, *et al.* Epilepsyacross the spectrum: promoting health and understanding. Chapter 1: Introduction The National Academies Press, 2012: 1948.

3 Lynn FH. Incidents: need they be accidents? . Am J Nurs, 1980, 80(2): 1098 – 1101.

4 Rohde JM, Myers AH, Vlahov D. Variation in risk for falls by clinicaldepartment: implications for prevention. Infect Control Hosp Epidemiol, 1990, 11(4): 521 – 524.

5 Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, *et al.* Incidence and mechanisms of cardio respiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. Lancet Neurol, 2013, 12(7): 966 – 977.

6 Fitzsimons M, Browne G, Kirker J, *et al.* An international surveyof long – term video/EEG services. J Clin Neurophysiol, 2000, 17(3): 59 – 67.

7 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, *et al.* Preferred reporting items for systematicreviews and meta – analyses: the PRISMA statement. BMJ, 2009, 339(Suppl B): 2535.

8 Institute of Medicine. Crossing the quality chasm. Washington, DC: National Academy Press; 2001.

9 von Elm E, Altman DG, Egger M, *et al.* The Strengthening the Reportingof Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Lancet, 2007, 370(10): 1453 – 1457.

10 Kontopantelis E, Reeves D. metaan: Random – effects meta – analysis. Stata J, 2010, 10(12): 395 – 407.

11 Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: a Stata command to performmeta – analysis of binomial data. Arch Public Health, 2014, 72(3): 39.

12 Shafer PO, Buelow JM, Noe K, *et al.* A consensus – based approach topatient safety in epilepsy monitoring units: recommendations for preferred practices. Epilepsy Behav, 2012, 25(2): 449 – 456.

13 Anonymous . Guideline twelve: guidelines for long – term monitoringfor epilepsy. American Electroencephalographic Society. J Clin Neurophysiol, 1994, 11(6): 88 – 110.

14 de Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, *et al.* The incidence and nature of in – hospital adverse events: a systematic review. Qual SafHealth Care, 2008, 17(7): 216 – 223.

译自：Sauro KM, Wiebe N, Macrodimitris S, *et al.* Quality and safety in adult epilepsy monitoring units: A systematic review and meta – analysis. Epilepsia, 2016, 57(11): 1754 – 1770.

This edition is published by arrangement with John Wiley & Sons Limited, a company of John Wiley & Sons Inc. Translated by China Association Against Epilepsy from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the Translation rests solely with China Association Against Epilepsy and is not the responsibility of John Wiley & Sons Limited.

To cite any of the material contained in this translation, in English or in translation, please use the full English reference at the beginning of each article. To resuse any of the material, please contact John Wiley & Sons (E-mail to: permissionsuk@ wiley. com).

本文版权归属于 John Wiley & Sons 有限公司，授权中国抗癫痫协会翻译。文章翻译的准确性由中国抗癫痫协会负责，John Wiley & Sons 有限公司概不负责。

引用译文中任一部分(英文原文或者翻译版本)，敬请在文中使用完整的英文参考文献，再引用本文任一部分，敬请联系 John Wiley & Sons 有限公司(E-mail: permissionsuk@ wiley. com)。

· 病例讨论 ·

表现为语言性发作的非惊厥持续状态一例

吴依然,袁雪涛,张晶,于晓赟,张华文,李鑫鑫,刘松岩

吉林大学中日联谊医院(长春 130000)

发作性、短暂性、重复性、刻板性是癫痫发作的共性特征,而具有以上特征的并非都是癫痫发作,还可见于其他发作性疾病,需结合其发作时的临床表现及脑电图(EEG)特征等进行鉴别诊断。语言障碍可见于多种疾病,只表现为语言障碍的癫痫发作报道较少,而表现为语言性发作的非惊厥持续状态(Nonconvulsive status epilepticus, NCSE)国内尚未见报道,是此种发作形式少见?还是容易被忽视误诊?现报道1 例以语言性发作为表现形式的 NCSF,结合影像及动态脑电图(AEEG)活动分析鉴别诊断及治疗意义。

病例介绍 患者 女, 67 岁。因间断性言语不能 3 d,抽搐 1 次于 2015 年 11 月 26 日入院。患者 3 d 前无诱因出现言语不能,表现为找词困难,表达不清,可理解家人言语,持续 5 min 至 2 h 不等,间断发生数次;病程中意识清楚,精神状态良好,无头痛、头晕、肢体运动障碍及感觉异常,缓解后可回忆当时情景。入院前 1 d 夜里睡眠中出现抽搐发作,被发现时,双眼球上视、四肢强直阵挛伴舌咬伤,1 ~ 2 min 后症状缓解。病程中无尿便障碍,饮食及睡眠良好,体重无明显变化。既往 8 年前高热后出现发作性抽搐,伴意识障碍,持续数天,当时诊断不详,以后每年抽搐发作 2 ~ 3 次,多于夜间睡眠时发生,曾诊断为癫痫。3 年前开始口服丙戊酸钠缓释片,早晚各 0.5 g 治疗,发作控制良好。5 个月前自行减量至丙戊酸钠缓释片 0.25 g/d。否认高血压、糖尿病及冠心病病史,否认吸烟饮酒史,否认外伤史及特殊疾病家族史。

入院查体:血压:130/80 mmHg,神清语明,反应正常,对答切题,近记忆力减退,计算力及时间、地点定时定向力正常,余神经系统查体未见明显异常。辅助检查:丙戊酸钠血药浓度低:37.00 μg/mL。常规血、尿、生化检查及甲功、免疫常规未见明显异常。MocA 量表:15 分,视空间及执行能力、记忆力能力减退。卒中危险分层-ESSEN 评分:1 分。头部 MRI 平扫 + 弥散:双侧额叶缺血灶(图 1)。DWI 未见异常高信号影(图 2)。头部 MRA:双侧胚胎型大脑后动脉,双侧椎动脉颅内段及基底动脉较纤细(图 3)。头部核磁 1 mm 薄扫:右侧颞极、左侧额叶轻度萎缩(图 4)。脑灌注成像正常(图 5)。颈部血管彩超:颈动脉硬化、少量斑块形成,右侧椎动脉颅外段管径细。AEEG:17:30 ~ 20:00 出现言语不能,同期记录到间断爆发的电活动,表现从左额开始的快波节律,迅速演变为同步高波幅慢波活动,并向对侧额区和中后颞区扩散,期间混杂棘慢波。此外还见持续的左侧周期性癫痫样放电(PLEDs)(图 6);非症状期(背景波):左侧为著的持续性周期性慢波(图 7);睡眠期记录到左额、左中央顶、左前中颞区尖波(图 8);睡眠中爆发快波节律,波幅渐高,以左额区为著,无临床发作(图 9)。

诊断、治疗及转归:入院初期不除外短暂性脑缺血发作,给予抗血小板聚集及改善脑循环治疗,语言障碍仍频繁发生,完善各项辅助检查后,排除脑血管病及其他,临床诊断:癫痫-单纯部分性发作、部分继发全面发作、单纯部分性发作持续状态、脑局限性萎缩、认知功能障碍。给予奥卡西平 300 mg,2 次/d 口服,停用丙戊酸钠缓释片及抗血小板聚集和改善循环药物,治疗 7 d 后出院。2 个月后复诊,未有抽搐发作,无语言障碍,记忆力明显改善,MOCA 量表得分 26 分。复查 AEEG:基本正常背景波活动,阵发性尖样慢波,双侧不对称(图 10)。

讨论 NCSE 是指 EEG 出现持续性异常放电活动,而临床表现出相应的非惊厥性发作[1],表现为无明显运动征象的长时程癫痫活动,约占所有癫痫持续状态(SE)的 1/3[2],因其临床发作时症状、体

DOI:10.7507/2096-0247.20170026

基金项目:吉林省自然科学基金(20150101139JC);吉林省战略新兴产业优先培育项目(2015y033)

通讯作者:刘松岩,E-mail:yan1966@163.com

征复杂多样,不具有一定的特征性表现,易误诊为其他疾病,如抑郁症、精神疾病、癔症、脑炎及代谢性脑病、癫痫后状态等,使患者得不到及时的正确治疗,以致病情恶化。

本病例中患者为老年女性,反复出现刻板的语言障碍,特征为不完全运动性失语,首先考虑为脑血管疾病,其头部 MRI 未见缺血的病理性损害,初步诊断为短暂性脑缺血发作(TIA)。但该患者无明显的脑血管病危险因素,卒中危险评分提示,其为脑卒中低危人群,结合既往及病程中抽搐病史,进行 AEEG 检测,期间出现语言障碍临床症状,同期检测到反复爆发的痫性电活动,证实为语言障碍是癫痫发作[3],其临床症状和 EEG 改变均超过同类患者发作时间,可以诊断为语言性发作的 NCSE。问题是 NCSE 病因是什么? 是单纯的癫痫患者减药过程中出现的 NCSE,还是另有原因,尤其 AEEG 显示的症状期和非症状期左侧为著的持续性周期性慢波,为了明确病因及后续治疗,进一步脑 MRI 灌注成像,结果为左右侧脑血流灌注正常,可除外脑缺血导致的癫痫发作及 NCSE,同时根据病史、辅助检查,也可排除脑炎、非酮症高血糖等疾病诱发 NCSE 的可能。病因为抗癫痫药物(AEDs)血药浓度过低诱发 NCSE,左侧持续性周期性慢波当时考虑为既往脑炎遗留的脑损伤,同时患者的认知功能障碍也可能是脑炎后遗症。但AEDs治疗2个月后复查EEG否

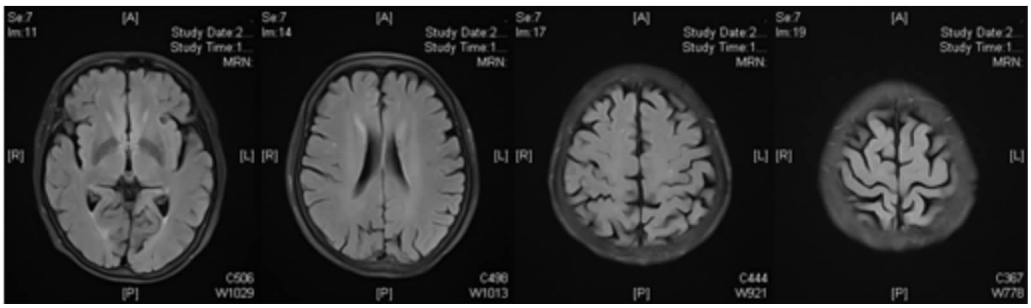


图 1　Flair:双侧额叶缺血灶

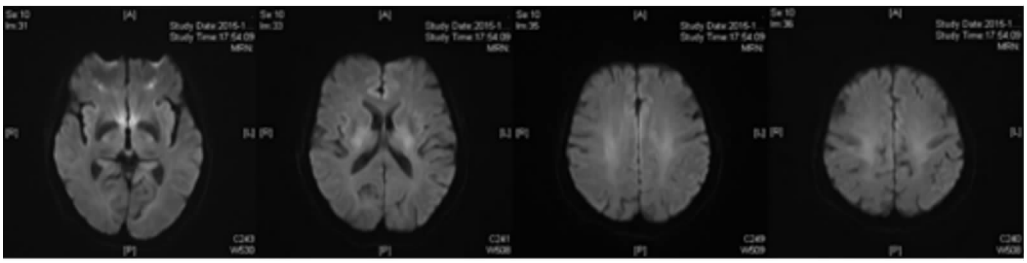


图 2　DWI:未见异常高信号

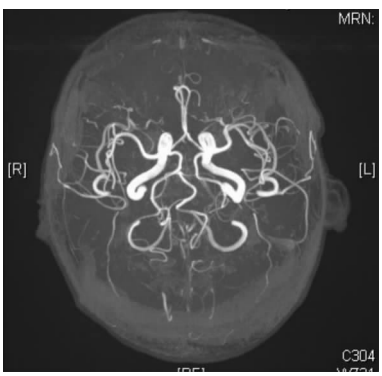


图 3　头部 MRA:双侧胚胎型大脑后动脉,双侧椎动脉颅内段及基底动脉较纤细

定了左侧持续性周期性慢波和认知功能障碍的分析,治疗后基本正常的 EEG 背景波和明显改善的认知功能说明,当时的 NCSE 持续时间更长,除了语言障碍外,还表现出认知功能下降,NCSE 的 EEG 活动不但表现出反复爆发的快波节律和棘慢波,还表现出持续的周期性慢波。抗癫痫治疗后结果也进一步证实了以上分析。2007 年 Kaplan 提出成人 NCSE 患者 EEG 诊断标准中[4],除了反复的广泛性或局灶性棘波、多棘波、尖波、棘-慢复合波或尖-慢复合波外,还特别提到:节律波(θ ~ δ 波)频率≥0.50 Hz,伴波幅增加和(或)频率增快或减慢、模式改变频率增加或降低 > 1 Hz 或位置改变(仅有异常放电,但波幅或形态改变不充分)、频率减慢或波幅降低、周期性放电(PDs)后背景波频率减慢或波幅降低,也是NCSE的EEG特征。按照Kaplan诊断标

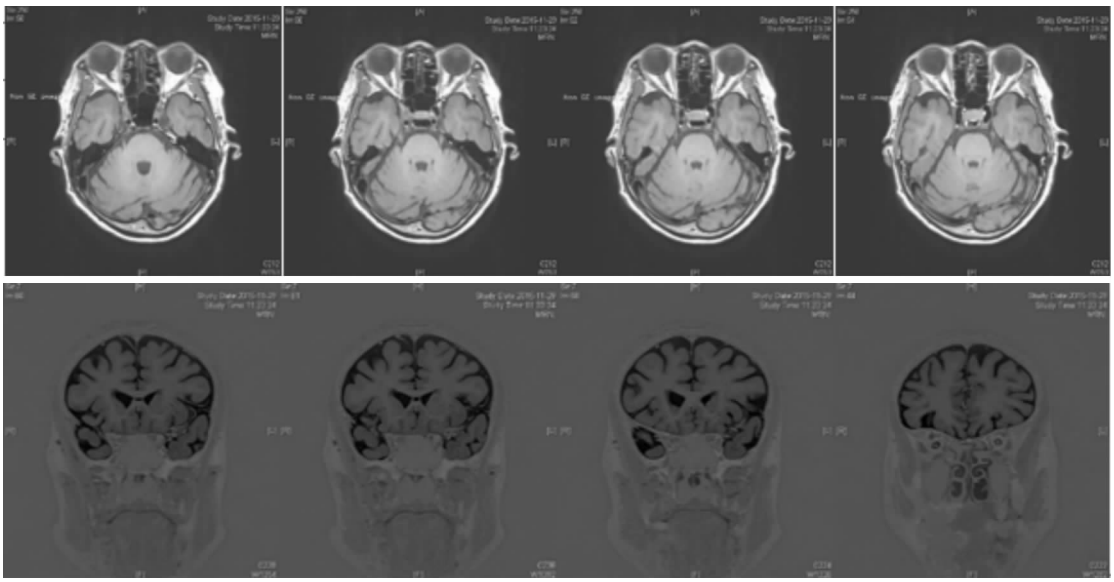


图 4　头部核磁 1 mm 薄扫:右侧颞极、左侧额叶轻度萎缩

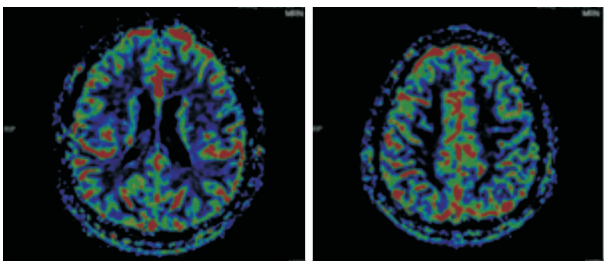


图 5　脑灌注成像:未见异常

准,不论患者既往癫痫诊断是否明确,该患者 EEG 结果均符合 NSCE 诊断标准,且 AEDs 治疗有效。由于早期没有正确抗癫痫治疗,以致出现全面强直阵挛发作后果。

语言障碍可见于多种疾病,凡是影响到语言中枢及其传出纤维的病变均可表现出语言障碍,最常见于脑血管病,中枢神经系统炎症、变性疾病及脱髓鞘疾病等。大脑皮层异常电活动影响到语言中枢也可表现为语言障碍的癫痫发作,可表现单纯部分性发作、复杂部分性发作,也可为一次癫痫发作的部分症状,如:较低的前 Rolando 区受累可能有言语中断、喉部发声或不自主重复单音或单词,该患者表现不完全运动性失语,也与此区域受累有关,主要是影响到语言运动中枢;颞叶外侧面受累也可表现不完全性失语或重复语言,此区域受累应该更多表现为不完全感觉性失语[5]。此外癫痫语言性发作还可表现为词语性自动症,如喃喃自语、背诵,伴叫声或笑声,重复词组或语句。语言性发作作为癫痫发作的一部分容易被识别,仅表现为语言障碍的癫痫发作,尤其是语言障碍 NCSE 容易被误诊,按照我国癫痫专家共识[2],NCSE 分为失神发作持续状态(absence status epilepticus,ASE)、单纯部分发作持续状态(simple partial status epilepticus,SPSE)、复杂部分发作持续状态(Complex partial status epilepticus,CPSE)与轻微发作的癫痫持续状态(Subtle status epilepticus,SSE)。起源于语言区的 NCSE

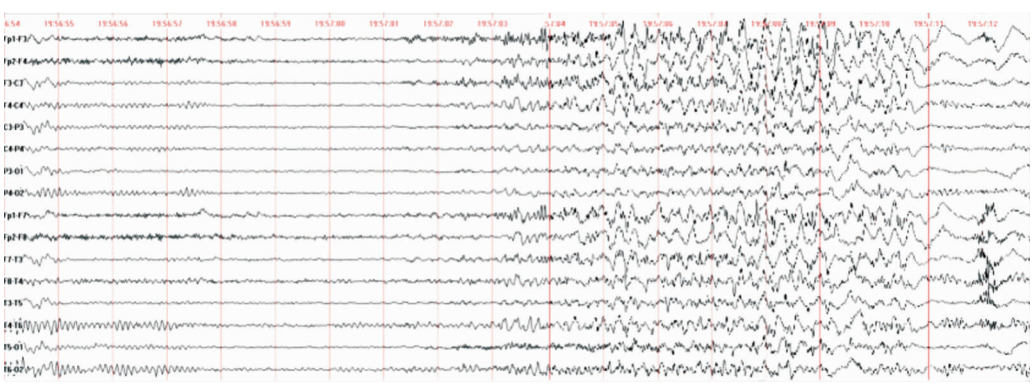


图 6　症状期 EEG:3 s 电压衰减,从左额极开始的快波节律,迅速演变为同步高波幅慢波活动,并向对侧额区和中后颞区扩散,期间混杂棘慢波

图 7　无症状期 EEG(背景波):左侧为著的周期性慢波　图 8　睡眠期记录到左额、左中央顶、左前中颞区尖波　图 9　睡眠中爆发快波节律,波幅渐高,以左额区为著(无临床发作)

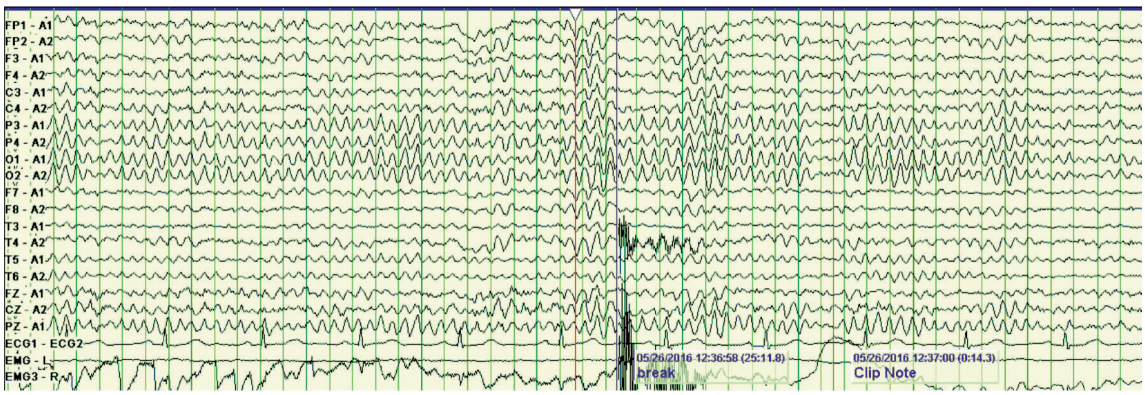


图 10　复查 EEG:枕区 α 节律,阵发尖样慢波,双侧不对称

表现为语言障碍或失语[6]。早在 1996 年 Kaplan 总结了 NCSE 主要临床发作形式[7],多表现为刺激性症状,如持续言语、精神症状、兴奋、自动症、错觉等,或抑制性症状,如厌食、失语、混乱、健忘等。可见表现为语言障碍的 NCSE 并不少见。

NCSE 病因和诱发因素复杂多样,可见于中枢神经系统疾病、代谢障碍、系统性疾病、药物酒精戒断等,但最多见于癫痫患者不适当停用 AEDs 和不规范治疗[8],本病例为不适当停用 AEDs 所致,提醒广大临床医生正确指导患者治疗,同时重视语言障碍 NCSE 的鉴别诊断,及时诊断、正确治疗避免病情恶化。

参考文献

1　Shorvon SD. What is nonconvulsive status epilepticus, and what are its subtypes?. Epilepsia, 2007, 48(7): 35-38.

2　中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 非惊厥性癫痫持续状态的治疗专家共识. 中华神经科杂志, 2013, 46(5): 133-137.

3　蔡慧敏, 陈明月. 老年人短暂性脑缺血发作与非惊厥性癫痫的鉴别诊断. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(10): 1062-1063.

4　Kaplan PW. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. Epilepsia, 2007, 48(Suppl 8): 39-41.

5　Raven Press, Ltd. New York. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia, 1989, 30(4): 389-399.

6　邵晓秋. 非惊厥性癫痫持续状态. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 8(9): 327-330.

7　Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus in the Emergency Room. Epilepsia, 1996, 37(7): 643-650.

8　王晓爽, 袁雪涛, 刘松岩, 等. 非酮症高血糖诱发非惊厥癫痫持续状态一例. 癫痫杂志, 2016, 2(3): 281-283.

本栏目由优时比学术支持

· 病例讨论 ·

以自主神经发作为主伴夜间睡眠行为异常的一例分析

齐心畅*，陈加俊*，高鹤铭，庞随随，袁雪涛

吉林大学中日联谊医院 神经内三科（长春 130033）

癫痫是神经内科的常见病，根据癫痫的部位和传导速度不同，癫痫发作的临床表现多种多样，仅凭临床表现及病史难以确诊。其中因额叶的神经结构及功能较为复杂，且额叶癫痫的常规脑电图（EEG）阳性率较低，因此，视频脑电（VEEG）监测常被用来协助诊断。额叶癫痫可表现为自主神经症状，并多于睡眠期发作，发作时丰富的行为表现及过度运动特征使夜发性额叶癫痫常与非痫性发作睡眠障碍诊断相混淆。因此常需行多导睡眠监测（Polysomnography，PSG）以鉴别额叶癫痫与快速动眼期睡眠行为异常（Rapid eyes movement sleep behavior disorder，RBD）等疾病。本文现将 1 例自主神经症状为主伴夜间睡眠行为异常的病例报道如下。

病例介绍 患者 男，54 岁。患者 2 个月前无明显诱因出现头部一阵冷风、上肢皮肤瞬间出现较大片鸡皮疙瘩等自主神经症状。家人述其有眼神发呆、呼之不应，双手摸索、乱抓，症状持续数十秒即缓解。详细追问病史有夜间睡眠差、睡眠多次被肢体运动打断等现象。自诉无多梦，醒后无法回忆发作期行为。患者既往血压偏高，否认糖尿病、脑血管病病史及癫痫家族遗传史，否认外伤史，个人史及家族史无特殊。近期无发热、感染史。神经系统查体正常。自带头部 MRI 未见明显异常。为求明确诊治于 2016 年 7 月 1 日来我院门诊就诊。

结合患者主诉及临床表现，拟诊额叶癫痫，不除外睡眠障碍疾病。患者行 VEEG 监测及多 PSG 监测，结果背景活动：安静状态下，双侧枕区描记低波幅的 α 节律，调节可，波幅规整，双侧欠对称；发作期：描记中患者发作 7 次，EEG 显示均出现在睡眠 1 ~ 2 期，表现为意识降低，发声障碍，有竖毛反应（起鸡皮疙瘩、发冷）等症状，心率变快，同期 EEG 可见频繁变快波幅变高，随即有肢体乱动，摸索等症状引起的大量肌电干扰。反复判读视频，发现每次发作动作十分刻板相似。异常波：间歇期左侧额极、额可见局限的慢波节律，可累及颞区（图 1）。PSG 监测显示 S1-S2 期延长，S3-S4 期睡眠时间缩短，REM 期出现 1 次睡眠结构紊乱，睡眠效率 74%，PSG 结果不支持睡眠障碍诊断（图 2）。结合 VEEG 及 EEG 诊断为额叶癫痫自主神经发作伴过度运动性自动症。

讨论 癫痫发作容易发生在夜间睡眠中，睡眠是癫痫临床发作和异常放电的重要激活因素，与癫痫密切相关[1]。睡眠诱发的原理可能和脑干网状结构上行激活系统被抑制，而使大脑皮层和边缘系统的固有电活动释放有关[2]。睡眠的 S1-S2 期可能与网状结构激活作用减弱、皮质神经元抑制减弱、放电易被激活有关。而在快速眼球运动（Rapid eyes movement，REM）期，网状结构作用增强及大脑皮层细胞脑电活动的去同步化作用对异常的脑电活动可能起到抑制作用，使痫样发作不易在 REM 期出现。该患者入睡时易发作，需鉴别癫痫发作或异态睡眠。患者发作时乱动、摸索，此症状也可出现于梦魇症和 RBD。梦魇症发生于 REM 期，患者可出现惊醒害怕，醒后可回忆梦境，并可伴有自主神经症状。RBD 多见于 REM 期，轻者颜面、肢体不自主活动，重者大喊大叫，梦见与他人争斗，挥拳、踢腿等暴力攻击行为。该患者发作于非 REM 期，且均出现在睡眠 S1-S2 期，可排除梦魇症及 RBD。癫痫发作多为刻板发作，异态睡眠发作时临床表现复杂多变，每次发作时动作行为较复杂，患者发作时有竖毛反应，并有心率加快，心率变异性是反映自主神经系统调控心功能的镜子[3]，有文献显示，73% 癫痫患者于发作期心率增加了至少 10 次/min，而且这种情况最常见于发作期[4]。结合 VEEG 所见间歇期左侧额极异常放电，可明确额叶癫痫自主神经发作诊断。40% ~ 50% 的额叶癫痫患者发作间期及发作期 EEG 均无明显异常[5]，PSG 也常漏诊，因此，目前认为 VEEG 是临床无创性诊断额叶癫痫的最佳方法[6]。

DOI：10.7507/2096-0247.20170027

通讯作者：袁雪涛，E-mail：1270257119@qq.com

* 为共同第一作者

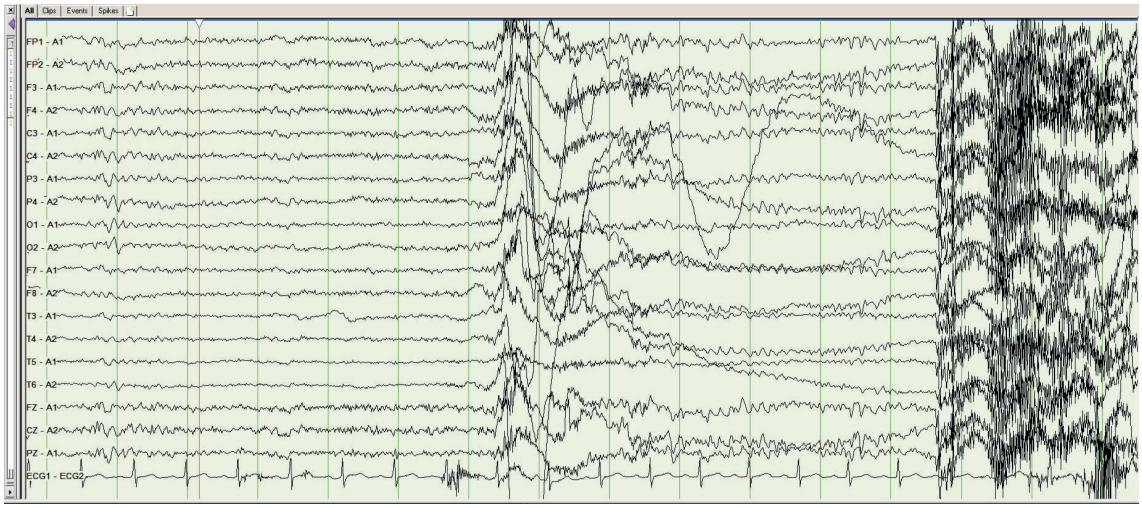


图 1　EEG 发作期

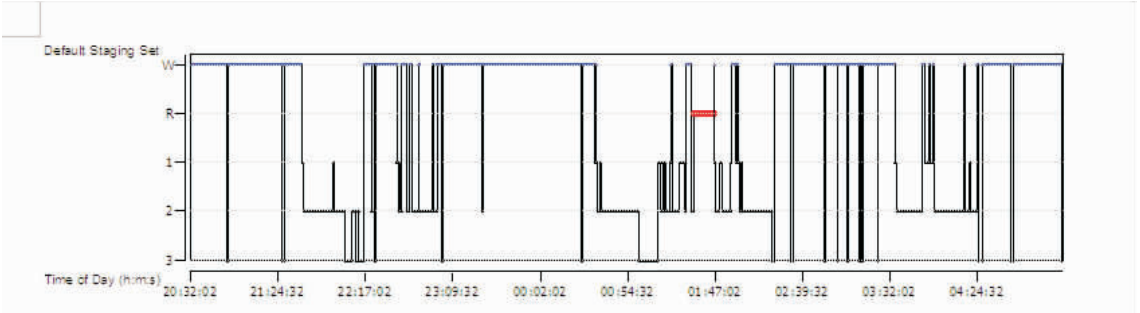


图 2　整夜睡眠示意直方图

参考文献

1　杨志仙. 夜间发作癫痫的诊断与鉴别. 世界睡眠医学杂志, 2015, 2(6): 380-382.

2　刘晓燕. 临床脑电图学. 人民卫生出版社, 北京. 2006: 183.

3　Lagae KJ. Cardiac changes in epilepsy. Seizure, 2010, 19(7): 455.

4　Maeike Zijlmans, Danny Flanagan, Jean Gotman. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of an objective clinical sign. Epilepsia, 2002, 43(8): 847-854

5　于涛, 王华. 额叶癫痫 27 例视频脑电图特征分析. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(7): 535-537.

6　李琼, 司洋, 彭芳, 等. 30 例夜发性额叶癫痫睡眠录像脑电图特征分析. 四川大学学报(医学版), 2010, 41(4): 737-739.

本栏目由优时比学术支持

· 世界舞台　中国好声音 ·

癫痫为首发症状的儿童甲状旁腺功能减退无需抗癫痫药物治疗

邹丽萍

解放军总医院儿童医学中心(北京 100853)

背景　癫痫临床表现具有多样化，从不受控制的抽搐运动(强直-阵挛性发作)到瞬间失去知觉(失神发作)。大脑电脉冲传播到大脑相邻区域并产生不受控制的电活动风暴。癫痫发病机制可分为六类：代谢、结构、遗传、免疫、炎症、特发性。甲状旁腺功能减退是一种由于甲状旁腺激素(Parathyroid hormone，PTH)缺失或任何激素功能抵抗导致的内分泌疾病，表现主要包括低钙血症，高磷血症和异常 PTH 水平。甲状旁腺功能减退患者出现癫痫发作归因于钙磷代谢紊乱。此外，甲状旁腺疾病通常伴有颅内钙化，其在甲状旁腺功能低下的发生率为 21.5% ~73%，被认为是低钙血症的长期并发症。低血钙可导致兴奋性阈值降低，增加神经传导及神经肌肉兴奋性，导致海马神经元癫痫易感性增加，还可以通过脑水肿、颅内压升高和代谢障碍损害脑功能。在这种情况下，单独使用抗癫痫药物(AEDs)治疗是不够的。钙剂补充和 AEDs 联合治疗是癫痫患者发作达到最佳结局所必需的。关于 Sturge-Weber 综合症研究显示，颅内钙化被认为与癫痫的严重程度密切相关。还有研究表明皮层下钙化的位置对应痫性放电病灶，癫痫严重程度与钙化周围的胶质增生有关。对于颅内钙化引起的癫痫，使用 AEDs 治疗在临床医生中仍然存在争议。此外，目前大多数相关研究是病例报告，很少有大样本研究对这个问题进行研究阐述。

方法　我们回顾性分析了 42 例以癫痫发作为首发症状的甲状旁腺功能障碍患者。这些患者为 2001 年 –2015 年就诊于解放军总医院和北京儿童医院儿科的患者。按 1∶2匹配对照组病例。甲状旁腺疾病的诊断是根据检测的血和尿钙磷代谢情况和血清 PTH 水平。其他纳入标准还包括所有患者均行 CT 扫描和脑电图(EEG)检查、存在颅内钙化、首发症状为反复癫痫发作、所有患者均已接受补钙治疗，并根据监测血钙水平调整剂量。收集变量包括性别、CT 结果、EEG 结果、AEDs 使用情况、甲状旁腺功能障碍的类型、Chvostek 征、Trousseau 征和钙磷代谢检测结果。采用 SPSS 19.0 进行数据统计分析。配对样本 t 检验用于连续变量的比较。单变量条件 Logistic 回归用于确定分类变量优势比(OR)。P 值 <0.05 为差异有统计学意义。同时列出 ORs 和 95% 置信区间(95% CI)。

结果　本研究 120 例甲状旁腺疾病患者中有 42 例符合纳入标准(分成 AEDs 治疗组和非 AEDs 治疗组)，按照 1∶2配对匹配对照病例。其中 22 例(52.38%)为男性，20 例(47.62%)为女性。发病年龄平均为 7.55 岁(1 个月 ~ 16 岁)。25 例(59.52%)和 17 例(40.48%)患者分别诊断为甲状旁腺功能低下和假性甲状旁腺功能减退症。大多数患者进行单药治疗。仅 2 例患者调整了 AEDs。1 例患者由于卡马西平过敏改为左乙拉西坦治疗。

单变量回归分析发现 AEDs 治疗组和非 AEDs 治疗组的变量之间无统计学差异。在 AEDs 治疗 1 年后的癫痫发作控制结局方面，与对照组之间无统计学差异。AEDs 治疗组和非 AEDs 治疗组的无发作比例分别为 78.57% 和 53.57%。所有皮层下钙化中额叶钙化的发生率最高。在我们的研究中，有 6 例仅额叶钙化，19 例同时存在额叶和其他部位钙化，3 例无额叶钙化。额叶钙化率为 89.3%。在仅有基底节钙化的患者，异常/正常 EEG 的比例为 50%。这个结果证实了异常 EEG 与基底节钙化无相关性这一结论。只有额叶钙化患者中，异常/正常 EEG 比率降低至 20%；存在除了额叶之外的皮层下钙化患者中该比例为 50%；在同时存在额叶和其他部位钙化的患者，其比例为 55%。χ^2 检验结果显示，发作的类型与皮层下钙化及 EEG 结果均无显著相关性(皮层下钙化和癫痫发作类型，$P=0.477$；EEG 结果和癫痫发作的类型，$P=0.732$)。此外，无论是否存在额叶钙化，癫痫发作的类型没有明显差异。血钙正常的患者，其癫痫发作的控制率相对较高($P=0.006$)。在癫痫发作持续时间、发

作频率和第一次发作后癫痫病程方面，多个钙化组和单个钙化组之间无统计学差异。基底节钙化组（$n=16$）和无钙化组（$n=31$）之间，在发作持续时间和发作频率方面均无统计学差异。第一次发作后的病程在无钙化中相对较短。

结论　AEDs 治疗不能改善儿童甲状旁腺功能障碍患者癫痫的控制情况，包括这些怀疑由皮层下钙化引起的继发性癫痫。临床医生必须对这些患者 AEDs 的使用进行充分考虑。以癫痫发作为首发症状的儿童甲状旁腺功能减退患者不需要 AEDs 治疗。本研究是一项回顾性研究，样本量小。因此，可能存在选择偏倚，还需要大样本前瞻性研究以阐明 AEDs 在甲状旁腺功能障碍患者中使用的必要性。

摘译自：Liu MJ, Li JW, Shi XY, *et al.* Epileptic seizure, as the first symptom of hypoparathyroidism in children, does not require antiepileptic drugs. Childs Nerv Syst, 2016, Dec 12. [Epub ahead of print]

本栏目由诺华医学学术支持