



抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎在四川省的诊断现状及流行病学特征

郭永华^{1,2}, 佐小丽¹, 徐安璟³, 邓小娟⁴, 邓艳⁵, 刘勇⁶, 晏子俊⁷, 张杨⁸,
熊毅¹, 周静¹, 周东², 洪桢²

- 1. 四川省乐山市人民医院 神经内科(乐山 614000)
- 2. 四川大学华西医院神经内科(成都 610041)
- 3. 四川省乐山市人民医院 药剂科(乐山 614000)
- 4. 四川省人民医院 门诊部(成都 610041)
- 5. 四川省西南医科大学附属医院 儿科(泸州 646000)
- 6. 四川省德阳市人民医院 神经内科(德阳 618000)
- 7. 四川省攀枝花市中心医院 药剂科(攀枝花 617000)
- 8. 四川省绵竹市人民医院 外二科(绵竹 618200)

【摘要】 目的 分析抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎在中国四川省的诊断现状及流行病学特征。**方法** 运用回顾性研究的方法,收集并分析 2012 年 1 月-2017 年 2 月四川省各级医院送检疑诊为自身免疫性脑炎患者,并送检抗 NMDAR 抗体的病例资料。**结果** ① 送检病例共 1 714 例,省会级城市医院从 2012 年开始送检,共送检 1 511 例,非省会级城市的医院 2014 年开始送检,共 203 例;送检医院逐年增多。送检科室涉及神经内科、心理科、精神科、ICU、儿科、老年病科、耳鼻喉科、感染科、急诊科、呼吸科。② 送检例数逐年增多,确诊患者 155 例,其中女 89 例,男 66 例;年龄 9~77 岁,平均(27.9±12.0)岁;女性平均年龄(26.5±11.31)岁,男性平均年龄(29.0±13.0)岁。男女患者均以 10~29 岁年龄段构成比较高。③ 确诊的患者中,127 例临床资料详尽,以癫痫和精神行为异常为主要症状,首诊误诊率为 84.3%,18 例患肿瘤(女 17 例,畸胎瘤占 11/17)。**结论** 四川省非省会级城市医院对自身免疫性脑炎认识程度有待提高;抗 NMDAR 脑炎可就诊于多个科室,早期易误诊。

【关键词】 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎;四川省;诊断现状;流行病学

Diagnosis status and epidemiological characteristics of Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in Sichuan province

GUO Yonghua^{1,2}, ZUO Xiaoli¹, XU Anjing³, DENG Xiaojuan⁴, DENG Yan⁵, LIU Yong⁶, YAN ZiJun⁷, ZHANG Yang⁸, XIONG Yi¹, ZHOU Jing¹, ZHOU Dong², HONG Zhen²

- 1. Department of Neurology, Leshan people's hospital, Leshan 614000, China
- 2. Department of Neurology, West China Hospital, Chengdu 610041, China
- 3. Department of Pharmacy, Leshan people's hospital, Leshan 614000, China
- 4. Department of Outpatient, Sichuan Province People's Hospital, Chengdu 610041, China
- 5. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China
- 6. Department of Neurology, Deyang People's Hospital, Deyang 618000, China
- 7. Department of Pharmacy, Panzhihua People's Hospital, Panzhihua 617000, China
- 8. Department of the second surgery, Mianzhu People's Hospital, Mianzhu 618200, China

Corresponding author: HONG zhen, E-mail: 45713152@qq.com

DOI: 10.7507/2096-0247.20170057

基金项目: 国家自然科学基金(81671291)

通讯作者: 洪桢, E-mail: 45713152@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the diagnosis status and epidemiological characteristics of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (anti-NMDAR encephalitis) in the Sichuan province of China.

Methods In the retrospective survey study, data of cases suspected as autoimmune encephalitis in Sichuan province from January 2012 to February 2017 were collected from the third-party test center. The diagnosis status and epidemiological characteristics of anti-NMDAR encephalitis were analyzed. **Results** ① A total of 1 714 cases had been suspected as autoimmune encephalitis with anti NMDA receptor antibodies tested. In hospitals of capital city, cerebrospinal fluid or serum of 1 511 cases were tested since 2012. In other cities, 203 cases were tested since 2014. Hospitals with anti NMDA receptor antibodies tested increased by year. The cases distributed in the department of neurology, psychology, psychiatric, ICU, pediatrics, geriatrics, otolaryngology, infection, the emergency department and pneumology. ② Cases with anti NMDA receptor antibodies tested increased by year. A total of 155 cases were confirmed as anti-NMDAR encephalitis, with the average onset age of (27.9 ± 12.0) years ranged from 9 years to 77 years, including 89 women and 66 male. The female average age were (26.5 ± 11.31) years, while the male were (29.0 ± 13.0) years. ③ Among the 155 confirmed cases, 127 cases with detailed clinical data were analyzed further. Seizure and behavior disorder were the main symptoms at onset. Among the 127 cases, 107 cases were misdiagnosed at their first hospital visit, with the misdiagnose rate of 84.3%. 18 cases were reported with tumors (17 female), mainly with teratoma(11/17). **Conclusion** In Sichuan province, the doctors of hospitals in non-capital city should strengthen the identification of autoimmune encephalitis. Anti-NMDAR encephalitis could be misdiagnosed easily and non-neurological physicians should also take attention;

【Key words】 Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Sichuan province; Diagnosis status; Epidemiology

自身免疫性脑炎指机体自身免疫系统针对中枢神经系统抗原产生抗原抗体反应,从而引起中枢神经系统损伤的一类疾病。抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎是其中最常见的类型,于 2005 年被首次描述^[1],2007 年被明确提出^[2]。我国 2010 年首次报道^[3]至今,已有多例成人及儿童发病的报道。但各地区诊疗水平不一致,限制了抗 NMDAR 脑炎的诊断^[4]。为了解四川省对抗 NMDAR 脑炎的诊断情况,我们收集了 2012 年 1 月-2017 年 2 月四川省内疑诊为自身免疫性脑炎的病例,对其中确诊为抗 NMDAR 脑炎的病例进行分析,了解其流行病学特征。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2012 年 1 月-2017 年 2 月四川省内送检北京协和医院和四川金域检验中心两大第三方检验中心的疑诊为自身免疫性脑炎的病例。入选标准为:① 临床表现至少满足以下 1 项,用其他疾病不能解释的精神行为异常或认知功能障碍或语言功能障碍或癫痫、运动障碍、意识水平下降、自主神经功能障碍或中枢性通气不足等;② 送检脑脊液或血清抗 NMDA 抗体。

1.2 研究方法

1.2.1 病例资料搜集 本研究为回顾性调查研究。

首先从两大主要第三方机构获取送检抗 NMDA 抗体的医院及患者基本资料。对入选的病例,收集相关资料,包括姓名、性别、年龄、身份证号,入院时间、就诊医院、科室,临床表现、入院诊断、出院诊断,以及脑脊液/血清抗体检测结果。对符合明确诊断为抗 NMDAR 脑炎的病例除了搜集上述资料,还搜集急性期临床表现、既往史、合并疾病情况和预后等相关资料。

1.2.2 明确诊断抗 NMDAR 脑炎标准 采用 2016 年 Graus 等^[5]提出的抗 NMDAR 脑炎的确诊标准,即必须同时满足以下 3 项条件:① 快速起病(病程 < 3 个月),临床表现具有以下 6 种症状中的至少 1 项,如异常行为(精神症状)或认知功能障碍、语言功能障碍(强制语言,少言或缄默)、癫痫、运动障碍,异动症或肌强直/异常姿势、意识水平下降、自主神经功能障碍或中枢性通气不足;② 脑脊液抗 NMDAR(GluN1 亚基)——IgG 抗体阳性,伴或者不伴血清 NMDA 受体抗体 IgG 阳性;③ 排除其他可能的病因,如病毒性脑炎、脑肿瘤、代谢性疾病、药物中毒等。抗 NMDA 受体抗体的两大第三方检测机构均采用间接免疫荧光法(Indirect immunofluorescence assay, IIF),试剂盒由德国欧蒙医学实验诊断股份公司提供。

1.3 统计学方法

建立患者资料库,使用 SPSS 19.0 软件进行统

计处理。连续性变量以均数 ± 标准差的形式表示；计数资料以构成比或百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 P 值 <0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疑似病例和确诊病例一般情况

1 985 例患者符合入选条件，按身份证号排除反复住院的患者，共有 1 714 例患者疑诊自身免疫性脑炎，按上述明确诊断抗 NMDAR 脑炎的标准，共有 155 例符合确诊条件。

2.1.1 医院分布 送检脑脊液/血清抗体来源包括 1 个省会级城市和 14 个地级市，共 25 家医院。省会级三甲医院 11 家，三乙医院 2 家。非省会级三甲医院 6 家，三乙医院 4 家，二甲医院 2 家。二甲以下医院无送检，见表 1。省会级医院从 2012 年始送检，非省会级医院从 2014 年始送检，送检例数呈逐年增多。确诊的抗 NMDAR 脑炎 2014 年明显增多，但到 2015 年，即使有非省会级医院加入，确诊的例数并未逐年增多(图 1)。

2.1.2 科室分布 省会级医院送检科室从多到少依次为神经内科(947 例)、儿科(219 例)、心理科(164)、精神科(136 例)、ICU(15 例)、老年科(12 例)，感染科(12 例)，急诊科(5 例)，耳鼻喉科(1 例)，因精神行为异常致颈部伤入院)；非省会级医院送检科室从多到少依次为神经内科(172 例)，ICU(18 例)，儿科(12 例)，呼吸科(1 例)。其余科室无送检病例。

2.1.3 疑诊病例和确诊抗 NMDAR 脑炎患者年龄、性别分布 疑诊病例年龄最小 5 个月，最大 82 岁；

确诊 155 例患者中，最小 9 岁，最大 77 岁，平均(27.9 ± 12.0)岁。其中女 89 例，男 66 例，男女比例 1:1.3。患者女性平均年龄(26.5 ± 11.31)岁，男性平均年龄(29.0 ± 13.0)岁。男女均以 10 ~ 29 岁年龄段构成比较高。见表 2。

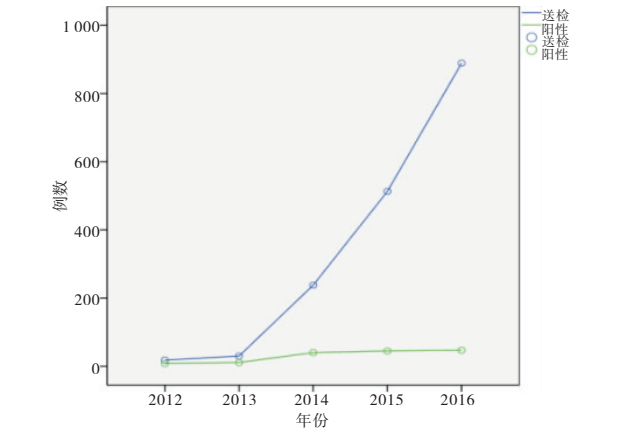


图 1 2012 年 -2016 年疑诊与确诊病例数
Figure 1 Numbers of suspected and confirmed cases in 2012-2016

2.2 确诊病例的情况

2.2.1 首发症状、病程中出现的症状和误诊情况

确诊的 155 例患者中，127 例病例资料详尽，进行了详细分析。

确诊病例的首发、病程中出现的症状及构成比见表 3，患者以精神症状起病比例最高，达 50.3%，余首诊症状有癫痫发作、语言功能障碍、睡眠障碍、头痛、肢体麻木、发热、自主神经功能紊乱、运动障碍、视物障碍、意识水平下降及认知障碍等。

表 1 疑诊病例送检和确诊抗 NMDAR 脑炎例数							
Table 1 Number of suspected cases to test and confirmed cases of anti-NMDAR encephalitis							
时间(年)	医院(家)	疑似病例 Suspected cases			确诊病例 Confirmed cases		
		省会级医院	非省会医院	合计	省会级医院	非省会医院	合计
Time(Year)	Hospital(Number)	Hospitals in capital city	Hospitals in non-capital cities	Total	Hospitals in capital city	Hospitals in non-capital cities	Total
2012	2	18	0	18	8	0	8
2013	5	30	0	30	11	0	11
2014	10	214	24	238	40	0	40
2015	11	486	27	513	43	2	45
2016	22	755	134	889	39	8	47
2017 *	12	8	18	26	3	1	4
总计 Total		1 511	203	1 714	144	11	155

* 至 2017 年 2 月 15 日

* To 2017-2-15

表 2 疑诊病例和确诊抗 NMDAR 脑炎患者年龄、性别分布

Table 2 Age and sex distribution of suspected and confirmed cases of anti-NMDAR encephalitis

年龄(岁) Age(Year)	患者 女 Patient Female				患者 男 Patient Male				合计 Total	
			阳性构成比				阳性构成比			
	阳性数	送检数	阳性率(%)	(%)	阳性数	送检数	阳性率(%)	(%)	阳性数	送检数
	Positive number	Delivery number	Positive rate(%)	Positive composition ratio(%)	Positive number	Delivery number	Positive rate(%)	Positive composition ratio(%)	Positive number	Delivery number
0 ~	1	100	1.0	1.1	0	119	0	0	1	219
10 ~	31	162	19.1	34.8	21	160	13.1	31.8	52	322
20 ~	28	157	17.8	31.5	20	138	14.5	30.3	48	295
30 ~	13	100	13.0	14.6	12	66	18.2	18.2	25	166
40 ~	12	129	9.3	13.5	7	97	7.2	10.6	19	226
50 ~	4	92	4.3	4.5	4	95	4.2	6.1	8	187
60 ~	0	71	0	0	1	96	1.0	1.5	1	167
70 ~	0	38	0	0	1	55	1.8	1.5	1	93
80 ~	0	18	0	0	0	21	0	0	0	39
合计 Total	89	867	10.3	100	66	847	7.8	100	155	1 714

其中 107 例首诊误诊, 2 次及以上转院, 发病至确诊时间为 0.5 ~ 36 个月; 首诊误诊率 84.3%。首诊误诊为感染性脑炎 63 例, 分别为病毒性脑炎 40 例, 结核性脑膜脑炎 21 例, 坏死性出血性脑炎 1 例, 感染性脑病 1 例; 原发性精神障碍 10 例, 其中误诊恶性综合征 4 例, 行电休克治疗 2 例; 误诊为焦虑抑郁症 10 例、痴呆 2 例。合并甲状腺疾病 5 例(2 例甲减, 2 例甲亢, 1 例桥本甲状腺炎), 其中 2 例误诊成桥本氏脑病。26 例以癫痫发作为首发症状的患者中, 20 例误诊为“癫痫”, 未在入院第 1 周内行脑脊液抗体检查, 余 6 例入院时疑诊为自身免疫性脑炎并及时送检脑脊液抗体。

2.2.2 伴发肿瘤情况 127 例确诊的抗 NMDAR 脑炎患者伴发肿瘤及死亡情况见表 4。合并肿瘤 18 例, 其中 1 例男性合并绒癌伴畸胎瘤, 17 例女性分别为: 畸胎瘤 11 例, 垂体瘤 2 例, 肾错构瘤 1 例, 肾癌 1 例, 膀胱区占位 1 例和肾上腺占位 1 例(性质不详)。女性更易患肿瘤, 尤其是畸胎瘤, 男女性别比差异具有统计学意义。死亡与男女性别差异无统计学意义。

3 讨论

3.1 抗 NMDAR 脑炎的诊断标准及抗体检测方法

自身免疫性脑炎分为特异性抗原抗体相关性

脑炎以及非特异性抗原抗体相关性脑炎。抗 NMDAR 脑炎是特异性抗原抗体相关性脑炎中的代表, 通过检测血清和脑脊液中抗 NMDAR 抗体确诊。脑脊液抗体较血清抗体特异性更强, 对确诊抗 NMDAR 脑炎有决定性意义。尽管 Graus^[5] 提出拟诊抗 NMDAR 脑炎的概念, 必须同时满足以下 3 项: ① 快速起病(病程 < 3 个月), 临床表现具有上述 6 项确诊症状中的至少 4 项; ② 至少有 1 项辅助检查异常; ③ 排除其他可能的病因。如伴发畸胎瘤则只需要满足至少 3 项主要症状即可诊断。但临床工作中, 对拟诊提出的“排除其他可能的病因”是非常困难的, 所以对怀疑抗 NMDAR 脑炎的患者, 一般应送检脑脊液抗体, 从送检的病例数能识别出临床医师对抗 NMDAR 脑炎的认识情况。四川省的标本一般送北京协和医院和四川金域检验中心这两大第三方机构。两大第三方机构均采取了间接免疫荧光法(IIF)^[6]。IIF 根据抗原底物不同分为基于细胞底物的试验(Cell based assay, CBA)和基于组织底物的试验(Tissue based assay, TBA)。目前认为, CBA 法较 TBA 法准确性和特异性更高, 脑脊液阳性较血清阳性准确性更高^[7]。本文中确诊的病例指脑脊液抗 NMDAR 抗体 CBA 法阳性且排除其他病因的患者, 未纳入仅有血清标本阳性的病例。

表 3 首发及病程中出现的症状及构成比(例, %)

Table 3 The symptoms of starting and appear in the course of the disease and composition ratio(*n*, %)

首发症状 The symptoms of starting		病程中出现症状 The symptoms appear in the course of the disease		
精神行为异常				
Abnormal	64	50.3	117	92.1
mental behavior				
癫痫发作	26	20.5	91	71.7
Seizures				
语言功能障碍				
Language	7	5.5	70	55.1
dysfunction				
睡眠障碍	6	4.7	62	48.9
Sleep disorder				
头痛	6	4.7	40	31.5
Headache				
肢体麻木	5	3.9	2	1.6
Limb numbness				
发热	4	3.1	63	49.6
Fever				
自主神经功能紊乱				
Autonomic	3	2.4	48	37.8
nervous system				
dysfunction				
运动障碍				
Movement	2	1.6	45	35.4
disorder				
视物障碍	2	1.6	0	0
Visual disorder				
意识水平下降				
Decreasing of the	1	0.8	69	54.3
level of				
consciousness				
认知障碍	1	0.8	57	44.9
Cognitive disorder				
低通气障碍				
Low ventilation	0	0	28	22.0
disorder				

3.2 抗 NMDAR 脑炎在四川省的诊断现状及误诊分析

抗 NMDAR 脑炎在我国的认识时间尚短，许多临床医生不能正确认识。从本文统计的数据分析，四川省省会级城市三甲医院对抗 NMDAR 脑炎认识早，集中了大量病例，而省会级城市非三甲医院、地级市医院仅有散在病例，一方面可能由于后者对抗 NMDAR 脑炎认识程度还有待提高，另一方面也

可能因为患者临床症状重，但抗体报告周期长，不能及时诊断，医生缺乏救治信心，容易把患者转诊到省会级三甲医院。抗 NMDAR 脑炎症状多样，可能就诊于多个科室，省会级城市的三甲医院各科室送检抗体以鉴别诊断，但地级市医院精神科、心理科、儿科、老年科、感染科、急诊科等科室，对此病的认识有待提高。

抗 NMDAR 脑炎分为前驱期、精神症状期、无反应期、运动过多期、逐渐恢复期^[8, 9]。前驱期出现类似上呼吸道感染表现，无特异性；精神症状期常情绪及行为异常明显，随着病情加重出现对外界言语无反应等；运动过多期可出现癫痫、肢体功能障碍及不自主运动，此阶段可出现中枢性低通气障碍、自主神经功能障碍；恢复期是一个逐级化的过程，与症状出现顺序相反。各期可有重叠。

本文中 127 例患者，出现精神行为异常 117 例，占 92.1%，误诊为病毒性脑炎最多见。从表 3 可以看出，抗 NMDAR 脑炎病程中出现癫痫、低通气障碍、自主神经功能紊乱的比例很高，若出现这些症状，同时常规抗病毒治疗效果差时，应考虑有抗 NMDAR 脑炎可能，若合并畸胎瘤，则可能更大。误诊为结核性脑膜脑炎的原因可能因结核性脑膜脑炎常使用地塞米松，而地塞米松对抗 NMDAR 脑炎也有一定的治疗作用，故治疗后复查脑脊液细胞数、蛋白可能有所好转，使得临床医生误以为抗结核治疗有效。误诊为坏死性出血性脑炎 1 例，此例患者反复行腰穿检查，导致血性脑脊液，而误诊为坏死性出血性脑炎伴蛛网膜下腔出血。癫痫是抗 NMDAR 脑炎第二大症状，本文以癫痫首发的患者占 20.5%，癫痫在整个病程中出现占 71.7%。对于既往无癫痫发作的患者突发癫痫，并出现癫痫不能解释的不自主运动障碍、精神障碍，单用抗癫痫药物不能控制时，需进一步追查癫痫原因。患者口面部的不自主运动是比较有意义的线索，临床上需注意与癫痫的部分性发作相区分^[10]。误诊为原发性精神障碍 10 例出现在精神科，精神科医师应摒弃先入为主的观念，适当的脑脊液、影像学、脑电图、诱发电位^[11]等检查有助于鉴别。抗 NMDAR 脑炎患者精神症状突出，病初常使用抗精神病药物、镇静药物，出现自主神经功能症状、低通气障碍、意识障碍、高热、肌强直、肌酶升高，很难与恶性综合征鉴别。及时送检脑脊液抗体是鉴别诊断的关键。其他以语言障碍、睡眠障碍、肢体麻木、自主神经功能紊乱、运动障碍、视物障碍等少见症状首发的患者更易误诊。由于这些早期症状无特异性，易

表 4 确诊抗 NMDAR 脑炎患者伴发肿瘤及死亡情况(*n*, %)

Table 4 Condition of tumor and mortality of confirmed anti-NMDAR encephalitis patients(*n*, %)

项目 Item	例数(127) Cases	男(58) Male	女(69) Female	χ ² 值	<i>P</i> 值
年龄[岁, 均数(范围)] Age[Year, Mean (Range)]	27(12~58)	29(10~77)	25(9~56)		
伴有肿瘤情况 Accompanied by tumor					
有肿瘤 Tumor	18(14.2)	1(0.8)	17(13.4)	13.601	<0.001
未发现肿瘤 No tumor	109(85.9)	57(44.9)	52(40.9)		
伴有畸胎瘤 Accompanied by teratoma	12(9.4)	1(0.8)	11(8.7)	7.445	0.006
死亡 Mortality	11(8.7)	7(5.5)	4(3.1)	1.567	0.211

误诊为焦虑抑郁症，直至患者出现新的症状、体征，才转变思路，延长误诊时间。鉴别诊断要点在于临床的仔细观察，抗 NMDAR 脑炎睡眠障碍较焦虑抑郁症严重，镇静药物改善不明显，同时伴烦躁不安、幻觉等精神症状。本文中误诊桥本氏脑病 2 例患者均伴有甲状腺疾病，鉴别要点在于诊断桥本氏脑病前需先排除自身免疫性脑炎。总之，临床上应综合分析，早期行抗体筛查，才能做出正确判断。

3.3 四川省抗 NMDAR 脑炎的流行病学特征

既往认为，本病以女性发病为主，国外 577 例抗 NMDAR 脑炎研究中女性比例占 81%^[12]，但本文男女比例 1:1.3，与意大利多中心研究结果较为接近(1:1.2)^[13]。男性患者比重不断升高，更新了抗 NMDAR 脑炎主要发生于女性的观念。比较公认的说法是女性发病与雌激素水平有关。至于成年男性，有学者认为抗 NMDAR 脑炎起病的原因可能与病毒感染、其他自身免疫或脱髓鞘疾病有关^[14]。尽管起病因素不同，死亡人数与性别差异无统计学意义。

本文患者最小年龄 9 岁，搜索文献，四川省曾报道最小年龄为 2 岁 7 个月的抗 NMDAR 脑炎患者^[15]。事实上，抗 NMDAR 脑炎可发生于儿童各年龄段，首都医科大学北京儿童医院报道最小年龄为 6 月龄^[16]。

有研究显示，5%~50% 的抗 NMDAR 脑炎与肿瘤相关^[17]，本文 18/127 例(14.2%)存在肿瘤，较文献报道的比例(38%)^[12] 偏低。这可能因肿瘤过小^[18]，现有的检查不易发现，随着随访时间延长，可能会发现更多的肿瘤。本文中女性更易患肿

瘤(17/18)，畸胎瘤占全部肿瘤的 66.7%，且合并畸胎瘤多为绝经前女性，考虑与女性雌激素水平有关。而男性和儿童肿瘤例数少。

认识抗 NMDAR 脑炎至今，已成为神经科的热点，从最初易误诊、漏诊，到现在四川省内多家大型医院均能认识这一疾病，但省会级城市中非三甲医院、地级市医院的认识有待提高和重视。

参考文献

- 1 Vitaliani R, Mason W, Ances B, *et al.* Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Annals of Neurology*, 2005, 58(4): 594-604.
- 2 Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, *et al.* Paraneoplastic anti-Nmethyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*, 2007, 61(1): 25-36.
- 3 许春伶, 赵伟秦, 李继梅, 等. 抗 N-甲基-D 天冬氨酸受体脑炎一例. *中华神经科杂志*, 2010, 43(11): 781-783.
- 4 W Wang, JM Li, FY Hu, *et al.* Anti-NMDA receptor encephalitis: clinical characteristics, predictors of outcome and the knowledge gap in southwest China. *Eur J Neurol*, 2016, 23(3): 621-629.
- 5 Graus F, Titulaer MJ, Balu R, *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
- 6 Wang Rui, Guan Hong Zhi, Ren Hai-Tao, *et al.* CSF findings in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor-encephalitis. *Seizure: the journal of the British Epilepsy Association*, 2015, 29(4): 137-142.
- 7 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识. *中华神经科杂志*, 2017, 50(2): 91-98.
- 8 Iizuka T, Sakai F, Ide T, *et al.* Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology*, 2008, 70(7): 504-511.
- 9 Bayreuther C, Bourg V, Dellamonica J, *et al.* Complex partial

status epilepticus revealing anti-NMDA receptor encephalitis. *Epileptic Disord*, 2009, 11(3): 261-265.

10 余金蓓, 王赞, 林卫红. 自身免疫性脑炎癫痫发作类型及脑电图特点分析. *癫痫杂志*, 2016, 1(2): 132-138.

11 刘洁, 罗向东, 陈杰, 等. 自身免疫性脑炎脑电图及诱发电位特点——附 8 例病例报告. *癫痫杂志*, 2017, 3(1): 33-38.

12 Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, *et al.* Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157-165.

13 Sartori S, Nosadini M, Cesaroni E, *et al.* Paediatric anti-Nmethyl-D-aspartate receptor encephalitis: the first Italian multicenter case series. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19(4): 453-463.

14 田青, 杨渝, 鲍健, 等. 成年男性抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的临床特征分析. *中华神经医学杂志*, 2016, 15(11): 1148-1153.

15 赵力立, 罗蓉. 儿童抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 3 例报告. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(4): 315-317.

16 张伟华, 王晓慧, 方方, 等. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 102 例临床特征及随访. *中国循证儿科杂志*, 2016, 23(03): 182-186.

17 Leypoldt F, Wandinger KP. Paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Exp Immunol*, 2014, 175(3): 336-348.

18 吴颖颖, 张杰文. 抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎与肿瘤关系的研究进展. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2016, 16(02): 125-128.

非典型海马硬化中自噬流异常阻滞的初步研究



熊维希, 吴梦倩, 张乐, 迟潇洒, 李劲梅, 周东

四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)

【摘要】 目的 自噬流增强或减弱均参与耐药性颞叶癫痫(Temporal lobe epilepsy, TLE)的病理生理过程, 海马硬化(Hippocampal sclerosis, HS)是耐药性 TLE 主要的病理类型。但不同亚型 HS 不仅预后有差异, 其病因/病理生理也存在差异。而自噬流异常阻滞是否参与其中, 目前尚罕见报道, 研究拟初步比较典型及非典型 HS 患者自噬流情况, 探讨非典型 HS 患者可能发生及耐药机制。**方法** 收集 2015 年 3 月-2015 年 12 月于华西医院就诊的耐药性 TLE 患者 17 例, 手术切除海马及颞叶癫痫灶。根据 2013 年国际抗癫痫联盟 HS 病理分型标准分组, 分为 10 例典型 HS 组(HS1 型), 7 例非典型 HS 组(HS2 型 6 例+HS3 型 1 例), 并对手术切除组织采用免疫组织化学及免疫印迹检测 LC3B、Beclin-1 及 P62 表达分布及表达量。**结果** 与既往报道一致, LC3B、Beclin-1 及 P62 主要表达于神经元细胞浆。以 β -actin 为内参, 非典型 HS 组较典型 HS 组, 自噬流下游产物 LC3B、Beclin-1 有明显升高($P < 0.01$), 非典型 HS 组出现了自噬底物的堆积和自噬流不畅, 而自噬流底物 P62 在组间无差异;同时发现 3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)在两组间有极显著差异($P = 0.003$)。**结论** 非典型 HS 中存在自噬流异常阻滞现象, 并且 GAPDH 可能参与其机制中, 这为未来治疗手术效果不佳的非典型 HS 提供了新的靶点和思路。

【关键词】 非典型海马硬化; 自噬; 颞叶癫痫

A study of autophagy flux abnormal block in atypical hippocampal sclerosis

XIONG Weixi, WU Mengqian, ZHANG Le, CHI Xiaosa, LI Jinmei, ZHOU Dong

Department of neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

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

【Abstract】 Objective The abnormal autophagy fluxis involved in the pathophysiological process of drug-resistance temporal lobe epilepsy (TLE). Hippocampal sclerosis (HS) is the main pathological type of drug-resistance TLE. Different subtypes of HS have various prognosis, etiology and pathophysiology. However, whether theabnormal block of autophagy flux involved in this process has not been reported. This study proposed a preliminary comparison of autophagy fluxin typical and atypical HS to investigate the potential pathogenesis and drug-resistance mechanism of atypical HS. **Methods** Surgical excision of hippocampal and temporal lobe epilepsy foci were performed in 17 patients with drug-resistance TLE. Patients were grouped according to the HS classification issued by International League Against Epilepsy in 2013. The distribution and expression of LC3B, beclin-1 and P62 were detected by immunohistochemistry and Western blot in each group. **Results** LC3B, beclin-1 and P62 are mainly expressed in neuronal cytoplasm, which is consistent with previous reports. Taking β -actin as internal reference, we found that LC3B and Beclin-1, the downstream products of autophagy flux, have increased significantly ($P < 0.01$) in the atypical HS group compared to typical HS group. However, the autophagy flux substrate P62 has no difference between the groups. This result suggested that compared with the typical HS group, atypical HS group had autophagy substrate accumulation and autophagy flux abnormal block. Besides, we found that glyceraldehycle-3-

DOI: 10.7507/2096-0247.20170058

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

phosphate dehydrogenase (GAPDH) was significantly different between the two groups ($P = 0.003$).

Conclusion There is abnormal phenomenon of autophagy flux in atypical HS, and GAPDH elevation may be involved in its mechanism, which might provide new targets and ideas for future treatment of atypical HS.

[Key words] Atypical hippocampal sclerosis; Autophagy; Temporal lobe epilepsy

局灶性癫痫占有所有成人癫痫的 $2/3^{[1]}$, 而其中海马硬化 (Hippocampal sclerosis, HS) 是成人耐药性颞叶癫痫 (Temporal lobe epilepsy, TLE) 患者最常见的病理类型, 然而其病因尚不明确。在切除性手术后两年的随访中, 60% ~ 80% 的患者可以达到无癫痫发作。更长期的随访显示出术后病理同为 HS 的患者亦会出现不同的预后, 提示 TLE 病因的异质性。而不同的因素, 例如病程、起病年龄、癫痫频率、是否存在复杂或持续性的热性惊厥, 也会对 HS 程度产生影响^[2]。2013 年国际抗癫痫联盟 (ILAE) HS 新分类, 根据病理学神经元丢失及胶质增生模式, 又将 HS 分为典型 HS (1 型) 及非典型 HS (2 型及 3 型)。典型及非典型 HS 患者临床表现、及手术后癫痫控制率均有不同, 特别是越来越多的研究提示, 非典型 HS 患者术后无癫痫发作率相较于典型 HS 患者更低, 提示可能存在不同的病理生理学基础^[3, 4]。自噬 (autophagy) 来源于希腊语, 直译为自体吞噬。自噬是细胞在自噬相关基因 (Autophagyrelatedgene, Atg) 的调控下利用溶酶体对自身“异常结构” (例如: 衰老的线粒体、内质网及异常蛋白质) 的消化降解, 是重要的生理过程, 可为细胞代谢循环、细胞器更新提供原料和能量, 也是细胞适应内外环境所需的一种基本调节方式。自噬在细胞衰老、凋亡中起到了积极作用^[5]。

本课题组前期研究发现 HS 患者海马中存在自噬小体和线粒体自噬的异常激活。损伤线粒体的异常聚集, 特别是在海马部位, 可能参与到了线粒体自噬过程, 从而参与了致痫 (epileptogenesis) 过程^[6]。然而不同亚型 HS 不仅预后有差异, 其病因、病理生理也存在差异。不同 HS 亚型患者的病理生理过程中是否存在自噬流异常阻滞, 目前尚罕见报道, 本研究拟初步比较典型及非典型 HS 患者自噬流情况, 探讨非典型 HS 患者的可能发生及耐药机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

24 例自 2015 年 3 月 - 2015 年 12 月于华西医院就诊的耐药性 TLE 患者, 并于神经外科手术切除海马及颞叶癫痫灶。耐药性癫痫根据 2010 国际抗癫痫联盟指南诊断^[7]。每例患者均在术前完善全

套检查包括头颅核磁共振、脑电图、正电子发射计算机断层显像 (PET-CT), 以评估可能的致痫灶。术后病理组织学由经验丰富的神经病理科医生完成。分为 10 例典型 HS 组 (HS1 型), 7 例非典型 HS 组 (HS2 型 6 例 + HS3 型 1 例), 其余 7 例患者分型不确定, 或不存在 HS, 未纳入分组。本研究经四川大学华西医院伦理委员会审查批准。

1.2 研究方法

1.2.1 免疫组化染色 试剂: LC3B 兔抗人多克隆抗体 (ab48394, Abcam, Britain), Beclin-1 兔抗人多克隆抗体 (ab62557, Abcam, Britain)。DAB 显色剂购自福州迈新公司。方法: 取 $4\mu\text{m}$ 的石蜡切片, 采用免疫组织化学 (Elivision 二步法), 严格按试剂盒说明进行各步骤。脱蜡, 水化组织切片, 3% H_2O_2 室温下孵育 10 min, 微波枸橼酸修复, DAB 显色, 苏木素复染, 封片。其中 LC3B 工作效价 1: 200, Beclin-1 工作效价 1: 500。并在光镜下观察。

1.2.2 免疫印迹 试剂: LC3B 兔抗人多克隆抗体 (ab48394, Abcam, Britain), Beclin-1 兔抗人多克隆抗体 (ab62557, Abcam, Britain), P62 鼠抗人单克隆抗体 (ab56416, Abcam, Britain)。方法: 取海马组织, 考马斯亮蓝法进行蛋白定量, 常规电泳、转印和封闭后, 分别加 LC3B 抗体 (1: 200) 和 Beclin-1 抗体 (1: 150) 4°C 孵育过夜, 碱性磷酸酶标记二抗 (1: 400, Santa Cruse, USA), 室温孵育 2 h, 碱性磷酸酶染色 5 min, 胶片曝光显影, 结果用 ImageJ 分析, 用 β -actin 作为内参。

1.3 统计学方法

免疫印迹灰度值使用 ImageJ (National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland, USA) 软件统计。使用 SPSS 20 (IBM, Armonk, New York, USA) 进行统计学分析。独立样本的 t 检验, P 值 < 0.05 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 自噬相关蛋白富集表达于神经元胞浆

10 例典型 HS 患者手术切除海马 CA1 区均可见胞浆明显染色, 提示 LC3B 及 Beclin-1 的表达 (图 1a、b)。7 例非典型 HS 组手术切除海马 CA1 区的 LC3B 及 Beclin-1 表达未见显示。

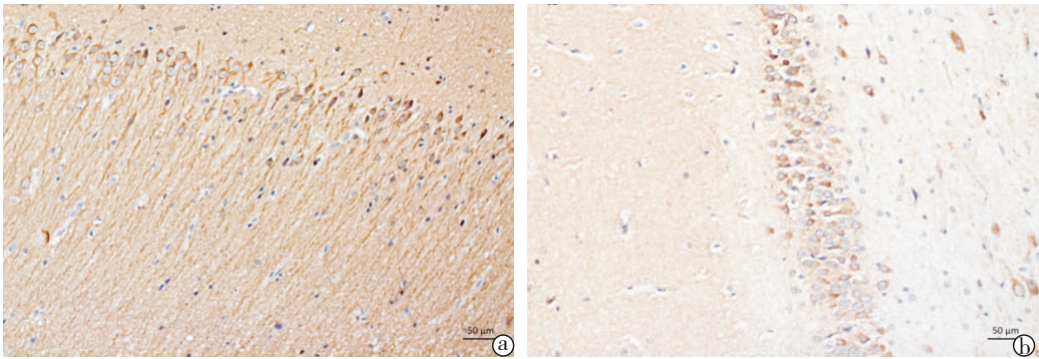


图1 典型海马硬化患者的海马 CA1 区免疫组织化学染色 (×200)

Figure 1 Immunohistochemical detection of LC3B(a) and Beclin-1(b) in the hippocampus CA1 area on HS patient (×200)

2.2 非典型 HS 患者自噬产物 LC3B、Beclin-1 表达上调

患者组织自噬相关蛋白表达比较, 非典型 HS 患者海马组织中以 β-actin 为内参, LC3B 与 Beclin-1 蛋白的表达明显高于典型组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见图 2。

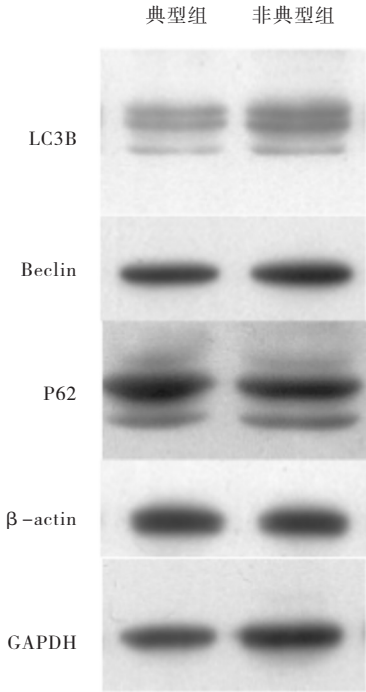


图2 两组海马硬化组织自噬相关蛋白免疫印迹表达 左列为典型海马硬化组, 右列为非典型海马硬化组, 最末两条为内参 β-actin 及 GAPDH, 从上往下依次为 LC3B、Beclin-1 与 P62

Figure 2 Western blot expression of autophagy related protein in hippocampal sclerosis tissue of atypical HS and typical HS Typical HS group (left), atypical HS group (right); Bands from top to bottom are LC3B, Beclin-1, P62, β-actin and GAPDH, respectively.

典型 HS 组与非典型 HS 组 LC3B 与 Beclin-1 蛋白灰度值有明显区别, 且均有统计学意义 ($P < 0.01$), 非典型 HS 患者海马组织自噬下游产物增

多(图 3a,b);提示相对于典型 HS 组, 非典型组出现了自噬底物的堆积和自噬流不畅。典型 HS 组与非典型 HS 组 P62 蛋白灰度值无明显区别, 且不具统计学意义 ($P > 0.05$), 非典型 HS 患者海马组织自噬底物表达较典型 HS 患者无变化(图 3c)。用 Image J 软件对蛋白印迹条带进行分析, 将 LC3B 与 β-actin 条带相对灰度值之比表示 LC3B 的相对表达量, 将 Beclin-1 与 β-actin 条带相对灰度值之比表示 Beclin-1 的相对表达量, 非典型 HS 组 LC3B (0.90 ± 0.06) 及 Beclin-1 (1.19 ± 0.11) 表达较典型 HS 组 LC3B (0.75 ± 0.06) 与 Beclin-1 (0.93 ± 0.08) 表达显著增加 ($P < 0.01$), 得出非典型 HS 组较典型 HS 组 LC3B、Beclin-1 相对表达量明显增高, 差异具有统计学意义。而将 P62 与 β-actin 条带相对灰度值之比表示 P62 的相对表达量, 非典型 HS 组 P62 (0.68 ± 0.24) 表达与典型 HS 组 P62 (0.62 ± 0.28) 表达无差异 ($P > 0.05$), 非典型 HS 组较典型 HS 组 LC3B、Beclin-1 相对表达量无明显变化, 差异无统计学意义。同时发现 3-磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH) 在两组间存在极显著差异 ($P = 0.003$), 见图 3d。三次重复独立试验后, 所得结果均一致。

3 讨论

自噬是一种细胞生物学过程, 广泛存在于真核细胞中, 贯穿正常与异常细胞的生长发育和生理病理过程。微管相关蛋白 LC3 是公认的自噬标志性蛋白, LC3B 定位于前自噬体和自噬体, 其表达量与自噬小体的数量有明确正向关系, 通过检测细胞内 LC3B 含量变化, 判断自噬是被诱导还是被抑制状态。Beclin-1 是自噬的调控基因, 也是 PI3K 复合体的组成部分, 与 Bcl-2 作用而调控自噬与凋亡之间的平衡, 其表达强度与自噬活性密切相关。通过检测 Beclin-1 的表达水平, 可对细胞的自噬活性进

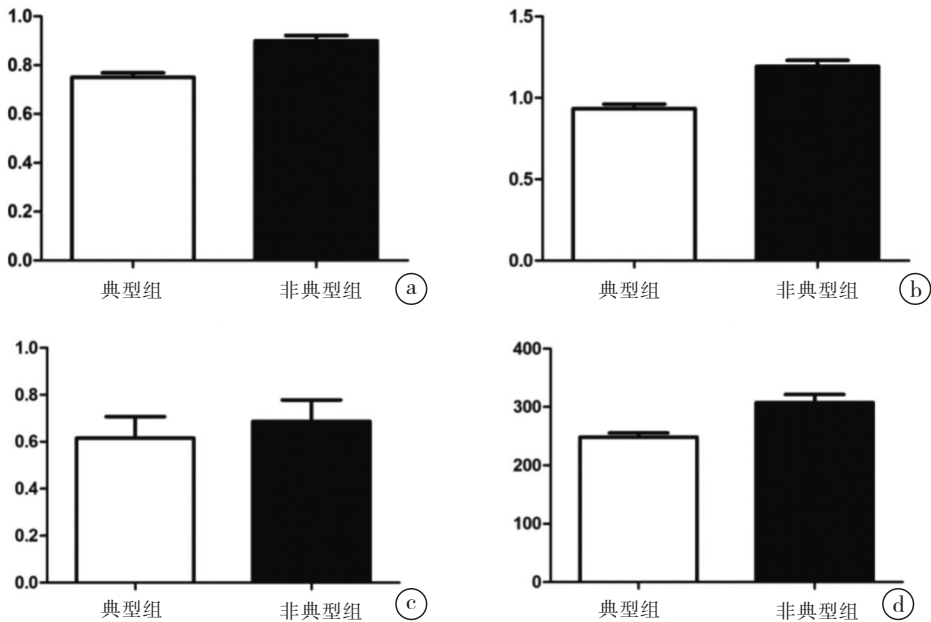


图 3 两组海马硬化组织自噬相关蛋白相对表达量比较 a. 典型 HS 与非典型 HS 组织 LC3B 比 β -actin 相对灰度值比较; b. 典型 HS 与非典型 HS 组织 Beclin-1 比 β -actin 相对灰度值比较; c. 典型 HS 与非典型 HS 组织 P62 比 β -actin 相对灰度值比较; d. 典型 HS 与非典型 HS 组织 GAPDH 相对灰度值比较

Figure3 Comparison of the relative expression of autophagy related protein between typical and atypical hippocampal sclerosistissue. a. Relative expression of LC3B between typical and atypical hippocampal sclerosistissue (β -actin as internal reference); b. Relative expression of Beclin-1 between typical and atypical hippocampal sclerosistissue (β -actin as internal reference); c. Relative expression of P62 between typical and atypical hippocampal sclerosistissue (β -actin as internal reference); d. Comparison between GAPDH of typical and atypical hippocampal sclerosistissue

行动态监测和判断^[8]。自噬参与多种病理生理过程,也与多种疾病的发生关系密切,是一把双刃剑^[5]。近年来发现多种神经系统疾病都伴随着自噬的发生,尤其是神经退行性疾病^[9]。而在癫痫或其他发作性疾病中,针对自噬,特别是以人体组织为试验的研究还比较少^[10]。既往针对小鼠的研究发现,海人酸或匹罗卡品致痫的边缘叶癫痫小鼠,自噬将增加,而反复痫性发作的小鼠海马组织中亦发现 LC3B 阳性的自噬囊泡^[11, 12]。我们课题组前期研究发现 HS 患者海马中存在自噬小体和线粒体自噬的异常激活,提示自噬可能参与了 HS 这一病理生理过程。

本研究进一步根据 2013 年 ILAE HS 亚型分类,将 HS 分为典型和非典型 HS。检测到自噬底物在两组间无差异,而自噬下游产物在非典型 HS 中有明显增加,这一自噬下游产物的增加可能是自噬流中某一步骤不畅产生的,而不是或不仅是自噬产物增加所致。但这一研究结果尚需更大样本量的病例验证,或使用电镜直接观测自噬小体、构建动物模型模拟体内环境进行动态观察。

本研究另一有趣的发现是,典型及非典型 HS

组 GAPDH 表达量存在极显著差异,并且在重复试验后仍然存在。GAPDH 最初发现于糖酵解途径,并被认为是一种管家基因,故而广泛应用于各种实验的内参,然而近年来,越来越多的研究提示除了参与糖酵解通路, GAPDH 还有很多不同的作用,比如参与自噬、细胞凋亡、肿瘤发生等。GAPDH 是如何参与到自噬中,目前所知甚少。其他学者的体外实验发现,在低糖条件下, AMP 依赖的蛋白激酶介导的 GAPDH 磷酸化进一步激活 SIRT1,最终启动自噬,但其与非典型 HS 存在何种关系,尚需进一步探索^[13]。

我们的研究首次发现非典型 HS 中存在自噬流异常阻滞现象,并且 GAPDH 可能参与到其机制中,这为未来治疗手术效果不佳的非典型 HS 患者提供了新的靶点和思路。

参考文献

1 Semah F, Picot MC, Adam C, *et al.* Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence. *Neurology*, 1998, 51(5): 1256-1262.

2 Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2014, 40(5):

- 520-543.
- 3 Blumcke I, Thom M, Aronica E, *et al.* International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*, 2013, 54(7): 1315-1329.
- 4 Blumcke I, Pauli E, Clusmann H, *et al.* A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Actaneuropathol*, 2007, 113(3): 235-244.
- 5 Yang Z, Klionsky DJ. Eaten alive: a history of macroautophagy. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(9): 814-822.
- 6 Wu M, Liu X, Chi X, *et al.* Mitophagy in Refractory Temporal Lobe Epilepsy Patients with Hippocampal Sclerosis. *Cell Mol Neurobiol*, published online, 12 April 2017.
- 7 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 1069-1077.
- 8 Klionsky DJ, Abdalla FC, Abeliovich H, *et al.* Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. *Autophagy*, 2012, 8(4): 445-544.
- 9 Martinez-Vicente M. Neuronal Mitophagy in Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 64.
- 10 Giorgi FS, Biagioni F, Lenzi P, *et al.* The role of autophagy in epileptogenesis and in epilepsy-induced neuronal alterations. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122(6): 849-862.
- 11 Shacka JJ, Lu J, Xie ZL, *et al.* Kainic acid induces early and transient autophagic stress in mouse hippocampus. *Neuroscience*, 2007, 144(1): 57-60.
- 12 Cao L, Xu J, Lin Y, *et al.* Autophagy is upregulated in rats with status epilepticus and partly inhibited by Vitamin E. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(4): 949-953.
- 13 Chang C, Su H, Zhang D, *et al.* AMPK-dependent phosphorylation of GAPDH triggers sirt1 activation and is necessary for autophagy upon glucose starvation. *Mol Cell*, 2015, 60(6): 930-940.



吉林省一家综合医院新诊断成人癫痫患者现状调查

陈艳艳, 林卫红

吉林大学第一医院 神经内科·神经科学中心(长春 130021)

【摘要】 目的 调查吉林省一家综合医院新诊断成人癫痫患者的自然现状,为开展地区癫痫防治工作提供依据。**方法** 收集 2016 年 10 月-2017 年 2 月就诊于吉林大学第一医院癫痫专病门诊新诊断的成人癫痫患者的自然资料及病史资料,并治疗随访 6 个月,进行统计学分析。**结果** 新诊断成人癫痫患者 81 例,男:女=1.4:1;首次治疗时病程平均 45.8 个月,中位数 18 个月。73 例(90.1%)为局灶性起源,长程视频脑电图检查阳性率达 91.3%;病因不明占 69.1%;12 例(14.8%)患者头部核磁共振检查提示海马硬化;48 例(59.3%)患者有轻度认知功能下降;30 例(37%)患者治疗依从性差。**结论** 吉林大学第一医院新诊断成人癫痫患者多为局灶性起源,首次治疗均延迟,半数以上患者有轻度认知功能的下降,且治疗依从性差。

【关键词】 癫痫;新诊断;病因;局灶性;依从性;认知功能

Investigation on the status of newly diagnosed adult epilepsy in the General Hospitals of Jilin Province

CHEN Yanyan, LIN Weihong

Department of Neurology and Neuroscience Centre, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: LIN Weihong, E-mail: linweihong321@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the status of newly diagnosed adult epilepsy in the General Hospital of Jilin Province, in order to improve the prevention and treatment of epilepsy. **Methods** To collect the clinical data of newly diagnosed adult epilepsy from October 2016 to February 2017, and to follow up 6 months. **Results** A total of 81 patients were included. At the last clinic visit, 73 cases originated from focal, 74 cases were positive in EEG examination, 56 cases were unknown etiology, 12 cases had hippocampal sclerosis, 48 cases were mildly declined cognitive function, and 30 cases were poor compliance. **Conclusion** The newly diagnosed epilepsy were focal origin, delayed treatment, mildly declined cognitive function and poor compliance.

【Key words】 Epilepsy; Newly diagnosed; Etiology; Focal; Compliance; Cognitive function

癫痫是神经系统的常见病、慢性病,给患者及家属造成了躯体、心理及经济上的多重负担。癫痫的流行病学调查研究是国内外研究的重点之一,全球约有七千万癫痫患者^[1],每年新发癫痫患者约为 3.4‰~7.6‰^[2]。本文调查吉林大学第一医院癫

痫专病门诊新诊断成人癫痫患者的现状,了解其自然状况、病因、临床特点及治疗依从性等,对该地区癫痫的防治工作提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2016 年 10 月-2017 年 2 月就诊于吉林大学第一医院癫痫专病门诊患者,符合以下标准纳入该调查研究:①来自吉林省内首次诊断癫痫的成人

患者(就诊时年龄≥16岁),既往未经抗癫痫药物(AEDs)治疗者;②诊断过程中完成至少1h以上视频脑电图(VEEG)检查、头部核磁共振(MRI)检查(3.0T包括横断面、冠状位、矢状位及海马冠状位检查)、MoCA认知量表、血常规及血生化化验;③经有经验的副教授以上资历的癫痫专科医生诊断为癫痫,癫痫定义参照国际抗癫痫联盟(ILAE)2014年临床实用性定义^[3],癫痫发作分类参照ILAE 2017年新分类操作指南分为局灶性起源、全面性起源及未知起源三种发作类型^[4];④患者同意本次调查并签署知情同意书,能够配合随访;同时该研究经吉林大学第一医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

针对患者的性别、文化程度、首发年龄、病程、病因、家族史、高热惊厥史、脑电图(EEG)阳性率、海马硬化阳性率、认知量表评定和治疗依从性等进行统计分析。由统一培训合格的录入员对调查患者的研究指标进行登记与编码,并将原始数据录入Epi-data数据库。

1.3 统计学方法

所有数据录入计算机用SPSS进行统计分析。对所有数据进行描述性统计,分别计算所有相关数据、均数、中位数、百分数等。对两组独立样本资料进行χ²检验,P值<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 样本概况

81例新诊断成人癫痫患者男:女=1.4:1;起病年龄1~77岁,平均年龄35.4岁,中位数29.5岁。接受9年以下教育定为文化程度低,占比43.2%。本组患者癫痫发作无全面性起源,8例起源不明,73例(90.1%)均为局灶性起源。首次用药时病程平均45.8个月,中位数18个月。8例(9.9%)有三代内近亲癫痫家族史;12例(14.8%)有高热惊厥史;56例(69.1%)病因不明;74例(91.3%)VEEG检查阳性;12例(14.8%)患者头部MRI提示海马硬化;48例(59.3%)有轻度认知功能下降;30例(37%)患者治疗依从性差。见表1。

2.2 病因

81例患者中有明确病因25例,分别为颅内感染1例(1.2%)、免疫因素1例(1.2%)、外伤及手术7例(8.6%)、脑血管病8例(9.9%)、遗传因素8例(9.9%);病因不明56例(69.1%),见图1。



图1 81例新诊断成人癫痫患者病因结构图
Figure 1 Structure graphing of the pathogenesis of the 81 newly diagnosed adult patients with epilepsy

表1 新诊断成人癫痫患者的现状(例)
Table 1 The present situation of the newly diagnosed adult patients with epilepsy(n)

调查指标 Inedx	结果 Results
性别(男/女)Gender (Male/Female)	47 vs. 34(58% vs. 42%)
文化程度(低/高)Education statue (Low/High)	35 vs. 46(43.2% vs. 56.8%)
首发年龄(岁)Onset age	中位数29.5;平均值35.4
首次治疗时病程(月)Course of first therapy	中位数18;平均值45.8
出生史(异常/剖腹产/顺产)Birth history (Abnormal/Caesarean/ eutocia)	6 vs. 4 vs. 71(7.4% vs. 4.9% vs. 87.7%)
三代内近亲癫痫家族史(有/无)Family history (Yes/No)	8 vs. 73(9.9% vs. 90.1%)
高热惊厥史(有/无)Febrile convulsion (Yes/No)	12 vs. 69(14.8% vs. 85.2%)
可能病因(有/无)Possible pathogenesis (Yes/No)	25 vs. 56(30.9% vs. 69.1%)
发作分类(全面性/局灶性/起源不明)Seizure type (Generalized/Focused/Unclear)	0 vs. 73 vs. 8(0 vs. 90.1% vs. 9.9%)
脑电图(正常/癫痫样异常)EEG (Normal/ epileptiform abnormal)	7 vs. 74(8.6% vs. 91.3%)
海马硬化(有/无)Hippocampal sclerosis (Yes/No)	12 vs. 69(14.8% vs. 85.2%)
认知功能(下降/正常)Cognitive function (Declined/Normal)	48 vs. 33(59.3% vs. 40.7%)
治疗依从性(好/差)Treatment compliance (Good/Bad)	51 vs. 30(63% vs. 37%)

表 2 新诊断成人癫痫患者治疗依从性调查比较(例)

Table 2 Comparison of treatment compliance of the newly diagnosed adult patients with epilepsy(*n*)

组别	性别 (男/女)	文化程度 (高/低)	居住环境 (城市/农村)	婚育史 (已婚/单身)	经济收入 (高/低)	强直阵挛 (有/无)	认知功能 (正常/下降)
Group	Gender (Male/Female)	Education statue (Low/High)	Living condition (Urban/Rural)	Obsterical history (Married/Unmarried)	Economic income (High/Low)	Tonic spasm (Yes/No)	Cognitive function (Declined/ Normal)
依从性好	35 vs. 16	21 vs. 30	35 vs. 16	36 vs. 15	17 vs. 34	41 vs. 10	27 vs. 24
依从性差	12 vs. 18	14 vs. 16	19 vs. 11	20 vs. 10	17 vs. 13	21 vs. 9	21 vs. 9
χ ² 值	6.356	5.903	0.136	0.183	4.222	0.675	2.277
<i>P</i> 值	0.012	0.116	0.712	0.669	0.04	0.411	0.131

2.3 治疗依从性

81 例新诊断成人癫痫患者均在治疗前进行癫痫疾病及药物治疗知识的宣教,患者及家属至少 1 人加入微信管理群,每月至少 1 次电话跟踪随访,时间 6 个月。有 30 例患者(37%)依从性差,其中 5 例(16.7%)自行更换中药治疗;3 例(10%)自行停药;7 例(23.3%)拒绝用药;15 例(50%)拒绝随访,治疗情况不详。表 2 为治疗依从性的调查研究,其中性别、经济收入与治疗依从性显著相关,文化程度、居住环境、婚育情况与治疗的依从性无相关;痫性发作时有无强直阵挛表现也与治疗依从性无关。女性、经济收入有保障和较稳定或较高的患者治疗依从性更差,有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

癫痫是一种以具有持久性的致病倾向为特征的脑部疾病,癫痫发作是脑神经元异常过度、同步化的放电活动^[5]。目前认为癫痫的病因主要分为结构性、遗传性、感染性、代谢性、免疫性、不明原因性六大类,同一患者可能存在多种病因,且病因诊断贯穿始终^[4]。本研究显示新诊断成人癫痫患者不明原因类占 69.1%,但并不代表这些患者均为特发性癫痫。在病因诊断方面,我们还有诸多需要完善的地方,如自身免疫性神经抗体检测、基于基因测序的精准诊断等。

我们的调查研究显示新诊断成人癫痫患者局灶性起源占 90.1%,起源不明占 9.9%;无全面性起源的患者。我国大部分研究结果以全面性发作为主,中国五省农村调查结果显示全身强直阵挛发作占 71.8%^[6]。两者之间有较大差距,分析原因:① 2017 年新的发作类型分类更倾向于癫痫的起源,而不是单纯的癫痫发作时表现;② EEG 技术的提高和普及明确了更多临床不能确定的癫痫类型;③ 既往统计的数据多基于患者以强直阵挛为主要发作形式的临床表现,而没有界定是全面性起源还是局灶

性起源,这就有相当一部分患者为局灶性发作继发全面强直阵挛发作纳入了全面性发作的统计。

延迟治疗现象突出,首次治疗时患者的病程最长达 34 年,中位数 18 个月,平均值 45.8 个月。符合我国癫痫治疗缺口大(50.29%~93.4%)的国情^[7]。一方面是人们对于医学知识的匮乏,另一方面是国内医生水平参差不齐,尤其是基层医生,缺乏专业的医疗团队。很多患者首次发作时首诊于社区医生或者乡村医生,没有给出规范的诊治建议。癫痫诊疗规范亟待进一步的推广及普及,癫痫分级中心的建立势在必行。

治疗依从性差是癫痫患者反复发作、治愈率低的主要原因^[8],甚至发展为难治性癫痫。这次调查研究投入了医护及研究人员大量的精力去管理患者,无不重视患者、宣教不到位等情况,以期提高患者的治疗依从性,虽然较国内研究相比取得了一定的效果^[9],但结局并不理想,仍有高达 37% 的患者依从性差,考虑主要原因:① 发作次数不多的患者及家属存在侥幸心理,或不愿相信自己患病,拒绝用药;② 过于关注药物的副作用,总认为服药后对身体伤害更大,更担心药物影响认知;③ 因为是发作性疾病,患者大多数情况均在正常状态,对于疾病本身不重视,不发作不治疗,预防治疗观念差;④ 有些患者过分崇拜中药,并推崇中药无副作用的谬论,再者部分机构为了私利夸大宣传了治疗的疗效,误导患者。有趣的是,文化程度低、经济收入低的农村患者治疗依从性更好;相反,文化程度高、经济收入高的城市居民更容易出现治疗依从性差,分析可能原因:① 网络的发展让有知识的部分人员或患者相信百科或微信,而不完全相信经验丰富的专科坐诊医师;② 经济水平的提高使得部分患者就诊于大城市,而忽视了大城市中存在更多的“广告医院”陷阱。而女性患者治疗依从性差的主要原因为育龄期女性承担着妊娠和哺乳的责任,更关注药物的不良反应及对胎儿的影响,从而拒绝药物治疗。

我们的研究发现新诊断成人癫痫患者的治疗依从性不仅与性别、经济收入有关,可能与该研究样本量小有关,下一步应继续开展多中心和大样本的调查研究。

通过本次调查研究获得的吉林省部分新诊断成人癫痫患者的资料,为该地区癫痫患者的诊断、治疗提供了重要的参考价值,具有社会意义和临床意义,同时也暴露了目前癫痫诊治存在的问题和缺陷。癫痫的防治工作仍需投入大量的人力、物力和财力,方能够做到早期诊断、早期正规治疗,以期提高患者的治愈率,从而减轻家庭及社会负担。

参考文献

1 Singh A, Trevick S. The epidemiology of global epilepsy. *Neurol Clin*, 2016 , 34(4) : 837-847.

2 Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, *et al.* Incidence of epilepsy: a system-atic review and meta-analysis. *Neurology*, 2011 , 77(5) :

1005-1012.

3 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014 , 55(4) : 475-482.

4 Fisher RS, Cross JH, French JA, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 201 , 58(4) : 522-530.

5 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南癫痫病分册(2015 修订版), 人民卫生出版社,2015: 5.

6 王文志, 吴建中, 王德生, 等. 中国五省农村人群癫痫流行病学抽样调查. *中华医学杂志*, 2001 ,82(7) : 449-452.

7 郭铭花, 张敬军. 癫痫流行病学调查研究, *中华脑科疾病与康复杂志*,2013,3(5) : 338-340.

8 Lusic L, Titlic M, Eterovic D. Epileptic patient compliance with prescribed medical treatment. *Acta Med Croatica*, 2011 , 59(1) : 13-18.

9 冯云, 刘津, 梁雄壮. 癫痫患者治疗依从性的影响因素分析. *中国实用神经疾病杂志*,2016,19(23) : 73-74.



儿童晚发型癫痫性痉挛的临床特点及脑电图改变

罗序峰, 张胜, 朱建萍, 谢惠源, 刘楠, 周涛, 付四毛

南方医科大学附属中山市博爱医院 儿科神经内科(中山 528400)

【摘要】 目的 探讨儿童晚发型癫痫性痉挛的临床特点及脑电图(EEG)改变。**方法** 回顾分析总结 2010 年 6 月-2015 年 8 月就诊于南方医科大学附属中山市博爱医院儿科的 13 例临床诊断晚发型癫痫性痉挛患儿的临床资料、治疗、随访及结果。**结果** 13 例入组患儿, 其中男 9 例, 女 4 例, 起病年龄为 1 岁 3 个月~5 岁 7 个月, 病程 1 年 3 个月~4 年 8 个月。7 例有明确的病因(53.8%), 其中 2 例明确病毒性脑炎, 3 例娩出时窒息、缺氧, 1 例新生儿期败血症、急性呼吸窘迫综合征, 1 例诊断甲基丙二酸血症伴高同型半胱氨酸血症; 余 6 例未明确病因。痉挛发作仍为主要的发作类型, 7 例合并部分性起源发作, 发作以清醒期及醒睡期为著。但易与其他的发作类型并存。发作期 EEG 为广泛性中-高波幅慢波、尖慢波阵发, 复合或不复合低波幅快波, 有时伴阵发后电压衰减数秒, 成串或孤立性出现。同步双侧三角肌肌电监测可见双侧或单侧同步肌电爆发 1~2 s。间歇期 EEG 为多灶和广泛性放电, 仍以尖(棘)慢波连续发放为主。治疗: 所有患儿均行促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)或甲基强的松龙免疫调控治疗, 3 例行生酮饮食治疗。同时根据病情选择丙戊酸、托吡酯、氯硝西泮、拉莫三嗪、左乙拉西坦等抗广谱抗癫痫药物(AEDs), 13 例患儿均采取联合用药方式。预后: 13 例患儿运用 ACTH 或甲基强的松龙免疫调控疗程结束后发作减少或控制, 随访 3~12 个月出现临床发作控制不良; 3 例生酮饮食治疗(现已持续 1 年 3 个月~2 年 5 个月), 其中 1 例发作控制、智力改善明显; 另 2 例发作次数减少, 智力水平明显改善。**结论** 围产期因素与某些后天获得性脑损伤是儿童晚发型癫痫性痉挛最为常见的致病病因。发作以痉挛发作为主, 与其他发作形式并存。EEG 无典型高度失律表现, 同步肌电监测可见双侧或单侧同步肌电爆发。对各种 AEDs 治疗效果欠佳, 绝大多数发展为难治性癫痫。生酮饮食治疗或许是一个相对好的选择。

【关键词】 癫痫性痉挛; 儿童; 脑电图; 临床特点

Clinical characteristics and electroencephalogram changes of late-onset epileptic spasm in children

LUO Xufeng, ZHANG Sheng, ZHU Jianping, XIE Huiyuan, LIU Nan, ZHOU Tao, FU Simao

Pediatrics department, Bo ai Hospital of Zhong Shan City, Zhongshan 528400, China

Corresponding author: FU Simao, E-mail: ZS5319753@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features and changes of EEG in children with late onset epilepsy spasm. **Methods** The clinical data, treatment, follow-up and outcome of 13 patients with late-onset epilepsy spasms were analyzed retrospectively from June 2010 to August 2015 in Bo ai Hospital of Zhong Shan City. Affiliated Southern Medical University **Results** Thirteen cases of children were enrolled in the group, including 9 males and 4 females, the onset of age were 1 year 3 months to 5 years 7 months, duration of treatment were 1 year 5 months to 4 years 8months. Seven cases of children had clear cause in 13 patients: 2 cases of viral encephalitis, 3 cases of HIE, 1 case of neonatal sepsis, ARDS, and 1 case of methylmalonic acid hyperchomocysteinemia. Six cases did not clear the cause. Spasm is still the main type of

Seizures. Seven cases had seizures with partial origin. the most onset time were awake period and wake up for the time, and coexisted with other types of seizures. EEG in Epileptic seizures period was a broad range of high amplitude slow wave, slow bursts, complex or non-composite low amplitude fast wave, sometimes with the burst after the voltage attenuation of a few seconds, string or isolation occurs. Synchronous bilateral deltoid EMG monitoring showed bilateral or unilateral synchronous EMG 1 ~ 2s Bilateral or unilateral synchronous EMG outbreak 1-2s. Intermittent EEG showed multifocal and extensive epileptic discharge, still sharp (spine) slow wave continuous release based. Treatment: All children underwent ACTH or methylprednisolone immunoregulation treatment, 3 cases underwent ketone diet therapy. At the same time choice valproic acid, topiramate, clonazepam, lamotrigine, levetiracetam and other anti-broad-spectrum antiepileptic drugs, according to the history. all children were taken in combination with the way. Prognosis: 13 patients' seizures reduced or controled after the end of the ACTH or methylprednisolone immunotherapy course. followed-up 3 to 12 months, the clinical attack control were failed 3 cases had relatively good prognosis, treated with Ketogenic diet (Lasted for 1 year 3 mothes ~ 2 years 5 mothes), one case of attack control, mental improvement significantly, Another 2 cases, the numbers of episodes were reduced and the level of intelligence were significantly improved. **Conclusion** Perinatal factors and acquired brain injury are the most common cause of pathogenesis. Spasm as a major form of attack, and other forms of coexistence. EEG is not typical of high degree of performance. Simultaneous EMG monitoring shows bilateral or unilateral synchronous EMG outbreaks. The treatment of various antiepileptic drugs were ineffective. The vast majority of patients developed refractory epilepsy. Ketogenic diet treatment may be a relatively good choice.

【Key words】 Epilepsy spasm; Children; Electroencephalogram; Clinical features

癫痫性痉挛发作是一种几乎只在儿童,尤其是低年龄儿童出现的癫痫发作类型,目前认为痉挛发作是一种年龄相关的癫痫发作类型。痉挛发作不总是出现在 West 综合征,也可以出现在其他的癫痫性脑病中^[1]。而痉挛发作的起病年龄 > 12 个月时,临床往往以晚发型癫痫性痉挛予以诊断。晚发型癫痫痉挛常具有和经典 West 综合征不同的特征^[1]。两者容易混淆,故回顾性地将南方医科大学附属中山市博爱医院儿科 2010 年 6 月 - 2015 年 8 月住院的 13 例临床诊断晚发型癫痫性痉挛的临床及脑电图(EEG)资料进行总结,并报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料收集

收集 2010 年 6 月-2015 年 8 月在我院住院并经视频脑电图(VEEG)监测证实有癫痫性痉挛发作患者 13 例,其中男 9 例,女 4 例。起病年龄为 1 岁 3 个月 ~ 5 岁 7 个月,病程 1 年 3 个月 ~ 4 年 8 个月。

1.2 诊断标准

本组晚发型癫痫性痉挛的诊断标准^[2]为:①发作期的临床表现和 EEG 符合国际抗癫痫联盟(ILAE)定义的癫痫性痉挛的特征;②痉挛发作的起病年龄 > 12 个月(不考虑其他发作类型的起病年龄)。

1.3 病因学检查

全部患儿接受了头颅断层扫描(CT)和(或)核磁共振(MRI)检查,对所有患儿均检测全生化及血氨、血糖检查;进行了遗传代谢病相关检查(血乳酸、丙酮酸、血氨、尿氨基酸和有机酸筛查等)。

1.4 治疗方案

患儿诊断后予促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)治疗 8 例,甲基强的松龙治疗 5 例(ACTH 无药)。另有 3 例采用了生酮饮食治疗。同时根据病情选择丙戊酸、托吡酯、氯硝西洋、拉莫三嗪、左乙拉西坦等广谱抗癫痫药物(AEDs),全部患儿均采取联合用药方式,其中 2 例选择奥卡西平治疗部分性发作的 AEDs 联合治疗。随访过程中根据发作控制情况调整用药和剂量。

1.5 随访

随访方法包括来我院小儿神经专科门诊复诊、住院复诊。随访内容包括发作控制时间、有无复发、复发时间、复发类型、末次 EEG 结果、AEDs 的使用、精神运动发育状况等。随访时间 12 个月 ~ 4 年 3 个月,平均随访时间(23 ± 36)个月。

2 结果

2.1 病因学分析

13 例入组患儿,7 例有明确的病因,其中 2 例明确病毒性脑炎,3 例娩出时窒息、缺氧,1 例新生

儿期败血症、急性呼吸窘迫综合征(ARDS),1 例代谢筛查提示丙酰肉碱(C_3)及血清同型半胱氨酸(HCY)升高,临床诊断甲基丙二酸血症伴高同型半胱氨酸血症;其余 6 例未能明确病因。

2.2 癫痫临床发作特点

本研究资料显示:痉挛发作仍为主要的发作类型,发作以清醒期及醒睡期为著。但易与其他的发作类型并存。起病时的发作类型有:①以痉挛发作起病者 10 例(76.0%),其中 2 例为不对称痉挛;10 例同时伴有其他发作形式,其中合并失神发作 5 例,部分性发作 6 例,强直发作 4 例,强直阵挛发作 1 例;②以其他发作类型起病者 3 例(23.0%),其中部分性发作 2 例,全面性发作 1 例;在起病 8~19 个月(平均 13.5 个月)后出现痉挛发作。

13 例中 6 例(46%)患儿在痉挛发作起病前、后和(或)痉挛发作期间合并有部分性发作,仅 1 例(7%)病程中仅有痉挛发作。

2.2.1 癫痫综合征诊断 本组中 2 例符合 Lennox-Gastaut(LG)综合征的主要诊断标准,即癫痫性脑病、癫痫发作类型多样(强直,不典型失神为主)、智力障碍和 EEG 广泛性缓慢(1.5~2.5Hz)棘慢波放电。余未能明确。

2.2.2 脑电图特征 发作期 EEG 为广泛性中-高波幅慢波、尖慢波阵发,复合或不复合低波幅快波,有时伴阵发后电压衰减数秒,成串或孤立性出现(图 1)。同步双侧三角肌肌电监测可见双侧或单侧同步肌电爆发 1~2 s(图 2)。间歇期 EEG 为多灶和广泛性放电,仍以尖(棘)慢波连续发放为主,

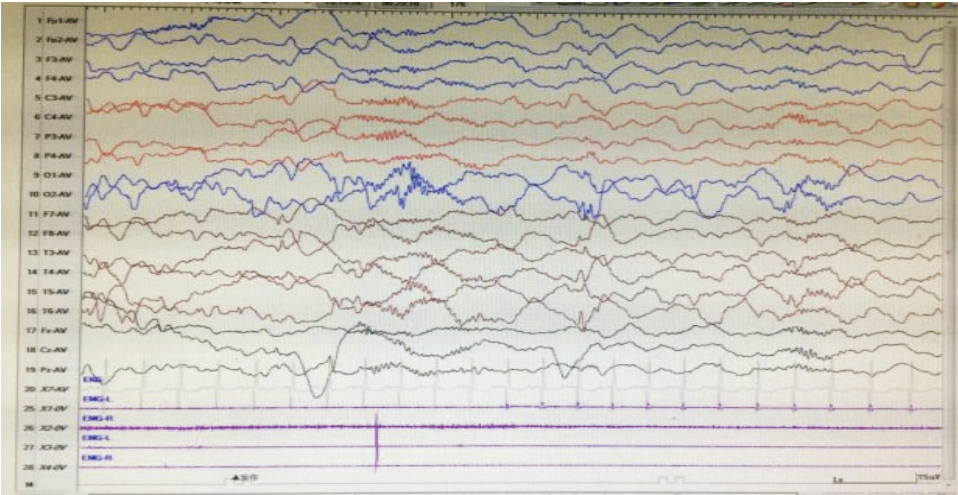


图 1 发作期 EEG 为广泛性中-高波幅慢波、尖慢波阵发,复合或不复合低波幅快波

Figure 1 Epileptic seizures EEG showed extensive medium-high amplitude slow wave, slow - wave burst, composite or non-composite low-amplitude fast wave

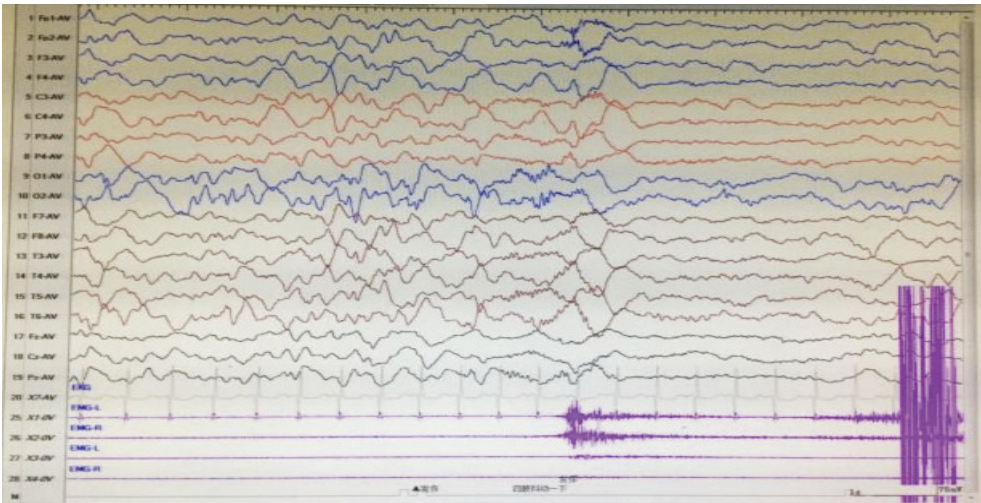


图 2 同步双侧三角肌肌电监测可见双侧或单侧同步肌电爆发 1~2 s

Figure 2 Synchronous bilateral deltoid EMG monitoring showed bilateral or unilateral synchronous EMG 1~2 s

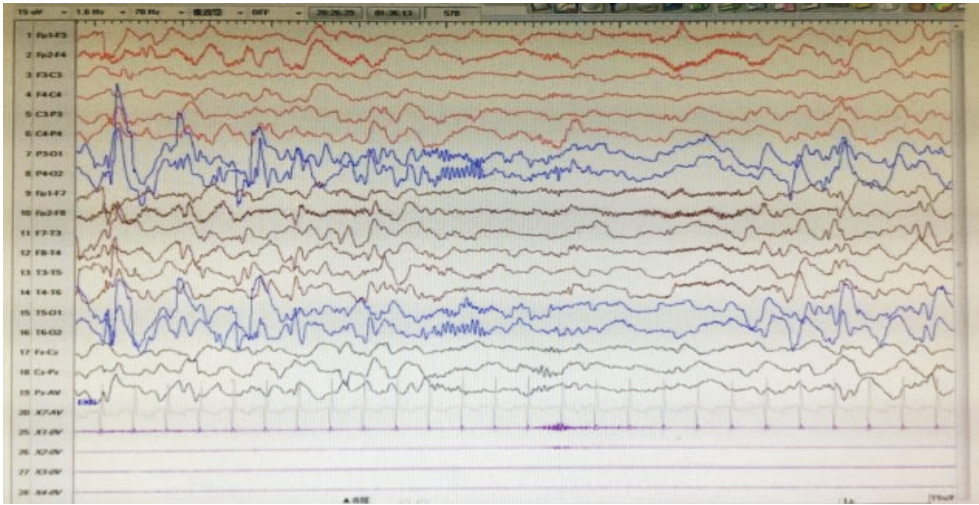


图3 不典型高峰节律紊乱，后头部为主
Figure 3 Atypical rhythm disorders, mainly on the occiput

3例背景活动慢化，发病开始以高峰节律紊乱8例。随访4例仍见发作间歇不典型高峰节律紊乱，合并部分性发作起源伴泛化7例(图3)，其中颞区起源3例，额区起源4例。

2.2.3 核磁共振检查 1例胼胝体及脑白质发育不良。2例存在脑炎后遗症改变，如大脑半球，颞叶软化，萎缩，局部白质异常信号，半卵圆中心，丘脑多发小片状长信号，双侧额颞顶区脑软化，双侧侧脑室扩大，第三脑室扩大。

2.3 随访

2.3.1 用药 13例在治疗和随访期间选择托吡酯、氯硝西泮、丙戊酸、拉莫三嗪、左乙拉西坦等AEDs，全部为联合用药，其中联合拉莫三嗪、丙戊酸及氯硝基安定7例。至末次随访时无发作者1例(7%)，仍有发作12例(93%)；11例伴有其他多种发作类型一种或多种(其中1例单纯痉挛发作)；2例痉挛发作后继发部分性发作。3例有明确的局灶脑损伤合并部分性发作者曾应用左乙拉西坦或奥卡西平治疗。

2.3.2 脑电图 患儿随访期间至少复查1次VEEG，至末次随访时VEEG均异常。11例发作未控制者EEG均有背景活动异常和(或)多量癫痫样异常。1例临床发作已控制患儿见数量不等的局灶性棘波。共监测4次不对称强直发作继发成串痉挛发作，5次部分性发作紧随痉挛发作。右侧额区5~7 Hz波，前头部为主棘慢波发放伴睡眠期棘波节律发放，前额区(颞区)尖型慢波，不典型高峰节律紊乱4例。

2.3.3 精神运动发育 根据家长和医生粗略评估，13例患儿中1例(7%)智力、运动轻度落后；12例

(93%)精神、运动发育严重落后，生活不能自理，语言表达及理解能力差，走路不稳，查体提示患儿有肌张力障碍及手足徐动症。

3 讨论

癫痫性痉挛表现为以躯干及四肢近端或轴性肌群为主的快速收缩，可表现为身体屈曲，伸展或混合型，持续2~10 s，癫痫性痉挛的EEG均有癫痫样异常，但并非都表现为典型的高度失律^[3]。发作期EEG表现为广泛性高波幅慢波或尖波，在其之前、后或之上出现低波幅快活动。以往被认为是全面性癫痫的发作类型，晚发型癫痫痉挛可以出现多种类型的临床发作，例如部分性发作在隐源性癫痫及症状性癫痫出现，甚至会以癫痫性脑病出现。

目前研究^[4]其发病病因多数为症状性，尤其是某些后天获得性脑损伤(病毒性脑炎、颅脑外伤等)，但晚发型癫痫性痉挛的机制难以单纯用脑发育成熟的理论解释，推测脑内某些选择性功能障碍在成串痉挛发作中可能起更主要作用^[5]。本组研究的13例患儿7例能明确病因为症状性因素，余6例考虑隐源性因素可能性大。Caumes等^[6]的研究50%合并MECP2基因重复综合征的儿童除了出现Rett综合征表达外，尚可以晚发型癫痫性痉挛为首表现，此外尚可表现为局灶性发作或者不典型的全面性癫痫发作，极少部分以失神发作出现。发作期EEG表现为慢波或者正常背景伴快波。发作间期EEG表现为局灶性慢波或者尖波，大部分患儿对药物耐药，常需要联合甚至三种药物治疗，而丙戊酸钠及拉莫三嗪为最常用的药物，对癫痫样波频率出现不多，平均发病年龄为6岁，若是男性更

要警惕。Ishikawa 等^[7]发现 22q13.3 缺失综合征可以出现晚发型癫痫性痉挛发作,同时 EEG 出现类似 LG 综合征的改变。故对以隐源性因素起源的患儿有必要行相关基因检测协助病因排查。

目前研究显示围产期因素与某些后天获得性脑损伤是儿童晚发型癫痫性痉挛最为常见的致病病因,而后天获得性因素多数为症状性因素,其中又以病毒性脑炎、颅脑外伤等多见^[4]。而我们的研究提示 53% 的患儿能够明确病因。以往被认为是全面性癫痫的发作类型之一,目前越来越多的临床研究发现^[8],局灶性癫痫儿童也会表现为痉挛发作,不少痉挛发作与部分性发作有密切关系,特别是在晚发型或持续到婴儿期之后的癫痫性痉挛,晚发型癫痫性痉挛是介于 West 综合征与 LG 综合征之间的中间阶段。典型的高峰紊乱并未经常出现在此类患儿,更多的是以前头部的慢波多见^[9]。Htsuka^[10]等发现没有 West 综合征病史的 LG 综合征患儿可伴有痉挛发作,或不同部位起源的症状性部分性癫痫也可伴有不对称、一侧性或局灶性的成串痉挛。

晚发型病例常具有和经典 West 综合征不同的特征,故不能常规认为其是 West 综合征的延续。高度失律与痉挛发作并无直接对应关系,因此多数学者将其视为癫痫性脑病的表现之一。多数 EEG 无典型高度失律,除广泛性棘慢波外,局部放电多以额颞区为主,而不像婴儿痉挛常以后头部放电为主,这可能与大脑从后向前的发育成熟过程有关^[11]。我们随访也发现:8 例发病开始以高峰节律紊乱,其中 4 例(随访 13 ~ 26 个月)逐渐转变为间歇不典型高峰节律紊乱;部分合并局灶起源伴泛化,以颞区为主。临床发作未控制者 EEG 均有背景活动异常和多量癫痫样异常。发作已控制 1 例患儿可见数量不等的局灶性棘波,前头部为主及背景节律慢。提示对晚发型癫痫性痉挛患儿需动态追踪 EEG 的变化。

本组研究显示临床控制发作次数减少的患儿(5 例)并未演变为 LG 综合征,而是发展为部分性发作、其他全面性发作或持续痉挛发作。刘晓燕等^[12]发现相对广谱的 AEDs 如丙戊酸、托吡酯、拉莫三嗪、苯二氮卓类、唑尼沙胺、舒噻嗪等均可用于癫痫性痉挛的治疗,常需较大的剂量及多药联合治疗,但多数疗效不好或难以持久维持。尽管类固醇激素治疗的机制尚不清楚,但迄今 ACTH 仍是治疗婴儿痉挛的首选药物,但由于药物来源的因素,目前甲基强的松龙亦为临床考虑的候选药物,本组

ACTH 治疗 8 例,甲基强的松龙治疗 5 例(ACTH 无药)。疗程结束后患儿均出现发作次数减少,EEG 癫痫性放电明显减少。随访 3 ~ 12 个月发现容易复发。对多种药物无效的难治性患儿,生酮饮食是可供选择治疗方法之一,周渊峰等^[13]研究发现生酮饮食治疗 3 个月后癫痫发作控制有效率达到 62.5%,并且耐受性良好,对于药物难治性晚发型癫痫性痉挛患儿具有一定的近期疗效,均能耐受且无明显的不良事件,本组研究显示 3 例生酮饮食治疗的患儿(现已持续 1 年 3 个月 ~ 2 年 5 个月)治疗效果均较好,其中 1 例发作控制,智力明显提高,治疗效果较好,提示生酮饮食可能是一个比较好的选择,但由于样本量小,需要进一步大样本和深入研究。

儿童晚发型癫痫性痉挛最为常见的致病病因是围产期因素与某些后天获得性脑损伤。发作以痉挛发作为主,与其他发作形式并存。EEG 无典型高度失律表现。对各种 AEDs 治疗效果欠佳,激素治疗短期效果可,但容易复发,绝大多数发展为难治性癫痫。生酮饮食治疗或许是一个相对好的选择。

参考文献

- 1 Ronzano N, Valvo G, Ferrari AR, *et al.* Late-onset epileptic spasms: clinical evidence and outcome in 34 patients. *Journal of Child Neurology*, 2015, 30(2): 153-159.
- 2 Nordli DR, Koff CM, Goldstein J, *et al.* Cryptogenic late-onset epileptic spasms or late infantile epileptogenic encephalopathy. *Epilepsia*, 2007, 48(1): 206-208.
- 3 Ohtsuka Y, Kobayashi K, Ogino T, *et al.* Spasms in clusters in epilepsies other than typical West syndrome. *Brain Dev*, 2001, 23(7): 473-481.
- 4 Isermann MM, Ville D, Sonfflet C, *et al.* Cryptogenic late-onset ikpdc spasms: an overlooked syndrome of early childhood. *Epilepsia*, 2006, 47(5): 1035-1042.
- 5 Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*, 2006, 47(9): 1558-1568.
- 6 Caumes R, Boespflug-Tanguy O, Villeneuve N, *et al.* Late onset epileptic spasms is frequent in MECP2 gene duplication: electroclinical features and long-term follow-up of 8 epilepsy patients. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2014, 18(4): 475-481.
- 7 Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, *et al.* Late-onset epileptic spasms in a patient with 22q13.3 deletion syndrome. *Brain & Dev*, 2016, 38(1): 109-112.
- 8 吴舒华, 刘晓燕, 张月华, 等. 晚发型癫痫性痉挛临床与脑电图特征分析. *中国实用儿科杂志*, 2010, 25(4): 266-270.
- 9 Lei Chen, Min Zhu, Hao Zhou, *et al.* Clinical study of West syndrome with PS and late-onset epileptic spasms. *Epilepsy*

Research, 2010, 89(1): 82-88.

10 Ohtsuka Y, Kobayashi K, Ogino T, *et al.* Spasms in clusters in epilepsise other than typical west syndrome. Brain & Development, 2001, 23(7): 473-481.

11 Auvin S, Lamblin MD, Pandit F, *et al.* Infantile epileptic encephalopathy with late-onset spasms: report of 19 patients. Epilepsia, 2010, 51(7): 1290-1296.

12 刘晓燕. 癫痫性痉挛的临床诊治进展. 中华儿科杂志, 2010, 48(4): 312-316.

13 周渊峰, 龚晓妍, 周水珍, 等. 晚发型癫痫性痉挛患儿临床特征及生酮饮食近期疗效分析. 中国循证儿科杂志, 2015, 10(4): 287-291.

基于美国医学遗传学和基因组学会指南的基因检测报告解读



陈璇^{1,2}, 秦娜¹, 邓艳春¹

1 空军军医大学附属西京医院 神经内科(西安 710032)
2 中国人民解放军 31689 部队(四平 136001)

【摘要】 随着精准医学的进一步开展,基因检测如雨后春笋般涌现,但检测报告质量却良莠不齐,亟待标准来规范。2015 年,美国医学遗传学和基因组学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)发布了关于测序技术在临床上应用的专业标准和指南,希望能为变异数据评级提供一个相对科学的标准。但 2016 年,Amendola 等对比了美国 9 个中心实验室的测序解读结果,发现 ACMG 指南在具体实施过程中仍存在许多问题。所有实验室均通过该指南进行变异结果的判断,但其评级的相符率仅有 34%。而对于 ACMG 指南的理解不同,是导致变异等级判断结论不一致的主要原因。作为临床医生,基因检测报告的解读是不可或缺的基本功,不仅要向实验室提供准确和完整的临床信息,也需要了解及掌握该指南,知道如何准确使用基因检测提供的证据来进行后续的诊断和治疗决策。现将基于 ACMG 指南,对 3 例癫痫患者基因检测报告进行解读,期望能更加形象具体地阐释该指南,使更多的临床医生更好的理解及运用指南。

【关键词】 ACMG 指南; 基因检测; 报告解读

1977 年,英国生物化学家 Sanger 发明双脱氧核糖核酸链末终止法实现了 DNA 测序^[1]。历时 40 年,基因测序技术现在已发展到第 3 代,日新月异的基因测序技术,也使其在报告解读方面挑战重重。为了明确检测出的基因变异是否具有致病性,提供一个相对科学的标准及指南,美国医学遗传学和基因组学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)在 2013 年成立了工作组并审查和修订了基因变异解读的标准。该工作组由临床实验室主任和临床医生组成,先后通过两次大规模调研,2 000 多家单位合作验证,超过 33 个实验室反馈支持,最终于 2015 年 5 月在《Genetics in Medicine》杂志上发布了这份指南^[2],其主要内容为变异证据评估的加权标准体系以及应用这个标准将变异分为五类的准则。

1 美国医学遗传学和基因组学会指南

1.1 变异分级

按 ACMG 指南中规定的标准术语,将变异分为 5 级,分别为:致病、可能致病、良性、可能良性、意义未明。这里的可能是指有 90% 以上的致病性或良性。

1.2 证据分类

证据来源分别为人群数据、预测结果、基因功能、连锁分析、新发变异、等位基因、其他数据库收录及其它来源 8 种,每一种又按 2 类标准分不同的等级。致病标准:极强 PVS1、强 PS(1-4)、中等 PM(1-6)、支持 PP(1-5);良性标准:独立 BA1、强 BS(1-4)、支持 BP(1-7)。见表 1。

1.3 确定遗传变异分类的证据联合标准规则

致病包括以下 8 种组合形式:1 个极强致病性证据(PVS1) + 至少 1 个强致病性证据(PS1-4);1 个极强致病性证据(PVS1) + 至少 2 个中等致病性证据(PM1-6);1 个极强致病性证据(PVS1) + 至少 2 个支持致病性证据(PP1-5);1 个极强致病性证据(PVS1) + 任意 1 个中等致病性证据(PM1-6) + 任意 1 个支持致病性证据(PP1-5);至少 2 个强致病性证据(PS1-4);任意 1 个强致病性证据(PS1-4) + 至少 3 个中等致病性证据(PM1-6);任意 1 个强致病性证据(PS1-4) + 2 个中等致病性证据(PM1-6) + 至少 2 个支持致病性证据(PP1-5);任意 1 个强致病性

DOI: 10. 7507/2096-0247. 20170061
基金项目: 2017 年度国家重点研发计划“神经系统疾病专病队列研究”(2017YFC0907702)
通讯作者: 邓艳春, E-mail: yanchund@ fmmu. edu. cn

证据(PS1-4) + 1 个中等致病性证据(PM1-6) + 至少 4 个支持致病性证据(PP1-5)。

可能致病包括以下 6 种组合形式: 1 个极强致病性证据(PVS1) + 1 个中等致病性证据(PM1-6); 任意 1 个强致病性证据(PS1-4) + 1 ~ 2 个中等致病性证据(PM1-6);任意 1 个强致病性证据(PS1-4) + 至少 2 个支持致病性证据(PP1-5);至少 3 个中等致病性证据(PM1-6);2 个中等致病性证据(PM1-6) + 至少 2 个支持致病性证据(PP1-5);1 个中等致病性证据(PM1-6) + 至少 4 个支持致病性证据(PP1-5)。

良性包括以下 2 种组合形式: 任意 1 个独立良性证据(BA1);至少 2 个强良性证据(BS1-4)。

可能良性包括以下 2 种组合形式: 1 个强良性证据(BS1-4) + 1 个支持良性证据(BP1-7);至少 2 个支持良性证据(BP1-7)。

意义未明: 不满足上述标准或良性和致病标准相互矛盾。见表 2。

表 1 证据分类及致病等级

证据分类	主要内容	代码
人群数据	最大分布频率 >5%	BA1
	最大分布频率 > 疾病预期频率	BS1
	在正常成年人中检测到的预期在幼年发病的隐性(纯合)/显性(杂合)/X 连锁遗传的疾病	BS2
	数据库的正常人群中不存在或者频率极低(若为隐性遗传)	PM2
	患病个体中的发病率显著高于健康对照组	PS4
预测结果	多个预测软件均预测为无影响	BP4
	多个预测软件均预测为有害	PP3
	剪切预测算法预测为无影响且不位于高度保守区域的同义突变	BP7
	重复区域内功能位置发生的阅读框内缺失或插入	BP3
	由于非重复区域中的阅读框内缺失/插入或终止密码子缺失突变而导致蛋白长度改变	PM4
	发生在终止突变致病基因上的错义突变	BP1
	发生过致病错义突变位置所发生的新的错义突变	PM5
	与已知致病突变的氨基酸变化相同	PS1
	通过导致基因产物的完全缺失来破坏基因功能(无义突变、移码突变、经典 ±1 或 ±2 的剪接突变、起始密码子变异、单个或多个外显子缺失)	PVS1
基因功能	研究表明不会损害蛋白功能或影响剪切	BS3
	研究表明会损害基因或基因产物的突变	PS3
	位于突变热点或不含良性变异的关键功能域的突变	PM1
	相关疾病是由错义突变导致的且所在基因良性错义突变的频率低的错义突变	PP2
连锁分析	在疾病之间没有共分离现象, 没有共性	BS4
	在家系多个患者中与疾病存在共分离现象	PP1
新发变异	未做双亲验证的新发突变	PM6
	已做双亲验证的无家族史的患病个体的新发突变	PS2
等位基因	与完全显性的疾病相关的致病突变反式排列或与任意遗传模式的疾病相关的致病突变顺式排列	BP2
	与隐性遗传疾病相关的致病突变复合杂合	PM3
数据库	有可靠信誉来源的报告认为该变异为致病的, 但证据尚不足以支持进行实验室独立评估	PP5
	有可靠信誉来源的报告认为该变异为良性的, 但证据尚不足以支持进行实验室独立评估	BP6
其他证据	在与已知发病机制不同的病例中发现的变异	BP5
	患者表型或家族史是高度特异的突变	PP4

表 2 遗传变异等级确定的证据联合规则

变异等级	组合方式
致病	a、PVS1 + PS(1-4)
	b、PVS1 + 2 PM(1-6)
	c、PVS1 + 2 PP(1-5)
	d、PVS1 + PM(1-6) + PP(1-5)
	e、2 PS(1-4)
	f、PS(1-4) + 3 PM(1-6)
	g、PS(1-4) + 2 PM(1-6) + 2 PP(1-5)
	h、PS(1-4) + PM(1-6) + 4 PP(1-5)
可能致病	a、PVS1 + PM(1-6)
	b、PS(1-4) + (1~2) PM(1-6)
	c、PS(1-4) + 2 PP(1-5)
	d、3 PM(1-6)
	e、2 PM(1-6) + 2 PP(1-5)
	f、PM(1-6) + 4 PP(1-5)
良性	a、BA1
	b、2 BS(1-4)
可能良性	a、BS(1-4) + BP(1-7)
	b、2 BP(1-7)
意义不明	a、不满足上述任何一种组合
	b、良性和致病标准相互矛盾

2 美国医学遗传学和基因组学会指南实例解读

病例 1 患儿，男，12 岁。3 年前无明显诱因在睡眠中突然出现四肢抽搐，意识丧失，呼之不应，伴有胡言乱语，持续约 5 ~ 6 min 后缓解；1 年

前，患儿在睡眠中突然听到怪兽吼声，继而全面强直阵挛发作，持续约数十秒后缓解；其后每周发作 1 ~ 2 次，均在夜间睡眠中发生；白天清醒时有突然的双眼视物不清。头颅核磁共振(MRI)未见明显异常。24 h 视频脑电图(VEEG)示：左枕、后颞单发尖慢波发放(图 1)。否认家族史。初步诊断：癫痫。为探查癫痫病因，对患者基因组 DNA 进行全外显子组捕获和测序，发现 *LGII* 基因的一个杂合变异：c. 606delC(p. 203, *P* > Pf_s37)，即 cDNA 上第 606 位碱基 C 缺失导致其编码的蛋白质从第 203 位脯氨酸开始再翻译 37 个氨基酸即停止，形成该蛋白的截短突变。先证者的父亲、母亲均无类似症状，在签署知情同意后，我们采集了先证者父母的血液行 *LGII* 基因特征位点的验证，发现两者均为野生型。说明患者的基因突变属于新生变异。

报告解读：根据 ACMG 指南，首先从 8 个方面寻找证据，逐一比对后确定每个证据的分类。变异在外显子组整合人群数据库(The Exome Aggregation Consortium, ExAC)中出现一次，为罕见变异，属于中等致病性证据(PM2)；该变异为移码突变，导致编码的蛋白提前终止，属于极强致病性证据(PVS1)；在父母的测序数据中并无检测到该变异，分析为患儿的新生变异，属于强致病证据(PS2)。然后，联合证据，确定其变异性质：PVS1 + PS2 + PM2，为“致病”变异中的组合 a，故变异性质确定为致病。

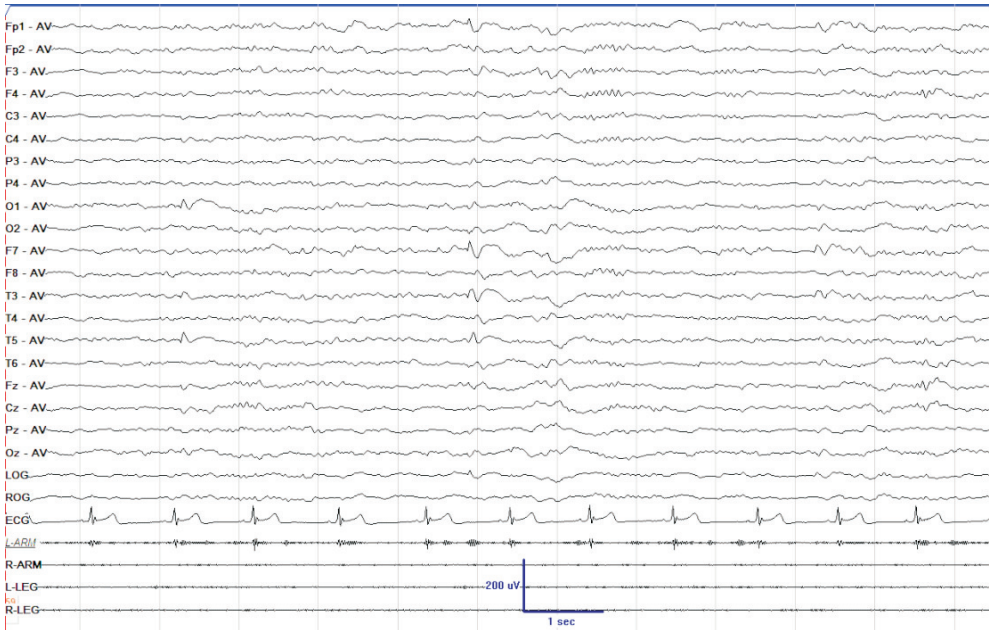


图 1 例 1 24 h VEEG 左枕、后颞单发尖慢波发放

LGII 基因是常染色体显性遗传颞叶外侧癫痫 (Autosomal dominant lateral temporal epilepsy, ADLTE) 的致病基因, 呈常染色体显性遗传。该病往往年轻时发病, 于睡眠中起病, 可伴特定诱因, 如突如其来的声音刺激诱发癫痫发作, 大多有听觉先兆或其他感觉先兆: 如视觉症状、嗅觉症状、眩晕等^[3]。最后, 在临床上我们根据基因检测结果, 结合患者临床症状, 对其做出 *LGII* 基因 c. 606delC 新生杂合突变 ADLTE 的诊断。

病例2 患儿, 男, 3岁9个月。10个月前开始出现双下肢不自主抖动, 每天发作数次, 均在清醒时发生。查体: 精神发育迟滞, 言语不清, 走路不稳, 反应较同龄人慢。否认家族史。24 h VEEG 示: 双侧中央、顶、枕、中、后颞、中线中央、顶导可见多量单、连发尖慢综合波发放(图2)。临床诊断: 癫痫。对患儿及其父母基因组 DNA 进行全外显子组测序。检测结果为 *GRIN2A* 基因的一个杂合变异: c. 3074C > A (p. Ser1025 *), 即: cDNA 上第 3 074位碱基由 C 突变为 A 导致其编码的蛋白质在第 1 025 位上丝氨酸的密码子变成终止码, 从而使蛋白翻译提前停止, 形成该蛋白的截短突变。而父母未检测到该变异, 分析为患儿的新生变异。

报告解读: 该变异在人群数据库中尚未见报道, 为罕见变异, 属于中等致病性证据 (PM2); 该变异为无义突变, 导致蛋白翻译提前终止, 人类基因突变数据库 (Human Gene Mutation Database,

HGMD) 中有多个该基因无义突变导致癫痫的报道, 提示无义突变是该基因致病的原因之一。但该变异位于蛋白最后一个外显子上, 故需谨慎, 不能直接定级为极强致病证据 (PVS1)。该位置下游的 c. 4161C > A (p. Tyr1387 *) 变异在一个癫痫家系 3 位有症状的成员中发现^[4], 因此推断患儿携带的也是位于该外显子上的变异, c. 3074C > A (p. Ser1025 *) 虽然靠近蛋白 C 端, 终止蛋白的表达对其功能仍有影响, 也属于中等致病性证据 (PM4); 在父母的测序数据中并未检测到该变异, 分析为患儿的新生变异, 属于强致病证据 (PS2)。PS2 + PM2 + PM4 为“可能致病”变异中的组合 b, 故变异性质确定为可能致病。

GRIN2A 是癫痫伴语言障碍及部分伴智力迟缓症 (Epilepsy, focal, with speech disorder and with or without mental retardation, FESD) 的致病基因, 呈常染色体显性遗传。该病在儿童期发作, 常在 3 ~ 6 岁出现癫痫并有脑电图异常, 患者表现语言障碍, 部分出现不同程度的智力障碍^[4]。本例患儿 3 岁起病, 有癫痫、智力障碍及言语不清, 症状体征上较为符合, 结合临床对患儿做出了 *GRIN2A* 基因 c. 3074C > A 新生杂合突变 FESD 的诊断。

病例3 患儿, 男, 8岁。4年前高热时出现惊厥, 当时体温为 38℃, 表现为头偏向左侧抽搐、口角歪斜、眼睛无神、呼之不应, 数秒钟后缓解。至今共发作 5 次, 每次体温均在 38.5 ~ 39℃左右, 持续

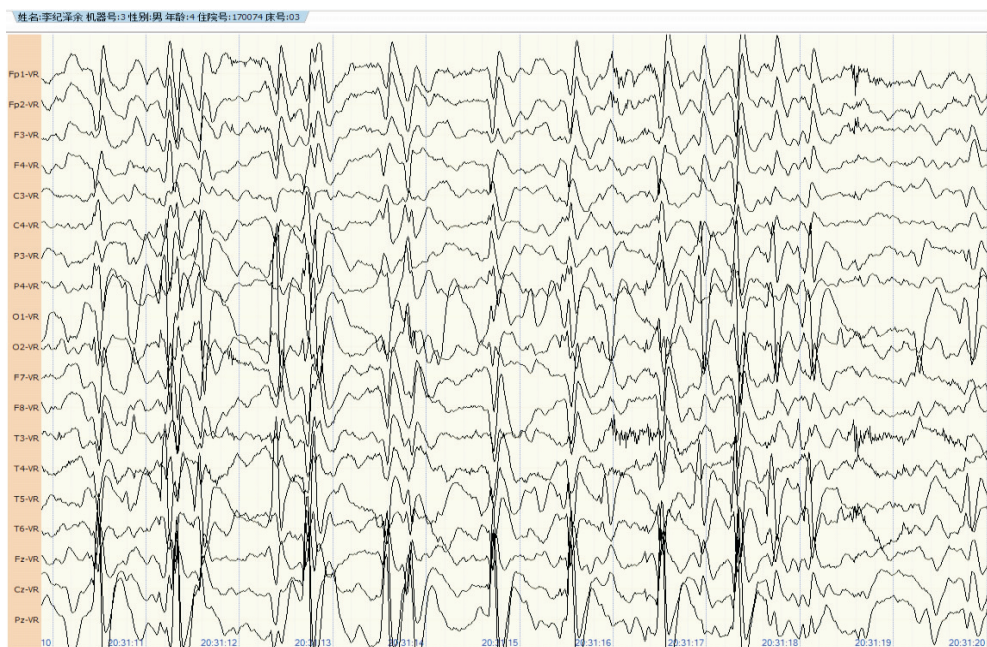


图2 例2 24 h VEEG 双侧中央、顶、枕、中、后颞、中线中央、顶导可见多量单、连发尖慢综合波发放

时间十余秒至数分钟，发作形式同前，未口服任何药物。否认家族史。自诉曾外院行头颅断层扫描(CT)、24 h VEEG 未发现异常。对患儿及其父母基因组 DNA 进行全外显子组测序。其检测结果显示两个错义变异：一个是 *CACNA1H* 基因的杂合错义变异 c. 3310C > T(p. R1104W)，即 cDNA 上第 3 310 位碱基由 C 突变为 T 导致其翻译的蛋白质第 1 104 位上的氨基酸由精氨酸变成了色氨酸，来自母亲；另一个是 *SCN9A* 基因的杂合错义变异 c. 1712C > T (p. A571V)，即 cDNA 上第 1 712 位碱基由 C 突变为 T 导致其翻译的蛋白质第 571 位上的氨基酸由丙氨酸变成了缬氨酸，来自父亲。

报告解读：2 个变异在人群数据库中均尚未见报道，为罕见变异，属于中等致病性证据(PM2)；SIFT、MutationTaster 预测其均为有害，为支持致病性证据(PP3)。PM2 + PP3 不属于任何一种组合，故只能定义为意义未明。*CACNA1H* 基因和儿童失神癫痫及特发性全面性癫痫相关^[5, 6]；*SCN9A* 基因是全面性癫痫伴热性癫痫 7 型的致病基因，呈常染色体显性遗传，其基因变异可导致不同程度的癫痫疾病，从早发型单热性癫痫到全面型癫痫伴热性癫痫 7 型^[7, 8]。单发热性癫痫患者常在出生 5 个月 ~ 4 岁开始发病，在 6 岁左右自发缓解；而全面型癫痫伴热性癫痫 7 型患者在后期仍会表现多样化的热性或无热癫痫。本例患儿，突变基因所对应的疾病表型与其临床症状部分相关，但遗传模式不符，在临床上将暂时不能得出病因诊断。当然，我们也不能忽视这些信息，这些现定为意义未明的变异，可能会随着数据库和指南的不断更新，重新获得分析及评级。

3 讨论

随着精准医学的进一步开展，基因检测将会被临床医生广泛使用。通常来说，基因检测结果可以帮助临床医生为患者做出个体化的治疗方案，包括疾病诊断、用药选择、危险因素的规避以及遗传咨询等等。但基因检测报告解读过程复杂，需要临床医生和实验室专业人员共同协作才能得到最佳结果。2016 年，Amendola 等对比了美国 9 个中心实验室的测序解读结果，发现 ACMG 指南在具体实施过程中仍存在许多问题，所有实验室均通过该指南进行变异结果的判断，但其评级的相符率仅有 34%，而由于等级判读不一致从而影响临床决策的占到了 22%^[9]。这说明，对指南的理解，很大程度上会影响变异级别的判定。所以，作为临床医生，

我们更需要掌握和理解这份指南，将基因检测报告解读作为自己的基本功，不能仅仅依赖基因公司提供的报告来进行临床决策。

当实验室在测序中发现一个罕见或新发的变异时，不能仅因该变异罕见或新发，就确定其为“致病”，而是必须通过患者的临床症状、体征、各项检验结果和家族史来对基因和变异进行评估，进而区分致病性和良性。一般来说，根据指南推荐的方法划分为致病或可能致病的变异(病例 1、2)，临床医生可以此检测结果结合临床信息作出基因上的诊断，进行后续的个体化治疗。但是应尽量避免使用此类信息作为疾病诊断的唯一证据，需要与疑诊疾病的其它证据相结合，来谨慎地制定临床决策。但若是意义未明的变异(病例 3)，就需要正确看待，不能过度诊断，得出错误的判断去指导临床诊断治疗及遗传咨询。意义未明的变异，是不宜直接作为临床决策依据的。因此，指南中也提倡我们尽量不要把变异归为意义未明，尽可能将他们划分为致病或良性。

目前，指南内容在不断更新，变异分级标准也不尽完善，因而得到的变异分类也并不是 100% 确定的。检测报告得出的可能致病变异，以后也许有新的研究证据，明确其会导致基因功能受损，将使可能致病变异重升级为致病变异；而一份意义未明的报告，也可能随着数据库的更新，发现其等位基因频率 > 5%，或以后有研究者在体内外实验中确认该变异对蛋白质功能和剪接没有影响，使意义未明变异重新降级为良性或可能良性变异。所以，对变异的再分析，是非常必要的。

期望越来越多的临床医生了解和掌握 ACMG 指南，通过对患者的随访，补充表型信息，反馈其致病性或良性的证据，为指南的更新修订提供大量的数据支撑。同时，愈加完善的评级标准，代表着愈加精准的变异信息，临床医生也将凭借此类生物学信息为患者做出更加正确的临床决策，提供更有价值的遗传咨询。

参考文献

- 1 Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1977, 74(12): 5463-5467.
- 2 Richards S, Aziz N, Bale S, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.

3

席志芹, 王学峰, 吕洋, 等. 伴听觉症状的家族性颞叶外侧癫痫的临床特点及 LGI1 基因突变检测. 中华医学杂志, 2009, 89 (3): 195-197

4

Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, *et al.* GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. Nat Genet, 2013, 45(9): 1061-1066

5

Chen Y, Lu J, Pan H, *et al.* Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy. Ann Neurol, 2003, 54(2): 239-243

6

Heron SE, Phillips HA, Mulley JC, *et al.* Genetic variation of CACNA1H in idiopathic generalized epilepsy. Ann Neurol, 2004, 55(4): 595-596

7

Yang Y, Wang Y, Li S, *et al.* Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythralgia. J Med Genet, 2004, 41(3): 171-174

8

Singh NA, Pappas C, Dahle EJ, *et al.* A role of SCN9A in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet Syndrome. PLoS Genet, 2009, 5(9): e1000649

9

Amendola LM, Jarvik GP, Leo MC, *et al.* Performance of ACMG-AMP variant-interpretation guidelines among nine laboratories in the clinical sequencing exploratory research consortium. Am J Hum Genet, 2016, 99(1): 247.

抗癫痫药物与骨折风险



冉俊哲¹,慕洁²

1. 四川大学华西临床医学院(成都 610041)
2. 四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)

【摘要】 癫痫是神经系统的一种常见疾病,药物治疗是癫痫治疗的首选方法。由于癫痫病程长,患者常常需要长期服药甚至终身服药,药物长期服用的安全性是必须考虑的。有研究显示癫痫患者的骨折风险是普通人群的 2~6 倍,长期服用抗癫痫药物(AEDs)是导致骨折风险增加的独立危险因素。不同类型的 AEDs 对不同年龄阶段人群的骨代谢有不同的影响,应根据不同年龄选择合适的药物。如何预防骨折是癫痫专科医生应该关心的问题,应注意监测相关指标,防止骨折的发生。

【关键词】 抗癫痫药物;骨折;骨密度

癫痫是神经系统的一种常见疾病,据流行病学统计,我国癫痫患者约 900 万,其中活动性癫痫的患病率在 0.45% 左右^[1],药物治疗是癫痫治疗的首选方法。由于癫痫病程长,患者常常需要长期服药甚至终身服药,药物长期服用的安全性是必须考虑的。癫痫治疗的目标不仅是控制癫痫发作,同时要提高患者的生活质量。目前有研究显示癫痫患者的骨折风险是普通人群的 2~6 倍^[2],长期服用抗癫痫药物(AEDs)是导致骨折风险增加的独立危险因素^[3],不同人群如何选择合适的药物,不同药物对骨骼健康有何种影响,应该如何监测相关指标,如何预防骨折是癫痫专科医生应该关心但却常常忽略的问题。文章将对 AEDs 与骨折风险及相关情况进行综述。

1 流行病学

与普通人群相比,癫痫患者的骨折风险是普通人群的 2~6 倍^[2]。骨折风险增加通常有几种可能的原因:癫痫发作本身所致的骨折;减少运动后引起的骨质疏松;AEDs 对骨量的影响等。癫痫发作本身对骨骼健康有一定的影响。癫痫患者与正常人群相比,骨量减少(骨扫描示 T 值为 -1~-2.5)的风险是正常人群的 1.3~3.8 倍,骨质疏松(骨扫描示 T 值 <-2.5)的风险是正常人群的 1.7~3.8 倍,而骨折风险是正常人群的 1.7~6.1 倍^[4]。

除了这些风险,临床数据提示在服用 AEDs 的

患者中,50% 均出现了髌骨和脊柱的骨密度(Bone mineral density, BMD)降低^[5]。癫痫患儿中也发现了骨密度较正常儿童降低^[6-8]。AEDs 与骨骼健康关系也极为密切。van Staa 等^[9]利用对 UK General Practice Research Database 的数据进行病例对照研究,发现服用 AEDs 6 个月及以上的患者与对照组相比,其发生骨折的风险是对照组的 2.4 倍[OR = 2.4, 95% CI(2.3, 2.5)],矫正后[OR = 2.1, 95% CI(2.0, 2.2)],提示长期服用 AEDs 有增加骨折发生的风险。Shiek Ahmad 等^[10]研究发现长期服用 AEDs 的患者骨折风险会增高,其中脊柱、锁骨、踝关节的风险最高,同时研究还发现非癫痫发作引起跌倒及骨质疏松的风险也会增加。

此外,引起骨骼发育以及骨折风险问题的不仅只有药物,癫痫患者为了自我保护可能会降运动量^[11],同时饮食、生活环境因素等也可以导致调查的偏倚。因此,为了控制这些偏倚,有研究者将 31 对双胞胎(15 对为同卵双生,16 对为异卵双生)以及四对同胞作为对照研究对象,发现长期服用 AEDs 可以导致患者的活动减少,所以骨密度的降低,与骨折发生息息相关^[12]。

2 抗癫痫药物导致骨折的可能机制

长期使用 AEDs 导致癫痫患者骨折风险增加的原因有可能两点:平衡能力的下降和 BMD 的下降。

首先,有些 AEDs 的神经元抑制作用,可产生平衡能力的下降引起共济不稳,从而发生跌倒,引起骨折^[13]。从之前的研究中,我们已认识到癫痫患者存在癫痫发作相关的跌倒,即癫痫引起的意外伤害

性跌倒。由于癫痫发作本身缺乏可预测性,可能会出现任何地点,依据环境可引起骨折、溺水、高坠等意外,可伴有骨折的发生。也有引起癫痫发作的潜在神经系统疾病本身,比如某些恶性肿瘤的全身转移,可在骨质破坏的基础上出现病理性骨折。但这些均不在本文讨论范围。现有报道指出的 AEDs 副作用常有共济失调、过度镇静等,患者常存在药物相关性的跌倒。常见副作用的药物包括钠通道阻滞剂(苯妥英钠、卡马西平、奥卡西平等)和镇静作用强的苯二氮卓类药物(苯巴比妥、氯硝安定等)。

另一方面,AEDs 对骨骼健康有直接作用。目前报道的多种 AEDs 与骨代谢相关。这些 AEDs 多为肝药酶 P450 诱导剂,如苯妥英钠、苯巴比妥、扑痫酮和卡马西平。多数研究提示肝药酶诱导剂与维生素 D-甲状旁腺轴激素紊乱的指标有关,比如血浆维生素 D 浓度降低和 BMD 降低。可能机制是药物通过诱导 CYP450 的活性,引起维生素 D 代谢异常,使得维生素 D 在体内的活性降低^[14],后引起甲状旁腺素分泌增加,同时甲状旁腺素增加也使得降钙素的分泌量增加^[14]。虽然降钙素能够拮抗甲状旁腺素的破骨作用,但是由于降钙素存在“逃逸现象”只能短时间拮抗^[15],长久情况下由于甲状旁腺素的作用导致骨骼损伤。所有酶依赖的 AEDs 中,卡马西平对异常骨代谢的影响最小。丙戊酸钠是 CYP450 抑制剂。有文献指出丙戊酸钠不但可以抑制 CYP450,还可以提高血钙浓度和降低血维生素 D 代谢物的水平,这揭示了还有其他机制可能损害骨骼健康,但具体不详。

3 抗癫痫药物对于骨代谢的影响

3.1 酶诱导性药物

目前临床所运用的 AEDs 很多都是酶诱导剂,例如苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平等,这类药物对于骨代谢影响的研究相对较多。通过前瞻性对照研究使用卡马西平 6 个月以上的患儿,其骨密度明显低于对照组^[16]。另一项研究^[7]使用这三类药的其中一种单药治疗 30 例初诊癫痫患者。治疗 3、6 个月以后,发现患者血钙、血磷水平未有明显变化,但是骨特异性磷酸酶以及甲状旁腺素都有所升高,25-(OH)D3、降钙素、骨钙素则有所下降,提示患者可能出现了亚临床的骨代谢异常^[17]。有研究认为由于这些药物除了诱导 CYP450 的活性以外,酶诱导剂类药物可能还有一些其他的作用机制。苯妥英钠除前文描述的机制以外还可以抑制机体对钙

的吸收,在动物实验中使用苯妥英钠的小鼠也表现出骨密度的减少^[18]。同时,也有实验发现低浓度的苯妥英钠(0.1 ~ 1mg/L)轻度增加了成骨细胞的增殖能力,但当浓度 >3mg/L 时,则表现为抑制作用;而卡马西平则表现出对成骨细胞更强的抑制作用,在浓度为 10 mg/L 的情况下成骨细胞增殖活性下降了 52%^[19]。同样服用卡马西平 6 个月以上的患儿进行骨密度的测定,也发现了骨密度低于未服药的原发性癫痫对照组患儿^[16],但本研究并未对患儿服药前后的骨密度等相关指标进行检测比较,并不具有较好说服力。也有研究发现,通过对 109 例长期服用 AEDs 的患者进行血液相关检测以及对 20 例患者进行骨活检,发现在维生素 D 水平基本正常的情况下,血钙水平仍有大幅度下降,这一结果提示 AEDs 对骨代谢的影响可能是多方面的^[19]。

3.2 非酶诱导剂药物

除了之前描述的可诱导 CYP450 药物外,临床上一些常见的新型 AEDs 还有丙戊酸钠、拉莫三嗪、托吡酯、左乙拉西坦、加巴喷丁等药物为非酶诱导剂。目前尚无结论性的研究证实其可引起骨代谢异常,但有部分实验提出其可能与代谢性骨病有关。对成年癫痫患者给予丙戊酸钠进行单药治疗,6 个月后发现患者血钙水平上升、血磷水平下降与对照组有统计学差异,提示患者出现甲状旁腺功能亢进^[20],从而影响了骨密度。而丙戊酸钠与之前的药物不同,为细胞色素 P450 的抑制剂^[21],其机制与酶诱导剂有所不同。有实验显示丙戊酸可能会对骨胶原产生不利影响。而国外做过对拉莫三嗪单药治疗 1 ~ 5 年的患儿的骨密度与正常年龄相仿儿童对比,发现骨密度 Z 值并没有统计学差异,拉莫三嗪可能不会影响骨的形成^[22, 23]。另外一项对服用托吡酯 1 年以上患者的研究发现,患者血清钙浓度明显下降,而甲状旁腺素的水平相较正常人、服用卡马西平或者丙戊酸的患者都低,但服用托吡酯的患者骨源性碱性磷酸酶较正常对照组高^[24]。这些现象均提示,托吡酯作为碳酸酐酶抑制剂,可能会影响钙离子代谢^[23, 24]。也有一些研究针对左乙拉西坦对 BMD 影响的研究,虽然并没有找到左乙拉西坦不影响骨骼代谢的证据。有两项研究提示左乙拉西坦对 BMD 有影响,但证据不充分。其中一个研究是动物实验,一个是回顾性研究,样本量小,无对照组。另一项 Pack 及同事的报道,在 1 年的随访时间显示,左乙拉西坦单药治疗 1 年对 BMD 无影响^[25]。

总之,长时间的使用 AEDs 已被确认可以增加

骨骼疾病的风险,骨骼损害出现症状最为明显是治疗 12 年以后。然而单药治疗和多药治疗对骨骼健康的影响程度仍存在争议。

4 不同年龄阶段抗癫痫药物对骨骼健康的影响

4.1 儿童期

儿童在生长发育的快速阶段经历了骨骼发育的几个时期,为骨发育快速期(0~2 岁)、骨发育减缓期(男孩 2~12 岁,女孩 2~10 岁)是骨营养储备期。此期间的骨骼生长相对稳定均匀,正常生长速度应为每年 5~7cm,若 <4cm 则有必要对骨发育状况进行调整。此期间骨骼营养的充分储备和正常骨钙化对后期骨骼加速生长意义重大,也是容易发生骨软化及骨折的高发时间。这个时期长期使用 AEDs 对患儿的骨代谢有较大影响,将会对患儿产生较为长期且持续的后果。一项发表于 2015 年的 Meta 分析对 1 603 篇文章中符合纳入标准的 22 篇涉及儿童癫痫与骨骼健康的文章分析后指出,使用 AEDs 治疗可以导致骨密度降低^[6]。常见的 BMD 减低部位有腰椎、股骨颈、转子和全身骨。常见的指标异常是 25-(OH)-维生素 D 和血浆碱性磷酸酶增高,但甲状旁腺素、血钙和磷没有显著变化。多种 AEDs 的联合治疗被认为是儿童 BMD 和骨折的独立危险因素^[7]。

4.2 青少年期

骨发育加速期(男孩 12~16 岁,女孩 10~15 岁)为骨营养消耗期。青春期男孩可长 25~28cm,女孩可长 23~25cm。在有限的生长周期内提高骨骼生长质量、加速骨骼生长,或给予骨骼生长的充足原料、延长生长周期和更大空间。此期间骨骼营养的充分供应能加速骨骼生长,营养供应不足将影响骨骼的正常发育。家长及儿童最关心的是身高。对于丙戊酸钠的研究发现,使用 1 年丙戊酸钠治疗可以引起青少年癫痫患者的身高增加明显不如其他同龄少年。潜在机制可能是丙戊酸钠对生长板软骨细胞有直接作用。而新型的 AEDs 如奥卡西平、拉莫三嗪及托吡酯似乎没有这样的副作用,而成为更好的选择^[8]。

4.3 成人期

进入 16 岁以后,骨骼发育已趋于成熟,骨骼生长基本停止。成人期是具有相对稳定的骨量的年龄,也是人类的壮年时期。有一项对于 15 例年龄在 20~29 岁之间的服用苯妥英钠、苯巴比妥和乙酰唑胺的癫痫患者(男 7 例,女 8 例)的研究发现,7 年后

患者的脊柱及关节的骨量低于基线^[5]。另一项研究显示,54 例服用 AEDs(苯妥英钠和卡马西平)的成年男性患者,平均观察 19 个月后发现股骨颈的骨密度下降^[26]。泰国的一项研究显示,在绝经前期的癫痫女性患者,使用 AEDs >3 年,出现了明显的骨量减少,主要是在腰椎(L2-L4)、股骨颈、股骨转子、尺骨部位。研究证实,AEDs 对成人的骨健康仍有较大的负面影响,但这些影响多为亚临床指标异常,通常由于机体未处于失代偿状态而不被发现。

4.4 老年期

老年患者使用 AEDs 对中枢神经系统的镇静作用,可以导致平衡功能障碍,引发跌倒^[13]。另外,使用 AEDs 也是患者处于不良健康状态、活动障碍从而导致钙和维生素 D 的摄入不足导致骨折的侧面指标^[27]。AEDs 的使用可以直接导致维生素 D 的代谢障碍,从而引起骨钙的吸收障碍、甲状旁腺功能的亢进、骨的再溶解和骨破坏。

由于钙、磷丢失,进入骨密度减低、骨骼脆性增加的骨质疏松期。老年患者癫痫发作本身也会增加骨折的风险,而 AEDs 引起的骨折风险也常有报道。基本原理是:酶诱导性 AEDs 通过诱导 CYP450 的活性,引起对维生素 D 代谢的异常,使得维生素 D 在体内的活性降低^[14],后引起甲状旁腺素分泌增加,同时甲状旁腺素增加也使得降钙素分泌量增加^[17]。虽然降钙素能够拮抗甲状旁腺素的破骨作用,但是由于降钙素存在这“逃逸现象”只能短时间拮抗^[9],长久情况下由于甲状旁腺素的作用导致骨骼损伤。苯妥英钠、卡马西平等药物还能够直接对细胞产生作用引起血钙降低,导致骨质损伤。另一可能因素,大多数 AEDs 有引起头晕、行走不稳等副作用,容易致意外性跌倒引起骨折。

在 Neurology 上发表的一项研究指出,持续使用 AEDs 可以增加老年女性癫痫患者骨和关节的钙质流失。在年龄 >65 岁的女性患者中,持续使用 AEDs 可使关节骨折的 5 年风险率增加 29%^[28]。

5 监测、预防和治疗的推荐

目前缺乏关于 AEDs 与骨骼健康相关的有效监测、预防和治疗相关的高级别研究文献支持,基本为回顾性研究,关于预防方法和时间,持续时长,对特定骨病理治疗的方案都缺乏明确的指南规定。目前推荐意见为:对于使用有高骨折风险的 AEDs(如苯妥英钠、卡马西平、丙戊酸钠等)之前,均需要进行骨密度筛查。但进行骨密度监测的周期暂无定论。预防骨折的方法包括:合理的营养、锻炼、戒

烟戒酒、补钙及补充维生素 D。在一项前瞻性临床试验中,80 例服用酶依赖性 AEDs 的男性退休军人,随机分为两组:一组服用钙(1 000 ~ 1 500 mg/d)和维生素 D 补充剂(500 ~ 750 IU/d);另一组服用相同剂量钙和维生素 D 补充剂,额外增加利塞磷酸盐。两组中 69% 患者骨密度都得到了改善,但是只有服用利塞磷酸盐组的新发椎体骨折的发病率大大降低。在另一组随机对照试验中,一组低剂量维生素 D(400 IU/d)和另一组高剂量的维生素 D(成人组 4 000 IU/d 和儿童青少年组 2 000 IU/d),只有高剂量的维生素 D 能增加癫痫患者的骨密度。但尚无有力临床指南依据对合适的剂量作出定论。

精准医学与药物基因组学的发展,有机会使癫痫患者个体化的选择 AEDs。基因检查,可以帮我们判断预测 AEDs 是否有效或者是否会产生副作用,包括是否有骨骼损伤的副作用。BMD 变化相关包括 *BsmI* 在内的 *VDR* 基因的限制性位点主要的作用靶点是维生素 D-1-25,主要的编码基因为 *VDR*。研究表明等位基因 B 的 *BsmI* 多态性与脊柱 BMD 以及骨折之间的关联。在这项研究中, Lamrinoudaki 等^[29]对长期 AED 单药治疗 1 年多的 73 例门诊连续登记的癫痫患者进行了评估。受试者具有不同的癫痫发作类型和癫痫综合征,分别以丙戊酸($n = 41$),奥卡西平($n = 23$),左乙拉西坦($n = 9$)进行治疗。测试 BMD,绘制血清生化指标,并进行 *VDR* 基因分型。*VDR* 多态性定义为 BB(两个等位基因不存在限制性位点),Bb(杂合)和 bb(两个等位基因上存在限制性位点)。分析显示 BMD 与 *VDR* 基因型相关。B 等位基因受试者 BMD 显著降低。此外,B 等位基因的存在与较低水平的活性维生素 D-1-25 相关。这些结果表明,如果它们具有 *VDR* 基因 *BsmI* 多态性的等位基因,使用 AEDs 治疗的癫痫患者在增加 BMD 降低的风险中,降低了维生素 D 代谢物活性。这是首次对癫痫患者骨骼疾病的特定遗传倾向进行研究。研究的基因型可能与癫痫的特征及其治疗相互作用,导致对骨骼的不利影响,包括骨密度和骨折。在文献中发现的结果可能是所研究个体中可变基因型的次要因素。虽然样本量很小,但这些发现很重要,可能有助于明确 AEDs 和骨骼疾病的关联,以及阐明可能的机制。未来的研究方向应在特异性的药物基因型上探索癫痫、AEDs 和骨骼不良反应之间的关系。

6 展望

目前,已有一定数量及质量的临床研究确认了

AEDs 对骨骼健康的影响,包括新型 AEDs。但对于新型 AEDs 的具体影响并无充分依据,传统 AEDs 对骨骼健康的影响是不可忽视的。我们需要注意以下几个重点:① 明确不同 AEDs 在不同年龄患者中的具体影响,包括有影响的最低剂量;② 明确如何进行监测及监测指标是哪些;③ 发现哪些临床表现应该对我们临床用药有警戒作用;④ 探索有无新的生物学标记物可以早期预测 AEDs 对骨骼健康的影响;⑤ 制定 AEDs 与骨骼健康的临床指南,指导临床医生用药。

综上所述,目前很多研究已经观测到长期服用 AEDs 与骨骼系统的疾病存在关联。作为神经科医生,在临床上必须警惕骨代谢情况的改变,在长时间运用易导致相关风险的 AEDs,应当考虑其对患者的影响,尤其是在生长发育的未成年患者和已经出现骨量减少的老年患者,在保证安全的前提下应该鼓励患者进行身体锻炼,培养良好的饮食习惯。对骨折高风险患者应注意 AEDs 的选择和补充,并在用药的过程中注意监测血钙浓度和骨密度;必要时也可向骨科、内分泌科医生寻求帮助,共同维护患者健康。同时,对于相关诊疗指南的制定,仍需要更有力的临床试验支持。

参考文献

- 1 王文志,吴建中,戴秀英,等. 我国五省农村地区开展人群干预后癫痫治疗缺口的变化. 中华神经科杂志, 2007, 40(6): 387-390.
- 2 Pack AM. Treatment of epilepsy to optimize bone health. Curr Treat Options Neurol. 2011, 13(4): 346-354.
- 3 Tsiropoulos I, Andersen M, Nymark T, et al. Exposure to antiepileptic drugs and the risk of hip fracture: a case-control study. Epilepsia, 2008, 49(12): 2092-2099.
- 4 Shiek Ahmad B, Hill KD, O'Brien TJ, et al. Falls and fractures in patients chronically treated with antiepileptic drugs. Neurology, 2012, 79(2): 145-151.
- 5 Kubota F, Kifune A, Shibata N, et al. Bone mineral density of epileptic patients on long-term antiepileptic drug therapy: a quantitative digital radiography study. Epilepsy Res, 1999, 33(2-3): 93-97.
- 6 Zhang Y, Zheng Y, Zhu J, et al. Effects of antiepileptic drugs on bone mineral density and bone metabolism in children: a meta-analysis. J Zhejiang Univ Sci B, 2015, 16(7): 611-621.
- 7 El-Hajj Fuleihan G, Dib L, Yamout B, et al. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. Bone, 2008, 43(1): 149-155.
- 8 Lee HS, Wang SY, Salter DM, et al. The impact of the use of antiepileptic drugs on the growth of children. BMC Pediatr, 2013, 13: 211.
- 9 van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Utility of medical and drug

history in fracture risk prediction among men and women. *Bone*, 2002, 31(4): 508-514.

10 Shiek Ahmad B, Hill KD, O'Brien TJ, *et al.* Falls and fractures in patients chronically treated with antiepileptic drug. *Neurology*, 2012, 79 (2): 145-151.

11 Bjorholt PG, Nakken KO, Rohme K, *et al.* Leisure time habits and physical fitness in adults with epilepsy. *Epilepsia*, 1990, 31 (1): 83-87.

12 Petty SJ, Paton LM, O'Brien TJ, *et al.* Effect of antiepileptic medication on bone mineral measures. *Neurology*, 2005, 65 (9): 1358-1365.

13 Ensrud KE, Blackwell TL, Mangione CM, *et al.* Central nervous system-active medications and risk for falls in older women. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50(10): 1629-1637.

14 Perucca E. Clinical implications of hepatic microsomal enzyme induction by antiepileptic drugs. *PharmacolTher*, 1987, 33 (1): 139-144.

15 段春波, 金世鑫. 降钙素受体基因多态性与骨质疏松表型的研究进展. *中国老年学杂志*, 2005, 25(7): 867-869.

16 许莉, 张金环, 许前. 拉莫三嗪、卡马西平及丙戊酸对癫痫患儿的骨质影响. *中国实用医药*, 2011, 06(11): 166-167.

17 吴丹红, 李承晏. 抗癫痫药对癫痫患者骨代谢的影响. *武汉大学学报(医学版)*, 2004, 25(3): 318-320.

18 Nissen-Meyer LSH, Svalheim S, Tauboll E, *et al.* Levetiracetam, phenytoin, and valproate act differently on rat bone mass, structure, and metabolism. *Epilepsia*, 2007, 48(10): 1850-1860.

19 Feldkamp J, Becker A, Witte OW, *et al.* Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density—evidence for direct drug effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2000, 108(1): 37-43.

20 鹿梁燕, 黄志凌. 丙戊酸钠对成年癫痫患者骨代谢的影响. *长治医学院学报*, 2012, 26(04): 265-267.

21 Gunes A, Bilir E, Zengil H, *et al.* Inhibitory effect of valproic acid on cytochrome P450 2C9 activity in epilepsy patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2007, 100(6): 383-386.

22 Humphrey EL, Morris GE, Fuller HR. Valproate reduces collagen and osteonectin in cultured bone cells. *Epilepsy Res*, 2013, 106 (3): 446-450.

23 Sheth RD, Hermann BP. Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2007, 37(4): 250-254.

24 Heo K, Rhee Y, Lee HW, *et al.* The effect of topiramate monotherapy on bone mineral density and markers of bone and mineral metabolism in premenopausal women with epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(10): 1884-1889.

25 Pack A. Levetiracetam treatment does not result in broken bones. *Epilepsy Curr*, 2013, 13(2): 83-84.

26 Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, *et al.* Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol*, 2002, 59(5): 781-786.

27 Ensrud KE, Blackwell TL, Mangione CM, *et al.* Central nervous system-active medications and risk for fractures in older women. *Arch Intern Med*, 2003, 163(8): 949-957.

28 Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, *et al.* Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology*, 2004, 62(11): 2051-2057.

29 Lambrinoudaki I, Kaparos G, Armeni E, *et al.* BsmI Vitamin D receptors polymorphism and bone mineral density in men and premenopausal women on long-term antiepileptic therapy. *Eur J Neurol*, 2010, 18(1): 93-98.



双侧颞叶癫痫的外科治疗策略

周晓霞, 遇涛

首都医科大学宣武医院 北京功能神经外科研究所(北京 100053)

【摘要】 单侧颞叶癫痫(Unilateral temporal lobe epilepsy, UTLE)是最适合外科手术的对象之一,手术疗效已得到肯定。但是仍有部分颞叶癫痫患者术后发作控制不理想,可能与致痫灶为双侧颞叶起源或颞叶附加癫痫综合征等因素相关。其中双侧颞叶癫痫(Bilateral temporal lobe epilepsy, BTLE)是临床治疗的难题,常常药物疗效差,而又不被建议外科治疗。然而,目前 BTLE 的诊断标准、发病率、以及外科治疗策略等方面仍不明确。文章对 BTLE 的临床概念、发生率、形成机制、临床特点、诊断依据、神经心理学检查及外科手术策略进行分析、探讨。结果显示,基于头皮发作间期、发作期脑电图(EEG)判定 BTLE 并不可靠,经过颅内电极发作期 EEG 记录后,部分患者可以诊断为 UTLE,接受手术切除后,效果满意;部分患者的颅内 EEG 记录显示癫痫发作具有明显的偏侧倾向,也可以考虑切除性手术。高频(EEG)监测、神经影像学检查及神经心理学检查对 BTLE 的诊断和治疗策略也有重要意义。

【关键词】 双侧颞叶癫痫; 颅内电极; 手术

颞叶癫痫(Temporal lobe epilepsy, TLE)是药物难治性癫痫中最常见的类型,单侧颞叶癫痫(Unilateral temporal lobe epilepsy, UTLE)的手术治疗效果现已得到医学界的广泛认同,其术后无发作率可达 66% ~ 70%^[1, 2]。然而双侧颞叶癫痫(Bilateral temporal lobe epilepsy, BTLE)的治疗仍是一个棘手的问题,也是颞叶手术失败的重要原因之一,由于术后缓解率低,记忆功能严重障碍比例高,在外科领域对于 BTLE 手术治疗的选择及方式仍存在争议,有学者认为 BTLE 不适合外科手术^[3],也有学者证实, BTLE 患者是可以通过外科手术受益的^[4-7]。

1 双侧颞叶癫痫的概念与发生率

1.1 双侧颞叶癫痫的不同概念

早期研究中,判断 BTLE 仅依据头皮脑电图(EEG)发作间期是否出现非同步的双颞异常放电,而后主要依据发作期的 EEG 起源,通常认为 BTLE 不适合手术,大部分患者都放弃了外科治疗。随着神经外科技术的迅速发展,立体定向颅内电极埋置术逐步应用于癫痫的治疗,研究者们又基于脑深部

颅内电极监测的结果分别对 UTLE 和 BTLE 给出了定义: UTLE 是指深部颅内电极 EEG 监测的所有发作均起始于一侧颞叶; BTLE 是指至少在深部 EEG 中监测到双侧颞叶独立起源的发作各一次^[8]。

虽然 BTLE 是一个普遍认知的现象,但目前依然没有明确的定义和解剖-电-临床特点。随着人们对 BTLE 解剖-电-临床关系的深入研究,依据发作期的电-临床特点,可将 BTLE 分为两类^[3]: 第一类是侧别不明的双颞发作,是指在视频脑电图(VEEG)或立体定向脑电图(Stereo-electroencephalogram, SEEG)记录中至少有一次发作同时或先后累及到双侧颞叶,且根据发作起始和发作过程中的临床表现仍无法确定发作侧别,包括三种放电模式: ① 发作时放电同时累及双颞; ② 放电从一侧颞叶传到对侧颞叶,再传回这一侧颞叶; ③ 放电最后终止于对侧颞叶。第二类是存在双颞独立起源的发作。

1.2 不同概念下双侧颞叶癫痫的发生率

随着癫痫外科发展的各个阶段,对 BTLE 的认识不断深入,有研究表明药物难治性 BTLE 患者约占术前评估患者的 23% ~ 66%^[9-11],其中包括了为避免术后严重并发症而放弃外科手术治疗的患者。由于各中心研究 BTLE 的病例选取标准不同, BTLE 至今没有确切的发病率。

Didato 等^[3]回顾 18 年中来自三所不同医院行

癫痫术前评估的 2 152 例癫痫患者，在 1 548 例行癫痫外科手术的患者中有 2.2% 患者被认定为药物难治性的 BTLE。Norman 等^[12]对 57 例 BTLE 患者行立体定向颅内电极埋置术，在最终行单侧前颞叶切除术 (Anterior temporal lobectomy, ATL) 的 48 例患者中，SEEG 结果显示，UTLE 患者占 48%，有偏侧发作的 BTLE 占 31%，双侧独立起源的 BTLE 占 13%，其余患者显示多种发作形式。Hirsh 等^[8]发现，在 166 例行深部颅内电极患者中，出现双颞独立发作的 BTLE 患者占总电极患者的 14%，在行双侧颅内埋置电极术的患者中，73% 在头皮 EEG 间期出现双侧颞叶异常放电的患者其实是单侧颞叶起源。他们的结果证实早期的癫痫治疗中，基于头皮发作间期 EEG 判定 BTLE 并不可靠。

2 双侧颞叶癫痫可能的形成机制

尸检和动物实验都证实 TLE 是双侧性疾病，在猴子实验中发现，如果将氢氧化铝注入双侧颞叶会导致周期性的精神运动性发作，但仅仅行单侧颞叶注入不会导致发作^[13]。在人脑中，这一现象经常体现在双颞异常放电中，即使是癫痫发作仅累及单侧颞叶，其发作间期的异常放电还可能累及双侧颞叶。有时癫痫患者停药会出现对侧颞叶发作^[14]。在 TLE 患者的尸检中发现，大部分患者的双侧颞叶存在损伤^[15-17]。Bab 解释为：TLE 患者停药后对侧颞叶产生发作的根本原因是抗癫痫药物 (AEDs) 抑制了相对较弱的致病侧别，掩盖了 BTLE 的实质^[8]。尸检发现，一旦海马硬化 (Hippocampal sclerosis, HS) 被证实，通常 47% ~ 86% 的患者是双侧发生的，HS 只在 <10% 的患者中是绝对单侧发生的。

但双侧颞叶损伤到底是 TLE 产生的原因还是癫痫发作的结果目前尚不清楚，也许 TLE 患者是由其他不同时期在脑部不同部位的损伤引起，如局部缺血、感染、出生时或婴儿时期的外伤、高热惊厥病史、弥散性脑部疾病等，又或者是由于一侧长期反复癫痫发作逐渐侵犯对侧颞叶的结果。

3 双侧颞叶癫痫的症状特点与诊断依据

3.1 双侧颞叶癫痫的临床特点

针对 BTLE 的鉴别问题，除了基于头皮和颅内电极 EEG 的特征，还可以参考患者病史、先兆、发作过程中的临床特点等。Schulz 等^[18]发现 BTLE 患者通常没有发作先兆，且在发作中出现双侧定位指征。Rehulka 等^[19]比较了 13 例 BTLE 和 13 例

UTLE 的发作临床症状后报告，BTLE 患者很少出现发作期的运动症状，并且在发作后期会经历较长一段时间的无意识朦胧状态。另一项对 48 例双颞癫痫患者和 38 例药物难治性癫痫患者比较的研究发现^[3]，BTLE 患者的癫痫发病年龄大，可能存在听觉先兆、且发作间期双颞会出现独立尖波，尤其在睡眠期多发，很少出现可辨认的发作早期 EEG 活动 (例如低幅快节奏或明显的波幅压低)、发作后回忆、核磁共振 (MRI) 阳性发现、发作过程中的凝视、头部偏转、口咽自动症。双侧肢体的肌张力障碍及双侧 MRI 异常信号 (HS) 均提示 BTLE。且他们总结的 BTLE 有以下特点：很少有家族史，癫痫发作年龄较大，MRI 阳性结果很少，但可见双侧 MRI 改变，可有中枢神经系统感染史^[3]。

3.2 颅内电极辅助判断

头皮 EEG 间期双侧独立放电以及双侧独立或同步起始的临床发作，定侧意义不同的发作形式，双颞影像学改变，严重记忆障碍等术前评估结果提示 BTLE，但此时判断是否能进行外科手术，还需要基于颅内电极监测发作期 EEG 的结果。

Aghakhani 等^[4]对大量关于双颞电极的文献进行了 Meta 分析，结果证实在 1 403 例经头皮 EEG 定义为可疑的 BTLE 中，73% 的患者被颅内电极 EEG 证实为 UTELE，且其中 67% 术后达到了较好的疗效，而颅内电极 EEG 证实为 BTLE 的患者中，仅有 45% 的患者可达到较好的术后效果。

一项对 14 例头皮 EEG 怀疑为 BTLE 患者的研究中，在埋置 SEEG 后监测发作，发现其中 4 例 (29%) 患者为单侧颞叶起源，7 例行 ATL 手术，6 例术后达到无发作^[20]。Sirven 等^[6]对 28 位 BTLE 患者进行颅内电极埋置，最终 15 例行 UTELE 手术，术后 10 例达到无发作，他们认为 MRI 和 WADA 试验的单侧阳性结果与术后效果密切相关。但综合目前的文献，还没有可以预测术后效果的单一预后因子和特征表现被提出^[21]。

3.3 高频脑电图协助定位

高频振荡 (High frequency oscillations, HFOs) 是指 >80Hz 的脑电活动，包括生理性和病性 HFOs，特别是 >250Hz 的 HFOs，即 Fast Ripple，被认为与相应皮层病理改变有关。目前 HFOs 已广泛应用于颅内电极监测，对于更精准判定致病灶提供重要信息。研究表明，与激惹区及发作起始区相比，病性 HFOs 与致病灶相关性更高，被认为是一种新的致病区生物标记。

有研究表明，在双颞独立放电的颞叶癫痫患者

中,存在 HFOs 的侧别与发作起始区高度一致,发作间期 HFOs 优势侧可提示癫痫发作起始的侧别^[22, 23]。此外,发作期的 HFOs 对侧别的判定也有重要意义, Liu 等^[24]对 13 例患者双颞埋置颅内电极的患者进行高频监测,发现 3 例患者没监测到发作,10 例均监测到单侧起源的高频放电,13 例患者均行单侧 ATL,术后 84% 达到无发作。

3.4 影像学检查在双侧颞叶癫痫中的作用

通常在判断 BTLE 时,影像学检查中存在以下现象时需考虑双侧颞叶异常,需优先考虑埋置颅内电极:① 双侧 HS 表现;② 一侧海马高信号,对侧颞叶体积萎缩;③ 一侧 HS,对侧杏仁核饱满;④ 一侧 HS,对侧颞叶局灶性皮质发育不良。在一些患者,虽然存在以一侧颞叶为著的影像学异常,但可能出现头皮 EEG 显示发作起源于影像异常的对侧颞叶,这种情况也需要埋置双侧颅内电极。若 MRI 检查结果为阴性,还需进一步参考其他检查,如脑磁图、PET-CT、基于体素的形态学分析等检查。如果检查结果与头皮 EEG 矛盾,还需要优先考虑双侧埋置颅内电极。

4 神经心理学评估在双侧颞叶癫痫诊断和治疗决策中的作用

在 TLE 的术前评估中,如果头皮 EEG 发作间期显示双侧颞叶放电,发作期显示 UTLE 起源,但是在神经心理学评估中显示双侧或对侧有异常,还是需要考虑存在 BTLE 的可能,行单侧 ATL 手术需谨慎。神经心理学评估如果双侧都存在问题,则不建议手术治疗。但是,尽管在神经心理学检查中单侧 ATL 术后患者的语言记忆能力下降,有报道显示,那些手术后无发作的患者明确表示其生活质量在一定程度上得到提高或没有改变^[25]。耶鲁大学医学院报道 5 例患者为双侧海马萎缩,根据颅内电极 EEG 偏侧发作的比例,对发作较多的一侧行 ATL,结果 4 例患者术后 2 年无发作,他们认为,双侧海马萎缩并非颞叶手术的禁忌症,术后效果取决于颅内电极是否有发作侧别的优势^[26]。Vogt 等^[27]的结果也显示,双侧 HS 的患者除了术后发作得到控制,还会有术后记忆能力严重下降的危险,但是不可否认,外科手术治疗对患者在各方面还是有很大帮助。

5 双侧颞叶癫痫的手术策略

手术切除 BTLE 的致痫灶选择需权衡多个因素,包括颅内电极监测的发作起始侧别、影像学检

查中相对明显的 HS、发作时单侧肢体为著的强直或肌张力障碍等症状。结合北京功能神经外科研究所多年的诊疗经验,我们整理出一套相对完整的 BTLE 诊疗流程。对于定侧不明确的怀疑为 TLE 的患者,埋置双侧包含颞区的颅内电极,经过颅内电极记录 3 次以上癫痫发作,可以区分单侧起源或双侧起源,其中还可能有一部分患者确诊为累及颞叶或颞叶附加癫痫综合征的癫痫。单侧起源的患者可行前颞叶切除手术,或行相应的颞叶及周围致痫灶切除术。对于 BTLE,需要尽可能多的记录癫痫发作,再进一步分为:① 存在单侧为著的影像学异常患者;② 发作有明显偏侧比例的患者(>80%);③ 发作偏侧比例不明显的患者。对于单侧为著的影像学异常和明显偏侧发作比例的患者,可以考虑行影像异常侧和发作高比例侧的前颞叶切除手术;而对于发作偏侧不明显的患者,可选择神经调控手术或暂不手术。

至于 BTLE 的单侧发作比例要达到什么标准才可以进行手术,各个医疗中心的标准不同。有研究指出,发作偏侧比例至少为 80% 才可进行单侧 ATL 手术^[10, 12];也有学者提出,发作间期双颞独立放电的偏侧比例要>90%,手术才能达到满意的术后疗效,而且这类患者无需经过颅内电极埋置,可以直接手术^[28]。一项对 42 例双颞颅内电极植入患者的评估发现,其中 26 例(62%)经颅内电极监测证实为单侧起源,术后 64% 患者无发作^[11]。Hirsch 等^[7]对 23 例有双颞独立发作起源的患者行深部电极植入,最终 11 例行 ATL 术,有 9 例患者术后达无发作,其中 6 例发作偏侧比例没有达到 80%,5 例发作偏侧比例超过 80%。他们认为发作偏侧比例<80% 并不是单侧颞叶手术的禁忌症,也可以达到满意的术后疗效,但前提是其他检查结果(如异戊巴比妥试验、影像学检查、颅内电极发作间期 EEG、头皮 EEG、神经心理学检查等)都应指向一侧颞叶;否则,不合适外科手术^[8]。

综上,虽然目前大部分 BTLE 患者选择了保守的药物治疗,但是,经过颅内电极监测的严格筛选,对颅内电极能确定主侧致痫灶,并且侧别与神经影像学检查、神经心理学检查结果一致的患者,行主侧致痫灶切除,仍可以获得良好的预后。

参考文献

- 1 Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *The Lancet Neurology*, 2008, 7(6): 525-537.
- 2 West S, Nolan SJ, Cotton J, *et al.* Surgery for epilepsy. *The cochrane database of systematic reviews*, 2015, 1(7): CD010541.

- 3 Didato G, Chiesa V, Villani F, *et al.* Bitemporal epilepsy: A specific anatomo-electro-clinical phenotype in the temporal lobe epilepsy spectrum. *Seizure*, 2015, 31(5) : 112-119.
- 4 Aghakhani Y, Liu X, Jette N, *et al.* Epilepsy surgery in patients with bilateral temporal lobe seizures: a systematic review. *Epilepsia*, 2014, 55(12) : 1892-1901.
- 5 Boling W, Aghakhani Y, Andermann F, *et al.* Surgical treatment of independent bitemporal lobe epilepsy defined by invasive recordings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2009, 80(5) : 533-538.
- 6 Sirven JI, Malamut BL, Liporace JD, *et al.* Outcome after temporal lobectomy in bilateral temporal lobe epilepsy. *Annals of neurology*, 1997, 42(6) : 873-878.
- 7 Hirsch LJ, Spencer SS, Spencer DD, *et al.* Temporal lobectomy in patients with bitemporal epilepsy defined by depth electroencephalography. *Annals of neurology*, 1991, 30(3) : 347-356.
- 8 Hirsch LJ, Spencer SS, Williamson PD, *et al.* Comparison of bitemporal and unitemporal epilepsy defined by depth electroencephalography. *Annals of neurology*, 1991, 30(3) : 340-346.
- 9 Chkhenkeli SA, Towle VL, Lortkipanidze GS, *et al.* Mutually suppressive interrelations of symmetric epileptic foci in bitemporal epilepsy and their inhibitory stimulation. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2007, 109(1) : 7-22.
- 10 So N, Gloor P, Quesney LF, *et al.* Depth electrode investigations in patients with bitemporal epileptiform abnormalities. *Annals of neurology*, 1989, 25(5) : 423-431.
- 11 Holmes MD, Miles AN, Dodrill CB, *et al.* Identifying potential surgical candidates in patients with evidence of bitemporal epilepsy. *Epilepsia*, 2003, 44(8) : 1075-1079.
- 12 So N, Olivier A, Andermann F, *et al.* Results of surgical treatment in patients with bitemporal epileptiform abnormalities. *Annals of neurology*, 1989, 25(5) : 432-439.
- 13 Soper HV, Strain GM, Babb TL, *et al.* Chronic alumina temporal lobe seizures in monkeys. *Exp Neurol*, 1978, 62(1) : 99-121.
- 14 Engel J, JR, Crandall PH. Falsely localizing ictal onsets with depth EEG telemetry during anticonvulsant withdrawal. *Epilepsia*, 1983, 24(3) : 344-355.
- 15 Margerison JH, Corsellis JA. Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain*, 1966, 89(3) : 499-530.
- 16 Sano K, Malamud N. Clinical significance of sclerosis of the cornu ammonis: ictal psychic phenomena. *AMA archives of neurology and psychiatry*, 1953, 70(1) : 40-53.
- 17 Mouritze Dam A. Hippocampal neuron loss in epilepsy and after experimental seizures. *Acta Neurol Scand*, 1982, 66(6) : 601-642.
- 18 Schulz R, Luders HO, Hoppe M, *et al.* Lack of aura experience correlates with bitemporal dysfunction in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2001, 43(3) : 201-210.
- 19 Rehulka P, Dolezalova I, Janousova E, *et al.* Ictal and postictal semiology in patients with bilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014, 41(12) : 40-46.
- 20 Di Vito L, Maugui Re F, Catenoux H, *et al.* Epileptic networks in patients with bitemporal epilepsy: the role of SEEG for the selection of good surgical candidates. *Epilepsy Res*, 2016, 128(12) : 73-82.
- 21 Zhang J, Liu Q, Mei S, *et al.* Identifying the affected hemisphere with a multimodal approach in MRI-positive or negative, unilateral or bilateral temporal lobe epilepsy. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2014, 10(1) : 71-81.
- 22 Haegelen C, Perucca P, Chatillon CE, *et al.* High-frequency oscillations, extent of surgical resection, and surgical outcome in drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(5) : 848-857.
- 23 Cho JR, Koo DL, Joo EY, *et al.* Resection of individually identified high-rate high-frequency oscillations region is associated with favorable outcome in neocortical epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(11) : 1872-1883.
- 24 Liu C, Zhang R, Zhang G, *et al.* High frequency oscillations for lateralizing suspected bitemporal epilepsy. *Epilepsy Res*, 2016, 127(11) : 233-240.
- 25 Langfitt JT, Westerveld M, Hamberger MJ, *et al.* Worsening of quality of life after epilepsy surgery: effect of seizures and memory decline. *Neurology*, 2007, 68(23) : 1988-1994.
- 26 King D, Spencer SS, McCarthy G, *et al.* Bilateral hippocampal atrophy in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 1995, 36(9) : 905-910.
- 27 Vogt VL, Witt JA, Malter MP, *et al.* Neuropsychological outcome after epilepsy surgery in patients with bilateral Ammon's horn sclerosis. *J Neurosurg*, 2014, 121(5) : 1247-1256.
- 28 Chung MY, Walczak TS, Lewis DV. Temporal lobectomy and independent bitemporal interictal activity: what degree of lateralization is sufficient. *Epilepsia*, 1991, 32(2) : 195-201.

儿童癫痫综合征遗传研究进展



陈叶红^{1,2}, 高在芬², 韩涛², 臧轲君², 吴怀宽², 苏永鑫², 刘学伍²

- 1. 济南市儿童医院 神经内分泌科视频脑电图室(济南 266000)
- 2. 山东大学齐鲁医院 神经内科(济南 266000)

【摘要】 癫痫是一种多基因遗传的复杂疾病,其表型特征涉及多个基因序列和表达的改变,目前已明确与人类癫痫相关的基因有 500 多个,所涉及的癫痫种类繁多,表型各异。新一代测序技术极大地增加了新的癫痫致病基因的发现速度,使临床能够确定越来越多患者的癫痫遗传病因,并更好地理解该疾病潜在的病理生理机制。儿童癫痫综合征具有特殊的临床及电生理特征,常具有明显的遗传背景,特定年龄段起病,因此在癫痫相关遗传研究中也有着最为丰硕的收获。文章就遗传性全面强直-阵挛发作性癫痫、全面性癫痫伴热性惊厥附加症、儿童失神癫痫、青少年肌阵挛癫痫等儿童癫痫综合征相关的致病基因,特别是电压门控离子通道的亚基,以及配体门控离子通道的亚基等最新研究进展进行总结。

【关键词】 儿童癫痫综合征; 基因; 离子通道

癫痫是一种多基因遗传的复杂疾病,其表型特征涉及多个基因序列和表达的改变,多种因素对基因的修饰和调控发挥作用。自 20 世纪 90 年代开展癫痫基因检测技术以来,已明确与人类癫痫相关的基因有 500 多个,所涉及的癫痫种类繁多,表型各异。临床上大约 40% 的癫痫患者无明显器质性改变,为特发性癫痫,现在普遍认为是由基因异常所致,大部分特发性癫痫表现出遗传倾向。癫痫虽可继发于各种脑损伤,但超过 50% 的癫痫是存在遗传基础的,甚至获得性癫痫也被认为与遗传因素相关^[1]。

癫痫的遗传学研究始于单基因遗传病,很多与癫痫有关的单基因病,包括代谢产物缺失(如苯丙酮尿症等)或结构改变(结节性硬化、家族性海绵状血管畸形等),其分子遗传学背景已经得到阐释。目前国内外已发现癫痫致病基因大多是编码离子通道的基因^[2],包括电压依赖性的离子通道(钠离子、钾离子、钙离子通道的亚基)以及配体门控的离子通道(烟碱型乙酰胆碱受体亚基、 γ 氨基丁酸受体亚基等)。

近年来,基因芯片捕获及高通量测序技术获得了快速的发展,遗传相关疾病研究取得了日新月异的成绩^[3-5]。随着功能基因组研究的开展和普及,

基因芯片在生命科学研究中发挥着越来越重要的作用,其在癫痫研究中的应用也越来越深入。Sandberg 等^[6]较早地利用基因芯片研究了癫痫。新一代测序技术极大地增加了新的癫痫致病基因的发现速度,使我们能够确定越来越多患者的癫痫遗传病因,并更好地理解该疾病潜在的病理生理机制(表 1)。

儿童癫痫综合征因为具有特殊的临床及电生理特征,常具有明显的遗传背景,特定年龄段起病,因此在癫痫相关遗传研究中也有着最为丰硕的收获。William 等^[7]证实同卵双胞胎同时患某种癫痫综合征的一致性可高达 90% 以上,显著高于非同卵双胞胎,提示遗传因素是癫痫综合征的重要致病原因,进一步的研究都证实儿童失神癫痫、青少年肌阵挛癫痫等在兄弟姐妹中的发病率与普通人群中的发病率的差异性显著高于其他类型癫痫。现将常见儿童癫痫综合征遗传最新研究进展进行综述。

1 遗传性全面强直-阵挛发作性癫痫

全面强直-阵挛性癫痫 (Generalized tonic-clonic seizure, GTCS) 发作是以发作性意识障碍、全身对称性抽搐、发作间期全面性放电及发作期无固定起源或早期即表现为全面性起源的脑电图 (EEG) 为特征的癫痫发作,是最常见的发作类型之一。目前研究认为遗传性 GTCS 起病与离子通道相关基因突变关系密切。神经元电压门控钠离子通

DOI: 10. 7507/2096-0247. 20170064
基金项目: 国家自然科学基金(81171071); 山东省自然科学基金(ZR2010HM052)
通讯作者: 刘学伍, E-mail: snlxw1966@163. com

道主要负责中枢和周围神经系统动作电位的产生和传播。其中，编码钠通道 α 和 $\beta 1$ 亚基的基因突变与癫痫的遗传密切相关^[8-9]。*SCN1A* 基因的错义突变已被证实与难治性儿童癫痫伴全面性强直-阵挛发作综合征 (Idiopathic childhood epilepsy with generalized tonic-clonic seizure, ICEGTC) 有关, Rhodes 等^[9]通过全细胞膜片钳技术记录到 ICEGTC 患者 *SCN1A* 基因存在 8 种错义突变, 其中两个突变 (G979R 和 T1709I) 被认为是无意义的, 其余的等位基因 *T808S*、*V983A*、*N1011I* 和 *F1808L* 等 6 处错义突变参与了疾病的发生。

近年来, 随着神经影像技术在癫痫病因学诊断中应用的不断发展, 我们发现部分 GTCS 患者合并小脑萎缩。关于癫痫发作和小脑萎缩的关系也是若干年来争论的焦点, 部分学者认为小脑萎缩为苯妥英钠等个别抗癫痫药物 (AEDs) 所致, 但同样药物并不导致绝大多数同类癫痫患者小脑萎缩, 且部分伴有小脑萎缩的患者并不是都应用了相似的 AEDs。因此, 这一部分癫痫患者可能存在一定的遗传学基础。多年来散发性 GTCS 伴小脑萎缩的病例在国内外时有报告, 但家族性病例报告较少, 其相关遗传分子生物学研究尚未见报告。

2 全面性癫痫伴热性惊厥附加症

全面性癫痫伴热性惊厥附加症 (Generalized epilepsy with febrile seizures plus, GEFS +) 是 2001 年国际抗癫痫联盟新命名的一种癫痫综合征, 其临床特征为高热惊厥家系中的患儿在 6 岁以后仍有高热惊厥或伴有无热惊厥, 或兼有其他发作形式的癫痫综合征。研究显示 GEFS + 是常染色体显性遗传, 具有显著的表型异质性和遗传异质性, 同一个家系中受累成员的临床表型可不同。

SCN1A 突变与许多类型的癫痫发病相关, 其中包括全身性癫痫伴热性惊厥附加症 (GEFS +) 的家族性良性热性惊厥^[10]。1995 年澳大利亚学者发现编码烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChR) 亚基的基因突变, 该基因突变可导致受体释放的钙离子异常, 使得突触前膜释放的 GABA 减少。神经元细胞内钙浓度和细胞膜钙流的增加在癫痫发生中起重要作用, 实验研究显示钙离子过量内流在癫痫活动中发挥起始作用, 当钙离子通道通透性增加时, 钙离子大量内流, 引起神经元细胞持续的同步去极化, 可诱发癫痫发作。目前, 国内外关于 GEFS + 的研究较多, 约 20% 的 GEFS + 家系中有 *SCN1A*、*SCN2A*、*SCN1B* 或 *GABRG2* 突变, 其中以 *SCN1A* 基因突变最常见^[11]。我们对两例双胞胎 GEFS + 家系研究发现患者均在 *SCN2A* 基因上出现了一个新的基因突变: c. 1399G > A, 引起氨基酸变化: p. A467T (丙氨酸 > 苏氨酸), 此突变为错义突变, 可影响蛋白功能而致病, 结果在其父身上得到验证。另有研究表明 *SCN1B* 也是本病的致病基因^[12]。近期的部分病例报道提示 *SCN1B* 基因可见于 Dravet 综合征^[13], 同时有研究提示 *SCN1B* 基因突变可能与良性家族性婴儿癫痫有关, 相关研究表明, 其可能的机制是 *SCN1B* 基因变异后影响了沉默序列的剪接^[14]。

3 儿童失神癫痫

儿童失神癫痫 (Childhood absence epilepsy, CAE) 是儿童期起病的一种最常见的癫痫综合征, 发病率为 10% ~ 12%^[15], 主要表现为突发性精神活动中断、意识障碍, 一次发作数秒至十余秒。其发病机制尚不完全清楚, 有明显的遗传倾向。遗传方式目前仍未明确, 可能为常染色体显性遗传伴有年龄依赖性外显, 或为多基因遗传。

表 1 癫痫基因研究概况

基因检测	变异	临床表现
确定的相关性		
GGH 阵列	拷贝数变异	癫痫 (或合并) 智力障碍
HLA 分型	与卡马西平过敏有关等位基因	存在于中国汉族和南亚人种
<i>SCN1A</i>	钠离子通道型 1 α 基因突变	Dravet 综合征、全面性癫痫伴热惊厥附加症
<i>SLC2A1</i>	<i>GLUT1</i> 基因突变	<i>GLUT1</i> 脑病; 早发儿童失神癫痫;
<i>PCDH19</i>	原钙粘附因子 19 突变	女性丛集性局灶性癫痫发作
可能相关性		
<i>GRIN2A</i>	NMDA 受体亚单位 $\epsilon 1$ 突变	Landau-Kleffner 综合征
<i>DEPDC5</i>	在 <i>DEP5</i> 号结构域突变	家族性局灶性癫痫; 局灶性癫痫最常见的突变
<i>KCNT1</i>	钾离子通道亚家族 T 成员 1 突变	常染色体显性遗传性夜间额叶癫痫

目前已发现 CAE 相关基因定位于染色体 20q, 其中 *CHRNA4* 基因与 CAE 有关^[16]。一个常见的人类 μ -阿片样受体基因 (*OPRM1*) A118G (rs1799971) 变异与特发性失神癫痫 (Idiopathic absence epilepsy, IAE) 的发病机制相关。该基因可导致天冬氨酸替代天冬酰胺, 且天冬氨酸变异体对 β -内啡肽具有 3 倍大的亲和力^[17], 这种多态性也影响 *OPRM1* 的表达^[16]。Barratt 等^[18]调查了 5 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNPs) 的关联性, 包括与 IAE 相关的 A118G。然而, 没有发现任何一个 SNPs 与该疾病有关。

EPICURE 联盟和 EMINet 协会在欧洲人群中通过全基因组关联性研究 (GWAS) 检测到 CAE 和 2p16.1 基因座 (rs2717068) 密切相关^[19]。姜玉武等研究发现 *NIPA2* 突变与 CAE 亦有关系^[20]。

近年来对单基因变异所致的特发性癫痫分子机制中钙通道的作用越来越重视。各种类型的钙通道不管是在突触前水平还是突触后水平, 对神经元的激活和功能的执行都有重要作用。因此, 钙通道调控基因的表达改变可能参与了多种癫痫致病的过程。低电压激活的 T 型钙通道已经被证实参与了丘脑皮层环路电活动突然爆发的过程, 继之出现失神发作和 EEG 可以记录到的棘慢复合波发放。动物实验和人类癫痫的相关研究都证实钙通道相关基因的改变都参与了失神发作的过程^[21]。

4 青少年肌阵挛癫痫

青少年肌阵挛癫痫 (Juvenile myoclonic epilepsy, JME) 是一种特发性全面性癫痫综合征, 主要发生于儿童和青春期, 其特点是肌阵挛、失神和全面性强直-阵挛发作。青少年肌阵挛癫痫约占所有癫痫的 12% ~ 30%^[22]。最初研究认为 JME 的发病率没有性别差异, 但最近的研究表明女性的发病率可能更高^[23]。JME 主要分为两类: 一类是经典的 JME, 无失神发作, 约占所有青少年肌阵挛癫痫的 72%; 另一类是 CAE, 后来发展为 JME, 约占所有 JME 病例的 18%。

通过家族性及双胞胎研究证实, 遗传因素在 JME 的发病中发挥了重要作用。不同的遗传模型可用来解释 JME 的遗传机制, 包括少数几个大的遗传基因参与致病, 这些往往遵从孟德尔遗传规律。还有不符合孟德尔遗传规律的致病方式, 这种方式往往是由多个功能较小的基因共同发挥作用致病的。过去 40 年中, 不同的学者采用了不同的方式不断推动了 JME 遗传机制的研究。目前确认的基

因包括 *CACNB4*、*CASR*、*GABRA1*、*GABRD* 及 *EFHC1*^[24-26]。

人类 BRD2-a 转录调节器 (RING3) 属于一个高度保守的双结构域-内含蛋白的亚家族, 可调节大脑的发育。BRD2 (RING3) 变异可以扰乱正常神经元的连接, 导致新皮层过度兴奋^[27]。位于染色体 6p21.3 上的 BRD2 (RING3) 基因 SNPs 与常染色体隐性遗传的青少年肌阵挛癫痫的敏感性相关。Greenberg 等^[28]研究证实位于染色体 18q 上的苹果酸脱氢酶 2 的 SNP 单倍型与 JME 有关。*GABARA1* 是配体门控氯通道, 负责中枢神经系统的抑制功能^[29]。*GABAA* 受体是一种蛋白复合物, 由 19 个不同类别的亚基组成, *GABARA1* 受体基因与 JME 发病有关^[30]。

基因诊断可以实现快速高效地分辨癫痫患者。近年来, 随着基因芯片捕获及高通量测序技术在癫痫等神经遗传性疾病中的应用以及功能基因组研究深入, 新一代测序技术极大地增加了新的癫痫致病基因的发现速度, 使我们能够快速确定癫痫遗传易感基因, 并更好地理解该病潜在的病理生理机制。更有助于临床医生根据患者的易感基因种类和分子生物学致病机制准确选择 AEDs, 及时准确控制癫痫发作。

通过全基因组连锁分析及外显子测序技术对这些家系进行基因测序, 寻找癫痫致病基因连锁位点, 分离得到遗传性家族性癫痫的相关致病基因, 并根据致病基因的突变类型进行生物信息学分析和动物模型实验, 验证该致病基因的生物学效果, 以揭示癫痫及癫痫综合征发生的分子机制, 同时可完善癫痫, 特别是我国遗传性家族性癫痫的基因谱, 推进癫痫基因诊断和基因治疗的进程, 以有效指导分子遗传学诊断、癫痫分型、精准 AEDs 靶点筛选及基因治疗, 为科研和临床工作提供有力的理论和实验依据。

参考文献

- 1 Michelucci R, Pasini E, Riguzzi P, et al. Genetics of epilepsy and relevance to current practice. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12 (4): 445-455.
- 2 Guerrini R, Marini C, Mantegazza M. Genetic epilepsy syndromes without structural brain abnormalities: clinical features and experimental models. *Neurotherapeutics*, 2014, 11 (2): 269-285.
- 3 Yang Y, Wu J, Liu H, et al. Two homozygous nonsense mutations of *GNPTAB* gene in two Chinese families with mucopolipidosis II alpha/beta using targeted next-generation sequencing. *Genomics*, 2013, 102 (3): 169-173.
- 4 戴毅, 姚凤霞, 魏晓明, 等. 基因芯片捕获及高通量测序在迪

- 谢内型肌营养不良基因诊断中的初步研究. 中华神经科杂志, 2013, 46(3): 188-192.
- 5 Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, *et al.* A developmental and genetic classification for malformations of cortical development; update 2012. *Neurology*, 2014, 13(7): 710.
- 6 Sandberg R, Yasuda R, Pankratz DG, *et al.* Regional and strain-specific gene expression mapping in the adult mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(20): 11038-11043.
- 7 Ingo Helbig. Genetic causes of feneralized epilepsies. *semin. Neurol*, 2015, 35(3): 288-292.
- 8 Kamiya K, Kaneda M, Sugawara T, *et al.* A nonsense mutation of the sodium channel gene SCN2A in a patient with intractable epilepsy and mental decline. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24(11): 2690-269.
- 9 Rhodes TH, Lossin C, Vanoye CG, *et al.* Noninactivating voltage-gated sodium channels in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(30): 11147-111522.
- 10 Zhang X, Ling J, Barcia G, *et al.* Mutations in QARS, encoding glutaminyl-tRNA synthetase, cause progressive microcephaly, cerebral-cerebellar atrophy, and intractable seizures. *American Journal of Human Genetics*, 2014, 94(4): 547-558.
- 11 Liao WP, Shi YW, Long YS, *et al.* Partial epilepsy with antecedent febrile seizures and seizure aggravation by antiepileptic drugs; associated with loss of function of Na(v) 1.1. *Epilepsia*, 2010, 51(9): 1669-1678.
- 12 Scheffer IE, Harkin LA, Grinten BE, *et al.* Temporal lobe epilepsy and GEFS + Phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain*, 2007, 130(1): 100-109.
- 13 Mukherjee D, Mukherjee S, Niyogi P, *et al.* Dravet syndrome with SCN1B gene mutation; A rare entity. *Neurol India*. 2017, 65(4): 801-803.
- 14 Usluer S, Kayserili MA, Eken AG, *et al.* Association of a synonymous SCN1B variant affecting splicing efficiency with Benign Familial Infantile Epilepsy (BFIE). *European Journal of Paediatric Neurology*, 2017, 21(5): 773-782.
- 15 Guilhoto LM. Absence epilepsy: Continuum of clinical presentation and epigenetics Seizure, 2017, 44: 53-57.
- 16 Steinlein O, Sander T, Stoodt J, *et al.* Possible association of a silent polymorphism in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha4 with common idiopathic generalized epilepsies. *American Journal of Medical Genetics*, 1997, 74(4): 445-449.
- 17 Bond C, Laforge KS, Tian M, *et al.* Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(16): 9608-9613.
- 18 Barratt C, Lai T, Nashef L, *et al.* No association of single nucleotide polymorphisms in the micro-opioid receptor subunit gene with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 2006, 47(10): 1728-1731.
- 19 Steffens M, Leu C, Ruppert AK, *et al.* Genome – Wide association analysis of genetic generalized epilepsies implicates susceptibility loci at 1q43, 2p16.1, 2q22.3 and 17q21.32. *Human Molecular Genetics*, 2012, 21(24): 5359-5372.
- 20 Jiang Y, Zhang Y, Zhang P, *et al.* NIPA2 mutations are correlative with childhood absence epilepsy in the Han Chinese population. *Hum Genet*, 2014, 133(5): 675-676.
- 21 Gambardella A, Labate A. The role of calcium channel mutations in human epilepsy. *Prog Brain Res*, 2014, 213: 87-96.
- 22 Janz D, Christian W. Impulsivepetit mal. *J Neurol*, 1957, 176: 344-386.
- 23 Camfield CS, Striano P, Camfield PR, *et al.* Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2013, 28(7): 15-17.
- 24 Kapoor A, Satishchandra P, Ratnapriya R, *et al.* An idiopathic epilepsy syndrome linked to 3q13.3-q21 and missense mutations in the extracellular calcium sensing receptor gene. *Annals of Neurology*, 2008, 64(2): 158-167.
- 25 Medina MT, Suzuki T, Alonso ME, *et al.* Novel mutations in Myoclonin1/EFHC1 in sporadic and familial juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*, 2008, 70(2): 2137-2144.
- 26 Bpd S, Crm M, Tebs M, *et al.* Genetic susceptibility in Juvenile Myoclonic Epilepsy: Systematic review of genetic association studies. *Plos One*, 2017, 12(6): e0179629.
- 27 Pal DK, Evgrafov OV, Tabares P, *et al.* BRD2 (RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *American Journal of Human Genetics*, 2003, 73(2): 261.
- 28 Greenberg DA, Cayanis E, Strug L, *et al.* Malic enzyme 2 may underlie susceptibility to adolescent-onset idiopathic generalized epilepsy. *American Journal of Human Genetics*, 2005, 76(1): 139-146.
- 29 Cossette P. Channelopathies and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51(Suppl1): 30-32.
- 30 Cossette P, Lortie A, Vanasse M, *et al.* Autosomal dominant juvenile myoclonic epilepsy and GABRA1. *Advances in Neurology*, 2005, 95(95): 255-264.

刺激诱发出的脑电异常对重症患者脑功能的临床意义



王越^{1,2}, 杨华俊^{1,2}, 刘丽萍^{1,2}, 王群^{1,2}

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

【摘要】 刺激诱发出的节律性、周期性或者发作期放电 (Stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges, SIRPIDs) 是 Hirsch 等在 2004 年首次命名的一种脑电现象, 在意识障碍或者昏迷患者的长程脑电监测中所得。SIRPIDs 机制可能与皮层下-皮层功能异常相关, 尤其与丘脑皮层回路功能异常相关。但目前研究对于这一现象的病理生理学机制不甚明确。部分研究认为出现这一脑电现象提示患者预后较差, 但从现有研究来看, 该异常脑电活动能否引起神经损伤, 或者这些异常是否仅仅为脑损伤严重的表现, 以及是否需要药物干预治疗, 临床中尚无法确定。文章目的是综述现有的文献了解 SIRPIDs 的概念、病理生理学机制、临床相关性, 以及其对于神经重症患者脑功能的提示。

【关键词】 刺激诱发出的脑电异常; 连续脑电图监测; 神经重症患者

长程脑电图 (Continuous EEG, CEEG) 监测是一项可以早期探测患者中枢神经系统病理生理学改变的手段, 可能预防重症患者的远期不良后果。CEEG 已经在脑重症患者监护病房中发挥重要作用, 尤其是对有意识障碍和昏迷患者的管理有特殊意义。2004 年, 通过 CEEG 监测, Hirsch 等检测到了一项刺激诱发出的脑电异常, 定义为刺激诱发出的脑电异常 (Stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges, SIRPIDs)^[1]。SIRPIDs 是指一种节律性、周期性的或者发作期出现的异常放电, 主要由警觉性刺激诱发出来, 比如听觉刺激、胸部按压、查体、吸痰、翻身以及其他的护理工作, 一部分患者可以由任何噪音引起 SIRPIDs, 而另外一部分患者仅由伤害性刺激诱发出来。SIRPIDs 持续时间可为数秒到数小时, 最常见的为数分钟。发作期出现的异常是指任何节律性的脑电异常, 也指棘波的频率、定位及形态发生的演变, 以及脑电监测中出现的常见异常放电, 包括周期性痫性放电 (Periodic epileptiform discharges, PEDs)、前额节律性 δ 波 (Frontal rhythmic delta activity, FRDA) 和癫痫发作样痫性波表现。其中 PEDs 又分为单侧周期性痫性

放电 (Periodic lateralized epileptiform discharges, PLEDs)、广泛性周期性痫性放电 (Generalized PEDs, GPEDs)、双侧非同步周期性痫性放电 (Bilateral independent periodic epileptiform discharges, BIPEDs) 以及三相波 (Triphasic waves, TW) 等^[1]。2012 年, 美国临床神经生理学会发布脑电图 (EEG) 术语标准, 将 SIRPIDs 和局部演变的节律性 δ 活动 (Rhythmic delta activity, RDA) 合称为刺激诱发的单侧节律性 δ 活动 (Stimulus-induced lateralized RDA, SI-Evolving LRDA)^[2]。综合 2004 年至今几例研究 (表 1), SIRPIDs 出现比例 10.3% ~ 22% 之间, 长程监测发现比例较高, 且不同病因的患者均可能监测到 SIRPIDs, 因此值得我们进一步探讨 SIRPIDs 对重症患者脑功能的临床意义。

1 刺激诱发出的脑电异常病理生理学假说

为了进一步明确 SIRPIDs 可能的发生机制, 部分研究对其病理生理学机制进行探讨。Hirsch 等^[3]对 9 例有癫痫病史的昏迷患者进行刺激诱发时, 患者出现癫痫发作; 他认为 SIRPIDs 可能与皮层下-皮层功能异常相关, 尤其与丘脑皮层回路功能异常相关, 在明显存在异常的大脑可以发现皮层兴奋。

既往研究表明脑干上部, 尤其是在中脑网状结构发生兴奋, 这种兴奋由皮层丘脑间的联系回路调

节^[4, 5]。试验证明了皮层功能可以影响内在丘脑震荡,同时行为模式主要受丘脑震荡的影响,丘脑皮层投射与部分癫痫发作相关^[6]。如果兴奋性直接与丘脑神经元和丘脑内部震荡过程相关,在非正常情况下回路的激活可能会诱发节律性或周期性的异常,即产生 SIRPIDs^[5]。近来的研究也得出相似结论,Anzelloti 等^[7]进行病历报道时认为刺激诱发出的 PEDs 可能与皮层高度兴奋时丘脑皮层和其他的皮层-皮层下无规律活动相关。但目前这些推测并无明确的试验依据,仍需进一步研究明确。

为了研究 SIRPIDs 是否是一种发作期现象,Zeiler 等^[8]在一项病历报道中通过单光子发射计算机化断层显像(SPECT)技术探究脑灌注与 SIRPIDs 之间的关系。Zeiler 认为如果 SIRPIDs 是一种发作期表现,在出现 SIRPIDs 时,SPECT 中可监测到脑灌注增加。患者为 1 例 62 岁老年女性,诊断为左侧颈内动脉起始处至分叉处闭塞,视频脑电图(Video EEG, VEEG)监测见非惊厥性癫痫持续状态(Nonconvulsive status epilepticus, NCSE)以及节律性 SIRPIDs(2~3Hz 的 δ 波)。为了验证上述假说,在 EEG 上出现刺激诱发节律性脑电异常时进行 SPECT。结果 SPECT 未监测到脑血流灌注增加。这可能是由于目前并不清楚 SPECT 对 SIRPIDs 的敏感性。作者认为,SPECT 阴性可以证明 SIRPIDs

并非一种发作期表现。但目前仍无研究表明 SPECT 对于 SIRPIDs 的敏感性,且这仅为一项个案研究,缺乏代表性。

Smith 等^[9]监测了 235 例 ICU 患者,其中 2 例监测到了 SIRPIDs,分别为 1 例 63 岁因动脉瘤破裂导致蛛网膜下腔出血的女性患者和 1 例 67 岁心跳骤停的女性患者。对 2 例患者进行 CEEG 监测,患者均出现 NCSE,遂规律应用左乙拉西坦、咪达唑仑等进行治疗。随后在住院 6~8 d 时检测到了 SIRPIDs。分别在有及无 SIRPIDs 时进行 SPECT 扫描。在两次扫描中患者均未出现高灌注,这可能说明 SIRPIDs 可能不是一种发作期活动。SPECT 阴性的 SIRPIDs 可能需要继续 EEG 监测病情调整进一步的治疗方案,且需要进一步关于预后的研究。

为了探究 SIRPIDs 对神经损伤的意义,Alvarez 纳入了 114 例心脏骤停后进行低温治疗的患者进行 CEEG 监测,其中 105 例患者在低温治疗和常温情况下均有脑电记录,仅有 14 例(13.3%)患者监测到 SIRPIDs,其中 8 例为周期性 SIRPIDs,其他患者均出现了节律性发作样两种 SIRPIDs。通过评估血清中神经元特异性的烯醇化酶(Neuron-specific enolase, NSE)浓度变化,发现 NSE 与出现 SIRPIDs 相关,提示 SIRPIDs 更可能是一种损伤性表现而不一定是发作性表现^[10]。

表 1 回顾 SIRPIDs 发现率、原发病诊断及预后情况

研究	SIRPIDs 例数 (总例数, 率)	原发病诊断(例数)	SIRPIDs 分型(例数)	预后情况
Hirsch, 2004 ^[1]	33(150, 22%)	急性脑损伤(24)		未报道
		蛛网膜下腔出血(8)	周期性(21)	
		颅内出血(4)	GPEDs (10)	
		脑梗死(2)	PLEDs(9)	
		中枢神经系统感染(2)	TW(5)	
		外伤(3)	广泛多棘波(1)	
		缺氧(1)	多种图形(4)	
		肿瘤及其他(9)	发作样(18)	
		急性代谢异常(6)	局部(12)	
		低钠血症(3)	广泛(7)	
		局部脑损伤(18)	局灶及广泛(1)	
		急性期(15)	FRDA(14)	
		慢性及急性期外(3)		
			PLEDs (1)	
van Straten AF, 2014 ^[22]	4(33, 12.1%)	脑外伤(3) 癫痫发作/持续状态(1)	GPEDs (1) 局灶发作样放电(2)	未报道
Braksick SA, 2016 ^[23]	43(416, 10.3%)	缺氧(16) 余不详	未报道	SIRPIDs 患者院内 死亡率 41.9%

注:FRDA, 前额节律 δ 波;TW,三相波

2 诱发刺激诱发出的脑电异常的刺激形式

Fluri 等^[11]也报道了一组缺血缺氧后脑病患者,病例提示患者仅在刺激前额及眶上区域的皮肤时才能诱发出 SIRPIDs。Nascimento 等^[12]在病例分析中提出目前可以诱发出 SIRPIDs 的刺激类型有多种,然而目前没有任何一项研究指出哪类刺激更容易诱发出 SIRPIDs,应该尽快对昏迷患者的刺激标准进行细化研究。随后 Tjepkema-Cloostermans 等^[13]报道了 2 例严重的缺血缺氧后脑病患者,在 EEG 监测过程中均出现了典型的 SIRPIDs,给予刺激后 EEG 可见爆发-抑制改变,且临床上未见肌阵挛表现。Marleen 对刺激方式进行了进一步研究,发现当给予患者连续刺激时(听觉及触觉刺激),刺激间隔时间长可立即诱发出 SIRPIDs,当间隔时间较短时($<1\text{ s}$),刺激后未见爆发抑制改变。近年来国外关于 SIRPIDs 的诱发刺激进行了一定的分析,但由于患者病例数量有限, SIRPIDs 的诱发刺激标准尚缺乏明确结论。

3 刺激诱发出的脑电异常的临床特点

自从 SIRPIDs 的定义以及数例病案报道后,近来一系列病历报道及研究对这一脑电现象的临床意义进行探讨。2004 年前,较少文献报道过类似脑电现象,Chatrian 等^[14]发现患者在疼痛刺激后出现一种振幅持续增加的 PLEDs。另有研究表明在代谢障碍或脑病患者中刺激可能引起三相波(TW),而在深度昏迷患者中 TW 并不多见。也有研究特殊强调了这个问题,同时发现脑电中带有 TW 的患者在刺激过程中未能监测到持续脑电改变^[15]。

为进一步探究 SIRPIDs 与癫痫发作之间的关系, Fernandez 等^[16]给予 1 例缺血缺氧性脑病患者触觉刺激后,患者出现肌阵挛表现。另有病例报道了 1 例 63 岁的病毒性脑炎男性患者,在 CEEG 中可见 SIRPIDs,表现为双侧中央区的 PLEDs。这可能与长时间高强度的刺激诱发的肌阵挛有关,当给予听觉及触觉刺激时,会造成出现亚临床发作^[17]。Hirsch 等^[3]对 9 例既往有局灶运动性癫痫病史的昏迷患者进行 CEEG 监测,其中 8 例患者在急性脑损伤时期出现过 NCSE。监测中,研究者们发现刺激可以诱发出脑电异常及脑病患者的癫痫发作。这表明一些刺激可以诱发出异常脑电现象同时伴发癫痫发作。对于其他病因所致脑损伤伴有 SIRPIDs 的患者,其发生机制以及预后尚无进一步研究。

Rossetti 等^[18]报道了 1 例 74 岁的女性克-雅式

病伴发 SIRPIDs 的患者。病程早期 EEG 表现为紊乱的 α - θ 背景,有短暂的无规律的棘波($2\sim3\text{ Hz}$),右侧为著;初步诊断为 NCSE,给予氯硝西泮和苯妥英钠治疗后,EEG 及症状均无改善,给予丙泊酚治疗 3 h。治疗结束时 EEG 中可见周期性的 SIRPIDs,核磁共振(MRI)、脑脊液检查以及考虑诊断为克-雅式病,患者死亡后的病理学分析符合上述诊断。2016 年,美国霍普金斯大学报道了 1 例由于使用头孢吡肟后出现的 SIRPIDs,最后通过脑组织病理学检测确诊是结节病所致^[19]。

Murphy^[20]报道了 1 例 50 岁女性,脑梗死患者。脑电记录中出现节律性和周期性两种形式的 SIRPIDs。既往有 39 年可卡因成瘾史,在心肺复苏后有缺氧性脑病病史。在患者前额部和眼睑处进行触觉刺激,EEG 可见爆发-抑制现象,爆发期出现泛化的棘波活动,伴有双侧眼轮匝肌抽搐。Murphy 未对该患者预后进行进一步追踪。

4 重症患者伴发刺激诱发出的脑电异常者的预后

为了更好的理解昏迷患者的 PEDs 与患者预后的关系, Ong 等^[21]对 67 例昏迷患者进行 $\geq 10\text{ d}$ 的脑电监测。被试患者平均年龄 56($18\sim83$)岁, Glasgow 昏迷评分平均为 7 分。根据 PEDs 持续时间分成 3 组: PEDs 延长组($\geq 5\text{ d}$)、PEDs 周期组($\geq 1\text{ d}$, $\leq 5\text{ d}$),以及未发生 PEDs 组。3 组患者常见诊断为缺血缺氧性脑病、蛛网膜下腔出血、脑炎、代谢性脑病,以及颅内出血。SIRPIDs 在本研究中发生率为 34%,数据分析提示 PEDs 持续时间越长,越容易出现 EEG 的痫性发作和 SIRPIDs,但 PEDs 持续时间与患者死亡率及意识水平恢复均无明显关系。

为了探究 SIRPIDs 的损伤意义, Alvarez 等^[10]纳入了 114 例心脏骤停后进行低温治疗的患者进行 CEEG 监测,数据分析提示患者出现 SIRPIDs 时,3 个月时的预后较差,在低温治疗期中出现的 SIRPIDs 更明显。同时 SIRPIDs 也与间断的或无反应性的 EEG 背景活动相关,也提示患者预后较差。当 SIRPIDs 出现在复温和常温条件时,可以看见患者神经功能保留。

另有报道 1 例 GPEDs 患者在刺激后出现“暂停”现象。患者为 70 岁女性,诊断为肺炎球菌性脑膜炎,EEG 可见痛性刺激及听觉性刺激诱发出的以弥漫棘波活动为特征的痫性发作,每 1~2 次刺激后可发生 1 次,持续 2~7 s。研究者认为这一

现象可能是脑电节律性活动的标志，可能对脑功能有益^[7]。

Hirsch 等^[1]回顾 150 例患者的 24 h CEEG，发现 33 例(22%)患者出现了 SIRPIDs，除 1 例有不自自主单个肢体抽搐，其余患者均无伴发的任何临床表现。这些患者中 8 例有癫痫病史，24 例为急性脑损伤患者，其中脑血管病患者 14 例。结果提示出现 SIRPIDs 无明显临床意义，但在多因素分析中发现：出现 SE $[(OR = 3.2, 95\% CI(1.0, 10.2))]$ 以及女性 $[OR = 3.4, 95\% CI(1.1, 10.2)]$ 均与癫痫发作样 SIRPIDs 独立相关，同时发现颅内出血患者更容易诱发出 SIRPIDs $[OR = 3.3, 95\% CI(1.6, 6.9)]$ 。SE 及癫痫发作与 SIRPIDs 无明显统计学相关性，但在多因素分析中此两者在痫性发作样局灶 SIRPIDs 中独立相关。但这并不能表明 SIRPIDs 是否与 SE 有关，目前需要进一步的研究以明确 SIRPIDs 的临床意义。

van Straten 等^[22]对重症监护的 33 例患者进行了 CEEG 监测，发现其中 4 例患者出现了 SIRPIDs 表现。研究还发现，亚临床癫痫持续状态与 SIRPIDs 存在相关性，脑电记录时间越长越易监测到 SIRPIDs，且急性脑损伤患者更易出现 SIRPIDs。性别、癫痫病史、记忆 EEG 周期性变化、背景波形与 SIRPIDs 均无关。对预后无明显影响。但此例研究入组患者较少，仍需进一步研究。

Braksick 等^[23]分析了 416 例神经重症患者 CEEG，有 43(10.3%)例患者出现 SIRPIDs，结果提示患者出现急性脑损伤后其他提示损伤较大的痫性波 EEG 表现时，更易出现 SIRPIDs $[OR = 2.85, 95\% CI(0.13, 7.19)]$ ，同时当应用过抗癫痫药物后的患者更容易出现 SIRPIDs $[OR = 3.24, 95\% CI(1.31, 8.00)]$ ，但 SIRPIDs 与患者院内死亡率之间无统计学相关 $[OR = 1.73, 95\% CI(0.79, 3.78)]$ 。研究者未进一步追踪患者院外的意识恢复及脑功能情况等。

Chong 等^[24]对各种异常脑电现象对患者神经损伤进行了汇总分析(图 1)，认为 SIRPIDs 是一种介于发作期和发作间期之间的改变，其对脑损伤的作用也介于两者之间。

5 展望

综上所述，SIRPIDs 是一种近来发现的脑部放电现象，在对意识障碍和昏迷患者进行查体及普通护理操作时可能出现。SIRPIDs 病理生理改变可能与大脑皮层异常兴奋情况下皮层下-皮层的不规律

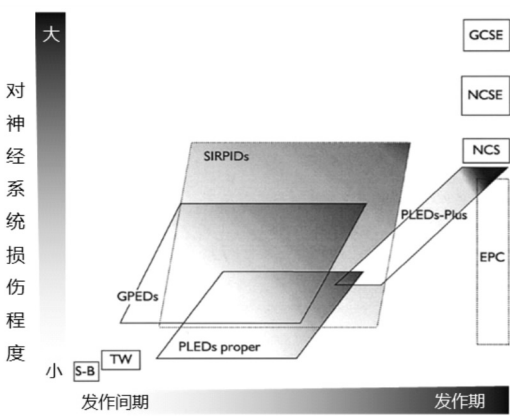


图 1 多种发作期及间期的临床脑电图诊断
注:EPC,局灶癫痫连续发作; NCS, 非惊厥性发作; NCSE 非惊厥性癫痫持续状态; GCSE, 全面惊厥性癫痫持续状态; S-B,抑制-暴发; PLEDs proper, 固有单侧周期性放电

电活动相关，尤其是丘脑皮层回路。目前研究对于 SIRPIDs 在重症脑功能受损患者，尤其是重症脑血管病患者中的预后缺乏明确依据，尚未得出统一结论。SPECT 研究为解决这一问题提供了一个影像技术平台，SIRPIDs 不同形式的脑电异常可进一步与 SPECT 结合以协助研究。目前临床上对 SIRPIDs 原理尚缺乏足够的认识，现有研究中诱发出 SIRPIDs 的患者数量有限，且未对单一病因进行深入分析，缺乏完善的患者院外随访信息。今后，仍需做大量工作，以进一步理解 SIRPIDs 的病理生理机制及临床表现，并探究其对于神经重症患者的临床意义。

参考文献

- 1 Hirsch LJ, Claassen J, Mayer SA, et al. Stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges (SIRPIDs): a common EEG phenomenon in the critically ill. *Epilepsia*, 2004, 45 (2): 109-123.
- 2 Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, et al. American clinical neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. *Clin Neurophysiol*, 2013, 30 (1): 1-27.
- 3 Hirsch JL, Pang T, Claassen J, et al. Focal motor seizures induced by alerting stimuli in critically ill patients. *Epilepsia*, 2008, 49 (6): 968-973.
- 4 Steriade M. Arousal: revisiting the reticular activating system. *Science* 1996, 272(5259): 225-226.
- 5 Steriade M. Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience*, 2000, 101(2): 243-276.
- 6 Steriade M. Synchronized activities of coupled oscillators in the cerebral cortex and thalamus at different levels of vigilance. *Cereb Cortex*, 1997, 7(6): 583-604.
- 7 Anzellotti F, Franciotti R, Onofri M. Stimulus aborted periodic

- epileptiform discharges: a case description and possible relationship with stimulus induced discharges. *Epilepsy Res*, 2013, 105(1-2): 256-259.
- 8 Zeiler SR, Turtzo LC, Kaplan PW. SPECT-negative SIRPIDs argues against treatment as seizures. *ClinNeurophysiol*, 2011, 28 (5): 493-496.
 - 9 Smith CC, Tatum WO, Gupta V, *et al.* SPECT-negative SIRPIDs: less aggressive neurointensive care. *ClinNeurophysiol*, 2014, 31 (3): e6-e10.
 - 10 Alvarez V, Oddo M, Rossetti AO. Stimulus-induced rhythmic, periodic or ictal discharges (SIRPIDs) in comatose survivors of cardiac arrest: characteristics and prognostic value. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(1): 204-208.
 - 11 Fluri F, Balestra G, Christ M, *et al.* Stimulus-induced rhythmic, periodic or ictal discharges (SIRPIDs) elicited by stimulating exclusively the ophthalmic nerve. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119 (8): 1934-1938.
 - 12 Nascimento FA, Borlot F, Aljaafari D, *et al.* Search for epileptiform electroencephalogram activity by external stimulation in critically ill patients. *Can J Neurol Sci* 2016, 43(5): 710-712
 - 13 Tjepkema-Cloostermans MC, Wijers ET, van Putten MJ. Stimulus induced bursts in severe postanoxic encephalopathy. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(11): 3492-3497
 - 14 Chatrian G, Shaw C, Leffman H. The significance of periodic lateralized epileptiform discharges in EEG: an electrographic, clinical and pathological study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1964, 17: 177-193.
 - 15 Fisch BJ, Klass DW. The diagnostic specificity of triphasic wave patterns. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1988, 70(1): 1-8
 - 16 Fernandez-Torre JL, Hernández-Hernández MA. Acute stimulus-sensitive postanoxic myoclonus: the importance of sensory stimulation in comatose patients. *Clin EEG Neurosci*, 2012, 43 (4): 312-314.
 - 17 Koutroumanidis M, Tsatsou K, Bonakis A, *et al.* Stimulus-induced bilateral central periodic discharges, cortical myoclonus and arousal responses in mild reversible coma. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119 (11): 2459-2464.
 - 18 Rossetti AO, Dunand M. Creutzfeldt-Jakob disease: evolution from nonconvulsive status epilepticus, through SIRPIDs, to generalized periodic discharges. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118 (11): 2533-2538.
 - 19 Emily J, Yousef H, Nirma CM, *et al.* Cefepime-associated SIRPIDs in a patient with normal renal function. *The Neurohospitalist*, 2016, 6(4): 167-169.
 - 20 Murphy MM. SIRPIDs: a case study. *Am J END Technol*, 2006, 46 (2): 159-164
 - 21 Ong C, Gilmore E, Claassen J, *et al.* Impact of prolonged periodic epileptiform discharges on coma prognosis. *Neurocrit Care*, 2012, 17(1): 39-44
 - 22 van Straten AF, Fesler JR, Hakimi R, *et al.* SIRPIDs: Prevalence and outcome in critically ill patients. *Clin Neurophysiol*, 2014, 31 (5): 418-421.
 - 23 Braksick SA, Burkholder DB, Tsetou S, *et al.* Associated factors and prognostic implications of stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges. *JAMA Neurology*. 2016, 73(5): 585-590.
 - 24 Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *Clin Neurophysiol*, 2005, 22(2): 79-91.



神经元移行障碍发病机制研究进展

齐晖, 高丽, 李岩, 范宏业, 杨柳, 曹睿明, 殷小静, 李俊龙

河南省人民医院 儿科(郑州 450003)

【摘要】 胚胎发育时期因各种因素引起的神经元移行障碍, 常导致大脑皮质发育畸形 (Malformation of cortical development, MCD), 也是引起患儿发育迟缓和癫痫的常见原因。快速发展的分子生物学、影像学和基因遗传学丰富了大脑皮质发育的相关知识, 畸形的报道不仅在数量和种类上有所增长, 同时相关研究已经确定了几个基因, 可能破坏神经细胞增殖、移行以及晚期皮层组织形成的每一个重要阶段。不同的 MCD 在临床表现上也有很大的表型异质性, 现就 MCD 的发生机制、易感基因进行阐述, 为 MCD 后期研究提供参考依据。

【关键词】 皮质发育不良; 基因; 信号通路; 癫痫

皮质发育畸形 (Malformation of cortical development, MCD) 是指在胚胎第 7 周来自侧脑室生发基质层的神经细胞及神经胶质细胞向皮质层移行过程中受到遗传、中毒、母亲高危因素等致放射状胶质纤维受损, 或移行中的神经元和胶质细胞表面分子的改变导致神经元的移行终止, 使得原本一一对应的大脑皮质 6 层结构发生错位, 同时由于损害发生时期不同产生了各种发育畸形的大脑皮质。目前快速发展的基因测序技术和分子生物学研究发现了许多与 MCD 和癫痫相关的细胞信号级联通路, 以及细胞骨架组装相关的基因突变, 其中最前沿的研究是关于磷酸肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 级联通路上游和下游调控蛋白相关基因新生突变^[1]和微管蛋白、络丝蛋白通路^[2]相关的 MCD。对于细胞内信号级联通路的进一步认识, 不再局限于以基因型-表型相关性为依据, 而侧重于以突变引起细胞功能改变为策略的精准治疗模式。本文将总结不同类型 MCD 相关基因, 同时对于突变基因如何干涉 PI3K /AKT/mTOR 信号通路, 神经细胞生长、迁移过程中细胞骨架组装发生畸变的过程进行阐述。根据 MCD 发病机制的不同, 主要分为两大类: mTOR 通路学说和微管蛋白通路学说^[1, 2]。

1 mTOR 信号通路与皮质发育畸形

MCD 是由调控 PI3K/AKT/mTOR 通路蛋白质

的基因突变引起^[1], 在动物模型中发现这些突变基因扰乱了皮质发育过程中神经胶质细胞正常增殖、生长、移行和神经胶质母细胞的平移过程。典型的基因有结节性硬化症基因 (Tuberous sclerosis complex, TSC), 包括结节性硬化复合物基因 1 (TSC1), 结节性硬化复合物基因 2 (TSC2), 研究发现这些基因都与 MCD 有关, 易导致婴儿痉挛症和难治性癫痫^[3, 4]。级联通路中不同阶段的基因突变引起的 MCD 也有差异, 小到只有在术后切除的神经病理学检查中才能发现影像学忽略的畸形组织、局灶性皮质发育不良 (Focal cortical dysplasias, FCD) II 型, 大至半侧巨脑症、巨脑症^[5, 6]。虽然在表型上存在差异, 但 PI3K/AKT/mTOR 信号通路汇聚点上多个基因突变级联激活引起的组织学改变, 异常的皮质层状结构, 神经元的过度兴奋, 癫痫发作的机制是相同的。在体内和体外的研究中发现, 突变的 mTOR 信号通路细胞网络功能通过 mTOR 作为共同信号节点, 而对于突变引起的结构和功能改变、神经元过度兴奋都可以被 mTOR 信号通路抑制剂雷帕霉素及其衍生物抑制。

国外研究发现在表达具有催化活性的磷酸肌醇 3 激酶异构体 (PIK3CA) 突变基因 (H1047R 和 E545K) 的小鼠模型中出现巨脑和皮质畸形^[7], 并且在给予 PI3K 抑制剂后, 小鼠癫痫发作有所改善^[8]。同时发现 PIK3CA 基因编码 PI3K 的催化亚基 (α -p110) 蛋白, 磷酸肌醇 3 激酶 β 调节亚基 (PI3KR2) 负责调控 PI3K 的 p85 蛋白。在半侧巨脑症脑组织中发现 PI3K 的突变增加了在脑组织中高

表达的 *AKT* 变体 (*Akt3*) 的磷酸化活化, 并普遍观察到发生在下游的 *mTOR* 复合物 1 (*mTORC1*) 的信号活化, 即核糖体 S6 蛋白的磷酸化增强。因此认为, *PI3K* 基因突变导致 *mTOR* 信号通路下游级联活化信号增强, 越来越多的活体研究表明 *mTOR* 信号通路激活可能导致异常的细胞生长、迁移、极化和新陈代谢过程, 在半侧巨脑症和巨脑症患者中表现为形成杂乱无序的畸形皮层。

新的研究数据表明, 突变的 *AKT3* 基因通过 *AKT3*-转录因子 (*FOXG1*)-络丝蛋白 (*Reelin*, *RELN*) 通路损害神经元移行过程^[9, 10]。*RELN* 是一种调控大脑皮质发生发展、神经元移行的分泌蛋白 *RELN* 基因突变与无脑回畸形密切相关^[11]。通过功能型 *AKT3* 基因突变构建 FCD 小鼠模型, 可以观察到 *RELN* 表达异常以及受影响神经元的移行障碍^[12], 在没有受到 *AKT3* 突变基因影响的周围神经元同样可以观察到移行障碍, 推断可能是通过自主细胞效应^[10], 所以该基因突变并不直接影响神经元移行和皮质分层过程。在半侧巨脑症和局灶性皮质畸形的脑组织标本中可以发现 *PI3K* 和 *AKT3* 相关突变^[13], 在羊水多, 巨脑症状性癫痫综合征患者脑组织标本中发现不受控制的过度磷酸化 S6 蛋白表达^[14, 15], 同时伴随广泛的细胞体积增大, 雷帕霉素治疗作用主要是阻止和逆转这些细胞功能, 并在羊水过多, 巨脑, 症状性癫痫综合征 (*Polyhydramnios*, *megalencephaly*, and *symptomatic epilepsy syndrome*, *PMSE*) 患者的癫痫控制中疗效显著。*PTEN* 基因是一个肿瘤抑制基因^[16], 通过释放抑制生长、增殖信号来抑制 *PI3K*, 在已确诊 *PTEN* 基因突变患者的大脑标本中可看到 *AKT* 活性增加, 同时由于 *mTOR* 信号通路下游活化, 在体外染色标记中发现过度磷酸化 S6 蛋白和异常细胞结构^[17, 18]。在小鼠体内和体外研究中观察到 *mTOR* 抑制剂不仅纠正畸形细胞同时有效减少癫痫发作频率^[19, 20]。调节 *PI3K/AKT/mTOR* 通路的蛋白质对于细胞营养状况特别是氨基酸水平敏感^[21], 亮氨酸和精氨酸在该机制中起重要作用^[22, 23]。研究发现由于 *TSC1/TSC2* 突变, 抑制调节功能丧失使 *mTOR* 信号通路超活化^[24-26], 导致细胞肥大、形态异常, 损害细胞移行和细胞极性的形成^[27, 28]。

2 微丝蛋白通路和细胞骨架相关的皮质发育畸形

细胞骨架系统虽然在本质上并不是一个级联信号通路, 却是一系列复杂动态的蛋白质亚基集

合, 根据信号提示进行组装和拆卸, 进而保证细胞正常移行、极化和胞质运输过程^[29, 30]。当细胞骨架基因发生突变时神经元功能受到严重影响导致严重的 MCD 和癫痫发作^[31-33]。第一个被发现的细胞骨架相关 MCD 基因 *LIS1*, 于 1993 年在 1 例 Miller-Dieker 无脑回综合征患者中发现, 其临床意义和生物学影响已被广泛报道^[34, 35]。最近研究又发现更大范围的引起 MCD 细胞骨架相关基因, 它们以一种特定形式存在, 因此被称作微管蛋白 (*Tubulin*, *TUB*) 信号通路, 包括新生突变基因 *TUBA1A*、*TUBA8*、*TUBB2A*、*TUBB2B*、*TUBB3*、*TUBB5*、*TUBG1*^[36]。这些基因错义突变引起多种类型的 MCD, 如多微脑回 (*TUBA1A*)^[37], 小头畸形 (*TUBB2B*, *TUBB5*, *TUBG1*)^[38], 无脑回 (*TUBB3*)^[39], *TUBB4* 基因突变在一部分伴有小脑、基底节、壳核畸形和结构破坏的患者中被发现, 除了这些基因特异性表型, 大部分患者还常伴有小头畸形、胼胝体发育不全及杂乱的皮层结构^[40, 41]。*TUB* 基因突变对细胞功能的影响可以分为三大类: 减少异二聚体的产生、减少与运动蛋白的相互作用、微管组装和稳定性的损害。在 *TUBA1A*、*TUBB2B*、*TUBB3* 突变基因的研究中发现, 与蛋白质折叠伴侣发生交互作用子单元无法正常进行^[38], 因此减少了 α 和 β 微管蛋白形成。但也有研究表明这些异常折叠超表达蛋白质将会并入微管中形成正常结构^[37, 42]。

还有一些与 MCD 和癫痫发作相关, 编码细胞骨架蛋白质的突变基因, 包括 *KIF1A*^[43]、*ARFGF2*^[44]、细丝蛋白 A (*Filamin A*, *FLNA*)^[45]。*FLNA* 是一种肌动蛋白黏合蛋白, 起着交联肌动蛋白纤维和固定肌动蛋白骨架作用。*FLNA* 基因突变常出现在室旁结灰质异位和耐药性癫痫患者中, 使脑室周围径向神经胶质正常组织结构被突变基因的病理生理效应改变, 出现移行障碍^[45, 46]。微管相关蛋白 (*Doublecortin*, *DCX*) 是在神经前体细胞表达的一种微管交互蛋白, *DCX* 基因突变在女性患者中表现为皮层下带状灰质异位, 在男性患者中常表现为 X 连锁的无脑回畸形, 两者都常伴有严重的难治性癫痫。*LIS1* 基因突变常与无脑回畸形和微缺失 Miller-Dieker 综合征有关。虽然细胞骨架基因突变引起癫痫发作的确切机制没有确切解释, 但在 *LIS1* 突变引起的癫痫发作小鼠模型中可以发现谷氨酸介导的通路激活, 以及突触前膜上突触囊泡的增多^[47, 48], 并认为 *LIS1* 基因突变可能直接影响突触兴奋性的传递^[49, 50]。

3 结语

对于复杂的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的了解使我们对于雷帕霉素及其化合物治疗难治性癫痫的原理有了进一步理解。随着基因测序技术的进步和识别少数体细胞突变能力的增加,使 MCD 的信号级联基因突变表达谱也随之增加。未来研究需要确定突变基因与癫痫发作之间的联系,以便于发展更多的精准治疗策略。

参考文献

1 Crino PB. mTOR signaling in epilepsy: insights from malformations of cortical development. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 5 (4): 422-442.

2 Tischfeld MA, Cederquist GY, Gupta ML Jr, et al. Phenotypic spectrum of the tubulin-related disorders and functional implications of disease-causing mutations. Curr Opin Genet Dev, 2011, 21(3): 286-294.

3 Han JM, Sahin M. TSC1/TSC2 signaling in the CNS. FEBS Lett, 2011, 585(7): 973-980.

4 Crino PB. Evolving neurobiology of tuberous sclerosis complex. Acta Neuropathol, 2013, 125 (3): 317-332.

5 Riviere JB, Mirzaa GM, O' Roak BJ, et al. Finding of Rare Disease Genes (FORGE) Canada Consortium. Nat Genet, 2012, 44(8): 934-940.

6 Jansen LA, Mirzaa GM, Ishak GE, et al. PI3K/AKT pathway mutations cause a spectrum of brain malformations from megalencephaly to focal cortical dysplasia. Brain, 2015, 138 (Pt 6): 1613-1628.

7 Mirzaa GM, Riviere JB, Dobyns WB. Megalencephaly syndromes and activating mutations in the PI3K-AKT pathway: MPPH and MCAP. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2013, 163(2): 122-130.

8 Roy A, Skibo J, Kalume F, et al. Mouse models of human PIK3CA-related brain overgrowth have acutely treatable epilepsy. Elife, 2015, 4(3): pii:12703.

9 Poduri A, Evrony GD, Cai X, et al. Somatic activation of AKT3 causes hemispheric developmental brain malformations. Neuron, 2012, 74(1): 41-48.

10 Baek ST, Copeland B, Yun EJ, et al. An AKT3-FOXP1-reelin network underlies defective migration in human focal malformations of cortical development. Nat Med, 2015, 21(12): 1445-1454.

11 Chang BS, Duzcan F, Kim S, et al. The role of RELN in lissencephaly and neuropsychiatric disease. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2007, 144 (1): 58-63.

12 Moon UY, Park JY, Park R, et al. Impaired Reelin-Dab1 signaling contributes to neuronal migration deficits of tuberous sclerosis complex. Cell Rep, 2015, 12(6): 965-978.

13 Eggers CM, Kline ER, Zhong D, et al. STE20-related kinase adaptor protein alpha (STRAD alpha) regulates cell polarity and invasion through PAK1 signaling in LKB1-null cells. J Biol Chem,

2012, 287(22): 18758-18768.

14 Orlova KA, Parker WE, Heuer GG, et al. STRADalpha deficiency results in aberrant mTORC1 signaling during corticogenesis in humans and mice. J Clin Invest, 2010, 120(5): 1591-1602.

15 Parker WE, Orlova KA, Parker WH, et al. Rapamycin prevents seizures after depletion of ST-RADA in a rare neurodevelopmental disorder. Sci Transl Med, 2013, 182(5): 182ra53.

16 Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. J Med Genet, 2011, 48(8): 505-512.

17 Ljungberg MC, Sunnen CN, Lugo JN, et al. Rapamycin suppresses seizures and neuronal hypertrophy in a mouse model of cortical dysplasia. Dis Model Mech, 2009, 2(7-8): 389-398.

18 Mester JL, Tilot AK, Rybicki LA, et al. Analysis of prevalence and degree of macrocephaly in patients with germline PTEN mutations and of brain weight in Pten knock-in murine model. Eur J Hum Genet, 2011, 19(7): 763-768.

19 Kwon CH, Zhu X, Zhang J, et al. mTOR is required for hypertrophy of Pten-deficient neuronal soma in vivo. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(22): 12923-12928.

20 Sunnen CN, Brewster AL, Lugo JN, et al. Inhibition of the mammalian target of rapamycin blocks epilepsy progression in NS-Pten conditional knockout mice. Epilepsia, 2011, 52 (11): 2065-2075.

21 Bar-Peled L, Chantranupong L, Cherniack AD, et al. A tumor suppressor complex with GAP activity for the Rag GTPases that signal amino acid sufficiency to mTORC1. Science, 2013, 340 (6136): 1100-1106.

22 Alfaiz AA, Micale L, Mandriani B, et al. TBC1D7 mutations are associated with intellectual disability, macrocrania, patellar dislocation, and celiac disease. Hum Mutat, 2014, 35 (4): 447-451.

23 Ricos MG, Hodgson BL, Pippucci T, et al. Mutations in the mammalian target of rapamycin pathway regulators NPRL2 and NPRL3 cause focal epilepsy. Ann Neurol, 2015, 79(1): 120-131.

24 Wei Y, Lilly MA. The TORC1 inhibitors Nprl2 and Nprl3 mediate an adaptive response to amino-acid starvation in Drosophila. Cell Death Differ, 2014, 21(9): 1460-1468.

25 Choi YJ, Di NA, Kramvis I, et al. Tuberous sclerosis complex proteins control axon formation. Genes Dev, 2008, 22 (18): 2485-2495.

26 Baulac S, Ishida S, Marsan E, et al. Familial focal epilepsy with focal cortical dysplasia due to DEPDC5 mutations. Ann Neurol, 2015, 77(4): 675-683.

27 Chantranupong L, Wolfson RL, Orozco JM, et al. The Sestrins interact with GATOR2 to negatively regulate the amino-acid-sensing pathway upstream of mTORC1. Cell Rep, 2014, 9(1): 1-8.

28 Leventer RJ, Scerri T, Marsh AP, et al. Hemispheric cortical dysplasia secondary to a mosaic somatic mutation in MTOR. Neurology, 2015, 84(20): 2029-2032.

29 Poduri A. DEPDC5 does it all: shared genetics for diverse epilepsy syndromes. Ann Neurol, 2014, 75(5): 631-633.

- 30 Picard F, Makrythanasis P, Navarro V, *et al.* DEPDC5 mutations in families presenting as auto-somal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology*, 2014, 82(23) : 2101-2106.
- 31 Scheer IE, Heron SE, Regan BM, *et al.* Mutations in mammalian target of rapamycin regulator DEPDC5 cause focal epilepsy with brain malformations. *Ann Neurol*, 2014, 75(5) : 782-787.
- 32 Scerri T, Riseley JR, Gillies G, *et al.* Familial cortical dysplasia type IIA caused by a germline mutation in DEPDC5. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015, 2(5) : 575-580.
- 33 Nakashima M, Saitsu H, Takei N, *et al.* Somatic mutations in the MTOR gene cause focal cortical dysplasia type IIb. *Ann Neurol*, 2015, 78(3) : 375-386.
- 34 Lim JS, Kim WI, Kang HC, *et al.* Brain somatic mutations in MTOR cause focal cortical dysplasia type II leading to intractable epilepsy. *Nat Med*, 2015, 21(4) : 395-400.
- 35 Reiner O, Carrozzo R, Shen Y, *et al.* Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein beta-subunit-like repeats. *Nature*, 1993, 364(6439) : 717-721.
- 36 Bahi-Buisson N, Poirier K, Fourniol F, *et al.* The wide spectrum of tubulinopathies; what are the key features for the diagnosis. *Brain*, 2014, 137(Pt 6) : 1676-1700.
- 37 Tian G, Jaglin XH, Keays DA, *et al.* Disease associated mutations in TUBA1A result in a spectrum of defects in the tubulin folding and heterodimer assembly pathway. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(18) : 3599-3613.
- 38 Cederquist GY, Luchniak A, Tischfeld MA, *et al.* An inherited TUBB2B mutation alters a kinesin-binding site and causes polymicrogyria, CFEOM and axondysinnervation. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(26) : 5484-5499.
- 39 Tischfeld MA1, Baris HN, Wu C, *et al.* Human TUBB3 mutations perturb microtubule dynamics, kinesin interactions, and axon guidance. *Cell*, 2010, 140(1) : 74-87.
- 40 Hamilton EM, Wolf NI, van der Knaap MS. Reply: TUBB4A novel mutation reinforces the genotype-phenotype correlation of hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *Brain*, 2015, 138(Pt 2) : e328.
- 41 Romaniello R, Arrigoni F, Bassi MT, *et al.* Mutations in alpha-and beta-tubulin encoding genes; implications in brain malformations. *Brain Dev*, 2015, 37(3) : 273-280.
- 42 Tischfeld MA, Engle EC. Distinct alpha-and beta-tubulin isoforms are required for the positioning, differentiation and survival of neurons; new support for the ‘multi-tubulin’ hypothesis. *Biosci Rep*, 2010, 30(5) : 319-330.
- 43 Esmaeeli NS, Madou MR, Sirajuddin M, *et al.* De novo mutations in KIF1A cause progressive encephalopathy and brain atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015, 2(6) : 623-635.
- 44 Bardon-Cancho EJ, Munoz-Jimenez L, Vazquez-Lopez M, *et al.* Periventricular nodular heterotopia and dystonia due to an ARFGEF2 mutation. *Pediatr Neurol*, 2014, 51(3) : 461-464.
- 45 Lange M, Kasper B, Bohring A, *et al.* 47 patients with FLNA associated periventricular nodular heterotopia. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10 : 134.
- 46 Carabalona A, Beguin S, Pallesi-Pocachard E, *et al.* A glial origin for periventricular nodular heterotopia caused by impaired expression of Filamin-A. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(5) : 1004-1017.
- 47 Greenwood JS, Wang Y, Estrada RC, *et al.* Seizures, enhanced excitation, and increased vesicle number in Lis1 mutant mice. *Ann Neurol*, 2009, 66(5) : 644-653.
- 48 Hunt RF, Dinday MT, Hindle-Katel W, *et al.* LIS1 deficiency promotes dysfunctional synaptic integration of granule cells generated in the developing and adult dentate gyrus. *J Neurosci*, 2012, 32(37) : 12862-12875.
- 49 Majewski J, Bulman DE, O’Driscoll M, *et al.* De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet*, 2012, 44(8) : 934-940.
- 50 Santucci M, Meletti S, Berkovic SF, *et al.* Mutations in the mTOR pathway regulators NPRL2 and NPRL3 cause focal epilepsy. *Ann Neurol*, 2015, 79(1) : 120-131.

癫痫患者更换抗癫痫药物后的预后分析： 一项配对的前瞻性研究



Jon Marc Finamore, Michael R Sperling, Tingting Zhan, *et al*

张颖颖 译 熊维希,慕洁 审

【摘要】 一系列单队列研究已对癫痫患者更换抗癫痫药物(AEDs)预后进行了分析。研究以对照研究方式第一次探究了这个问题,针对服用所有类型的AEDs的控制不佳和癫痫无发作的癫痫患者,通过配对前瞻性研究方法对这些结果作进一步补充。研究回顾9个月内所有的门诊患者以确定单药治疗局灶性癫痫患者。并将更换AEDs的患者作为病例组,维持原来单药治疗方案作为对照组。分别针对发作现状(前6个月内是否有癫痫发作)、目前AEDs和控制不佳的AEDs数量对病例组和对照组进行配对,并在6个月后评估结果。病例组中癫痫无发作患者($n=12$)在6个月随访期间癫痫发作复发率为16.7%,对照组为2.8%($n=36$, $P=0.11$)。病例组中控制不佳癫痫患者($n=27$)在6个月随访期癫痫发作缓解率为37%,对照组为55.6%($n=27$, $P=0.18$)。控制不佳癫痫患者中治疗失败的药物在2种或2种以上的患者更不容易在6个月内达到病情缓解($P=0.057$)。AEDs的药理机制和改变AEDs剂量均对癫痫预后无影响。研究进一步对癫痫无发作患者进行评估,更换药物的患者比维持原药物治疗患者癫痫发作的复发风险高14%。与维持原来药物方案相比,更换AEDs对控制不佳癫痫患者来说并不可能更易获得缓解,说明癫痫缓解是疾病的自发性改变,而非药物作用。

【关键词】 抗癫痫药物;癫痫发作复发;癫痫发作缓解

随着可用性药理学机制不同的抗癫痫药物(AEDs)的增加,其药物疗效迫切需要被了解。虽然近几年在新诊断的癫痫患者中进行一些随机对照试验提供了重要数据,确定了初步治疗决策,但若开始选择药物失效或不能耐受,我们就不知道接下来的治疗决策是否明智。从本质上来讲,问题并不在于一种药物是否比其他药物更好,而是一种药物是否适用于不同患者。确定这一点的唯一方法是让同一患者连续服用几种药物进行治疗,以查看结果是否有差异。

虽然这样的研究已经完成,并通过多次AEDs试验确定了癫痫控制率,所有这些试验均为无对照组的单队列研究。此外,开始AEDs治疗失败后癫痫预后仅反映了AEDs之间差异的一半。另一半则是AEDs治疗成功之后。由于医生和患者都不愿意在无癫痫发作时更换药物,因此很大程度上这个问题仍没有得到解决。尽管如此,在临床实践中,由于副作用、备孕计划或对AEDs长期后果的担忧,经常需要更换无癫痫发作患者的AEDs。

本研究小组最近发表了一项研究,提供了有关这两个问题的数据。首先我们发现,当切换到不同的AEDs时无癫痫发作患者具有轻度但在临床上较有意义的癫痫复发风险。其次,对于控制不佳的癫痫患者,更换AEDs与继续服用原AEDs可能有相似的癫痫缓解率。然而这项研究存在一些较大的局限性,研究是回顾性的,如同类似研究,所比较小组之间的差异可能会对结果有影响,如初始AEDs治疗失败的数量。此外,更换药物的患者全是由卡马西平或苯妥英钠更换为新型AEDs;因此,这些结果对其他类型AEDs之间转换的可推广性仍然是不确定的。

本研究分别对无癫痫发作和控制不佳的癫痫患者更换AEDs预后进行了分析,由于方法学上进行了改进,分析结果更具有推广性。本研究针对从任何一种类型AEDs更换为其它任何一种AEDs的患者,而不仅仅是从传统AEDs更换为新型AEDs;采用前瞻性研究方式评估预后,而非回顾性;并根据患者所服用的AEDs对病例组和对照组进行配对,以消除与特定药物有关及初始治疗失败AEDs数量的影响,它们也是治疗过程中比较重要的预后因素。

1 方法

回顾性分析 2012 年 2 月-10 月期间托马斯·杰斐逊综合癫痫中心所有门诊就诊记录。研究设计如图 1 所示。入选标准包括诊断为局灶性癫痫和单药治疗癫痫患者。通过回顾性的方式选择患者。患者和提供者均不知道被纳入本研究。然后,在开始日期之前将患者归类为癫痫无发作组和癫痫发作控制不佳组。对于病例组患者,开始日期为患者更换药物日期,而对照组患者,将确定身份时的预约日期作为开始日期。单药治疗患者如果在开始日期之前的 6 个月内没有癫痫发作,则将其视为癫痫无发作(包括全身强直-阵挛性发作、局灶性癫痫伴意识损伤和可观察到的局灶性癫痫发作,不包括孤立光环发作);其他患者则均被认为癫痫控制不佳。在 6 个月内无法辨别发作状态的单药治疗患者被排除在外。登记患者年龄、性别、当前 AEDs 和之前治疗失败的 AEDs 数量,通过病例回顾制成表格。无论停药原因如何,以前服用的所有药物都被计算在内。在先前接受手术切除的癫痫患者,只将

手术后治疗失败的药物计算入内。

根据 AEDs 管理对患者进行分类。在登记期间将更换为不同(单药)AEDs 的患者作为病例组。在此期间维持原 AED(单药)的患者被归类作为对照组。在开始日期之前根据癫痫发作情况对病例组与对照组进行,即癫痫无发作病例组与癫痫无发作对照组,控制不佳癫痫发作病例组与控制不佳癫痫发作对照组相匹配(图 1)。癫痫无发作病例组与对照组按照 1:3 进行配对,控制不佳癫痫发作病例组与对照组则按照 1:1 进行配对。匹配率的差异是由于每个组内可用控制变量的数目不同。病例组与对照组在开始日期前使用相同 AEDs,并且之前治疗失败的 AEDs 数目相同。如果多个待选者的这些参数与一个给定病例相匹配,则按时间顺序从最早开始日期选择对照;如果之前治疗失败 AEDs 数量没有完全匹配,则从使用同一种 AEDs 的患者中选择最接近之前治疗失败的 AEDs 数量对照;如果多个候选患者仍然保持一样,就按时间顺序从最早的开始日期选择对照。

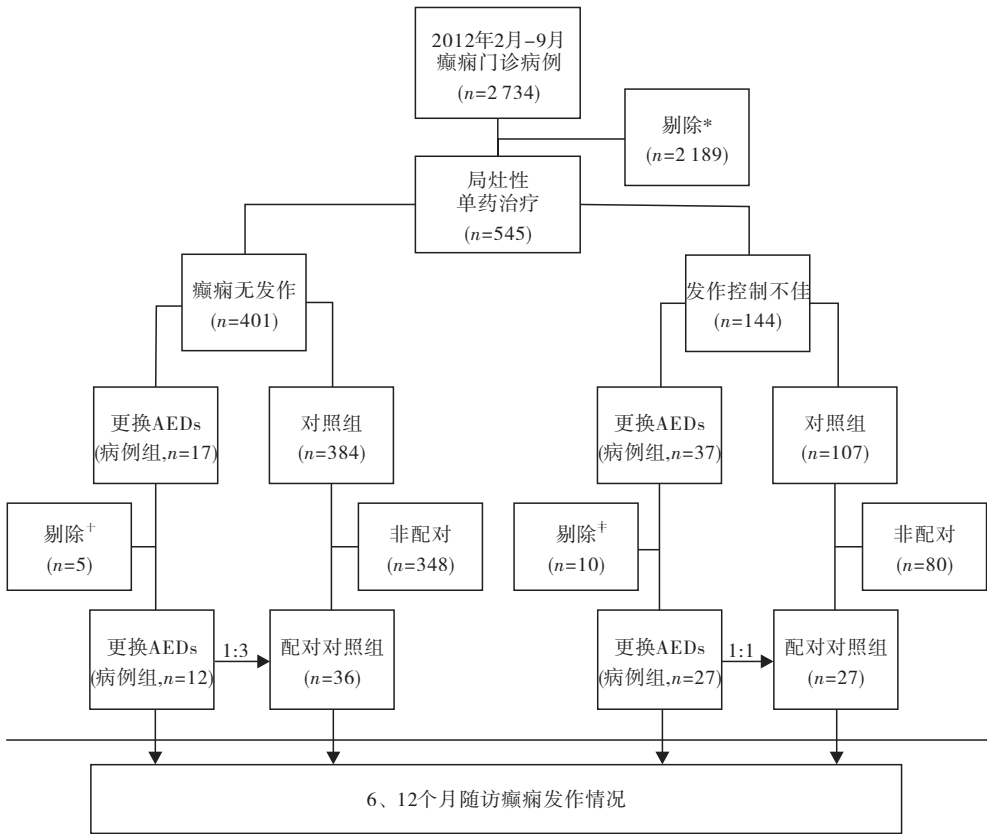


图 1 纳入病例筛选流程

注：* 约半数患者由于多种药物治疗被排除, 1/3 由于全面性发作或其它原因(如病史不详、剂量不足或参与其它研究等)。+ 这些患者中, 其中 3 例从未更换为新型抗癫痫药, 1 例患者在随访期间多次更换药物, 由于会影响到结局而排除。+ 3 例患者失访, 2 例患者从未换过新药, 1 例患者未达到新药的治疗水平。4 例患者失访

最后从开始日期起对患者随访至少 6 个月以评估发作结局。病例组患者随访期间从患者开始使用单一新型 AEDs 治疗的日期来确定。如果没有确定日期,则假设为期 4 周的药物滴定。癫痫发作情况从 6 个月开始评估,在接下来的 1 年研究者对患者的门诊记录定期重新评估。如果在随访期间没有癫痫发作(不包括孤立光环),患者被认为在 6 个月无癫痫发作。为了尽量扩大样本量并避免偏倚,那些通过电话随访未在临床上观察到的患者,要求其报告癫痫复发和药物更换情况。有 6 例患者因副作用或费用问题而比较频繁更换新的 AEDs,并服用了另一种新药。对于这些患者,则忽略干预性的短期治疗,因为他不会影响结果趋势,并认为他们已经从原来的 AEDs 切换到最新的 AEDs。在 6 个月没有随访的患者被剔除研究。最终没有更换药物的患者也被剔除研究。那些被剔除的病例组患者,其匹配的对照组也被剔除。没有随访的对照组患者被替换(分别保留癫痫无发作组和癫痫发作组的 3:1 和 1:1 匹配比)。使用前面描述的相同匹配方法从初始未匹配的对照池中选择新的对照。对于那些进行过神经外科手术或去世的单药治疗患者如果接受了药物更换,其 6 个月的记录结果可以被登记。在开始日期 1 年后的结果作为次要结局指标,但仅针对那些在开始日期之前全年确定为单药治疗的患者才能被纳入,以避免因观察时间不对称引起偏倚。

采用逻辑回归模型分析癫痫无发作及其他变量对癫痫无发作的影响。考虑到协变量包括开始日期之前的癫痫发作情况(无发作 *vs.* 控制不佳者)、队列类型(病例 *vs.* 对照)、治疗失败的 AEDs 数量、AED 试验时长(log 转换)、开始日期之前癫痫无发作时长(log 转换,仅对癫痫无发作患者)以及性别。使用赤池信息量准则(Akaike information criterion, AIC)逐步选择,最终简约模型则包含了开始日期之前的发作情况,队列类型和治疗失败 AEDs 的数量。治疗失败的 AEDs 数量与开始日期之前的发作情况之间存在显著性关联,因此两者之间的交互项也被包括在内。由于队列类型与开始日期前的癫痫发作情况对研究设计至关重要,因此他们之间的交互项也包括在内。癫痫发作类型、剂量增加和药物作用机制分析采用 χ^2 或 Fisher 精确检验。本研究由托马斯·杰斐逊大学的机构审查委员会批准。

2 结果

有 39 例患者更换了 AEDs,其中有 12 例在开

始日期无癫痫发作。其余 63 例患者为对照组,包括 36 例无癫痫发作(配对到 12 例无癫痫发作患者)和 27 例癫痫发作患者(配对到 27 例癫痫发作患者)。两组病例的基本特征见表 1。两组患者年龄和性别无明显差异。两组间发病年龄和患病时间也无明显差异。在癫痫发作患者中,两组患者发作频率差异较大,然而这是由于在 6 个月的随访期间其中 2 例患者每天癫痫发作均在 3 次以上(除这 2 例患者外,患者中发作频率最高的为 6 个月内癫痫发作 32 次),排除这 2 例后,两组之间的发作频率具有可比性(表 1)。两组患者治疗失败的药物数量也具有可比性。更换药物最常见的原因是癫痫发作,其次是副作用。与预期相同,病例组在开始日期癫痫发作概率显著高于对照组[95% CI(0.14, 0.76), $P=0.011$],因为 AEDs 的更换往往会伴随持续癫痫发作。

表 1 纳入患者人口统计学资料($\bar{x} \pm s$)			
	病例组	对照组	<i>P</i> 值
患者例数	39	63	
年龄	44.8 $\pm$ 17.4	47.8 $\pm$ 14.4	0.335
性别	22(56.4%)	30(47.6%)	0.389
癫痫发作年龄(岁)	35.6 $\pm$ 19.7	34.5 $\pm$ 18.0	
癫痫病程(月)	124.3 $\pm$ 130.9	141.55 $\pm$ 159.30	
癫痫无发作例数	12(30.7%)	36(58.1%)	0.011
癫痫月发作频率	7.9 $\pm$ 26.3	0.6 $\pm$ 1.1	0.023
剔除 2 例患者后	0.9 $\pm$ 1.2	0.6 $\pm$ 1.1	0.055
癫痫无发作持续时间(月)	39.8 $\pm$ 29.0	71.4 $\pm$ 81.3	0.197
治疗失败的 AEDs 数量	0.9 $\pm$ 1.1	1.16 $\pm$ 1.80	
更换药物原因			
癫痫发作	20 (51.3%)		
副作用	14 (35.9%)		
花费	2 (5.1%)		
长期生活质量	1 (2.6%)		
不清楚	2 (5.1%)		

AEDs 使用情况数据见表 2。病例组和对照组间药物更换 AEDs 方案之前治疗失败的 AEDs 分布具有可比性,且两组中使用率最高的 AEDs 均为左乙拉西坦。加巴喷丁在两组间的分布不一致,是由于对照组没有患者使用加巴喷丁导致。唑尼沙胺和丙戊酸的组间分布不一致,也是由于对照组内缺少使用此两种药物的患者。在病例组中,最常更换的药物是拉莫三嗪,其次是左乙拉西坦。

表 2 抗癫痫药物使用情况

AEDs	更换药物之前		更换药物之后
	病例组(<i>n</i> = 39)	对照组(<i>n</i> = 63)	病例组(<i>n</i> = 39)
LEV	15	23	8
PHT	6	8	0
CBZ	4	8	2
ZNS	2	8	8
LTG	3	3	12
LAC	1	1	6
OXC	2	5	1
GBP	2	0	1
TPM	2	6	0
VPA	2	1	0
PHB	0	0	1

注：LEV, levetiracetam 开浦兰；PHT, phenytoin；苯妥英；CBZ, carbamazepine；卡马西平；ZNS, zonisamide；唑尼沙胺；LTG, lamotrigine；拉莫三嗪；LAC, lacosamide；拉科酰胺；OXC, oxcarbazepine；奥卡西平；GBP, gabapentin；加巴喷丁；TPM, topiramate；妥泰；VPA, valproate；丙戊酸钠；PHB, phenobarbital. 苯巴比妥

6 个月癫痫发作结果的原始数据见表 3。12 例无癫痫发作患者中，有 2 例(16.7%)在更换药物后的 6 个月内再次发生癫痫发作；对照组在 6 个月内仅 1 例(2.8%)有癫痫发作。上述差异不具有统计学意义，可能与样本量较小有关，但在临床上可能有重要意义，因为更换药物相比于维持现有药物会增加 13.9% 的癫痫发作风险。在癫痫发作患者中，有 10 例(37%)在 6 个月内没有癫痫发作，而 15 例

(55.6%) 对照组患者达到癫痫发作缓解的目的，上述差异无显著统计学意义。

两组的比值比(OR)见表 4。对于癫痫无发作患者，两组患者维持癫痫无发作的比值无显著差异，之前治疗失败的 AEDs 数量也不是癫痫发作结局的重要预测因子。对于癫痫发作患者，6 个月内癫痫无发作的几率与对照组相比也没有明显不同。存在癫痫发作患者中治疗失败的药物在 2 种或 2 种以上的患者相比于仅 1 种药物治疗失败的患者更不容易在 6 个月内达到病情缓解[OR = 0.19, 95% CI (0.03, 1.04), *P* = 0.057]。治疗失败的药物数量与癫痫发作缓解之间呈负相关(χ^2 检验, *P* = 0.061)。此外，还研究了开始日期前的 6 个月内癫痫发作次数是否与病情缓解有关，发现这段时间内癫痫发作 3 次或 3 次以上的患者相对于只发作 1 次或 2 次的患者更不容易达到病情缓解[OR = 0.22, 95% CI (0.05, 1.06), *P* = 0.062]。对于对照组和病例组年龄、性别和癫痫发作类型(局灶性运动、复杂部分、全身强直阵挛性)均不是重要的预测因子。

对患者随访时间达到 1 年，得到了足够随访数据。对于无癫痫发作患者，将数据限制到开始日期前 1 年均无癫痫发作以减少长时间测量的偏倚。总体来说，结果与 6 个月的结果相似。同样，发现 2 种或 2 种以上 AEDs 控制不佳的患者更不容易达到缓解[OR = 0.18, 95% CI (0.03, 1.09), *P* = 0.065]。但是，治疗失败前 6 个月的癫痫发作次数不是重要的预测因子[OR = 0.39, 95% CI (0.08, 1.8), *P* = 0.38]。

表 3 6 个月和 12 个月癫痫发作情况(%)

开始日期时发作情况	组别	例数	6 个月		12 个月	
			癫痫无发作	复发	癫痫无发作	复发
癫痫无发作	病例组	12	10(83.3)	2(16.7)	7(77.8)	2(22.2)
	对照组	36	35(97.2)	1(2.8)	27(96.4)	1(3.6)
癫痫发作	病例组	27	10(37.0)	17(63.0)	8(29.6)	19(70.4)
	对照组	27	15(55.6)	12(44.4)	11(44.0)	14(56.0)

表 4 6 个月癫痫发作结果分析

开始日期时发作情况	组间比较	比值比	95% CI	<i>P</i> 值
癫痫无发作	病例组 vs. 对照组	0.13	(0.01, 1.53)	0.11
	之前治疗失败 AEDs 数量	a	a	0.579
癫痫发作	病例组 vs. 对照组	0.47	(0.15, 1.38)	0.18
	之前治疗失败 AEDs 数量, ≥2	0.19	(0.03, 1.04)	0.057
	癫痫发作次数 ^b , ≥2	0.22	(0.05, 1.06)	0.062

注：a. 使用 Fisher 精确检验方法计算，比值比不确定；b. 开始日期前 6 个月

药物加量是癫痫复发的一个潜在原因，因此，本研究发现有 4 例患者在药物加量期有癫痫发作。其中 1 例癫痫发作时原有的 AEDs 和新 AEDs 均为低剂量（分别为左乙拉西坦和拉莫三嗪，）但当拉莫三嗪达到治疗剂量后患者无癫痫发作时间超过 6 个月。其他 3 例患者在加量期间有癫痫发作，但药物加量完成后癫痫发作继续存在，因此，药物加量期间的癫痫发作并没有影响其最终结局。

存在癫痫发作且没有更换药物的 27 例患者中，11 例增加了药物剂量，而 16 例维持初始剂量。7 例（64%）增加剂量的患者在 6 个月没有癫痫发作，而维持剂量的患者有 8 例（50%）没有癫痫发作。1 年缓解率分别为 45% 和 38%。没有明确证据表明剂量增加会影响病情缓解（6 个月 *vs.* 1 年， $P > 0.5$ ）。我们也研究了有症状性和无症状性癫痫患者之间结果的差异。病例组和对照组内有症状性癫痫的患者比例相似，6 个月和 12 个月时的癫痫复发率在有症状和无症状患者间无明显差异（数据未显示）。

为了探索药物机制是否对发作结局有影响，我们将药物分为钠离子通道药物（苯妥英钠、卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪、拉科酰胺、唑尼沙胺）和非钠离子通道药物（其他所有药物），来探究患者更换不同种类的药物是否比在同种药物内更换更有可能使癫痫发作（无癫痫发作变为癫痫发作，或反之亦然）。更换不同种类的药物会更大程度的更换发作结局（ $P = 0.076$ ）。但是，这一临界结果被服用钠通道药物的患者更换为其他钠通道药物时产生类似结果的趋势所驱使，并且更换药物种类的患者样本量太小，因此无法得出有意义的结论。

3 讨论

本研究是首次采用配对前瞻性设计研究报道癫痫患者连续使用不同 AEDs 单药治疗预后情况。主要有两个发现，首先对于那些有癫痫发作患者，更换药物与继续维持原来药物治疗 6 个月癫痫发作缓解率可能是一样的。与以往研究不同的是，所有 AEDs 都被包括在本研究中，病例组和对照组的初始 AEDs 相匹配。这一结论并不是只适用于特定的 AEDs。此外，由于病例组和对照组治疗失败的 AEDs 数量相匹配，而治疗失败的 AEDs 数量是连续治疗结局中最重要的预后因素，因此本研究结果并不是由于对照组患者比病例组患者癫痫发作情况更好。因此，没有证据可以证明更换药物可以使控制不佳的癫痫患者预后有所改善。

因此，本研究结果表明，连续 AEDs 研究中的“成功”可能是自发缓解而不是药物作用的结果。这与最近利用自然历史来模拟药物试验的研究结果一致，并且发现设想药物疗效和安慰剂效应都可能是疾病自然波动的结果。虽然一些连续 AEDs 治疗研究涉及到比本研究队列更耐药的队列，但该研究类似的其他研究在整个治疗过程中都会监测患者的耐药性。与其他研究相比，控制不佳的癫痫患者在随访 6 个月中有更高的癫痫缓解率。可能是因为有一部分患者在过去 6 个月内仅有一次癫痫发作，无论是否有新的 AEDs，都可能会使他们放弃。尽管如此，不管癫痫发作频率如何，更换 AEDs 似乎对预后没有影响。

第二个主要结果针对癫痫无发作患者。研究表明，当癫痫无发作患者更换药物时，癫痫发作的复发风险为 14%。这个差异在临床上是有意义的，但可能由于样本量的问题，还无法达到统计学上差别具有意义。然而这个结论与我们以往的研究结论类似。不过之前的研究只纳入了患者服用苯妥英或卡马西平的患者，本研究纳入了服用任何 AEDs 的患者。这样结果也推广到具有成人局灶性癫痫患者。此外，由于将患者服用特定 AEDs 以及先前服用 AEDs 数量进行配对，因此本研究的新数据不会因受 AEDs 影响的变量或以前难控制的癫痫发作而受到影响。因此，根据两项单独研究，癫痫无发作的局灶性癫痫患者更换新药物后在 6 个月内再次复发的风险为 14%。癫痫无发作患者癫痫复发可能产生像伤害、社交障碍、就业困难和驾驶权丧失等负面后果。在某些情况下必须更换 AEDs 后的潜在收益进行权衡，其中包括降低副作用从而改善生活质量，通过减少给药间隔改善依从性，减少试图怀孕患者胎儿致畸性，以及逆转与 AEDs 相关的慢性代谢疾病如高脂血症或多囊卵巢综合征等。需要样本量大的队列研究以进一步验证我们两项研究结果，当更换抗癫痫药物时确定某些亚组患者癫痫复发风险大小。

正在服用钠通道阻滞剂类 AEDs 的患者，当转换为其他钠通道阻滞剂类 AEDs 时发作结局保持在同一个级别，尽管这个结论仅是统计学上的趋势，并且这个结果可能被服用不同 AEDs 组患者的样本量所限制。因此，基于行动机制，对基于药理机制的“合理序贯疗法”的评估将需要具有更大样本量进行更大研究。本研究发现没有任何证据表明增加药物剂量对结果有影响，这与以前的研究结果相一致，无癫痫发作的绝大多数患者的 AEDs 均维持

在适度剂量。这也暗示着在增加 AEDs 剂量后患者的良好结局更可能是基于本身的缓解,而非药物剂量增加所产生的作用。

本研究有以下几个局限之处:① 更换药物的癫痫无发作组的样本量中等;尽管如此,本研究癫痫无发作组患者中的发作结局与我们之前的研究中得到的结论非常相似,这也说明忽视样本量的大小,本研究结果具有重现性;② 方法学上未采取随机化分配方法,由于分配方法个体化的,因此继续原来单药治疗的患者与更换药物的患者之间有些差异是无法预计的,这些差异可能包括孤立的光环存在与否,癫痫发作频率的变异性和癫痫潜在病因。理想的研究方法是将患者随机分配为继续目前的单药治疗或改为另一种 AEDs。这样的研究需要大样本量且纳入患者的过程也是非常艰巨的。因此,尽管本研究存在局限性,但研究类型可能是得到 AEDs 的连续疗效数据的唯一可行的手段。

我们以前假定了两种相关 AEDs 疗效的模型。其中在一个模型中,每种 AEDs“涵盖”了不同的癫痫群体,这也导致疗效有时可能取决于个体所服用的药物。这是许多医师含蓄使用的模式,其中包括药物临床试验者。他们在耐药患者中连续更换使用 AEDs,希望找到“良方”来控制耐药癫痫患者的癫痫发作。尽管是否应该取代数据在道德层面上充满争议,但这一模型仍然吸引了拒绝死于治疗的虚无主义者。在另一个模型中,各种药物所覆盖的疾病谱几乎完全重叠,也就是“如果你失败了,你们都失败了”。该模型适用于癫痫手术支持者的实践算法,他们指出数据显示在连续 AEDs 试验中耐药患者的缓解率非常低,他们的观点受到癫痫发作组患者数据的影响,更换药物治疗对发作结局无明显影响。

每一模型对于不同的人群来说可能都是准确的。真理可能不在尽头而在两者之间:换句话说而言,AEDs 的覆盖范围具有适度,但不是很大的差异。我们的数据表明,对于大多数患者来说,大多数药物都会起作用,或许有 1/7 的患者依赖于某种 AEDs。但是,两种或多种 AEDs 均治疗失败则确定了一个小组,即使是连续试验也没有证据证明确实是药物在起作用,这与上述第二个模型一致。

另外两个进一步的目标提出 AEDs 临床药理学进展领域。首先是确定某些药物是否在疗效上或多或少地与其他药物有“重叠”;这将有助于进行合理的序贯 AEDs 治疗,而不是根据目前基于医师偏好或其他临床因素而进行选择。第二个是解决目

前仍没有进展有关 AEDs 耐药方面的难题,尽管开发了许多具有不同药理机制的新型 AEDs,但随着时间的推移仍有相当比例的患者产生了耐药性。这表明许多癫痫患者的疾病机制与所有目前可使用的 AEDs 机制完全不同,似乎在很大程度上治疗了同组适合药物治疗的患者。

总之,本研究数据表明耐药性癫痫患者所观察到的大部分发作结局变化可能是自发性的,而非药物治疗性的更换。治疗性的变化有时候可能有助于实现姑息治疗目标,例如减少广泛性强直性阵挛性癫痫发作次数或预防癫痫持续状态。大多数接受治疗的患者似乎对不同 AEDs 有相似的反应,但 1/7 的患者实现癫痫无发作可能依赖于某种或几种特定的 AEDs,并且当有理由认为可能产生某种收益时,必须要权衡癫痫发作复发的风险与所可能获得的潜在收益(例如减轻副作用)。

参考文献

- 1 Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H, *et al.* Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*, 2002, 43(5): 993-1000.
- 2 Kwan P, Brodie MJ, Kalviainen R, *et al.* Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial. *Lancet Neurol*, 2011, 10(8): 881-890.
- 3 Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, *et al.* The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369(11): 1000-1015.
- 4 Baulac M, Brodie MJ, Patten A, *et al.* Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*, 2012, 11(6): 579-588.
- 5 Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, *et al.* Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol*, 2007, 62(9): 382-389.
- 6 Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 2000, 342(10): 314-319.
- 7 Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol*, 2007, 62(2): 375-381.
- 8 Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*, 2008, 70(1): 54-65.
- 9 Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23(7): 164-169.
- 10 Wang SP, Mintzer S, Skidmore CT, *et al.* Seizure recurrence and remission after switching antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 2013, 54(6): 187-193.

- 11 Goldenholz DM, Moss R, Scott J, *et al.* Confusing placebo effect with natural history in epilepsy: a big data approach. *Ann Neurol*, 2015, 78(3): 329-336.
- 12 Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, *et al.* Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 2012, 78(10): 1548-1554.
- 13 Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology*, 2002, 58(6): 9-20.
- 14 Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, *et al.* How often is medication taken as prescribed A novel assessment technique. *JAMA*, 1989, 261(11): 3273-3277.
- 15 Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, *et al.* Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes. *Epilepsia*, 2009, 50(8): 1237-1246.
- 16 Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ, *et al.* Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. *Ann Neurol*, 2009, 65(6): 448-456.
- 17 Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, *et al.* Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia*, 2012, 53(2): 120-128.
- 18 Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM, *et al.* Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol*, 2008, 64(4): 200-211.
- 19 Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*, 2001, 42(9): 1255-1260.

译自: Finamore JM, Sperling MR, Zhan T, *et al.* Seizure outcome after switching antiepileptic drugs: a matched, prospective study. *Epilepsia*, 2016, 57(8): 1294-1300.

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 reuse 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)。

出生后一年内癫痫综合征的发病率与预后：一项基于人群的回顾性研究



Eija Gaily, Markus Lommi, Risto Lapatto, *et al*

童馨 译 慕洁 审

【摘要】 基于人群的婴儿癫痫综合征研究尚不足。该研究的目的在于，从人群中一组出生后1年内起病的癫痫患儿中，提炼出有关综合征发病率及预后的数据。纳入1997年–2006年间住在赫尔辛基大学医院服务区域的所有12月龄内起病的癫痫患儿。通过查看所有患儿病历资料，根据医院的统计数据确认可否纳入研究。再对从患儿病历资料中总结出癫痫综合征、起病年龄、病因，以及在24个月龄时的结局进行了再评估。共158例婴儿达到了纳入标准，其中92%随访满24个月或死亡。出生后第1年的癫痫发病率为124/10万。根据国际抗癫痫联盟(ILAE)癫痫分类标准修正版，其中58%可被归类为某种癫痫综合征。最常见的癫痫综合征为West综合征(41/10万)和良性家族性或非家族性婴儿癫痫(22/10万)。35%的病因为结构-代谢性，17%为基因性，还有48%病因不明。起病早与结构-代谢性病因相关。有7例(4.4%)患儿在2岁以前死亡。1例有SCN2A基因突变的患儿死于癫痫猝死。研究显示良性家族性及非家族性婴儿癫痫比以往的估计更为高发，仅次于West综合征。起病早并不是预后差的独立危险因素。

【关键词】 婴儿癫痫；发病率；癫痫综合征；预后

出生后第1年内的癫痫发病率要高于此后的儿童期。根据以往医院类机构的报道，这类患儿通常预后不佳，仅21%~38%能达到正常发育水平。然而唯一一项基于人群的研究报道的该年龄段内发病的癫痫患儿预后稍好(47%可达到正常认知水平)。自1978年起，几种新的1岁内起病的癫痫综合征得到确认，除一种以外，都得到了国际抗癫痫联盟(ILAE)的承认和推荐，有了新的癫痫术语和分类。除婴儿痉挛(West综合征)外，很少有基于人群的数据涉及婴儿中癫痫综合征的发病和预后情况。

婴儿癫痫综合征预后的重要决定因素是病因，但在流行病学研究中，超过1/3的患儿病因不明。随着影像学技术的进步，发育性脑部异常正越来越多地作为婴儿癫痫的病因被发现。此外，第二代基因测序技术和临床基因研究的快速发展也使我们了解到了基因变异在癫痫病因学中的重要性。

本研究目的是：研究癫痫综合征的发病和病因(采用修订版ILAE痫性发作及癫痫的术语与分类

标准)，以及在基于人群的队列中，评估1岁内起病的癫痫患儿在2岁时的结局，探究发病年龄是否对预后有独立影响。

1 方法

首先，我们查阅了赫尔辛基大学医院的患者数据，以找出所有在1997年–2006年间出生、在24个月月龄内被诊断为癫痫[国际疾病分类第10版(International Classification of Diseases, Tenth Revision, ICD-10)，编号G40.0–G40.9]，并且当时住在赫尔辛基大学医院医疗服务区域(赫尔辛基、万塔、埃斯波、考尼艾宁、凯拉瓦和基尔科努米)的患儿。这些地区所有的癫痫患儿都会到附近的儿童神经科医生处看诊，赫尔辛基的儿童医院或者埃斯波的Jorvi医院。

接下来，我们再次核查了这些患儿的病历，纳入在12月龄内起病的患儿，并确保他们的癫痫诊断经过我们两位医者(ML和EG)的再次评估后仍能成立。排除了那些仅于发热时或新生儿期才有发作的患儿。

每10万人的发病率是通过将观察到的病例数

除以 1997 年-2006 年间该地区出生人口数(数据来源于芬兰统计局, <http://www.stat.fi/>)而计算得到的。

对于纳入的患儿,我们从医院记录中提取了其产前和围产期的病历资料、临床特点、所有在 24 月龄前做的辅助检查[包括影像学检查、脑电图(EEG)/视频脑电图(VEEG)、代谢检查和基因分析]和 24 月龄时发作停止、存活及神经发育情况(表 1)。在 24 月龄时发作停止的标准为:从 18 个月龄后再未观察到发作,无论是否服用抗癫痫药物(AEDs)。24 月龄时的神经发育情况分为正常(记录显示患儿至少有 18 月龄水平的技能,即发育商 ≥ 75)或迟滞(患儿的表现低于 18 月龄水平)。发作结局和发育情况的分类经过两位医者(ML 和 EG)的一致认可而确定。同时还记录了关于患儿是否有脑性瘫痪的资料。结局正常被定义为在 24 个月龄时根据以上标准达到发作停止且神经认知发育正常。

所有 VEEG 和多数 EEG 检查均在赫尔辛基的儿童医院完成,也是由在儿童 EEG 或儿童癫痫学上经验丰富的临床神经内科医生分析。有少量的 EEG 检查是在 Jorvi 医院进行。所有纳入的患儿在 12 月龄内都至少做过一次睡眠 EEG 检查,其中 95 例(60%)有一次或数次持续 4~8 h 的 VEEG 检查。这些记录被用于确定他们的发作类型。

所有核磁共振(MRI)检查均在赫尔辛基大学医院放射科完成,并由一位经验丰富的儿童神经放射科医生分析。134 例(85%)行 1.0T 或 1.5T 的 MRI。24 例未行 MRI 检查,其中 1 例患有良性肌阵挛性癫痫。对于其他患儿,正如下文讨论的,我们结合了不同综合征的特点,利用其他可得的资料来确定病因。

有 99 例(63%)在 24 月龄时的认知情况是根据贝利婴幼儿发展量表第二版(1993 年)或第三版(2005 年)来确定的。对于另外 39 例随访到 24 月龄,但未经过结构化评估的患儿,我们通过医院病历中儿童神经科医生的记录来估计结局情况。

我们的两位医者(ML 和 EG)通过患儿在 24 月龄以前积累的医疗数据对每例患儿的癫痫类型或综合征进行了重新分类。重新评估依据的是最新的 ILAE 推荐标准。只有当所有资料指向一致时,才将他们诊断为某种综合征。

West 综合征(婴儿痉挛)被定义为:以婴儿痉挛丛集发作为主要或首先出现的发作类型,伴有发

作间期 EEG 的高度失节律或多灶性棘波。

良性婴儿癫痫被定义为:3~11 月龄间起病;无痉挛及肌阵挛发作类型,或癫痫持续状态;发作间期 EEG 正常;起病前的发育情况正常;在影像或代谢检查中未见相关异常;18 月龄后发作停止;以及在 24 月龄时神经发育正常。良性家族性婴儿癫痫的定义除以上标准外还有一条,即家族史阳性:至少有 1 名一级亲属在没有结构性病因且无发热的前提下出现了婴儿癫痫发作。

对于 Dravet 综合征,我们采用以下临床标准来诊断:① 12 月龄以内出现与发热、感染,或疫苗注射相关的单侧或双侧强直-阵挛发作,且发作间期 EEG 正常;② 12~24 月龄间有难治性的热性和非热性强直-阵挛发作;③ 12~24 月龄间有肌阵挛或失张力发作;④ 在 24 月龄之前 MRI 检查正常。

部分性发作的确定根据患儿病历中对运动症状的描述,例如,局部或单侧的强直-阵挛运动,或在双侧运动前有头和眼的一侧偏转。对于过度运动及其他意义不明的症状,还需要 VEEG 证实存在局部的痫性放电。所有肌阵挛发作都经过了发作期视频或 VEEG 的确认。

对于那些在新生儿期曾有急性症状性发作,经过一段无发作期后于 12 月龄内再次出现婴儿痉挛或其他癫痫发作的患儿,发作类型的确定依据的是急性期过后的症状和体征。

根据 ILAE 的推荐,我们将病因分为基因性、结构-代谢性和病因不明几类。基因性病因的定义是:在缺乏代谢或结构病变的情况下,有 1 个已知的癫痫相关基因变异;或者有一级亲属罹患同一类型癫痫的家族史。基因检测是针对癫痫综合征做的。没有患儿做过基因组或外显子组检测。对于基因突变和核型分析结果,即便是在超过 24 月龄后做的我们也加以采用;除此之外的其他病因信息我们只采用 24 月龄之内做的。只有在神经影像、代谢和基因检测均为正常,且家族史也为阴性时,才归为病因不明一类。而在结构-代谢组内,我们力求尽可能明确具体病因。

我们通过 χ^2 检验来分析两组间的变异分布,用统计软件进行逐步回归分析以评估起病年龄和病因对预后的单独作用。同时做了正向和反向分析来检查模型的稳定性。

本研究通过了赫尔辛基大学中心医院伦理委员会的批准。

表 1 根据 ILAE 委员会报告(2005-2009)分类的临床脑电综合征和病因 (n, %)

综合征	结构-代谢性	基因性	病因不明	合计
West 综合征 ^a	31(58)	3(6)	19(36)	53(100)
良性婴儿癫痫			20	20
良性家族性婴儿癫痫		9		9
Dravet 综合征		3(50)	3(50)	6(100)
有游走性局灶性发作的婴儿癫痫			2	2
非进展性疾病中的肌阵挛性脑病	1			1
婴儿肌阵挛性癫痫			1	1
非综合征性癫痫				
局灶性发作	22(36)	11(18)	28(46)	61(100)
不能分类的发作	1(20)	1(20)	3(60)	5(100)
总计	55(35)	27(17)	76(48)	158(100)

注:a.1 例患儿在 7 周龄诊断为大田原综合征,在 3 月龄诊断为 West 综合征

2 结果

通过查看医院数据我们最初找到了 240 例在 24 月龄内被诊断为癫痫,且住在赫尔辛基大学医院医疗服务区域内的患儿。复核病历后确认 158 例患儿(58%为男性)的癫痫诊断无误,并且是在 12 月龄内起病的,这些患儿被纳入研究。同期同地区的新生人口数为 127 730,表明 1 岁以内癫痫的发病率为 124/10 万。

确诊的综合征和具体的结构-代谢病因如表 1、2 所示。

表 2 结构-代谢性病因的具体分类(例)

具体病因	West 综合征	非综合征性	其他综合征	合计
发育性异常				
皮质发育不良 ^a	2	8		10
结节性硬化	5	1		6
综合征 ^b	5	2		7
小头畸形	1	1		2
获得性损伤				
HIE	4	3	1	8
围产期卒中	5	2		7
感染 ^c	4	1		5
脑穿通畸形		1		1
头部外伤	1			1
半球萎缩		1		1
其他				
神经退行 ^d	3	2		5
肿瘤	1	1		2
总计	31	23	1	55

注:HIE:围产期缺血缺氧性脑病 a.局部皮质发育不良(5 例),无脑回(1 例),脑裂畸形(1 例),双颞叶畸形(2 例均有软骨发育不良和 FGFR3 突变),视隔发育不良(1 例); b. Miller-Dieker 综合征(2 例), Wolf-Hirschhorn(1 例), Aicardi 综合征(1 例表现为大田原综合征),未分类(3 例); c. 胎儿巨细胞病毒感染(2 例),新生儿 B 组链球菌脑膜炎(3 例); d. Leigh 病, Menkes 病, 进展性脑病伴水肿、高度失节律和视神经萎缩(PEHO), 未知散发性进展性脑病,未知家族性进展性脑病各 1 例(非进展性疾病中的肌阵挛性脑病)

34%的患儿被诊断为 West 综合征,发病率为 41/10 万。其中 1 例在 7 周龄时表现为大田原综合征,之后在 3 月龄时逐渐演变为 West 综合征。4 例在部分性发作后,2 例不能分类的发作后均发展为婴儿痉挛。4 例结节性硬化症患儿在起初的婴儿痉挛后,发展成部分性癫痫发作。有 3 例患儿病因是在未行 MRI[但有计算机断层扫描(CT)]的情况下确定的:新生儿 B 型链球菌脑膜炎、严重缺血缺氧性脑病,或 21 三体综合征。已确认的 West 综合征基因性病因(5.7%)包括 21 三体(2 例)和涉及 *CDKL5* 和 *SCML2* 基因的删除突变(1 例最初发作类型为部分性发作)。所有 West 综合征的患儿均用氨己烯酸治疗,另有 19 例患儿同时使用了促肾上腺皮质激素(ACTH)。

有 9 例患儿满足了“方法”部分给出的良性家族性婴儿癫痫的标准,另 19 例满足良性婴儿癫痫标准。有 1 例患儿仅有所为 5 d 的丛集性癫痫发作,在发作期 EEG 上表现为典型的后头部放电向两侧传播,我们将其归为非家族性组。由于发作的快速缓解且缺乏颅内病变的体征,有 12 例患儿(其中 6 例为家族性)没有行 MRI 检查。良性家族性及非家族性婴儿癫痫总体发病率为 22/10 万。

有 6 例患儿在 24 月龄内达到了 Dravet 综合征的诊断标准,故该综合征的发病率为 4.7/10 万。这 6 例患儿均接受了 *SCN1A* 基因突变的检测,其中 2 例为阳性,表明 *SCN1A* 突变阳性的 Dravet 综合征的比例为 1.6/10 万。1 例女性 *SCN1A* 突变阴性,但 *PCDH19* 突变为阳性。其余 3 例 *SCN1A* 突变阴性的患儿均为男性。

患儿中 42% 为非综合征性癫痫。他们中多数为部分性发作且病因不明(表 1)。有 8 例患儿未行 MRI 检查,其中 3 例有家族史,但未满足良性家族性婴儿癫痫的所有标准,1 例可能良性婴儿癫痫患

儿最终失访, 1 例在 2 月龄内起病的患儿预后良好, 2 例有缺血缺氧性脑病, 1 例有 Wolf-Hirschhorn 综合征。

基因性病因包括了 5 个有家族史的病例: 2 个 *SCN2A* 突变, 1 个 *CDKL5* 突变, 1 个涉及 *SCN1A*、*SCN2A* 和 *SCN9A* 的删除突变和 1 个 21 三体。在有 *SCN2A* 突变的患儿中, 起病年龄分别在 2 d (2 例) 和 4 月龄 (1 例)。

在 12 月龄内起病的癫痫中又以在 7 月龄内起病者最为常见, 尤其是在 5~7 月龄之间 (占有起病时间的 42%), 见图 1。在 8~11 月龄间起病者仅占有患儿的 13%。我们并没有根据妊娠时间来调整起病年龄 (有 7 例未满 36 孕周出生)。在 54 例起病年龄 <4 月龄的患儿中, 28 例 (52%) 的病因为结构-代谢性, 然而在此后起病的患儿中, 这一病因就不那么常见了 (27/104, 26%) ($P=0.0012$)。

在 158 例患儿中有 145 例 (92%) 到 24 月龄或死亡时的发作和神经发育情况数据, 如表 3 所示。在失访的 13 例患儿中, 有 8 例是非综合征性的 (部分性) 癫痫, 病因不明, 他们在 12~21 月龄间相继退出, 在最后一次随访时均情况良好; 另 5 例患儿搬出了医疗服务区。

有 7 例患儿 (4.4%) 在 24 月龄内死亡。1 例 *SCN2A* 突变的患儿在 20 月龄时死于癫痫猝死 (Sudden unexplained death in epilepsy, SUDIP), 此前已有 4 个月无发作。其他死因为: 肺炎 (2 例)、心肌病相关的心肌梗死 (1 例) 或死因不明 (3 例未

行尸检)。

2 例患儿在 24 月龄前做了癫痫手术。其中 1 例有围产期大脑中动脉梗死和婴儿痉挛, 在 18 月龄时接受了半球切开术, 术后再无发作, 但在 24 月龄时有发育迟滞。另 1 患儿为结节性硬化, 在 22 月龄时接受了姑息性颞叶新皮质切除术。此外还有 1 例患儿因纤维性星形细胞瘤接受了手术。

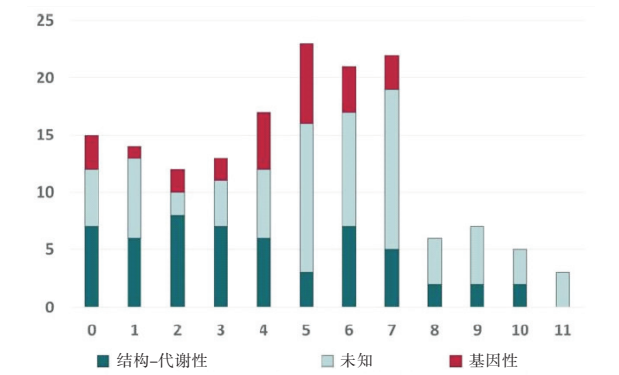


图 1 患儿数量 (Y 轴) 与起病时间 (X 轴) 流行病学关系

在 24 月龄时, 多数患儿 (90/158, 57%) 认知发育正常, 48 例 (30%) 认知发育迟滞 (见“方法”部分的定义)。158 例患儿中 24 例 (15%) 有脑性瘫痪; 8 例为轻偏瘫, 5 例为四肢瘫, 2 例为运动障碍, 还有 9 例类型不明。3 例患儿 (2 例轻偏瘫, 1 例共济失调) 认知功能正常, 19 例患儿认知发育迟滞, 2 例在 24 月龄前死亡。有 20 例患儿 (13%) 死亡或失访 (详见上述)。

表 3 在 24 月龄时的结局 (例, %)

综合征	正常结局	仍有发作和/或 认知发育迟滞	在 24 月龄 前死亡	失访	合计
West 综合征					
结构-代谢性	6 (19)	19 (61)	4 (13)	2 (6)	31 (100)
基因性	0	2 (67)	1 (33)	0	3 (100)
病因不明	17 (89)	2 (11)	0	0	19 (100)
良性家族性及非家族性婴儿癫痫	29 ^a (100)	0	0	0	29 (100)
Dravet 综合征					
基因性	0	3 (100)	0	0	3 (100)
病因不明	0	3 (100)	0	0	3 (100)
有游走性局灶性发作的婴儿癫痫	0	1 (50)	1 (50)	0	2 (100)
非进展性疾病中的肌阵挛性脑病	0	1 (100)	0	0	1 (100)
肌阵挛性婴儿癫痫	0	1 (100)	0	0	1 (100)
非综合征性癫痫					
结构-代谢性	6 (26)	17 (74)	0	0	23 (100)
基因性	2 ^b (17)	8 (67)	1 (8)	1 (8)	12 (100)
病因不明	13 (42)	8 (26)	0	10 (32)	31 (100)
总计	73 (46)	65 (41)	7 (4)	13 (6)	158 (100)

注: 正常结局: 发作停止且认知发育正常 (见“方法”部分的定义); a. 根据正常结局的定义来诊断; b. 2 例患儿均为 *SCN2A* 变异

到 24 月龄时, 158 例患儿中有 91 例(58%) 发作停止, 47 例(30%) 仍有发作(见“方法”部分对发作停止的定义)。在 West 综合征患儿中, 19 例病因不明的患儿全部发作停止。发作停止的患儿中认知正常者(73/91, 89%) 相比继续发作的患儿(17/47, 36%) 更多($P < 0.0001$)。

相比病因不明或基因性病因的患儿(61/93, 66%), 正常结局在有结构-代谢性病因的患儿中更少见(12/52, 23%) ($P < 0.0001$); 同时在 4 月龄内起病的患儿(16/54, 30%) 也比在此后起病者(57/104, 55%) 更少达到正常结局($P = 0.0026$)。然而, 在回归分析中, 病因对预后有显著影响, 而起病年龄却并非预后的独立预测因素($P = 0.8$)。

3 讨论

本研究最大的优势是基于人群, 同时纳入的病例数又比其他基于人群的前瞻或回顾性研究要多(表 4)。据估计, 在我们开展研究的医疗服务区内几乎所有的癫痫患儿都得到了诊断。因为所有患儿都只在两家医院的儿童神经科处接受诊治, 并且对癫痫综合征、病因和结局的评估均需经过两位医者的一致同意, 所以我们相信对癫痫类型和病因的再评估结果是可靠的。同时, 我处患儿接受 MRI 和 VEEG 检查的比例较高, 我们也有能力查看所有患儿的病历和检查结果。要确定发作结局, 基础在于在同一家医院对患儿进行认真随访直到 2 岁, 以及几乎 2/3 患儿接受结构化的认知功能评估。本研究最大的缺陷在于回顾性设计和随访时间短。另外, 由于随访时间短和患儿在接受 MRI 检查时年龄小, 影像学检查可能会忽略一些潜在病灶。

相较于大多数基于人群的研究, 本研究得到的

12 月龄内癫痫总体发病率较高(表 4)。原因可能有: 我们的研究数据同质性较高; 又如前文所述, 我们两家医院的儿童神经科医生对良性婴儿癫痫有充分的认识; 此外, 我们也纳入了在新生儿期起病的患儿, 这与表 4 所示的其他一些研究的标准不同。冰岛和德国报道的发病率也较高, 前者可能是因为纳入了仅有单次发作的患儿, 而后者可能是因为仅纳入了 5 例年龄段内的患儿。

我们的患儿中有 58% 可被诊断为 ILAE 分类与术语委员会(2005-2009) 承认的某种婴儿癫痫综合征。此前的研究未曾对 1 岁内起病者用最新的分类推荐来做比较。癫痫患儿中起病时间在 2 岁以内(42%) 或 17 岁以下(28%) 者被诊断综合征的比例都要低于我们发现的 12 月龄内起病者的比例。也许是 12 月龄内起病的综合征相比之后起病的更易识别。

据我们所知, 本研究估计的良性家族性及非家族性婴儿癫痫的这一发病率(22/100 000) 此前尚无报道。在我们的研究人群中, 这两种综合征占 18% 的比例。此前唯一的基于人群的研究数据来源于英国, 是近期的一项回顾性研究, 结果仅在 45 例患儿中发现了 2 例非家族性病例(4%)。另一项日本基于医院的研究估计, 高达 29% 的 24 月龄内起病的癫痫患儿患有良性局灶性婴儿癫痫, 而这很可能就是新版术语中的良性婴儿癫痫。而在 24 月龄时的诊断应该是可靠的, 因为一项随访到 5 岁的研究显示, 90% 在 2 岁时满足良性婴儿癫痫标准的患儿到了 5 岁仍然满足。真正的发病率也许稍高于我们的结果, 因为有 8 例可能的良性婴儿癫痫患儿因失访而退出, 他们在 12 ~ 21 月龄时的检查结果是正常的。

表 4 各项基于人群的研究所报道的 12 月龄内癫痫发病率				
第一作者, 发表年份, 国家	研究设计	12 月龄内的患者数	发病率/10 万人	West 综合征百分率(%)
Camfield, 1996, 加拿大	回顾性	112	118	ND
Kurtz, 1998, 英国	回顾性	14	90	ND
Rantala, 1999, 芬兰	回顾性	49 ^a	87 ^a	37
Freitag, 2001, 德国	前瞻性	5	146	ND
Olafsson, 2005, 德国	前瞻性	18 ^b	130 ^b	ND
DuraTrave, 2008, 西班牙	前瞻性	22	95	46
DuraTrave, 2008, 美国	回顾性	50	102	18
Casetta, 2012, 意大利	前瞻性	23	109	ND
Eltze, 2013, 英国	前瞻性	45	82	ND
本研究, 芬兰	回顾性	158	124	34

注: ND, 无数; a. 28d 内发病患儿予以剔除; b. 含 7 例局灶性自发性癫痫或癫痫持续状态

我们之所以选择将家族性与非家族性的良性婴儿癫痫病例合起来计算发病率,是因为家族性患儿真正的比例仍不够明确。我们对家族性病因的确认标准相当严格(至少有 1 名一级亲属在没有结构性病因且无发热的前提下出现了婴儿癫痫发作),而我们依据的仅为病历记录。由于种种原因,家族史并非总能得到充分记录,也许要靠系统性的家系研究才能发现更多家族性病例。

本研究发现的 West 综合征发病率及病因类型与芬兰之前的报道类似。我们发现了 6 例有 Dravet 综合征临床特点的患儿,但仅 2 例有 *SCN1A* 变异,可见 *SCN1A* 变异阳性的 Dravet 综合征的发病率为 1.6/10 万。这比英国 (2.4/10 万) 和丹麦 (4.5/10 万) 的估计值要低,也许是因为我们的患儿在接受基因检测时所用的还不是最新的测序技术。这 6 例患儿都有 Dravet 综合征的表现,同时症状最严重 1 例有涉及 *SCN1A*、*SCN2A* 和 *SCN9A* 的删除性突变,他们在接受司替戊醇、丙戊酸钠和卡马西平联合治疗后病情都得到了改善,显示出无论基因变异情况如何,这一疗法对 Dravet 综合征都是有效的。

本研究中游走性局灶性发作的发病率 (1.6/10 万) 高于英国一项通过电子邮件进行的全国性问卷调查的结果 (0.26~0.55/10 万),这可能来自于随机误差,或是因为我们对研究区域内所有婴儿的覆盖度更好。

在非综合征性癫痫中,最常见的病因是结构-代谢性的 (35%) 和病因不明的 (47%),这与 Eltze 等的研究结果一致。如前文所述,在病因不明者中可能包含了一些良性婴儿癫痫的患儿,但因为随访不够而未被诊断。3 例有 *SCN2A* 变异的患儿在早期临床表现类似于良性家族性新生儿-婴儿癫痫,但在新的 ILAE 癫痫分类框架下,他们尚未被归为这一综合征。其中 2 例患儿在他处就诊时描述了更多细节:在 12~24 月龄间表现出发作性共济失调。

先前对 12 月龄内起病患儿的回顾性队列研究显示结构-代谢性病因占 54%,相比之下,本研究中这一比例 (35%,表 1) 较低。近期一项前瞻性研究同样发现了较多的结构-代谢性病因:在 0~24 月龄内起病的患儿中,这一病因占 44%。这一差异可能源于本研究更多更全地包含了良性婴儿癫痫的患儿。

本研究中基因性病因占比稍低于 Wirrell 等结果 (22%),同时又高于 Eltze 等结果 (7%)。这可能是由于研究方法的差异:Wirrell 等纳入的患者年龄最大者有 17 岁,并且在病因分类时把已知具有

强遗传倾向的癫痫综合征自动归为基因性病因,无论有无家族史;而 Eltze 等则只报道了确切的染色体或基因异常。有数个钠通道基因删除的患儿临床表现与 Lim 等的描述相似。

本研究总体死亡率 (4.4%) 较 Moseley 等 (6.7%)、Datta 和 Wirrell (7%) 观察到的更低。这可能是因为我们将更多良性癫痫患儿,且随访时间也较短。我们的 West 综合征 24 月龄内死亡率与 Riikonen 报道的 3 岁内死亡率相近。本研究中唯一 SUDEP 病例是有 *SCN2A* 变异的。*SCN1A*、*SCN5A* 和 *SCN8A* 变异已被发现与高 SUDEP 风险相关,但我们没有见到此前的任何报道在谈猝死时提到了 *SCN2A* 基因变异。

据我们所知,本研究是首个报道在 12 月龄之前起病的婴儿癫痫患者预后的基于人群的研究。与先前基于医院、对相似起病年龄患儿的研究一致,我们发现与病因不明者相比,病因为结构-代谢性者预后更差。

病因不明的 West 综合征患者中,结局正常者在本研究中的比例 (89%) 比之前其他基于人群的研究 (芬兰 72%;瑞典 67%) 更高。这一差异也许能这样解释:本研究中有更多患儿接受过 MRI 检查,使病因不明组的同质性更高。此外,在我们研究地区内全部有可疑发作的婴儿均接受了儿童神经科医生的看诊,这可能使诊断治疗的延迟期更短。相比之下,无论是之前的研究还是本研究,均显示结构-代谢性 (症状性) 病因组中结局正常者 < 20%。在病因不明组与结构-代谢病因组之间的这种巨大差异表明,在病因不明组中,可能还包含有尚未发现的与良好预后相关的基因性病因。Dulac 等和 Vigeveno 等之前也提过这一观点,他们在“特发性”West 综合征中识别出一个亚类,特征是有癫痫或热性惊厥的阳性家族史、在 EEG 上无局灶性异常、基因性的 EEG 特征较晚出现,以及预后良好。

然而值得注意的是,在 24 月龄时评估认知水平毕竟不够可靠。在这么年幼的时候,轻度智力缺陷可能会被忽略;而对于像 Dravet 综合征这类耐药癫痫的患儿,之后在认知上还可能恶化。

Chevrie 和 Aicardi 以及本研究都认同的是,在 12 月龄内发病的婴儿癫痫中,多数是在 6 月龄前首发。我们的结果 (图 1) 还提示这种发病的高峰时段可持续到 7 月龄,而在那之后就明显下降。

我们和其他同行还观察到,在出生后最初的 3~6 月龄内起病的癫痫患儿与较晚起病者相比往往预后更差。然而我们还发现,在 4 月龄之前起病的

患儿，其病因更多是结构-代谢性的，而这类病因正是预后差的已知预测因素；在控制病因因素后，起病年龄对结局没有显著的独立影响。

参考文献

- 1 Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, *et al.* Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol*, 2005, 12(4): 627-634.
- 2 Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LCL, *et al.* Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a populationbased study. *Epilepsy Res*, 2011, 95(7): 110-118.
- 3 Chevie JJ, Aicardi J. Convulsive disorders in the first year of life: neurological and mental outcome and mortality. *Epilepsia*, 1978, 19(2): 67-74.
- 4 Cavazzuti GB, Ferrari P, Lalla M. Follow-up study of 482 cases with convulsive disorders in the first year of life. *Dev Med Child Neurol*, 1984, 26(11): 425-437.
- 5 Czochanska J, Langner-Tyszka B, Losiowski Z, *et al.* Children who develop epilepsy in the first year of life: a prospective study. *Dev Med Child Neurol*, 1994, 36(4): 344-350.
- 6 Battaglia D, Rand"o T, Deodato F, *et al.* Epileptic disorders with onset in the first year of life: neurological and cognitive outcome. *Eur J Paediatr Neurol*, 1999, 3(7): 95-103.
- 7 Datta AN, Wirrell EC. Prognosis of seizures occurring in the first year. *Pediatr Neurol*, 2000, 22(4): 386-391.
- 8 Dravet C. Les epilepsies graves de l' enfant. *Vie Med*, 1978, 8(1): 543-548.
- 9 Kaplan R, Lacey D. Benign familial neonatal-infantile seizures. *Am J Med Genet*, 1983, 16(5): 595-599.
- 10 Watanabe K, Yamamoto N, Negoro T, *et al.* Benign complex partial epilepsies in infancy. *Pediatr Neurol*, 1987, 3(9): 208-211.
- 11 Vigeveno F, Fusco L, Di Capua M, *et al.* Benign infantile familial convulsions. *Eur J Paediatr*, 1992, 151(3): 608-612.
- 12 Coppola G, Plouin P, Chiron C, *et al.* Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia*, 1995, 36(4): 1017-1024.
- 13 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(10): 676-685.
- 14 Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics*, 1982, 13(2): 14-23.
- 15 Sidenvall R, Eeg-Olofsson O. Epidemiology of infantile spasms in sweden. *Epilepsia*, 1995, 36(6): 572-574.
- 16 Granstrom ML, Gaily E, Liukkonen E. Treatment of infantile spasms: results of a population-based study with vigabatrin as the first drug for spasms. *Epilepsia*, 1999, 40(2): 950-957.
- 17 Eltze CM, Chong WK, Cox T, *et al.* A population-based study of newly diagnosed epilepsy in infants. *Epilepsia*, 2013, 54(9): 437-445.

- 18 Rantala H, Ingalsuo H. Occurrence and outcome of epilepsy in children younger than 2 years. *J Pediatr*, 1999, 135(8): 761-764.
- 19 Thomas RH, Berkovic SF. The hidden genetics of epilepsy-a clinically important new paradigm. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(7): 283-292.
- 20 Okumura A, Hayakawa F, Kato T, *et al.* Early recognition of benign partial epilepsy in infancy. *Epilepsia*, 2000, 41(11): 714-717.
- 21 Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*, 2011, 52(Suppl. 2): 3-9.
- 22 Freitag CM, May TW, Pfafflin M, *et al.* Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. *Epilepsia*, 2001, 42(6): 979-985.
- 23 Okumura A, Hayakawa F, Kuno K, *et al.* Benign partial epilepsy in infancy. *Arch Dis Child*, 1996, 74(7): 19-21.
- 24 Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, *et al.* The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia*, 2010, 51(2): 2168-2174.
- 25 Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, *et al.* Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain*, 2012, 135(12): 2329-2336.
- 26 Bayat A, Hjalgrim H, Müller RS. The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1: 22, 000: a population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia*, 2015, 56(3): e36-39.
- 27 Chiron C, Marchand MC, Tran A, *et al.* Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndromedicated trial. *Lancet*, 2000, 356(11): 1638-1642.
- 28 McTague A, Appleton R, Avula S, *et al.* Migrating partial seizures of infancy: expansion of the electroclinical, radiological and pathological disease spectrum. *Brain*, 2013, 136(1): 1578-1591.
- 29 Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, *et al.* Benign familial neonatal infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Ann Neurol*, 2004, 55(5): 550-557.
- 30 Schwartz N, Hahn A, Bast T, *et al.* Mutations in the sodium channel gene SCN2A cause neonatal epilepsy with late-onset episodic ataxia. *J Neurol*, 2016, 263(10): 334-343.
- 31 Lim BC, Hwang H, Kim H, *et al.* Epilepsy phenotype associated with a chromosome 2q24. 3 deletion involving SCN1A: migrating partial seizures of infancy or atypical Dravet syndrome. *Epilepsy Res*, 2015, 109(9): 34-39.
- 32 Moseley BD, Wirrell EC, Wong-Kisiel LC, *et al.* Early onset epilepsy is associated with increased mortality: a population-based study. *Epilepsy Res*, 2013, 105(8): 410-414.
- 33 Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ, *et al.* Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(2): 271-282.
- 34 Wagnon JL, Meisler MH. Recurrent and non-recurrent mutations of SCN8A in epileptic encephalopathy. *Front Neurol*, 2015, 6(3): 104.
- 35 Dulac O, Plouin P, Jambaque I. Predicting favorable outcome in idiopathic west syndrome. *Epilepsia*, 1993, 34(10): 747-756.
- 36 Vigeveno F, Fusco L, Cusmai R, *et al.* The idiopathic form of west

syndrome. *Epilepsia*, 1993, 34(5): 743-746.

37 Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, *et al.* Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in nova scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia*, 1996, 37(10): 19-23.

38 Kurtz Z, Tookey P, Ross E. Epilepsy in young people: 23 year follow up of the british national child development study. *BMJ*, 1998, 316(2): 339-342.

39 Durea-Travee T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes among children in navarre, Spain: 2002 through 2005. *J Child Neurol*, 2008, 23 (10): 878-882.

40 Casetta I, Pugliatti M, Faggioli R, *et al.* Incidence of childhood and adolescence epilepsy: a community-based prospective study in the province of Ferrara and in copparo, Italy, 1996-2005. *Eur J Neurol*, 2012, 19(9): 312-316.

译自: Eija Gaily, Markus Lommi, Risto Lapatto, *et al.* Incidence and outcome of epilepsy syndromes with onset in the first year of life: a retrospective population-based study. *Epilepsia*, 2016, 57(10): 1594-1601.

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)。



Lennox-Gastaut 综合征中的认知网络异常相互作用：可能的癫痫脑病发生机制

Aaron EL Warren, David F Abbott, David N Vaughan, *et al*

高慧 译 慕洁 审

【摘要】 在 Lennox-Gastaut (LG) 综合征的患者中，持续反复的癫痫活动被认为是导致认知损害的原因(癫痫脑病)。使用同步脑电图-功能磁共振 (EEG-fMRI) 的影像手段，发现在 LG 综合征中癫痫放电会涉及大量在正常情况下与认知重要过程相关的网络。因此在 LG 综合征中，癫痫活动与认知网络相关，患者出现广泛的认知损害。就此提出假设，LG 综合征认知网络间的相互作用存在持续异常。使用无任务 EEG-fMRI 研究了 15 例 LG 综合征患者 (28.7 ± 10.6 岁) 和 17 名健康对照者 (27.6 ± 6.6 岁)。使用组独立成分分析 (Group level independent components analysis, ICA)，选定 4 个网络用于观察 (默认模式、背侧注意、执行控制及前显著网络)。对每一研究个体都进行网络内和网络间的功能连接分析后，再对比 LG 综合征患者和健康对照组的网络行为。为了证明在头皮未检测到放电行为时两组之间仍存在差别 (即差别是持续存在的)，用足够数据对 6 例患者进行了放电相关和放电非相关时段的分别分析。在 LG 综合征中，认知网络特点为：① 网络内部整合性减少，包括在默认模式的网络中联系更弱；② 网络之间的分离程度减低，包括默认模式和背侧注意网络间更强烈的连接。不论是否有头皮 EEG 的放电，fMRI 上的异常相互作用均存在，表明在没有头皮能检测到的癫痫活动时也可能有异常网络行为的存在。在 LG 综合征中，认知网络之间相互作用关系是持续异常的。根据临床中 LG 综合征典型性地出现发病后认知下降，并且在癫痫得到控制后认知可能会有一定改善，该研究结果与提出的假说一致，表明 LG 综合征的癫痫过程可能导致并且使异常的网络行为延续。癫痫脑病的发生也许是持续存在的认知网络之间相互作用异常所导致的。

【关键词】 LG 综合征；癫痫脑病；功能磁共振；网络；组独立成分分析

Lennox-Gastaut (LG) 综合征是一种严重的癫痫类型，以难以控制的痫性发作以及认知损害为突出表现。发病常在儿童时期，并且由多种痫性发作形式组成，包括强直性发作。发作间期的脑电图 (EEG) 显示特征性的慢节律 ($1.5 \sim 2.5$ Hz) 棘慢复合波 (Spike and wave, SSW) 和 $10 \sim 20$ Hz 的全面阵发性快活动 (Generalized paroxysmal fast activity, GPFA)。患者的病因常常大不相同，可能与基因、结构以及一些获得性疾病过程相关。既然不同的病因导致共同的电-临床特点，我们及其他研究者假设 LG 综合征患者的癫痫过程涉及的脑系统相似。

临床观察显示癫痫活动可以直接导致 LG 综合征患者的认知下降，也就是“癫痫脑病”。LG 综合征

患者自有痫性发作开始到出现典型性的认知下降，并且如果癫痫控制差，患者的智力情况常常持续性下降。与之相反的是，有文献报道，癫痫成功控制的患者，认知有一定恢复，特别是年龄小的患者。

正常的认知过程被认为是起自颞叶相关的活动，并且沿着功能网络而到分散的脑区。很多功能性磁共振 (functional MRI, fMRI) 研究运用有任务及无任务状态的方法，已经特征化了许多功能网络。网络内的整合、网络间的分离，这些网络行为密切决定着认知能力。网络内的 fMRI 信号联系通常强阳性，证明有效的信息传递。然而网络间的信号联系常常弱一些或者阴性，以保证实现功能角度特化的认知层面。

我们近期发现在 LG 综合征中患者的癫痫活动空间上与几个保证正常认知功能的重要网络相互作用。使用同步 EEG-fMRI 观察 LG 综合征患者的

发作间期放电情况。在广泛的功能网络相关的皮质,包括背侧注意网络(Dorsal attention network, DAN)、执行控制网络(Executive control network, ECN)、默认模式网络(Default-mode network, DMN)以及前显著网络(Anterior salience network, ASN),均发现与放电相关的fMRI信号改变。在这些正常的相互不干扰的功能网络汇总出现这样同步的活动,明显是一种非正常的网络行为。比如,在正常对照中,DAN网络常常与DMN网络呈现功能上相互竞争的关系,介导认知过程中注意力在外源性和内源性位点的灵活分布。

在LG综合征中,正常网络内部以及网络间相互联系的破坏成为癫痫活动导致认知功能下降的可能机制。然而,LG综合征中认知网络之间的相互关系仍然没有深入研究。并且,由癫痫活动导致的潜在网络异常是暂时性(即仅存在有癫痫活动时)亦或是持续存在(即在无癫痫活动时也存在)仍不清楚。LG综合征中的认知网络行为特征化将有可能影响治疗方式,即尽量减少癫痫活动也许能保留认知功能。

我们假设在LG综合征中认知网络之间的相互作用是持续异常的。为了验证,我们对患者和对照进行无任务的fMRI,用组独立成分分析的方法(Group level independent components analysis, ICA)提取我们的兴趣网络,并且对每个对象计算网络内部以及网络之间时间上的相互联系。另外,对患者我们还获取其同步头皮EEG信息,分别分析发作间期有癫痫放电或无对fMRI的影响,以探索是否不正常的网络相互联系持续存在。

1 资料与方法

1.1 临床资料

通过墨尔本奥斯汀医院的综合癫痫研究项目,在奥斯汀健康研究伦理委员会的同意下,收集了20例有电临床特点的LG综合征表型的患者。纳入标准为:①全面强直发作;②常规睡眠EEG中有GPFA放电形式;③常规EEG有SSW放电形式。18名年龄与患者相仿的健康志愿者也参加了项目,均无神经系统疾病史。每名参与者或其法定监护人均签署了知情同意书。

在项目过程中,3名参与者(2例患者及1名健康对照者)的数据由于扫描过程中的技术原因可能导致误差而被剔除。另有3例患者的数据因在扫描时持续身体运动而被排除。因此,最终样本包括15例患者[8例女性,年龄(28.7 ± 10.6)岁]和17名健康志愿者[6名女性,年龄(27.6 ± 6.6)岁]。

患者的临床特点均在表1中列出。在进行扫描的时间阶段,所有的患者均接受一系列的抗癫痫药物(AEDs)治疗。癫痫开始发作的平均年龄为(6.2 ± 4.9)岁,平均癫痫病史为(22.4 ± 13.5)年。患者的认知功能存在广泛差异。8例早发作的LG综合征(≤ 4 岁)患者中,临床神经心理学评估或根据患者的主治医生反馈,均存在中-重度的认知损害。这8例患者均只有很低程度的语言功能或无语言功能,且在日常生活中活动需要其他人辅助完成。其余7例患者,认知情况不尽相同;其中6例有轻-中度的认知损害,1例(编号13)诊断为延迟性发作的LG综合征,虽然在发病后上课学习中存在一定的困难,但认知功能在正常范围之内。

1.2 获得无任务功能磁共振

使用之前描述的方法,fMRI的数据来自3T GE Signa LX扫描仪。在该过程中,扫描对象无需进行任何任务,只需按要求体位静止闭眼(详细信息请参见原文链接数据S1)。另外还需获得一张解剖结构图片以引导对fMRI数据进行空间标准化。

1.3 获得同步脑电图

对于所有的LG综合征患者,均使用室内与MRI相容的EEG系统获得其EEG,并且使用心冲击描记器及头运动检测线圈检测运动误差后排除误差。患者在扫描前均进行一次EEG记录,与常规临床EEG对比在扫描仪器内的大脑放电情况。

1.4 功能磁共振数据预处理及去噪

fMRI预处理及去噪的详细标准流程在原文链接图S1及数据S1中有具体显示和描述。常见的fMRI预处理包括校正层面的获得延迟,与每个数据集的中等容积进行重组,以及根据蒙特利尔神经学学会标准进行空间正常化。下一步,每一位参与者的数据信息均应用空间组织成分量化器(Spatially organized component klassifikator, SOCK),它是一个探索性的分类器,可以应用概率性ICA分解fMRI数据并且鉴定其中的误差成分。其他仍可能潜在存在误差的来源则使用包含头部运动以及来自白质和脑脊液信号,这些均通过通用线性模型(General linear model, GLM)进行弱化。fMRI容积则需排除头部运动的影响,排除方式为在发现每个时间点或者连续两个时间点框移超过0.5 mm时,引入一个回归量(regressor)。频率筛选则是用一个六级的巴特沃斯(butterworth)滤波器(0.01 ~ 0.1 Hz),在此之后引入的内插容积则被删除。最后一步,该GLM的残余部分则使用高斯核(Gaussian Kernel)进行空间优化(FWHM = 8 mm)。

表 1 LG 综合征患者的人口学及临床特点

病例	研究时 年龄 (发病年龄)	性别	在扫描时所用 抗癫痫药物	发作类型	常规发 作 间 期 EEG 特点	MRI 结构学 特征	可能的病因学	认知特点(CI 代表 认知损害)
1	25(0.5)	男	CBZ, LEV, TPM, VPA	阵挛, AA, GTCS	背景变慢, SSW, GPFA	结节性硬化, 多处病变	结节性硬化	中重度 CI, 语言表达不能, 自闭症特点
2	24(0.5)	女	LEV, TPM	阵挛, AA	背景变慢, SSW, GPFA, 双 侧 额 叶放电	未见异常	未知	重度 CI, 总量表 IQ 值 <50
3	41(1)	女	CBZ, LTG, MDZ, VPA	阵挛, AA, 肌阵挛, GTCS	背景变慢, SSW, GPFA	弥漫性萎缩	未知	重度 CI, 语言表达不能
4	25(2.5)	女	LTG, VPA	阵挛, AA, 肌阵挛, GTCS	背景变慢, SSW, GPFA, 多 处 局 灶性放电	未见异常	染色体 2q37 缺失综合征	中重度 CI, 总量表 IQ = 40, 自闭症特点
5	35(2.5)	男	CLO, LTG, TPM, VPA	阵挛, AA, GTCS	背景变慢, SSW, GPFA	未见异常	未知	中重度 CI, 总量表 IQ = 40
6	42(3)	男	LEV, LTG, MDZ	阵挛, AA, GTCS	背景变慢, SSW, GPFA, 双 侧 额 叶放电	左侧额部和左侧颞极胶质增生	2 岁时创伤性脑损伤	中度 CI, 居住在能得到帮助的环境中
7	33(4)	女	CBZ, LEV, LTG, VPA	阵挛, AA, FDS, GTCS	背景变慢, SSW, GPFA, 双 侧 额 叶放电	双侧枕叶两层皮质	LIS-1 基因突变 (C484G-A 甘氨酸 162-丝氨酸)	中度 CI, 总量表 IQ = 60
8	44(4)	男	CBZ, CLO, LTG, TPM, VPA	阵挛, AA, GTCS	背景变慢, SSW, GPFA, 右 侧 额 部放电	左侧额极胶质增生	未知	中度 CI, 居住在能得到帮助的环境中
9	11(7)	男	CLO, ESX, TPM	阵挛, AA, 痉挛, GTCS	背景变慢, SSW, GPFA	左侧颞叶异常脑沟形成	未知	中重度 CI, 总量表 IQ = 42, 自闭症特点
10	16(9)	女	CLO, LEV, STH	阵挛, AA, GTCS	SSW, GPFA, 右 侧额颞叶放电	未见异常	未知	中度 CI, 边界总量表 IQ 值
11	38(9)	男	LEV, LTG, TPM, VPA	阵挛, FDS, GTCS	背景变慢, SSW, GPFA, 左 侧 额 部放电	左侧额部局灶皮质发育不良	局灶皮质发育不良(气球细胞)	工作记忆、语言流畅度, 精神运动速度中度受损
12	38(10)	女	LEV, LTG, TPM, VPA	阵挛, AA, GTCS	背景变慢, SSW, GPFA, 右 侧 颞 叶/双额叶放电	未见异常	未知	语言记忆, 视觉空间处理能力中度受损
13	21(12)	女	ESX, LTG, PHT	阵挛, AA, GTCS	SSW, GPFA	未见异常	未知	认知在正常范围但最近学习上出现困难
14	19(13)	男	LTG, OXC, PHT, VPA	阵挛, AA	背景变慢, SSW, GPFA, 双 侧 额 叶放电	未见异常	染色体 15q11, 2-q13.1 颠倒-重复综合征	中度 CI 语言 IQ = 73 IQ 表现 = 50
15	18(16)	女	CBZ, ESX, LEV	阵挛, FDS	SSW, GPFA, 多局部放电	未见异常	急性淋巴瘤细胞白血病, 接受系统性化疗	中度 CI, 总量表 IQ = 75 ~ 83 之间

注: CBZ, 卡马西平;LEV, 左乙拉西坦;TPM, 托吡酯;VPA, 丙戊酸;CLO, 氯巴占;LTG, 拉莫三嗪;OXC, 奥卡西平;ESX, 乙琥胺;STH, 硫噻嗪;MDZ, 咪达唑仑;PHT, 苯妥英;AA, 不典型失神;GTCS, 全面强直阵挛发作;FDS, 局部认知障碍发作;SSW, 慢棘慢波;GPFA, 全面发作性快活动;CI, 认知损害;IQ, 智力指数

1.5 组独立成分分析

在已经去噪的所有对象 fMRI 数据上进行 fMRI 工具箱 (GIFT) 中的组空间 ICA。与之前对大量认知网络的估计一致, 我们提取了 30 个独立成分 (Independent components, ICs)。对于每个 IC, 参与者特异的的空间图及时间轴信息均使用组信息引导的 ICA (Group information guided ICA, GIG-ICA) 产生。由 GIG-ICA 产生的空间图及时间轴均被转化为 z 评分 (z-scores)。组空间图则使用平均的参与者空间图进行计算。一小组组 ICs 的组空间图因展现与建立的网络模板存在高空间相关性 ($R > 0.3$) 而被选用做进一步的研究。

① DAN: 单成分被识别, 包括双侧内顶叶, 双侧额叶视区和双侧的中颞叶皮质; ② ASN: 两个成分被识别——(a) 包括双侧前岛叶的下成分和 (b) 包括前扣带回皮质的后成; ③ ECN: 两个成分被识别——(a) 左边单侧成分包括后外侧前额部和外侧顶叶皮质, 和 (b) 一个右边单侧成分包括后外侧前额部和外侧顶叶皮质; ④ DMN: 两个成分被识别——(a) 前成分包括腹内侧前额部和双侧上枕叶皮质, 和 (b) 后成分包括双侧后扣带回, 双侧楔前叶和双侧角回。

图 1 展现了各个组图的正交视角。每个组的空间图中关键集群内峰值 z 评分的 MNI 坐标见表 S1。

1.6 功能网络连接

功能网络连接 (Functional network connectivity,

FNC) 的计算是通过每一对 IC 的时间轴的 *Pearson* 相关分析而完成的。每一位参与者, z 转化的对相关关系被用来构建一个对称的 7×7 相关基质。一个针对协变量 (covariance) 的多变量分析 (Multivariate analysis of covariance, MANCOVA) 被用来分析 FNC 中组成员的效应 (LG 综合征或者健康志愿者), 其中也有由于多余协变量 (年龄、性别及头部运动) 而导致的变异。头部运动的计算是通过每位参与者的平均框移 (按照 mm 记) 横穿 (across) 经过清理后剩余的容积。总的来说, 多余协变量并不是统计学上显著的与 FNC 相关 (P 均 > 0.05); 仅有组成员变量显示出与 FNC 的显著相关 (Hotelling's $T = 41.2, P = 0.002$)。因此, 仅对组成员变量进行了单因素分析。为了进行多重比较, 结果均应用错误发现率 (False discovery rate, FDR) ($q < 0.05$) 进行了矫正。

1.7 与发病年龄和癫痫病史时长的相关性

对患有 LG 综合征的患者, 我们使用线性回归模型评估是否 FNC 的模式与发病年龄 (按岁计) 及癫痫病史时长 (定义为从第一次发作的年龄到现在扫描时的年龄之间的年数)。因为发病年龄及癫痫病史时长强烈相关 ($R = -0.7$), 因此对发病年龄与 FNC 的值进行了单独分析, 同样也对癫痫病史时长对 FNC 值进行了单独分析。当未矫正 $P < 0.05$ 时则认为线性关系有统计学意义。

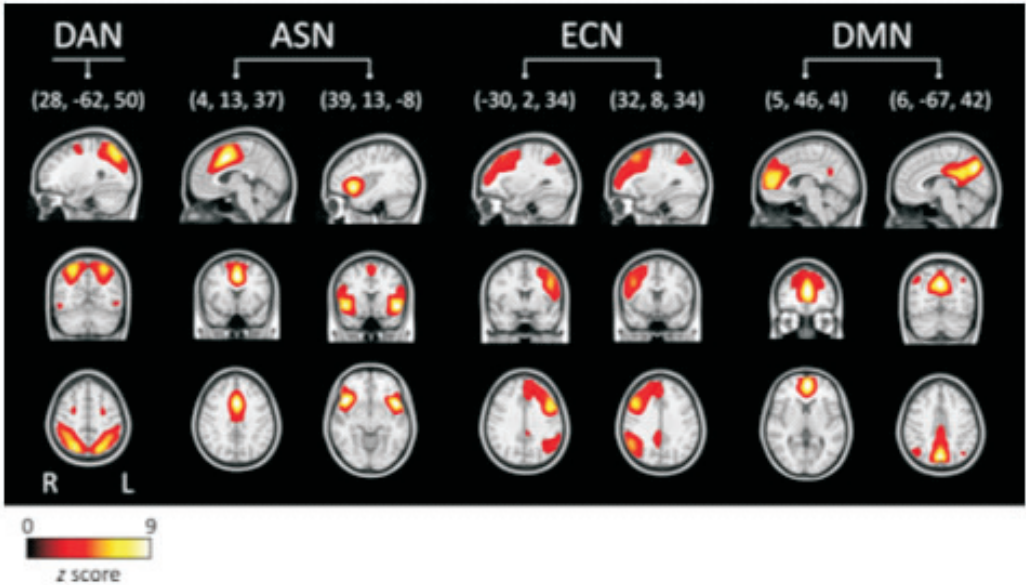


图 1 感兴趣的 7 个组独立成分 (ICs) 的平均空间图

注: 每个 IC 都设定在 > 1.5 的阈值范围之上。正交角度和蒙特利尔神经学学会 (MNI) 对照值 (以 mm 表示, 见 $[x, y, z]$) 均展现在每个 IC 名称之下。L 代表左侧, R 代表右侧

1.8 在放电相关阶段和非放电相关阶段的网络相互作用

不论扫描仪器中的头皮 EEG 记录的发作间期放电是否存在,我们均在 fMRI 过程中研究了 FNC。两位经验丰富的 EEG 技师回顾了研究中所有痫样放电的起始时间及持续时间。放电被分为两种类型:特征性放电(GPFA 或者 SSW)或者无意义放电(其他各种放电形式,包括各种局部放电)。对每例患者,每一次放电活动的起始时间及持续时间的总体和标准的血流动力学反应函数(Hemodynamic response function, HRF)进行卷积运算。在该运算过程中使用长度窗 = 32s/10 容积重复时间(Repetition times, TRs);该方法与之前研究 LG 综合征中痫性放电的血流动力学模型是一致的。与放电相关(D+)的时间阶段以特征性放电类型占据了 HRF 窗内所有的 fMRI 容积。与非放电相关(D-)阶段以特征性放电类型和无意义放电共同组成了除了 HRF 窗之外的所有 fMRI 容积。每个患者的 D+ 和 D-期的容积都进行分离,因此建立了一个 D+ 和一个 D-的数据集。

进行进一步分析患者数据需要满足有足够的 fMRI 数据(最小长度 8 min),可以通过每个 D+ 和 D-进行鉴定。我们排除了 4 例患者的数据,因为在研究过程中未捕捉到他们的特征性放电形式。随后 5 例患者的数据因为 D-数据集数据量不够也被排除了。因此最后的样本量包括 6 例患者(表 2)。使用 7 组空间兴趣图(即所有参与者的从第一组分解中选择出的 ICs)作为空间参照(spatial priors),

在 D+ 和 D-数据集中应用 GIG-ICA20 的方法进行分析。D+ 和 D-数据集之间 FNC 的差别则用配对 *t* 检验进行分析。并且我们分别使用两样本 *t* 检验比较了 D+ 和 D-数据集的 FNC 与健康志愿者的 FNC。每个结果均进行了多重比较的矫正(FDR, *q* <0.05)

2 结果

2.1 LG 综合征体现为网络内连接减弱而网络间连接加强

健康志愿者和 LG 综合征患者的平均 FNC 矩阵模式见图 2。健康志愿者的网络内 FNC 展现了正如预料的强阳性连接模式,包括:① ASN 中的前扣带回和双侧岛叶;② 左右两侧的 ECN;③ DMN 的前后部分。还在 DAN 和双侧 ECN 中发现了阳性的 FNC。健康志愿者网络之间的 FNC 则表现为阴性连接的模式,包括:① DAN 和 DMN 的前后中心之间;② DMN 后中心和 ASN 中双侧岛叶及前扣带回。

LG 综合征患者的 FNC 模式与健康对照者大有不同,其模式特征体现在网络内部的弱相互作用而网络之间的强相互作用。我们观察到弱阳性/接近 0 的 FNC 在:① ASN 中的前扣带回和双侧岛叶区域;② DMN 的前后中心部分;③ DAN 及双侧的 ECN。与之相反的是,强烈的阳性 FNC 在以下之间被发现:① DAN 和 DMN 的后部;② ASN 的双侧岛叶区域及左右两侧的 ECN;③ ASN 的双侧岛叶区域及 DMN 的前部;④ DMN 的前部及双侧的 ECN。

表 2 探索在放电相关/非相关时间段内功能网络连接(FNC)的 6 例患者详细 EEG-fMRI 特点

病例	SSW	GPFA	研究长度 (TRs)	放电相关 TRs	放电非相关 TRs
2	236(37.8)	—	1 048	599	133
5	235(456.2)	77(52.8)	1 142	529	566
7	—	55(82.6)	745	331	203
8	52(46.1)	—	1 142	211	499
11	27(15.4)	3(3.8)	748	237	240
14	—	52(53.1)	1 142	293	192
合计	550(555.5)	187(192.3)	5 967	2 200	1 833

注:患者的编号与表 1 是相符的。表中显示了我们在扫描时捕捉到的慢棘慢波(SSW)和全面突发性快活动(GPFA)的细节。总放电数目即扫描时 EEG 过程中的事件数目。累积时间即总的放电合计时间(以 s 来记)。研究长度即每位患者的总 fMRI 容积数量(以 TR 表示)。放电相关 TRs 即在窗长度为 10TRs(32s)的时间内,应用规范血流动力学反应函数(HRF)模型化 SSW 和/或 GPFA 事件后得出的总 fMRI 容积数量。放电非相关 TRs 即在没有任何形式的痫性放电能被模型化时,总的 fMRI 容积数量

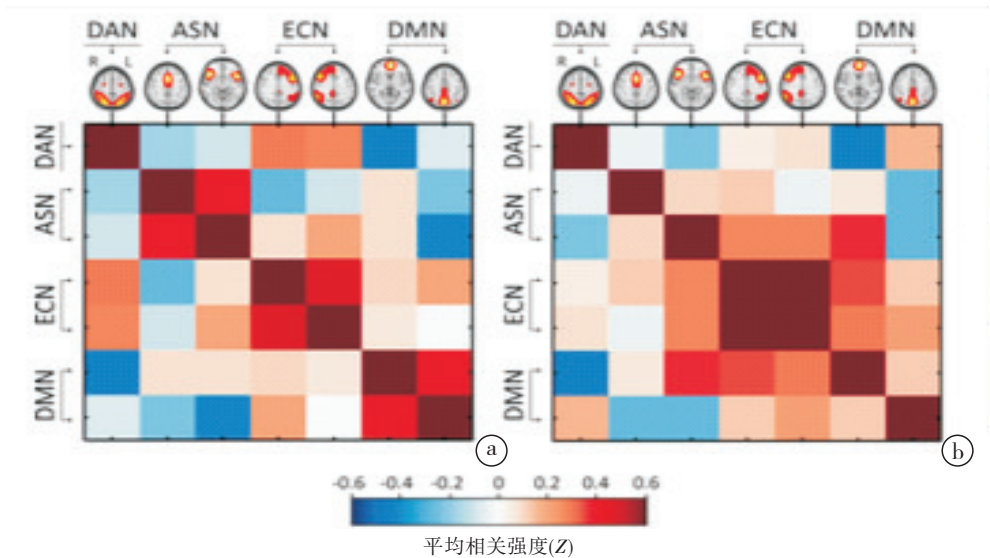


图 2 健康对照组和 LG 综合征患者的平均 FNC 矩阵模式

注：矩阵分别表示平均的功能网络连接(FNC) a 为健康对照组($n=17$)，b 表示 LG 综合征组($n=15$)。每个矩阵块代表 X 轴和 Y 轴共同决定的网络对的平均 FNC 值(粉-红色 = 阳性 FNC; 浅-深蓝色 = 阴性 FNC)，健康志愿者展现出预料的强网络内联系 FNC 和弱/阴性的网络间 FNC，相反 LG 综合征患者展现出不同的模式，即弱网络内联系 FNC 和强网络间联系 FNC

图 3 显示 FNC 配对之间的效应大小(Cohen's d) 显现出显著的组间差异 ($FDR, q < 0.05$)。与健康志愿者相比，LG 综合征的患者表现出弱网络内和强网络间的连接模式。特别是，患者表现出在下列之间减弱但仍为阳性的连接：① DMN 的前后部分之间 ($t_{30} = 4.0, q < 0.001$)；② ASN 中的双侧岛叶及前扣带回 ($t_{30} = 2.6, q = 0.01$)；③ DAN 及左右两侧 ECN(分别是 $t_{30} = 3.2, q = 0.003$ 和 $t_{30} = 2.6, q = 0.015$)。患者还展现出增强的，仍然为阳性的连接在：① ASN 的双侧岛叶和 DMN 的前部 ($t_{30} = 2.9, q = 0.006$)；② DMN 的前部及左侧的 ECN ($t_{30} = 3.4, q = 0.002$)。再者，患者展现出增强且阳性的 DAN 及 DMN 后部之间的连接 ($t_{30} = 3.1, q = 0.004$)。

2.2 与发病年龄和癫痫病史时长的相关性

发病年龄和癫痫病史时长与 LG 综合征患者的 FNC 均无显著的线性相关关系存在。

2.3 异常网络相关关系在非放电相关时间仍持续存在

扫描设备中放电事件的数目及持续时间均可见表 2。在 D+ 和 D-时间段的平均 FNC 矩阵模式分别见图 4 a、b。在患者内部比较 D+ 和 D-时间段的 FNC 并未显示出显著差异 ($FDR, q > 0.05$)。相反组间比较(即患者 D+ 时间段与健康志愿者的该时间段;患者 D-时间段与健康志愿者的该时间段)显现出类似的 FNC 差别(图 4 c、d)。与健康志愿

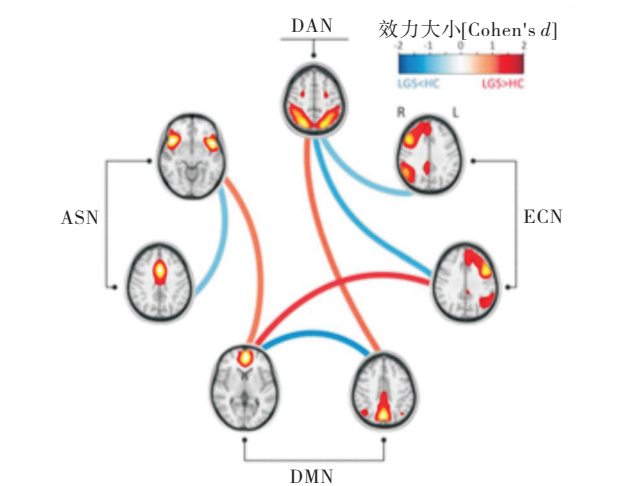


图 3 功能网络连接(FNC)对展现出显著的组间差异

注：网络对之间的连线颜色的深浅表示组间差异的效应大小(Cohen's d 值)。与健康志愿者相比，LG 综合征患者展现出在 DMN 和 ASN 亚成分之间和 ECN 与 DAN 之间减弱的 FNC(浅-深蓝色)，患者还展现出更强的网络间 FNC(粉-红线)，即 DMN 和 DAN 网络间，DMN 和 ECN 网络间，和 DMN 与 ASN 网络间。L 表示左，R 表示右，HC 表示健康对照

者相比，患者 D+ 和 D-时间段均展现出减少的，但仍为阳性在 DMN 前后部分间的连接(分别为 $t_{21} = 3.6, q = 0.002$ 和 $t_{21} = 4.0, q < 0.001$)。并且 D+ 和 D-时间段均显示出增加且阳性的 ASN 前岛叶和 DMN 前部之间的连接(分别为 $t_{21} = 3.2, q = 0.004$ 和 $t_{21} = 3.2, q = 0.005$)。最后 D+ 和 D-均展现出增强且阳性(正常志愿者为阴性)连接在：① DAN 和 DMN 后部之间(分别为 $t_{21} = 4.3, q < 0.001$ 和 t_{21}

= 3.1, $q=0.006$); ② ASN 的前扣带回和左侧 ECN 之间(分别为 $t_{21}=3.8$, $q=0.008$ 和 $t_{21}=5.0$, $q<0.001$); ③ ASN 的前扣带回和右侧 ECN 之间(分别为 $t_{21}=3.0$, $q=0.001$ 和 $t_{21}=4.4$, $q<0.001$)。

3 讨论

LG 综合征涉及与重要认知过程相关的大量网络之间功能相互连接的破坏。患者展现出正常网络内整合及网络间分离模式的瓦解。异常网络之间相互作用在放电相关及放电非相关 fMRI 时间段均存在,说明在头皮不能检测到癫痫活动时,患者认知网络的异常仍持续存在。

我们发现 LG 综合征与网络内的整合降低相关,包括 DMN 前后部以及 ASN 中前岛叶和前扣带回之间的 FNC 更低。患者还有 DAN 和 ECN 网络内的 FNC 降低,而这两个网络与注意力控制的整体过程相关。并且 LG 综合征与网络之间的分离受损相关。患者展现出 DMN 后部和 DAN 之间阳性的 FNC,而该两个网络一般情况下是呈反相关的。患者还展现出 DMN 前侧和 ASN 前岛叶区域、DMN 前侧及左侧 ECN 之间的强 FNC。

LG 综合征的网络行为在头皮记录到癫痫放电活动的 fMRI 时间段和放电非相关时间段之间并无显著差异。当两者分别与健康志愿者的 FNC 进行

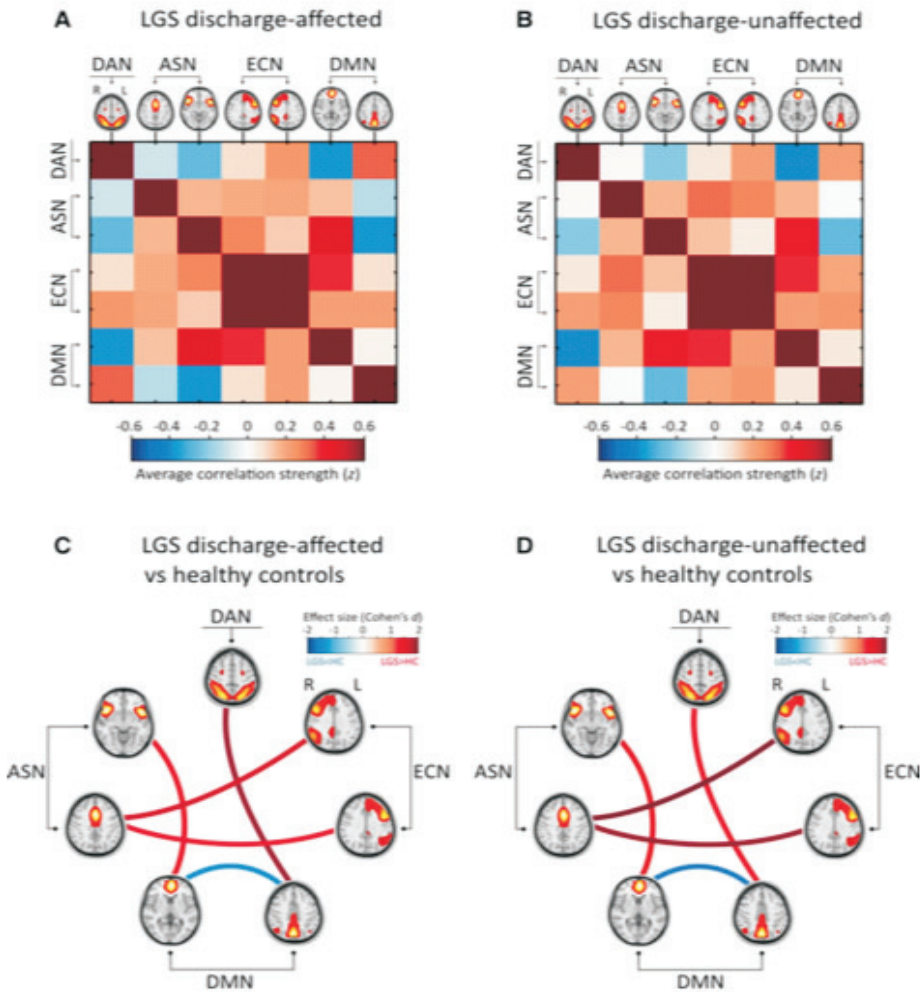


图4 放电相关及不相关时间段的功能网络连接(FNC)

注:上部:矩阵分别表示FNC:a. LG患者在与放电相关的时间段($n=6$);b. 同一LG患者在不放电相关时间段($n=6$)。每个矩阵块代表X轴和Y轴共同决定的网络对的平均FNC值(粉-红色=阳性FNC;浅-深蓝色=阴性FNC)。在两个时间阶段内均展现出更弱网络内FNC和更强的网络间FNC的模式。底部:c. LG患者在与放电相关的时间段($n=6$)与健康多找相比;d. 同一LG患者在不放电相关时间段($n=6$)于健康对照相比。网络对之间的连线颜色的深浅表示组间差异的效力大小(Cohen's d 值)。与健康志愿者相比, LG综合征患者展现出在DMN亚成分之间减弱的FNC(浅-深蓝色线)和更强的网络间FNC(粉-红线),即DMN和DAN网络间,DMN和ECN网络间和DMN与ASN网络间。L表示左,R表示右,HC表示健康对照

比较时,放电相关与放电非相关时间段均展现出类似的模式:① DMN 前后部之间的网络内整合变弱;② 网络之间分离的减弱,包括 DMN 后侧与 DAN 之间、ASN 的前岛叶部分及 DMN 的前侧之间、ASN 的前扣带回部分和两侧的 ECN 之间。

3.1 异常网络间相互作用在认知损害中的作用

之前一系列关于神经认知疾病的 fMRI 研究均为异常大量网络相互作用在认知受损中的作用提供了一致的证据。例如,DMN 网络整合纵向下降可以追踪阿尔兹海默病的认知下降,而 DMN 网络整合纵向增加可追踪卒中后患者的认知恢复。

我们的结果与其他 LG 综合征的 fMRI 数据显示网络行为可以预测成功控制发作后的认知恢复是一致的。Pizoli 等在进行胼胝体切除术的 LG 综合征患儿术前和术后进行 fMRI 扫描,发现术后患儿的大量网络相互连接呈现正常化,包括 DMN 和 DAN 之间更好的分离,并且该变化与认知发育的恢复是一致的。这些初步发现指向 LG 综合征的癫痫活动也许直接导致认知表现不稳定的网络架构。纠正异常网络相互作用,不论是通过手术还是新药物方案和脑深部刺激术,均可能成为可行的治疗靶点的代表。

3.2 癫痫活动是否破坏网络相互作用

我们之前已经展示 LG 综合征的癫痫放电参与大量认知网络不典型模式的同步 fMRI 改变。在之前的研究中,我们观察到认知网络之间的相互作用不论是在有无头皮记录到放电活动的时期均持续异常。这些发现促使我们提出假设:LG 综合征的癫痫活动可能诱导网络行为的破坏,并且使之广泛化。

高频电生理数据显示癫痫活动可以导致广泛化支持认知功能的远距离脑区之间出现异常普遍震荡。例如,鼠类海马和前额叶皮层一致的频率的震荡活动对记忆的编码是非常重要的,并且还可以预测空间工作记忆任务的表现。有过痫性发作史的大鼠呈现海马-前额叶耦联的改变,并且也有相关的认知缺陷。相似的震荡模式也被认为可以支持人类认知过程,且正常震荡可因重复的癫痫活动出现广泛化改变。例如,癫痫患者颅内 EEG 记录发现与癫痫发生相关的脑组织功能连接相比非癫痫发生相关的脑组织更明显,而该差异在无癫痫活动时仍持续存在。

然而,头皮 EEG 放电和低频($<0.1\text{Hz}$)的 fMRI 信号波动之间的精确关系仍不清楚。其中一种可能性为在无放电活动时与头皮癫痫活动呈现

相关的网络展现 fMRI 连接可被观察到,类似于在无任务时一些生理网络之间的内在联系可被观察到——也就是说,癫痫活动可能只是持续存在异常网络之间相互联系的“冰山山峰”。也有可能是其他原因,如小样本的电事件在头皮 EEG 上不可见,或者是在可见癫痫活动之前的 fMRI 信号改变,这些过程均有可能阻碍检测放电相关/不相关 fMRI 时间段的差别。然而,我们研究结果与之前关于基因性全面性癫痫以及位置相关癫痫的 EEG-fMRI 研究结果一致,均观察到在无头皮记录到放电时存在持续性地 fMRI 连接异常。

需要补充的是,癫痫活动和非寻常网络架构之间的关系可能是双向的。近期的计算机模型提示异常网络拓扑也许在产生癫痫活动的倾向中起到积极作用。层级网络结构——其中神经元的活动被分隔成有密切内部连接的特化功能性模块-是对过度网络同步化的一种保护机制。与这些模块一致的是,我们近期发现有局灶性癫痫的成年人 fMRI 呈现网络之间分离增加,提示这种增加的模块性可能是拓扑性的保护机制以防止局灶性发作的蔓延。现在我们发现 LG 综合征中减弱的网络分离现象也许是提示该保护机制的失效,因此创造了一种促进和持续癫痫过程的神经环境,而不仅仅是由于癫痫活动而产生的后果。

3.3 异常的网络之间相互作用:癫痫脑病的产生机制

癫痫活动已知以一种强烈年龄相关性的方式有害地影响认知和大脑发育。有癫痫脑病的患者,包括 LG 综合征患者,越早年龄发病与更差的认知结果相关。

近期有几个 fMRI 研究提出,在神经发育关键阶段的癫痫活动影响决定认知的功能网络成熟轨迹按期望方向发展的假说。Ibrahim 等研究了难治性儿童局部癫痫,且其发现与本研究 LG 综合征患者类似的非寻常性网络行为模式,包括整合的损害和 DMN 与 ASN 的分离。在更早年龄发病的患儿中网络破坏更为显著。

另外,具体被破坏的网络似乎能重点概括特殊癫痫表型呈现的认知特点。例如,有额叶癫痫患儿,额叶内亚网络整合的损伤能够预测更差的信息处理速度。这些发现提示有些网络对癫痫相关的破坏更易感,而有些网络可能对相关破坏更具适应性。在健康儿童中,功能网络的发育体现出一种精确的与年龄相关的时间性顺序,例如运动感觉和听觉网络在早期成熟,而 DMN 和 DAN 网络则表现为

需要更长时间的发育轨迹。在神经发育敏感时期出现癫痫活动,即当认知网络更易受到伤害从而影响到网络成熟,则是癫痫影响癫痫脑病患者认知功能的潜在机制。

在我们现在的研究中, LG 综合征并没有观察到癫痫发病/癫痫病史长度与网络相互作用存在显著关系。表现为 LG 综合征患者在病因学方面存在一系列的病因(表 1), 因此基线(即 LG 综合征之前)的认知功能也许有差别, 这潜在地影响了由于癫痫过程造成网络破坏的比例。并且大多数有长期癫痫病史的患者, 网络破坏可能在早期 LG 综合征过程中就形成平台, 因此限制了患者之间的差异。该想法也被一些外科相关数据支持, 即在导致疾病的病灶能切除的 LG 综合征患者中, 更早年龄进行手术的患者更有可能不再发作, 并且认知功能有所提升, 而已经充分建立的 LG 综合征患者有这些改善的可能性更低。运用在疾病过程中几个不同时间点纵向观察网络行为改变的设计将会使未来的研究获益。

3.4 研究限制性和未来方向

本研究中 LG 综合征患者在进行扫描时使用了多种不同的抗癫痫药物(表 1), 并且我们不能排除药物对功能连接测定的可能影响。另外在研究中, 神经电生理的测定并不能系统性地得到, 因此在 LG 综合征中细节性的异常网络相互联系及认知损害之间关系的结论并不能仅由本研究得出。然而, 我们研究结果与之前研究结果的相似性及之前 fMRI 研究中展现患者认知受损均提示异常网络行为能够区分智力受损与认知结果更良好的患者。通过比较有不同认知特点的癫痫患者之间的网络相互作用, 对这些网络异常的特点可能在未来有更深入的了解。

4 结论

以异常认知为特点的癫痫——LG 综合征患者存在认知网络之间的功能相互连接异常。患者展现出受损的网络内整合以及网络间分离。我们之前的研究发现 LG 综合征患者的癫痫活动是通过分散认知网络而表达。本研究中我们观察到无论是否有头皮能检测到的癫痫活动, 异常网络之间相互作用均存在。之前大量的 fMRI 证据均表明正常认知功能取决于正常认知网络间的相互作用, 因此我们认为持续异常网络行为是 LG 综合征存在认知损害的潜在机制。

致谢 患者及其家属参与和支持我们的研究。感谢 Shawna

Farquharson 配合进行 MRI 扫描, 感谢 Dr. Danny Flanagan 帮助审阅 EEG 相关内容, 感谢 Dr. Neelan Pillay 帮助进行患者的招募, 感谢 Dr. Spiros Panigirakis 协助进行文章图片的处理和准备。本研究由澳大利亚国家健康及医学研究委员会(National Health and Medical Research Council of Australia, NHMRC)支持, 基金项目编号 628725 (J. A. 和 D. A.), 医疗从业者专业培训编号 1060312 (G. J.), A. W. 由澳大利亚博士后奖支持。D. A. 由国家影像专业培训支持。D. V. 由 NHMRC 提供的奖学金支持。感谢 Florey node 国家影像中心提供的设备、科学及技术方面的协助, 还有 Victorian 政府关于运作基础设施基金的支持。

参考文献

- 1 Arzimanoglou A, French J, Blume WT, *et al.* Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol*, 2009, 8(2): 82-93.
- 2 Blume WT. Pathogenesis of Lennox-Gastaut syndrome: considerations and hypotheses. *Epileptic Disord*, 2002, 3(1): 183-196.
- 3 Capovilla G, Moshe SL, Wolf P, *et al.* Epileptic encephalopathy as models of system epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(4): 34-37.
- 4 Archer JS, Warren AEL, Jackson GD, *et al.* Conceptualising Lennox-Gastaut Syndrome as a secondary network epilepsy. *Front Neurol*, 2014, 5(3): 225.
- 5 Howell KB, Harvey AS, Archer JS. Epileptic encephalopathy: use and misuse of a clinically and conceptually important concept. *Epilepsia*, 2016, 57(3): 343-347.
- 6 Oguni H, Hayashi K, Osawa M. Long-term prognosis of Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsia*, 1996, 37(1): 44-47.
- 7 van Rijekevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4(2): 1001-1019.
- 8 Liu SY, An N, Fang X, *et al.* Surgical treatment of patients with Lennox-Gastaut syndrome phenotype. *Scientific World Journal*, 2012, 6(4): 1-10.
- 9 Smith SM, Fox PT, Miller KL, *et al.* Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(11): 13040-13045.
- 10 Stam CJ. Modern network science of neurological disorders. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(4): 683-695.
- 11 Biswal B, Zerrin Yetkin F, Houghton VM, *et al.* Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 1995, 34(2): 537-541.
- 12 Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, *et al.* The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(8): 9673-9678.
- 13 Pillay N, Archer JS, Badawy RA, *et al.* Networks underlying paroxysmal fast activity and slow spike and wave in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*, 2013, 81(11): 665-673.
- 14 Archer JS, Warren AEL, Stagnitti MR, *et al.* Lennox-Gastaut syndrome and phenotype: secondary network epilepsies. *Epilepsia*, 2014, 55(6): 1245-1254.
- 15 Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, *et al.* Spurious but systematic

- correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuro Image*, 2012, 59(5): 2142-2154.
- 16 Masterton RA, Abbott DF, Fleming SW, *et al.* Measurement and reduction of motion and ballistocardiogram artefacts from simultaneous EEG and fMRI recordings. *Neuro Image*, 2007, 37(6): 202-211.
- 17 Bhaganagarapu K, Jackson GD, Abbott DF. An automated method for identifying artifact in independent component analysis of resting-state fMRI. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7(2): 343.
- 18 Calhoun V, Adali T, Pearlson G, *et al.* A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp*, 2001, 14(4): 140-151.
- 19 Jafri MJ, Pearlson GD, Stevens M, *et al.* A method for functional net – Work connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *Neuro Image*, 2008, 39(2): 1666-1681.
- 20 Du Y, Fan Y. Group information guided ICA for fMRI data analysis. *Neuro Image*, 2013, 69(1): 157-197.
- 21 Shirer W, Ryali S, Rykhlevskaia E, *et al.* Decoding subject-driven cognitive states with whole brain connectivity patterns. *Cereb Cortex*, 2012, 22(3): 158-165.
- 22 Allen EA, Erhardt EB, Damaraju E, *et al.* A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. *Front Syst Neurosci*, 2011, 5(3): 2.
- 23 Damoiseaux JS, Prater KE, Miller BL, *et al.* Functional connectivity tracks clinical deterioration in alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(7): e19-30.
- 24 Park JY, Kim YH, Chang WH, *et al.* Significance of longitudinal changes in the default mode network for cognitive recovery after stroke. *Eur J Neurosci*, 2014, 40(5): 2715-2722.
- 25 Pizoli CE, Shah MN, Snyder AZ, *et al.* Resting-state activity in development and maintenance of normal brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(10): 11638-11643.
- 26 Kleen J, Scott R, Lenck-Santini P, *et al.* Cognitive and behavioral comorbidities of epilepsy. In Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, *et al.* (Eds) *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies*. 4th Ed. Bethesda, MD: national Center for Biotechnology Information (US), 2012: 915-929
- 27 Kleen JK, Sesqu e A, Wu EX, *et al.* Early life seizures produce lasting alterations in the structure and function of the prefrontal cortex. *Epilepsy Behav*, 2011, 22(9): 214-219.
- 28 Sederberg PB, Kahana MJ, Howard MW, *et al.* Theta and gamma oscillations during encoding predict subsequent recall. *J Neurosci*, 2003, 23(5): 10809-10814.
- 29 Bettus G, Ranjeva JP, Wendling F, *et al.* Interictal functional connectivity of human epileptic networks assessed by intracerebral EEG and BOLD signal fluctuations. *PLoS One*, 2011, 6(4): e20071.
- 30 van Houdt PJ, Ossenblok PP, Colon AJ, *et al.* Are epilepsy-related fMRI components dependent on the presence of interictal epileptic discharges in scalp EEG. *Brain Topogr*, 2015, 28(7): 606-618.
- 31 Hawco CS, Bagshaw AP, Lu Y, *et al.* BOLD changes occur prior to epileptic spikes seen on scalp EEG. *Neuro Image*, 2007, 35(8): 1450-1458.
- 32 Masterton RA, Carney PW, Jackson GD. Cortical and thalamic resting-state functional connectivity is altered in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Res*, 2012, 99(11): 327-334.
- 33 Terry JR, Benjamin O, Richardson MP. Seizure generation: the role of nodes and networks. *Epilepsia*, 2012, 53(4): e166-169.
- 34 Kaiser M, Simonotto J. Limited spreading: how hierarchical networks prevent the transition to the epileptic state. In Steyn-Ross DA, Steyn-Ross M (Eds) *Modeling phase transitions in the brain*. New York, NY: Springer, 2010: 99-116.
- 35 Pedersen M, Omidvarnia AH, Walz JM, *et al.* Increased segregation of brain networks in focal epilepsy: an fMRI graph theory finding. *Neuroimage Clin*, 2015, 8(2): 536-542.
- 36 Goldsmith IL, Zupanc ML, Buchhalter JR. Long-term seizure outcome in 74 patients with Lennox-Gastaut syndrome: effects of incorporating MRI head imaging in defining the cryptogenic subgroup. *Epilepsia*, 2000, 41(7): 395-399.
- 37 Ibrahim GM, Morgan BR, Lee W, *et al.* Impaired development of intrinsic connectivity networks in children with medically intractable localization-related epilepsy. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(5): 5686-5700.
- 38 Vaessen M, Braakman H, Heerink J, *et al.* Abnormal modular organization of functional networks in cognitively impaired children with frontal lobe epilepsy. *Cereb Cortex*, 2013, 23(12): 1997-2006.
- 39 Ibrahim GM, Cassel D, Morgan BR, *et al.* Resilience of developing brain networks to interictal epileptiform discharges is associated with cognitive outcome. *Brain*, 2014, 137(10): 2690-2702.
- 40 Gao W, Alcauter S, Elton A, *et al.* Functional network development during the first year: relative sequence and socioeconomic correlations. *Cereb Cortex*, 2015, 25(7): 2919-2928.

译自: Aaron EL Warren, David F Abbott, David N Vaughan, *et al.* Abnormal cognitive network interactions in Lennox-Gastaut syndrome: a potential mechanism of epileptic encephalopathy. *Epilepsia*, 2016, 57(5): 812-822.

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)。

克-雅氏病诊断：脑电图检查应该进行多久



金丽日, 吴立文

中国医学科学院 北京协和医院 神经内科(北京 100730)

朊蛋白病可为散发或遗传性^[1], 致病原为可传播的朊蛋白。临床上以克雅氏病(Creutzfeldt-Jacob disease, CJD)最常见, CJD 又称可传播性海绵样脑病, 为中枢神经系统弥漫变性病变, 主要在中年以上发病。临床特征为进行性痴呆、运动障碍和肌阵挛^[2]。脑电图(EEG)特征性的周期性图形对本病具有诊断意义^[3]。本文介绍一例 CJD 患者的诊治经过, 探讨 EEG 在诊断中的应用问题。

病例介绍 患者 男, 58 岁。因“进行性视物不清、走路不稳及智能减退 2 个月余”入我院神经内科。患者于入院前 2 个月无明显诱因出现头晕, 伴视物成双或模糊不清, 之后渐出现走路不稳。至当地医院行颅脑核磁共振(MRI)示: 双侧顶、枕叶皮层 DWI 高信号影, 不排除低灌注梗死可能, 给予疏血通、阿司匹林等药物治疗 2 周; 患者头晕、视物成双缓解, 但行走不稳较前加重, 偶仍可自行行走。入院前 20 d 家属发现其记忆较前差, 言语欠清晰, 性格较前多疑, 遂至中医院就诊并予中药治疗, 患者行走不稳仍逐渐加重, 需家属搀扶才可行走, 双手持物亦不稳, 记忆力进一步减退。再次给予中药治疗, 但患者逐渐出现不能自行行走, 持物不能, 不能自行进餐, 记忆力明显减退, 简单问话迟钝, 但可辨认熟悉人, 家属诉因“尿急”出现尿湿裤子, 患者上述症状逐渐加重, 遂来我院门诊就诊。查体: 神清, 无眼震, 四肢肌力 5 级, 双手轮替差, 指鼻不能, 意向性震颤, 扶助走路不稳, Romberg 征(+), 未引出病理征, 为进一步治疗, 门诊医师以“脑病待查”收入院。患者自发病以来无发热。无疫苗接种、腹泻等。既往史: 约入院前 4 个月曾发热 10 余天, 最高达 38.5℃, 诊断为“病

毒性感”, 经治疗好转。否认糖尿病、冠心病、高血压病等病史。否认输血史。无食物、药物过敏史。个人史: 原籍出生, 无外地久居史, 无疫区、流行区居住史, 无毒物、粉尘及放射性物质接触史, 生活较规律, 吸烟史 30 余年, 40 支/d, 已戒除, 无饮酒, 否认冶游、性病史。家族史: 一姐姐数年前“抽搐发作、精神异常”, 起病约 20 d 后去世(具体不详)。神经系统查体: 神志清楚, 言语欠清晰流利, 反应迟钝。远近记忆力、计算力、时间定向力均减退。简易智力状况检查(Mini-mental state examination, MMSE): 19 分。粗测为皮层盲, 余颅神经检查无异常。四肢肌力、肌张力检查无异常。四肢腱反射(+++), 双下肢病理征可疑阳性。双侧感觉对称正常。颈无抵抗。双手轮替动作差, 双侧指鼻试验及跟膝胫试验均欠稳准。不能自行站立, 搀扶时向左倾斜, Romberg 征不能完成。查体过程中, 可见一侧或双侧肢体间断小幅度快速抖动一下或数下。辅助检查: 血免疫、肿瘤及代谢指标筛查均阴性。脑脊液: 蛋白 0.58g/L。细胞学、OB、TORCH、Hu-Yo-Ri 抗体等均(-)。头部影像学: 双侧枕顶部及额部皮层可见片状高信号, 以 DWI 上显示更明显(图 1)。

入院病情分析 患者为中年起病, 以进行性视物不清(皮层盲)、共济失调、痴呆及肢体不自主抖动(肌阵挛)为主要临床表现, 在短期内逐渐加重。结合影像学所见, 临床高度怀疑 CJD。对于本病的诊断, 如果 EEG 出现特征性周期性放电现象, 则可诊断“很可能的 CJD”。确诊则需要行脑活检。遂安排长程视频脑电图(VEEG)监测。监测过程中, 在间断肢体肌阵挛发作时 EEG 无明显痫样放电, 考虑为皮层下起源可能性大。有趣的是, 在监测过程中的前 4.5 h 之内, VEEG 仅显示弥漫性慢波活动(图 2), 周期性放电现象最早出现在监测开始后的 4.5 h(图 3)。

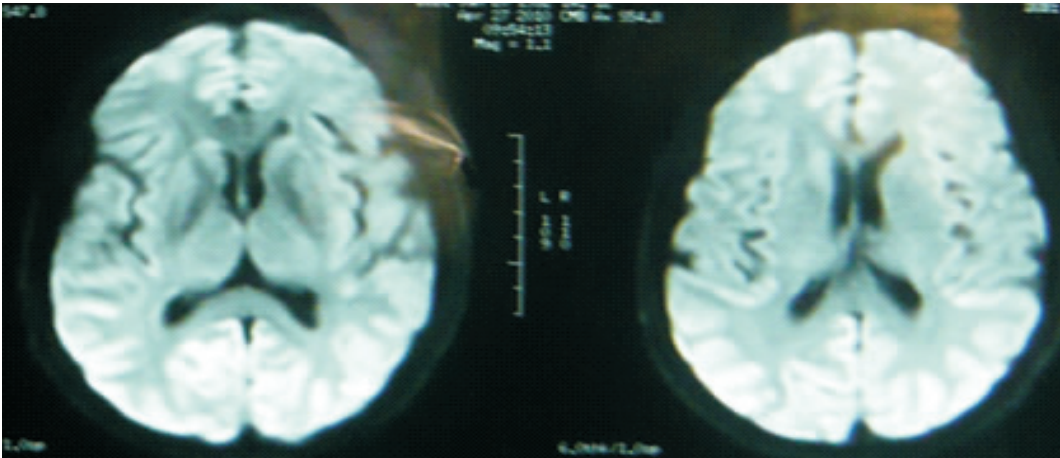


图 1 双侧枕顶部及额部皮层可见沿脑回分布的片状高信号 (DWI)

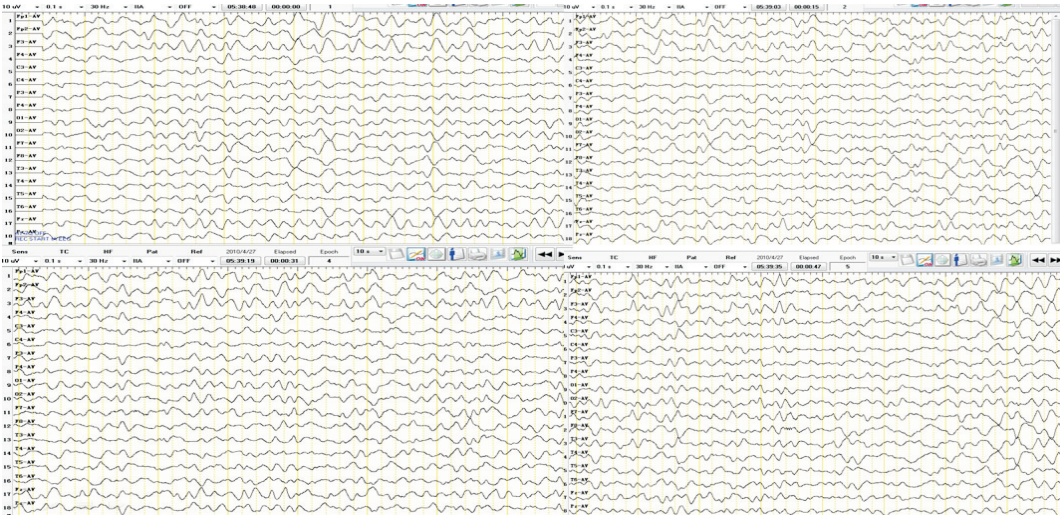


图 2 脑电图监测的前 4.5 h 内显示弥漫性慢波活动

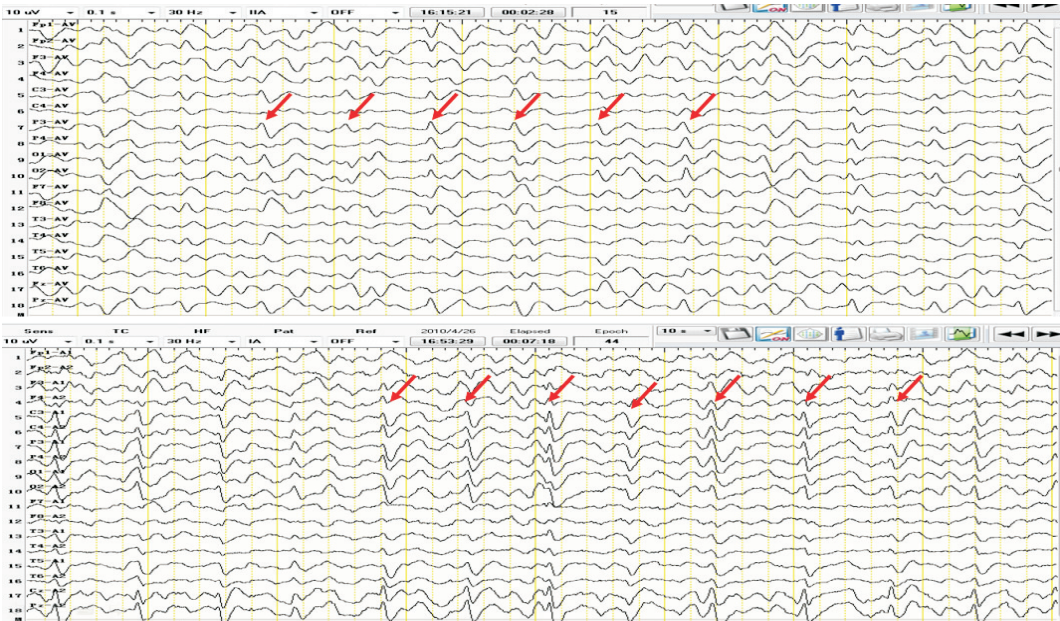


图 3 脑电图最早于监测开始后 4.5 h 显示特征性周期性放电现象 (箭头示)

讨论 对于临床怀疑 CJD 的患者，EEG 出现特征性周期性放电现象是重要的辅助诊断指标之一^[4, 5]。由于周期性放电现象只出现在病程的某些阶段，一次 EEG 检查有可能为阴性。所以，以往做法是间断性复查 EEG，如每隔 2 ~ 3 周复查一次。本患者通过 VEEG 监测，在一次检查中就发现了周期性放电，为诊断“很可能的 CJD”提供了一项重要依据。该患者最早在监测开始后 4.5 h 才表现周期性放电。设想如果患者仍像以往那样只做常规 EEG 检查(在我院约检查 1h)，很可能在一次检查中漏掉周期性放电现象。本例提示，至少在某些 CJD 患者中，有可能通过延长一次 EEG 检查时间就抓到特征性周期性放电，从而为诊断提供重要依据，有利临床医生向家属及早告知及解释本病性质和预后，缩短患者的住院时间。由于是个案，对于其他临床怀疑 CJD 的患者，目前尚不清楚 EEG 监测到底应维持多长时间才是最有效的；另外，周期性放电现象是否与睡眠-觉醒周期有关联，抑或在某个时间段或状态下更容易出现等问题，目前均难以回答，需要更多病例研究来揭示。

本例患者住院期间仅给予抗癫痫药物、补液支持等对症治疗。患者家属拒绝行脑活检，出院后约 1 个月患者死亡，总病程 3 个月余。出院后送院外检查结果回报脑脊液 14-3-3 蛋白(+)，*PRNP* 基因突变(T188K)，129 位氨基酸多态性为 M/M 型。患者在世的 3 名无症状姐妹中，有 2 名也被检出存在 *PRNP* 基因致病突变。

参考文献

- 1 Collinge J. Prion diseases of humans and animals; their causes and molecular basis. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24(1): 519-550.
- 2 Johnson RT. Prion disease. *Lancet Neurol*, 2005, 4 (10): 635-642.
- 3 Mallucci G, Collinge J. Update on Creutzfeldt-Jakob disease. *Curr Opin Neurol*, 2004, 17(6): 641-647.
- 4 Kretzschmar HA, Ironside JM, DeArmond SJ, *et al.* Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*, 1996, 53(9): 913-920.
- 5 Steinhoff BJ, R cker S, Herrendorf G, *et al.* Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*, 1996, 53(2): 162-166.

迷走神经刺激术治疗一例顽固性癫痫



王焕明, 胡飞, 陈俊, 熊玉波, 杨艳平

武汉脑科医院 长航总医院 神经外科(武汉 430010)

对药物难治性癫痫患者, 应及早考虑外科手术治疗。外科治疗癫痫有常规切除术和电刺激术两类方法, 对于因各种原因无法开颅切除, 或者切除术后仍发作的癫痫患者, 植入式迷走神经刺激术(Vagus nerve stimulation, VNS)是唯一经过美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的神经电刺激治疗手术。VNS具有控制癫痫发作效果良好, 无需开颅, 对脑组织及功能无损伤、风险低, 提高患者生活质量, 改善记忆、觉醒、情绪的优势^[1]。我院于2016年8月行VNS治疗1例顽固性癫痫, 术后经1年随访, 效果满意, 现报道如下。

病例介绍 患者男, 15岁。因“发作性肢体抽搐伴意识不清10余年”于2012年1月31日首次入我院。患者于2000年10月出生后出现缺血缺氧改变, 并伴黄疸, 经治疗病情好转, 于2002年始出现反复发作性双眼向上凝视, 嘴唇紫绀, 并意识障碍, 四肢抽搐, 持续约数分钟后可恢复正常。2003年在市儿童医院核磁共振(MRI)示: 右基底节区腔隙梗塞。脑电图(EEG)示: 右颞、右枕区局灶性痫样放电, 给予卡马西平等药物口服治疗病情好转。近半年患者出现双手伸直, 头向右偏, 不停眨眼, 意识不清, 持续1~2 min后好转, 较前发作频繁, 门诊以“顽固性癫痫”收入院。入院后完善相关检查, 视频脑电图(VEEG)监测提示“右额、前中颞区尖慢波散发或连续发放”。头部MRI示: 右侧脑室旁缺血灶。头部正电子发射计算机断层显像(PET-CT)示: 右颞叶低代谢。遂于2012年2月7日在全麻下行右额颞开颅右前颞叶切除术(包括大部分海马和杏仁核), 术后病理组织学示(右颞叶、海马)脑组织内灶状淤血、出血、水肿。术后断层扫描(CT)示“术后改变”, 术后继续予抗癫痫药物(AEDs)治疗(奥卡西平片0.3g, 2次/d)。术后

6个月未见有癫痫发作。2012年7月开始患者再次出现癫痫发作, 分别给予卡马西平、丙戊酸钠、托吡酯、左乙拉西坦、苯巴比妥等多种药物, 癫痫发作均无法控制, 再次入院。术后一年多患者癫痫发作频繁, 每日1~4次大发作, 口服卡马西平片0.2g, 4次/d, 以及苯巴比妥30mg, 2次/d, 控制不佳, 复查VEEG提示“右侧额、中央、顶、颞及中线区大量高-极高波幅尖慢波散发或连续发放”。患者于2016年8月20日再次转入我科, 经过系统术前评估后, 建议行VNS, 遂于8月26日在全麻下行左侧VNS。手术顺利, 术后患者恢复良好, 住院10 d后拆线出院。出院后患者于9月25日开机调试, 未诉不适; 此后经过多次程控调试, 患者无明显不良反应。目前参数: 幅度2.0 mA, 刺激时间30 s; 脉宽500 us, 间歇时间5 min; 频率30 Hz, 软启动2 s。术后随访至今1年患者癫痫发作减少70%以上(每月仅1~2次小发作), 继续口服卡马西平片0.2g, 3次/d及苯妥因钠0.1g, 3次/d, 复查VEEG提示“右侧额区、中央区、右侧前中颞异常痫样放电(较术前)明显减少”。临床疗效满意。患者术前、中、后资料见图1。

讨论 癫痫是一种常见的严重威胁人类身心健康的神经系统疾病。世界卫生组织(WHO)统计结果表明, 癫痫患病率在5‰~11.2‰之间, 目前癫痫患者约5千万。虽然通过正规抗癫痫药物(AEDs)治疗, 仍有20%~30%的受试者对药物治疗反应差、癫痫发作难以有效控制, 即所谓的药物难治性癫痫。反复的癫痫发作、长期服药、社会歧视等对患者的生活质量产生了极大的影响。

目前对于药物难治性癫痫患者, 除了切除手术外, 还可以考虑行VNS, 但VNS疗法应用仍然非常有限^[2], 且受多因素影响。目前, 临床上应用的进口刺激器价格高昂, 随着国产迷走神经刺激器的上市, 相信这一手术的成本会大大降低^[3]。

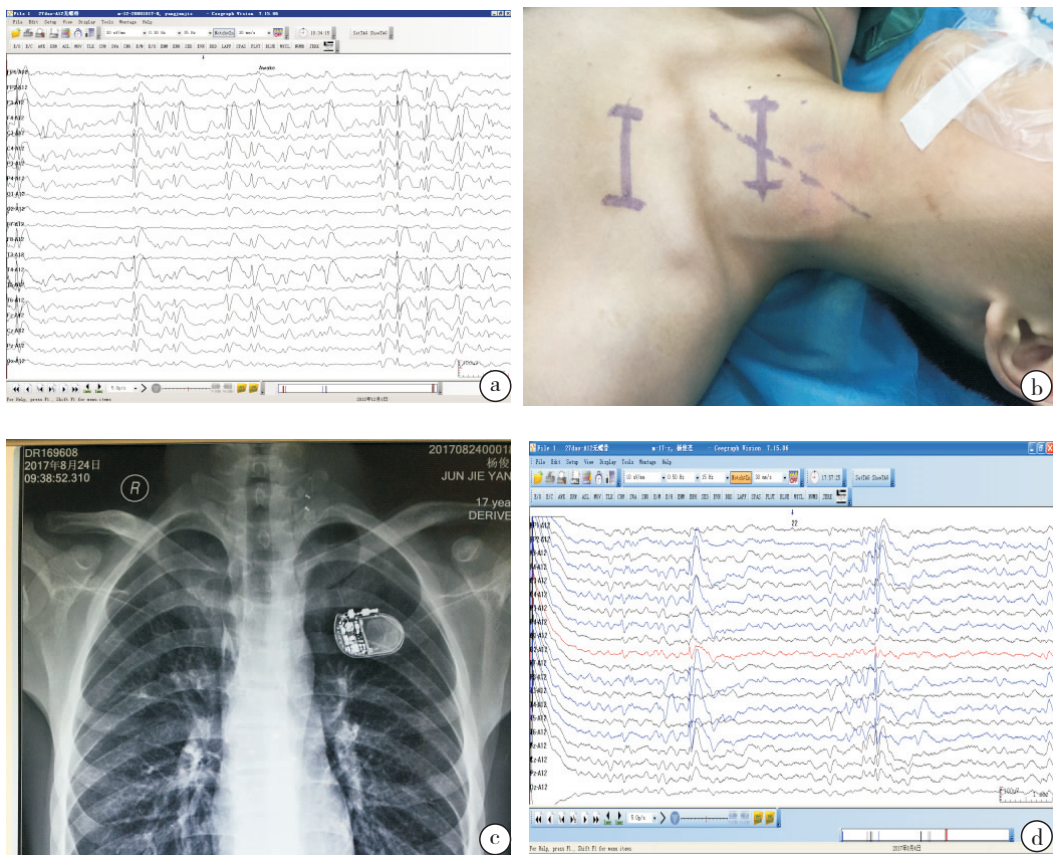


图1 患者术前、中、后资料图 a. VNS 术前 VEEG; b. VNS 术中切口; c. VNS 术后 1 年复查 X 线片; d. VNS 术后 1 年复查 VEEG

关于 VNS 治疗药物难治性癫痫的作用机制目前尚不明确，目前更倾向于多种机制共同作用^[4]：包括减少脑组织兴奋性神经递质、增加抑制性神经递质以控制癫痫发作；抑制和减少发作间期痫样放电；减少 AEDs 耐药基因表达；改变部分组织脑血流分布；参与脑神经保护。

目前认为，VNS 除了对局灶性癫痫或颞叶癫痫的疗效最佳外，治疗多灶性癫痫和全面性癫痫亦可获得显著疗效。其手术适应证主要包括^[5]：① 药物难治性癫痫者；② 部分性或全面性癫痫者；③ 拒绝或不能耐受手术创伤者；④ 致痫灶切除术后仍发作者；⑤ 术前致痫灶定位困难者。禁忌证：① 良性癫痫者；② 存在进行性神经系统疾病、精神障碍、心律不齐、消化性溃疡和全身状况不佳者；③ 智能障碍，不能配合术后神经调控或术后不能表达刺激不良反应者；④ 依从性差，术后管理困难者。值得注意的是，所有患者术后均需定期进行参数调试方能达到最佳疗效，若患者依从性差，不能配合日常调试，应谨慎选择。

VNS 的疗效在一定程度内随治疗时间的延长而增加，更长期的刺激和适当的 AEDs 方案可以使 VNS 疗效最大化。有研究显示，VNS 后 24 个月癫

痫发作次数平均减少 50%，5%~9% 的患者发作完全停止，17% 的患者发作次数减少 90% 以上，30% 患者减少 75% 以上，55% 患者减少 50% 以上^[6]。但也有研究显示，约 13% 的患者癫痫发作次数仅减少 30%~50%，约 10% 患者无效^[7]。还有研究显示，VNS 术后 3、6、12、18 和 24 个月癫痫发作次数分别减少 47.0%、52.9%、60.0%、62.7% 和 66.7%；术后 24 个月，8.3% 的患者发作完全停止，26.8% 的患者发作次数减少 90% 以上，43.7% 的患者减少 75% 以上，62.2% 的患者减少 50% 以上^[8]。

VNS 用于曾行癫痫病灶切除手术的患者，亦能取得一定的疗效。在一组曾进行过癫痫切除手术的 921 例患者中^[9]，VNS 后 3、6、12、18 和 24 个月癫痫发作次数分别减少 42.5%、42.9%、45.7%、52.0% 和 50.5%，术后 24 个月 5.1% 的患者发作完全停止，17.3% 的患者发作次数减少 90% 以上，31.4% 的患者减少 75% 以上，55.1% 的患者减少 50% 以上。

年龄与 VNS 疗效的相关性报道结论不一。有报道 12 岁以下患者疗效较好，但也有研究认为 12 岁以上组与 12 岁以下组治疗效果无明显差异。研究表明，VNS 能明显改善患者认知功能和情绪，

而且这些患者生活质量的改善与癫痫发作频率和程度的改变没有相关性。尽管 VNS 能改善动物和人类的记忆,但是刺激强度、刺激时间以及在记忆的不同阶段进行刺激都会有不同的结果。目前认为 VNS 对记忆的影响主要在记忆巩固阶段而非记忆形成阶段,记忆改善与脑内血流和神经递质变化有关^[10]。

该例患者曾行右前颞叶切除术,术后早期癫痫控制尚可,但半年后癫痫再次发作,虽经多种 AEDs 治疗,但疗效不佳。遂再入院行左侧 VNS,术后经过多次程控,目前癫痫发作控制满意。我们认为 VNS 对局灶性癫痫或颞叶癫痫的疗效最佳,对治疗多灶性癫痫、术后复发癫痫和全面性癫痫亦可获得显著疗效,因此值得积极稳妥地开展。

参考文献

1 Christopher MD, Scott EK. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy. *Continuum* (Minneap Minn), 2013, 19(3): 743-755.

2 申玉勤,邓艳春,刘丽娟,等.迷走神经刺激治疗7例难治性癫痫. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40(4): 234-236.

3 孟凡刚,马延山,张凯,等.迷走神经刺激治疗药物难治性癫痫的随访研究. *中国临床神经外科杂志*, 2012, 17(10):

579-581.

4 George LM, David G, Jeffrey B, *et al.* Evidence-based guideline update: Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurology*, 2013, 81(16): 1453-1459.

5 中国医师协会神经内科分会癫痫专委会.迷走神经刺激术治疗癫痫的中国专家共识. *中国医师杂志*, 2015, 17(7): 967-968.

6 Philippe R, Frank GG, Dang KN, *et al.* The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmaco-resistant focal epilepsy: The PuLsE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia*, 2014, 55(6): 893-900.

7 刘强强,徐纪文,周洪语,等.迷走神经刺激术治疗药物难治性癫痫疗效分析和参数调试体会. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15(9): 722-727.

8 顾晶晶,栾国明,潘军红.迷走神经刺激对难治性癫痫患儿生活质量的影响及其相关因素分析. *山东医药*, 2014, 54(48): 32-33.

9 Kunal SP, Douglas RL, Charles MG, *et al.* Efficacy of vagus nerve stimulation as a treatment for medically intractable epilepsy in brain tumor patients. A case-controlled study using the VNS therapy Patient Outcome Registry. *Seizure*, 2013, 22(8): 627-633.

10 Takamichi Y. Vagus Nerve Stimulation Therapy: Indications, Programing, and Outcomes. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2015, 55(5): 407-415.

儿童惊吓性癫痫的临床及脑电图特征



杨志仙

北京大学第一医院 小儿神经内科(北京 100034)

背景 惊吓性发作是由突然不可预知的刺激诱发的癫痫发作。诱发因素主要是突然的声音刺激，本体感觉和少数的视觉刺激也可能诱发发作。“惊吓”为受到出乎意料的突然刺激的结果，作为一种诱发因素，是刺激和发作的链接。2001 年国际癫痫分类方案中将惊吓性癫痫列为反射性癫痫的一种综合征。大多数患有该综合征的患者有症状性癫痫。病因学、脑结构异常、临床发作类型和脑电图(EEG)特征往往存在很大的变化。惊吓性癫痫相对少见，其相关研究主要为个案报告。Tibussek 等最近报道了 22 例惊吓性癫痫患者的症状学和电生理特征。本文对 11 例惊吓性癫痫患者的临床特征及电生理特征进行总结。

方法 收集 2003 年 12 月-2009 年 5 月于北京大学第一医院儿科诊断为惊吓性癫痫患者 11 例。纳入标准：具有由声音或/和体感刺激诱发的惊吓发作史；视频脑电图(VEEG)记录到与声音或触碰刺激相关的临床事件均伴有明确的发作期 EEG 放电。为在 EEG 记录期间检测到其惊吓性发作，对所有研究对象使用与其已知的诱发因素相关的声学 and 感觉刺激。清醒期间(包括睁闭眼、过度通气和间歇期光刺激试验)和睡眠期间均要记录 EEG。由合格的神经生理学家解读 EEG 记录结果。所有患者均进行颅部断层扫描(CT)或核磁共振(MRI)或两者同时检查。生化检查项目包括乳酸，丙酮酸、氨、血浆氨基酸和尿酸。纳入患者还需检测血浆酸-β-半乳糖苷酶和己糖胺酶水平以排除神经节苷脂沉积症。根据首次癫痫发作和随访结束时的临床判断进行认知评估。

结果 11 例惊吓性癫痫患者中女性 5 例，男性

6 例。发病年龄 5 个月~7.5 岁。4 例患者病因不明，其余 7 例患者的病因包括围产期和出生后因素。4 例病因不明的患者中，有 2 例神经影像学结果正常，另 2 例分别有额叶髓鞘延迟和局灶性顶叶萎缩。已知病因的 7 例患者中，影像学结果包括弥漫性或局灶性皮层萎缩和白质病变，其中局灶性萎缩较常见，且主要位于颞叶、额叶或外侧裂皮层。自发性发作可以在惊吓发作之后或之前。所有患者均有自发性发作。惊吓发作类型包括强直发作、肌阵挛、强直性肌阵挛、强直性非典型失神发作、不对称强直运动性发作及强直阵挛性发作。弥漫性电压衰减图形是最常见的发作期 EEG 图形。发作期弥漫性电压衰减图形可见于所有的强直性发作和一些肌阵挛性发作及不对称强直运动性发作。一些肌阵挛发作期 EEG 可表现为全面性棘慢复合波、多棘慢波或单独慢波。惊吓性发作的诱发因素包括突然的不可预知声音刺激(7 例)，触碰刺激(3 例)及同时二者刺激(1 例)。发作间期 EEG 异常 10 例患者，包括广泛性、多灶性或局灶性放电。11 例患者中 2 例失访。从发病到最后随访时间的间隔为 1~14 年。几乎所有的患者都对抗癫痫药物(AEDs)有很强的耐药性，多种 AEDs 均不能使发作得到满意控制。

结论 惊吓性癫痫是一种癫痫综合征，具有多种不同的临床和电生理特征。发作期 EEG 通常为弥漫性电压衰减图形。惊吓性癫痫总体预后差。

摘译自：Yang Z, Liu X, Qin J, *et al.* Clinical and electrophysiological characteristics of startle epilepsy in childhood. Clin Neurophysiol, 2010, 121(5): 658-664.

第二届立体定向脑电图与脑定位学国际论坛在北京圆满召开



由中国抗癫痫协会(CAAE)立体定向脑电图与脑定位学专业委员会主办的“第二届立体定向脑电图(SEEG)与脑定位学国际论坛”于2017年8月5-6日在北京国宾酒店隆重举行。SEEG与脑定位学专业委员会副主委孙伟教授主持了开幕式。来自全国350余名癫痫及相关领域的专家、学者和医学同道参加了会议。CAAE名誉会长李世倬教授、会长洪震教授在澳洲不能亲临现场,但对大会十分关心,洪会长从遥远的澳洲传来了对大会的致辞,全体参会人员受到很大的鼓舞。

本届论坛以“运动系统起源的癫痫发作”为主题,内容涵盖了运动发作概论、运动系统的结构和功能架构癫痫发作症状学、神经影像学、癫痫的侵入性治疗、SEEG在研究工作中的应用等。

本次会议邀请到了国际上立体定向脑电图与脑定位学领域的权威专家。美国克利夫兰癫痫中心和法国马赛大学 Patrick Chauvel 教授是国际上 SEEG 的创始人之一,他为我们带来了“运动发作总论”以及“起源于大脑皮层运动系统癫痫发作的致病网络”的精彩演讲;意大利帕尔玛大学的 Stefano Rozzi 教授系统讲解了“皮层运动系统的结构”及“皮层运动系统的功能联系”;意大利米兰大学 Francesco Cardinale 教授讲题是“癫痫影像技术最新进展”以及“局灶性运动发作电极植入原则”;法国里昂大学 Marc Guenot 教授详细阐述了“药物难治癫痫 SEEG 引导的热凝治疗方法学及远期预后”和“药物难治癫痫的丘脑前核电刺激治疗方法及远期预后”。几位讲者均是国际大咖级专家,他们为本次会议做了精心的准备,认真讲授和研讨,受到与会人员的一致好评。

近年来,SEEG 技术在中国取得了迅猛发展,成长起一批专注于 SEEG 和脑定位学研究的中青年学者和临床工作者。来自中国的讲者也风采依旧、魅力四射。CAAE 立体定向脑电图与脑定位学专业委员会主任委员,上海德济医院刘兴洲教授、清华

大学玉泉医院周文静教授、北京宣武医院孙伟教授、四川大学华西医院安东梅教授、北京三博脑科医院朱明旺教授、上海德济医院张玮教授、北大第一医院蔡立新教授、清华大学医学院洪波教授、华南师范大学心理学院陈骐教授,他们分别展示了各自的研究成果和高超的临床水平。广东三九脑科医院胡湘蜀教授、北京天坛医院张凯教授、浙江大学附属第二医院王爽教授带来3个经典病例,分别介绍了三种特殊类型运动发作的临床特点,与国内专家同道共同研讨。

癫痫学界的前辈吴逊教授、汪业汉教授和 CAAE 副会长吴立文、廖卫平、王学峰、肖波、刘晓燕、王艺教授出席会议,并积极参与讨论,给予热情关注和指导。

总结本次会议的特点,可以概括为:①讲者水平高,学术内容前沿,不管国际还是国内的讲者,都为我们带来了国际水准的精彩报告;②现场学术氛围浓厚,研讨热烈,吴逊教授、汪业汉教授、吴立文教授、刘兴洲教授、刘晓燕教授等著名专家从始至终“浸泡”在会议中,为年轻医生树立了榜样;③本次会议的高水平、高规格举办,标志着在 SEEG 和脑定位学研究领域,中国已在国际上具有重要的影响力。SEEG 技术源于法国,经过半个多世纪的积淀与实践,在癫痫病临床与研究中起到了无可替代的作用。我国与美国等发达国家同期引入 SEEG 技术,已成为亚洲-大洋洲地区率先开展 SEEG 的国家。可以预见,不久的将来,中国一定会走向人类脑科学专业的学术制高点。

顺应国际神经科学领域的发展趋势,推动我国癫痫与立体定向脑电图及相关领域全面、深入发展,是 CAAE 立体定向脑电图与脑定位学专业委员会的努力方向。Patrick Chauvel 教授在致辞中表达了对中国癫痫学界专业发展和浓厚学术氛围的欣喜之情,他说中国是第一个成立 SEEG 学术组织的国家,希望国际 SEEG 学术组织加强与中国学术界

的合作与交流，也预祝中国抗癫痫事业取得更大的进步。

会议举行了欢迎晚宴，国内外专家学者和台湾、香港地区的同道在晚宴上热情交流，增进友谊。吴逊教授代表前辈向年轻的学者提出了希望，清华大学航天航空学院院长李路明教授在晚宴上发表

了热情的演讲。吴立文副会长向外宾赠送了礼物，晚宴热烈而简朴。

中国抗癫痫协会秘书处

2017-08



会议图片集锦

• 通知 •

关于举办第七届 CAAE 国际癫痫论坛暨 第五届世界华人癫痫大会的通知

各位会员、团体会员，各相关专业人员

第七届 CAAE 国际癫痫论坛定于 2017 年 10 月 27-29 日在厦门市举办。

CAAE 国际癫痫论坛创建于 2004 年，是中国抗癫痫协会(CAAE)双年度学术例会，已经成为癫痫领域具有国际影响力的品牌会议，规格和水平不断提升，参会人数已经突破千人，得到国际抗癫痫联盟(ILAE)和国际癫痫病友会(IBE)的重点推荐和支持，全国癫痫专业同道也给予高度评价并积极参与。

本届论坛的内容继续围绕当前癫痫病学研究的热点问题和国际上神经科学领域的前沿学术进展，邀请国际神经科学领域众多权威专家和国内癫痫领域知名专家到会演讲，进行学术交流和专题研讨。

本次会议的特点是更加国际化，会议的两大亮点为：

1、第五届世界华人癫痫大会在本届论坛同期召开。来自台港地区及全球癫痫领域有影响力的华人专家将汇聚厦门，展示学术成就、共谋学科发展。

2、中美癫痫论坛将首次隆重登场。该论坛是 CAAE 和美国癫痫学会(AES)双边学术交流互访的重要形式，根据双方近期签署的协议，将按年度轮流在中国和美国的癫痫年会期间举行，开启中美癫痫领域的合作与对话。AES 这次将派出权威专家到会，就双方共同感兴趣的论题进行演讲和开展研讨。

欢迎从事癫痫及相关专业的人员积极参会并提交论文或摘要。大会将进行优秀论文评选，获奖者安排在会议中进行发言，颁发证书和奖金并推荐到中国抗癫痫协会官方刊物《癫痫杂志》发表。征文须知见附件。与会者将授予国家一类继续教育学分。

中国抗癫痫协会秘书处

2017-09

附件：征文说明

提交的论文内容包括：癫痫预防、诊断、治疗和基础研究等相关的论著、个案报道等。征文截止日期为 2017 年 9 月 20 日，征文邮箱：caae2008@sina.com

论文要求如下：

1. 文稿应具有科学性、实用性，论点明确、资料可靠，必要时应作统计学处理。论著一般不超过 4 000 字(含图表、摘要、参考文献等)，个案报道不超过 1 000 字。来稿需注明是否在国内外公开发表过，已公开发表的不参加论文评选。

2. 论文应该使用 A4 纸规格，使用 word 软件编辑，正文 4 号字，采用 1.5 倍行距，提供电子版。

3. 文题力求鲜明，醒目，能反映文章主题。作者姓名在文题下按序依次排列，同时注明作者单位全称。

4. 论著需附 1 000 字以内的中英文摘要，摘要须包括目的、方法、结果(应给出主要数据)，结论四部分。

5. 提交论文的同时请附 200 字以内的个人简历。

6. 参加论文评选的须提供全文。如只提交论文摘要不能评奖，但将编入会刊。