

癲 癇 杂 志

DIANXIAN ZAZHI

双月刊

2015 年 7 月创刊

第 4 卷 第 4 期

2018 年 7 月出版

主 管

中华人民共和国教育部

主 办

四川大学

编 辑

癫痫杂志编辑委员会

编委会主任委员

李世焯

主 编

周东

编辑部主任

杜亮

出 版

四川大学出版社

四川省成都市武侯区科华北路

141 号附 3 号, 610041

电话(传真):(028) 85421227

E-mail:Journalofepilepsy@163.com

http://www.journalep.com

印 刷

成都市富生实业有限公司

国内外公开发行人

订 购

全国各地邮政局

邮发代号: 62-604

邮 购

四川大学出版社

四川省成都市武侯区科华北路

141 号附 3 号, 610041

电话(传真):(028) 85422060

定 价

每期 15.00 元, 全年 90.00 元

中国标准连续出版物号

ISSN 2096-0247 CN 51-1762/R

2018 年版权归四川大学所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部的观点。如有印刷装帧质量问题, 请向编辑部调换。

目 次

专家共识

儿童癫痫共患注意缺陷多动障碍诊断治疗的中国专家共识

..... 中国抗癫痫协会共患病专业委员会 281

论 著

1 岁前起病的良性家族性癫痫基因突变谱研究

..... 曾琦, 张月华, 杨小玲, 等 290

起始于腹侧运动皮质的癫痫发作与 *DEPDC5* 基因突变一例及文献复习

..... 胡湘蜀, 费凌霞, 李恺辉, 等 306

PIGA 基因突变所致早发性癫痫性脑病一例

..... 彭凯, 李花, 欧阳梅 314

癫痫患儿心理行为变化与生活质量低下的相关性研究

..... 郭韬, 郭非 319

丙戊酸钠缓释片与托吡酯治疗新诊断成人症状性癫痫疗效和生活质量的比较研究

..... 习志洁, 程涛, 司丽丽, 等 324

综 述

癫痫患者对照料者和家庭及社会的影响研究

..... 蔡梦婷, 丁美萍 330

癫痫躯体共患病的研究进展

..... 王艺霖, 张鸿 334

癫痫合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征相关危险因素的研究进展

..... 王芬, 丁勇民, 罗新明, 等 340

成人癫痫患者共患躯体疾病的抗癫痫药物选择

..... 陈艳艳, 林卫红 344

指南

法国立体定向脑电图指南: 编者按

..... Chauvel P, Rheims S, McGonigal A, et al. 344

法国立体定向脑电图指南

..... Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, et al. 351

Epilepsia 专栏

癫痫: 从儿童至成年的医疗过渡——来自安大略省癫痫执行工作组的建议

..... Danielle M. Andrade, Anne S. Bassett, Eduard Bercovici, et al. 362

世界舞台 中国好声音

癫痫性脑病相关基因的致病潜力评估

..... 何娜, 林志坚, 廖卫平 374

通知

关于第八届国际癫痫学者夏令营——临床癫痫学高级研讨班的通知

..... 339

“第六届 CAAE 脑电图与神经电生理大会”的通知(第一轮)

..... 375

关于举办“第三届立体定向脑电图(SEEG)与脑定位学国际论坛”的通知

..... 376

协会简介

黑龙江省抗癫痫协会..... 扉 4

JOURNAL OF EPILEPSY

Bimonthly

Established in July 2015

Volume 4, Number 4

April, 2018

Responsible Institution

Administration of Education,
People's Republic of
China

Sponsor

Sichuan University

Editor

Editorial Board of Journal of Epilepsy

Chairman, Editorial Board

Li Shi-chuo (李世焯)

Editor-in-Chief

Zhou Dong (周东)

Managing Director

Du Liang (杜亮)

Publisher

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

Printing

Chengdu Fusheng Industrial Co., Ltd.

Domestic Distributor

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

CSSN

ISSN 2096-0247
CN 51-1762/R

Copyright© 2018 by the represent the Editorial
Dpartment of Journal of Epilepsy All articles
published represent the opinions of the
authors, do not reflect the official policy of the
editorial board, unless this is clearly specified

CONTENTS IN BRIEF

Consensus

Expert consensus on the diagnosis and treatment of epilepsy with attention deficit hyperactivity disorder

Commission on Epilepsy Comorbidity of China Association Against Epilepsy 281

Article

Study of pathogenic gene spectrum of benign familial epilepsies in the first year of life

ZENG Qi, ZHANG Yuehua, YANG Xiaoling, et al 290

Seizure arising from ventral motor cortex and *DEPDC5* gene mutation

HU Xiangshu, FEI Lingxia, LI Kaihui, et al 306

A case of early onset epileptic encephalopathy caused by mutation of *PIGA* gene

PENG Kai, LI Hua, OUYANG Mei 314

The study of psychological behavior change and the quality of life in children with epilepsy

GUO Tao, GUO Fei 319

A comparative study of effect of sodium valproate sustained-release tablets versus topiramate in newly diagnosed adult symptomatic epilepsy

XI Zhijie, CHENG Tao, SI Lili, et al 324

· 协会简介 ·

黑龙江省抗癫痫协会

成立时间：2007 年

本届会长：张黎明

本届副会长：林志国、宋本华、王丹、姚莹、马广玉、张凤民

本届秘书长：林志国

本届常务理事人数：18 名

本届理事人数：36 名

简介

黑龙江省抗癫痫协会成立于 2007 年 5 月 12 日。协会由哈尔滨医科大学附属第一医院张黎明教授担任会长，哈尔滨医科大学附属第一医院副院长林志国教授担任秘书长。协会设有副会长、常务理事、理事共计 68 名，其中高级职称占 70% 以上。协会自成立以来，积极开展癫痫相关的科普宣传、义诊活动，进行系列癫痫规范化诊治以及新进展方面的学术交流活动。每年在“6.28 国际癫痫关爱日”举行大型癫痫义诊活动，多次举办省级学术交流活动及脑电图相关学习培训班；同时协助完成国家卫生健康委员会《中国农村地区癫痫防治管理项目》，取得良好的社会反响，为改善癫痫患者预后起到很好的促进作用。

为了关爱癫痫患者，保护他们的权益，使他们接受及时、正规的治疗，黑龙江省抗癫痫协会于 2016 年 4 月 16 日成立了黑龙江省抗癫痫协会脑电图与癫痫分会、癫痫病友会分会，由哈医大一院姚丽芬教授、林志国教授分别担任了第一届分会主委。分会成立后将为我省从事癫痫电生理及临床相关工作的学者提供一个沟通合作和学习国内外先进理念的平台，并继续努力加强与国内国际学术交流，每年定期举办公学沙龙，进行大型义诊活动，建立癫痫病友会微信平台，宣传科普知识，建立癫痫病人的数据库，进行更规范的难治性癫痫的诊疗策略，更好地服务于广大黑龙江患者。

黑龙江省抗癫痫协会

2018 年 5 月

儿童癫痫共患注意缺陷多动障碍诊断治疗的中国专家共识



中国抗癫痫协会共患病专业委员会

执笔（按单位拼音和姓氏笔画的排列，排名不分先后）

北京大学第一医院（韩颖、张月华）；重庆医科大学附属儿童医院（肖农）；复旦大学附属儿科医院（周水珍）；广东省人民医院（翟琼香）；江西省儿童医院（钟建民）；青岛妇女儿童医院（侯梅）；首都儿科研究所附属儿童医院（陈倩）；苏州大学附属儿童医院（李岩）；华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院（刘智胜）；西安交通大学医学院第二附属医院（黄绍平）；中南大学湘雅医院（尹飞）

癫痫是儿科神经系统最常见的疾病之一，随着学科的发展和协作，癫痫的诊断、分类与处理日臻完善并逐步与国际接轨，但我们对于癫痫患儿共患精神行为障碍的临床意义认识还很不充分，诊断和干预往往不够及时和完善。注意缺陷多动障碍（Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD）是儿童时期最常见的行为障碍之一，癫痫共患 ADHD 发病率高，除了癫痫本身的影响外，患儿出现的注意缺陷、多动和冲动等症状严重影响患儿和家庭的生活质量。尽早诊断和治疗干预能够有效改善癫痫共患 ADHD 患儿的预后^[1]。但目前国内外尚缺乏癫痫共患 ADHD 的规范的诊疗路径，导致很多癫痫共患 ADHD 的患儿丧失了最佳的治疗时机，给家庭和社会带来了沉重的负担。为此，中国抗癫痫协会共患病专业委员会制定本共识，旨在提高医师、患儿及家庭对癫痫共患 ADHD 的诊疗意识，为临床医生规范化诊疗癫痫共患 ADHD 的患儿提供依据。

1 癫痫儿童共患 ADHD 的现状

1.1 流行病学

ADHD 是癫痫患儿中最常见的共患病之一^[2]。基于人口的流行病学调查显示，癫痫患儿中 ADHD 共患率在 13% ~ 70%^[1]。丹麦 90 万名儿童随访 22 年的前瞻性研究提示，癫痫患儿中 ADHD 共患率是普通人群的 2.72 倍 [95% CI (2.53, 2.91)]^[3]；台湾学者报道癫痫患儿中 ADHD 的共患率为非癫痫儿童的 2.54 倍 [95% CI (2.02, 3.18)]，而 ADHD 患

儿中癫痫的共患率也高于普通儿童 ($HR=3.94$)^[2]。

1.2 危害

与癫痫的症状为发作性不同，ADHD 的核心症状为持续性，癫痫共患 ADHD 进一步影响患儿的心理健康、长期受教育水平、社交功能、社会地位等，严重影响患儿的生活质量^[2]。部分患儿症状持续至成年，不仅影响身心健康，而且危及就业情况^[4]。

1.3 专家共识意见一

ADHD 在癫痫患儿中共患率高，严重影响患儿的学业、社会行为和心理健康。建议尽早采用多措施降低其对生活质量的负面影响。（I 级推荐，A 级证据）。

2 癫痫儿童共患 ADHD 的发病机制

癫痫共患 ADHD 发病机制复杂，目前不完全清楚。可能包括：

2.1 癫痫共患 ADHD 的神经生物学基础

定量核磁共振 (MRI) 显示，癫痫共患 ADHD 的患儿额叶的灰质异常，脑干减小。而这一改变在第一次癫痫发作之前即存在，且这一改变在小脑等部位也存在。进一步研究发现，其灰质容量异常部位为感觉运动区、辅助运动区和额叶前区，这些区域的异常与运动/精神运动过程、注意/执行功能的核心神经心理学异常相关，推测这些异常可能导致了癫痫共患 ADHD 的发生。有部分癫痫患儿，首次诊断时即伴随显著的学习、认知、行为和社会功能异常，提示癫痫患儿存在脑结构的神经发育异常。这部分患儿 ADHD 的发病可能与癫痫特性及围产期情况无关^[5]。

2.2 依赖性环境相关性

ADHD 和癫痫存在共同的潜在病因。ADHD

DOI: 10.7507/2096-0247.20180048

通信作者：周水珍，Email: szzhou@shmu.edu.cn；周东，Email: zhoudong66@yahoo.de

及癫痫有共同的遗传易感性,部分相关基因出现重叠。另外,生物化学因素方面,二者的儿茶酚胺水平均低,提示肾上腺素能系统功能失调可能是导致癫痫及 ADHD 的共同原因。这些导致癫痫的遗传和环境因素交互作用引起了转录水平改变继而影响了脑可塑性、神经细胞凋亡及神经再生的病理改变,从而导致癫痫以外的其他行为或认知功能改变,从而导致了癫痫共患 ADHD 的发生^[6]。

2.3 直接因果关系

癫痫发作本身能够导致或者加重 ADHD。研究发现,癫痫患儿与健康同胞^[6]相比,ADHD 发生率明显增加;癫痫病程越长,癫痫共患 ADHD 的发病率越高。另外,部分的抗癫痫药物(AEDs)本身也可能导致 ADHD 及行为障碍^[6,7]。

2.4 独立的环境相关性

ADHD 和癫痫都是儿童期常见疾病。这两种常见病有可能同时发病于同一个患儿^[6]。

3 癫痫共患 ADHD 的特点

癫痫共患 ADHD 由于癫痫本身的特点,在发病年龄、性别分布、症状特点、ADHD 亚型、智商、症状随年龄增长后的改变、兴奋剂的作用、发病原因方面,不同于单纯的 ADHD^[8](表 1)。

另外,某些癫痫及癫痫综合征更容易出现 ADHD 样行为^[9]。

4 癫痫患儿共患 ADHD 的筛查

癫痫患儿共患 ADHD 的症状与普通 ADHD 儿童类似^[10]。4~18 岁的癫痫患儿和青少年,如果存在以下问题,应进行 ADHD 筛查/评估:

过度活动:手脚动作多,或常常在座位上扭动,在教室或其它需要呆在座位上的情况下离开座位,在不恰当的场合跑来跑去或爬上爬下,摸这摸

那,难以安静的玩或从事休闲活动,说话过多,常常忙忙碌碌,像有马达驱动一样。

维持注意困难:听讲和做作业都不能专心,很容易受环境影响,跟他说话总是记不住,不知在想什么,整天迷迷糊糊,总是不愿做作业,拖到不能再拖才开始,做到很晚,经常做不完,特别粗心,经常丢三落四,没有监督就不能做作业,需要反复指导,一项活动还没完成又转向另一项”。

行为冲动:在课堂上常常不举手就发言,甚至在问题还没说完答案已冲口而出,结果常常说错,没有耐心,想要的东西就立刻要得到,很难等待,经常打断或插入别人的活动,在社会交往、学校或工作场所中带来麻烦。

学习问题:看似聪明,成绩低下。

目前 ADHD 筛查/评估常用的量表主要包括:评估 ADHD 症状或共患病量表包括:SNAP-IV 量表,Conners 父母症状问卷(PSQ)和教师评定量表(TRS),Brown 量表,等;心理测试包括:持续性操作测试(Continuous Performance Test, CPT),划消测验,Stroop 测验,反应/不反应任务(GO/NO GO)等。由于部分癫痫与 ADHD 症状难以区分,非专业医师诊断时可能出现 ADHD 高于实际发生情况^[10]。

5 癫痫患儿共患 ADHD 诊断

5.1 诊断标准

ADHD 以 ICD-10 多动性障碍诊断标准为依据(附录 1),当学龄前儿童出现过分喧闹捣乱、攻击的行为,学龄期儿童出现好动、注意力难以集中、好发脾气自控力差、对抗不服从或品行问题,青少年反应感到难以集中注意力、学习成绩大幅下降、与父母老师顶嘴争执等行为后,应及时就诊并进行诊断评估。以全面、客观、详尽的采集病史、临床

表 1 单纯 ADHD 和癫痫共患 ADHD 的特点

分类	单纯 ADHD	癫痫共患 ADHD
ADHD 发病年龄	7 岁前;可能在学龄前	不清楚;可能在癫痫发作前
性别分布	男孩明显多于女孩	男女比例相似
症状特点	多动冲动为核心症状	注意缺陷较多冲动更严重,也更常见
ADHD 亚型	混合型多于注意障碍为主型	混合型和注意障碍为主型相似,甚至注意障碍为主型更为常见
智商	正常或略低于正常	低于正常
症状随年龄增长后的改变	年龄增长后症状有所减轻	年龄增长后多动冲动减轻
兴奋剂的作用	混合型效果好,注意障碍为主型有一定效果	有一定效果;研究有限
发病原因	不明;可能和遗传有关	不明;可能是多因素共同作用结果

检查与评估、辅助检查、综合分析并结合诊断标准确定诊断,流程可参考癫痫共患 ADHD 的规范化管理流程(附录 2)。^[11,12]

5.2 专家共识意见二

患者家长主诉中如包括注意缺陷(不能安心完成作业)、多动(老师反馈影响课堂纪律等)、围产期伤害、热性惊厥、智力较低、发育迟缓、癫痫起始年龄较早,或条件允许的情况下,应对学龄期癫痫儿童进行 ADHD 诊断(I 级推荐, A 级证据)。常用 ICD-10 诊断或 ADHD 父母评定量表(I 级推荐, B 级证据)。

5.3 诊断注意事项

癫痫共患 ADHD 诊断时需要详细询问整个癫痫病程及治疗过程,分析产生 ADHD 症状的可能相关因素;进行智力及学习能力测试,以发现是否存在任何学习困难或认知障碍导致的类似 ADHD 行为;评估是否存在其他合并精神问题,如抑郁、焦虑等;评估是否存在睡眠障碍。另外要注意,ADHD 症状常可先于癫痫首次发作出现,要注意 ADHD 症状与癫痫治疗的关系,特别要注意抗癫痫治疗的变化与 ADHD 症状增加的关系。

鉴别诊断主要包括:癫痫共患精神障碍性疾病,如:焦虑、抑郁、心境障碍等;癫痫共患神经系统疾病,如:智力低下等;癫痫共患家庭或学校的重大心理应激,如:恐吓、欺负等;癫痫共患其它疾病,如:物质滥用、颅脑外伤、甲亢等。

癫痫共患 ADHD 的基础上共患第 3 种疾病的情况也很多,如:共患精神障碍性疾病,如焦虑、抑郁、对立违抗等;共患发育问题,如学习和语言障碍或其他神经发育障碍等;共患躯体疾病,如抽动障碍、睡眠障碍等。诊断时应予以重视。对于超出本科范畴的共患病,要及时转诊或多学科会诊。

5.4 专家共识意见三

癫痫患儿如果存在注意缺陷、多动、冲动等 ADHD 相关症状,应尽早进行筛查/评估和诊断。癫痫共患 ADHD 的基础上共患第 3 种疾病的情况很多,诊断时注意共患病诊断的完整性。

6 癫痫患儿共患 ADHD 的治疗

频繁发作期共患病患儿的治疗以癫痫控制为优先,定期评估和调整治疗方案和目标,需要家长、儿童、老师共同参与^[13]。

6.1 癫痫患儿共患 ADHD 抗癫痫药物的选择

整体来看,ADHD 的症状与癫痫的神经系统特征之间无显著性相关,包括起病年龄、AEDs 的数

目、发作频率。无论单用或者联合应用苯二氮卓类、苯巴比妥、托吡酯都与 ADHD 严重性无关。但也有研究认为,AEDs、反复癫痫发作及/或非惊厥性痫样放电对于警觉性、记忆及认知处理速度方面的不良影响均可能导致 ADHD^[8]。因此,癫痫共患 ADHD 在治疗前应该尽可能优化抗癫痫治疗;尽量争取更好的发作控制;减少多药治疗及可能的药物相互作用;如果可能,更换成对认知及行为影响更小的药物;控制睡眠中癫痫性电持续状态或者其他严重的 EEG 痫性放电。

可能对患儿认知和行为造成不良影响的 AEDs 包括苯巴比妥、托吡酯、加巴喷丁和苯妥英:托吡酯与苯巴比妥可能加重 ADHD 症状;加巴喷丁可能增加患儿的多动、易怒和攻击行为,且在行为障碍和发育异常患儿中更为明显;苯妥英可导致患儿记忆、运动、思考速度的降低^[14]。

可能对控制 ADHD 有益的 AEDs 包括丙戊酸钠、拉莫三嗪和卡马西平:丙戊酸钠可稳定患儿的情绪,日本有发作症状和脑电图异常的 ADHD 患儿常规采用丙戊酸钠稳定情绪、改善脑电图及 ADHD 症状^[15];卡马西平在部分患者中可改善注意力;小样本的研究发现拉莫三嗪可能有改善患儿行为和注意力的作用^[14]。

替加滨和奥卡西平不影响患儿的行为^[16]。左乙拉西坦是否对患儿行为存在影响目前存在争议^[14]。

6.2 专家共识意见四

明确癫痫发作或癫痫综合征分类后根据需要使用 AEDs。AEDs 选择上应在权衡个体化收益后谨慎选择苯巴比妥、托吡酯、加巴喷丁和苯妥英,以免加重 ADHD 症状或影响儿童发育。可以使用可能具有改善 ADHD 症状的 AEDs,如丙戊酸钠、卡马西平和拉莫三嗪(I 级推荐, B 级证据)。

6.3 癫痫患儿共患 ADHD 抗 ADHD 治疗的选择

6.3.1 治疗原则 早期诊断,早期干预;坚持长期系统治疗:足量,足疗程;定期评估和调整治疗方案和目标;需要医生、家长、儿童、老师共同参与。药物治疗、行为治疗、家长培训、学校干预综合进行。对于超出本科范畴的共患病,在诊断癫痫治疗的初期、过程当中出现新症状或者相关症状加重,或者治疗一个月内无改善,要及时转诊或多学科会诊,可参考癫痫共患 ADHD 的规范化管理流程(附录 3)。所有药物应从低剂量开始用药,减少相关不良反应。

6.3.2 对于有 ADHD 的相关表现、但未达到 ADHD 诊断标准的癫痫患儿不宜使用药物 对这

表 2 主要的 ADHD 治疗药物

药物	起始滴定剂量	给药频率	最大剂量
缓释盐酸哌甲酯	18 mg	每日一次	54 mg (癫痫共患 ADHD 患儿 18 ~ 36 mg 为宜, 54 mg 有增加癫痫发作频率的风险)
盐酸托莫西汀	0.5 mg/(kg·d)	每日一次 ~ 每日两次	1.4 mg/(kg·d)

表 3 美国儿科学会 (AAP) 推荐的有效行为治疗

方法	内容	举例
正性强化	患儿表现出目标行为时, 给予奖励或优惠	患儿在规定时间内完成作业后, 玩喜欢的游戏
情景隔离	问题行为发生后, 在预定的一段时间内, 取消正性强化物	患儿与同学打架, 命令在房间的角落静坐 5 分钟
反应代价	问题行为出现时, 取消已获得的奖励和优惠	患儿没有完成家庭作业, 被取消自由时间
标记奖励法	将正性强化和反应代价有机结合: 当患儿表现出目标行为时, 给予奖励或优惠; 问题行为出现时, 取消已获得的奖励和优惠	患儿按时完成作业, 得到五角星, 离开座位失去五角星。周末时这些五角星可以兑换零用钱或自由时间。

部分患儿及家长进行疾病教育, 内容包括: 明确和消除引起注意力不集中、多动或冲动的诱因; 行为管理措施, 包括行为治疗或父母教育项目; 传授改善患儿在校学习或行为的策略; 给予针对注意力不集中和多动/冲动症状系统指导建议, 等。

6.3.3 对于达到 ADHD 诊断标准的癫痫患儿, 根据年龄进行差异化治疗 ① 学龄前 (4 ~ 5 岁): 有循证医学证据的父母或/和老师实施的行为治疗作为一线选择; ② 小学 (6 ~ 11 岁): 处方 ADHD 药物, 配合有循证医学证据的父母或/和老师实施的行为治疗; ③ 青少年 (12 ~ 18 岁): 征得患儿同意后, 处方 ADHD 治疗药, 配合有循证医学证据的父母或/和老师实施的行为治疗。哌甲酯和托莫西汀是 ADHD 症状控制的一线药物^[11] (见表 2)。

6.3.4 药物治疗 在抗癫痫治疗的基础上, 针对 ADHD 进行药物治疗。

6.4 专家共识意见五

癫痫发作控制良好的儿童可以选用哌甲酯或托莫西汀控制 ADHD 症状 (I 级推荐, A 级证据)。

6.4.1 行为治疗 运用某些程序和方法, 来帮助儿童改变他们的行为。要被改变的行为称为目标行为。行为过度和行为不足都可以成为行为矫正的目标行为。行为治疗目的是让儿童得以全面发展和提高儿童的生活质量, 而不仅仅是处理儿童的行为问题^[17]。表 3 为美国儿科学会 (APP) 推荐的有效行为治疗。

6.4.2 治疗随访 随访的内容包括针对核心症状和功能的系统性再评估; 针对治疗目标的定期再评估; 确认患儿家庭对协作治疗的其他医生是否满意; 进一步进行患儿/家庭教育; 确保协作性管理, 并满足患儿和家庭期望; 确认服用治疗药物的

依从性, 必要时进行调整; 监测心率、血压、身高和体重等; 继续与患儿/家庭的治疗关系, 树立家庭和患儿的信心。

治疗失败的原因包括: 诊断错误或不完整, 如: 可能干扰或合并的疾病 (睡眠障碍、学习障碍等); 对治疗计划的依从性差; ADHD 治疗关注点是否正确。治疗过程中要注意获得家长和教师对患儿的症状评分以诊断和评估治疗效果。行为治疗虽然不能完全控制症状, 但应该和药物治疗同时进行。

6.5 专家共识意见六

儿科神经临床应特别强调把握癫痫现代治疗的新理念, 注重了解患儿的自我感受和是否伴有行为障碍, 给予必要的药物治疗和行为干预。对于超出本科范畴的共患病, 要及时转诊或多学科会诊, 以进一步改善癫痫患儿的预后 (I 级推荐, A 级证据)。

参考文献

- 1 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2015
- 2 Chou IC, Chang YT, Chin ZN, *et al.* Correlation between epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57926.
- 3 Bertelsen EN, Larsen JT, Petersen L, *et al.* Childhood epilepsy, febrile seizures, and subsequent risk of ADHD. *Pediatrics*, 2016, 138(2): e20154654.
- 4 Bechtel N, Weber P. Attention problems in children with epilepsy. How is the long-term outcome? *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19(3): 383-385.
- 5 Hermann B, Jones J, Dabbs K, *et al.* The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain*, 2007, 130(Pt 12): 3135-3148.
- 6 Kaufmann R, Goldberg-Stern H, Shuper A. Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations

- and treatment possibilities. *J Child Neurol*, 2009, 24(6): 727-733.
- 7 Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet*, 2012, 380(9848): 1180-1192.
 - 8 Sherman EM, Slick DJ, Connolly MB, *et al.* ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 2007, 48(6): 1083-1091.
 - 9 Barnes GN, Paolicchi JM. Neuropsychiatric comorbidities in childhood absence epilepsy. *Nat Clin Pract Neurol*, 2008, 4(12): 650-651.
 - 10 Reilly CJ. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in childhood epilepsy. *Res Dev Disabil*, 2011, 32(3): 883-893.
 - 11 郑毅. 中国注意缺陷多动障碍防治指南(第二版). 中华医学电子音像出版社, 2015.
 - 12 刘靖, 郑毅. 《中国注意缺陷多动障碍防治指南》第二版解读. *中华精神科杂志*, 2016, 49(3): 132-135.
 - 13 冯晶, 徐通. 儿童癫痫共患注意缺陷多动障碍. *中国实用儿科杂志*, 2014, (4): 315-318.
 - 14 Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2005, 32(1): 1-10.
 - 15 Kanemura H, Sano F, Tando T, *et al.* EEG improvements with antiepileptic drug treatment can show a high correlation with behavioral recovery in children with ADHD. *Epilepsy Behav*, 2013, 27(3): 443-448.
 - 16 Staller JA, Kunwar A, Simionescu M. Oxcarbazepine in the treatment of child psychiatric disorders: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2005, 15(6): 964-969.
 - 17 Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, *et al.* ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*, 2011, 128(5): 1007-1022.

附录1 ICD-10 多动性障碍诊断标准

不注意	说明	多动	说明	冲动	说明
1.常常不能仔细地注意细节,或在做功课或其他活动中出现漫不经心的错误。	如忽视或注意不到细节、工作粗枝大叶	1.双手或双足常不安稳,或坐时身体蠕动。		1.常在提问未完时其答案即脱口而出。	
2.在完成的任务或做游戏时常常无法保持注意。	如,在演讲、谈话和长时间阅读时难以保持注意力集中	2.在课堂上或其他要求保持坐位的场合离开位子。	如在教室、办公室的地方或其他工作场所离开他/她的位置,或其他要求留在原地的情境	2.在游戏或有组织的场合常不能排队或按顺序等候。	如完成别人的句子;抢着对话
3.别人对他(她)讲话时常常显得似听非听。	如,思绪似乎在其他地方,即使没有任何明显分散注意的事物。	3.常常在不适当的场合奔跑或登高爬梯(在少年或成年可能只存在不安感)。	注意:在青少年或成人,可能只有坐立不安的感受	3.经常打扰或干涉他人(如冲撞别人的交谈或者游戏)。	如排队等候时
4.常常无法始终遵守指令,无法完成功课、日常杂务或工作中的义务(并不是因为违抗行为或不理解指令)	如,开始任务但很快失去注意力,并容易分心。	4.游戏时常不适当地喧哗,或难以安静地参与娱乐活动。		4.常说话过多,不能对社会规划做出恰当的反应。	如插入谈话、游戏或活动;可能未询问或得到别人允许就开始用别人的东西;对青少年和成年人,可能侵入或接管别人正在做的事情
5.组织任务和活动的能力常常受损。	如,难于管理顺序性任务;难于有序保管资料或物品;做事凌乱、无序;糟糕的时间管理;很难如期完成任务	5.表现出持久的运动过分,社会环境或别人的要求无法使患儿显著改变。	如在长时间内很难安静或感到不舒服,如在餐馆、会议中;可能让他感到烦躁或很难跟上		
6.常常回避或极其厌恶需要保持注意去努力完成的任务,如家庭作业。	如,学校作业或家庭作业,对较大青少年和成人则为准备报告、完成表格、审阅较长文章				
7.常常遗失物品,如作业本、铅笔、书、玩具或工具。	如学习资料、铅笔、书、钱包、钥匙、文书工作、眼镜、移动电话				
8.常常易被外界刺激吸引过去。	对较大青少年和成人,可包括无关思维				
9.在日常活动过程中常常忘事。	如,做杂务,跑腿时;对较大青少年和成人:回电话,付账单或保持预约时				

对多动性障碍做研究用诊断需肯定存在异常水平的不注意、多动或不安,而且发生于各种场合,持续存在,并非由其他障碍如孤独症或情感障碍所致。

符合至少6条不注意症状、至少3条多动性症状、至少1条冲动性症状,持续至少6个月,达到适应不良的程度,并与患儿的发育水平不一致。

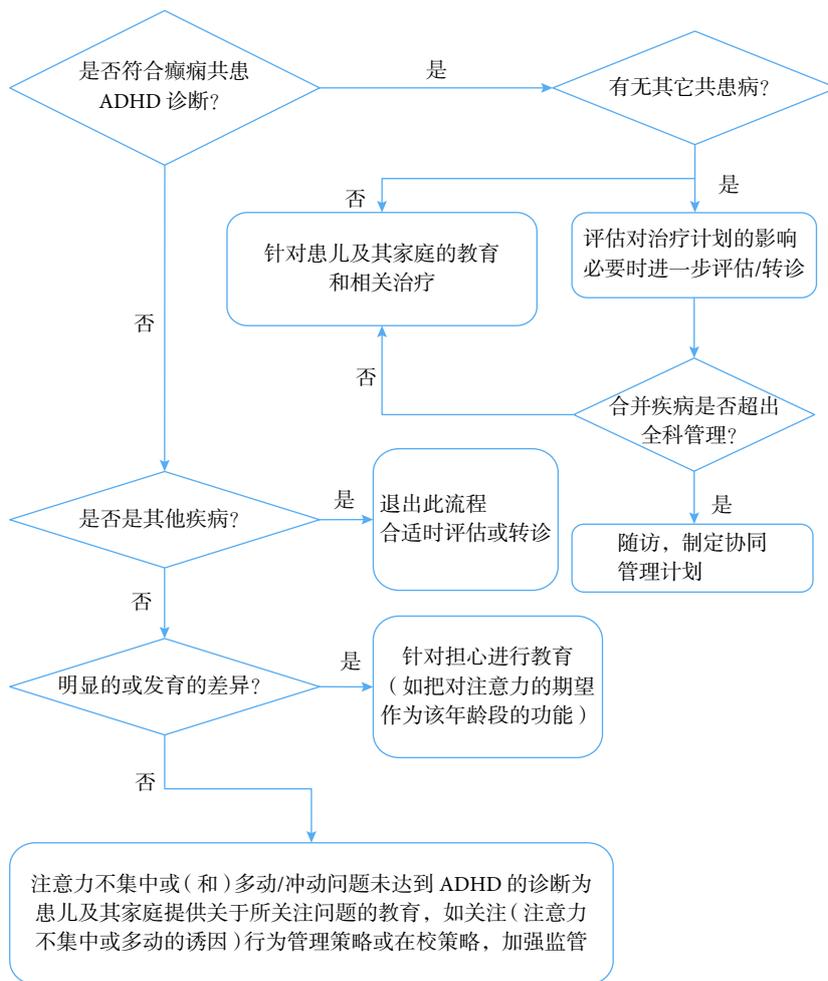
障碍的发生不晚于12岁。

应在1种以上的场合符合上述标准。例如,不注意与多动应在家和学校都有,或同时存在于学校和另一种对患儿进行观察的场合,如门诊。通常,这种跨场合的证据需要1种以上来源的信息,比如父母对患儿在教授中行为的报告似乎不充足。

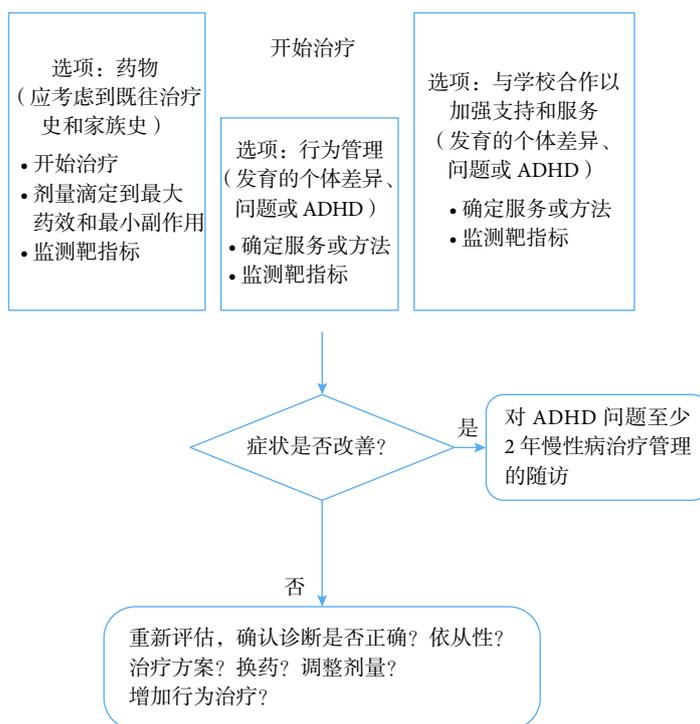
不注意、多动和冲动的症状导致具有临床意义的苦恼,或损害其社交、学业、或职业功能。

不符合广泛反应障碍、躁狂发作、抑郁发作或焦虑障碍的标准。

附录 2 癫痫共患 ADHD 的规范化管理流程 1



附录 3 癫痫共患 ADHD 的规范化管理流程 2



附件

中国抗癫痫协会共患病专业委员会

主委：2名

周东 四川大学华西医院 神经内科
于欣 北京大学第六医院 精神科

顾问：4名

李世焯 中国抗癫痫协会
洪震 中国抗癫痫协会
蔡焯基 安定医院 精神科
吉中孚 回龙观医院 精神科

副主任委员：11名

丁美萍 浙江大学医学院附属第二医院 神经内科
张月华 北京大学第一医院 儿科
周水珍 复旦大学附属儿科医院 神经科
孙红斌 四川省人民医院 神经内科
林卫红 吉林大学第一医院 神经内科
王刚 北京安定医院 精神科
王薇薇 北京大学第一医院 神经内科
王小姗 南京脑科医院 神经内科
徐一峰 上海市精神卫生中心
赵靖平 中南大学湘雅医院 精神科
孙新宇 北京大学第六医院 精神科

秘书：1名

李劲梅 四川大学华西医院 神经内科

委员：56名

蔡丽伟 北京大学第六医院 精神科
陈葵 北京友谊医院 神经内科
陈倩 首都儿科研究所 神经内科
陈涛 昆明医科大学第一附属医院 神经内科
陈阳美 重庆医科大学附属第二医院 神经内科
陈子怡 中山大学附属第一医院 神经内科
丁晶 复旦大学附属中山医院 神经内科
冯永平 山东省精神卫生中心 老年科
郭谊 浙江大学医学院附属第二医院 神经内科
韩颖 北京大学第一医院 儿科
贺建华 北京安贞医院 精神卫生科
候梅 青岛市妇女儿童医院 神经康复科
胡永东 北京朝阳医院 临床心理科
黄华品 福建医科大学附属协和医院 神经内科
黄绍平 西安交大二附院 儿科
康传媛 昆明医科大学第一附属医院 精神科
况利 重庆医科大学附属第一医院 精神科
李荔 北京大学第六医院 精神科
李其富 海南医学院第一附属医院 神经内科

- | | |
|-----|--------------------|
| 李晓裔 | 贵州省人民医院 神经电生理 |
| 连亚军 | 郑州大学第一附属医院 神经内科 |
| 刘洁 | 四川省人民医院 神经内科 |
| 刘永红 | 陕西西京医院 神经内科 |
| 刘智胜 | 武汉市儿童医院 神经内科 |
| 马现仓 | 西安交大一附院 心身科 |
| 潘集阳 | 广州华侨医院 精神心理科 |
| 潘松青 | 武汉大学人民医院 神经科 |
| 宋凡 | 大连医科大学附属第一医院 神经内科 |
| 宋毅军 | 天津医科大学总医院 神经内科 |
| 宋治 | 中南大学湘雅三医院 神经内科 |
| 孙伯民 | 上海瑞金医院 功能神外 |
| 孙美珍 | 山西医科大学第一医院 神经内科 |
| 王爱华 | 山东千佛山医院 神经内科 |
| 王长明 | 北京安定医院 精神科 |
| 王惠玲 | 湖北省人民医院 精神科 |
| 王群 | 北京天坛医院 癫痫科 |
| 王天成 | 兰州大学第二医院 癫痫科 |
| 王维平 | 河北医科大学第二医院 神经内科 |
| 王湘庆 | 解放军总医院 神经内科 |
| 邬素萍 | 哈尔滨医科大学附属第一医院 精神科 |
| 肖农 | 重庆医科大学附属儿童医院 康复科 |
| 徐惠琴 | 温州医科大学附属第一医院 神经内科 |
| 徐江涛 | 乌鲁木齐兰州军区总医院 神经内科 |
| 姚丽芬 | 哈尔滨医科大学附属第一医院 神经内科 |
| 尹飞 | 中南大学湘雅医院 神经内科 |
| 虞培敏 | 上海华山医院 神经内科 |
| 袁勇贵 | 东南大学附属中大医院 心理精神科 |
| 翟琼香 | 广东省人民医院 儿科 |
| 张晖 | 包头市中心医院 神经内科 |
| 张岚 | 四川大学华西医院 心理卫生中心 |
| 张明 | 南昌大学第二附属医院 神经内科 |
| 张庆 | 宁夏医科大学总医院 神经内科 |
| 张燕 | 中南大学湘雅二医院 精神科 |
| 钟建民 | 江西省儿童医院 神经内科 |
| 周农 | 安徽医科大学第一附属医院 神经内科 |
| 周新雨 | 重庆医科大学附属第一医院 精神科 |

• 论 著 •

1岁前起病的良性家族性癫痫 基因突变谱研究



曾琦¹, 张月华¹, 杨小玲¹, 张静¹, 陈娇阳¹, 蒲利华², 于晓莉³, 张秀菊⁴, 刘爱杰¹,
杨志仙¹, 王爽¹, 吴晔¹, 刘晓燕¹, 吴希如¹

1. 北京大学第一医院 儿科 (北京 100034)
2. 西安市儿童医院 神经内科 (西安 710003)
3. 天津市儿童医院 神经内科 (天津 300074)
4. 河北省邢台市人民医院 儿科 (邢台 054031)

【摘要】 目的 1岁前起病的良性家族性癫痫包括良性家族性新生儿癫痫 (Benign familial neonatal epilepsy, BFNE)、良性家族性新生儿-婴儿癫痫 (Benign familial neonatal-infantile epilepsy, BFNIE) 和良性家族性婴儿癫痫 (Benign familial infantile epilepsy, BFIE)。研究对我国 1岁前起病的良性家族性癫痫家系进行基因突变分析, 探索其基因突变谱。方法 收集 2006年9月-2018年1月在北京大学第一医院儿科就诊的 1岁前起病的良性家族性癫痫家系的临床资料和外周血 DNA。对 BFIE 家系首先采用 Sanger 测序方法筛查 *PRRT2* 基因突变; 对于 BFNE 和 BFNIE 家系以及 Sanger 测序方法未发现 *PRRT2* 基因突变的 BFIE 家系, 采用靶向捕获二代测序癫痫基因检测包进行基因突变筛查。结果 共收集 89 个 1岁前起病的良性家族性癫痫家系, 其中包括 4 个 BFNE 家系、7 个 BFNIE 家系和 78 个 BFIE 家系。基因检测发现 68 个家系有相关基因突变 (76.4%), 其中 50 个家系为 *PRRT2* 基因突变 (热点突变 c.649dupC 和 c.649delC 分别见于 32 个家系和 6 个家系), 9 个家系为 *KCNQ2* 基因突变, 8 个家系为 *SCN2A* 基因突变, 1 个家系为 *GABRA6* 基因突变。在 4 个 BFNE 家系中, 发现 3 个家系为 *KCNQ2* 突变, 1 个家系未发现致病基因; 在 7 个 BFNIE 家系中, 发现 3 个家系为 *KCNQ2* 突变, 3 个家系为 *SCN2A* 突变, 1 个家系为 *PRRT2* 突变; 在 78 个 BFIE 家系中, 有 58 个家系发现基因突变 (74.4%), 其中 49 个家系为 *PRRT2* 突变 (62.8%), 5 个家系为 *SCN2A* 突变, 3 个家系为 *KCNQ2* 突变, 1 个家系携带未报道的 *GABRA6* 突变; 其余 20 个 BFIE 家系未发现致病基因。在 78 个 BFIE 家系中, 有 18 个家系进一步诊断为婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症家系, 其中 17 个发现 *PRRT2* 突变 (17/18, 94.4%), 其余 1 个家系未发现致病基因。结论 *KCNQ2*、*SCN2A* 和 *PRRT2* 基因是我国 1岁前起病的良性家族性癫痫的重要致病基因, 基因突变检出率高。*KCNQ2* 是 BFNE 的主要致病基因, *PRRT2* 是 BFIE 的主要致病基因, *KCNQ2* 和 *SCN2A* 基因突变在 BFNIE 中常见。*GABRA6* 可能是 BFIE 新发现的致病基因。发现家系致病基因对指导家庭遗传咨询及治疗具有重要作用。

【关键词】 癫痫; *KCNQ2*基因; *SCN2A*基因; *PRRT2*基因; *GABRA6*基因

Study of pathogenic gene spectrum of benign familial epilepsies in the first year of life

ZENG Qi¹, ZHANG Yuehua¹, YANG Xiaoling¹, ZHANG Jing¹, CHEN Jiaoyang¹, PU Lihua², YU Xiaoli³,
ZHANG Xiuju⁴, LIU Aijie¹, YANG Zhixian¹, WANG Shuang¹, WU Ye¹, LIU Xiaoyan¹, WU Xiru¹

1. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China
2. Department of neurology, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, Shanxi, China
3. Department of neurology, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China
4. Department of Pediatrics, Xingtai People's Hospital, Xingtai, Hebei 054031, China

Corresponding author: ZHANG Yuehua, Email: zhangyhdr@126.com

【Abstract】 Objective Benign familial epilepsies that present themselves in the first year of life include benign familial neonatal epilepsy (BFNE), benign familial neonatal-infantile epilepsy (BFNIE) and benign familial infantile

DOI: 10.7507/2096-0247.20180049

基金项目: 国家科技部重大研究专项 (2016YFC0904400和2016YFC0904401); 儿科遗传性疾病分子诊断与研究北京市重点实验室 (Z141107004414036)

通信作者: 张月华, Email: zhangyhdr@126.com

epilepsy (BFIE). We aim to investigate gene mutations and the relationship between genotypes and clinical phenotypes in benign familial epilepsies in the first year of life. **Methods** We recruited families with benign familial epilepsies in the first year of life at Peking University First Hospital from September 2006 to January 2018. Clinical information and blood samples were obtained from probands and their family members. For BFIE families, mutation screening of *PRRT2* was performed by using the polymerase chain reaction (PCR) and Sanger sequencing at first. The *PRRT2* mutation negative probands of BFIE families were further screened for pathogenic mutations by targeted next-generation sequencing. The probands of BFNE and BFNIE families were screened for pathogenic mutations by targeted next-generation sequencing. **Results** A total of 89 families with benign familial epilepsies in the first year of life were collected. Of the 89 families, 4 were classified as BFNE, 7 as BFNIE, and 78 as BFIE. Genetic testing led to the identification of gene mutations in 68 families (76.4%), including 50 families had *PRRT2* mutations (hotspot mutation c.649dupC was detected in 32 families; c.649delC was detected in 6 families), 9 families had *KCNQ2* mutations, 8 families had *SCN2A* mutations, and one family had *GABRA6* mutation. In the 4 BFNE families, causative mutations were only found in *KCNQ2*, which was identified as the causative gene in 3 families. The remaining one BFNE family was not detected with any pathogenic mutation. All 7 BFNIE families had identifiable gene mutations, *KCNQ2* was found in 3 families, *SCN2A* in 3 families, and *PRRT2* in one family. In the 78 BFIE families, gene mutations were identified in 58 families (74.4%), with *PRRT2* mutations found in 49 families (62.8%), *SCN2A* mutations found in 5 families, *KCNQ2* mutations found in 3 families, and a novel *GABRA6* mutation found in one family. Twenty BFIE families were not identified with any gene mutations. In 78 BFIE families, 18 were subclassified as infantile convulsions with paroxysmal choreoathetosis syndrome (ICCA). 17 of 18 ICCA families were detected with *PRRT2* mutations (17/18, 94.4%). The remaining ICCA family was not detected with any pathogenic mutation. **Conclusions** Our results confirmed that mutations in *KCNQ2*, *SCN2A*, and *PRRT2* are major genetic causes of benign familial epilepsy in the first year of life in the Chinese population. *KCNQ2* is the major gene related to BFNE. *PRRT2* is the main gene responsible for BFIE. *KCNQ2* and *SCN2A* mutations are common in BFNIE families. *GABRA6* mutation might be a new cause of BFIE. Identification of underlying gene mutation can be helpful for clinical diagnosis and judgement of the prognosis.

【Key words】 Epilepsy; *KCNQ2* gene; *PRRT2* gene; *SCN2A* gene; *GABRA6* gene

1岁前起病的良性家族性癫痫是一种常染色体显性遗传的癫痫,以新生儿或婴儿期起病且无诱因的局灶性发作或局灶性发作继发全面性发作为特征,多在早期缓解,预后良好^[1,2]。所有的患儿均有早期起病癫痫家族史。1岁前起病的良性家族性癫痫可根据起病年龄划分为3个癫痫综合征:良性家族性新生儿癫痫 (Benign familial neonatal epilepsy, BFNE)、良性家族性新生儿-婴儿癫痫 (Benign familial neonatal-infantile epilepsy, BFNIE) 和良性家族性婴儿癫痫 (Benign familial infantile epilepsy, BFIE)。BFNE在新生儿期起病,且大多在生后5d内起病^[3]。BFNIE多在生后2d~3.5个月起病^[4]。BFIE在婴儿期起病,生后4~7个月为高峰起病年龄^[5]。在儿童期或青少年期,BFIE家系中的部分成员可出现阵发性运动诱发的运动障碍 (Paroxysmal kinesigenic dyskinesias, PKD),这种BFIE的临床亚型被称为婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症 (Infantile convulsions with paroxysmal choreoathetosis syndrome, ICCA)^[6]。

1998年发现,编码电压门控钾离子通道的*KCNQ2*基因和*KCNQ3*基因是BFNE的主要致病基因^[7,8],

近年来发现编码电压门控钠离子通道的*SCN2A*基因也可以导致BFNE表型^[9]。2002年国外文献报道,*SCN2A*基因是BFNIE的主要致病基因^[10,11],近年来发现*KCNQ2*基因也是BFNIE的致病基因。2011年,我国学者Chen^[12]采用全外显子组测序的方法,首次在国际上发现编码富脯氨酸跨膜蛋白2的*PRRT2*基因是PKD的致病基因。2012年Heron等^[13]发现*PRRT2*基因突变也见于BFIE和ICCA家系,且在這些家系中的突变检出率高。少数BFIE家系可由*KCNQ2*、*KCNQ3*和*SCN2A*基因突变导致^[9]。然而,文献报道仍有部分BFNE、BFNIE和BFIE家系尚未明确致病基因。目前我国尚无大样本的家系研究对1岁前起病的良性家族性癫痫进行系统的基因突变分析。因此,本研究对我国1岁前起病的良性家族性癫痫进行基因突变分析,探讨其致病基因谱。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集自2006年9月-2018年1月在北京大学第一医院就诊且至少有2个家系成员在1岁前出现局

灶性癫痫发作的家系。本研究已获得北京大学第一医院伦理委员会的批准。所有患者及家系成员均签署知情同意书。通过问卷收集患者及其亲属的临床资料包括起病年龄、发作类型、既往史、智力运动发育情况、用药史、家族史及辅助检查结果等,随后通过门诊或电话进行随访。

1.2 诊断标准

良性家族性癫痫的诊断标准如下^[1,2]: ①起病年龄在1岁前; ②无诱因的局灶性发作或局灶性发作继发全面性发作,多有丛集性发作(即24h内发作 ≥ 2 次)特点; ③脑电图(EEG)背景正常,发作期可为局灶起源的痫样放电,发作间期无典型痫样放电; ④头颅影像学检查无异常; ⑤排除了低血钙、低血糖等代谢紊乱导致的惊厥; ⑥起病前后智力运动发育正常; ⑦有良性新生儿或婴儿癫痫家族史; ⑧发作呈自限性或对抗癫痫药物(AEDs)反应好,且大多数在2岁前癫痫发作缓解。

从出生至生后28d定义为新生儿期,生后28d~1岁定义为婴儿期。所有受累者均在新生儿期起病的家系诊断为BFNE。所有受累者均在生后28d~3个月起病或者同时有新生儿期和婴儿期起病受累者的家系诊断为BFNIE。所有受累者都表现为婴儿期起病的癫痫且其中大部分受累者在3月龄后起病的家系诊断为BFIE。有家系成员出现PKD表现的家系会被进一步诊断为ICCA。

2 方法

2.1 DNA提取

收集先证者及其家系成员的外周血,并采用Miller改良盐析法提取外周血白细胞基因组DNA。

2.2 PRRT2基因突变筛查

采用PCR扩增和Sanger测序对先证者的PRRT2基因进行突变筛查。PCR引物序列及反应条件同本课题组之前的研究^[14]。如发现先证者PRRT2编码区变异,进一步对其他成员进行相应片段的PCR扩增和测序,然后在家系中进行共分离分析。

2.3 靶向捕获二代测序

对BFNE家系、BFNIE家系以及PRRT2基因Sanger测序阴性的BFIE家系先证者,进一步采用靶向捕获二代测序癫痫基因检测包进行基因突变筛查。该癫痫基因检测包包含149个癫痫相关致病基因(北京迈基诺医学检验所)。对二代测序发现的可能致病的变异或拷贝数变异(Copy number variations, CNVs),进一步采用Sanger测序、多重

链接依赖的探针扩增方法(Multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)或者实时荧光定量PCR(Real-time Quantitative PCR, qPCR)进行验证。对其他家系成员,仅对可能致病的变异或CNVs进行检测,然后在家系中进行共分离分析。对于未报道过的新突变,则对104名正常对照者DNA进行该突变的检测。在家系中与家系成员表型共分离且符合家系遗传模式的变异或CNVs即被认为是致病突变。

3 结果

3.1 1岁前起病的良性家族性癫痫家系基因突变分析结果

共收集了89个1岁前起病的良性家族性癫痫家系,有295例家系成员受累,每个家系存在2~19例受累者(平均3.3例)。有4个家系存在起病年龄超过1岁的受累者(家系37, 47, 58, 80)。这4个家系中,最晚的起病年龄分别为13个月、3岁、14个月和2岁。89个家系中有4个BFNE家系,7个BFNIE家系和78个BFIE家系,其中18个BFIE家系被进一步诊断为ICCA家系。89个家系中,68个家系检测出基因突变(68/89, 76.4%),其中50个家系发现PRRT2基因突变(50/89, 56.2%),9个家系发现KCNQ2基因突变(9/89, 10.1%),8个家系发现SCN2A基因突变(8/89, 9.0%),1个家系发现GABRA6基因突变(1/89, 1.1%)。21个家系未发现致病基因(21/89, 23.6%)。89个家系的临床特点及基因突变分析结果见表1。

3.1.1 BFNE家系基因突变分析结果 在4个BFNE家系中,有3个家系发现KCNQ2突变,其余1个家系(家系4)未发现致病基因。家系4有2例受累者。该家系先证者在生后1d开始出现癫痫发作,出生后3个月口服苯巴比妥和左乙拉西坦发作控制,之后停用苯巴比妥,继续口服左乙拉西坦至2岁6个月停药,3岁10个月睡眠中又出现了2次抽搐发作,EEG显示为Rolandic区放电,考虑癫痫发作演变为伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫(Benign epilepsy with centro-temporal spikes, BECTS),给予口服左乙拉西坦治疗后未再发作,末次随访年龄为4岁3个月,已5个月无癫痫发作,智力运动发育正常。先证者的父亲生后2d开始出现无热抽搐,发作呈丛集性,最多24h内发作可达4~5次,末次发作为3~4岁,一直未用药物治疗,从小智力运动发育正常。4个BFNE家系的家系图见图1。

表 1 89 个 1 岁前起病的良性家族性癫痫家系的临床特征和基因突变分析

Tab.1 The clinical features and genetic testing results of 89 families with benign familial epilepsies with onset in the first year of life

家系编号 Family ID	受累者数量 Affected Members	起病年龄 Age range at seizure onset	诊断 Diagnosis	致病基因 Gene	核苷酸改变/氨基酸改变 Nucleotide changes/Amino acid change	是否已报道 Reported/Novel
1	2	1 ~ 4 d	BFNE	KCNQ2	c.1048A>C/p.N350H	否
2	3	2 ~ 3 d	BFNE	KCNQ2	c.242T>C/p.L81P	否
3	3	3 d	BFNE	KCNQ2	c.2506G>T/p.E836X	否
4	2	1 ~ 2 d	BFNE	阴性	-	-
5	3	25 d ~ 2.5 m	BFNIE	KCNQ2	c.958G>A/p.V320I	否
6	8	2 d ~ 6 m	BFNIE	KCNQ2	c.998G>A/p.R333Q	是
7	2	5 d ~ 3.5 m	BFNIE	KCNQ2	CHRNA4 片段缺失	是
8	2	6 d ~ 2 m	BFNIE	SCN2A	c.2674G>A/p.V892I	是
9	6	3 d ~ 3 m	BFNIE	SCN2A	c.2872A>G/p.M958V	否
10	6	2.5 ~ 3 m	BFNIE	SCN2A	c.2627A>G/p.N876S	否
11	2	2 ~ 2.5 m	BFNIE	PRRT2	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
12	2	1 ~ 3.5 m	BFIE	PRRT2	c.649 delC/p.R217EfsX12	是
13	4	3 ~ 6 m	BFIE	KCNQ2	c.775G>A/p.D259N	是
14	19	4.5 ~ 12 m	BFIE	PRRT2	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
15	3	4 ~ 5 m	BFIE	PRRT2	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
16	3	2 ~ 6 m	BFIE	PRRT2	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
17	3	3 ~ 6 m	BFIE	PRRT2	c.904 dupG/p.D302GfsX39	是
18	5	4.5 ~ 6 m	BFIE	PRRT2	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
19	3	3 ~ 12 m	BFIE	PRRT2	c.649 delC/p.R217EfsX12	是
20	3	3 ~ 12 m	BFIE	PRRT2	c.514_517 delTCTG/p.S172RfsX3	是
21	2	4.5 ~ 6 m	BFIE	PRRT2	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
22	2	6 ~ 7 m	BFIE	PRRT2	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
23	10	4 ~ 6 m	BFIE	PRRT2	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
24	2	3.5 m	BFIE	PRRT2	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
25	2	4 ~ 4.5 m	BFIE	PRRT2	c.649 delC/p.R217EfsX12	是
26	8	2 ~ 12 m	BFIE	PRRT2	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
27	3	4 ~ 4.5 m	BFIE	PRRT2	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
28	3	5 ~ 8 m	BFIE	PRRT2	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
29	2	3.5 ~ 4.5 m	BFIE	PRRT2	c.323_324 delCA/p.T108SfsX25	是
30	3	6 ~ 6.5 m	BFIE	PRRT2	片段缺失	是
31	2	4 m	BFIE	PRRT2	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
32	2	3.5 m	BFIE	PRRT2	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
33	2	5 m	BFIE	PRRT2	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
34	2	4 ~ 6 m	BFIE	PRRT2	c.629 dupC/p.A211SfsX14	是
35	2	5 ~ 6 m	BFIE	PRRT2	c.679 C>T/p.R227X	否
36	2	5 m	BFIE	PRRT2	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
37	2	11 ~ 13 m	BFIE	PRRT2	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
38	2	7 ~ 8 m	BFIE	PRRT2	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是

续表 1

家系编号 Family ID	受累者数量 Affected Members	起病年龄 Age range at seizure onset	诊断 Diagnosis	致病基因 Gene	核苷酸改变/氨基酸改变 Nucleotide changes/Amino acid change	是否已报道 Reported/Novel
39	4	6 ~ 8 m	BFIE	<i>PRRT2</i>	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
40	2	4 ~ 4.5 m	BFIE/ICCA	<i>PRRT2</i>	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
41	3	4 ~ 5.5 m	BFIE/ICCA	<i>PRRT2</i>	c.649 delC/p.R217EfsX12	是
42	2	7 ~ 12 m	BFIE/ICCA	<i>PRRT2</i>	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
43	2	4 m	BFIE/ICCA	<i>PRRT2</i>	c.649 delC/p.R217EfsX12	是
44	4	5 m	BFIE/ICCA	<i>PRRT2</i>	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
45	4	4.5 ~ 6 m	BFIE/ICCA	<i>PRRT2</i>	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
46	3	3 ~ 4 m	BFIE/ICCA	<i>PRRT2</i>	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
47	2	8 m ~ 3 y	BFIE/ICCA	<i>PRRT2</i>	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
48	3	6 ~ 12 m	BFIE/ICCA	<i>PRRT2</i>	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
49	2	5 ~ 6 m	BFIE/ICCA	<i>PRRT2</i>	c.560 dupT/p.Q188AfsX4	否
50	8	1 ~ 3.5 m	BFIE/ICCA	<i>PRRT2</i>	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
51	2	2.5 ~ 6 m	BFIE/ICCA	<i>PRRT2</i>	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
52	2	5 ~ 8 m	BFIE/ICCA	<i>PRRT2</i>	c.649 delC/p.R217EfsX12	是
53	4	3 ~ 4 m	BFIE/ICCA	<i>PRRT2</i>	c.1023A>T/p.X341C	是
54	3	3.5 ~ 4 m	BFIE	<i>SCN2A</i>	c.668G>A/p.R223Q	是
55	11	3 ~ 5.5 m	BFIE	<i>SCN2A</i>	c.752T>C/p.V251A	否
56	2	3 ~ 3.5 m	BFIE	<i>SCN2A</i>	c.1307T>C/p.L436S	否
57	2	3 ~ 3.5 m	BFIE	<i>SCN2A</i>	c.4835C>G/p.A1612G	否
58	3	14 m	BFIE	<i>SCN2A</i>	c.1737C>G/p.S579R	否
59	2	7 ~ 12 m	BFIE	<i>KCNQ2</i>	c.237T>G/p.N79K	否
60	2	9 m	BFIE	<i>KCNQ2</i>	c.1510C>T/p.R504W	否
61	2	8.5 ~ 9 m	BFIE	<i>GABRA6</i>	c.523G>T/p.G175W	否
62	3	7 m	BFIE	阴性	-	-
63	2	6 m	BFIE	阴性	-	-
64	4	11 ~ 12 m	BFIE	阴性	-	-
65	2	10 m	BFIE	阴性	-	-
66	2	4 m	BFIE	阴性	-	-
67	2	3 ~ 11 m	BFIE	阴性	-	-
68	2	7 ~ 8 m	BFIE	阴性	-	-
69	2	8 ~ 12 m	BFIE	阴性	-	-
70	2	6 ~ 8 m	BFIE	阴性	-	-
71	3	3 ~ 12 m	BFIE	阴性	-	-
72	2	9 ~ 12 m	BFIE	阴性	-	-
73	2	6 ~ 7 m	BFIE	阴性	-	-
74	5	8 m	BFIE	阴性	-	-
75	2	9.5 ~ 12 m	BFIE	阴性	-	-
76	3	7 ~ 8 m	BFIE	阴性	-	-
77	2	6 ~ 7 m	BFIE	阴性	-	-

续表 1

家系编号 Family ID	受累者数量 Affected Members	起病年龄 Age range at seizure onset	诊断 Diagnosis	致病基因 Gene	核苷酸改变/氨基酸改变 Nucleotide changes/Amino acid change	是否已报道 Reported/Novel
78	2	4 m	BFIE	阴性	-	-
79	2	7.5 m	BFIE/ICCA	阴性	-	-
80	6	3 m ~ 2y	BFIE	<i>PRRT2</i>	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
81	2	8 ~ 10 m	BFIE	阴性	-	-
82	2	3 ~ 4 m	BFIE	<i>PRRT2</i>	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
83	7	4 ~ 7 m	BFIE	<i>PRRT2</i>	c.649 dupC/p.R217PfsX8	是
84	2	4 ~ 8 m	BFIE/ICCA	<i>PRRT2</i>	c.913G>T/p.G305W	否
85	4	3 ~ 4 m	BFIE	<i>PRRT2</i>	c.649C>T/p.R217X	是
86	2	6 m	BFIE	<i>PRRT2</i>	c.649 dupCC/p.R217PfsX13	否
87	9	4 m	BFIE	<i>PRRT2</i>	c.294 delC/p.C99AfsX16	否
88	2	11 ~ 12 m	BFIE	阴性	-	-
89	4	5 ~ 8 m	BFIE/ICCA	<i>PRRT2</i>	c.718C>T/p.R240X	是

注: d, 天; m, 月; y, 岁; BFNE, 良性家族性新生儿癫痫; BFNIE, 良性家族性新生儿-婴儿癫痫; BFIE, 良性家族性婴儿癫痫; ICCA, 婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症

Notes: m, month; y, year; BFNE, Benign familial neonatal epilepsy; BFNIE, Benign familial neonatal-infantile epilepsy; BFIE, Benign familial infantile epilepsy; ICCA, Infantile convulsions with paroxysmal choreoathetosis syndrome

3.1.2 BFNIE 家系基因突变分析结果 7 个 BFNIE 家系均检测出基因突变, 其中 *PRRT2* 突变 1 个家系, *KCNQ2* 突变和 *SCN2A* 突变各 3 个家系。7 个 BFNIE 家系的系谱图见图 2。家系 6 携带 1 个已报道的 *KCNQ2* 突变 c.998G>A/p.R333Q。该家系共有 8 例受累者, 其中 7 例受累者在生后 2 d ~ 6 个月开始出现癫痫发作, 均在 1 岁前缓解, 智力运动发育正常。该家系先证者在生后 2 d 开始出现癫痫发作, 表现为难治性癫痫, 3 岁时 EEG 提示出现了睡眠中癫痫性电持续状态 (Electrical status epilepticus in slow waves sleep, ESES), 使用多种抗癫痫药物治疗无效, 并出现了严重的智力运动发育落后, 诊断为早发癫痫性脑病, 在 8 岁 1 个月时发作自行缓解。该患儿携带 *KCNQ2* 突变 R333Q, 该突变遗传自其父亲。患儿父亲表型为良性新生儿癫痫, 智力运动发育正常。家系 7 有 2 例受累者, 智力运动发育均正常。二代测序发现家系 7 的先证者存在 *KCNQ2* 基因杂合片段缺失, 该片段缺失还累及了邻近的 *CHRNA4* 基因。采用 MLPA 验证发现, 该缺失范围包含 *KCNQ2* 基因和 *CHRNA4* 基因的全部外显子。MLPA 检测发现先证者之父也存在与先证者相同的 *KCNQ2* 和 *CHRNA4* 基因片段缺失, 先证者之母、先证者之祖父和先证者之祖母未携带相同突变。

3.1.3 BFIE 家系基因突变分析结果 在 78 个 BFIE

家系中, 有 58 个家系检测出基因突变 (58/78, 74.4%), 其中 *PRRT2* 基因突变 49 个 (49/78, 62.8%), *SCN2A* 基因突变 5 个, *KCNQ2* 基因突变 3 个, *GABRA6* 基因突变 1 个, 其余 20 个家系未发现致病基因。在 78 个 BFIE 家系中, 有 18 个家系可进一步诊断为 ICCA, 其中 17 个发现 *PRRT2* 基因突变 (17/18, 94.4%), 其余 1 个家系未发现致病基因。78 个 BFIE 家系谱图见图 3。

3.2 1岁前起病的良性家族性癫痫的基因型分析

3.2.1 *PRRT2* 基因突变家系基因型分析 本研究在 50 个携带 *PRRT2* 突变的家系中共发现 14 种不同的 *PRRT2* 突变, 其中包括移码突变 8 种、无义突变 3 种、错义突变 1 种、终止密码子突变 1 种和基因片段缺失 1 种。家系 30 (BFIE 家系) 的先证者行 *PRRT2* 基因 Sanger 测序未发现突变, 随后二代测序分析发现 *PRRT2* 杂合基因片段缺失, 缺失的位置位于 chr16: 29824376-29825959, 缺失的长度约为 1583bp。先证者及其母携带相同突变 (起病年龄和发作表现与先证者相似), 先证者外祖母未携带相同突变, 未获得先证者之父 DNA。本研究有 32 个家系携带 *PRRT2* 基因热点突变 c.649dupC/p.R217PfsX8, 占有 *PRRT2* 突变阳性家系的 64.0% (32/50); 6 个家系携带热点突变 c.649delC/p.R217EfsX12, 占有 *PRRT2* 突变阳性家系的 12.0% (6/50)。本研究发现 5 种尚未见报道的

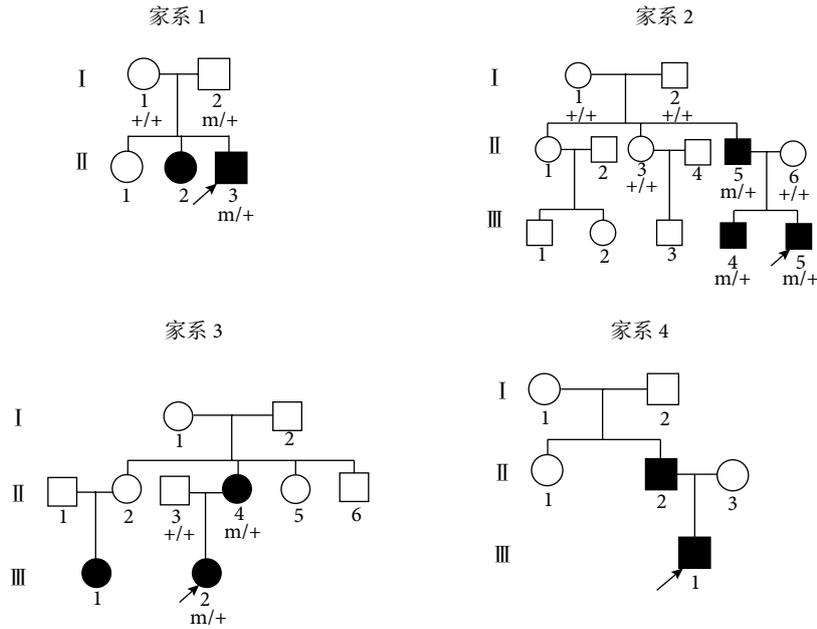


图1 4个良性家族性新生儿癫痫家系的家系图

Fig.1 Pedigrees of 4 families with benign familial neonatal epilepsy

○: 女性非受累者; ●: 女性良性家族性新生儿癫痫患者; ↗: 箭头所指表示先证者; □: 男性非受累者; ■: 男性良性家族性新生儿癫痫患者; m: 表示突变型; +: 表示野生型

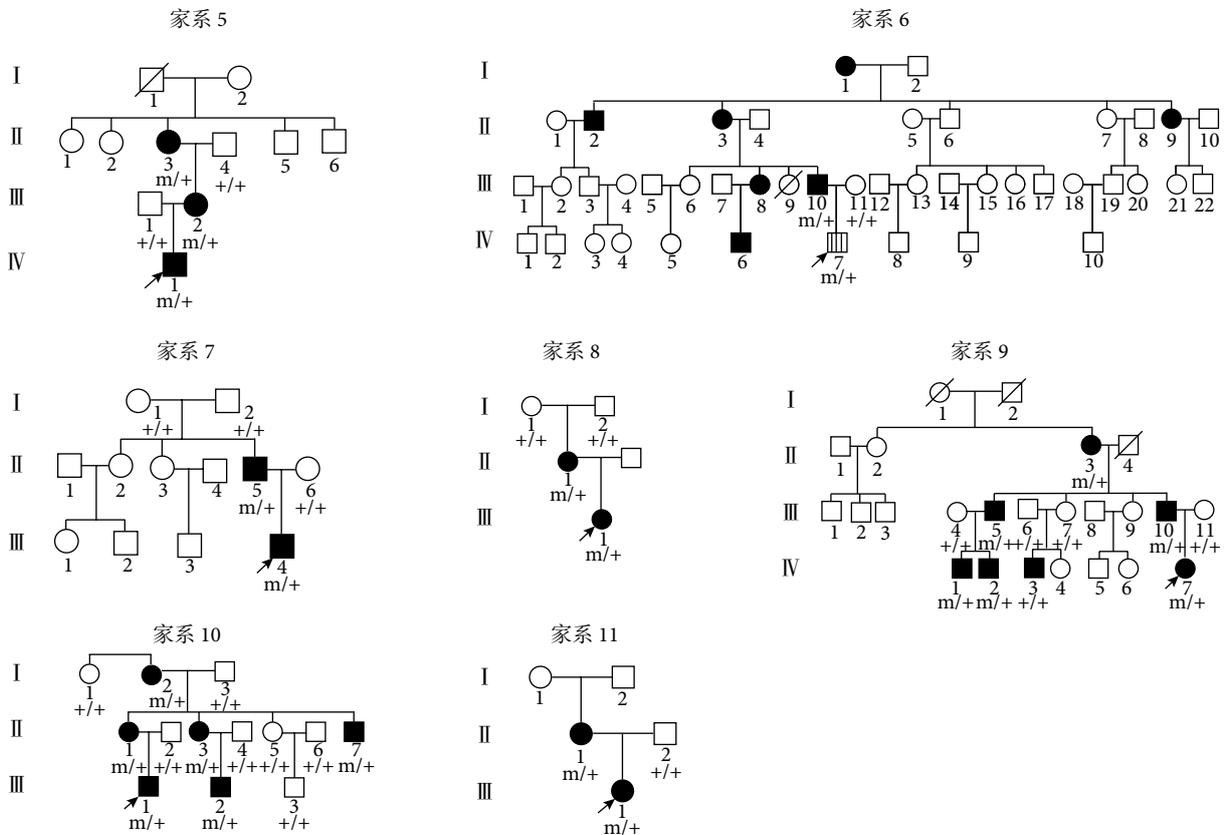


图2 7个良性家族性新生儿-婴儿癫痫家系的家系图

Fig.2 Pedigrees of 7 families with benign familial neonatal-infantile epilepsy

↗: 箭头所指表示先证者; ☒: 带斜杠者表示已死亡; m: 表示突变型; +: 表示野生型; ○: 女性非受累者; ●: 女性良性家族性新生儿-婴儿癫痫患者; □: 男性非受累者; ■: 男性良性家族性新生儿-婴儿癫痫患者; ☒: 男性早发癫痫性脑病患者

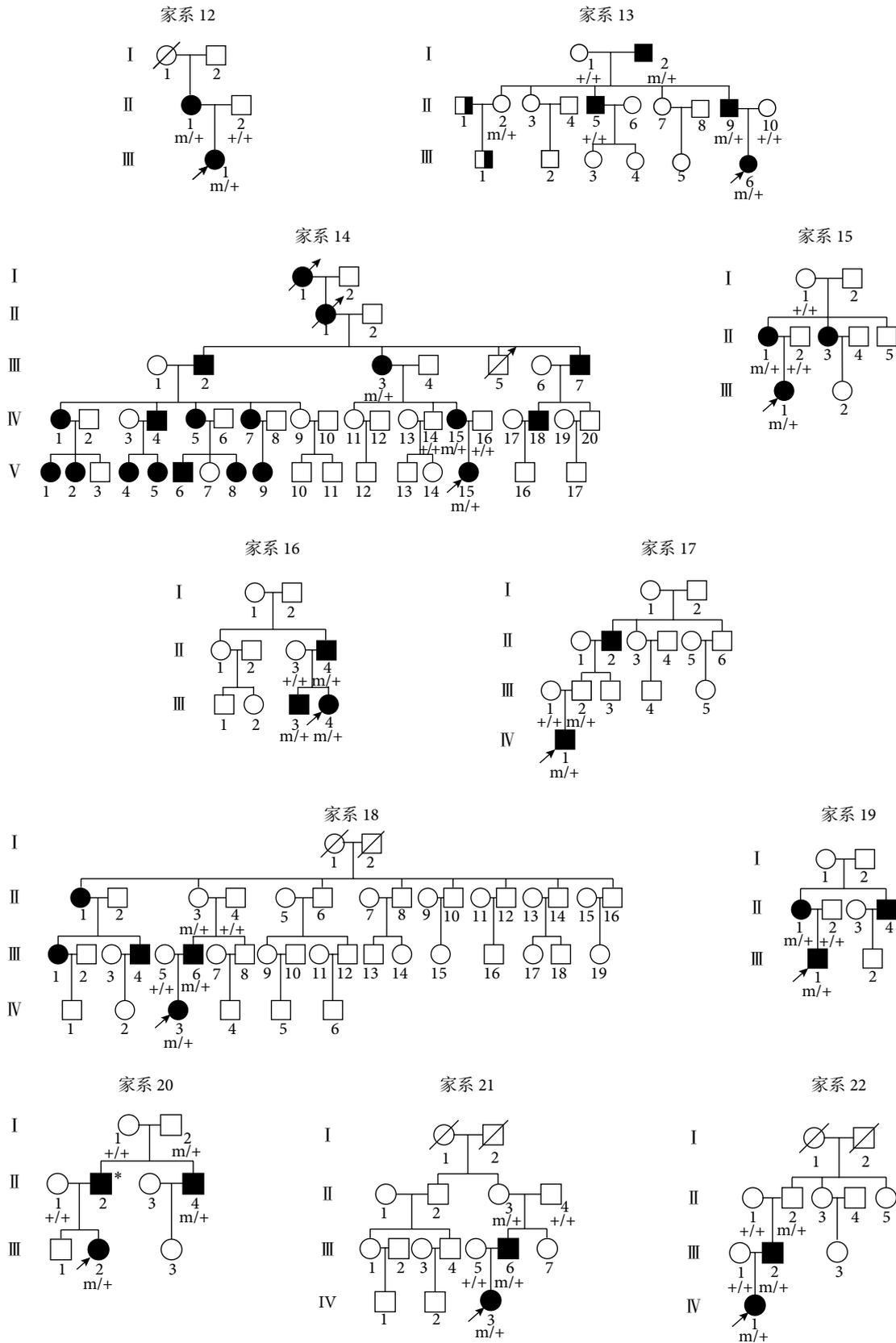
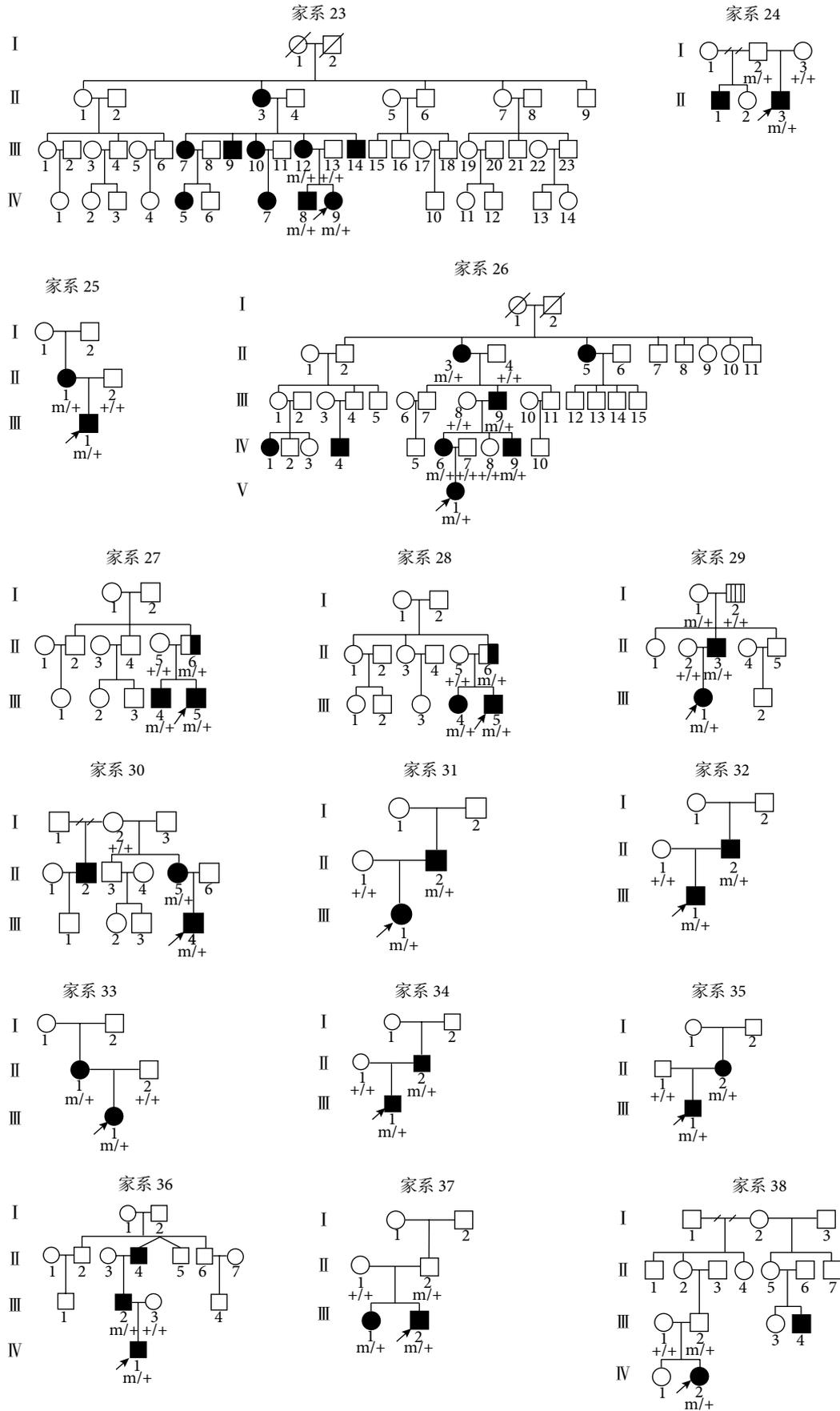


图3 78个良性家族性婴儿癫痫家系的家系图

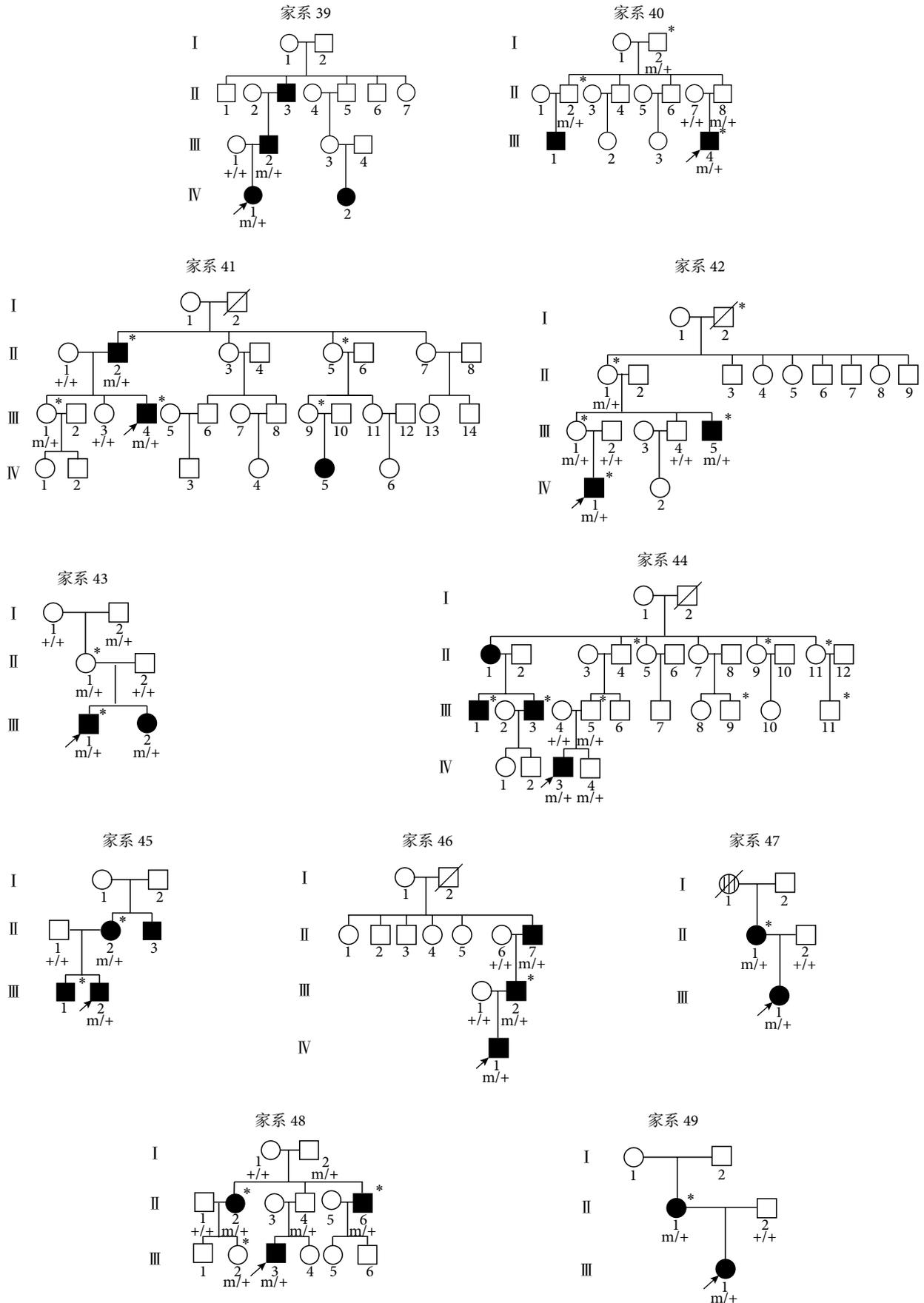
Fig.3 Pedigrees of 78 families with benign familial infantile epilepsy

↗: 箭头所指表示先证者; ♂/♀: 带斜杠者表示已死亡; *: 表示有阵发性运动诱发的运动障碍发作; m: 表示突变型; +: 表示野生型; ○: 女性非受累者; ●: 女性良性家族性婴儿癫痫患者; □: 男性非受累者; ■: 男性良性家族性婴儿癫痫患者; ♂: 女性热性惊厥患者; ♀: 女性非良性癫痫患者; ♂: 男性热性惊厥患者; ♂: 男性非良性癫痫患者



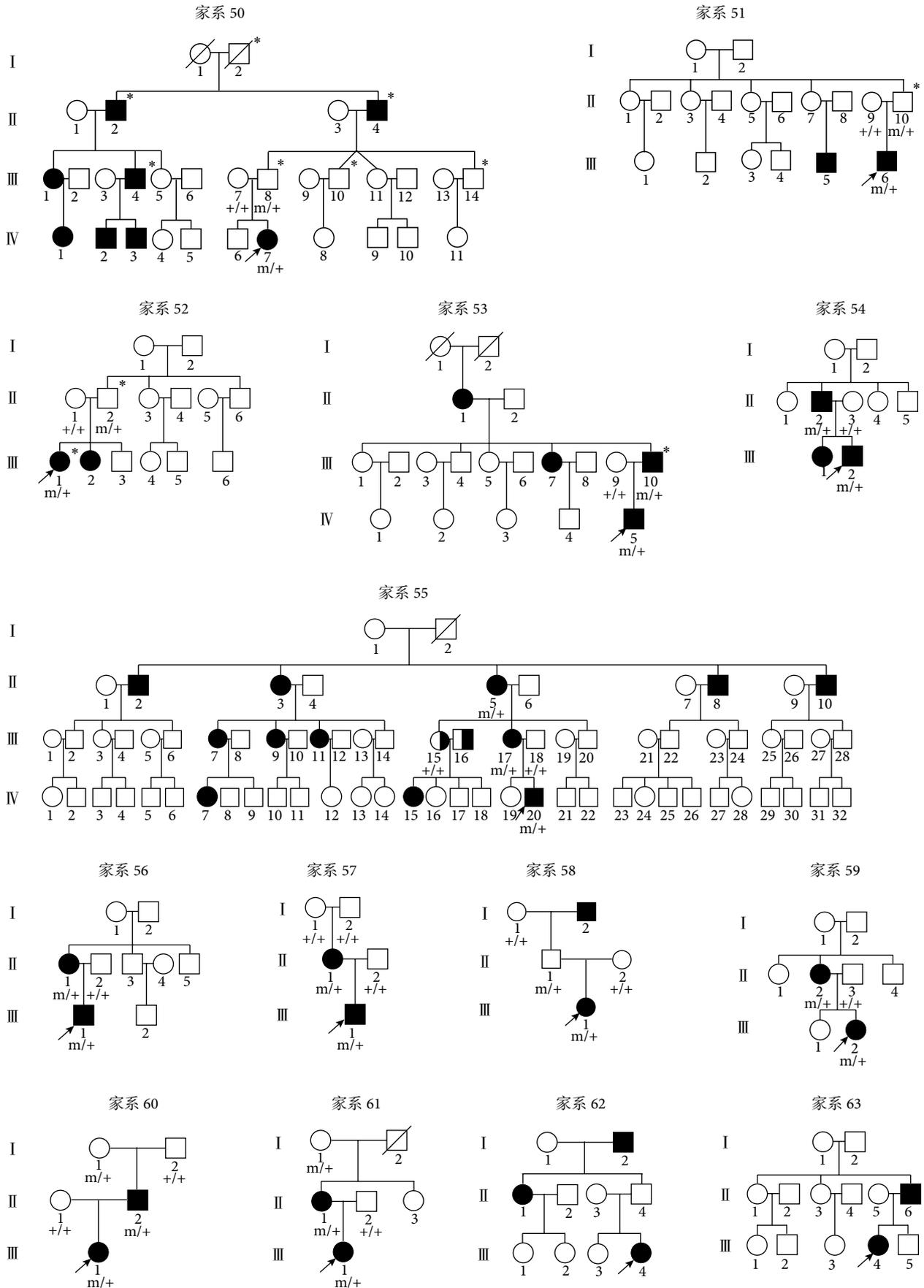
续图 3 78 个良性家族性婴儿癫痫家系的系图

Fig.3 (continued) Pedigrees of 78 families with benign familial infantile epilepsy



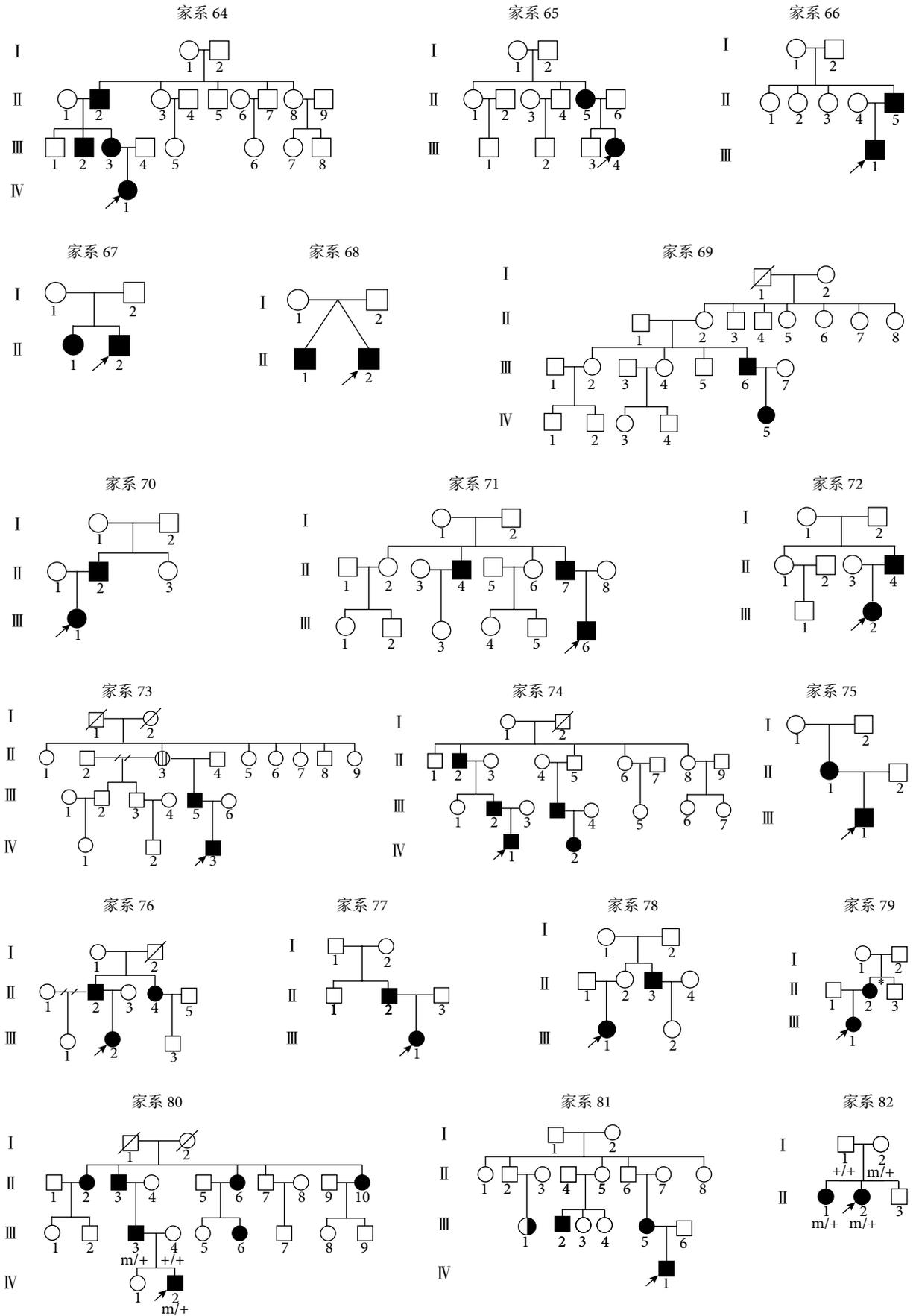
续图 3 78 个良性家族性婴儿癫痫家系的家系图

Fig.3 (continued) Pedigrees of 78 families with benign familial infantile epilepsy



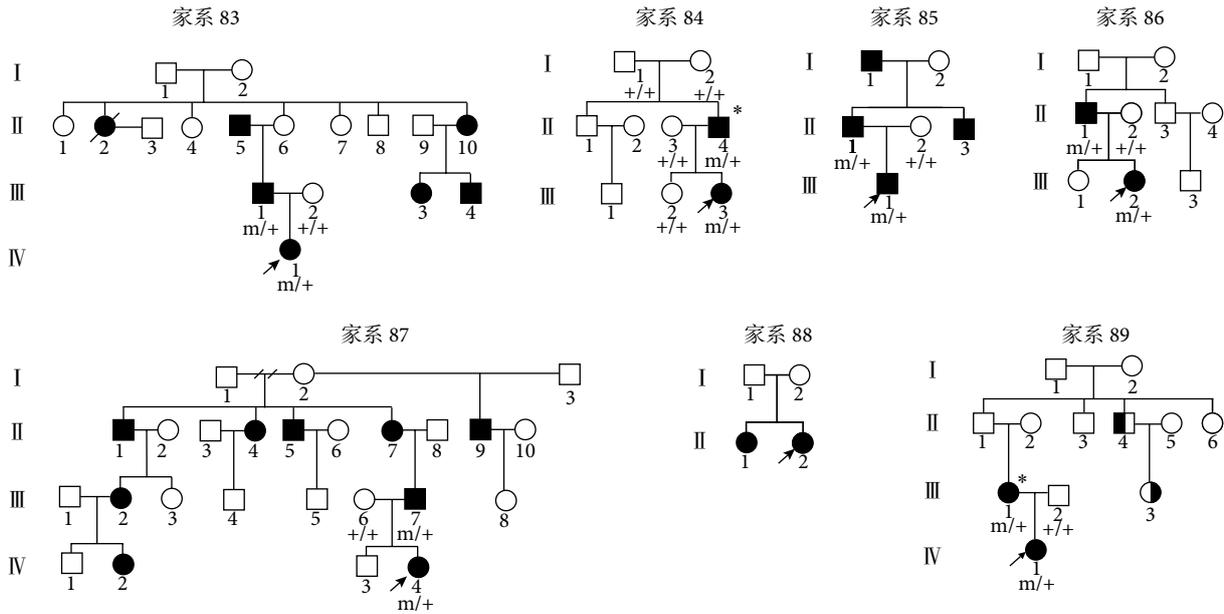
续图 3 78 个良性家族性婴儿癫痫家系的系家图

Fig.3 (continued) Pedigrees of 78 families with benign familial infantile epilepsy



续图 3 78 个良性家族性婴儿癫痫家系的家系图

Fig.3 (continued) Pedigrees of 78 families with benign familial infantile epilepsy



续图 3 78 个良性家族性婴儿癫痫家系的系家图

Fig.3 (continued) Pedigrees of 78 families with benign familial infantile epilepsy

PRRT2 突变 (c.560dupT/p.Q188AfsX4、c.679C>T/p.R227X、c.649dupCC/p.R217PfsX13、c.294delC/p.C99AfsX16、c.913G>T/p.G305W)。家系 50 为 ICCA 家系, 该家系的先证者携带一个 PRRT2 基因复合杂合突变, 其中一个杂合突变 c.649dupC/p.R217PfsX8 遗传自其患 PKD 的父亲, 另一个杂合突变 c.593_594delCT/p.P198RfsX26 遗传自无症状的母亲。家系 50 先证者服用丙戊酸至 2 岁停药, 停药后癫痫复发, 之后开始口服卡马西平治疗, 末次随访时该患儿为 2 岁 4 个月, 已控制 4 个月无发作, 运动发育正常, 语言表达稍落后于同龄儿童。

3.2.2 KCNQ2 基因突变家系基因型分析 本研究共发现 9 个 1 岁前起病的良性家族性癫痫家系携带 KCNQ2 突变, 其中 BFNE、BFNIE 和 BFIE 各 3 个家系。9 个家系携带 9 种不同的 KCNQ2 突变, 其中包括无义突变 1 种、错义突变 7 种和基因片段缺失 1 种。6 种 KCNQ2 突变为未报道的新突变 (c.1048A>C/p.N350H、c.242T>C/p.L81P、c.2506G>T/p.E836X、c.958G>A/p.V320I、c.237T>G/p.N79K 和 c.1510C>T/p.R504W)。

3.2.3 SCN2A 基因突变家系基因型分析 本研究共发现 8 个家系携带 SCN2A 突变, 其中 BFNIE 家系 3 个, BFIE 家系 5 个。8 个家系携带 8 种不同的 SCN2A 错义突变, 其中 6 种为未报道的新突变 (c.2627A>G/p.N876S、c.2872A>G/p.M958V、c.752T>C/p.V251A、c.1307T>C/p.L436S、c.4835C>G/p.A1612G

和 c.1737C>G/p.S579R)。

3.2.4 GABRA6 基因突变家系基因型分析 本研究发现 1 个 BFIE 家系 (家系 61) 携带未报道的 GABRA6 基因突变 c.523G>T/p.G175W。该家系先证者及其母在生后 8.5 个月~9 个月开始出现癫痫发作, 且均在 1 岁前发作控制, 智力运动发育正常 (先证者的末次随访年龄为 5 岁)。先证者的外祖母也携带相同突变, 是否有癫痫病史不详。本研究发现的 GABRA6 基因氨基酸位点 G175 高度保守。该突变在人类基因突变数据库 (HGMD)、外显子组整合联合数据库 (ExAC) 和千人基因组数据库 (1000G) 中均未见报道。该突变在 104 名中国正常对照人群中未发现。

3.3 1岁前起病的良性家族性癫痫的基因型与表型相关性分析

本研究 KCNQ2 基因突变可见于 BFNE、BFNIE 和 BFIE 家系, 在这三种家系中的检出率分别为 75.0% (3/4)、42.9% (3/7) 和 3.8% (3/78), 其中在 BFNE 家系中的检出率最高。SCN2A 基因突变可见于 BFNIE 和 BFIE 家系, 在这两种家系中的检出率分别为 42.9% (3/7) 和 6.4% (5/78), 其中在 BFNIE 家系中的检出率最高 (3/7, 42.9%)。PRRT2 突变可见于 BFNIE 和 BFIE 家系, 在这两种家系中的检出率分别为 14.3% (1/7) 和 62.8% (49/78), 其中在 BFIE 家系的检出率最高。本研究仅发现 1 个 BFIE 家系携带 GABRA6 基因突变 (1/78, 1.2%)。PRRT2、KCNQ2、SCN2A 和 GABRA6 基因突变家系的在

BFNE、BFNIE 和 BFIE 家系中所占的比例见图 4。

4 讨论

4.1 1 岁前起病的良性家族性癫痫的基因突变检出率及相关致病基因

本研究结果显示,在 89 个家系中,总体的突变检出率为 76.4%。这一结果略低于 Zara 等^[9]的结果,其结果显示总体的突变检出率为 89%,相关的致病基因包括 *PRRT2*、*KCNQ2*、*SCN2A* 和 *KCNQ3* 基因。本研究 1 岁前起病的良性家族性癫痫相关的基因包括 *PRRT2*、*KCNQ2*、*SCN2A* 和 *GABRA6*。

在本研究 4 个 BFNE 家系中,有 3 个家系检测出 *KCNQ2* 基因突变。*KCNQ2* 基因是本研究中唯一与 BFNE 相关的基因。这也表明 *KCNQ2* 基因是我国 BFNE 家系的主要致病基因。尽管本研究中 BFNE 家系样本量较小,这个结果与 Zara 等^[9]和 Grinton 等^[15]报道的结果是一致的。Zara 等^[9]在 8 个 BFNE 家系中发现 7 个家系携带 *KCNQ2* 基因突变。Grinton 等^[15]发现约 80% BFNE 家系携带 *KCNQ2* 突变。Grinton 等^[15]的研究还发现少数 BFNE 家系携带 *KCNQ3* 突变和 *SCN2A* 突变。然而,本研究 BFNE 家系中未发现有 *KCNQ3* 和 *SCN2A* 突变。这表明, *KCNQ3* 和 *SCN2A* 可能是 BFNE 的少见致病基因。

本研究中的 7 个 BFNIE 家系均检测出致病突变,相关基因有 *KCNQ2*、*SCN2A* 和 *PRRT2* 基因。文献报道, *SCN2A* 基因是 BFNIE 的主要致病基因^[10,11]。既往文献也报道, *KCNQ2* 基因是 BFNIE 的致病基因^[9,16]。本研究发现了 *SCN2A* 突变和 *KCNQ2* 突变

各见于 3 个 BFNIE 家系 (3/7, 42.9%), 这表明 *SCN2A* 基因和 *KCNQ2* 基因均是我国 BFNIE 的重要致病基因。本研究发现 1 个典型的 BFNIE 家系为 *KCNQ2* 和 *CHRNA4* 基因片段缺失 (家系 7)。*CHRNA4* 基因点突变已报道与常染色体显性遗传的夜间额叶癫痫相关^[17]。既往 Kurahashi 等^[18]已报道,累及 *KCNQ2* 基因及与其相邻的 *CHRNA4* 基因的片段缺失可以导致典型的 BFNE,所有的受累者均无 *CHRNA4* 基因突变相关 ADNFLE 表型。但随后 Pascual 等^[19]报道,累及 *KCNQ2* 基因及与其相邻的 *CHRNA4* 基因的片段缺失也可以导致新生儿期起病的癫痫伴发育落后。本研究家系 7 中的 2 例受累者均表现为新生儿或婴儿期起病良性癫痫,无智力运动发育落后和常染色体显性遗传的夜间额叶癫痫表现。文献报道, *PRRT2* 突变导致的癫痫起病年龄可早至生后数天^[20,21]。本研究发现一个 BFNIE 家系携带 *PRRT2* 基因突变 c.649dupC,该家系中两例受累者的起病年龄为生后 2~2.5 个月,说明 *PRRT2* 基因也是少数 BFNIE 家系的致病基因,但本研究未发现有 *PRRT2* 突变家系存在新生儿期起病受累者。

在本研究 1 岁前起病的良性家族性癫痫综合征中, BFIE 家系是遗传异质性最显著的,相关的基因有 *PRRT2*、*KCNQ2*、*SCN2A* 和 *GABRA6*。本研究中 BFIE 家系基因突变的阳性率为 74.4% (58/78)。在所有的 BFIE 家系中, *PRRT2* 基因突变最常见,占所有 BFIE 家系的 62.8% (49/78),与国际上报道的比例大致接近^[9,13,22,23]。本研究中, *PRRT2* 突变大多为移码突变,其他少见的基因突变类型有无义突变、终止密码子突变、片段缺失和错义突变。文献报道, *PRRT2* 存在热点突变 c.649dupC^[14,22],该突变占本研究中 *PRRT2* 突变家系的 64.0% (32/50)。本研究发现 *PRRT2* 突变 c.649delC 也较常见,占本研究中 *PRRT2* 突变家系的 12.0% (6/50)。本研究有 18 个家系有成员出现 PKD 表型,可进一步诊断为 ICCA 家系。在这些家系中仅检测出 *PRRT2* 突变,且 *PRRT2* 基因突变的检出率极高,占有 ICCA 家系的 94.4%,与国外文献报道一致^[20,23-26],说明有家系成员出现 PKD 表型的 BFIE 家系的 *PRRT2* 基因检出率较无家系成员出现 PKD 表型的 BFIE 家系更高。既往文献报道, *PRRT2* 基因突变导致的良性癫痫患者的起病年龄最晚可为 28 月龄^[23]。本研究中有 4 个 BFIE 家系存在 1 岁后起病的受累者,受累者最晚起病年龄为 3 岁,其中有 3 个家系发现 *PRRT2* 或 *SCN2A* 基因突变。本研究中有 20 个 BFIE 家系仍未发现致病基因,其中受累者最多的家系有 5 例

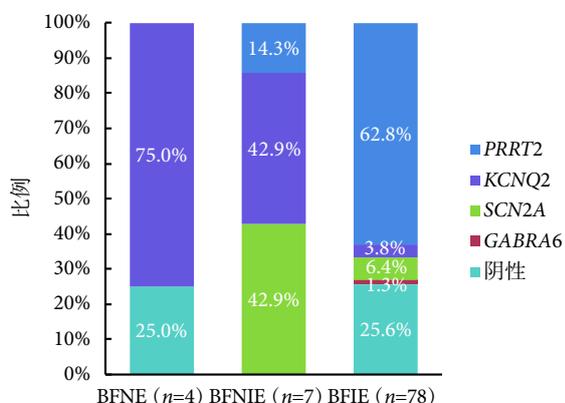


图 4 BFNE、BFNIE和BFIE家系中*PRRT2*、*KCNQ2*、*SCN2A*和*GABRA6*基因突变所占的比例

Fig.4 Detection rates of *PRRT2*, *KCNQ2*, *SCN2A*, and *GABRA6* mutations in families with BFNE, BFNIE, and BFIE

受累者。对于这些家系,必要时可进一步行全外显子组测序寻找致病基因。

4.2 1岁前起病的良性家族性癫痫致病基因的基因型与表型相关性

KCNQ2 基因是本研究中唯一与三种 1 岁前起病的良性家族性癫痫综合征均相关的基因,在三种癫痫综合征家系中所占的比例分别为 75.0% (3/4)、42.9% (3/7) 和 3.8% (3/78),由此可见,在 1 岁前起病的良性家族性癫痫家系中,随着起病年龄的增长,KCNQ2 基因突变检出率逐渐减低,说明大多 KCNQ2 基因突变导致的癫痫起病较早。既往文献报道,KCNQ2 基因突变不但可以导致良性癫痫,还可以导致癫痫性脑病^[27]。KCNQ2 基因相关的癫痫表型存在异质性,即使在同一家系中,携带相同突变的受累者表型也可轻重不一^[27-30]。本研究在 1 个 BFNE 家系(家系 6)中发现 7 例受累者为新生儿期或婴儿期起病的良性癫痫,其余 1 例受累者表现为早发癫痫性脑病。该受累者携带父源的 KCNQ2 突变 R333Q,其父亲表型为良性新生儿癫痫。KCNQ2 突变 R333Q 已报道与 BFNE 相关^[31],本研究进一步证明即使携带相同 KCNQ2 突变,受累者的表型也可存在明显差异。

本研究发现 8 个 1 岁前起病的良性家族性癫痫家系携带 SCN2A 突变,其中 6 种突变尚未见文献报道,拓展了 SCN2A 的突变位点谱。文献报道,SCN2A 基因是 BFNE 的主要致病基因^[10,11]。本研究发现 42.9% (3/7) 的 BFNE 家系为 SCN2A 突变所致,但仅 6.4% (5/78) BFNE 家系携带 SCN2A 突变,说明 SCN2A 突变在 BFNE 家系中更常见。文献报道,SCN2A 基因也是 BFNE 的致病基因^[15],但是本研究未发现有 BFNE 家系携带 SCN2A 突变。

Labate 等^[32]学者已报道,PRRT2 基因纯合突变可导致婴儿期起病的癫痫伴智力低下。本研究 1 个 BFNE 家系(家系 50)的先证者携带 PRRT2 基因复合杂合突变。该患儿无典型癫痫性脑病表现,但与家系中其他仅携带一个杂合 c.649dupC 突变的受累者相比,该患儿对抗癫痫药物更具依赖性,且语言发育也较同龄儿稍落后。这表明与 PRRT2 基因杂合突变相比,PRRT2 复合杂合突变可能会导致更严重的表型。

本研究在 1 个 BFIE 家系(家系 61)发现了一个未报道的 GABRA6 突变 c.523G>T /p.G175W。GABRA6 基因是杂聚肽五聚体配体门控离子通道 γ-氨基丁酸(GABA)-A 受体基因家族的一员,哺乳动物大脑中主要的抑制性神经递质 GABA 需通过

其起作用。既往文献报道,GABRA6 基因突变与儿童失神癫痫相关,此外,该基因上的多态性改变可增加特发性癫痫的易感性^[33,34],但目前国际上报道的与癫痫相关的 GABRA6 突变仍较少。本研究首次在 BFIE 家系中发现了 GABRA6 突变,生物信息学分析和家系共分离分析均支持 c.523G>T/p.G175W 为该家系的致病突变,但仍需进一步的功能研究,将此基因突变与 BFIE 表型联系起来。

本研究有 1 个 BFNE 家系(家系 4)未发现致病基因,该家系先证者在生后 1 d 起病,生后 3 个月服苯巴比妥和左乙拉西坦发作控制,3 岁 10 个月睡眠中又出现了 2 次发作,复查 EEG 显示 Rolandic 区放电,提示演变为 BECTS。先证者的父亲在出生 2 d 开始出现癫痫发作,末次发作为 3~4 岁。与本研究 3 个 KCNQ2 突变的 BFNE 家系受累者相比,该家系 2 例受累者的末次发作年龄偏大,但智力运动发育均正常。既往文献报道少数 BFNE 患者后期可出现其他类型的癫痫。文献报道 1 例 BFNE 患者在 3 岁发展为 BECTS,对卡马西平治疗反应好,末次随访年龄为 12 岁,发作已缓解且已停药,智力运动发育正常,该患者携带 KCNQ3 基因片段缺失^[35]。Zara 等^[9]报道了 1 个有 10 例受累者的 BFNE 大家系,该家系大多数受累者在出生后 2 d 出现癫痫发作,出生后 22 d 前缓解。然而,该家系有 1 例受累者在 17 岁又出现了颞叶癫痫;另有 1 例受累者 6 岁出现难治性癫痫,52 岁时头颅磁共振显示右侧海马萎缩。

新生儿期或婴儿期的良性家族性癫痫是 1 岁前起病的常见癫痫,患者的癫痫发作多呈自限性或 AEDs 敏感且不遗留任何神经系统后遗症。早期明确病因对指导家庭遗传咨询及治疗具有重要作用。KCNQ2、SCN2A 和 PRRT2 是 1 岁前起病的良性家族性癫痫的主要致病基因。KCNQ2 是 BFNE 的主要致病基因,PRRT2 是 BFIE 的主要致病基因,KCNQ2 和 SCN2A 基因突变在 BFNE 中常见。GABRA6 可能是 BFIE 新发现的致病基因,需进一步的功能研究证实。

参考文献

- 1 Vigeveno F, Fusco L, Di Capua M, et al. Benign infantile familial convulsions. *Eur J Pediatr*, 1992, 151(8): 608-612.
- 2 Okumura A, Hayakawa F, Kato T, et al. Early recognition of benign partial epilepsy in infancy. *Epilepsia*, 2000, 41(6): 714-717.
- 3 Tomlinson SE, Bostock H, Grinton B, et al. In vivo loss of slow potassium channel activity in individuals with benign familial neonatal epilepsy in remission. *Brain*, 2012, 135(Pt 10): 3144-3152.
- 4 Kaplan RE, Lacey DJ. Benign familial neonatal-infantile seizures.

- Am J Med Genet, 1983, 16(4): 595-599.
- 5 Vigeveno F. Benign familial infantile seizures. *Brain Dev*, 2005, 27(3): 172-177.
 - 6 Szepetowski P, Rochette J, Berquin P, *et al.* Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. *Am J Hum Genet*, 1997, 61(4): 889-898.
 - 7 Singh NA, Charlier C, Stauffer D, *et al.* A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet*, 1998, 18(1): 25-29.
 - 8 Charlier C, Singh NA, Ryan SG, *et al.* A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet*, 1998, 18(1): 53-55.
 - 9 Zara F, Specchio N, Striano P, *et al.* Genetic testing in benign familial epilepsies of the first year of life: clinical and diagnostic significance. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 425-436.
 - 10 Heron SE, Crossland KM, Andermann E, *et al.* Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet*, 2002, 360(9336): 851-852.
 - 11 Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, *et al.* Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Ann Neurol*, 2004, 55(4): 550-557.
 - 12 Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ, *et al.* Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nat Genet*, 2011, 43(12): 1252-1255.
 - 13 Heron SE, Grinton BE, Kivity S, *et al.* PRRT2 mutations cause benign familial infantile epilepsy and infantile convulsions with choreoathetosis syndrome. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(1): 152-160.
 - 14 Yang X, Zhang Y, Xu X, *et al.* Phenotypes and PRRT2 mutations in Chinese families with benign familial infantile epilepsy and infantile convulsions with paroxysmal choreoathetosis. *BMC Neurol*, 2013, 13: 209.
 - 15 Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, *et al.* Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*, 2015, 56(7): 1071-1080.
 - 16 Zhou X, Ma A, Liu X, *et al.* Infantile seizures and other epileptic phenotypes in a Chinese family with a missense mutation of KCNQ2. *Eur J Pediatr*, 2006, 165(10): 691-695.
 - 17 Chen Z, Wang L, Wang C, *et al.* Mutational analysis of CHRN2, CHRNA2 and CHRNA4 genes in Chinese population with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6): 9063-9070.
 - 18 Kurahashi H, Wang JW, Ishii A, *et al.* Deletions involving both KCNQ2 and CHRNA4 present with benign familial neonatal seizures. *Neurology*, 2009, 73(15): 1214-1217.
 - 19 Pascual FT, Wierenga KJ, Ng YT. Contiguous deletion of KCNQ2 and CHRNA4 may cause a different disorder from benign familial neonatal seizures. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2013, 1: 35-38.
 - 20 Becker F, Schubert J, Striano P, *et al.* PRRT2-related disorders: further PKD and ICCA cases and review of the literature. *J Neurol*, 2013, 260(5): 1234-1244.
 - 21 Guerrero-Lopez R, Ortega-Moreno L, Giraldez BG, *et al.* Atypical course in individuals from Spanish families with benign familial infantile seizures and mutations in the PRRT2 gene. *Epilepsy Res*, 2014, 108(8): 1274-1278.
 - 22 Schubert J, Paravidino R, Becker F, *et al.* PRRT2 mutations are the major cause of benign familial infantile seizures. *Hum Mutat*, 2012, 33(10): 1439-1443.
 - 23 Ishii A, Yasumoto S, Ihara Y, *et al.* Genetic analysis of PRRT2 for benign infantile epilepsy, infantile convulsions with choreoathetosis syndrome, and benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev*, 2013, 35(6): 524-530.
 - 24 Scheffer IE, Grinton BE, Heron SE, *et al.* PRRT2 phenotypic spectrum includes sporadic and fever-related infantile seizures. *Neurology*, 2012, 79(21): 2104-2108.
 - 25 Cloarec R, Bruneau N, Rudolf G, *et al.* PRRT2 links infantile convulsions and paroxysmal dyskinesia with migraine. *Neurology*, 2012, 79(21): 2097-2103.
 - 26 Lee HY, Huang Y, Bruneau N, *et al.* Mutations in the gene PRRT2 cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia with infantile convulsions. *Cell Rep*, 2012, 1(1): 2-12.
 - 27 Hortiguera M, Fernandez-Marmiesse A, Cantarin V, *et al.* Clinical and genetic features of 13 Spanish patients with KCNQ2 mutations. *J Hum Genet*, 2017, 62(2): 185-189.
 - 28 Millichap JJ, Park KL, Tsuchida T, *et al.* KCNQ2 encephalopathy: Features, mutational hot spots, and ezogabine treatment of 11 patients. *Neurol Genet*, 2016, 2(5): e96.
 - 29 Al Yazidi G, Shevell MI, Srour M. Two Novel KCNQ2 Mutations in 2 Families With Benign Familial Neonatal Convulsions. *Child Neurol Open*, 2017, 4: 2329048X17691396.
 - 30 Hewson S, Puka K, Mercimek-Mahmutoglu S. Variable expressivity of a likely pathogenic variant in KCNQ2 in a three-generation pedigree presenting with intellectual disability with childhood onset seizures. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(8): 2226-2230.
 - 31 Singh NA, Westenskow P, Charlier C, *et al.* KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel genes in benign familial neonatal convulsions: expansion of the functional and mutation spectrum. *Brain*, 2003, 126(Pt 12): 2726-2737.
 - 32 Labate A, Tarantino P, Viri M, *et al.* Homozygous c.649dupC mutation in PRRT2 worsens the BFIS/PKD phenotype with mental retardation, episodic ataxia, and absences. *Epilepsia*, 2012, 53(12): e196-199.
 - 33 Hernandez CC, Gurba KN, Hu N, *et al.* The GABRA6 mutation, R46W, associated with childhood absence epilepsy, alters 6beta2 and 6beta2 GABA(A) receptor channel gating and expression. *J Physiol*, 2011, 589(Pt 23): 5857-5878.
 - 34 Prasad DK, Shaheen U, Satyanarayana U, *et al.* Association of GABRA6 1519 T>C (rs3219151) and Synapsin II (rs37733634) gene polymorphisms with the development of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res*, 2014, 108(8): 1267-1273.
 - 35 Sands TT, Balestri M, Bellini G, *et al.* Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy. *Epilepsia*, 2016, 57(12): 2019-2030.

• 论 著 •

起始于腹侧运动皮质的癫痫发作与 *DEPDC5* 基因突变一例及文献复习



胡湘蜀, 费凌霞, 李恺辉, 李淡芳, 欧阳梅, 李花, 陈俊喜, 张伟, 郭强

广东三九脑科医院 癫痫中心 (广州 510520)

【摘要】 目的 以运动皮质细胞构筑的观点剖析 1 例腹侧运动皮层起始的癫痫发作的症状学及致病网络, 并探讨 *DEPDC5* 基因突变癫痫患者相关局灶性发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 的影像学特点。方法 系统评估 1 例 *DEPDC5* 基因突变的耐药性癫痫患者, 明确致病区, 行手术治疗, 并结合文献进行分析。结果 患者的核磁共振提示中央前沟降支可疑 FCD, 行立体定向电极植入, 详细分析间隙期和发作期立体定向脑电图 (SEEG) 和症状学特征, 明确发作起始区在左侧中央前沟降支的异常影像改变核心部分, 早期扩散到同侧岛前小叶、中央盖及中央前回腹侧部, 因此可理解症状学中早期出现右上肢肌张力障碍, 继而舞蹈徐动样症状。手术切除致病区, 病理证实为 FCD I 型, 术后 1 个月无发作。其他家系中, FCD 出现较多的在运动皮质, 经 SEEG 证实的致病区除多数在运动皮质外, 还可在岛前小叶。结论 中央前沟降支起始的癫痫发作可早期出现对侧肌张力障碍和同侧舞蹈徐动样症状; *DEPDC5* 基因突变需警惕大脑运动皮质隐匿的 FCD。

【关键词】 *DEPDC5* 突变; 运动皮质; 癫痫症状学; 局灶性发育不良

Seizure arising from ventral motor cortex and *DEPDC5* gene mutation

HU Xiangshu, FEI Lingxia, LI Kaihui, LI Danfang, OU Yangmei, LI Hua, CHEN Junxi, ZHANG Wei, GUO qiang

Epileptic center, Guangdong 999 Brain Hospital, Guangzhou, 510520 China

Corresponding author: HU Xiangshu, Email: hxs75@126.com

【Abstract】 Objective We report a special case to explain seizure semiology and epileptogenic network of seizure arising from ventral motor cortex, and to explore Focal cortical dysplasia (FCD) features on MR of epileptic patients with *DEPDC5* mutation. **Methods** A drug-resistant focal epilepsy patient with *DEPDC5* mutation was underwent a detailed presurgical evaluation. The epileptogenic area (EA) was localized with SEEG and removed later by surgery. Related literatures were thoroughly reviewed. **Results** Subtle FCD of ventral branch of inferior precentral sulcus (IPv) on MR (1.5T) was noticed. With SEEG recording, seizure onset zone was detected on IPv with the probable lesion, early spreading to anterior insula, central operculum and ventral precentral gyrus. According to the architectures of ventral motor trend, seizure semiology with evolution from contralateral dystonia to ipsilateral chorea movement could be better comprehended. Seizure was controlled after totally resection on the sites of IPv, anterior insula, and central operculum. Pathological change was FCD type I. Other literatures reported that *DEPDC5* mutation related FCD may be located in motor system, and seizure onset could also be in anterior insula cortex besides motor cortex in other SEEG cases. **Conclusions** Early contralateral dystonia and chorea movement could be definite figures of seizure arising from inferior precentral sulcus; *DEPDC5* mutation maybe a clue to find subtle FCD in motor cortex.

【Key words】 *DEPDC5* mutation; Ventral motor cortex; Seizure semiology; Focal cortical dysplasia

癫痫发作期症状学出现一侧上肢肌张力障碍姿势, 常常提示边缘系统致病区可能性大^[1], 本文

报告的 1 例病例症状学中早期出现了对侧上肢肌张力障碍和同侧肢体的舞蹈样动作, 经颅内电极记录证实起源于腹侧运动皮质。同时发现该患者 *DEPDC5* 基因杂合突变, 并伴隐匿的中央前沟下降支皮质的局灶性发育不良 (Focal cortical dysplasia,

FCD)。现将用大脑皮质细胞构筑的观点分析症状学产生的致病网络,并进一步分析 *DEPDC5* 基因突变伴 FCD 所致耐药性癫痫的影像学 and 致痫区特点。

1 临床资料

患者男,24岁。右利手,曾做司机/配送等工作。2015年10月21日首次就诊。患者9岁起病,表现为先兆:右上肢僵硬,继而右侧肢体强直、上肢著,发作后期出现拍打、挥舞、蹬踏、翻滚等动作。醒后易出现,每月数次。曾服用卡马西平、丙戊酸钠、氯硝西洋无效。现服卡马西平 0.2 g 每日

两次,丙戊酸钠 0.4 g 每日两次。既往史无特殊。个人史:母孕6产5,母孕期正常,足月第二胎出生,生长发育正常。初中毕业,成绩中等。家族史:父亲患癫痫病,51岁,15岁左右出现癫痫发作。表现为发作性意识障碍,肢体抽搐,发作频率欠详,30岁以后未见发作,头颅核磁共振(MRI)可见右侧侧脑室扩大,24h视频脑电图(VEEG)未见明确异常。祖母患左侧肢体痉挛性偏瘫(具体情况欠详)。患者入院查体未见异常。颅脑MRI常规癫痫序列扫描未见异常。24h VEEG 示背景活动正常。间隙期左半球异常放电,旁中线区著(图1);发作期:症状学(图2):先兆(右上肢发僵)→肌张

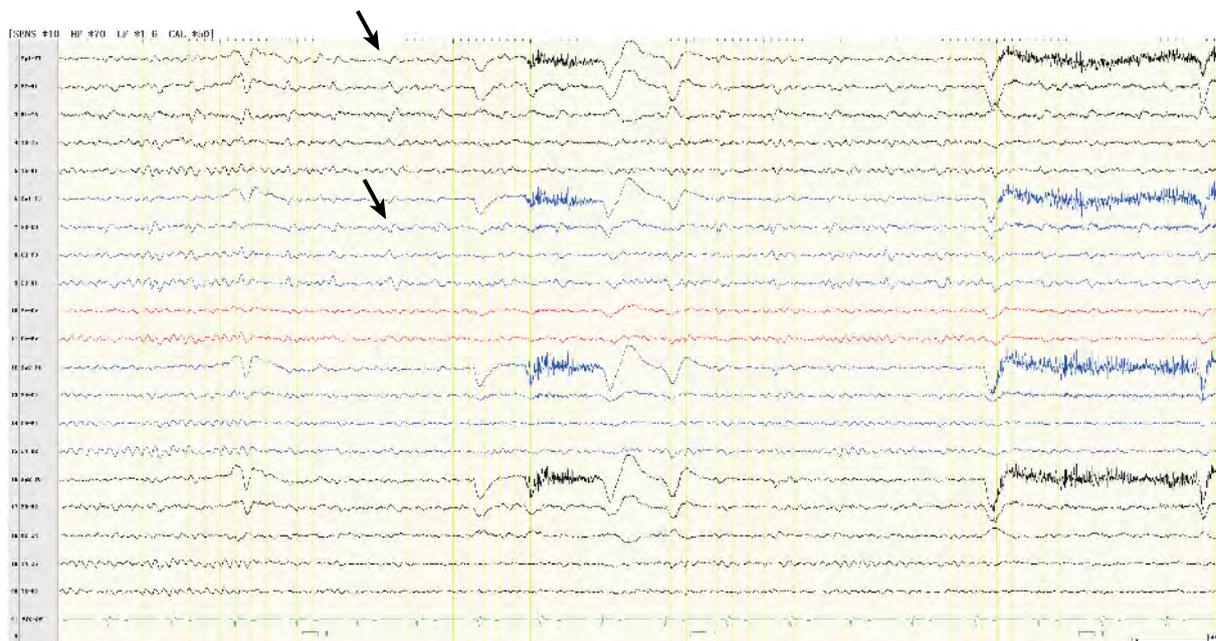


图1 头皮脑电图

Fig.1 Scalp EEG

间隙期左半球异常放电,旁中线区著(时间:15s)

Interictal discharge: left hemisphere, parasagittal prominent (Time constant 15 s)



图2 症状学

Fig.2 Seizure semiology

①先兆(右上肢发僵)→②肌张力障碍(右上肢,面部)→③舞蹈样动作(左侧、躯干)

① Aura (R arm stiffness) →② Dystonia (R upper-limb and face)→③ Chorea movement (L limbs and trunk)

力障碍(右上肢,面肌)→舞蹈样动作(左侧、躯干)→
 发作后咳嗽,脑电图起始左半球。初步诊断为:局
 灶性癫痫,遗传性可能性大。治疗上卡马西平逐渐
 加量 0.2 g 每日三次,逐渐添加左乙拉西坦到 0.25 g
 每日两次,撤退丙戊酸钠。随访至 2017 年 11 月,
 患者仍每月发作,醒后易出现,发作症状学不变。

患者 2016 年 11 月 19 日(25 岁)再次入院术前
 评估。VEEG 示间歇期未见癫痫样放电。发作期:
 症状学:先兆(右肩发僵,或喉部呛水感)→右侧肌
 张力障碍(面部、上肢)→舞蹈手足徐动(左侧肢体、
 躯干); EEG 起始无侧向性。颅脑 MRI T2FLAIR
 薄层扫描(层厚 3 mm,间距 0 mm)未见明显异常,
 左侧中央前沟下下降支皮层稍厚(图 3)。头 FDG-
 PET 检查可见左侧运动补充区(SMA)、中扣带回
 (MCC)代谢减低;左额中央盖区散在代谢减低区

(图 4)。韦氏智力:全量表 106,言语 90,操作
 125;韦氏记忆 81。经癫痫中心多学科讨论,诊断
 为局灶性癫痫,不排除常染色体显性遗传夜发额
 叶癫痫,完善基因学筛查后再次决定能否外科手术
 治疗。

基因测序分析发现 *DEPDC5* 基因杂合变异,
c.328_329insTA(插入胸腺嘧啶、腺嘌呤),导致氨
 基酸改变 *p.G110Vfs*9* 移码突变,其父亲检测到相
 同的杂合变异(图 5)。

患者 2017 年 11 月 19 日(26 岁)再次入院经癫
 痫中心多学科讨论,诊断为家族性遗传性局灶性癫
 痫, *DEPDC5* 基因突变。因癫痫症状学和颅内影像
 学固定,考虑在 SEEG 引导下明确致痫区后行切除
 性手术。

SEEG 工作计划:①致痫区:边缘/旁边缘系

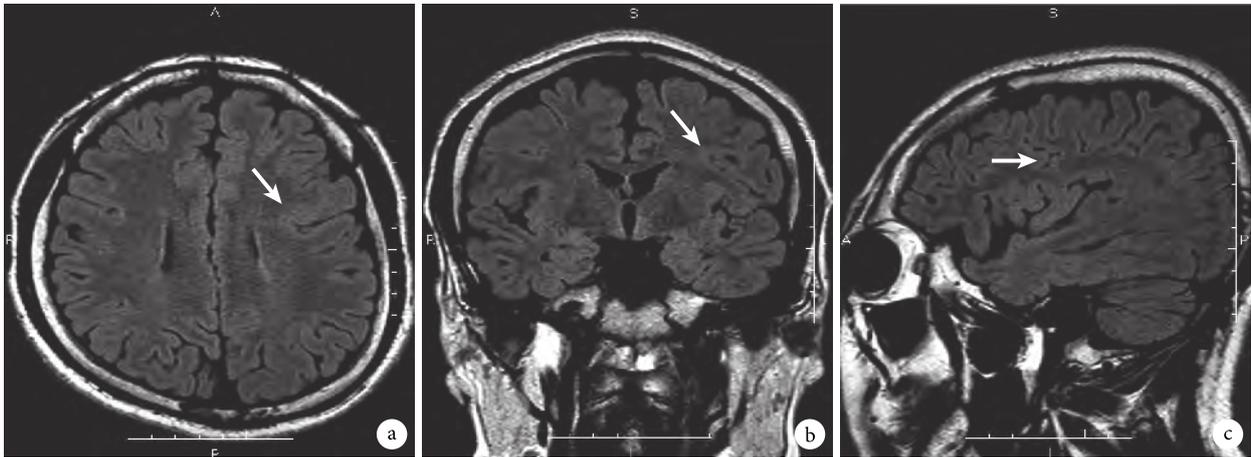


图 3 颅脑核磁共振(T2FLAIR,层厚 3 mm,间距 0 mm)

Fig.3 Brian MRI (T2FLAIR, slice 3 mm/0 mm)

MRI 示左侧中央前沟下下降支皮层稍厚

MRI shows subtle blurred demarcation of ventral branch of inferior precentral sulcus (IPv) cortex

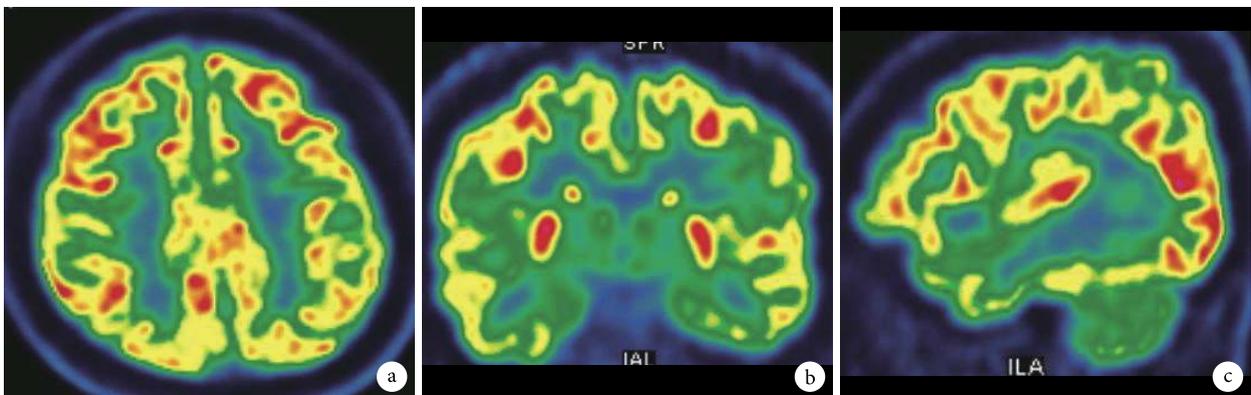


图 4 患者 FDG-PET 检查

Fig.4 FDG-PET of patient

FDG-PET 示左侧 SMA、MCC 代谢减低;左额中央盖区散在代谢减低区

FDG-PET shows hypometabolism over left frontal central operculum region, SMA and MCC region

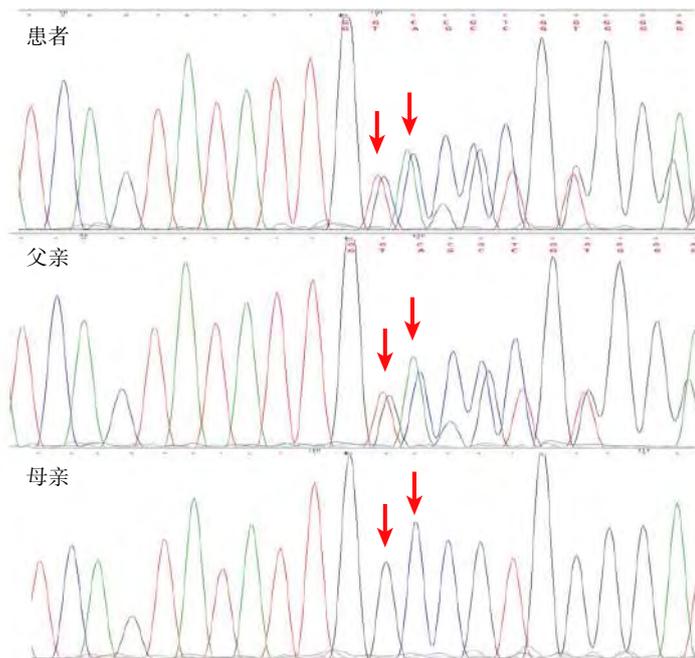
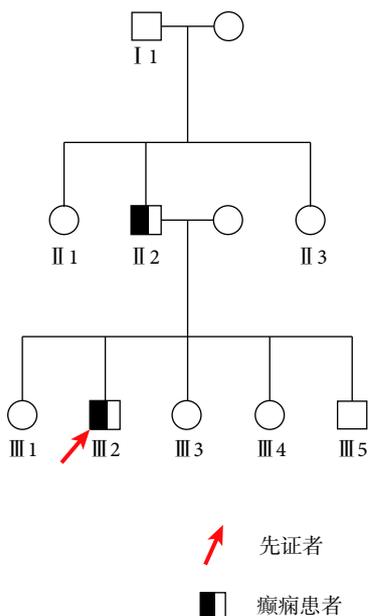


图5 家系图

Fig.5 Family tree

患者及父亲一代测序 DEPDC5 基因发现 c.328_329insTA 杂合变异, p.Gly110ValfsTer9, 母亲该位点未发现该变异

The patient carries DEPDC5 gene heterozygous mutation with c.328_329insTA, p.Gly110ValfsTer9, the same happened to his father but not to his mother

统,左侧可能性大;②症状学中先兆为两种:其一为右肩部发僵或麻木无力感,需考虑 S1, S2 区,鉴别运动前区,辅助运动区;其二为咽喉部呛水感,少见,需考虑植物神经或咽喉部强直,症状学演变出现肌张力障碍伴对侧舞蹈徐动样动作;需考虑岛叶,鉴别扣带回,颞极;③MRI 可见左侧中央前沟下降支皮层稍厚为高度怀疑的致病病灶;④ Mapping Broca 区,患者左侧大脑半球共植入 13 根电极,具体方案如图 6。颅内电极 SEEG 记录,间隙期放电(图 7):第一组 C9-11,持续性棘慢波;第二组: O2-7, S1-3/11-14, Y2-3/4-8, 近持续性棘慢波;第三组: M6-12, T1-2, W1-2;发作期:症状学,先兆(右肩发僵)→右侧肌张力障碍(面部、上肢)→舞蹈手足徐动(左侧肢体、躯干)。SEEG 起始为 C9-11→O2-7, S11-14, Y4-8→Y2-3(图 8)。因此发作起始区为左侧中央前沟下降支后壁 C9-11,早期扩散区为中央盖及岛前小叶根部 O2-7,顶盖 Y4-8,中央前回腹侧部皮质 S11-12,及岛后小叶。皮层电刺激左侧额盖电极 X9, 10, 自发语言中断,朗读中断,考虑为 Broca 区。2018 年 1 月 3 日,因患者不能配合术中唤醒,在全麻下行左侧额岛中央区致病灶切除术,切除范围包括左侧中央前沟下降支,左侧中央盖前部,上环岛沟,岛前小叶根部。病理提

示:神经元正常排列结构消失,呈层状结构紊乱,皮层下白质见散在神经元异位,符合 FCDI 型。最后诊断:家族性遗传性局灶性癫痫。部位:左额叶运动前区腹外侧,症状学:先兆(右肩发僵,或喉部呛水感)→右侧肌张力障碍(面部、上肢)→舞蹈手足徐动(左侧肢体、躯干)。病因: DEPDC5 基因突变,左侧中央前沟下降支 FCDI 型。相关医学情况:术后部分性运动性失语。患者术后随访至 2018 年 6 月,5 个月无发作。

2 讨论

左侧运动前区腹外侧起始的发作,早期出现肌张力障碍,继而出现舞蹈手足徐动症状这些经典的边缘系统癫痫发作的症状学,理解这套症状学演变需要从运动系统的腹侧通路细胞构筑层面着手。

Morecraft RJ 等^[2]在对恒河猴脑细胞构筑研究时将运动区腹侧部(ventral motor system),分为三个部分:①腹侧运动前区,包括弓状沟下降支为前界的中央前回腹侧头端皮质及弓状沟后壁皮质,相当于 BA6Va, BA6Vb 和 BA44;②腹侧中央前区,即中央沟前壁(M1)腹外侧下 1/3;③背侧侧裂盖部前 SII 区皮质(pre SII)。根据皮层起源学说,运动区腹侧部起源于前异生皮质腹侧部

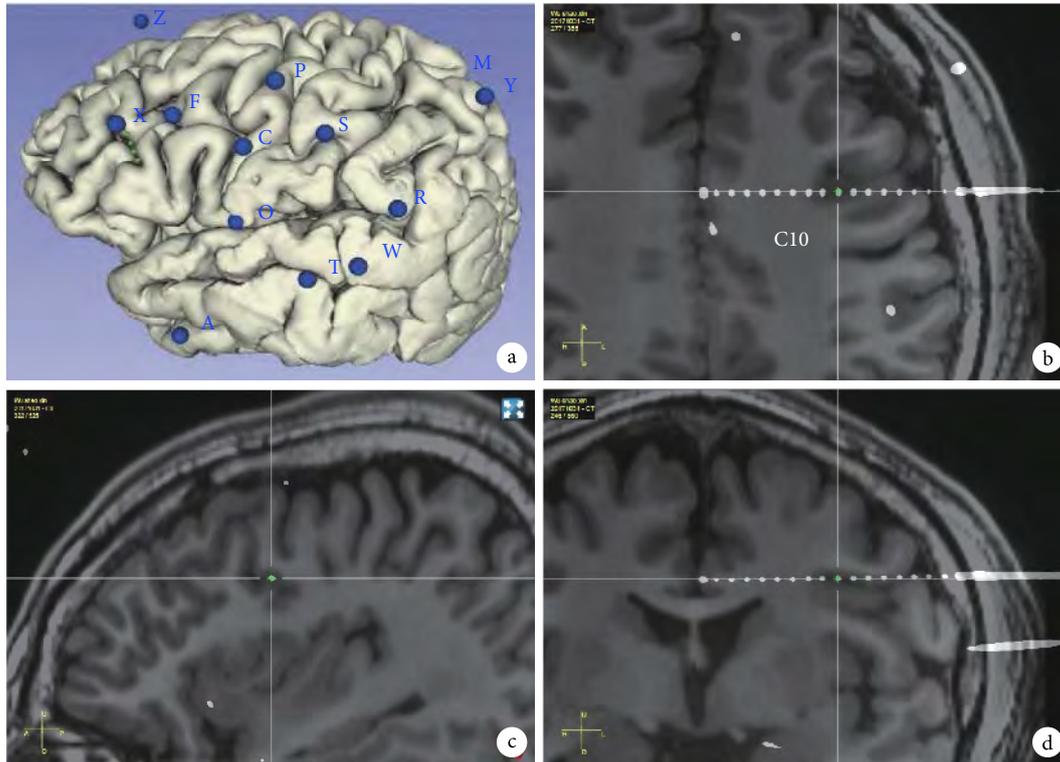


图 6 立体定向脑电图方案及发作起始区触点位置

Fig.6 SEEG planning and seizure onset contact

a. 立体定向脑电图设计方案: A: 颞极-杏仁核, C: 中央前沟后壁中部-中扣带回后部, F: 额中回后部-扣带旁沟上壁, M: 顶上小叶前部-扣带沟缘支-中扣带回(斜插), O: 中央盖前部—上环岛沟中部(岛后短回根部), P: 中央前回上部部-额上旁中线沟-额叶内侧面(pre-SMA), R: 缘上回前下部—侧裂后部-后扣带回背侧部, S: 中央后回中部-扣带沟上壁(SMA), T: 颞上回中部-岛后长回, W: 颞上回后部-下环岛沟上方, X: 额下回三角部-岛前小叶(斜插), Y: 缘上回上部-顶盖—岛前长回(斜插), Z: 额叶内侧面-前扣带回-直回(斜插), 立体定向脑电图发作起始触点为 C9-11; b~ d 示 C10 触点所在结构

a. SEEG scheme: A: Temporal pole–Amygdala; C: Posterior bank of precentral sulcus–MCC; F: MFG–ParaCGS; M: SPL–CGS–MCC; O: Central operculum–Superior paraIns sulcus; P: Precentral gyrus–PreSMA; R: SMG–PCCd; S: Postcentral gyrus–SMA; T: MTG–Posterior long insular gyrus; W: STG–Inferior parainsular sulcus; X: IFG triangular part–Anterior insular; Y: SMG–Anterior long insular gyrus; Z: Mesial prefrontal cortex–Rectus gyrus. Seizures onset from contacts C9-11; b ~ d shows the structure that C10 located

(Ventral proisocortex), 即 ProM 区, 包括岛叶前部和额盖头端皮质。从 ProM 区(无第 IV 层内颗粒层)到背侧侧裂盖部前 SII 区皮质(出现内颗粒层), 至腹侧运动前区(具备逐渐发育的内颗粒层和第 III、V 层锥体细胞), 到达腹侧中央前区(无颗粒细胞, 具备显著的第 V 层 Betz 细胞), 细胞构筑由低级向高级逐级进化。总结起来, 腹侧运动皮质的细胞构筑从 ProM 区向三条线路逐级进化, 第一条线路, 称为根线(root line), 即背侧侧裂盖部前 SII 区皮质; 第二条线路, 称为核线(core line), 即腹侧中央前区; 第三条线路, 称为腰线(blet line), 即腹侧运动前区(图 9^[3])。

腹侧运动皮质不同线路内部和不同线路之间的结构是相互联系的, 比如岛叶前部与额盖间的密切联系(ProM 区内部), BA6V 接受岛叶、盖部 ProM 区、前 SII 区皮质的信息(不同线路间)。腹

侧运动皮质与背侧运动皮质和腹侧躯体感觉皮层的同质线路的结构也是相互联系的。从而形成了“躯体感觉运动”这一整体。

中央前沟下降支不是连续的结构, 由三条明确的脑沟组成^[4]: 背侧分支、腹侧分支、水平延伸支。中央前沟下降支的背侧支和腹侧支是垂直走形的脑沟, 分别是额中回和额下回跟中央前回的分界, 腹侧支的最腹侧端延伸到侧裂。位于背侧支和腹侧支之间水平走形的是水平延伸支, 是额中回后部很小的分支。细胞构筑上, 中央前沟下降支三条分支汇合的深部皮质是 BA6、BA8 和 BA44 区交汇的区域, 腹侧支前壁是 BA44 区的后界, 后壁是 BA6 区^[5]。本患者癫痫发作起始区在腹侧支脑沟的后壁皮质(图 7), 即起始在 BA6 区腹侧部即 BA6v, 细胞构筑上属于腹侧运动皮质的腹侧运动前区部分。

由此分析该患者, 发作期 SEEG 可见发作起始

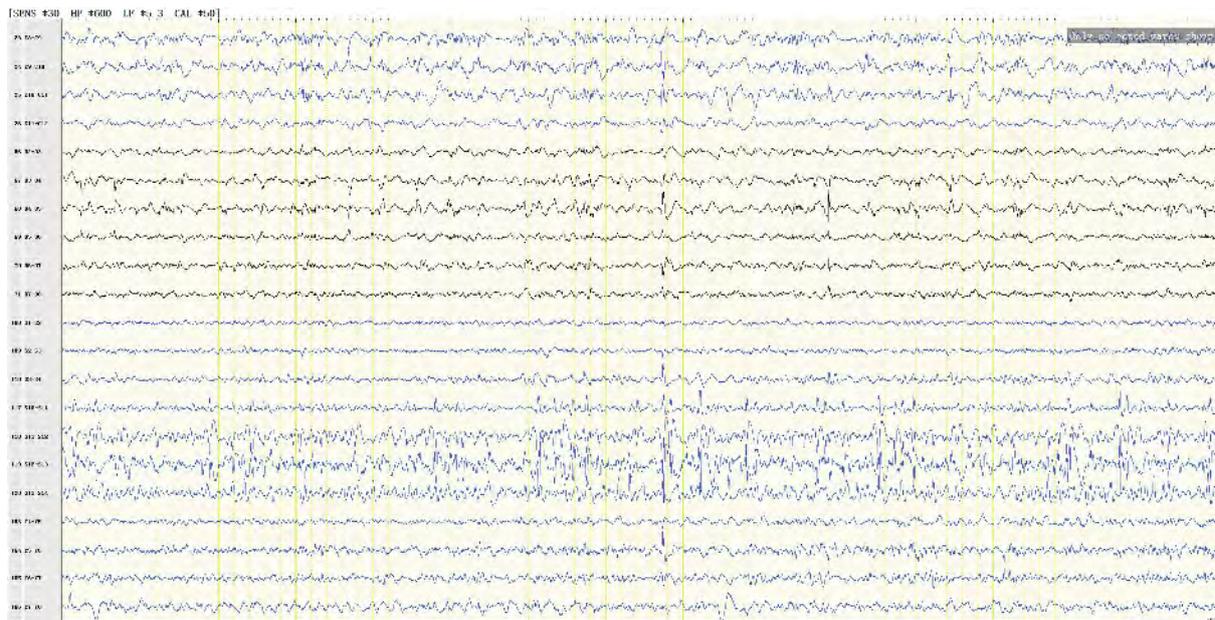


图7 患者立体定向脑电图

Fig.7 SEEG interictal discharges

间隙期放电：第一组 C9-11，持续性棘慢波；第二组：O2-7, S11-14, Y4-8 (时间：15 s)

Group 1: C9-11 persistent spike-waves; Group 2: O2-7, S11-14, Y4-8 near continuous spike-waves (Time constant 15 s)

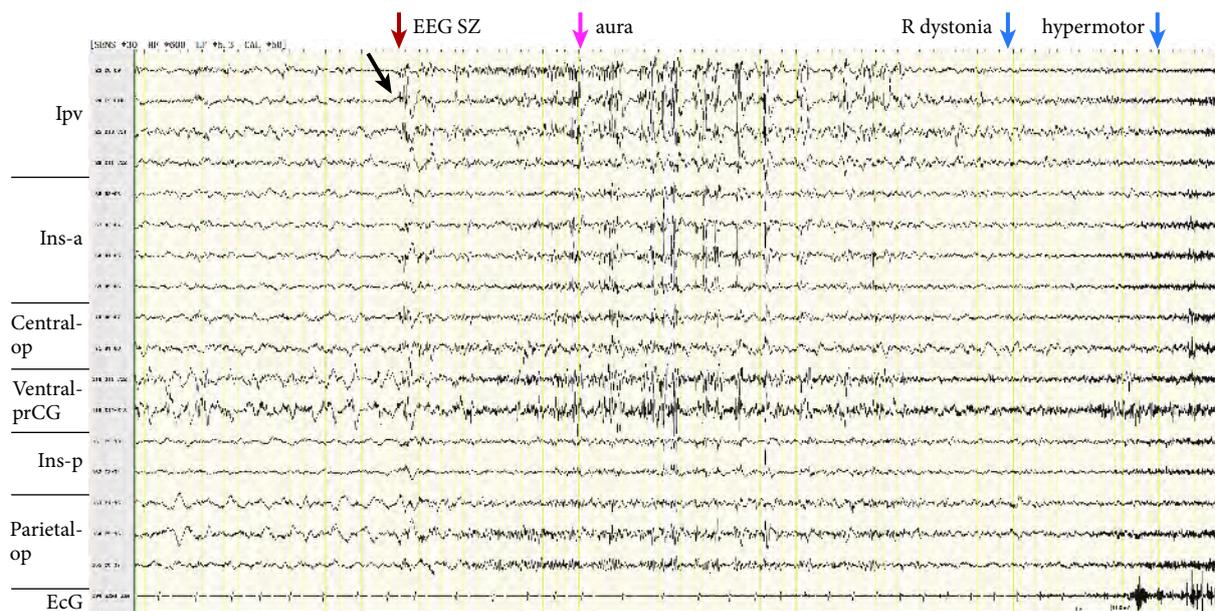


图8 患者立体定向脑电图

Fig.8 SEEG ictal discharges

发作期起始 C9-11→早期扩散至 O2-7, S11-14, Y4-8→Y2-3 (时间：30 s)

EEG onset of spikes burst on C9-11→Early spreading to O2-7, S11-14, Y4-8→Y2-3 (Time constant 30 s)

为左侧中央前沟下降支后壁，早期扩散区为中央盖及岛前小叶根部，顶盖，中央前回。即左侧运动区腹侧部腰线结构起始，早期扩散到根线结构和核线机构。因此症状学中的右上肢发僵的先兆可理解为 BA6 产生的肢体强直感，也可能是顶盖受累产生的躯体感觉症状；早期出现右侧上肢和面部肌张

力障碍可由岛叶前部受累解释；继而岛后小叶受累，故症状学出现同侧肢体的舞蹈样动作，上肢显著。因此，早期出现典型的对侧肌张力障碍，常提示为边缘系统的发作表现，也可出现在起源于运动系统的发作。

常染色体显性遗传性局灶性癫痫是一组年龄

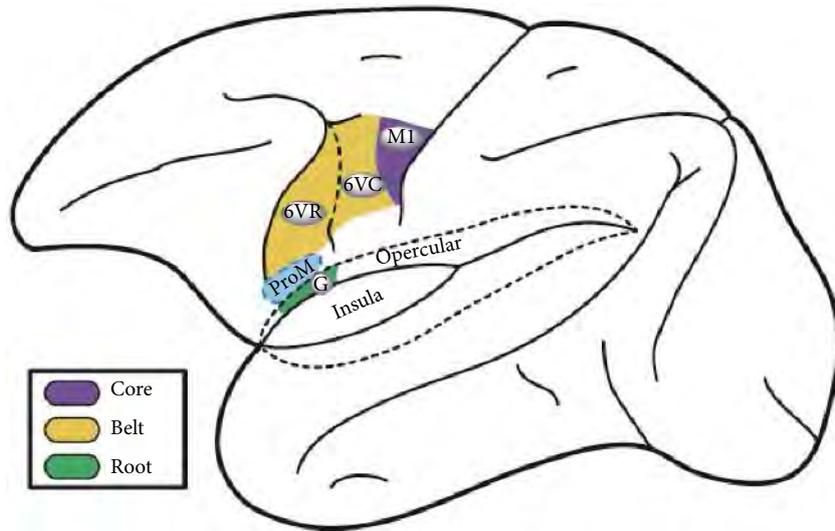


图9 腹侧运动区和运动前区

Fig.9 The ventral trend premotor and motor areas

细胞构筑上起源于前异生皮质腹侧部 ProM 区, 逐级进化为核线结构 (core) 中央前回 M1 皮质, 腰线结构 (belt) 运动前区 BA6VC/6VR, 以及根线结构 (root) 头端额盖 ProM 区, 岛叶味觉 G 区域

These areas originate from the proisocortical opercular area ProM. These areas are designated as precentral-MI (core), premotor-6VC/6VR (belt), rostral opercular-ProM (root), and G-gustatory area

相关的电临床综合征^[6], 包括常染色体显性遗传夜发额叶癫痫 (Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, ADNFLE), 家族性颞叶癫痫 (Familial temporal lobe epilepsy, FTLE), 和伴可变病灶的家族性局灶性癫痫 (Familial focal epilepsy with variable foci, FFEVF)。神经元烟碱乙酰胆碱受体亚基和钾通道亚基相关基因 (*CHRNA4*, *CHRNA2*, *CHRN2*, *KCNT1*) 与 ADNFLE 相关, 神经元分泌蛋白 LGI1 基因与 FTLE 相关, mTORC1 的抑制性调节复合物 GATOR1 之一的 *DEPDC5* 基因与上述三类遗传性局灶性癫痫均相关^[7]。*DEPDC5* 基因是目前报道最常见的遗传性局灶性癫痫致病基因之一^[7]。该基因转录蛋白包含 1 个 80 个氨基酸的 Dishevelled, Egl-10 and Pleckstrin [DEP] 包含功能区而命名 (*DEPDC5*), 该基因定位于染色体 22q12, 表现为不完全显性遗传的特点, 基因包括 160 084 bp 的核苷酸, 表达转录全长 1 604 个氨基酸构成的蛋白, 在丘脑、大脑皮层、脑干、海马及小脑神经元中均表达^[8]。致病突变主要表现为截短突变, 导致编码蛋白失活, 从而丧失抑制 mTORC1 功能, 导致癫痫发生。

DEPDC5 基因突变癫痫患者中小部分可伴随脑影像学异常, 主要表现为皮层发育畸形。Baulac 等^[9]综述了 59 例报道的 *DEPDC5* 基因突变相关癫痫, 其中 13 例 (22%) MRI 发现皮层发育畸形 (MCD), 包括 9 例 FCD, 2 例沟底型 FCD (BOSD), 1 例半侧

巨脑回畸形 (HME), 1 例隐匿型皮层下带状灰质异位 (SBH)。FCD 是耐药性癫痫的重要因素, FCD 部位与致痫区密切相关。文献报告的 8 个家系^[10-12], 及我院 3 个家系^[13], 共 11 个家系资料, 16 例患者伴 FCD, 其中 MRI 阳性 11 例, 1 例病灶累及半球, 10 例为单一病灶, 后者分布在额叶 8 例, 顶下小叶 1 例, 颞极 1 例。额叶的 FCD 以前额叶内侧面常见, 表现为畸形脑沟伴沟底型 FCD。额上沟, 额下沟、中央前沟和中央前回均可见 FCD。MRI 阴性者 5 例, 由病理证实。这 16 例患者中 7 例 (含该患者), 其中 MRI 阴性 5 例, 因癫痫发作药物难以控制, 进行了系统术前评估, 通过 SEEG 明确致痫区, 致痫区为运动皮层 (原始运动区、运动前区、辅助运动区) 5 例, 岛前小叶 1 例, 额叶 (致痫区仍不能明确) 者 1 例。致痫区明确的 6 例进行了手术治疗, 但 2 例涉及到原始运动皮层无法全切, 术后疗效欠佳, 其余 4 例术后疗效好。由此可见 *DEPDC5* 基因突变伴 FCD 的致痫病灶在不同患者的差异很大, 但在同一患者的病程中固定不变; 同一家系内, 并非每例患者都出现 FCD, 并且出现 FCD 的部位亦不相同, 但以额中央区运动皮质、前额叶内侧面皮质较多。当发作期症状学出现运动系统症状时应警惕运动皮质隐匿的 FCD。正如本文患者经多次系统术前评估, 仍难以明确其影像学改变, 最终通过 SEEG 明确发作起始区并结合病理改变, 明确 MRI 表现为左侧中央前沟下降支 FCDI 型。

综上所述,因腹侧运动皮质的细胞构筑和网络联系,中央前沟下降支 FCD 引起的癫痫发作可出现类似于边缘系统发作的肌张力障碍和手足舞蹈徐动样动作; *DEPDC5* 基因突变干预调节细胞生长因素,是重要的遗传性局灶性癫痫致病基因; *DEPDC5* 基因是否与大脑运动系统发育及调控运动皮质的大脑细胞构筑逐级进化存在紧密联系尚不明确,值得深入研究。

参考文献

- 1 Rusu V, Chassoux F, Landre E, *et al.* Dystonic posturing in seizures of mesial temporal origin. *Neurology*, 2005, 65(10): 1612-1619.
- 2 Morecraft RJ, Stilwell-Morecraft KS, Ge J, *et al.* Cytoarchitecture and Cortical Connections of the Anterior Insula and Adjacent Frontal Motor Fields in the Rhesus Monkey. *Brain Res Bull*, 2015, 119(Pt A): 52-72.
- 3 Pandya D, Petrides M, *et al.* Cerebral cortex: Architecture, Connections, and the Dual Origin Concept. Oxford University Press 2015: P156.
- 4 Amunts k, Schleicher A, Burgel U, *et al.* Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *J Comp Neurol*, 1999, 412(2): 319-341.
- 5 Amunts K, Lenzen M, *et al.* Broca's Region: Novel Organizational Principles and Multiple Receptor Mapping. *PLoS Biology*, 2010, 8(9): e1000489.
- 6 Stephanie B. Genetic advances in autosomal dominant focal epilepsies: focus on *DEPDC5*. *Prog Brain Res*, 2014, 213: 123-139.
- 7 Baldassari S, Licchetta L, Tinuper P, *et al.* GATOR1 complex: the common genetic actor in focal epilepsies. *J Med Genet*, 2016, 53(8): 503-510.
- 8 Dibbens LM, de Vries B, Donatello S, *et al.* Mutations in *DEPDC5* cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nat Genet*, 2013, 45(5): 546-551.
- 9 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.
- 10 Scheffer 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.
- 11 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.
- 12 桑林, 胡文瀚, 刘畅, 等. *DEPDC5* 基因突变相关局灶性皮质发育不良并发癫痫手术治疗 1 例并文献复习. *疑难病杂志*, 2017, 16(2): 141-143.
- 13 欧阳梅, 李花, 等. *DEPDC5* 基因突变的遗传性局灶性癫痫的临床研究. *癫痫杂志*, 2018, 4(3): 192-200.

• 论 著 •

PIGA 基因突变所致早发性癫痫性脑病一例



彭凯, 李花, 欧阳梅

广东三九脑科医院 癫痫中心 (广州 510520)

【摘要】 目的 探讨 PIGA 基因突变与早发性癫痫性脑病 (Early-onset epileptic encephalopathies, EOEE) 的关系。方法 回顾分析 2016 年 3 月广东三九脑科医院癫痫中心收治的 1 例 EOEE 伴 PIGA 基因突变患儿临床资料, 并查阅万方、中国知网 (CNKI)、PubMed 等数据库, 结合相关文献进行总结。结果 所报道患儿 1 岁内起病, 有癫痫家族史, 电生理及临床诊断为 EOEE, 辅助检查遗传代谢、尿有机酸、血生化等检测未见异常, 头颅核磁共振示大脑发育不全。癫痫基因检测发现 PIGA 基因有新发错义突变, 符合 X 连锁遗传方式, 而该基因突变导致 EOEE 在国外相关文献中已有报道, 但国内罕有相关报道。结论 X 连锁 PIGA 基因新发突变更可能是部分 EOEE 的致病基因。

【关键词】 早发癫痫性脑病; PIGA 基因; 新发突变

A case of early onset epileptic encephalopathy caused by mutation of PIGA gene

PENG Kai, LI Hua, OUYANG Mei

Department of Epilepsy, Guangdong Sanjiu Brain Hospital, Guangzhou 510520, China

Corresponding author: OUYANG Mei, Email: oymssunny@sina.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between PIGA gene mutation and early-onset epileptic encephalopathy (EOEE). **Methods** The clinical materials of a EOEE children with PIGA gene mutation who admitted to Guangdong Sanjiu Brain Hospital Epilepsy Pediatric in March 2016 were retrospectively analyzed. The databases of Wanfang, CNKI and PubMed were also reviewed to give a summary. **Results** The child's onset age was before 1-year-old, who has a family history of epilepsy. Electrophysiological and clinical diagnosis were EOEE, auxiliary examination of genetic metabolism, urine organic acids, blood biochemistry and other tests showed no abnormalities. Epilepsy gene detection found that PIGA gene has a new missense mutation, in line with the X-linked inheritance. The mutations leading to EOEE has been reported in foreign literature, but rarely reported in China. **Conclusion** The new mutations of X-linked PIGA gene are more likely to be the causative genes of some.

【Key words】 Early onset epileptic encephalopathy; PIGA gene; New mutation

癫痫性脑病 (Epileptic encephalopathies, EE) 是指频繁癫痫发作和癫痫样放电造成的进行性神经功能障碍或退化, 如语言、认知、感觉及运动, 且这些认知行为损害随着癫痫的持续存在而不断加重, 它是一组癫痫疾患的总称, 包括早发性肌阵挛脑病 (Early myoclonic epileptic encephalopathy, EMEE)、大田原综合征 (Ohtahara syndrome, OS)、婴儿恶性游走性部分性癫痫 (Malignant migrating partial seizures in infancy, MMPSI)、West 综合征及 Dravet 综合征^[1]。早发性癫痫性脑病 (Early-onset epileptic

encephalopathies, EOEE) 的特点是在生命的前 6 个月发生顽固性痉挛, 严重脑电图 (EEG) 异常, 神经发育迟缓。新生儿期发作次数较多。基于人群的研究表明, 新生儿的癫痫发作发生率为每活产 0.1% ~ 0.3%^[2,3]。某些癫痫发作是难以控制的, 并将最终演变成 EOEE^[4]。部分 EOEE 病因与遗传相关, 已有包括 SCNA1 在内的多个基因可导致这一疾病, X 连锁 PIGA 基因突变导致 EOEE 病例国外已有相关报道, 而国内罕见相关报道。现报道 2016 年 3 月广东三九脑科医院癫痫中心收治的一例 EOEE 患儿, 分析其临床发作形式、EEG 检查、头颅磁共振成像 (MRI) 以及实验室检查结果等资料, 并通过二代测序 panel 方法检测患儿及其父母的基因。

DOI: 10.7507/2096-0247.20180051

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金 (A2016478)

通信作者: 欧阳梅, Email: oymssunny@sina.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

患儿 男, 2岁3月龄(2015年9月6日)。既往史: 精神运动发育严重迟缓。个人史: 孕3产3, 母亲孕时年龄37岁, 孕37周因胎动少, 剖宫产, 否认产伤、窒息史。生长发育迟滞, 3个月能抬头, 目前能翻身, 能短时间坐。家族史: 患者哥哥4个月时出现癫痫发作, 具体发作类型不详, 1岁左右去世, 姐姐身体健康。患儿出生后6个月龄内出现抽搐发作, 表现为双眼右偏或左偏, 有时伴有右侧或左侧肢体抽搐, 持续约2~4 min自行缓解, 发作频率由每日2~3次逐渐增多至每日十余次。24 h视频脑电图(VEEG)(图1)示: 弥漫性慢波增多, 双后头部癫痫样放电, 发作期右侧肢体强直-阵挛性发作(TCS), EEG示发作型, 左半球。曾先后予苯巴比妥、丙戊酸钠、左乙拉西坦、水合氯醛、托吡酯治疗, 效果欠佳。出现两次癫痫持续状态: 6~7月龄出现两次持续状态, 表现为双眼一侧偏斜(具体不详), 同侧肢体抽搐, 继之四肢抽搐, 持续时间20 min及1 h。11月龄在我院行生酮饮食治疗(4:1), 近1年无发作, 1岁10月龄自行减托吡酯再次出现一次癫痫持续状态, 14 h VEEG(图2)

示: 弥漫性慢波增多, 未见正常生理节律, 发作期: ① 右侧凝视→右侧强直阵挛→复杂运动, EEG示发作型左半球棘慢波; ② 左侧凝视→左侧强直阵挛→复杂运动, EEG示发作型右半球棘慢波。予药物对症处理后好转, 目前近5个月无发作。头颅MRI(图3)示: ① 出生后6个月: 透明隔囊肿形成; ② 出生后1岁4个月: 大脑发育不全(白质偏少、白质变性、胼胝体发育不良、弥漫性脑萎缩), 透明隔囊肿形成; ③ 出生后1岁10月: 大脑发育不全(白质偏少、白质变性、胼胝体发育不良、弥漫性脑萎缩), 透明隔囊肿形成。血、尿代谢筛查未见异常。

1.2 研究方法

经患儿家长知情同意后, 分别留取患儿及父母EDTA抗凝血各2 mL, 进行二代测序。

2 结果

基因二代测序结果分析患儿全外显子及父母基因验证发现, 患儿 *PIGA* 基因在 c241.C>T(编码区241号核苷酸由C变成T)的核苷酸变异, 为错义突变, 受检者其父未见变异, 其母该点为杂合子, 证实为X连锁遗传(图4)。

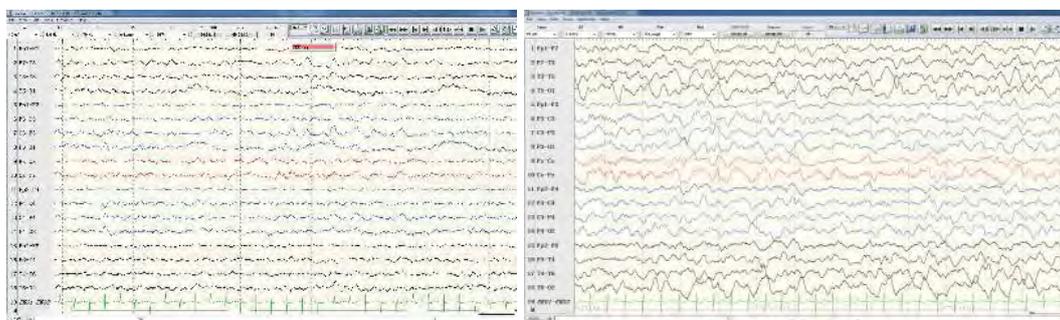


图1 患儿出生后6个月视频脑电图

Fig.1 After 6 months of birth, the video-EEG

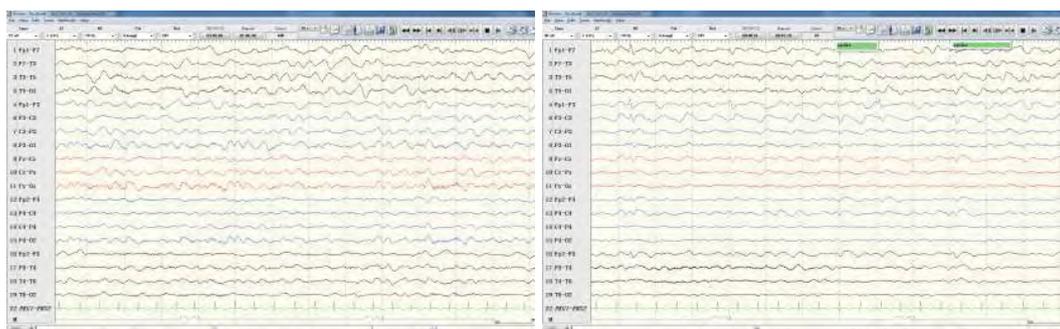


图2 患儿出生后1岁10个月视频脑电图

Fig.2 Vedio-EEG of Children 1 year and 10 months after birth

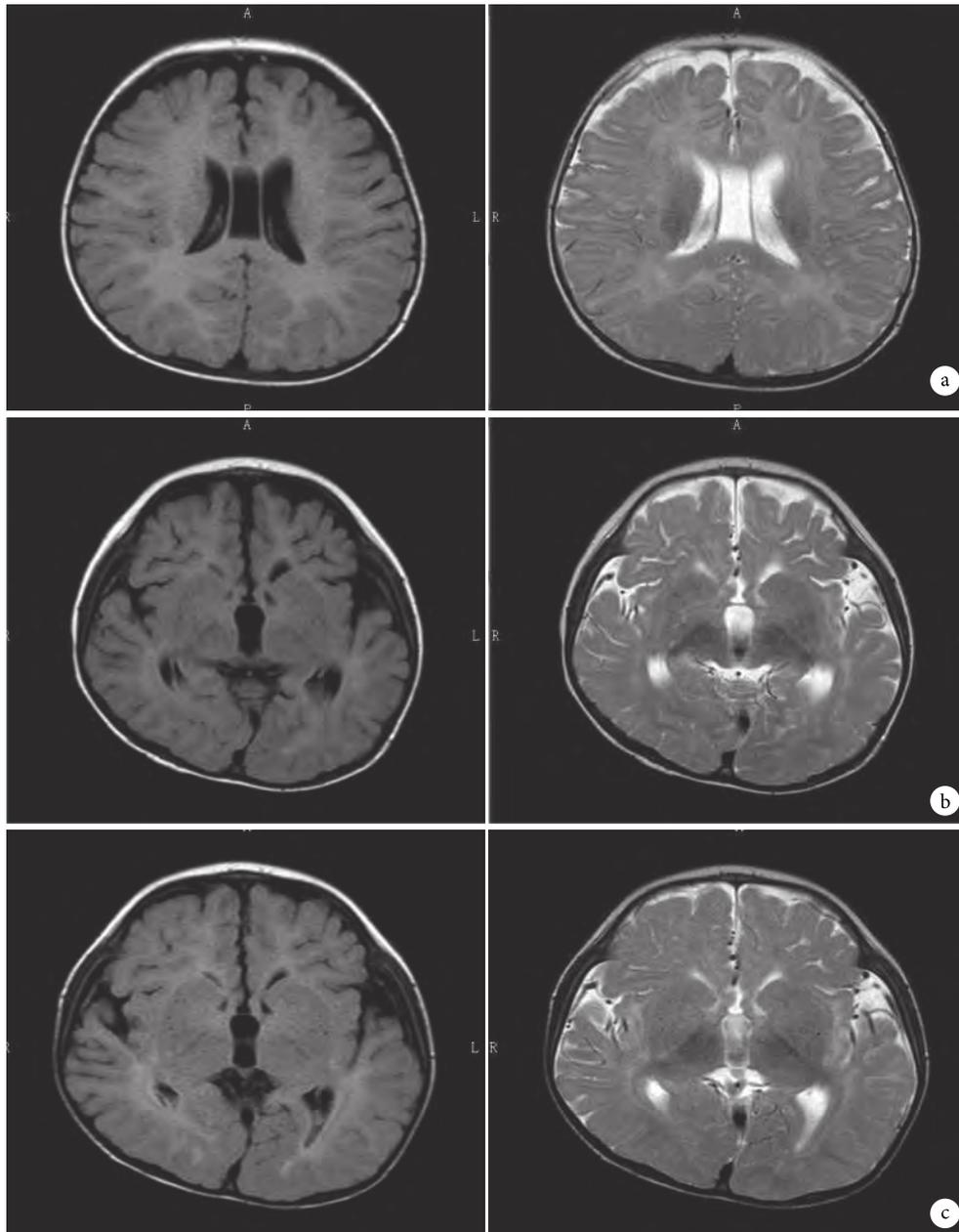


图3 患儿出生后6个月、1岁4个月及1岁10个月头颅核磁共振

Fig.3 MRI of 6 months, 1 year 4 months and 1 year 10 months after birth

a. T2 FLAIR 及 T2 轴位明隔间腔形成; b. T2 FLAIR 及 T2 轴位双侧大脑半球白质偏少, 双侧侧脑室周围示片状长 T2 异常信号影, FLAIR 序列呈高信号, 幕上脑沟、脑裂及脑池增宽, 以双侧额颞叶明显, 透明隔间腔形成, 胼胝体明显变细; c. 双侧大脑半球白质偏少, 双侧侧脑室周围示片状长 T2 异常信号影, FLAIR 序列呈高信号, 幕上脑沟、脑裂及脑池增宽, 以双侧额颞叶明显, 透明隔间腔形成, 胼胝体明显变细, 情况同前

a. MRI T2 FLAIR and T2 axial compartment luminal formation; b. T2 FLAIR and T2 axis bilateral cerebral hemispheres white matter is less, showing signs of long T2 abnormal signals around the lateral ventricles. FLAIR sequence showing high signal, supratentorial sulcus, brain fissures and cisterns widening, bilateral frontal temporal lobes prominent, and transparent compartments forming. The corpus callosum was significantly thinner; c. White matter in both cerebral hemispheres was less, the long T2 abnormal signals appeared around the bilateral lateral ventricles, the FLAIR sequence showed high signal, the supratentorial sulcus, brain fissures, and the cisterna were widened. Obvious bilateral frontal temporal lobe, transparent compartment cavities formed, the corpus callosum became thin, the same situation as before

3 讨论

EOEE 是一种生后 6 个月内起病的罕见疾病, 其诊断主要依据临床特点, 主要特征为频繁强直痉

挛发作和 EEG 提示游走性部分性发作, 发作频率逐渐增加, 最终发展为持续性发作。临床发作与 EEG 放电在时间与部位上密切相关, 发作间期可表现为多种 EEG 异常。病因多为脑结构异常, 如巨脑回

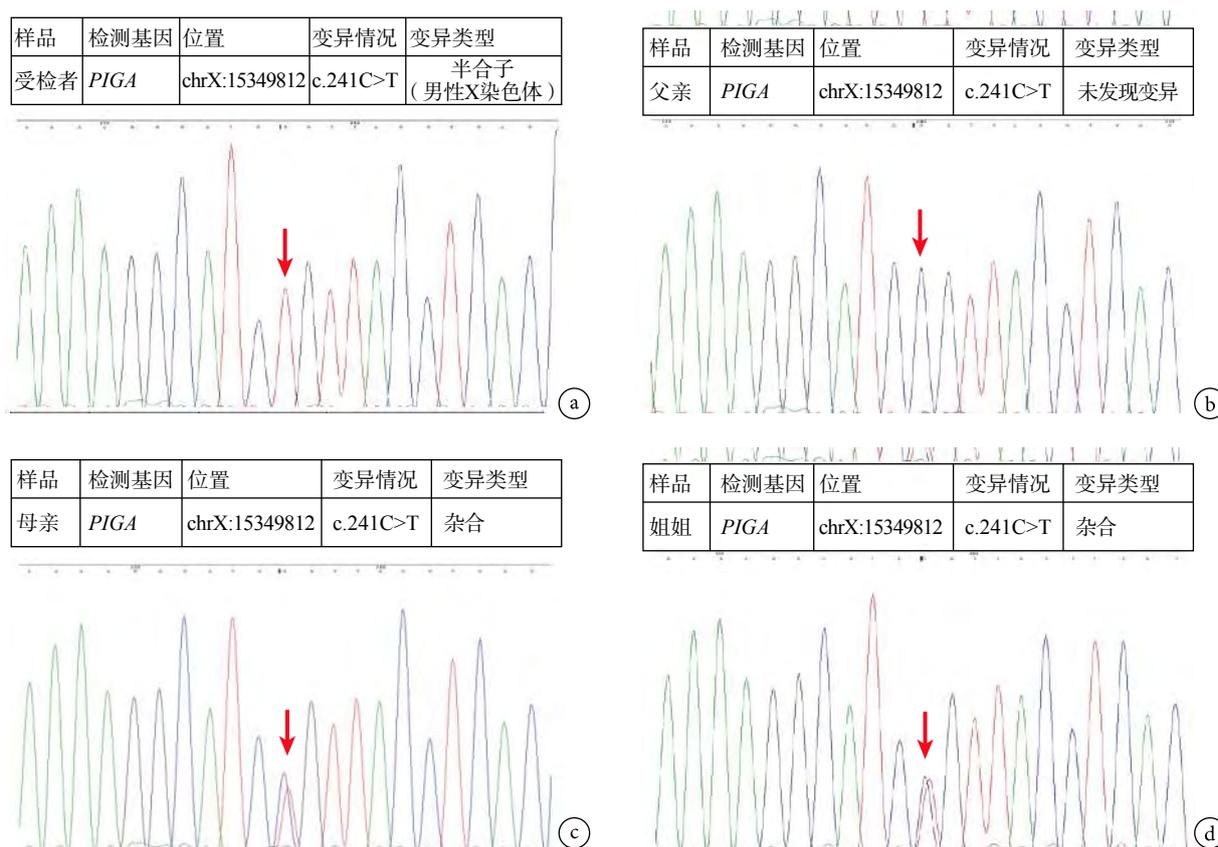


图 4 患儿及其父母、姐姐 *PIGA* 基因检测结果

Fig.4 *PIGA* gene test results of children and their parents and sisters

a. 患儿 *PIGA* 基因 (位置 chrX: 15349812) 变异情况: c.241C>T; 变异类型: 杂合; b. 患儿父亲 *PIGA* 基因 (位置 chrX: 15349812) 变异情况: c.240C>T; 变异类型: 未发现变异; c. 患儿母亲 *PIGA* 基因 (位置 chrX: 15349812) 变异情况: c.241C>T; 变异类型: 杂合; d. 患儿姐姐 *PIGA* 基因 (位置 chrX: 15349812) 变异情况: c.241C>T; 变异类型: 杂合

a. *PIGA* gene (position chrX:15349812) variation in children: c.241C>T; variant type: heterozygous; b. the father's *PIGA* gene (position chrX: 15349812) variation: c.241C>T; variation type: no abnormal; c. the mother's *PIGA* gene (position chrX: 15349812) variation: c.241C>T; variation type: heterozygous; d. elder sister *PIGA* gene (position chrX: 15349812) variation: c.241C>T; variation type: heterozygous

畸形、多微脑回畸形、局灶性皮质发育不良、脑穿通畸形、脑萎缩、橄榄体-齿状核发育不良等^[5,6]。

随着影像学的发展,越来越多的脑结构性异常可被诊断,有少量非酮症高血糖症相关的遗传代谢疾病导致 EOEE 的报道。本例患儿 5 月龄起病,发作形式为左侧强直阵挛或右侧强直阵挛,且发作频繁,具有明显的精神运动发育迟缓,符合 EOEE 的诊断,遗传代谢相关检测未见明显异常,病因不明,而近年来与癫痫相关的遗传学发展迅速,早期采用微阵列技术对基因拷贝数变异如微缺失以及复制等进行研究,已经能检测出部分导致癫痫基因^[7]。二代基因测序技术,包括全基因组测序与全外显子测序技术的应用,大大加速了遗传性癫痫的检出率,可通过二代测序技术发现 EOEE 新的致病突变^[8]。

本例患儿采用基因二代测序技术在受检者 *PIGA* 基因在 c241.C>T (编码区 241 号核苷酸由 C 变成 T) 的核苷酸变异,该变异 81 号氨基酸为 Arg

变为 Cys,为错义突变,该变异导致蛋白质功能受到影响,受检者其父未见其变异,其母点为杂合子,该变异致病性尚未见文献报道(所参考数据库 HGMD pro 及 PubMed),该变异不属该于多态性变化,在人群极低(所参考数据库 1000Genomes),*PIGA* 为 X 连锁遗传方式。

据研究所示,有 8 种基因突变 (*PIGA*, *PIGM*, *PIGN*, *PIGV*, *PIGL*, *PIGO*, *PIGT*, *PGAP2*) 参与糖基磷脂醇 (Glycosyl-phosphatidyl-inositol, GPI) 受体的生物合成, GPI 受体是一种嵌入在细胞质膜上的糖脂结构,与多种多发先天性畸形、智力落后和癫痫发作相关^[9-15]。

PIGA 基因突变导致 EOEE 在国外文献中有相关研究,有研究对 172 例 EOEE 患者进行全外显子测序,共发现 6 例 *PIGA* 突变患者,用流式分析 *PIGA* 突变的结果,该研究确定了 4 个 *PIGA* 基因突变引起 EOEE,包括早期肌阵挛性脑病、West 综合

征和未分类的 EOEE。患者血粒细胞的流式显示 GPI 锚定蛋白 (GPI-APs) 的表达减少。GPI-APs 在缺乏 GPI 的 JY5 细胞中的表达提示强启动子 *PIGA* 能表达 GPI-APs, 而弱启动子 *PIGA* 则不能, 进而提示 *PIGA* 突变表型不是一成不变的。*PIGA* 的突变表型可以分为两种类型, 严重和不严重的, 这与突变引起的 GPI-APs 下降程度有关。严重的表现包括肌阵挛和不对称抑制爆发的 EEG, 多种畸形 (面部畸形), 在特定区域髓鞘化延迟。不严重的表现为智力落后和癫痫而无面部畸形^[16]。

本例患儿无明显面部畸形及髓鞘化延迟的影像学改变, 属于不严重的 *PIGA* 突变表型, 可能与 GPI 受体下降程度不大有关, 但患儿反复癫痫发作, 多种抗癫痫药物 (AEDs) 治疗无效, 予生酮饮食治疗后, 目前控制 1 年余无发作, 生长发育较前进步, 生酮饮食对药物难治性 EOEE 是一种有效治疗方法, 国外也有相关个案报道, 一例 *PIGA* 突变致 EOEE 患儿, 有癫痫家族史, 4 月龄及 6 月龄有癫痫持续状态, AEDs 治疗, 但仍有 3~6 次/d 的强直性发作, 在患儿 10 月龄时, 加用了生酮饮食疗法, 1 个月后癫痫发作完全停止。生酮饮食治疗 *PIGA* 突变引起的癫痫发作机制未明, 癫痫发作可能与细胞内 γ -氨基丁酸 (GABA) 的损耗有关, 而生酮饮食能使 GABA 的合成及释放加^[17]。

综上所述, EOEE 临床表型及病因复杂, 对于病因不明的患儿可行遗传检测, 明确有无 *PIGA* 基因及相关基因突变, 有助于评估病情并且明确病因, X 连锁 *PIGA* 基因突变导致可导致 EOEE, 本文报道了一例新发突变位点, 且 EOEE 多为药物难治性癫痫, AEDs 效果欠佳时可考虑行生酮饮食治疗。

参考文献

- 1 中华医学会. 临床诊疗指南. 癫痫病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- 2 Nieh SE, Sherr EH. Epileptic encephalopathies: New genes and new pathways. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(4): 796-806.
- 3 Zhang Q, Li J, Zhao Y, Bao X, *et al.* Gene mutation analysis of 175 Chinese patients with early-onset epileptic encephalopathy. *Clin*

- Genet, 2017, 91(5): 717-724.
- 4 Glass HC, Kan J, Bonifacio SL, *et al.* Neonatal seizures: Treatment practices among term and preterm infants. *Pediatr Neurol*, 2012, 46(2): 111-115.
- 5 Dulac O. Epileptic encephalopathy. *Epilepsia*, 2001, 42(Suppl 3): 23-26.
- 6 王学峰, 肖波, 孙红斌. 难治性癫痫. 上海: 上海科学技术出版社, 2002: 51-131.
- 7 欧阳梅, 李花, 胡湘蜀, 等. DEPDC5 基因突变的遗传性局灶性癫痫的临床研究. *癫痫杂志*, 2018, 4(3): 192-200.
- 8 Martin HC, Kim GE, Pagnamenta AT, *et al.* Clinical whole-genome sequencing in severe early-onset epilepsy reveals new genes and improves molecular diagnosis. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(12): 3200-3211.
- 9 Almeida AM, Murakami Y, Layton DM, *et al.* Hypomorphic promoter mutation in *PIGM* causes inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Nat Med*, 2006, 12(7): 846-851.
- 10 Hansen L, Tawamie H, Murakami Y, *et al.* Hypomorphic mutations in *PGAP2*, encoding a GPI-anchor-remodeling protein, cause autosomal-recessive intellectual disability. *Am J Hum Genet*, 2013, 92(4): 575-583.
- 11 Johnston JJ, Gropman AL, Sapp JC, *et al.* The phenotype of a germline mutation in *PIGA*: the gene somatically mutated in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(2): 295-300.
- 12 Krawitz PM, Murakami Y, Hecht J, *et al.* Mutations in *PIGO*, a member of the GPI-anchor-synthesis pathway, cause hyperphosphatasia with mental retardation. *Am J Hum Genet*, 2012, 91(1): 146-151.
- 13 Kvarnung M, Nilsson D, Lindstrand A, *et al.* A novel intellectual disability syndrome caused by GPI anchor deficiency due to homozygous mutations in *PIGT*. *J Med Genet*, 2013, 50(8): 521-528.
- 14 Maydan G, Noyman I, Har-Zahav A, *et al.* Multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome is caused by a mutation in *PIGN*. *J Med Genet*, 2011, 48(6): 383-389.
- 15 Ng BG, Hackmann K, Jones MA, *et al.* Mutations in the glycosylphosphatidylinositol gene *PIGL* cause CHIME syndrome. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(4): 685-688.
- 16 Chiyonobu T, Inoue N, Morimoto M, *et al.* Glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency caused by mutations in *PIGW* is associated with West syndrome and hyperphosphatasia with mental retardation syndrome. *J Med Genet*, 2014, 51(3): 203-207.
- 17 Joshi C, Kolbe DL, Mansilla MA, *et al.* Ketogenic diet- A novel treatment for early epileptic encephalopathy due to *PIGA* deficiency. *Brain Dev*, 2016, 38(9): 848-851.

癫痫患儿心理行为变化与生活质量低下的相关性研究



郭韬¹, 郭非²

1. 河北省人民医院功能 神经外科 (石家庄 050051)

2. 河北医科大学第二医院 康复科 (石家庄 050000)

【摘要】 目的 研究分析癫痫患儿的心理行为变化与生活质量低下的相关性, 探讨改善癫痫患儿心理行为与生活质量的治疗对策。方法 研究纳入 2015 年 3 月-2015 年 10 月于河北省人民医院住院治疗的 40 例癫痫患儿和社区 40 名正常儿童, 应用癫痫患者生活质量量表、日常生活能力量表和患者疾病不确定感量表进行综合评分, 统计分析两组日常生活能力、疾病不确定感和生活质量方面的差异。结果 癫痫组多项日常生活能力、生活质量 (62.3 ± 12.1) 低于正常组 (82.7 ± 7.1), 疾病不确定感 (86.2 ± 22.4) 高于正常组 (71.3 ± 17.2), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 癫痫患儿存在广泛的心理、行为异常, 生活质量严重低下。需要尽早采用医疗干预措施, 减轻癫痫患儿心理障碍, 提高日常行为能力, 降低疾病不确定感, 全面改善癫痫患儿生活质量。

【关键词】 癫痫; 患儿; 生活质量; 行为能力; 疾病不确定感; 评分

The study of psychological behavior change and the quality of life in children with epilepsy

GUO Tao¹, GUO Fei²

1. Department of Functional Neurosurgery, the Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

2. Department of Rehabilitation, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: GUO Fei, Email: guofei620901@aliyun.com

【Abstract】 Objective We studied the change of psychological behavior and quality of life in children with epilepsy, to explore the treatment strategy to improve their psychological behavior and quality of life. **Methods** Collected forty children with epilepsy from Hebei General Hospital during March 2015 to October 2015 and 40 normal children in this study. "Epilepsy patients quality of life scale", "Daily life ability scale" and "Sense of uncertainty in hospitalized patients disease scale" test were performed to the participants. The difference of daily psychological behavior ability, sense of uncertainty in illness and quality of life between the two groups were analyzed. **Results** The epilepsy children's daily life ability and the quality of life are lower than normal children ($P < 0.05$), the disease uncertainty is higher than normal children ($P < 0.05$). **Conclusion** The epilepsy children had serious psychological and behavior disorders and lower life quality. Some medical intervention should be taken to alleviate the psychological burden, improve the ability of daily life, reduce the uncertainty in illness, and comprehensively improve the quality of life of children with epilepsy.

【Key words】 Epilepsy; Children; The quality of life; Ability of daily life; Uncertainty in illness; Score

癫痫是儿童时期常见的慢性神经系统疾病, 需长期规范治疗。由于癫痫发作的不可预知性和担心患儿对长期服药发生副作用, 以及长期以来人们

对癫痫的误解、歧视等造成患儿心理行为变化^[1]。部分不规范的抗癫痫治疗加重癫痫放电对神经系统的损害, 这一切均不利于癫痫患儿心理、情绪和日常行为能力方面的发展, 可对癫痫患儿日常生活质量产生影响。我们通过对 40 例癫痫患儿与 40 名正常儿童日常生活能力、生活质量、疾病不确定感进行评分比较, 分析之间的相关性, 并探讨治疗对策。

DOI: 10.7507/2096-0247.20180052

基金项目: 河北省科技计划项目 (162777209); 河北省科技成果推广课题 (20170248)

通信作者: 郭非, Email: guofei620901@aliyun.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

根据 2005 年国际抗癫痫联盟 (ILAE) 对癫痫的诊断标准, 收集在 2015 年 3 月—2015 年 10 月入住河北省人民医院治疗的符合顽固性癫痫诊断标准的患儿 40 例作为癫痫组, 男 26 例, 女 14 例, 年龄 4~13 岁, 平均 (8.9±3.6) 岁。癫痫发作类型不限, 平均发病年龄 (7.1±3.3) 岁。病史 2~11 年, 平均病史 (4.8±2.6) 年, 均为右利手。全部患者长期服用两种及以上抗癫痫药物 (AEDs), 平均服用 2.33 种 AEDs。服药时间 1.5~11 年, 平均 (4.9±2.5) 年, 仍不能控制癫痫发作。随机选择身体健康的社区正常儿童 40 名作为对照组。男 16 例, 女 24 例。年龄 4~13 岁, 平均 (7.8±2.4) 岁。

癫痫组患儿按性别 (男、女)、发作起始年龄 (≥7 岁组和 <7 岁组)、病程 (≥5 年组和 <5 年组)、发作频率 (≥1 次/周组和 <1 次/周组) 4 个因素分亚组, 探讨分析各亚组与日常生活能力、生活质量、疾病不确定感的相关性。

1.2 疾病不确定感测评方法

Mishel 疾病不确定感量表 (Mishel uncertainty in illness scale, MUIS): 由台湾许淑莲教授翻译成中文^[2]。该量表有 33 个条目, 所有条目均采用 Likert 5 分计分法, 分值范围 32.0~160.0 分, 分数越高, 不确定感程度越高, (32.0~74.7) 为低水平, (74.8~117.4) 为中水平, (117.5~160.0) 为高水平。可分为 4 个维度, 即不明确性 (含 13 个条目)、复杂性 (含 8 个条目)、与疾病相关的信息缺乏或不一致性 (含 7 个条目) 和疾病预后的不可预测性 (含 5 个条目)。

1.3 日常生活能力测评方法

日常生活能力量表 (Ability of daily life, ADL) 的评分方法包括进食、洗澡、修饰 (洗脸、刷牙、刮脸、梳头)、穿衣 (包括系鞋带等)、大小便控制、如

厕 (包括便后清洁及整理衣服)、床与轮椅转移、平地行走、上、下楼梯 10 项内容。根据是否需要帮助及其程度依次分为 15、10、5、0 分共 4 个等级, 得分越高, 生活自理能力越强。

1.4 生活质量测评方法

选用美国 90 年代癫痫患者生活质量 (Quality of life, QOL) 量表作为评估工具。量表由癫痫患者对发作的担忧、生活满意度、情绪、精力状态、认知功能、药物影响及社会能力等 7 个分项共 31 个问题构成。按量表评分规则进行评分, 计算出分项目的 T 分值, 综合个分项 T 分值计算总分, 即 QOL 得分, 分数越高, QOL 越好。

1.5 统计学方法

所得数据用 SPSS 11.0 软件包进行统计分析。计量资料以均数±标准差表示, 用两样本 t 检验进行统计分析, 以 P 值 < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

正常对照组 40 名全部能够配合各项检查, 一次性顺利完成日常生活能力、生活质量、疾病不确定感测评。癫痫组患儿 17 例一次性完成日常生活能力、生活质量、疾病不确定感测评, 23 例患儿分多次完成测评。

2.1 疾病不确定感评分

癫痫组与对照组的疾病不确定感评分显示, 癫痫组总平均分 86.2±22.4, 对照组 71.3±17.2, 差异具有统计学意义 (P<0.05), 见表 1。

2.2 日常生活能力评分

癫痫组与对照组的日常生活能力评分统计显示, 洗澡、修饰、穿衣、如厕、平地行走、下楼梯差异均有统计学意义 (P<0.05), 见表 2。

2.3 生活质量评分

癫痫组与对照组的生活质量评分统计显示, 生活满意度、对发作的担忧、认知功能、药物影响及社会能力均有显著性差异 (P<0.05)。生活质量总

表 1 疾病不确定感评分 (n=40, $\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Disease uncertainty score (n=40, $\bar{x}\pm s$)

项目 Item	癫痫组 Epilepsy group	对照组 Control group	t 值	P 值
低水平 Low (n)	6	32	—	—
中水平 Middle (n)	11	7	—	—
高水平 High (n)	23	1	—	—
总平均分 Average score	86.2±22.4	71.3±17.2	2.965	0.047*

注: 癫痫组与对照组比较, *P<0.05

Note: comparing epilepsy group with control group, * P<0.05

表 2 日常生活能力评分 (n=40, $\bar{x}\pm s$)
Tab.2 Daily life ability score (n=40, $\bar{x}\pm s$)

项目 Item	癫痫组 Epilepsy group	对照组 Control group	t 值	P 值
进食 Eating	73.9± 7.4	78.2± 6.1	0.208	1.062
洗澡 Bathing	41.0± 8.7	61.7± 4.8	2.341	0.037*
修饰 Modify	32.5±10.6	52.5± 9.4	2.462	0.030*
穿衣 Dressing	54.6± 8.2	92.2± 7.8	3.439	0.003*
大小便控制 Urine control	76.0± 8.0	81.7± 9.5	0.679	0.492
如厕 Defecating	70.9± 4.5	91.6± 8.1	2.789	0.014*
床与轮椅转移 Transforming	86.9± 6.6	91.7± 8.9	0.843	0.466
平地行走 Plat walking	66.0± 8.4	78.2±11.7	1.933	0.045*
上楼梯 Upstairs	71.4± 0.5	82.3± 0.6	0.944	0.326
下楼梯 Downstairs	64.8± 6.2	72.7± 7.1	2.126	0.041*

注：癫痫组与对照组比较, *P<0.05

Note: comparing epilepsy group with control group, * P<0.05

表 3 生活质量评分 (n=40, $\bar{x}\pm s$)
Tab.3 Quality of life score (n=40, $\bar{x}\pm s$)

项目 Item	癫痫组 Epilepsy group	对照组 Control group	t 值	P 值
生活满意度 Satisfaction	61.6± 9.4	88.0± 8.7	2.347	0.031*
发作担忧 Worry	58.7±32.1	96.0± 9.2	2.879	0.011*
情绪 Mood	63.7±20.0	73.8±15.1	1.008	0.296
精力状况 Vigor	72.1±18.2	78.2±15.8	1.065	0.243
认知功能 Cognition	73.3±19.2	89.9±13.6	2.956	0.036*
药物影响 Drug impact	40.8±20.0	85.6±13.2	3.986	0.000*
社会能力 Social ability	55.2±29.8	81.3±14.5	2.462	0.023*
总得分 Total	62.3±12.1	82.7± 7.1	2.121	0.042*

注：癫痫组与对照组比较, *P<0.05

Note: comparing epilepsy group with control group, *P<0.05

得分癫痫组 62.3±12.1, 对照组 82.7±7.1, 差异具有统计学意义 (P<0.05), 见表 3。

2.4 癫痫患儿心理行为与生活质量的关联性分析

癫痫患儿疾病不确定感在起病年龄<7岁组较≥7岁组增高; 病程≥5年组较<5年组增高; 发病频率≥1次/周组较<1次/周组增高, 差异具有统计学意义 (P<0.05)。癫痫患儿生活质量统计显示, 病程≥5年组较<5年组降低; 发病频率≥1次/周组较<1次/周组降低, 差异具有统计学意义 (P<0.05)。其他各亚组相关性比较无明显统计学意义, 见表 4。

3 讨论

3.1 癫痫患儿疾病不确定感的研究

美国心理护理专家 Mishel 认为疾病不确定感

是指患者对疾病相关症状、诊断、治疗和预后等所感受到不确定的感觉^[3]。癫痫的诊断可以是明确的, 但患者对疾病知识的缺乏和对当前医疗水平的不了解, 其不能预测疾病的发展过程和预后, 加上随之而来的各种复杂的治疗, 这些因素使癫痫患者无所适从, 导致他们缺乏判断与疾病相关事物的能力, 出现癫痫不确定感。我国癫痫患者人数众多, 且主体集中为 20 岁以下的青少年和儿童。致残率和死亡率也较高, 已成为社会重视的问题^[4]。

日常生活中, 患儿由于害怕癫痫发作伤害身体和被人耻笑而减少日常活动、外出及与人交往, 使得社会交往受到限制, 社会交流能力低下, 加重了心理疾患严重程度, 包括那些经 AEDs 治疗发作已得到较好控制的患儿。本组结果表明, 严重的心理障碍和疾病不确定感往往是癫痫的诱发因素并直

表 4 癫痫患儿心理行为与生活质量的相关性分析 (n=40, $\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Correlation analysis between psychological behavior and quality of life in children with epilepsy (n=40, $\bar{x}\pm s$)

项目 Item	例数 Case	疾病不确定感	日常生活能力	生活质量
性别 Gender				
男 Male	26	87.6±10.0	85.4±8.3	101.5±16.2
女 Female	14	87.2±9.5	86.9±10.2	99.1±12.5
t 值		25.556	21.467	23.326
P 值		0.383	0.576	0.633
发病年龄				
<7 岁	27	89.8±10.9	85.8±7.2	98.1±13.4
≥7 岁	13	85.9±9.3	87.7±10.4	101.5±15.2
t 值		31.063	24.566	27.213
P 值		0.039*	0.448	0.214
病程				
<5 年	15	83.4±10.0	87.1±9.7	103.6±10.4
≥5 年	25	96.4±12.3	86.2±8.3	98.3±16.2
t 值		37.389	25.725	32.812
P 值		0.026*	0.339	0.032*
发病频率				
<1 次/周	29	90.3±10.7	85.4±10.2	95.3±16.9
≥1 次/周	11	86.6±8.1	87.4±8.0	103.5±10.8
t 值		36.186	28.37	31.128
P 值		0.027*	0.372	0.038*

注：癫痫亚组间比较有显著性差异，*P<0.05

Note: there were significant differences among the subgroups of epilepsy, *P<0.05

接影响治疗效果。癫痫发作对患儿的强烈精神刺激，可引起其焦虑、抑郁、自卑心理，导致负面情绪，影响正常的生活质量。而 AEDs 可引起头晕、乏力等症状，引起患儿精力下降。患儿不愿服药，遵医嘱行为较差，进一步加剧了癫痫控制的难度，从而形成恶性循环。疾病不确定感是患者疾病经历中的重要组成部分，它可以显著影响患者的心理调节和适应能力甚至疾病的结局，增加了在患病过程中的压力，从而影响其治疗和康复^[5,6]。

3.2 癫痫患儿日常生活能力的变化

对于癫痫患儿而言，由于遵医嘱行为较差，不愿服药，进一步加剧了癫痫控制的难度。再者，由于癫痫发作造成的肢体肌力、肌张力障碍，肢体灵活运动受限，进一步限制其日常行为能力，生活不能自理，无法维持基本的生活功能，对自己的生活状态不满意。多重因素叠加，形成恶性循环，令癫痫患儿日常生活能力的评分减低，各方面日常生活

能力显著降低^[7]。

3.3 癫痫患儿生活质量状况与相关因素分析

生活质量是评价患儿身心健康的重要手段。癫痫患儿的心理状态和生理状态共同决定着患儿的生活质量。文献报道与本组研究结果显示，与正常患儿相比，癫痫患儿的生活质量明显低下，与存在着与疾病有关的心理障碍和疾病不确定感、日常生活能力低下密切相关。究其原因，癫痫异常放电和 AEDs 作用于大脑，可引起神经元的凋亡和变性，影响癫痫患儿神经系统的发育，加重认知功能障碍，造成智力发育延迟、学习能力受到影响，记忆功能、语言功能、人际交往能力受损严重，使心理行为、日常生活能力各方面显著降低，生活质量必然下降^[8,9]。

3.4 医疗干预的研究与措施

本研究证实癫痫患儿疾病不确定感在起始年龄<7 岁组较≥7 岁组增高；病程≥5 年组较<5 年组

增高；发病频率 ≥ 1 次/周组较 <1 次/周组增高。癫痫患儿生活质量统计显示，病程 ≥ 5 年组较 <5 年组降低；发病频率 ≥ 1 次/周组较 <1 次/周组降低。说明癫痫患儿年龄越小、病史越长、发作越频繁对其心理行为与生活质量造成的负面影响越大。因此，对癫痫患儿早期医疗干预已受到广泛关注。

有研究显示早期医疗干预是促进患儿早日康复、减缓社会功能退缩的重要手段^[10]。早期医疗干预使患儿得到比单纯药物治疗更良好的缓解，不但可帮助癫痫患儿消除对服药的恐惧及厌恶心理，提高对药物治疗的依从性，还可改善癫痫患儿的生活质量及加强遵医嘱行为，并增强患儿的社会交往能力，产生良好情绪，对减轻患儿社会功能障碍有重要意义。对癫痫患儿提供药物和心理的综合治疗，二者缺一不可。生物-心理-社会医学模式要求在医疗过程中全面评估患儿的生理和社会适应情况，给予不同层次的干预，以恢复患儿的整体功能。采用各项护理干预，是减轻患儿心理障碍、全面提高癫痫患儿生活质量的行之有效的根本途径^[11-13]。

综合文献报道，医疗干预措施主要包括^[14-16]：

① 接诊患儿后，通过了解其心理状态、性格、家庭状况及家长的心理状态，与患儿及家属建立互信；② 向家长讲解如何科学教养患儿及 AEDs 的药理作用、治疗的必要性和安全性；③ 让患儿做游戏，讲故事，使其精神愉快，训练患儿学习并鼓励参加集体活动，提高交往能力；④ 对癫痫患儿家长介绍手术治疗的优点、方式、目的，消除顾虑、增强信心，良好的心理状况是保证手术成功的关键；⑤ 癫痫患儿的父母，产生的心理恐惧、悲哀、抑郁、怨恨等不良情绪，会严重影响着患儿的身心健康，经常与家长沟通，介绍疾病的转归、随访及安全措施，帮助家长与患儿调整心理状态，建立信心与希望，建造一个健全、完整的家庭。另外，患儿在社会学习环境中，学校教师起重要作用，教师的理解和关怀不仅能帮助患儿，还对周围其他患儿产生良好影响，应鼓励老师、家长和医生之间的交流，以巩固治疗效果。

综上，癫痫患儿的心理行为变化与生活质量下降密切相关，加强患儿心理卫生教育和心理素质培养是增强癫痫患儿社会生活能力的主要手段。应把癫痫患儿作为一个整体对待，在加强 AEDs 治疗

与手术治疗改善、控制癫痫发作的前提下，对癫痫患儿存在的心理障碍和疾病不确定感进行积极的医疗干预。通过多方面的医疗干预措施，祛除发病诱因、化解心理压力，对更好的控制癫痫发作、提高生活质量十分重要。

参考文献

- 1 曾娟萍, 卢金海, 袁锦权. 癫痫患儿心理障碍与生活质量的评估与干预分析. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(3): 349-350.
- 2 许淑莲, 黄秀梨. Michel疾病不确定感量表中文版测试. 护理研究(台湾), 1997, 4(1): 59-68.
- 3 王友慧, 钟建国, 陈红兰, 等. 心理治疗对癫痫患者服药依从性的影响. 江苏医药, 2015, 41(8): 971-972.
- 4 Sundseth A, Thommessen B, Rønning OM. Early Mobilization after Acute Stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(3): 496-499.
- 5 Parker AP, Davis JW, Latini DM, et al. Relationship between illness uncertainty, anxiety, fear of progression and quality of life in men with favourable-risk prostate cancer undergoing active surveillance. BJU Int, 2016, 117(3): 469-477.
- 6 杨在楼, 王秋菊. 癫痫患儿自我意识水平对主观生活质量及治疗依从性的影响. 中华行为医学与脑科学杂志, 2009, 18(6): 514-515.
- 7 赵康仁, 李学忠, 任乃勇. 不同发作类型癫痫患者抑郁状况及生活质量的多因素分析. 江苏大学学报(医学版), 2009, 19(3): 243-246.
- 8 Berlim MT, Van d EF, Jeff DZ, et al. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (r TMS) for treating primary major depression: A meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(4): 543-551.
- 9 刘晓静, 姜平平, 王旸. 癫痫发作患者抑郁症状与人格、社会支持的相关研究. 山东医药, 2013, 53(1): 47-48.
- 10 Atkins M, Nikanorova M. A prospective study of levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spikes -waves during slow sleep. Seizure, 2011, 20(8): 635-639.
- 11 肖素红, 黄圣明. 影响癫痫患者治疗依从性的因素分析及干预策略. 中国现代药物应用, 2013, 7(17): 214-215.
- 12 Hoppe C, Elger CE. Depression in epilepsy: a critical review from a clinical perspective. Nature Reviews Neurology, 2011, 7(8): 462-472.
- 13 Lorenz B. Relationships of depression and anxiety symptoms with seizure frequency: Results from a multicenter follow-up study. Seizure, 2017, 53(12): 103-109.
- 14 李凤强. 原发性癫痫患者焦虑抑郁情绪现状和影响因素分析. 中国临床研究, 2013, 26(2): 123-125.
- 15 Coles LD, Patterson EE, Sheffield WD, et al. Feasibility study of a caregiver seizure alert system in canine epilepsy. Epilepsy Res, 2013, 106(3): 456-460.
- 16 李德生, 周秀丽, 王芳, 等. 癫痫患者对自身疾病的认知情况及生活质量调查. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(5): 39-40.

• 论 著 •

丙戊酸钠缓释片与托吡酯治疗新诊断成人症状性癫痫疗效和生活质量的比较研究



习志洁¹, 程涛², 司丽丽³, 肖小婧³, 吴冬梅³, 孙红斌³

1. 成都市第八人民医院 神经内科(成都 610000)
2. 成都体育学院附属体育医院 神经内科(成都 610041)
3. 四川省医学科学院四川省人民医院 神经内科(成都 610041)

【摘要】目的 比较丙戊酸钠缓释片(VPA)与托吡酯(TPM)对新诊断成人症状性癫痫患者的疗效和生活质量的影响。**方法** 采用前瞻性随机对照方法,将2014年9月—2016年12月就诊于四川省人民医院神经内科的200例新诊断成人症状性癫痫患者,随机分为VPA组($n=110$)和TPM治疗组($n=90$),评价用药1年后两种药物的疗效、保留率、不良反应以及对患者生活质量的影响。**结果** 治疗1年后,VPA总有效率为69.1%,无发作率38.2%;TPM总有效率为62.2%,无发作率42.2%,均无统计学差异。两组1年后的保留率分别为69.1%、65.6%,无统计学差异。VPA不良反应发生率明显低于TPM(9.1% vs. 20%, $P<0.05$)。生活质量:两组患者治疗1年后的生活质量均较治疗前基线有显著改善,VPA对情绪和认知功能改善明显优于TPM。**结论** VPA与TPM对成人新诊断症状性癫痫治疗1年后疗效和保留率无显著差异;TPM的不良反应发生率明显高于VPA组;治疗1年后,VPA与TPM均可以明显改善患者总体生活质量,且VPA对情绪和认知功能改善明显优于TPM。

【关键词】 新诊断成人症状性癫痫;丙戊酸钠缓释片;托吡酯;疗效;生活质量

A comparative study of effect of sodium valproate sustained-release tablets versus topiramate in newly diagnosed adult symptomatic epilepsy

XI Zhijie¹, CHENG Tao², SI Lili³, XIAO Xiaoqiang³, WU Dongmei³, SUN Hongbin³

1. Department of Neurology, Chengdu No.8 People's Hospital, Chengdu 610000, China
 2. Department of Neurology, Chengdu Sport University Affiliated Sports Hospital, Chengdu 610041, China
 3. Department of Neurology, Sichuan Province People's Hospital, Chengdu 610041, China
- Corresponding author: SUN Hongbin, Email: shb1369@aliyun.com

【Abstract】Objective The study was performed to compare the efficacy and effect on quality of life of sodium valproate (VPA) sustained-release tablets versus topiramate (TPM) in newly diagnosed adult symptomatic epilepsy. **Methods** This is a prospective, randomized controlled trial on 200 patients newly diagnosed as adult symptomatic epilepsy in Sichuan Province People's Hospital during September 2014 to December 2016. The patients were randomly divided into VPA group ($n=110$) and TPM group ($n=90$). Then we evaluated the efficacy, retention rate, adverse reactions, and quality of life of the two groups after one year of treatment. **Results** The total effective rate of VPA group was 69.1%, and the rate of no seizures was 38.2%; the total effective rate of TPM was 62.2%, and the rate of no seizures was 42.2%. No statistically significant difference in the effective rate and no seizure rate was found between the two groups. There was no statistical difference in the retention rate between the two groups(69.1% vs. 65.6%, $P>0.05$). The incidence of adverse reactions of VPA was significantly lower than that of TPM (9.1% vs. 20%, $P<0.05$). The quality of life of the two groups was significantly improved from baseline before treatment. VPA group showed significantly better performance than TPM group on mood and cognitive improvement ($P<0.05$). **Conclusion** ① There was no significant difference in efficacy and retention rate between VPA sustained-release tablet and TPM on adult patients with symptomatic epilepsy after one year's treatment; ② The incidence of adverse reactions of TPM group was significantly higher than that of VPA group; ③ VPA sustained-release tablets and TPM can significantly improve the overall quality of life of patients, and VPA

sustained-release tablets is significantly better than topiramate on the improvement of emotional and cognitive function.

【Key words】 Newly diagnosed adult symptomatic epilepsy; Sodium valproate sustained release tablets; Topiramate; Curative effect; Quality of life

癫痫是神经系统常见的慢性疾病,成人新诊断癫痫以症状性癫痫为主,症状性癫痫患者约占所有癫痫患者的40%~60%^[1]。其治疗方法以药物治疗为主,丙戊酸钠缓释片(VPA)与托吡酯(TPM)是临床广泛使用的广谱抗癫痫药物(AEDs),也是我国西部地区症状性癫痫患者使用比例最高的两种药物^[2]。药物治疗的最终目标不仅是减少癫痫发作,更需提高患者的生活质量。因此,本研究旨在比较VPA与TPM对成人新诊断症状性癫痫患者疗效和生活质量的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 病例来源 收集2014年9月—2016年12月于四川省人民医院神经内科就诊的新诊断症状性癫痫患者200例,随机纳入VPA治疗组110例,TPM组90例。

1.1.2 纳入标准 ①结合病史、临床发作症状和视频脑电图(VEEG)及头部核磁共振/断层扫描(MRI/CT)明确的新诊断症状性癫痫;②入组前未使用过AEDs治疗;③年龄 ≥ 18 岁;④同意加入本研究并签署知情同意书。

1.1.3 排除标准 ①有明显接受这两种药物治疗禁忌症的患者,如:严重心、肝、肾功能不全及有肾结石病史;②有严重精神疾病;③晕厥、癔症等非痫性发作;④发作频率 ≤ 2 次/年;⑤哺乳期或妊娠期女性;⑥未来2~3年内有生育计划的育龄期患者;⑦理解能力、听力、语言表达能力差,不能独立完成量表;⑧临床资料不全;⑨拒绝参与本研究。

1.1.4 诊断标准 癫痫的诊断标准采用2014年国际抗癫痫联盟(ILAE)的癫痫的定义,即癫痫是一种脑部疾病,符合以下任何一种情况可确定为癫痫:①间隔超过24h发生的、至少2次的非诱发性(或反射性)的痫性发作;②未来10年内,总体再发风险 $\geq 60\%$ 的单次非诱发性(或反射性)痫性发作;③诊断为癫痫综合征。癫痫发作的分类采用ILAE 1981年制定的癫痫发作分类标准^[3]。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者性别、年龄、首次癫痫发作时的年龄、癫痫发作临床表现、病因、发作频

率、神经系统查体、一般实验室检查(血常规、肝肾功)和神经系统检查(头颅CT、MRI、EEG和VEEG等检查)。

1.2.2 给药方法 将患者通过计算机随机化分为A、B两组,A组为VPA组,B组为TPM组。VPA组:口服VPA(规格:500mg/片),起始剂量:每天口服20~30mg/kg;目标剂量:500~1500mg/d,最大维持剂量:1500mg/d;服用VPA的患者前3个月每月查一次血常规和肝肾功。TPM组:口服TPM(规格:25mg/片),起始剂量:25mg/d,随后每周加量25mg,目标剂量100~200mg/d,最大维持剂量:200mg/d;要求患者在初诊后的第1、3、6、9、12个月门诊各随访一次,监测患者的肝肾功、血常规、尿常规、保留率、癫痫发作频率和患者生活质量量表。两组患者随访时间 ≥ 12 个月。

1.2.3 观察指标 ①疗效评定标准:分为完全控制(无发作)、显效、有效、无效、恶化。完全控制:用药后癫痫无发作;显效:用药后发作频率较用药前减少 $\geq 75\%$;有效:用药后发作频率较用药前减少 $\geq 50\%$,而 $< 75\%$;无效:用药后发作频率较用药前减少 $< 50\%$;恶化:用药后发作频率较用药前增加 $> 25\%$ ^[4]。总有效率是发作频率减少 $\geq 50\%$ 的患者在所研究患者中的比例。

②生活质量评分:采用癫痫患者生活质量-31量表(QOLIE-31)进行评定,QOLIE-31量表是根据Cramer等^[5]1998年制定的内容,随后被任晓琳^[6]翻译成中文,适当修改后更适合我国癫痫患者的情况,经检验该量表具有很好的信度和效度。包括7个方面(情绪、精力、认知、社会功能、对癫痫发作的担心、对药物副作用的担心、总体生活质量),共31个问题。QOLIE-31的得分计算:先将各项得分转化为百分制得分,再将百分制得分相加并求出平均值则为各问题最终得分,各题得分乘以相应的权重最后求和得出分值为总分,总分越高表示生活质量越高^[7]。

1.3 统计学方法

由SPSS21.0软件进行统计学分析。失访及脱落的病例视为无效处理进行全因素分析,计数资料用均值 \pm 标准差表示;组间比较进行 t 检验,两组间药物的疗效、保留率及药物不良反应的差异,采用 χ^2 检验。 P 值 < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入 200 例患者, 失访 12 例 (VPA 组 8 例, TPM 组 4 例); 脱落 11 例 (VPA 组 5 例, TPM 组 6 例), 脱落患者中有 4 例自行添加中药治疗, 2 例自行换用其他 AEDs, 1 例因意外怀孕被排除, 1 例因意外高空坠物砸伤死亡, 3 例不愿意继续该试验而自动退出。完成全程试验 177 例患者 (VPA 组 97 例, TPM 组 80 例)。两组患者的性别、年龄、病程、发作频率、发作频率均无统计学差异, 见表 1。

2.2 疗效

用药第 12 个月末时, VPA 组总有效率为 69.1%, TPM 组为 62.2%, VPA 组高于 TPM 组, 但差异无统计学意义, 见表 2。

2.3 保留率

用药第 12 个月末时, 随访患者 177 例 (VPA 97 例, TPM 80 例), 其中 30 例患者因无癫痫发作自行停药 (VPA 18 例, TPM 12 例), 12 例患者因癫痫未控制自行停药 (VPA 3 例, TPM 9 例)。用药 1 年保留率: VPA 69.1% (76/110), TPM 65.6% (59/90), 两组保留率无统计学差异 ($P=0.595$)。病例脱落或患者退出试验的原因为: 患者感觉疗效

不佳、有明显的副作用、感觉病情好转自行停药及其他。

2.4 不良反应

VPA 组 10 例 (9.1%) 患者不良反应主要表现为: 头晕、四肢震颤、体重增加、月经紊乱、脱发, 仅有 1 例患者因月经紊乱, 需妇科门诊治疗; TPM 组 18 例 (20%) 患者不良反应主要表现为: 头晕头痛、嗜睡、疲乏、记忆力下降、四肢麻木、四肢震颤、体重减轻, 均未进行干预而自行减轻或耐受。TPM 组的不良反应发生率明显高于 VPA 组 ($P<0.05$), 但两组均未出现严重不良反应。

2.5 生活质量

用药前 200 例患者均完成 QOLIE-31 评分; 用药 6 个月时, 有 123 例患者完成量表评分; 用药 12 个月随访时, 有 77 例患者完成量表评分, 为 VPA 组 45 例, TPM 组 32 例。本研究仅对 77 例患者用药前和用药 1 年后的生活质量量表评分进行分析。

药物治疗前, 两组患者生活质量无明显差异 ($P>0.05$)。药物治疗 1 年后, 两组患者整体生活质量较治疗前明显好转 (表 3), 且两组间比较显示, VPA 组在情绪改善方面明显优于 TPM 组 (79.44 ± 13.56 vs. 67.69 ± 16.02 , $P=0.03$), 认知功能 (71.92 ± 16.69 vs. 66.93 ± 20.70 , $P<0.01$), 其余方面改善无统计学差异 (表 4)。

表 1 两组患者基本资料 (n, %, $\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Demographic and clinical data of patients in two groups (n, %, $\bar{x}\pm s$)

基本资料 Classification	丙戊酸钠组 VPA	托吡酯组 TPM	P 值
性别(男/女) Gender (Male/Female)	67/43	46/44	0.059
年龄(岁) Age (Year)	37.00 \pm 17.52	36.66 \pm 14.43	0.901
发病年龄(岁) Onset age (Year)	33.02 \pm 19.31	32.57 \pm 15.66	0.884
病程(月) Course (Month)	41.67 \pm 67.33	47.97 \pm 63.98	0.57
用药前发作频(次/月) Frequency (Times/Month)	4.83 \pm 13.84	3.13 \pm 7.66	0.36
临床分类 Type			
部分性发作+部分继发全面性发作 Partial	81 (73.6%)	71 (78.9%)	0.642
全面性发作 General	29 (26.4%)	19 (21.1%)	0.642

表 2 丙戊酸钠缓释片与托吡酯疗效比较 (n, %)

Tab.2 Comparison of curative effect between VPA and TPM

疗效 Efficacy	无发作 No seizures	显效 Effectiveness	有效 Effective	无效 Ineffective	总有效率 Total effective
VPA	42 (38.2)	18 (16.4)	16 (14.5)	34 (30.9)	76 (69.1)
TPM	36 (42.2)	12 (13.3)	8 (8.9)	34 (37.8)	56 (62.2)
总计 Total	78 (39.0)	30 (15.0)	24 (12.0)	68 (34.0)	132 (66.0)
P 值	0.566	0.691	0.276	0.368	0.368

表 3 两组药物治疗前后生活质量得分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of quality of life scores before and after drug treatment in the two groups ($\bar{x}\pm s$)

生活质量 Quality of life	丙戊酸钠组 VPA			托吡酯组 TPM		
	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	P 值	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	P 值
总体生活质量 Overall quality of life	57.50±11.25	66.09± 9.03	<0.01	58.28±10.24	65.91± 9.23	0.01
情绪 Mood	66.49±11.67	79.44±13.56	<0.01	63.00±15.92	67.69±16.02	0.02
精力 Energy	64.69±12.58	74.89± 9.24	<0.01	59.69±15.22	67.40±14.34	<0.01
认知功能 Cognitive function	68.05±16.82	71.92±16.69	<0.01	68.67±19.58	66.93±20.70	0.10
担心发作 Worry about attack	65.17±23.60	73.04±18.67	0.01	54.90±17.94	63.61±12.45	<0.01
担心药物副作用 Worried about side effects	61.67±21.94	63.05±18.24	0.25	62.08±15.35	62.86±15.01	0.24
社会功能 Social function	71.83±23.45	77.00±19.87	<0.01	61.50±24.42	68.06±20.73	<0.01
总分 Total score	66.31±13.15	73.48±19.35	0.04	62.01±16.44	69.30±14.28	0.04

表 4 两组患者生活质量前后差值比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of the variety of quality of life before and after treatment between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

	丙戊酸钠组 VPA	托吡酯组 TPM	P 值
总体生活质量 Overall quality of life	8.59±6.58	7.63±10.91	0.76
情绪 Mood	12.94±7.29	4.68±7.24	0.03
精力 Energy	10.20±7.01	7.71±4.49	0.24
认知功能 Cognitive function	3.86±3.41	-1.74±3.99	<0.01
担心发作 Worry about attack	7.87±7.19	8.71±8.61	0.10
担心药物副作用 Worried about side effects	1.64±5.44	1.78±2.60	0.58
社会功能 Total score	5.17±4.05	6.56±4.45	0.36

3 讨论

VPA 和 TPM 是临床广泛使用的广谱 AEDs, 两种药物对多种类型的癫痫发作均有较好疗效。但各有不同的特点, VPA 生物利用度高, 可通过血脑屏障, 需要检测血药浓度, 可在服药后 3 ~ 4 d 达到稳定血药浓度, 通过肝脏代谢。VPA 对患有肝脏和胰腺疾病的患者可能会产生严重的致命性损害, 对血液系统和胎儿的生长发育有一定的影响^[8]。VPA 是强直-阵挛发作、失神发作、肌阵挛发作的首选用药。TPM 属于氨基磺酸类药物, 是一种新型 AEDs, TPM 的药代动力学呈线性, 口服后吸收迅速、完全, 服药 2 ~ 3 h 后达到血浆峰值浓度, 对肝药酶的诱导作用弱, 不需要进行定期的血药浓度监测。主要经肾清除, 半衰期长, 蛋白结合率低, 无活性代谢物, 对肝脏、血液系统影响较小, 但 TPM 有导致肾功能不全的报道, 并增加肾结石的风险, TPM 对部分性癫痫、全面性癫痫及部分继发全身性癫痫均有良好的疗效^[9]。

本研究提示 VPA 与 TPM 治疗成人新诊断症状性癫痫观察 1 年内疗效无显著差异, 此结果与 Privitera^[10]的研究结果相似, Privitera 的研究分析了 258 例新诊断癫痫患者, 使用 VPA 1 250 mg/d 患者 30 例, 使用 TPM 100 mg/d 患者 105 例, 使用 TPM 200 mg/d 患者 87 例, 使用卡马西平 600 mg/d 患者 85 例, 结果显示固定剂量的 TPM 与 VPA 或卡马西平的疗效指标 (停药时间、首次癫痫发作时间、6 个月内无癫痫发作比例) 差异无统计学意义。

本研究提示 VPA 与 TPM 的 1 年保留率无明显差异, 此结果与 Lai 等^[11]的研究结果类似, Lai 的研究表明 VPA 与 TPM 长期保留率均较高, 而且 VPA 的平均保留时间 (250 d) 略高于 TPM (246 d), 两组保留率无显著差异。

本研究中患者停药的主要原因是癫痫疗效不佳、难以忍受的药物不良反应, 少数患者因为药物成本高、对癫痫治疗过程不了解而自行停药。该结果与林旭等^[12]的研究结果类似。因此要提高患者对药物的保留率, 应该做到以下几点: ① 根据癫痫

发作类型和患者自身的特点,选择合适的抗癫痫药物,提高药物疗效,减少不良反应的发生;②加强对患者及家属的对疾病的宣传教育,使患者及家属充分了解疾病的治疗过程,提高患者的依从性。

情绪是影响癫痫患者生活质量的一个重要指标,同时癫痫患者容易出现情绪异常。Jalava 等^[13]研究显示癫痫患者出现焦虑抑郁的风险是健康人群的 4 倍,而且癫痫患者自杀率(12%)明显高于普通人群($\leq 1\%$)^[14]。Gur 等^[15]研究显示约有 60%的癫痫患者存在焦虑共病,焦虑情绪明显影响患者生活质量,而且在癫痫患者当中,焦虑比抑郁更容易出现。抑郁也是癫痫患者最常出现的情绪异常之一, Lin^[16]的研究显示 56.0%的癫痫患者存在抑郁; 55.3%的癫痫患者伴有焦虑。患者焦虑抑郁情绪对生活质量的负面影响主要包括经常担心癫痫突然或频繁发作和癫痫疾病本身对自身造成的耻辱感以及因癫痫限制正常的生活活动而导致的自尊心受挫和社会的排斥感^[17]。

本研究显示 VPA 组患者的情绪改善明显优于 TPM 组的患者(79.44 vs. 67.69)。VPA 作为心境稳定剂,可以治疗双向情感障碍,而 TPM 对情绪障碍没有明确改善效果^[18]。甚至部分研究表明 TPM 会加重情绪的异常,尤其是加重抑郁症状。Rajna^[19]通过系统评价研究 AEDs 对情绪的影响,显示 TPM 和苯巴比妥能加重癫痫患者焦虑抑郁症状,而且这些症状会应改变患者的依从性,甚至影响癫痫疾病本身的治疗过程。Mula^[20]的研究结果也提示苯巴比妥、TPM 比其他 AEDs 更容易导致患者出现抑郁症状, Mula 通过评价 36 年内报道的 AEDs 对癫痫患者情绪的不良影响,结果显示 TPM、苯巴比妥可导致高达 10% 的患者出现抑郁症状;而 VPA、卡马西平、拉莫三嗪等药物导致患者出现抑郁症状的风险低于 1%,而且这些药物对情绪有积极地影响。因此,伴有抑郁症状的癫痫患者尽量避免使用 TPM。

伴有认知障碍的癫痫患者使用 TPM 容易出现情绪异常。Coppla 等^[21]对伴有认知功能障碍的患者使用 TPM, 70% 病例在兴奋下嗜睡、抑郁、攻击、多动等方面较前加重; David^[22]研究也显示伴有痴呆或发育障碍的患者使用 TPM 可以出现情绪恶化,甚至出现躁动和攻击性行为。Kuo^[23]对 453 例癫痫患者使用 TPM 治疗过程中,有 9.8% 的患者出现攻击和情绪异常的不良反应。Martin 等^[24]研究显示 TPM 起始剂量过大、药物加量速度过快、有癫痫家族史、有精神病或热性惊厥史、表现为强直阵挛

性发作的患者更容易出现情绪行为异常。

目前有少量动物研究显示 TPM 仅在特定时期或大剂量使用时才有一定抗焦虑作用。Molina 等^[25]研究 TPM 在大鼠动情周期中两个不同阶段的抗焦虑作用显示: TPM 的抗焦虑作用受小鼠动情周期的影响。在动情前期, TPM (20 ~ 30.0 mg/kg) 出现了抗焦虑样作用,而在动情期,只有使用大剂量的 TPM 30.0 mg/kg 才会出现抗焦虑样作用,使用 TPM 20.0 mg/kg 的小鼠焦虑情绪并没有改善。Navarrete 等^[26]在小鼠试验中显示, TPM 仅在大剂量(50 mg/kg)使用时才会出现抗焦虑作用,但同时也会降低小鼠探索新事物的能力。

本研究 TPM 对癫痫患者认知功能无明显改善作用,而且在不良反应统计中 TPM 还会导致认知功能损害。目前研究表明 TPM 对认知功能的损害,与服药剂量和服药持续时间有关。Aldenkamp 等^[27]通过口头记忆测试对比 TPM 与 VPA 对认知功能影响的比较研究中发现,服用 TPM 患者的认知功能出现明显恶化,并认为 TPM 对认知功能的损害与 TPM 加量太快,剂量过大有关。与 VPA 相比,即使治疗剂量的 TPM 长期应用也会导致学习和记忆功能明显受损^[28]。Baeta 等^[29]对耐药性癫痫患者使用高剂量的 TPM 治疗 6 个月后认知功能调查发现,治疗后出现语义语言流畅、语言学习、工作记忆能力明显降低。Pietrzak 等^[30]研究显示虽然 TPM 可以损害空间记忆功能,且高剂量的 TPM 有更严重、更长期的损害,但治疗剂量的 TPM 并不影响学习功能。Tang 等^[31]研究表明 TPM 导致言语障碍,与语言网络相关任务激活受损有关, Tang 通过 fMRI 的动态改变观察到,使用 TPM 的患者,语言神经网络(DMN)(包括双侧额中回、额下回、颞叶扣带回、角回、缘上回)激活失败,但在停用 TPM 以后, DMN 又可以重新激活。所以 TPM 导致的言语功能障碍是可逆的。Szaflarski^[32]也观察到使用 TPM 出现词语语义理解障碍和音调决策困难患者的 MRI 表现神经网络的激活与 TPM 的剂量呈负相关,也就是说 TPM 剂量越高造成癫痫患者出现语意理解障碍和音调决策困难的风险越高。TPM 对认知功能的损害与剂量和滴定速度以及长期使用有关,因此在使用 TPM 时应缓慢加量。

综上, VPA 与 TPM 在新诊断成人症状性癫痫观察 1 年内疗效无显著差异。两种药物均能改善患者生活质量,且 VPA 对情绪和认知功能改善明显优于 TPM, 建议伴有抑郁症状和认知功能障碍的癫痫患者治疗时首选 VPA, 避免使用 TPM。

参考文献

- Schmidt D, Sillanpaa M. Prevention of epilepsy: Issues and innovations. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016, 16(11): 95.
- 郭毅. 中国西部地区老年癫痫患者临床特征及治疗现状. 西南医科大学, 硕士学位论文, 2016.
- 贝政平. 内科疾病诊断标准. 北京: 科技出版社. 2001: 839-840, 842.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 1981, 22(4): 489-501.
- Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, *et al.* Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*, 1998, 39(1): 81-88.
- 任晓琳. 对成年癫痫患者生活质量量表的评价和修订. 中国人民解放军第一军医大学, 硕士学位论文, 2003.
- Wang FL, Gu XM, Hao BY, *et al.* Influence of marital status on the quality of life of Chinese adult patients with epilepsy. *Chin Med J(Engl)*, 2017, 130(1): 83-87.
- McLean MJ, Macdonald RL. Sodium valproate, but not ethosuximide, produces use- and oltagte-dependent limitation of high frequency repetitive firing of action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther*, 1986, 237(3): 1001-1011.
- French JA, Kanner AM, Bautista J, *et al.* Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy. *Neurology*, 2004, 62(8): 1261-1273.
- Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, *et al.* Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2003, 107(3): 165-175.
- Lai EC, Hsieh CY, Su CC, *et al.* Comparative persistence of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: A STROBE-compliant retrospective cohort study. *Medicine*, 2016, 95(35): e4481.
- 林旭, 卢秀英, 伍雪英, 等. 新型抗癫痫药物治疗保留率及长期耐受性的研究. *华西医学*, 2016, 31(02): 225-229.
- Jalava M, Sillanpaa M. Concurrent illness in adult with childhood-onset epilepsy: a population-based 35-year follow-up study. *Epilepsia*, 1996, 37(12): 1155-1163.
- Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, *et al.* Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2003, 4(Suppl 3): 31-38.
- Gur-Ozmen S, Leibetseder A, Cock HR, *et al.* Screening of anxiety and quality of life in people with epilepsy. *Seizure*, 2016, 45(11): 107-113.
- Lin CY. Using Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) on patients with epilepsy: Confirmatory factor analysis and Rasch models. *Seizure*, 2016, 45(11): 42-46.
- Loiselle KA, Ramsey RR, Rausch JR, *et al.* Trajectories of health-related quality of life among children with newly diagnosed epilepsy. *J Pediatr Psychol*, 2016, 41(9): 1011-1021.
- Pigott K, Galizia I, Vasudev K, *et al.* Topiramate for acute affective episodes in bipolar disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 9(9): CD003384.
- Rajna P. Effects of antiepileptic drugs on mood of people with epilepsy. *Idegyogy Sz*, 2007, 60(9-10): 381-391.
- Mula M. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf*, 2007, 30(7): 555-567.
- Coppola G, Caliendo G, Veggiotti P, *et al.* Topiramate as add-on drug in children, adolescents and young adults with Lennox-Gastaut syndrome: An Italian multicentric study. *Epilepsy Res*, 2002, 51(1): 147-153.
- Guay DR. Newer antiepileptic drugs in the management of agitation/aggression in patients with dementia or developmental disability. *Consult Pharm*, 2007, 22(12): 1004-1034.
- Kuo SH. Topiramate in treatment of tourette syndrome. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33(1): 32-34.
- Martin P, Schreiner A, Rettig K, *et al.* Topiramate in patients with epilepsy and intellectual disability. *Epilepsy Behav*, 2009, 14(3): 496-502.
- Molina-Hernández M, Téllez-Alcántara NP, Olivera-López JI. Estrous cycle variation in anxiolytic-like effects of topiramate in Wistar rats in two animal models of anxiety-like behavior. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 103(3): 631-636.
- Navarrete F, Pérez-Ortiz JM. Pregabalin- and topiramate-mediated regulation of cognitive and motor impulsivity in DBA/2 mice. *Br J Pharmacol*, 2012, 167(1): 183-195.
- Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG. A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2000, 41(9): 1167-1178.
- Sarangi SC, Kakkar AK, Kumar R, *et al.* Effect of lamotrigine, levetiracetam & topiramate on neurobehavioural parameters & oxidative stress in comparison with valproate in rats. *Indian J Med Res*, 2016, 144(1): 104-111.
- Baeta E, Santana I, Castro G, *et al.* Cognitive effects of therapy with topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Rev Neurol*, 2002, 34(8): 737-741.
- Pietrzak B, Konopka A, Wojcieszak J. Effect of topiramate on hippocampus-dependent spatial memory in rats. *Pharmacol Rep*, 2013, 65(5): 1152-1162.
- Tang Y, Xia W, Yu X, *et al.* Altered cerebral activity associated with topiramate and its withdrawal in patients with epilepsy with language impairment: An fMRI study using the verb generation task. *Epilepsy Behav*, 2016, 59: 98-104.
- Szaflarski JP. Topiramate and its effect on fMRI of language in patients with right or left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(1): 74-80.

• 综述 •

癫痫患者对照料者和家庭及社会的影响研究



蔡梦婷, 丁美萍

浙江大学医学院附属第二医院 神经科 (杭州 310009)

【摘要】 癫痫是一种由脑器质性病变引起的慢性疾病, 对患者本人、照料者、家庭及社会均可造成不同程度影响。癫痫的发作频率、行为和睡眠障碍等并发症、随疾病产生的羞耻感、个体应对方式与家庭的资源获取能力会对其照料者及兄弟姐妹的生活质量造成消极影响。此外, 癫痫患者会因教育问题间接影响社会发展。照料者的直接支出和因工作受限造成的间接支出增加了个人和社会医疗健康保障系统的经济压力。文章根据最新文献综述癫痫患者对家庭和照料者生活质量、社会教育和经济发展的影响, 并提出相关解决方案。

【关键词】 癫痫; 照料者; 家庭; 社会; 生活质量

癫痫是一种儿童和成人常见的神经系统疾病, 发病率约为 0.4% ~ 0.7%, 主要集中于发展中国家^[1], 在全球慢性致残性疾病中排名第 20 位^[2]。癫痫反复发作对患者的健康和生活质量 (Quality of life, QOL) 造成严重影响。除了患者本人外, 活动性癫痫对照料者、兄弟姐妹和家庭的 QOL 均产生影响, 也限制了社会生活水平和资源分配利用。本文结合现有研究进展, 阐述癫痫对患者、相关人群及社会的影响, 旨在提高全社会对该病的关注与认识度。

QOL 是一个广义的概念, 包括生活中积极和消极的各方面内容^[3]。QOL 的评估方法多样, 包括定性和定量评估。定量分析主要通过问卷进行, 包括对家庭凝聚力、压力、应对方式、人际关系、社会满意度、学术和专业成就等的评定, 但因其局限性和测量方式差异的存在, 不能对结果予以完整解释。定性分析如面谈等通过研究人员可结合自身洞察推理力和经验开展, 可以更好地解释结果, 并为今后的分析或干预研究提供基础^[4]。常用的 QOL 评估工具见表 1^[5]。

1 对家庭的影响

癫痫会对整个家庭的 QOL 造成影响。多项研究表明, 癫痫对家庭 QOL 的消极影响确实存在, 且越来越多见。癫痫儿童家庭往往存在压力大、交流缺乏、社会支持欠缺和财政福利受损等问题。印度的一项研究显示, 42% 的家庭受到消极影响, 相关

因素包括病程较短、发作频繁、多种药物治疗以及并发的行为问题等^[6]。

值得注意的是, 癫痫在一定程度上可以改善家庭关系。曾有研究表明, 在 Lennox-Gastaut 综合征患者的家庭中, 74% 的父母称因需要照顾患儿使亲子关系更加密切, 但同时也对其造成了长久的压力、严重的经济危机以及对其他孩子陪护时间减少等问题^[7]。加拿大的一项独立研究表明, 相比智力正常的儿童家庭, 癫痫患儿家庭成员间的共情、支持与照顾更多见, 整体 QOL 更高, 但当癫痫病情严重或合并其他疾病时, QOL 反而降低^[4]。癫痫患者对家庭 QOL 的影响与多种因素有关, 包括癫痫频繁发作、患者或其兄弟姐妹出现行为或情绪障碍等并发症, 以及父母对其的照料方式不当等。其中, 家庭氛围不和谐、沟通不当、父母的过度保护、活动限制等较为常见^[8]。因此, 患者和照料者均应加强个人及家庭应对能力, 学习癫痫相关知识, 及时寻求医疗帮助, 避免冲突。

2 对父母和照料者的影响

在家庭单元中, 癫痫会对患者父母或照料者的 QOL 产生影响, 且与发作频率明显相关^[9]。癫痫和智力障碍患者的照料者容易产生紧张情绪, 不利于构建良好的家庭和社会关系, 也使其焦虑和抑郁发病率增高。

患者自身特点是照料者 QOL 的主要影响因素之一。研究分析发现, 癫痫发作的内在不可预测性是照料者的压力来源, 癫痫发作持续时间长、难治性癫痫会造成照料者 QOL 进一步降低^[10]。其他如患者情绪调节和功能状态差、社会支持少、癫痫相

表 1 癫痫患者家庭、照料者及兄弟姐妹生活质量评估工具表

患者	家庭和照料者
36 项短期健康量表 (SF-36)	亲子关系问卷调查 (PACIQ-R)
EuroQol 健康指数量表 (EQ-5D)	癫痫患者兄弟姐妹相关因素量表 (SCASS)
流行病学研究中心抑郁自评量表 (CES-D)	家庭生活事件及变化因素量表 (FILE)
儿童睡眠障碍量表 (SDSC)	家庭评估表 III (FAM-III)
功能缺陷评定量表 (DAS)	儿童 / 家庭影响因素调查表
Rosenberg 自尊量表 (RSES)	家庭亲密度和凝聚力评估量表
生存质量简表 (WHOQOL-BREF)	乌德勒支应对方式量表 (UCL)
状态-特质焦虑问卷 (STAI)	兄弟姐妹情感问卷 (SPQ)
医院焦虑抑郁量表 (HADS)	自我应对量表 (SRC)
Tennessee 自我状态评估表 (TSCS)	Friedric 资源和压力问卷简表 (QRS-F)

关的羞耻感等也会对其产生消极影响。

照料者的自身特点也会影响其 QOL。苏丹的一项针对癫痫儿童的研究指出, 女性、教育程度低、孩子的易患病体质^[10]、消极的应对方式等将造成其 QOL 降低。成年癫痫患者照料者的整体 QOL 与正常人群相比并无显著性差异, 但当患者 QOL 较低、照料者应对方式不当时, 照料者 QOL 也会随之降低^[11]。

一些针对不良影响因素的干预措施可改善照料者 QOL, 包括增强患者和照料者的中心地位、满足需求、为癫痫患者提供自我管理的方法等。此外, 通过对照料者的培训能帮助其减少压力、提高应对技能、增强癫痫相关知识、管理不良行为等积极措施, 将有助于改善照料者 QOL^[12]。

3 对兄弟姐妹的影响

癫痫患者对兄弟姐妹的影响较难研究。一方面, 因其社会地位和经济能力存在个体差异, 难以统一比较; 其次, 来自父母或兄弟姐妹等不同人群的评价方式不同, 也会对结果造成较大差异^[13]。兄弟姐妹的 QOL 受其自身慢性疾病或与患者相似的遗传因素的影响, 如青少年性肌阵挛性癫痫患者的兄弟姐妹的记忆力相对较差, 其 QOL 也随之降低。另一方面, 性别差异也在研究中较为突出, 女性占多数, 如伴发育障碍的癫痫患者的照料者多为其姐妹或母亲^[14]。

研究表明, 癫痫的病程长短对其兄弟姐妹的 QOL 影响较大。青春期或成年后诊断的癫痫患者在病程早期易造成其兄弟姐妹的 QOL 下降, 但随着病程延长, QOL 逐渐改善^[15]。一项较早的研究得出了与之相反的结论, 即癫痫病程越长, 其兄弟姐

妹受到的影响越大; 而患者刚开始出现癫痫发作时, 其 QOL 相对正常^[16]。同样兄弟姐妹的行为问题和情绪障碍可加重其影响^[17]。当兄弟姐妹年龄较小、所患为非致命性或高度侵袭性疾病时, 其 QOL 受到的影响较小; 相对而言, 患者兄弟姐妹更易受外在因素影响。相比其他慢性疾病, 癫痫更易造成其兄弟姐妹的情绪和行为障碍^[18]。

大量数据表明, 当癫痫儿童的疾病加重或并发症增多时, 其兄弟姐妹受到的消极影响增多, 并可随时间减少。可通过相关干预措施改善患者兄弟姐妹的 QOL, 包括详细了解患者病情以提高其应对策略, 为病情复杂的癫痫患儿 (癫痫相关脑病) 制定个人成长评估方案等^[19]。

总而言之, 患者需与其兄弟姐妹和父母增加沟通交流, 建立家庭支持体系, 制定疾病应急方案, 进行适当的户外放松活动以改善 QOL。

4 对社会教育的影响

癫痫患者对社会教育的影响可通过资源利用情况进行评估, 包括对教育的要求。相比其他儿童, 癫痫儿童即使具备正常智力水平, 在学校的情绪状态仍较差, 加上其合并症及癫痫控制情况, 常需额外的支出满足其基础健康及教育需求^[20]。

患者在学校消极表现主要为出勤率低。癫痫儿童在学校缺勤的风险较高, 且受地域和文化因素影响。一项对近 32 000 例有特殊医疗需求的癫痫患儿家庭的研究表明, 在随访 1 年的时间内缺勤 11 d 以上的癫痫患儿占 36% ($n=944$), 而其他有特殊医疗需求的不伴癫痫的儿童为 18%^[20]。此外, 患者兄弟姐妹的出勤率也受到影响, 一项巴西的研究表明, 患者兄弟姐妹中约 12% 在 1 年内至少缺勤 1 d^[21]。

癫痫患儿相比其他儿童往往更需要学校更高要求来满足其特殊的健康需求。一项针对美国儿童健康研究的全美调查表明,75% 癫痫患儿拥有特殊的教育服务^[21]。癫痫患者合并智力缺陷时增加了额外资源的需求。此外,有特殊医疗需求及合并症的癫痫患儿对治疗的需要也更高,无合并症时患者的治疗需求比例降低,但癫痫患儿仍占 26%,不伴癫痫的占 11%^[20]。

接受癫痫患儿的学校额外费用对社会经济产生了影响。英国的一项对 85 例活动性癫痫患儿的队列研究表明,每 18 个月特殊教育服务支出的平均费用为(11 552±8 937)欧元,业余生活支出的平均费用为(1 742±8 158)欧元。存在认知功能障碍、至少每周一次的癫痫发作时支出增多。存在认知障碍的患儿的总支出为 7 785(4 943 ~ 10 627)欧元,无智力缺陷的为 23 579(16 489 ~ 30 670)欧元,社会和教育费用是医疗费用的 4 倍^[22]。

5 对社会经济影响

癫痫因其直接和间接支出对社会的总体经济影响较大。直接支出指用于医疗或与癫痫相关的额外教育或社会资源的支出;间接支出较难以衡量,包括因患者生活能力减退和家属投入时间等造成的损失。总而言之,癫痫相关的支出因评估和治疗、手术和住院、失去劳动能力、收入和家庭工作而升高^[23]。

癫痫患者对社会的经济影响主要与就业率相关。成人单次简单非诱发性癫痫发作对就业或教育常无明显影响,但当发展为癫痫时会出现失业率增加、工资降低的情况,且成年癫痫患者更可能出现失能[RR=6.4; 95%CI(5.41, 6.97)]^[24]。当同时存在低工资、高失业率、高失能率时,会造成癫痫群体的社会经济地位降低、总支出升高。此外,患者在较高的癫痫治疗费用的压力下可能会自行停药。

直接医疗支出对癫痫患者而言因地域和文化差异而不同。癫痫患者的年均直接支出在患病率较高的发展中国家较为突出。癫痫相关支出在个人及社会中占比不同,且受不同的医保支付影响。在美国,成年癫痫患者医疗补助率高(RR=3.6),但药物费用负担重(RR=2.4)^[24]。在有特殊医疗需求的儿童中,癫痫患儿更易得到健康保障。癫痫患者相比其他慢性疾病患者而言对卫生资源的直接使用更多,且受病因和医疗保健设施影响。在 2015 年的系统评价中 Allers 等^[23]指出,高支付与癫痫持续时间和严重程度、发作频率、药物治疗或抵抗、

住院和残疾级别等有关。

癫痫患儿的医疗费用受合并症和癫痫并发症的影响。共病抑郁、焦虑、自闭症、学习障碍时常需神经内科随访或住院治疗^[24]。学习障碍使癫痫患儿对健康资源的需求增加,而伴发焦虑时对急诊的需求较大。加拿大的一项研究表明,癫痫患儿的急诊和住院费用均较高,但表现为痫样发作最后排除癫痫的患者在急诊(Emergency department, ED)初诊和住院患者中分别占 89% 和 57%^[25]。

减少癫痫患者对经济影响的策略正在研究当中,目前仍缺乏大量的数据支持。通过对适合的患者行癫痫手术治疗可减少医疗保健系统的压力,加强集中干预措施稳定患者病情也可减少 ED 的压力。目前以自我管理和电子健康干预为中心的多因素干预计划正在筹备中,旨在减少医疗资源的使用、提高 QOL^[26]。

6 未来发展方向

癫痫的影响不仅局限于患者本人,也影响其照料者和家庭的 QOL、社会的教育和经济发展。虽然癫痫在某些程度上对加强家庭沟通、改善亲子关系等具有一定帮助,但其对 QOL 的消极影响仍为目前主要关注点。癫痫频繁发作对照料者及其兄弟姐妹的影响、智力障碍或行为异常等合并症、家庭不当的沟通或应对方式均应引起健康管理机构的重视。

为了减少癫痫对照料者和社会的影响,需要医学专家、社会相关部门等多方面的努力。一方面,需开展更多以减少癫痫发作和影响为目的科学研究;另一方面,社区及相关机构需发展以患者和家庭为中心的社区支持和癫痫发作自我管理项目;同时,医疗健康管理机构需解决其合并的发育和行为障碍问题。通过全社会努力可最大程度控制癫痫发作频率、制定发作时的紧急应对方案、对符合条件的患者行癫痫手术治疗、促使资源合理分配和增加其利用率等措施予以改善。

参考文献

- 1 Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 2017, 88(6): 296-303.
- 2 Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, *et al.* Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2163-2196.
- 3 The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHO- QOL): Development and general psychometric properties.

- Quality of Life Assessment (WHO- QOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med*, 1998, 46(12): 1569-1585.
- 4 Kampra M, Tzerakis N, Lund Holm Thomsen L, *et al.* The challenges that parents of children with epilepsy face: A qualitative study. *Epilepsy Behav*, 2017, 71(Pt A): 94-103.
 - 5 Ostendorf AP, Gedela S. Effect of epilepsy on families, communities, and society. *Semin Pediatr Neurol*, 2017, 24(4): 340-347.
 - 6 Datta SS, Premkumar TS, Fielding S, *et al.* Impact of pediatric epilepsy on Indian families: Influence of psychopathology and seizure related variables. *Epilepsy Behav*, 2006, 9(1): 145-151.
 - 7 Gibson PA. Lennox-Gastaut syndrome: Impact on the caregivers and families of patients. *J Multidiscip Healthc*, 2014, 7(1): 441-448.
 - 8 O'Toole S, Lambert V, Gallagher P, *et al.* "I don't like talking about it because that's not who I am": Challenges children face during epilepsy-related family communication. *Chronic Illn*, 2016, 12(3): 216-226.
 - 9 Smith G, Wagner J, Andrews J, *et al.* Caregiving in pediatric epilepsy: Results of focus groups and implications for research and practice. *Epilepsy Behav*, 2014, 34: 34-41.
 - 10 Abbas Z, Elseed MA, Mohammed IN. The quality of life among sudanese children with epilepsy and their care givers. *Sudan J Paediatr*, 2014, 14(1): 51-58.
 - 11 Van Ande IJ, Westerhuis W, Zijlmans M, *et al.* Coping style and health-related quality of life in caregivers of epilepsy patients. *J Neurol*, 2011, 258(10): 1788-1794.
 - 12 Ostendorf AP, Ng YT. Treatment-resistant lennox-gastaut syndrome: Therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 1131-1140.
 - 13 Hames A, Appleton R. Living with a brother or sister with epilepsy: Siblings' experiences. *Seizure*, 2009, 18(10): 699-701.
 - 14 Hallberg U. Situation and psychosocial well-being of older sisters to children with disabilities or chronic illnesses-the forgotten children? *Int J Qual Stud Health Well Being*, 2013, 8: 21755.
 - 15 Sharpe D, Rossiter L. Siblings of children with achronic illness: Ameta-analysis. *J Pediatr Psychol*, 2002, 27(8): 699-710.
 - 16 Hoare P. Psychiatric disturbance in the families of epileptic children. *Dev Med Child Neurol*, 1984, 26(1): 14-19.
 - 17 Rana P, Mishra D. Quality of life of unaffected siblings of children with chronic neurological disorders. *Indian J Pediatr*, 2015, 82(6): 545-548.
 - 18 Vermaes IPR, van Susante AMJ, van Bakel HJA. Psychological functioning of siblings in families of children with chronic health conditions: A meta-analysis. *J Pediatr Psychol*, 2012, 37(2): 166-184.
 - 19 Stephenson E, DeLongis A, Steele R, *et al.* Siblings of children with a complex chronic health condition: Maternal posttraumatic growth as a predictor of changes in child behavior problems. *J Pediatr Psychol*, 2017, 42(1): 104-113.
 - 20 Pastor PN, Reuben CA, Kobau R, *et al.* Functional difficulties and school limitations of children with epilepsy: Findings from the 2009-2010 national survey of children with special health care needs. *Disabil Health J*, 2015, 8(2): 231-239.
 - 21 Aguiar BVK, Guerreiro MM, McBrian D, *et al.* Seizure impact on the school attendance in children with epilepsy. *Seizure*, 2007, 16(8): 698-702.
 - 22 Hunter RM, Reilly C, Atkinson P, *et al.* The health, education, and social care costs of school-aged children with active epilepsy: A population-based study. *Epilepsia*, 2015, 56(7): 1056-1064.
 - 23 Allers K, Essue BM, Hackett ML, *et al.* The economic impact of epilepsy: A systematic review. *BMC Neurol*, 2015, 15(1): 245.
 - 24 Puka K, Smith ML, Moineddin R, *et al.* The influence of socioeconomic status on health resource utilization in pediatric epilepsy in a universal health insurance system. *Epilepsia*, 2016, 57(3): 455-463.
 - 25 Puka K, Smith ML, Moineddin R, *et al.* Health resource utilization varies by comorbidities in children with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 57(Pt A): 151-154.
 - 26 Leenen LA, Wijnen BF, de Kinderen RJ, *et al.* Cost-effectiveness of a multi-component intervention for adults with epilepsy: Study protocol of a dutch randomized controlled trial (ZMILE study). *BMC Neurol*, 2014, 17(7): 255.

• 综述 •

癫痫躯体共患病的研究进展



王艺霖, 张鸿

中国医科大学附属盛京医院 神经内科 (沈阳 110004)

【摘要】 癫痫是最常见的慢性神经系统疾病之一, 随着癫痫研究的深入, 癫痫共患病引起了人们的广泛关注。目前, 癫痫精神行为共患病(如焦虑、抑郁、注意缺陷多动障碍、自闭症、精神发育迟滞、精神性厌食症、双相障碍、情绪障碍等)和神经系统共患病(如偏头痛、痴呆、阿尔茨海默病、中风、帕金森病、睡眠障碍、脑肿瘤、脑病等)已有许多报道, 在此不再赘述。近年来, 癫痫合并躯体共患病的报道越来越多, 应当给予足够重视, 现就癫痫躯体共患病研究进展做一综述。

【关键词】 癫痫; 共患病; 躯体疾病

共患病(Comorbidity)是指患者同时患有非因果关联的两种及两种以上疾病, 分别达到各自疾病的诊断标准。共患病的共同患病率高于一般人群, 提示两种疾病可能存在共同的病因病理机制。癫痫患者常见共患疾病包括神经系统疾病、精神疾病及躯体疾病。癫痫的神经系统共患病包括偏头痛、痴呆、阿尔茨海默病、中风、帕金森病、睡眠障碍、脑肿瘤及脑病等。癫痫精神行为共患病包括焦虑、抑郁、注意缺陷多动障碍(Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、自闭症、精神发育迟滞、精神性厌食症、双相障碍和情绪障碍等^[1]。最近一项系统评估报告指出, 有6%的癫痫患者合并精神共患病, 癫痫患者的精神疾病风险几乎增加了8倍^[2]。癫痫躯体共患病与精神共患病及神经系统共患病同样重要, 但却很少受到重视, 尤其在癫痫高发病率的中低收入国家, 且躯体共患病对癫痫患者的生活质量造成了显著影响, 早期的筛查和治疗会对预后有所改善^[3]。躯体共患病常见的疾病包括心脏、胃肠和呼吸系统以及其他疾病^[4]。据报道, 约有50%的活动性癫痫患者至少合并有一种内科疾病。几乎所有癫痫猝死都与癫痫共患病有关, 如心脑血管疾病和肺炎^[5, 6]。尽管近年来我们对癫痫和相关共患病的研究有了巨大的进展, 遗传学、电生理学和神经影像学的进展大大提高了我们诊断、鉴别诊断和治疗癫痫共患病的能力, 但在筛查、治疗、预防方面进展甚微, 癫痫共患病往往未被诊断或未得到充分的治疗^[7]。本文就癫痫躯体共患病的

相关机制、危险因素、筛查、治疗、预后等方面简要综述。

1 心血管系统疾病

1.1 血脂异常

癫痫常与心血管共患病相关, 酶诱导抗癫痫药物(Enzyme inducing antiepileptic drugs, EIAEDs)尤其是苯妥英与血脂异常发生率较高有关^[8], 医师应考虑到脂质异常是EIAEDs潜在的副作用, 降脂治疗之前, 可能需要评估其他治疗方案^[9]。另有专家认为冠状动脉疾病的风险与EIAEDs对血管危险因素如胆固醇代谢的影响有关^[10]。对于这一观点, Roberts等^[11]认为, 不同的AEDs对血脂有不同的影响。在一项研究中, 与卡马西平相比, 拉莫三嗪心血管死亡的风险降低, 卡马西平已被证明能增加总胆固醇水平, 而拉莫三嗪和左乙拉西坦不影响血脂水平。此外, 将苯妥英钠或卡马西平换为拉莫三嗪或左乙拉西坦后, 患者的血清总胆固醇、甘油三酯和C反应蛋白水平迅速改善, 目前, 新型AEDs(拉莫三嗪、左乙拉西坦和托吡酯)的使用量增加, 传统酶诱导药物(苯妥英钠和苯巴比妥)的使用下降, 可能会使心脏病发病率有所下降^[11]。

1.2 心律失常

Shmuelly等^[12]认为癫痫患者心率失常发病率较高, 这可能不仅是癫痫发作的结果, 也可能与癫痫有共同的遗传因素。报道显示, 在大脑和心脏中有几种遗传离子通道基因突变, 可能引起癫痫发作和心律失常, 如SCN5A、KCNQ1和KCNH2基因。另外已知几种AEDs, 特别是具有钠通道阻断特性的AEDs会引发传导异常或心律失常, 包括房室传导

阻滞、ST 改变、心房纤颤和 QTc 延长,但具体关系尚不明确。

癫痫患者共患的心率失常中,窦性心动过速是最常见的发作模式,但通常没有症状。心搏停止是由于直接刺激中枢自主神经网络的癫痫活动引起,如部分边缘系统(即杏仁核、扣带回)的局灶性刺激。或者癫痫诱发的恐惧和儿茶酚胺释放可能引起血管迷走神经反应,引起心脏抑制和血管舒张。研究表明,改善控制癫痫发作可以防止发作性心搏停止。室性心动过速/心室颤动(Ventricular tachycardia/Ventricular fibrillation, VT/VF)是另一种罕见的心律失常,但癫痫诱发 VT/VF 的机制尚不清楚。另外,由直接刺激皮质引发的癫痫发作可能引起扩步性抑制,导致脑干抑制和心肺衰竭^[12]。Chen 等^[10]认为新治疗的癫痫患者发生缺血性心脏病和中风的风险更高。

1.3 高血压

Newale 等^[13]指出高血压是癫痫患者最常见的共患病,而 Vivanco-Hidalgo 等^[9]却认为癫痫患者高血压发病率比一般人群低。众所周知,肾素-血管紧张素系统(Renin-angiotensin system, RAS)具有血压调节、垂体激素释放以及水电解质平衡的相关功能。研究表明,大脑 RAS 成分在病理状态下发生显著变化,如在许多易发癫痫的脑结构中发现的血管紧张素 2 型受体(Angiotensin type 2 receptor, AT2)和血管紧张素 1 型受体(Angiotensin type 1 receptor, AT1),最初报道 AT1 受体的表达和合成在颞叶癫痫(Temporal lobe epilepsy, TLE)患者的皮层和海马中上调^[14]。Atanasova 等^[14]提供的免疫组织化学证据表明 AT1 受体拮抗剂可以用作治疗共患高血压和癫痫的治疗策略。

2 运动系统疾病

2.1 不宁腿综合征

不宁腿综合征(Restless legs syndrome, RLS)是约 10%普通人群中常见的运动障碍疾病,中度严重 RLS 的发生率为 2.7%(其中女性 3.7%,男性 1.7%)。Geyer 等^[15]采用国际不宁腿研究组(IRLSSG)问卷,NIH RLS 诊断标准,铁蛋白水平和综合睡眠筛查(包括多导睡眠监测)对 98 例符合纳入标准的局灶性 TLE 患者(右侧 50 例,左侧 48 例)进行评估。最后得出结论,癫痫患者频繁发生中度至重度 RLS,而且右侧 TLE 组的 RLS 症状较左侧 TLE 组更常见,程度更重。在双盲安慰剂对照试验中发现,卡马西平、加巴喷丁、普瑞巴林和氯硝西泮等几种

AEDs 可能对治疗 RLS 有效^[16],但由于样本量太少不足以确定特定 AEDs 对 RLS 症状的影响。

2.2 震颤

青少年肌阵挛性癫痫(Juvenile myoclonic epilepsy, JME)是青少年中最常诊断的特发性全面性癫痫综合征(Idiopathic generalized epilepsy syndromes, IGES)之一,其发病率约占 IGES 的 18%,占有癫痫的 5%~10%^[17],在临床中 JME 患者经常可见震颤。JME 的手部运动类似于特发性震颤,但波幅较低,表现为不规则肌阵挛。Aydin-Özemer 等^[18]认为部分肌阵挛与合并特发性震颤有关,另一部分可能是丙戊酸钠诱发的震颤。

2.3 骨折

癫痫患者的骨折风险至少增加 1 倍,骨折风险是癫痫严重的共患病。许多 AEDs 抑制成骨细胞中电压门控钠离子通道功能,成骨细胞离子通道对两种常见 AEDs——卡马西平和苯妥英钠的抑制敏感,通过 AEDs 对成骨细胞功能的直接作用增加了骨折风险,即 AEDs 可以直接影响成骨细胞功能并可能影响骨强度^[19]。这与 Vestergaard^[20]的结果一致,AEDs 治疗的患儿中可见骨密度降低、骨生长受损和维生素 D 缺乏。与单药治疗相比,多药疗法组患儿骨密度下降幅度更大,比外生酮饮食可能也与骨密度降低有关,故建议应注意纠正维生素 D 的缺乏,增加钙摄入量。

2.4 关节炎

癫痫患者偶见骨关节炎与类风湿关节炎^[21],关节炎和癫痫之间的关系是有限的,所有年龄段的癫痫患者都有可能因身体运动减少、长期不活动而对骨骼和关节健康产生不利影响,需要进一步研究运动减少对骨骼、关节健康和关节炎的影响^[22]。

3 呼吸系统疾病

3.1 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(Obstructive sleep apnea, OSA)是由于上呼吸道阻塞导致气流反复中断而引发的一种病症,是耐药性癫痫的一个重要共患病。Liu 等^[23]认为,癫痫和 OSA 的共患病并不少见,OSA 的诊断和治疗将改善癫痫患者的预后和生活质量。与一般人群相比,癫痫患者 OSA 患病率较高(总体为 9%~33%;中度至重度为 13%~16%)。OSA 的几个常见危险因素已被证实在癫痫患者中较显著,尤其是高龄、男性和肥胖。此外,难治性癫痫发作、抗癫痫综合治疗和迷走神经刺激,似乎使这些患者特别容易发生 OSA。严重的 OSA 可加

重癫痫发作, 而通过持续气道正压通气 (Continuous positive airway pressure, CPAP) 可能显著降低癫痫发作频率, 但 CPAP 对于 OSA 的治疗意义有待于进一步证实和研究^[24]。Jain 等^[25]按发作频率将癫痫患儿分为轻度 (0~1 次/月) 或重度 (包括难治性癫痫, >1 次/月), 通过筛查发现轻度癫痫患儿 OSA 发生率为 30.7%, 重度癫痫上升至 43.8%, OSA 在重度癫痫和多药治疗的患儿中更常见。如果不及时治疗则会对生长发育产生不利影响, 包括认知和行为等。Garcia 等^[26]与 Urquhart 等^[27]提出与正常发育的儿童相比, 癫痫患儿 OSA 和过度白天嗜睡 (Excessive daytime sleepiness, EDS) 发生率增高。AEDs 可能是一个混杂的因素, 进一步的研究包括多导睡眠图 (Polysomnography, PSG) 检查 OSA 的存在是必要的^[27]。特别在老年患者中, 慢性和耐药性癫痫会导致 OSA。因此在未来应考虑应用视频脑电图 (VEEG) 和 PSG 检查来确定难治性癫痫患者睡眠障碍是否发生的必要性^[28]。

3.2 哮喘

根据 2006 年俄亥俄州的 BRFSS 报告, 无癫痫患者的哮喘发生率为 9%, 癫痫患者高达 32%; 由于样本量小, 置信区间与未报告癫痫的人略有重叠, 这种差异并不显著。既往流行病学研究发现癫痫患者哮喘风险增加 30%^[29]。目前关于癫痫与哮喘之间的关系还不清楚, 但我们推测, 哮喘发作率较高可能与癫痫发作时的焦虑有关, 且可能由于相关的环境和生活条件导致哮喘而与癫痫间接相关。癫痫患者往往收入较低, 而且更可能失业, 低收入家庭受哮喘影响较大, 更有可能生活在吸烟家庭, 并且暴露于不洁环境, 这会影响哮喘风险和严重程度^[22]。

4 内分泌系统疾病

4.1 糖尿病

在 Keezer 等^[30]研究中癫痫患者 1 型糖尿病 (Type 1 diabetic mellitus, T1DM) 患病率与非癫痫患者相比增加了两倍以上。在绝大多数情况下, T1DM 的发生先于癫痫发作, 中位数为 1.5 年。T1DM 患者相对于 2 型糖尿病或无糖尿病患者 (85% vs 35% 和 49%, $P=0.045$) 更可能患隐性/未知癫痫。约 80% T1DM 患者存在抗谷氨酸脱羧酶抗体 (Glutamic acid decarboxylase-antibodies, GAD-A) 抗体。据报道, 多达 6% 癫痫患者可能具有升高的血清 GAD-A 滴度, 这与癫痫严重程度增加相关, 且在不同类型的癫痫中 GAD-A 的存在似乎并

不一样, GAD-A 与癫痫之间潜在因果关系有重要的治疗意义^[30]。然而也有不同观点, Vivanco-Hidalgo 等^[9]认为癫痫患者糖尿病的患病率低于一般人群。

4.2 甲状腺功能减退

在 Aparicio-Claure 等^[31]研究样本中亚临床甲状腺功能减退的患病率为 25%, 大多数患者接受丙戊酸钠治疗。使用丙戊酸钠、卡马西平和苯妥英钠单药治疗癫痫患儿中亚临床甲状腺功能减退症的高发病率应引起重视。

4.3 性功能减退

癫痫和 AEDs 都可以诱发性欲下降^[32], 36.7% 的癫痫患者有性功能障碍。性功能障碍、激素水平变化可能与 AEDs (卡马西平) 有关, 但与癫痫发作频率之间没有任何关联^[33]。勃起功能障碍 (Erectile dysfunction, ED) 常见于局灶性癫痫患者, 发生率高达 65%。在男性局灶性癫痫患者中, 教育水平、家庭收入、抑郁症状和催乳素水平是性功能障碍的独立预测因子。需要大样本规模的研究, 以确定独立的生物标志物和癫痫患者 ED 治疗的目标^[34]。其中血管性 ED 应引起重视, 在 Hamed 等^[35]的结果中, 癫痫伴 ED 的男性阴茎动脉供血不足, 慢性癫痫患者出现动脉粥样硬化风险的客观证据表明, 颈动脉内膜中层厚度值升高与阴茎血流异常显著相关, 提示 ED 的血管成分可能与全身动脉粥样硬化风险有关。

5 消化系统疾病

5.1 肠易激综合症

与年龄和性别匹配的健康对照相比, 癫痫患者肠易激综合症 (Irritable bowel syndrome, IBS) 的发生频率高 5 倍。IBS 似乎不会影响健康相关的生活质量, 但会导致情感症状和失眠。此外, 一些报道还发现癫痫与胃肠道病理学之间存在联系, 如消化道出血、消化性溃疡和炎性肠病^[36-38]。目前已经提出一些假设解释与癫痫相关的胃肠道改变, 如脑肠道炎症通路、肠道微生物群的改变或肠道炎症的迷走调节^[39, 40]。另外, 最近一项以人群为基础的研究中发现, IBS 患者在其一生中癫痫发作的风险增加了 1.37 倍^[41]。

5.2 胃肠溃疡及出血

癫痫患者胃肠溃疡及出血的风险增加, 关于胃肠溃疡出血问题可能有两个解释: 一是许多癫痫患者有发作性自主神经症状, 如胃肠紊乱^[42]; 二是某些药物 (如抗血小板药物、抗炎药物) 的使用可

能会导致胃炎或出血,使用 AEDs (特别是传统药物)的患者常有胃肠不适^[43]。

6 免疫系统疾病

癫痫和自身免疫性疾病 (Autoimmune diseases, AD) 常常同时发生,对患有 AD 或癫痫的患者,临床医生应该意识到它们之间的关联性,且应该注意考虑自身免疫在癫痫中的潜在作用。事实上,几乎 1/5 的癫痫患者至少有一种共存的 AD。AD 患者癫痫发病率升高,其病理涉及大脑,如系统性红斑狼疮 (Systemic lupus erythematosus, SLE) 与大脑中的一系列炎症机制有关, SLE 患者中癫痫发生率在 4% ~ 51% 左右^[44]。已有报道抗惊厥药物如卡马西平可以引起 SLE 样症状,而某些免疫抑制剂如皮质类固醇和非甾体抗炎药 (Non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) 已被发现可以诱发癫痫发作的风险。一些 AD 如 T1DM、银屑病、类风湿性关节炎、格雷夫斯病、桥本氏甲状腺炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、SLE、抗磷脂综合征、干燥综合征、重症肌无力和乳糜泻等与癫痫的关系有待进一步研究^[44]。

7 生殖系统疾病

癫痫发作和一些 AEDs 会危及生殖健康,癫痫患者的生育率较低,无排卵月经周期较多,这似乎与癫痫发作和 AEDs 相关的生殖内分泌紊乱有关。卡马西平、苯妥英钠和苯巴比妥升高肝细胞色素 P450 酶水平和降低内源性雌激素、肾上腺和卵巢雄激素。丙戊酸钠抑制类固醇激素代谢,升高雄激素,易患高雄激素-多毛症、肥胖症、痤疮和频繁无排卵周期的表型征象。一项前瞻性拉莫三嗪特异性注册研究报告,在妊娠早期接触拉莫三嗪后出现 1.8% 的主要致畸率^[45]。且研究显示, AEDs 可能导致胚胎畸形,北美的抗癫痫药物妊娠登记处报告,孕早期接触苯巴比妥后主要致畸率为 12%,孕早期暴露于丙戊酸钠后为 8.6%。

8 其他躯体疾病

癫痫患者肥胖的发生率明显增高。Arya 等^[46]的数据显示尽管新诊断儿童失神癫痫 (Childhood absence epilepsy, CAE) 组患儿的平均每日能量摄入量和每日碳水化合物摄入量低于年龄匹配的对照组,但却比对照组更有可能超重 (19.3% vs. 13.8%) 或肥胖 (14.5% vs. 11.5%), 超重和肥胖的联合患病率在 CAE 队列中为 33.8%, 在对照组为 25.3%。这

可能与癫痫患者参加的运动过少有关,提倡癫痫患者应积极参加运动^[47]。

癫痫患者共患慢性疼痛及慢性疲劳也很常见。慢性疼痛可能与运动减少有关,疼痛也可能与癫痫发作导致的骨损伤有关^[48]。癫痫患者与一般人群相比,更容易合并慢性疲劳。癫痫发作也能导致随之而来的发作性疲劳,同时慢性疲劳也是 AEDs 的主要副作用,特别是多药治疗的患者^[43]。

9 小结

癫痫共患病加重了患者的负担,一些共患病,如心脑血管疾病可以导致癫痫患者意外猝死,对患者预后和生活质量产生严重负面影响。Clancy 等^[5]提出癫痫可以被看作是癫痫发作与系统性功能障碍引起的共患病的总和,且癫痫应该是一种不仅限于中枢神经系统的全身状况,应考虑癫痫与共患病的综合治疗^[49]。对已经建立了癫痫与几种疾病之间的双向关联,可以通过共同的潜在机制和风险因素来解释,了解这些共同的机制能提供新的治疗目标和筛查、预防措施^[50]。目前迫切需要新的、有效的针对癫痫共患躯体疾病的筛查手段和指南,以帮助早期发现和治疗共患病;同时需要进一步探索这些疾病与癫痫之间的机制与关系,积极进行早期干预以改善癫痫患者预后情况。

参考文献

- 1 Mula M. Epilepsy and psychiatric comorbidities: drug selection. *Curr Treat Options Neurol*, 2017, 19(12): 44.
- 2 Yuen AWC, Keezer MR, Sander JW. Epilepsy is a neurological and a systemic disorder. *EpilepsyBehav*, 2017, 8: 7-61.
- 3 Adebayo PB, Akinyemi RO, Oluwole F, *et al*. Impact of somatic comorbidities on quality of life of patients living with epilepsy in sagamu nigeria. *Acta Neurol Scand*, 2014, 130(6): 387-393.
- 4 Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia*, 2012, 53(8): 1282-1293.
- 5 Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*, 2016, 15(1): 106-115.
- 6 Gaitatzis A, Sander JW. The mortality of epilepsy revisited. *Epileptic Disord*, 2004, 6(1): 3-13.
- 7 Holmes GL, Noebels JL. The epilepsy spectrum: targeting future research challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(7): a028043.
- 8 Vivanco-Hidalgo RM, Gomez A, Moreira A, *et al*. Prevalence of cardiovascular risk factors in people with epilepsy. *Brain Behav*, 2016, 7(2): e00618.
- 9 Vivanco-Hidalgo RM, Elosua R, Gómez González A, *et al*. People with epilepsy receive more statins than the general population but have no higher cardiovascular risk: results from a cross-sectional

- study. *Eur J Neurol*, 2017, 24(2): 419-426.
- 10 Chen Z, Liew D, Kwan P. Excess mortality and hospitalized morbidity in newly treated epilepsy patients. *Neurology*, 2016, 87(7): 718-725.
 - 11 Roberts JI, Patten SB, Wiebe S, *et al.* Health-related behaviors and comorbidities in people with epilepsy: changes in the past decade. *Epilepsia*, 2015, 56(12): 1973-1981.
 - 12 Shmueli S, van der Lende M, Lamberts RJ, *et al.* The heart of epilepsy: current views and future concepts. *Seizure*, 2017, 44: 176-183.
 - 13 Newale S, Bachani DS. Demographic characteristics of epilepsy patients and antiepileptic drug utilization in adult patients: results of a cross-sectional survey. *Neurol India*, 2016, 64(6): 1180-1186.
 - 14 Atanasova D, Tchekalarova J, Ivanova N, *et al.* Losartan suppresses the kainate-induced changes of angiotensin At1 receptor expression in a model of comorbid hypertension and epilepsy. *Life Sci*, 2018, 193: 40-46.
 - 15 Geyer JD, Geyer EE, Fetterman Z, *et al.* Epilepsy and restless legs syndrome. *Epilepsy Behav*, 2017, 68: 41-44.
 - 16 Montplaisir J, Lapierre O, Warnes H, *et al.* The treatment of the restless leg syndrome with or without periodic leg movements in sleep. *Sleep*, 1992, 15(5): 391-395.
 - 17 Chowdhury A, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: support for sodium valproate. *Epilepsy Res*, 2016, 119: 62-66.
 - 18 Aydin-Özemir Z, Matur Z, Baykan B, *et al.* Analysis of the tremor in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res*, 2016, 128: 140-148.
 - 19 Petty SJ, Milligan CJ, Todaro M, *et al.* The antiepileptic medications carbamazepine and phenyto in inhibit native sodium currents in murine osteoblasts. *Epilepsia*, 2016, 57(9): 1398-1405.
 - 20 Vestergaard P. Effects of antiepileptic drugs on bone health and growth potential in children with epilepsy. *Paediatr Drugs*, 2015, 17(2): 141-150.
 - 21 Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, *et al.* The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*, 2004, 45(12): 1613-1622.
 - 22 Elliott JO, Lu B, Shneker B, *et al.* Comorbidity, health screening, and quality of life among persons with a history of epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2009, 14(1): 125-129.
 - 23 Liu F, Wang X. Diagnosis and treatment of epilepsy and sleep apnea comorbidity. *Expert Rev Neurother*, 2017, 17(5): 475-485.
 - 24 Dinkelacker V. Obstructive sleep apnea in drug-resistant epilepsy: a significant comorbidity warranting diagnosis and treatment. *Rev Neurol (Paris)*, 2016, 172(6-7): 361-370.
 - 25 Jain SV, Simakajornboon S, Shapiro SM, *et al.* Obstructive sleep apnea in children with epilepsy: prospective pilot trial. *Acta Neurol Scand*, 2012, 125(1): e3-6.
 - 26 Garcia J, Wical B, Wical W, *et al.* Obstructive sleep apnea in children with cerebral palsy and epilepsy. *Dev Med Child Neurol*, 2016, 58(10): 1057-1062.
 - 27 Urquhart DS, Kehinde OO, Mclellan AE. Observational pilot study of reported symptoms of obstructive sleep apnoea in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol*, 2016, 58(10): 1063-1068.
 - 28 Ismayilova V, Demir AU, Tezer FI. Subjective sleep disturbance in epilepsy patients at an outpatient clinic: a questionnaire-based study on prevalence. *Epilepsy Res*, 2015, 115: 119-125.
 - 29 Elliott JO, Moore JL, Lu B. Health status and behavioral risk factors among persons with epilepsy in ohio based on the 2006 behavioral risk factor surveillance system. *Epilepsy Behav*, 2008, 12(3): 434-444.
 - 30 Keezer MR, Novy J, Sander JW. Type 1 diabetes mellitus in people with pharmacoresistant epilepsy: prevalence and clinical characteristics. *Epilepsy Res*, 2015, 115: 55-57.
 - 31 Aparicio-Claure AL, Rayo-Mares JD, Nishimura-Meguro E, *et al.* Prevalence of subclinical hypothyroidism in pediatric patients with drug-resistant antiepilepsy. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2017, 55(5): 579-586.
 - 32 Kaufman KR, Wong S, Sivaraaman K, *et al.* Epilepsy and AED-induced decreased libido - the unmasked psychosocial comorbidity. *Epilepsy Behav*, 2015, 52(Pt A): 236-238.
 - 33 Pavone C, Giacalone N, Vella M, *et al.* Relation between sexual dysfunctions and epilepsy, type of epilepsy, type of antiepileptic drugs: a prospective study. *Urologia*, 2017, 84(2): 88-92.
 - 34 Vieira FC, Ronsoni MF, Hohl A, *et al.* How predictable is the erectile function of patients with epilepsy? *Epilepsy Behav*, 2015, 47: 61-65.
 - 35 Hamed SA, Hermann BP, Moussa EM, *et al.* Evaluation of penile vascular status in men with epilepsy with erectile dysfunction. *Seizure*, 2015, 25: 40-48.
 - 36 Virta LJ, Kolho KL. The risk of contracting pediatric inflammatory bowel disease in children with celiac disease, epilepsy, juvenile arthritis and type 1 diabetes - a nationwide study. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(1): 53-57.
 - 37 Yeh CC, Wang HH, Chou YC, *et al.* High risk of gastrointestinal hemorrhage in patients with epilepsy: a nationwide cohort study. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(10): 1091-1098.
 - 38 Wills A, Hovell CJ. Neurological complications of enteric disease. *Gut*, 1996, 39: 501-504.
 - 39 Buckley MM, O'Mahony SM, O'Malley D. Convergence of neuroendocrine-immune pathways in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, 2014, 27: 8846-8858.
 - 40 Bonaz B, Picq C, Sinniger V, *et al.* Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(3): 208-221.
 - 41 Camara-Lemarroy CR, Escobedo-Zúñiga N, Ortiz-Zacarias D, *et al.* Prevalence and impact of irritable bowel syndrome in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 63: 29-33.
 - 42 Baumgartner C, Lurger S, Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disord*, 2001, 3(3): 103-116.
 - 43 Téllez-Zenteno JF, Matijevic S, Wiebe S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia*, 2005, 46(12): 1955-1962.
 - 44 Ong MS, Kohane IS, Cai T, *et al.* Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurol*, 2014, 71(5): 569-574.
 - 45 Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia*, 2003, 44(Suppl 4): 11-20.
 - 46 Arya R, Gillespie CW, Cnaan A, *et al.* Obesity and overweight as CAE comorbidities and differential drug response modifiers. *Neurology*, 2016, 86(17): 1613-1621.
 - 47 Wong J, Wirrell E. Physical activity in children/teens with epilepsy compared with that in their siblings without epilepsy. *Epilepsia*, 2006, 47(3): 631-639.

- 48 Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB, *et al.* Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy comorbidities and health (EPIC) survey. *Epilepsia*, 2011, 52(2): 308-315.
- 49 Novy J, Bell GS, Peacock JL, *et al.* Epilepsy as a systemic condition: Link with somatic comorbidities. *Acta Neurol Scand*, 2017, 136(4): 352-359.
- 50 Guekht A. Epilepsy comorbidities and treatments. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(37): 5702-5726.

• 通 知 •

关于第八届国际癫痫学者夏令营—— 临床癫痫学高级研讨班的通知

由中国抗癫痫协会、四川大学华西医院、四川省抗癫痫协会于2011年共同创办的国际癫痫学者夏令营已成功举办七届。2018年8月，我们即将迎来第八届国际癫痫学者夏令营——临床癫痫学高级研讨班的举办。此次会议邀请了众多国内外癫痫领域的顶尖专家如：澳大利亚墨尔本皇家医院 Terence O'Brien 教授、美国克利夫兰癫痫中心的 Imad Michel Najm 教授、英国 UCL 的 Ley Sander 和 Matthias J. Koepp 教授、英国牛津大学 Charles R. Newton 教授、俄罗斯国立医学研究大学 Alla Guekht 教授、德国埃尔朗根-纽伦堡大学 Michael.Buchfelder 教授、美国纽约大学综合癫痫中心 Jacqueline A.French 教授、瑞典哥德堡大学 Elinor Ben-Menachem 教授、美国华盛顿大学医学院 Robert Edward Hogan 教授及韩国 Yonsei 大学的 Byung In Lee 教授及国内多位顶级专家对学员进行培训。内容涉及癫痫及脑电图相关的基础与临床，指南与进展。该培训主要面向临床，是专注于儿童和成人癫痫的诊断，治疗和康复的综合培训，帮助学员获得癫痫方面的最新研究进展、治疗以及专家的指导，从各个层面提高学员们的专业能力。欢迎大家踊跃报名参加！

夏令营时间：2017年8月19日至8月24日（19日全天报到）

夏令营地点：四川成都市雅居乐豪生大酒店

报名联系人：四川大学华西医院 吴欣桐 手机 13882269092；慕洁 手机 13881756240

• 综述 •

癫痫合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 相关危险因素的研究进展



王芬¹, 丁勇民¹, 罗新明², 张明²

1. 南昌大学第二附属医院 神经电生理室(南昌 330006)

2. 南昌大学第二附属医院 神经内科(南昌 330006)

【摘要】 癫痫是多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电的临床综合征。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(Obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是一种病因不明的睡眠呼吸疾病,临床表现有夜间睡眠打鼾伴呼吸暂停和白天嗜睡,呼吸暂停可引起反复发作的夜间低氧血症和高碳酸血症。越来越多研究证明,癫痫患者中OSAS的发病率远远高于正常人群,两病共患具有治疗难及预后差的特点。夜间反复呼吸暂停会导致睡眠片段化和睡眠剥夺,可能是导致癫痫患者难治的原因之一。现对癫痫合并OSAS的相关危险因素进行总结。

【关键词】 癫痫;阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;相关性;危险因素

癫痫和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(Obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)都是常见的疾病,国内癫痫的总体患病率为0.7%,OSAS的患病率女性约为2%、男性约为4%,这一比例随着年龄的增加而增长,2~18岁的青少年发病率为1.0~4.9%,而>80岁的发病率上升到18.9%^[1-3]。在癫痫患者中OSAS的患病率远远高于一般人群。成人癫痫患者OSAS的患病率为10.2%^[4],OSAS在成人难治性癫痫患病率是33.3%^[5],儿童难治性癫痫患儿的患病率高达43.8%^[6]。此外,晚发性癫痫OSAS的发生率为88.9%^[7]。

1 癫痫和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的病理生理联系

癫痫与OSAS之间不仅仅是双向的线性关系,而是更复杂的相互作用。OSAS是最常见的睡眠呼吸障碍之一,它会导致间歇性低氧血症,睡眠片段化、睡眠剥夺[主要表现为非快速眼球运动(Non rapid eye movement, NREM)睡眠期和快速眼球运动(Rapid eye movement, REM)睡眠期的减少]、从而增加癫痫患者思睡症状、情绪障碍、认知功能障碍的发生率^[8]。目前,关于OSAS加重癫痫发作的确切机制还不明确,可能通过多方面途径降低癫痫发作阈值,包括睡眠中反复觉醒、间歇性血氧饱和度下降及慢性睡眠剥夺^[5,9]。此外,OSAS导致的睡

眠结构紊乱似乎可以改变脑血管的反应性和缺血性脑损伤的易感性^[10]。

根据睡眠相关癫痫的知识^[11],睡眠片段化和睡眠中反复觉醒似乎起主要作用。正常成人整夜睡眠中包括NREM睡眠和REM睡眠,二者交替发生。在NREM睡眠,包括N1、N2、N3阶段,在整个夜间睡眠的前半程占主导地位。在夜间睡眠的后半程,NREM睡眠逐渐减少,REM睡眠时间逐渐延长。NREM睡眠的微体系结构取决于睡眠中的脑电循环交替模式(Cyclic alternating pattern, CAP)、周期性的脑电活动特征及自主觉醒反应^[12,13]。

发作间期癫痫样放电和癫痫发作往往发生在NREM睡眠期和睡眠转换阶段。事实上,睡眠相关性癫痫发作最常发生于N2期睡眠(占61%~68%)^[11],这是一个以CAP为特征的阶段。因此,癫痫发作可能与CAP病理性增强有关。一些学者认为,在第一个睡眠周期的阶段,失神发作和夜间发作的额叶癫痫与CAP有着特殊的联系^[14]。OSAS可以干扰宏观和微观的生理睡眠周期,主要包括睡眠片段化和与CAP相关的微觉醒反应^[15,16]。有研究表明,持续气道正压通气(Continuous positive airway pressure, CPAP)治疗可以减少NREM睡眠期发作间期癫痫样放电^[17]。

癫痫发作可以加重睡眠呼吸暂停,Foldvary-Schaefer等^[18]报道了一例难治性癫痫合并OSAS患者,术前睡眠呼吸暂停低通气指数(Apnea hypopnea index, AHI)为24,最低血氧饱和度达到62%,行左额叶致痫灶切除术后,近期癫痫发作完全控制,并

且 OSAS 症状明显缓解, 术后测试发现发作间期癫痫样放电明显减少, AHI 和血氧饱和度均正常。癫痫发作加重 OSAS 的机制尚不清楚, 可能与癫痫发作对睡眠结构的影响和/或癫痫样放电相关呼吸效应有关。事实上, 癫痫发作可以通过诱导睡眠的不稳定, 促进呼吸暂停的发生^[19]。另一方面, 额叶和颞叶的癫痫样放电本身可能加重 OSAS; 实验动物模型已经表明, 电刺激通过这些大脑区域到脑干呼吸中枢的下行投射系统而引起呼吸暂停的发生^[19]。然而, 仍然需要更多的研究来验证癫痫与 OSAS 之间的复杂关系。

2 危险因素

OSAS 的几个常见的危险因素已被证明在癫痫患者中是诱发因素, 特别是高龄、男性、肥胖。此外, 某些特定条件下, 如难治性癫痫、夜间发作、抗癫痫药物 (AEDs) 的使用、迷走神经刺激术 (Vagus nerve stimulation, VNS), 具备上述条件的癫痫患者特别容易患 OSAS。

2.1 高龄、男性、肥胖

众所周知, 高龄、肥胖是 OSAS 的常见危险因素, 男性比女性更常见, 其患病率随着年龄、身体质量指数的增加而增加。

老年是癫痫和 OSAS 发病的高峰年龄段。随着年龄的增长, 肺膨胀对气道的纵向牵拉作用会减弱。男性在增重时更倾向于向心性肥胖, 因此更容易对肺容积造成影响。男性气道可能比女性更长, 导致气道更不稳定。Raffaele Manni 等^[4]纳入 283 例成年癫痫患者作为研究对象, 发现癫痫合并 OSAS 发生于 10.2% 的癫痫患者 (男性 15.4%, 女性 5.4%), 证明高龄、性别、肥胖为危险因素。此外, Maurousset 等^[20]集中研究老年癫痫患者, 对 27 例晚发性癫痫即首次癫痫发作发生在 >50 岁的癫痫患者进行研究, 发现 88.9% 有 OSAS, 其中 55.6% 存在中重度 OSAS, 进而将研究对象分成无或轻度 OSAS 组和中度或重度 OSAS 组, 两组的年龄差异具有统计学意义, 中度或重度 OSAS 组的年龄远远大于无或轻度 OSAS 组, 进一步强调年龄与癫痫合并 OSAS 的相关性。

肥胖也被认为是癫痫患者 OSAS 风险的另一危险因素, 超重和肥胖人群中 OSAS 患病率可达 31%, 远高于正常体重人群。一个新的 AEDs 或抗抑郁药物的引入可导致突然的体重增加, 可能触发 OSAS^[21]。丙戊酸钠和卡马西平可以引起体重增加, 从而加重 OSAS^[22]。肥胖导致 OSAS 的机制主要与

上呼吸道局部解剖发生病理改变, 导致咽腔塌陷性增加、肺容积减小和气道扩张肌肌张力调节机制障碍等有关。

2.2 难治性癫痫

Malow 等^[23]纳入了 39 例即将进行致痫灶切除的难治性癫痫患者, 患者既往无 OSAS 病史, 术前行多导睡眠监测 (Polysomnograph, PSG) 检查显示 1/3 的患者有 OSAS, 13% 为中度到重度 OSAS, 且合并 OSAS 患者更倾向于发生在难治性癫痫, 研究还进一步证明高龄、男性、夜间发作也是危险因素。Chihorek 等^[24]将研究对象分成迟发型或癫痫发作控制不佳组与无癫痫发作或癫痫发作控制良好组, 尽管两组在年龄、体重指数、颈围、目前使用的 AEDs 数量、夜间发作频率等方面相似, 但难治性癫痫组 AHI 比控制良好的癫痫组明显增高。还有研究表明^[25], 对于控制良好的癫痫患者, 高龄、男性、癫痫发作频率较高是诊断 OSAS 的预测因素; 对于难治性癫痫患者, 糖尿病和鼾症是诊断 OSAS 的预测因素。一项回顾性病例研究也显示^[26], 睡眠呼吸暂停的癫痫患者有 78.9% 在夜间发作, 睡眠呼吸暂停治疗后夜间发作的发生率明显改善, 但夜间发作是否为癫痫合并 OSAS 的危险因素还有待于进一步研究。

2.3 抗癫痫药物的应用

巴比妥类和苯二氮卓类等镇静催眠药物可以减少睡眠潜伏期, 增加睡眠连续性, 因此常用于治疗入睡困难或夜间频繁觉醒患者。此外, 也可用于治疗癫痫, 但常引起气道肌肉的松弛, 增加气道塌陷或抑制唤醒机制, 从而导致血氧饱和度下降, 加重睡眠呼吸暂停^[27, 28]。就目前的研究而言, 未发现新型 AEDs 与 OSAS 的相关性。Jatinder Takhar 等^[28]报道了一例患有双极谱系障碍的癫痫患者, 长期服用药物治疗, 苯巴比妥、苯妥英钠主要用于控制癫痫发作, 氟哌噻吨、奥氮平及丙戊酸用于控制精神症状, 出现日间思睡和 OSAS, 排除了药物之间的相互作用, 究其出现 OSAS 原因, 最终归因于三方面: ① 患者对苯巴比妥的反应性增加, 加上年龄、体重增加等因素综合导致 OSAS; ② 长期服用苯巴比妥对呼吸机功能的损害及抑制颈动脉小体, 造成呼吸驱动的不稳定; ③ 巴比妥类药物的镇静催眠作用可抑制脑干网状结构传导, 减少冲动到达大脑皮层, 该系统是对睡眠-觉醒周期的中枢, 也是密切联系着呼吸。

2.4 迷走神经刺激术

VNS 引起的阻塞性事件由完全不同的机制引

起。迷走神经刺激器一般被植入左侧颈部内的迷走神经上,因为右侧迷走神经支配窦房结,受刺激可引起心动过缓、心脏停搏及其他心脏方面的不良作用,而左侧迷走神经只是通过喉返神经的某些心脏分支支配房室结^[29]。众所周知,VNS可以激活喉返神经而引起声音嘶哑,同样的机制可能导致喉痉挛,左侧声带内收^[30]。VNS可进一步导致呼吸幅度和潮气量减少,以及阻塞性和中枢性呼吸暂停^[31]。Ebben提出迷走神经刺激加重OSAS主要取决于刺激的频率^[32],特别是高脉冲频率可引起阻塞性睡眠呼吸异常,如呼吸暂停、呼吸相关的觉醒和气流限制^[33]。因此,降低迷走神经刺激频率或延长关机时间可以防止加重OSAS^[34]。

近年来,越来越多的研究关注VNS术后相关呼吸障碍事件^[30,34]。Zambrelli等^[30]纳入23例难治性癫痫患者,在VNS植入前后进行PSG检查,18例患者术后行喉镜检查,结果显示11例新发OSAS患者均出现左侧声带内收,并且VNS诱导的左侧声带内收和睡眠呼吸障碍之间的关联有统计学意义。因此,喉动力学改变很可能是VNS相关呼吸障碍事件的原因之一。

3 结语

癫痫和OSAS的共存现象常常被忽视。当癫痫患者表现出日间思睡、记忆力下降等症状,尤其是高龄、肥胖、男性的晚发性患者,使用AEDs,如巴比妥类和苯二氮卓类,伴有发作频繁或VNS等危险因素时,应警惕OSAS的存在。癫痫合并OSAS的患病率较正常人群明显增高,两者相互作用,形成恶性循环。因此,早期诊断OSAS,对癫痫的临床进展和预后十分重要。

参考文献

- Redline S, Tishler PV, Schluchter M, *et al.* Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159(5 Pt 1): 1527-1532.
- 刘涵, 肖争. 癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的关系. *癫痫杂志*, 2017, 3(6): 505-508.
- Hoch CC, Reynolds CR, Monk TH, *et al.* Comparison of sleep-disordered breathing among healthy elderly in the seventh, eighth, and ninth decades of life. *Sleep*, 1990, 13(6): 502-511.
- Manni R, Terzaghi M, Arbasino C, *et al.* Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. *Epilepsia*, 2003, 44(6): 836-840.
- Malow BA, Levy K, Maturen K, *et al.* Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology*, 2000, 55(7): 1002-1007.
- Jain SV, Simakajornboon S, Shapiro SM, *et al.* Obstructive sleep apnea in children with epilepsy: prospective pilot trial. *Acta Neurol Scand*, 2012, 125(1): e3-e6.
- Maurousset A, De Toffol B, Praline J, *et al.* High incidence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with late-onset epilepsy. *Neurophysiol Clin*, 2017, 47(1): 55-61.
- Rosenzweig I, Glasser M, Polsek D, *et al.* Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(5): 404-414.
- V Dinkelacker. Obstructive sleep apnea in drug-resistant epilepsy: A significant comorbidity warranting diagnosis and treatment. *Rev Neurol (Paris)*, 2016, 172(6-7): 361-370.
- Nishibayashi M, Miyamoto M, Miyamoto T, *et al.* Correlation between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of silent cerebrovascular lesions. *J Clin Sleep Med*, 2008, 4(3): 242-247.
- Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2013, 26(3): 394-404.
- Parrino L, Grassi A, Milioli G. Cyclic alternating pattern in polysomnography: what is it and what does it mean?. *Curr Opin Pulm Med*, 2014, 20(6): 533-541.
- Ferini-Strambi L, Galbiati A, Marelli S. Sleep microstructure and memory function. *Front Neurol*, 2013, 4: 159.
- Halasz P, Kelemen A, Szucs A. The role of NREM sleep micro-arousals in absence epilepsy and in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2013, 107(1-2): 9-19.
- Terzano MG, Parrino L, Boselli M, *et al.* Polysomnographic analysis of arousal responses in obstructive sleep apnea syndrome by means of the cyclic alternating pattern. *J Clin Neurophysiol*, 1996, 13(2): 145-155.
- Milioli G, Bosi M, Grassi A, *et al.* Can sleep microstructure improve diagnosis of OSAS? Integrative information from CAP parameters. *Arch Ital Biol*, 2015, 153(2-3): 194-203.
- Pornsriyom D, Shinlapawittayatorn K, Fong J, *et al.* Continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea reduces interictal epileptiform discharges in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014, 37: 171-174.
- Foldvary-Schaefer N, Stephenson L, Bingaman W. Resolution of obstructive sleep apnea with epilepsy surgery? Expanding the relationship between sleep and epilepsy. *Epilepsia*, 2008, 49(8): 1457-1459.
- Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. *Epilepsy Res*, 2010, 90(3): 171-177.
- Maurousset A, De Toffol B, Praline J, *et al.* High incidence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with late-onset epilepsy. *Neurophysiol Clin*, 2017, 47(1): 55-61.
- Lambert MV, Bird JM. Obstructive sleep apnoea following rapid weight gain secondary to treatment with vigabatrin (Sabril). *Seizure*, 1997, 6(3): 233-235.
- Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy. *Semin Neurol*, 2009, 29(4): 419-428.
- Malow BA, Levy K, Maturen K, *et al.* Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology*, 2000, 55(7): 1002-1007.
- Chihorek AM, Abou-Khalil B, Malow BA. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. *Neurology*, 2007, 69(19): 1823-1827.
- Li P, Ghadersohi S, Jafari B, *et al.* Characteristics of refractory vs.

- medically controlled epilepsy patients with obstructive sleep apnea and their response to CPAP treatment. *Seizure*, 2012, 21(9): 717-721.
- 26 Sonka K, Juklickova M, Pretl M, *et al.* Seizures in sleep apnea patients: occurrence and time distribution. *Sb Lek*, 2000, 101(3): 229-232.
 - 27 Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep structure : are all drugs equal? *CNS Drugs*, 2003, 17(10): 719-728.
 - 28 Takhar J, Bishop J. Influence of chronic barbiturate administration on sleep apnea after hypersomnia presentation: case study. *J Psychiatry Neurosci*, 2000, 25(4): 321-324.
 - 29 Giordano F, Zicca A, Barba C, *et al.* Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity. *Epilepsia*, 2017, 58(Suppl 1): 85-90.
 - 30 Zambrelli E, Saibene AM, Furia F, *et al.* Laryngeal motility alteration: A missing link between sleep apnea and vagus nerve stimulation for epilepsy. *Epilepsia*, 2016, 57(1): e24-e27.
 - 31 Parhizgar F, Nugent K, Raj R. Obstructive sleep apnea and respiratory complications associated with vagus nerve stimulators. *J Clin Sleep Med*, 2011, 7(4): 401-407.
 - 32 Ebben MR, Sethi NK, Conte M, *et al.* Vagus nerve stimulation, sleep apnea, and CPAP titration. *J Clin Sleep Med*, 2008, 4(5): 471-473.
 - 33 Gschliesser V, Hogl B, Frauscher B, *et al.* Mode of vagus nerve stimulation differentially affects sleep related breathing in patients with epilepsy. *Seizure*, 2009, 18(5): 339-342.
 - 34 Malow BA, Edwards J, Marzec M, *et al.* Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep: a pilot study. *Neurology*, 2000, 55(10): 1450-1454.

• 综述 •

成人癫痫患者共患躯体疾病的抗癫痫药物选择



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】 癫痫共患躯体疾病现象普遍, 在治疗方面尚无指南或专家共识。文章在检索癫痫共患病、各脏器疾病与癫痫发作、癫痫的药物治疗等方面文献之后, 对癫痫共患躯体疾病的抗癫痫药物选择进行讨论, 并按照躯体疾病的分类进行综述, 旨在为解决癫痫共患躯体疾病可能遇到的临床实际问题提供参考, 指导临床用药。

【关键词】 癫痫; 躯体疾病; 治疗

癫痫是一种慢性疾病, 与躯体疾病共存现象普遍, 癫痫发作可以是躯体疾病的症状之一, 躯体疾病也可以是癫痫的病因。近年来, 对癫痫共患病的关注和研究越来越多, 尤其是癫痫共患精神障碍的研究, 而癫痫共患躯体疾病的研究相对较少, 治疗方面没有指南或专家共识可遵循。癫痫共患躯体疾病的时候需要考虑以下几点^[1]: ① 抗癫痫药物(AEDs)治疗可能对躯体疾病有正面或负面影响; ② 用于治疗躯体疾病的药物可能影响癫痫发作阈值; ③ AEDs 毒性可能受躯体疾病的影响; ④ AEDs 与治疗躯体疾病的药物共用可能存在药物间相互作用。本文检索了国内外关于癫痫共患病、各脏器疾病与癫痫发作、癫痫的药物治疗等方面的相关文献, 基于研究的科学证据、药物动力学、AEDs 的不良反、AEDs 治疗专家共识以及 AEDs 使用的经验积累的综合, 旨在提出癫痫共患躯体疾病可能遇到的临床实际问题, 并讨论合适的 AEDs 选择。躯体疾病的类型是决定治疗的重要因素, 包括急性癫痫发作的治疗和慢性抗癫痫治疗。下面按照躯体疾病的分类进行 AEDs 治疗选择方面的阐述。

1 心血管系统疾病

在癫痫持续状态的抢救中, 静脉注射苯妥英钠(PHT)会引起心律失常和低血压, 若有心脏病史或 PHT 输注速度过快, 风险更高。若有心脏疾病的患者需要静脉注射 PHT, 应行心电及血压监测, 且输注速度不得超过 10 mg/min。严重心脏病患者、II°

和 III° 房室传导阻滞禁止静脉应用 PHT 或磷苯妥英^[2]。静脉应用丙戊酸(VPA)是安全有效的治疗方案^[2]。左乙拉西坦(LEV)的安全性相关研究较少^[3]。苯二氮卓类药物(Benzodiazepines, BZDs)可以在监测呼吸功能的情况下使用。

在慢性抗癫痫治疗中, 心脏病患者应谨慎使用卡马西平(CBZ)、奥卡西平(OXC)和 PHT, 尤其是房室传导功能障碍时应避免使用^[4]。由左心室收缩功能障碍引起的心力衰竭的患者, 使用普瑞巴林(PGB)应谨慎^[5]。一般来说, 应避免酶诱导型 AEDs, 因为它们与治疗心脏病的许多常用药物都有相互作用(表 1)^[6]。推荐的 AEDs 是 LEV、拉莫三嗪(LTG)、托吡酯(TPM)、VPA 和唑尼沙胺(ZNS), 加巴喷丁(GBP)也可用作为附加疗法。

2 呼吸系统疾病

在癫痫持续状态的抢救中, 静脉应用 BZDs、PHT 和巴比妥类药物可引起呼吸抑制, 当用于呼吸障碍患者时, 应监测心率、呼吸频率和血氧饱和度, 并建议备好心肺复苏设备。静脉应用 VPA 是安全有效的替代方案^[2], LEV 也可以在这些情况下应用^[3]。

在慢性抗癫痫治疗中, 呼吸系统疾病患者应避免可能诱发呼吸抑制的 AEDs, 如巴比妥类药物和 BZDs。此外, BZDs 会增加支气管分泌物, 特别是儿童患者^[6]。

3 肝脏疾病

在肝功能不全的情况下, 某些 AEDs 的肝脏代谢受损, 并且可能伴有低血红蛋白血症, 所以考虑

表 1 抗癫痫药物与常见治疗心脏疾病的药物之间的相互作用

药物类型	相互作用
抗血小板药物及口服抗凝剂 (Oral anticoagulants, OAC)	酶诱导型 AEDs 影响水杨酸的代谢; 水杨酸增加 VPA 的游离分数; VPA 影响凝血和血小板计数; 噻氯匹啶增加 PHT 和 CBZ 的血药浓度; 酶诱导型 AEDs 降低 OAC 的抗凝血作用; PHT 增加 OAC 初始效应, OAC 可以增加 PHT 的水平; 酶诱导型 AEDs 降低华法林水平并降低凝血酶原时间, 停用酶诱导型 AEDs 后凝血酶原时间反弹的风险增加
抗心律失常药物	酶诱导型 AEDs 增加抗心律失常药的代谢; 地尔硫卓和维拉帕米可抑制 CBZ 的代谢; 地尔硫卓和胺碘酮抑制 PHT 的代谢; 维拉帕米略抑制 OXC 的代谢; PB 增加维拉帕米的清除率
抗高血压药物	酶诱导型 AEDs 增加 β -受体阻滞剂和二氢吡啶钙拮抗剂的代谢; PHT 将氯沙坦的活性代谢物减少高达 63%; VPA 使尼莫地平的含量增加 50%; 血管紧张素转换酶抑制剂无影响
利尿剂	PHT 降低利尿剂呋塞米的作用; 由于存在低钠血症风险, 与 CBZ 或 OXC 相关时应谨慎使用; 噻嗪类利尿剂无影响
地高辛	PHT 显著降低地高辛水平; TPM 也可降低地高辛水平
降脂药	洛伐他汀、阿托伐他汀和辛伐他汀主要由 CYP3A4 代谢, 诱导酶型 AEDs 影响其代谢; 瑞舒伐他汀和普伐他汀通过肾脏代谢, 无影响; PHT 影响贝特类降脂药的代谢

AEDs 的药代动力学很重要 (表 2)。如果肝功能损害轻微, 通常不需要调整 AEDs 剂量。

在癫痫持续状态的抢救中, 肝病患者应避免使用苯巴比妥 (PB), 因其可引发或加重肝性脑病^[7]。BZDs 在肝脏中代谢, 也可能引起肝性脑病, 除非必须情况下才能选择且应低于正常剂量使用, 并建议首选受肝脏影响最小的劳拉西泮^[8]。VPA 由于其潜在的肝脏毒性, 在肝脏疾病患者禁用^[9]。PHT 应谨慎使用, 其蛋白结合水平高可导致低蛋白血症, 并增加中毒风险^[10]。LEV^[11]和拉科酰胺 (LCM)^[12]是肝病患者推荐的治疗选择。

在慢性抗癫痫治疗中, 肝脏疾病患者最适合的 AEDs 是蛋白质结合水平低和肝脏代谢水平低的: GBP、LEV、LCM、PGB 和 TPM^[13]。当然, 在严重肝脏疾病的情况下常伴有肾功能障碍, AEDs 的剂量还需要调整, 建议将正常剂量的 LEV 降低 50%, 正常剂量的 TPM 降低 30%。密切监测肝功能的情况下, 可应用 OXC、ZNS 和 BZDs; CBZ、乙琥胺 (ESM)、PHT、扑米酮 (PRM)、噻加宾 (TGB) 在必须应用时, 密切监测肝功能的情况下也可选择^[13]。PB 是一种廉价药物且很少与肝毒性有关, 当新型 AEDs 不可用时, 可以使其成为合理的选择^[13]。LTG 在中度至重度肝脏疾病中慎用, 必须应用时建议无腹水的中重度肝病患者的剂量减少 25%, 重症肝病和腹水患者减少 50%^[14]。VPA 不推荐用于肝功能不全患者, 应尽可能避免使用^[7]。

4 肾脏疾病

在肾功能不全患者中, 由于肾小球滤过率和肾小管分泌减少, 主要由肾脏清除的 AEDs 具有较长

的半衰期并积聚在血液中。因此, 在癫痫持续状态的抢救中, 不建议将 LEV 用于急性管理^[15]。

在慢性抗癫痫治疗中, 肾脏疾病患者长期使用 GBP、LEV、LTG、OXC、PB、PGB、PRM、TPM 和 ZNS 应注意, 因为这些 AEDs 在很大程度上被肾脏消除。它们并不是严格禁忌, 但因为存在毒性风险需要进行剂量调整并需要密切监测肾功。此外, 血液透析后这些 AEDs 的血浆水平会发生变化, 需要补充剂量。受血液透析影响最大的 AEDs 是水溶性最高的 AEDs、蛋白结合水平较低的 AEDs 和分布容量较低的 AED^[16] (表 2)。TPM 和 ZNS 有发生肾结石的可能性, 应避免用于肾结石患者^[17]。肾损伤和血液透析中推荐的 AEDs 是那些主要由肝脏消除的 AEDs, 如 BZDs、CBZ、ESM、PHT、TGB 和 VPA^[16]。

5 神经系统疾病

5.1 脑血管疾病

成人癫痫约 11% 是由卒中引起的, 老年人群中比例更高, 其中 1/3 的新诊断癫痫似乎与卒中有关, 尚无证据支持 AEDs 在预防卒中引起的癫痫发作方面的疗效^[18]。卒中后癫痫首次发作就要考虑 AEDs 治疗, 降低再次发作的风险。卒中后患者更易发生 AEDs 诱导的不良反应: ① 脑血管疾病患者通常是老年人, 与年龄相关的药代动力学改变, 如肝脏和肾脏清除率降低、血清白蛋白水平降低和蛋白质结合改变, 可能会导致血药浓度增加; ② 药效学变化也很重要, 如老年患者更易发生共济失调、血管疾病导致的脑损伤可能进一步加重药物的负面效应或认知效应、药物不良反应往往在老年人的发生概率相对较高等; ③ 应注意早期 AEDs 的

表 2 在肝损伤, 肾损伤和/或血液透析的情况下抗癫痫药物的药代动力学

	肝脏代谢	血浆蛋白结合率(%)	肾脏损伤时剂量调整	血液透析(HD)剂量调整
BDZ	++		=	=
CBZ	++	75	=	=
ESM	++	0	Crt<10, 减少 25% 剂量	HD 6 h 内可清除 50% 剂量, 最好 HD 后给药
GBP	-	0	Crt>80:=; Crt50~79:200~600 mg/8 h; Crt30~49:100~300 mg/8 h; Crt15~29:300/48 h~600/24 h; Crt<15:300/48 h~300/24 h	HD 后单次给药 200~300 mg 或 100~150 mg/d, HD 后补充 125~250 mg
LEV	+	<10	Crt50~79:0.5~1 g/12 h; Crt30~49:250/750 mg/12 h; Crt<30:250~500 mg/12 h	HD 后 250~500 mg
LTG	++	55	中重度肾脏损伤时减少剂量	HD 后清除 20% 剂量, 最好 HD 后给药
OXC	++	40	Crt<30, 减少 50% 剂量	?
PB/PRM	++	45	减少剂量	HD 后补充剂量
PHT	++	90	=	=
PGB	-	0	Crt>60:= Crt30~59:25~100/8 h; Crt15~30:25~50/8 h; Crt<15:25~75/d (3 次给药)	HD 后补充 25~100 mg, 单次给药
TGB	++	96	=	=
TPM	+	15	中重度肾脏损伤时减少 50% 剂量	50~100 mg/12 h; HD 后 50~100 mg
VPA	++	90	=	可能需要补充剂量
ZNS	+	40	?	HD 后 200~400 mg/d, HD 前晨起补充剂量 100~200 mg

注: 主要肝脏代谢: ++; 部分肝脏代谢: +; 肝外新陈代谢: -; Crt: 以 mL/min 为单位的肌酐清除率; ? : 没有可用的数据, 请谨慎使用; =: 不需要调整剂量

一些长期代谢效应, 如对脂代谢的影响、叶酸水平降低、体重增加等均是脑血管疾病的高危因素; 在用 CBZ、PB 或 VPA 治疗的患者中发现脂蛋白水平升高; PHT、PB 和 PRM 治疗的成人癫痫患者同型半胱氨酸浓度升高, 这种代谢效应是 AEDs 诱导的叶酸水平降低的结果; 众所周知, 体重增加和代谢综合征与心脑血管疾病的风险增加有关, VPA、CBZ、氨己烯酸 (Ammonienoic acid, GVG)、GBP 和 PGB 均可导致增加体重; ④ AEDs 与血管疾病药物之间有显著的相互作用。酶诱导型 AEDs 会增加几种心血管药物的清除率, 从而降低其血浆水平和治疗效果 (表 1), 如华法林、钙通道阻滞剂; 同时心血管药物也抑制 AEDs 的作用, 如地尔硫卓和维拉帕米是 CYP3A4 的抑制剂, 可能导致 CBZ 水平升高, 并可能引起药物中毒症状^[6,19]。

传统 AEDs, 如 BZDs、CBZ、PHT、PB 和 VPA, 通常不太推荐用于卒中患者^[20], 一方面是有关于延迟卒中患者功能恢复的报道, 另一方面是与抗血小

板药物或抗凝药物有显著的相互作用以及对于动脉粥样硬化的潜在高危风险。尽管存在这些缺点, 但 PHT 和 VPA 的静脉剂型仍是急性情况下使用的较好选择。

新型 AEDs, 如 GBP、LEV、LTG、OXC 和 TPM, 似乎与抗血小板药或抗凝药没有相互作用或影响卒中后的功能预后^[20]。GBP 和 LEV 均已在卒中患者中进行了安全性和有效性的评估。LTG 和 GBP 在老年卒中后癫痫患者中更有效。在一项前瞻性随机研究中, LTG 耐受性优于 CBZ, 且疗效无显著差异。具有较好耐受性特征的 LEV 具有 LTG 和 GBP 提供的许多优点, 可能是最好的选择。

5.2 多发性硬化

多发性硬化患者的癫痫风险似乎是普通人群的 3 倍, 癫痫可能是这种疾病的症状, 并认为在急性复发的患者中, 癫痫发作是良性和自限性的, 不需要治疗, 而应该治疗与复发无关的复发性癫痫发作^[21]。有人提出, 在多发性硬化患者中癫痫的预后

较好,可能与用于治疗多发性硬化的干扰素、免疫治疗等起到积极的作用有关。需要注意的是,AEDs 治疗对多发性硬化患者症状的影响。疲劳、眩晕、共济失调、复视和认知减退可以是疾病的症状,也可能是 AEDs 的不良反应,甚至 AEDs 加重多发性硬化的症状^[22]。到目前为止,尚无关于多发性硬化患者治疗癫痫的临床试验,也尚未观察到用于治疗多发性硬化和 AEDs 之间的临床相互相互作用。虽然没有明确的治疗建议,但应避免使用对运动和认知功能有潜在危害 AEDs,不影响运动或认知功能低剂量的 VPA 或 LEV 可能是首选药物^[20]。

5.3 认知障碍

成人癫痫约 3.5%的病例由神经退行性疾病引起,老年人群中这一比例更高,其中 1/5 新诊断的癫痫与痴呆或其他神经退行性疾病有关^[23]。由于脑功能储备减退或退行性疾病导致的认知障碍可能因 AEDs 而加重。阿尔茨海默氏症患者疾病后期会出现癫痫发作,并且这些癫痫发作可能很容易被 AEDs 控制。然而,癫痫发作的后果可能会使语言和/或其他认知功能恶化。用低剂量的 AEDs 单药治疗通常足以控制癫痫发作,LEV 有效且耐受性良好。在开始 AEDs 治疗之前,特别是老年人,应评估患者的认知状况,以避免使用可加重初期精神障碍的 AEDs。在对认知功能影响最严重的 AEDs 中,有 BZDs、PB 和 PRM, PHT 和 TPM 的影响程度较轻。对认知功能影响最小的 AEDs 是 GBP、LEV、LTG 和 PGB^[24]。值得注意的是,认知障碍患者经常需要应用抗抑郁药物、抗焦虑药物及镇静类药物,精神类药物与癫痫不在本文中讨论。

5.4 脑肿瘤

癫痫患者脑瘤的发病率约为 4%,脑肿瘤患者

发生癫痫发作的风险是 30%^[25]。癫痫不一定是肿瘤的直接后果,也可以继发于放射性损伤或颅内感染。尽管脑瘤患者癫痫发作的风险很高,但不推荐常规预防性使用 AEDs,给予 AEDs 治疗预防急性癫痫发作的患者应在手术后 1 周撤回。有文献表明,PHT、PB 或 VPA 预防性治疗并不能减少首次发作的风险,反而有显著增加不良反应的风险^[26]。一般来说,首次癫痫发作后开始 AEDs 治疗是合理的。

AEDs 与抗肿瘤药物之间的相互作用可导致严重的临床后果:首先,酶诱导型 AEDs 会增加新陈代谢并降低某些化疗药物的有效性,VPA 可能会减少一些化疗药物的代谢,导致药物聚集出现毒性作用;其次,化疗药物反过来干扰 AEDs 的代谢,导致酶诱导型 AED 代谢降低或毒性增加。表 3 列出了 AEDs 与化疗药物之间的一些相互作用^[20]。皮质类固醇与细胞色素 P450 代谢的 AEDs 之间也存在复杂的相互作用。PHT 和 PB 可缩短地塞米松和泼尼松的半衰期,从而降低了这些药物的治疗效果。反过来亦如此,如地塞米松一方面与 PHT 竞争蛋白质结合增加该药物的游离分数,另一方面干扰其肝脏代谢。

在脑肿瘤的患者中,一方面应考虑 AEDs 与细胞毒性剂和皮质类固醇之间的药物相互作用;另一方面要考虑 AEDs 的耐受性,因为肿瘤患者似乎更易出现不良反应,如皮疹、认知障碍等。在接受放疗的患者中使用 CBZ、PHT 或 PB 治疗已有严重的皮肤不良反应报道。接受化疗的患者需要考虑 CBZ 诱导的再生障碍性贫血的风险。与卒中相似,PHT、VPA 和 LEV 的静脉剂型使其成为急性情况下的良好选择^[8]。

常规 AEDs 的选择很多,VPA、LEV、OXC、

表 3 化疗药物与抗癫痫药物的药物相互作用

药物分类	相互作用
长春花生物碱(长春花碱、长春新碱、长春地辛)	由 CYP3A4 代谢,酶诱导型 AEDs 降低其血药浓度;长春花生物碱可能会降低 PHT 水平
紫杉烷(紫杉醇、多西他赛)	部分由 CYP3A4 代谢,酶诱导型 AEDs 降低其血药浓度
喜树碱类似物(伊立替康、托泊替康)	酶诱导型 AEDs 降低其血药浓度
甲氨蝶呤	甲氨蝶呤主要经肾脏代谢,但是酶诱导型 AEDs 使其清除增快;甲氨蝶呤可降低 VPA 水平
依托泊苷和替尼泊苷	酶诱导型 AEDs 降低其血药浓度;VPA 增加药物毒性
白消安	PHT 降低其血药浓度
亚硝酸衍生物(福莫司汀)	VPA 增加其毒性
顺铂和卡铂	VPA 增加顺铂毒性;顺铂和卡铂可降低 PHT 水平
氟尿嘧啶和替加氟	抑制 PHT 的代谢并可导致中毒
他莫昔芬	抑制 PHT 代谢并可能导致中毒

LTG、GBP 在脑肿瘤患者的癫痫治疗中均显示出较好的疗效和耐受性^[27]。LEV 似乎具有最佳的疗效和耐受性,其具有不干扰抗肿瘤药物、不与严重皮肤反应相关、具有很少的中枢神经系统不良反应、似乎不是多药耐药蛋白的底物等优点。TPM 是一种替代方案,但其耐受性通常较差。近期的初步数据表明,PGB 和 ZNS 可能是脑肿瘤相关癫痫患者的有效替代治疗方案。不能手术切除的肿瘤,放疗和化疗也通常与癫痫发作的改善相关。例如使用化疗药替莫唑胺可减少 50~60%胶质瘤患者的癫痫发作频率,其中 20~40%的患者无癫痫发作^[20]。

6 感染性疾病

AEDs 和抗感染药之间存在重要的相互作用,在感染性疾病(特别是那些需要长期治疗的患者和感染性疾病导致的癫痫发作的管理中应该加以考虑。抗菌药物治疗的患者应避免使用酶诱导型 AEDs^[6]。以下五类抗生素药物与引起癫痫发作相关,癫痫患者应尽量避免使用:抗疟药、碳青霉烯类、头孢菌素类、青霉素类和喹诺酮类^[28]。感染性疾病患者应用 AEDs 出现过敏的概率更高,病毒感染与 AEDs 诱导的药物相关性皮疹伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状综合征之间存在复杂的关系^[29]。治疗神经型囊尾蚴病时,酶诱导型 AEDs 将吡喹酮和阿苯达唑的血药浓度降低 50%以上^[6]。结核治疗时,异烟肼可抑制 CBZ、PHT 和 VPA 的代谢,并可导致药物毒性作用,且异烟肼过量可引起癫痫发作;相反,利福平降低 CBZ、LTG、PB、PHT 和 VPA 的血浆浓度^[6]。任何 AEDs 都可以用于中枢神经系统感染,但建议选择没有相互作用的 AEDs^[6]。

美国神经病学研究院(AAN)和国际抗癫痫联盟(ILAE)联合制定艾滋病毒感染患者中 AEDs 选择指南^[30],AEDs 治疗取决于患者是否接受抗逆转录病毒药物(Antiretroviral drugs, ARV)治疗,如果患者未接受 ARV 治疗,则可以开具任何 AEDs;如果患者接受 ARV 治疗,那么 AEDs 和 ARV 之间的相互作用必须予以考虑(表 4)^[31],推荐不在肝脏中代谢的非酶诱导型 AEDs。接受 PHT 治疗的患者,

洛匹那韦/利托那韦剂量需要增加约 50%;接受 VPA 治疗的患者,齐多夫定需要减少剂量;接受利托那韦/阿扎那韦的患者可能需要 LTG 剂量增加约 50%。HIV 感染患者最适合的 AEDs 是 LEV、PGB 和 TPM。

7 器官移植

对于器官移植受者的 AEDs 治疗,我们必须考虑 3 个基本因素:① 肝脏或肾脏受体患者肝脏或肾脏功能障碍的可能存在和程度;② AEDs 和免疫抑制药之间的药物间相互作用;③ AEDs 副作用可能会对移植组织产生负面影响。酶诱导型 AEDs (CBZ、PB、PHT、PRM)可降低血浆环孢素、他克莫司、西罗莫司和皮质类固醇的血药浓度,因此可能需要增加这些药物的剂量。VPA 仅导致环孢素和他克莫司血药浓度的降低。环孢素主要与血浆蛋白结合,可能会使具有蛋白结合率高的 AEDs 的游离分数显著增加^[6]。在这方面,第二代 AEDs 的良好药代动力学特性使其更常用于器官移植受体患者。在肝移植和骨髓移植的植入阶段(第 2~6 周)应避免使用 VPA。在骨髓移植病例中应避免使用 CBZ、OXC、PB 和 PRM。考虑到所有因素,GBP、LEV、PGB 和 TPM 是治疗肝移植患者癫痫最合适的 AEDs; BZD、LTG 和 VPA 是肾移植患者中最合适的 AEDs; GBP、LEV、LTG 和 TPM 在骨髓移植患者中最为适宜^[8]。

8 代谢性疾病

8.1 卟啉病

急性间歇性卟啉症患者癫痫发作的患病率约为 3.7%,但在已经发生急性发作的患者中上升至 5.1%^[32]。在癫痫持续状态的抢救中,静脉注射硫酸镁和 BZDs 在个别病例中治疗效果佳,但理论上 BZDs 可能会加重卟啉症状^[33]。LEV 是紧急情况下的最好选择^[34]。如果需要麻醉治疗,咪达唑仑和丙泊酚可能是安全的^[13]。

在慢性抗癫痫治疗中,部分酶诱导型 AEDs 可加重卟啉病的症状。应避免使用 CBZ、PB、PHT、

表 4 抗逆转录病毒药物与抗癫痫药物的药物相互作用

药物分类	相互作用
核苷逆转录酶抑制剂(NRTs)	无
非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTIs)	酶诱导型 AEDs 诱导 NNRTIs 的代谢; NNRTI 抑制 PHT 和 CBZ 的代谢。
蛋白酶抑制剂(PI)	酶诱导型 AEDs 诱导 PIs 的代谢; PIs 抑制 PHT 和 CBZ 的代谢; PIs 可能会替代 PHT 和 VPA 血浆结合位点

PRM、TPM、VPA 和 ZNS 治疗, 在 LTG 和 TGB 的体外研究中也显示出吡啶生成能力^[13]。建议使用非酶诱导型 AEDs, 如 GBP、LEV 和 PGB^[35]。OXC 用于孤立性迟发性皮肤卟啉病及另 1 例间歇性急性卟啉病治疗是成功的, 没有其他选择亦可考虑^[36]。

8.2 线粒体疾病

线粒体疾病是线粒体功能障碍引起的一组疾病, 最常见的临床表现是脑肌病, 癫痫发作是其常见症状, 发作类型多样, 可表现为全身性或局灶性肌阵挛发作、强直发作、强直阵挛发作等, 目前尚无关于线粒体脑肌病中癫痫治疗的用药指南, 但专家意见和一般建议指出: 可选择的 AEDs 有 LEV、TPM、ZNS 和 BZDs; 应该避免使用线粒体毒性药物(包括线粒体毒性 AEDs, 如 VPA、CBZ、PHT、PB)以及可能增加肌阵挛发作频率的 AEDs(如 PHT、CBZ、LTG、TGB、GVG、GBP、PGB 和 OXC)^[37, 38]。

8.3 甲状腺疾病

酶诱导型 AEDs (CBZ、PB、PHT、PRM) 影响甲状腺激素代谢, 导致总甲状腺素和游离甲状腺素水平降低, 这种改变通常是亚临床的, 并且在停用 AEDs 后可恢复正常, 特别是在健康的患者中。然而, 对于接受替代治疗的甲状腺功能减退症患者来说, 它可能具有临床意义。同样, VPA 可引起 TSH 可逆性的亚临床升高^[39]。尽管目前第二代 AEDs 的效果数据不足, 很可能具有中度酶诱导效应 (OXC、TPM) 的 AEDs 也会影响甲状腺激素, 而非酶诱导型 AEDs 不会影响它们^[6]。

8.4 抗癫痫药物和骨代谢

酶诱导型 AEDs 和 PHT 能加速维生素 D 的分解代谢并增加骨转换。VPA 干扰成骨细胞功能。虽然 LEV 和 LTG 似乎没有这方面的作用, 但病例对照研究显示酶诱导型和非酶诱导型 AEDs 均是骨质疏松症的独立危险因素^[40]。

8.5 抗癫痫药物和肥胖

一些 AEDs 与体重增加 (CBZ、CLB、GBP、PGB 和 VPA) 以及体重减轻 (TPM 和 ZNS) 相关。小样本研究发现 VPA 治疗的体重增加的患者表现出胰岛素抵抗, 但停药后是可逆的^[41]。

9 小结

由于人口老龄化的增加, 老年人不仅是癫痫的高发人群, 同时慢性躯体疾病患病率高, 癫痫共患躯体疾病在未来几年的形势更加严峻。虽然癫痫无发作是主要的临床目标, 但最佳治疗还应包括对合并症的识别和管理。有合并症的癫痫患者在抗

癫痫治疗时应考虑到潜在的不良反应以及与其他药物的相互作用, 以提高患者整体健康和生活质量。

参考文献

- Zaccara G. Neurological comorbidity and epilepsy: implications for treatment. *Acta Neurol Scand*, 2009, 120(1): 1-15.
- Agarwal P, Kumar N, Chandra R, *et al.* Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure*, 2007, 16(6): 527-532.
- Nau KM, Divertie GD, Valentino AK, *et al.* Safety and efficacy of levetiracetam for critically ill patients with seizures. *Neurocrit Care*, 2009, 11(1): 34-37.
- Kaul S, Meena AK, Murthy JM. Carbamazepine induced bradycardia. *Neurol India*, 2000, 48(4): 403-404.
- Murphy N, Mockler M, Ryder M, *et al.* Decompensation of chronic heart failure associated with pregabalin in patients with neuropathic pain. *J Card Fail*, 2007, 13(3): 227-279.
- Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: Interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol*, 2003, 2(8): 473-481.
- Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure*, 2006, 15(3): 156-164.
- Ruiz-Gimenez J, Sanchez-Alvarez JC, Canadillas-Hidalgo F, *et al.* Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure*, 2010, 19(7): 375-382.
- Neuman MG, Nanau RM, Shekh-Ahmad T, *et al.* Valproic acid derivatives signal for apoptosis and repair in vitro. *Clinical Biochem*, 2013, 46(15): 1532-1537.
- Sasaki E, Iwamura A, Tsuneyama K, *et al.* Role of cytochrome P450-mediated metabolism and identification of novel thiol conjugated metabolites in mice with phenytoin-induced liver injury. *Toxicol Lett*, 2015, 232(1): 79-88.
- Zheng F, Du C, Wang X. Levetiracetam for the treatment of status epilepticus. *Exp Rev Neurother*, 2015, 15(10): 1113-1121.
- Legros B, Depondt C, Levy-Nogueira M, *et al.* Intravenous lacosamide in refractory seizure clusters and status epilepticus: Comparison of 200 and 400 mg loading doses. *Neurocrit Care*, 2014, 20(3): 484-488.
- Vidaurre J, Gedela S, Yarosz S. Antiepileptic drugs and liver disease. *Pediatr Neurol*, 2017, 77: 23-36.
- Delco F, Tchambaz L, Schlienger R, *et al.* Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf*, 2005, 28(6): 529-545.
- Ramael S, Daoust A, Otoul C, *et al.* Levetiracetam intravenous infusion: a randomized, placebo controlled safety and pharmacokinetic study. *Epilepsia*, 2006, 47(7): 1128-1135.
- Israni RK, Kasbekar N, Haynes K, *et al.* Use of antiepileptic drugs in patients with kidney disease. *Sem Dialysis*, 2006, 19(9): 408-416.
- Vega D, Maalouf NM, Sakhae K. Increased propensity for calcium phosphate kidney stones with topiramate use. *Expert Opin Drug Saf*, 2007, 6(5): 547-557.
- Szaflarsky JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, *et al.* Incidence of seizures in the acute phase of stroke: A population-based study. *Epilepsia*, 2008, 49(6): 974-981.
- Motika PV, Spencer DC. Treatment of epilepsy in the elderly. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016, 16(11): 96.
- Zaccara G. Neurological comorbidity and epilepsy: Implications

- for treatment. *Acta Neurol Scand*, 2009, 120(1): 1-15.
- 21 Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S, *et al.* Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia*, 2008, 49(6): 948-953.
- 22 Wingerchuk DM. Current evidence and therapeutic strategies for multiple sclerosis. *Semin Neurol*, 2008, 28(1): 56-68.
- 23 Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*, 1993, 34(3): 453-468.
- 24 Hommet C, Mondon K, Camus V, *et al.* Epilepsy and dementia in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 25(4): 293-300.
- 25 van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: Epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*, 2007, 6(5): 421-430.
- 26 Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, *et al.* Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 2: CD004424.
- 27 Vecht CJ, van Breemen M. Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology*, 2006, 67(Suppl 4): 10-3.
- 28 Sander JW, Perucca E. Epilepsy and comorbidity: infections and antimicrobials usage in relation to epilepsy management. *Acta Neurol Scand*, 2003, 108(Suppl 180): 16-22.
- 29 Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, *et al.* The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivation. *Br J Dermatol*, 2007, 156: 1083-1084.
- 30 Birbeck GL, French JA, Perucca E, *et al.* Quality standards subcommittee of the American academy of neurology; Ad Hoc task force of the commission on therapeutic strategies of the International League Against Epilepsy. Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: evidence-based guidelines from the ILA Eand AAN. *Epilepsia*, 2012, 53(1): 207-214.
- 31 Bhigjee AI, Rosemberg S. Optimizing therapy of seizures in patients with HIV and cysticercosis. *Neurology*, 2006, 67(Suppl 4): 19-22.
- 32 Solinas C, Vajda FJ. Epilepsy and porphyria: new perspectives. *J Clin Neurosci*, 2004, 11(4): 356-361.
- 33 Suzuki A, Aso K, Ariyoshi C, *et al.* Acute intermittent porphyria and epilepsy: Safety of clonazepam. *Epilepsia*, 1992, 33(1): 108-111.
- 34 Zaatreh MM. Levetiracetam in porphyric status epilepticus: A case report. *Clin Neuropharmacol*, 2005, 28(5): 243-244.
- 35 Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet*, 2015, 8: 201-214.
- 36 Bernadette GH, Rieck K, Runge U. Oxcarbazepine in focal epilepsy and hepatic porphyria: A case report. *Epilepsia*, 2001, 42(6): 793-795.
- 37 Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Management of epilepsy in MERRF syndrome. *Seizure*, 2017, 50: 166-170.
- 38 Kang HC, Lee YM, Kim HD. Mitochondrial disease and epilepsy. *Brain Dev*, 2013, 35(8): 757-761.
- 39 Vainionpää LK, Mikkonen K, Rattya J, *et al.* Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia*, 2004, 45(3): 197-203.
- 40 Pack AM, Morrell MJ, Randall A, *et al.* Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology*, 2008, 70(18): 1586-1593.
- 41 Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy: A review. *Epilepsia*, 2007, 48(Suppl 9): 42-45.

法国立体定向脑电图指南：编者按



Chauvel P, Rheims S, McGonigal A, *et al*

张玮 译, 刘兴洲 审

立体定向脑电图 (SEEG) 倡议这项工作的启动恰逢其时。正当 SEEG 在世界范围内推而广之的情况下, 我们迎来了法国癫痫学派推出的这部倡议。SEEG 从其诞生之日起就是一种方法学, 绝非一种简单的大脑深部记录技术。SEEG 不同于深部电极脑电图 (EEG), 也不同于深部与硬膜下电极并用的颅内电极 EEG, 认识其间的本质区别至关重要。SEEG 相当复杂。正是由于这种原因, 其指南必须由富有实践经验的专家撰写。

SEEG 已经诞生 60 余年。这位“儒雅而尊贵的妇人”成长于法国学术研究的家族中, 后者原本是应癫痫患者之需所整合的多学科专家团队 (在上世纪 60~70 年代由解剖学、生理学、神经心理学、神经病学、神经外科学、精神病学等多学科共同组合而成)。如同癫痫外科一样, SEEG 经历了漫长的发展岁月, 在上世纪 90 年代之前, 几乎只有巴黎 Saint-Anne 医院原创团队一直在从事这项工作 (另有 Heinz Gregor Wieser 所指导的苏黎士项目在上世纪 80 年代开始启动)。在北美以加拿大 (蒙特利尔) 为代表的团队尝试每次用少数几根深部电极的项目, 理论上还不能称之为 SEEG。因此, 在过去长达 30 年的时间里, 都在沿用原创团队所发明的方法学。经过 Sainte-Anne 医院专家团队培训, 随后在法国和意大利有几支新组建的多学科团队相继启动了 SEEG 项目。继 Talairach 和 Bancaud 发表了四部经典著作 (1965、1967、1973、1974 年) 之后, 经验与知识积累与日俱增, 所有这些都代代传承着; 然而, 即使当前工作的开展依然离不开原创们制定的 SEEG 规范典章。

人们会顾及到 SEEG 这种强烈地域色彩有可能会限制其发展, 但事实并非如此。可以有多种理由解释其中原委。

首先, SEEG 建立在立体定向技术基础之上,

这项技术非常之精准, 近年来核磁共振 (MRI) 结构和功能成像技术为其锦上添花。Talairach 立体定向解剖学理念 (1967 年) 与随后发明的 MRI 完美契合催生了 Talairach 和 Tournoux 编著的立体定向坐标解剖图谱 (1988 年), 这本图谱后来成为神经科学领域定量解剖学启蒙之作。其次, 有关致痫区的概念, 打破传统“局灶模式”的思维, 倡导更全面、更准确的神经网络理念, 不失为革命性突破。在药物难治性癫痫中, 基于发作期临床症状学所进行的分析, 其 SEEG 电生理改变的时间维度与致病过程 (Epileptogenic process) 完全相符。只有用这种更为宏观理念分析“网络动态学” (Network dynamics) 才能更加精准的确立致痫区范围。SEEG 定位诊断基本原则之一是, 解析癫痫发作的扩散通路, 以达到定位其起源结构之目的。

由此可见, 临床症状学重要性无论怎么强调都不为过。所有术前评估, 包括电生理数据解读, 都难免受到电极采样偏倚的不利影响。癫痫外科治疗要解决的问题是患者发作主观症状和客观征象, 所以, 发作期临床症状学与所记录电信号的时间与空间关系必须认真分析, 这就是所谓 SEEG 解读中“相互关联”分析。在现代认知与行为神经科学的研究中, 新的成像技术和新的范式发明为 Bancaud 和 Talairach 共同创建的“解剖-电-临床相互关联学说”提供了难以置信的客观证据, 这必然使两位创始人的 SEEG 基本原理与“网络动态学”理念紧密联系在一起, 也进一步提高了这种方法的定位诊断精准性。因此, 迄今为止, 这两位创始人所发明的以“前-后联合线” (AC-PC) 为坐标的立体定向解剖学, 临床症状学之网络-耦合原理, 依然为 SEEG 两大重要基石, 其先进性是毋庸置疑的。

要说 SEEG 还有美中不足, 唯一就是“立体定向脑电图”其称谓本身。如果考虑到从多个脑组织部位直接记录局部场电位, 无论站在什么角度都不应把 SEEG 称之为 EEG。这是因为, 传统 EEG 是指表面电信号, 为脑组织电场的总和电位。皮层脑

电图 (ECoG) 并没有本质区别, 无论是在术中还是术后记录, 只不过去除了颅骨和硬膜之后所采集的信号更加清晰而已。与此相反, SEEG 在解剖部位上具有独一无二的信号分辨率。由于多个部位的不同构筑(封闭电场、开放电场、远场)的不同起源电位时程各有不相同, 不存在短距离空间的同步电位的总和效应, 所以 SEEG 分析起来相当复杂。

正是由于上述原因, 在 SEEG 面向全世界传播的形势下, 文化层面的转变是在所难免。此前一直使用硬膜下条状/栅状电极记录做术前评估工作的癫痫病学团队, 正在开始转向 SEEG。其中的学习过程会比想象的更加困难。几乎可以这样说, 这两种方法学所必备的先决条件(尤其是电极植入前工作假设方案), 所使用的方法(特别是皮质刺激和脑功能定位)截然不同。甚至在临床症状学的分析和使用方法层面也(必然)完全不同。此外, 多学科团队合作的组织结构也比数十年前显得更加重要。由于对图像和信号处理的要求越来越高, 需要有一定基础知识, 临床医师需要经过认知神经科学培训, 离不开具有大数据整合能力团队的持续支持, 因此, SEEG 发展离不开学院型机构。

在本期临床神经生理杂志专刊(指 *Neurophysiologie Clinique*, Volume 48, Issue 1, 2018. 译者注)中, 第一章讨论了在目前 MRI 阴性和儿科候选病例逐渐增多的癫痫外科背景下, SEEG 的适应证和局限性。针对各种不同临床情况提出倡议(包括有病变和无病变癫痫, 颞叶和颞叶外癫痫, 是否需要功能区定位等情况)。

第二章为 SEEG 计划和实施, 这是一个至关重要的议题, 主张必须根据前期明晰的假设确定电极植入方案。在每例患者脑内电极植入位置、侧向性、数量决策中, 不仅要考虑到临床上要解决的问题, 也要考虑特定患者的风险-获益比。本章不仅讨论了视频-SEEG 监测实施细则, 也涉及了配备训练有素医生及其辅助人员的必要性。

第三章讨论外科技术及其相关议题, 包括术前、术中、术后必要的影像检查, 麻醉方式, 抗生素使用、电极植入前剪发的必要性, 术后监测, 电极拔除等。然而, 值得注意的是其中某些项目实施在法国各不同癫痫中心间各有不同, 所以并非全部倡议项目都已经达成共识。

第四章为电生理技术, 有助于实现 SEEG 的两个目标: ① 通过记录自发和/或直接电刺激诱发的癫痫发作, 确定致痫区; ② 利用大脑皮质功能定位技术, 以评价术后功能缺失风险度。在这两项工

作中, 解剖-临床关联分析的准确性是至关重要的。

第五章为 SEEG 解读, 讨论了神经病学家/儿科学家在 SEEG 分析中应该遵循的原则。本倡议介绍了癫痫发作起始及其扩散在脑网络内的动态学知识, 以及 SEEG 方法学方面所取得的进展。因此, 为了实现 SEEG 数据详实的视觉分析, 除了必须遵循其基本原则外, 还需要充分、有效利用目前已有的后处理技术(例如 HFO 检测技术、致痫指数的计算等), 以利提高 SEEG 的解读效果。

在过去十年中, 介入癫痫外科取得长足进步。SEEG 引导下射频热凝术(第六章)为该领域创新技术, 已经用于临床, 主要适用于不宜进行外科切除的病例中, 其中包括结节状灰质异位, 位于表达功能区无法切除的局灶性病变等。不过, 这项技术应该合理应用, 本文只是扼要介绍了其实施原则。

法国(医学界近期)SEEG 倡议的公开发表, 向世人介绍了这项技术的现状, 不失为癫痫外科提供了必备参考资料, 然而, 不可否认的是, 在 SEEG 方法学及其解读方面仍有诸多困难和不解之处, 有待深入研究。因此, 欢迎广大读者提出意见和建议。此外, SEEG 也催生了大批人类神经生理研究项目的发展。在 SEEG 日常实施中, 不存在先知先觉, 而是对疑问和假设的检验过程。因此, 临床实践和研究工作必须密切配合缜密的逻辑性, 自我验证精神, 高度可塑性, 为外科团队铺就了一条允许他们做出正确选择的道路。

利益冲突 本文所有作者在此声明不涉及利益冲突。

参考文献

- 1 Bancaud J, Talairach J, Bonis A, *et al.* La stéréo-électroencéphalographie dans l'épilepsie. Informations neurophysiopathologiques apportées par l'investigation fonctionnelle stéréotaxique. *Neuropsychologia*, 1965, 4(1): 97-98.
- 2 J Bancaud, J Talairach, S Geier, *et al.* Electro-encéphalographie et stéréo-électro-encéphalographie dans les tumeurs cérébrales et l'épilepsie. Edifor, Paris, 1973.
- 3 Bartolomei F, Nica A, Valenti-Hirsch MP, *et al.* Interpretation of SEEG recordings. *Neurophysiol Clin*, 2018, 48(1): 53-57.
- 4 Bourdillon P, Devaux B, Job-Chapron AS, *et al.* SEEG-guided radiofrequency thermocoagulation. *Neurophysiol Clin*, 2018, 48(1): 59-64.
- 5 Chassoux F, Navarro V, Catenoix H, *et al.* Planning and management of SEEG. *Neurophysiol Clin*, 2018, 48(1): 25-37.
- 6 Guénot M, Lebas A, Devaux B, *et al.* Surgical technique. *Neurophysiol Clin*, 2018, 48(1): 39-46.
- 7 Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, *et al.* French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin*, 2018, 48(1): 5-13.
- 8 Landré E, Chipaux M, Maillard L, *et al.* Electrophysiological technical procedures. *Neurophysiol Clin*, 2018, 48(1): 47-52.

- 9 Minotti L, Montavont A, Scholly J, *et al.* Indications and limits of stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin*, 2018, 48(1): 15-24.
- 10 Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme, New York, 1988.
- 11 Talairach J, Bancaud J, Szikla G. Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie. Méthodologie stéréotaxique et résultats opératoires. *Neurochirurgie*, 1974, 20(Suppl 1): 1-240.
- 12 Talairach J, Szikla G, Tournoux P, *et al.* Atlas d'anatomie stéréotaxique du télencéphale. Études anatomoradiologiques. Masson, Paris, 1967.

译自：Chauvel P, Rheims S, McGonigal A, Kahane P. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG): Editorial comment. *Neurophysiol Clin*. 2018 Feb; 48(1): 1-3. doi: 10.1016/j.neucli.2017.12.001.

Published by Elsevier Mason SAS. The Publisher takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner. To reuse any of the material, please contact Elsevier Mason SAS.

本文版权属于Elsevier Mason SAS。Elsevier Mason SAS对文章翻译的准确性概不负责。在未经版权许可的情况下，该文章的任何部分不能通过电子的、手工的、照片的、录音或其它形式进行重新制作、储存或传播。敬请联系Elsevier Mason SAS。

• 指南 •

法国立体定向脑电图指南

Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, *et al*

龙绮婷, 张翠荣, 尚力, 张玮 译, 刘兴洲 审

【摘要】 立体定向脑电图 (SEEG) 在上世纪 60 年代诞生于法国, 由 J. Talairach 和 J. Bancaud 共同发明。SEEG 为一种介入方法, 可用于耐药性局灶癫痫, 对癫痫放电在三维空间内进行实时记录, 为“解剖-电关联分析”及精确外科切除提供客观依据。尽管这种方法被部分欧洲癫痫中心专家沿用长达数十年, 然而, 仅在近十年来才在世界范围内逐渐推广应用。在当代医疗实践中, SEEG 不仅为诊断方法, 也被用于治疗, 如射频热凝治疗等。为达到临床上更加合理应用 SEEG 的目的, 我们认为需要有正式指南, 为此成立了特别工作组, 由全法国各地大型癫痫中心 (过去连续 5 年中每年完成 SEEG 超过 10 例) 专家组成。先由工作组会议形成初步建议, 然后由全体专家依据已有方法学对其进行评分。指南第一部分包括下列主题内形成框架建议: SEEG 适应证与局限性; SEEG 计划与实施; 外科技术; 电生理操作技术; SEEG 解读; SEEG 引导下射频热凝。指南的第二部分, 由各个专家小组基于现有文献以及他们个人经验对这些议题的具体内容进一步详述。这项工作旨在向应用 SEEG 的癫痫中心提供了解法国专家共识的机会, 尤其是那些正处在起步阶段的癫痫中心, 可以作为参考蓝本。该指南的编写得到法国临床神经生理学会、国际抗癫痫联盟法国分支机构的支持。

【关键词】 成年人; 儿童; 耐药癫痫; 癫痫外科; 局灶癫痫; 指南; 介入检查; 立体定向脑电图; 热凝

立体定向脑电图 (SEEG) 方法是 50 年前由 Jean Bancaud 和 Jean Talairach 在巴黎 Sainte-Anne 医院发明的。这种方法通过配套设施将电极透过头颅放置到脑组织内。因此, 可以实现对目标脑皮质区脑电活动记录, 进而达到毁损目的。当初, SEEG 创建的基本理念主要基于局灶癫痫的发作期症状学具有发作神经起源的意义, 症状学缜密分析又有助于癫痫放电起源脑区的定位意义。综合分析临床症状学与发作期、围发作期 EEG 资料, 有助于解剖-电临床相关性的理解。这种相关分析结果为癫痫网络解剖定位特征的假设奠定了重要基础, SEEG 检测目的在于确认致痫网络真实性。从这个角度看, 电极植入必须适合每例患者具体情况, 准确无误: 即植入的每根电极都“回答”一个特殊“问题”。由此所记录到电信号也就是这些“问题”的最终“答案”。如果植入前假设不合理或者不够契合, 可能导致电极植入不合理, 那么由 SEEG 所给出“答案”会不知所终, 更有甚者, 错误的“答案”会导致外科治疗失败的风险度增加。很显然, SEEG 独树一帜并不能简单地归因于其超强的信号记录质量或者时间-空间分辨率, 而是电极植入之前的缜密过程, 在此期间癫痫网络的

三维空间结构必须明确, 电极植入方案设计要与之高度吻合。这就是 SEEG 实施的基本原则: 在电极植入之前必须有一个明确的假设。尽管 SEEG 诞生以来已经焕然一新, 但是这一原则仍不可改变。一方面, 技术进步允许提出更为积极有效的设计方案, 尤其是电极植入技术取得了突飞猛进的发展, 传统的水平正交植入法不再是一条戒律, 斜行植入法可以用于某些不易接触的脑区部位 (比如岛叶)。另一方面, 在过去 20 年间, 各种不同的非介入模式的发明, 如正电子扫描 (PET), 脑磁图 (MEG), 发作期单光子发射断层扫描 (SPECT) 减影扫描与 MRI 影像重建 (SISCOM), 高分辨率 EEG 等, 这些数据经过整合之后为每例患者的植入方案提供重要依据。尤其在假设形成过程中, 这些新技术与解剖-电临床分析均具有重要意义。这些进展确实增加了立体定向技术用于临床更复杂病例的机会, 与之相反, 某些以往曾经被认为是 SEEG 适应证的病例中, 也减少了使用的机率 (如肿瘤相关癫痫, 肿瘤累及颞叶癫痫等), 目前可以在非介入评估基础上直接外科手术治疗。最后, 近年来 SEEG 检测技术在诊断与治疗方面取得了新进展, 通过已经植入电极直接针对 SEEG 确定的致痫网络进行多靶区射频热凝已经成为可能。在过去多年中, 所有上述新的发明、进展都无不建立在两位 SEEG 之父所创建理论体系之上, 这在他们第一篇

论著的倡议中有清楚记载。实际上,在1990年之前,SEEG基本上只在巴黎 Sainte-Anne 医院开展,此后,由于受到 Jean Bancaud 两位重要的学生 Patrick Chauvel 和 Claudio Munari 影响和指导,先后又在法国(雷恩、马赛、格林诺贝尔)和意大利(米兰)多个中心开展。尤其是 Patrick Chauvel,通过每年一次的法国 SEEG 理论与实践继续教育项目,在培养癫痫外科新的梯队中起到无可替代作用。这个关键性继续教育项目取得了丰硕成果,确保法国(癫痫中心)按照 SEEG 奠基人的核心思想开展工作,尽管在此期间很多新技术不断引入,使得上述方法得到日臻完善。在指南工作前期我们实施了一项调研工作,涵盖15个癫痫中心,每个中心每年至少开展10例 SEEG,结果发现 SEEG 检测后最终实施癫痫外科手术切除的患者,在1990年-2017年间年度平均数量从20例上升到223例。这一增长结果与专业技术的提高有关,很多中心有机会对疑难病例实施 SEEG 检测,据统计 SEEG 检测后最终能够进入癫痫外科手术程序的病例占48%~87%。与此同时,SEEG 检查的接受程度也有所提高,这与癫痫监测单元全程(法国15个癫痫中心中12个配备有24h 专门的专业护理人员)优质人力资源配备有关。正是由于这一因素,使得监测持续的平均时间减少到8.5d。SEEG 植入术前剪发的程序也在发生转变,15个癫痫中心只有2个仍然继续沿用这种办法,每个中心电极植入平均数量为10~13(5~23)根。然而,近年来,SEEG 方法随着发展与宣传,出现快速增长,随之而来的是偏离其基本原理的风险也在增加。特别是近5年来,对 SEEG 为兴趣在国际范围内激增,通过传统的强制性培训、传承理论知识与实践经验的制度无法得到保证。确实,无视 SEEG 核心理念的风险度正在增加,把 SEEG 的实践变成成为纯属技术层面的操作,最后无法保证非介入评估的效果。因此,本文中提出的倡议不仅可以作为实践中指南,也强调了 SEEG 理论体系的重要意义,这也是两位奠基人留给我们的宝贵财富。SEEG 不愧为一项远见卓识的发明,是癫痫病变研究无可取代的方法;其目标与意义只可不断升华,不可任由无序发挥或曲解,而使之黯然失色。

1 方法学

本指南编写所采用方法完全符合“法国脑电图倡议”的方法学。由于 SEEG 的特殊性,该方法学无法涵盖本项工作所涉及的全部内容。参与这

项工作的专家在过去连续5年中每年有超过10例的 SEEG 经验。由于参与本项工作的法国专家都经过严格筛选,所以每位专家均为本文作者。工作组全体专家会议提出了待讨论的主题,分6个小组,每个小组由4~6名专家组成。全体专家会议一致同意儿童 SEEG 不再另行单独编写指南,而是和每个上述主题一并讨论。每个小组根据分配的主题内容提出建议,然后再提请全体专家会议讨论并进行评分。每位专家都按照兰德-加利福尼亚大学洛杉矶分校医疗服务契合度评估方法(RAND/UCLA 评估方法)对这些建议进行评分。每位专家根据其专业知识对每条建议进行评估,并给出1~9分的评分(1分为“完全反对”、“完全没证据”、“绝对禁忌”,9分为“完全同意”、“证据确凿”、“绝对适应”)。根据评分的中位数,分成3个积分区间:区间1~3分为“反对区”;4~6分“中立区”;7~9分“赞成区”。如果中位数分数恰好落在这3个积分区间(1~3)、(4~6)、(7~9)内,那么反对、中立、同意状态被视为“最稳定”。如果积分中位数恰巧跨越两个积分区,例如积分(1~4)、(6~8),则反对、同意、中立状态被视为“最不稳定”。若不持观点,有的专家针对某些问题可以不评分。经过四轮评分,去掉一个属于极端偏倚的评分,然后由专家小组继续完成上述共识内容的撰写。对于没有达成广泛共识的议题,在指南中特别注明“未达成广泛共识,详见本章其他相关内容”,提醒读者参考有关章节中其他更详尽资料。所以文章前半部分为编写基本原则。

该文章后半部分包括6章,也就是6个主题,每个主题中倡议都经过评分。倡议内容由专家小组拟定,并执笔完成。每个小组所引用的参考文献,基本为以法语和英语形式发表的文章(每个小组使用不同关键词,在 Pubmed, Web of Sciences 网站搜索了2017年以前发表的文章)。要求专家们对于文献中某些没有达成共识的关键议题进行讨论。在过去几年中,已经发表的数篇 SEEG 综述,尤其是“Journal of Clinical Neurophysiology”(2016)特邀综述作为主要参考文献。然而,本指南与众不同之处在于向读者奉献了法国 SEEG 专家特别工作组的共识观点。

2 立体定向脑电图

如上所述,本指南框架方案是由专家组全体工作会议决定的。工作组会议将指南中倡议分成6个主题:① SEEG 适应证与局限性;② SEEG 计划与

实施；③ 外科技术；④ 电生理操作技术；⑤ SEEG 解读；⑥ SEEG 引导下射频热凝术。

2.1 立体定向脑电图适应证与局限性

① SEEG 用于有外科治疗适应证病例中，但无创评估阶段所获取的解剖-电临床数据不足以支持致痫区定位诊断和/或致痫区与功能区的关系尚不明确。

② 在致痫区定位诊断中，SEEG 可用于一个主要假设有待证实，次要假设有待排除的情况下。

③ SEEG 可用于外科决策中。

④ SEEG 可用于射频热凝治疗中。

⑤ SEEG 检测最重要适应证包括：位于脑沟的皮质结构（包括局灶性皮质发育不良）、深部皮质结构（包括岛叶-盖部，边缘系统）、位置深在或脑室旁病变（如脑室旁灰质异位及下丘脑错构瘤）。

⑥ SEEG 可用于，发育期累及运动或语言区的癫痫，其功能重建假设有待进一步证实的情况下（未达成广泛共识，详见本章其他相关内容）。

⑦ 在多数病例中，SEEG 优于硬膜下记录，不良反应少、耐受性高。

⑧ 在需要双侧植入的情况下，SEEG 优于硬膜下记录。

⑨ 在曾经接受过开颅手术、颅脑结构发生改变的病例中，SEEG 优于硬膜下记录。

⑩ 在 MRI 阴性的癫痫患者中，SEEG 优于硬膜下记录。

⑪ SEEG 主要局限性为其采样偏倚。

⑫ SEEG 另一个局限性为功能区定位困难，尤其是语言区定位。

⑬ 在颞叶癫痫患者中，症状学表现或病变部位支持颞叶内侧型癫痫，但是在非介入评估中发现边缘系统以外、颞叶以外结构，或对侧颞叶早期受累证据，需要 SEEG 检查。

⑭ 在颞叶癫痫患者中，没有海马硬化的影像学证据，SEEG 为外科手术前检查适应证（未达成广泛共识，详见本章其他相关内容）。

⑮ 在颞叶癫痫患者中，发作早期出现 Wernicke 区受累证据，必须进行颅内电极 EEG 检查。选择 SEEG 还是硬膜下电极 EEG 需要经过讨论（未达成广泛共识，详见本章其他相关内容）。

⑯ 在症状表现符合颞叶癫痫患者中，如果发现颞叶外结构起源或受累的证据，双侧致痫区的证据，需要 SEEG 检查。在有病灶的颞叶外癫痫，为确定致痫网络边界及其与功能区的关系，需要进行 SEEG 检查。

⑰ 在有病灶的颞叶外癫痫，SEEG 适用于病灶区与电临床症状学不符的病例中。

⑱ 在有病变的颞叶外癫痫，SEEG 检查适应证与病变性质有关。

⑲ 在下丘脑错构瘤相关癫痫患者中，SEEG 只适用于致痫区与错构瘤关系有待确定的情况下。

⑳ 在多个病灶（结节性硬化、局灶性皮质发育不良、脑室旁结节状灰质异位、海绵窦血管瘤）癫痫患者中，SEEG 适用于非介入检查有足够证据表明致痫区为一个或以一个为主的情况下。

㉑ 在单侧多微脑回畸形（PMG）相关癫痫患者中，SEEG 可用于决定致痫区组织结构所涉及的范围。

㉒ 在双侧多微脑回畸形患者中，SEEG 可用于非介入检查资料提示为单侧致痫区。

㉓ 在儿童癫痫患者中，致痫区定位诊断假设可以成立，但是解剖-电临床关联分析仍有困难，可考虑 SEEG 检查。

㉔ 在某些年龄相关的脑病患者中，尤其是婴儿痉挛，睡眠期癫痫放电持续状态（ESES），如果电临床或影像学检查资料支持局灶起源，为 SEEG 检查适应证。

2.2 立体定向脑电图计划与实施

① SEEG 工作计划要达到如下目的：实现致痫区定位诊断、确定致痫区与功能区的相互关系、评估外科手术切除的可能性。

② SEEG 工作计划要建立在术前综合评估资料基础上，这些资料要尽可能全面，包括所有各种类型发作的视频脑电图，按照特定方案实施的结构与功能成像等。

③ 植入方案必须经过内-外科多学科团队共同完成。

④ 对于拟定验证的主要工作假设要进行充分论证，为了避免误判，还需要有候选工作假设。

⑤ 所需要电极数量没有硬性规定，若电极数量 < 6 根，SEEG 必要性值得商榷；若 > 15 根，有必要进一步检查以减少所需要电极数量（未达成广泛共识，详见本章其他相关内容），因为可能有特殊情况存在（包括补充电极、拟定进行热凝等情况）。

⑥ 如果患者年龄允许、能配合检查，有必要在电极植入前先确定语言优势半球（未达成广泛共识，详见本章其他相关内容）。

⑦ 植入时应以一侧半球为重点，在对侧半球必须植入情况下，所植入电极应该尽可能对称。与此相反，不推荐双侧半球对称性植入相同数量电极的方案。

⑧ 要避免在表达功能区(语言、运动区)植入电极,除非必须要明确回答这些区域是否受累的问题。

⑨ 在颞叶癫痫患者中,须覆盖颞叶内侧结构(海马及杏仁核)、内嗅皮质、颞中回、颞叶底面皮质、颞上回、颞极及岛叶(底部)。

⑩ 在颞叶癫痫患者中,当累及颞叶以外或对侧结构,须覆盖其他脑区(额眶区、外侧裂周围区、颞顶交界、对侧颞叶内侧结构)。

⑪ 在额叶癫痫患者中,在讨论 SEEG 植入计划前,必须有明确侧向性诊断及定位诊断(额叶前部-后部区域、内侧-背外侧区域)假设。

⑫ 在额叶癫痫患者中,各种不同解剖-功能网络结构需要覆盖(例如前部额叶癫痫的眶区,前扣带回,岛叶;后部额叶癫痫的辅助运动区,扣带回,运动皮质区)。

⑬ 电极斜行插法可以有效记录大脑皮质凸面的信息。

⑭ 中央区电极植入需要考虑出血并发症风险,因此每根电极风险-效益比需要分别进行评估。

⑮ 后部皮质癫痫,经常需要对单侧或双侧半球多脑区进行记录,需要特别关注扩散的通路,以及所累及功能结构。

⑯ 围侧裂区癫痫,需要记录岛叶及盖部信息。

⑰ 岛叶电极植入可用斜行或水平正交植入法,所用植入技术与轨迹选择,取决于团队经验及血管分布情况。

⑱ 在有病灶的癫痫患者中,电极植入取决于原发病变性质,需要有一根或数根电极穿过病灶(血管畸形及囊肿例外)及其周围区域。

⑲ SEEG 植入需要经过充分风险-获益比评估,由接受过专项培训的医疗及其辅助团队实施。

⑳ 植入信息必须告知患者本人,如果患者年龄小或处在监护状态,则告知其合法监护人,并记录在病历中。

㉑ 建议由专门人员进行 SEEG 视频连续监测。

㉒ 患者必须由医疗及其辅助团队在专门环境中进行密切监测。

㉓ 夜间记录是行之有效的,监测及安全措施必须要满足要求。

㉔ 白天睡眠记录经常有助于监测到睡眠-清醒状态转变期的发作。

㉕ 在部分病例中,有一名家属陪同可增加安全感,有助于检测的顺利完成;这对于有焦虑不安风险患者或儿童患者是重要的。

㉖ 除了频发癫痫发作(至少每日发作)患者除外,SEEG 记录经常在逐渐减用抗癫痫药物情况下进行。

㉗ 建议至少记录到一次与惯常发作相符的自然发作;为证明不同发作间的一致性,有必要记录到数次发作,尤其是有几种类型发作患者。

㉘ 在局灶性皮质发育不良的患者中,低频电刺激诱发的临床发作以及与惯常发作相同的自然发作有同样诊断价值(未达成广泛共识,详见本章其他相关内容)。

㉙ 在海马结构中,低频电刺激诱发的惯常发作与自然发作有相同诊断价值(未达成广泛共识,详见本章其他相关内容)。

㉚ 在 SEEG 记录中新出现持续性慢波或背景节律越来越减弱,提示水肿可能,建议急诊断层扫描(CT)。

㉛ SEEG 记录时间要以满足致痫区定位诊断、满足外科手术方案制定需要为准。

㉜ 推荐临床医师要与有经验的团队(至少5年以上经验)合作进行实践培训,积极参与所有各阶段的 SEEG 工作,包括解读(时间为数月和/或10例以上)。SEEG 护士及技师也必须接受专门培训。

2.3 外科技术

① 向患者介绍病情要清晰、真实、准确。

② SEEG 要在全身麻醉状态下实施。

③ 术前生物学检查应包括凝血功能,如果发现异常,需要咨询血液科医师。

④ 根据目前癫痫中心实施方案,必须应用预防性抗生素。

⑤ 没有必要剪掉患者头发;现有文献资料也不支持这样做。

⑥ 血管成像是必不可少的检查项目,以达到降低围手术期出血风险目的。

⑦ 血管成像可为数字脑血管造影、MRI 脑血管扫描、CT 脑血管造影或 MRI 对比剂增强扫描。

⑧ 血管成像可以在电极植入前数日或当天完成。

⑨ MRI 为电极靶点和路径计算的重要形态学依据。

⑩ MRI 可以在电极植入前数日或当天完成。

⑪ 结构成像和血管成像的数据需要进行融合处理。

⑫ 电极靶点和路径的计算可以通过各中心已有的适当软件完成。

⑬ 电极植入必须借助于专用的外科专业手术器械实施,所使用的器械必须与植入电极相匹配。

⑭ 电极植入穿刺部位要避免各种气窦。

⑮ 术中成像可以应用,但是没有硬性规定。

⑯ 电极植入完成之后,必须在颅外确认每一根电极,然后用牢固的头部绷带加以保护。

⑰ 全身麻醉后复苏期和手术后即刻神经功能状态必须进行密切临床监测。

⑱ 一旦发现新发神经功能缺失,必须即刻进行神经影像学检查,至少包括一次CT,如条件允许可进行MRI,以便在必要时对患者进行二次手术(比如发现颅内血肿)。

⑲ 术后重症监护病房监测,在没有并发症的情况下,不作为硬性规定(未达成广泛共识,详见本章其他相关内容)。

⑳ 患者一旦意识及神经功能状态恢复到正常,就可以转入神经外科或直接转入癫痫监测单元(未达成广泛共识,详见本章其他相关内容)。

㉑ 建议植入术后早期(24 h内)进行影像学检查(单独MRI,或CT与MRI扫描融合),以排除无症状的并发症,并确认所植入每根电极的确切位置。

㉒ 电极的拔除可在床旁或手术室实施(未达成广泛共识,详见本章其他相关内容)。

㉓ 对于幼龄儿童患者,建议在局麻或短程全身麻醉下拔除电极,并建议进行局部缝合(未达成广泛共识,详见本章其他相关内容)。

㉔ 要确保完整拔出每根电极,否则,必须即刻进行头颅X线检查。

㉕ 建议电极拔除后患者留院观察至少一天。

㉖ SEEG安全实施必要的颅骨厚度,原则上不得低于2 mm。

㉗ 现有文献资料没有证据支持电极拔除后需要进行神经影像学检查(未达成广泛共识,详见本章其他相关内容)。

2.4 电生理操作技术

① 在手术室内电极植入结束后,可以尽早开始SEEG记录。

② 电极植入后,需要有头部CT或MRI。

③ EEG信号采集系统至少128通道,最好为256通道。

④ 注意不要使用50 Hz滤波,以免由于滤波导致高频信号损失,无法发现低波幅高频放电,进而导致误判。

⑤ 如果电极触点数量多于已有设备通道数量,应当对每个触点电活动进行视觉分析,然后再选择性保留必须记录触点。要根据大脑部位选择保留触点,必要时可舍弃脑白质内的触点(未达成

广泛共识,详见本章其他相关内容)。

⑥ 在EEG设备通道有限情况下编辑电极联系法,脑白质内或脑外的触点可以舍去。

⑦ 如果参考电极触点与地线部位不在一起时,可以选择位于颅骨、脑白质、易接触的头皮部位(在Cz和Fz间)的电极触点做参考电极。

⑧ 地线的触点可位于颅骨、脑白质、易接触的头皮部位(耳垂或头部以外)。

⑨ 对于儿童患者,参考电极触点和地线触点最好是位于脑白质内的触点。

⑩ 没有必要同步或同时记录头皮脑电图,但是不反对采用少数几个电极方式进行记录。

⑪ 同步或同时多导肌电图记录可用于运动症状学分析。

⑫ 同时多导记录(头皮、眼动、肌电图)睡眠活动,可用于评估睡眠期皮质电活动的演变。

⑬ 心电图记录和定时血氧饱和度测定是必要的。

⑭ 颅内电活动与视频同步记录有助于电-临床相关性分析。

⑮ 视频设备不但要能满足发作期症状全貌的记录,也要满足细节记录。

⑯ 为满足夜间记录需要,视频设备必须配备红外线摄像头。

⑰ 标准数据采集,采样频率不得低于256 Hz,512 Hz以上较为理想。

⑱ 过度换气(3~6 min)可增加间歇期放电异常和癫痫发作检测机会。

⑲ 间歇性闪光刺激(IPS)有助于后部皮质癫痫检出率。

⑳ 患者病史中癫痫发作各种不同诱发因素可供参考,例如睡眠部分剥夺;对于惊吓性癫痫患者可采用突然惊吓或突发噪音刺激方法诱发等。

㉑ 颅内电刺激有助于实现两个目标:再现发作期临床表现和对检测脑区进行脑功能定位。刺激诱发得到的数据可用于研究不同功能脑区间连接。

㉒ 电刺激通常在记录到自发癫痫发作以后进行。

㉓ 通常刺激一个电极的两个相邻触点,应用双极和双相电流刺激法。

㉔ 单发式(低频方法)电刺激常用参数:频率1 Hz、脉宽0.5~3 ms、刺激强度0.5~4 mA、刺激持续时长20~60 s。

㉕ 脉冲式(高频方法)电刺激常用参数:频率50 Hz、脉宽0.5~1 ms、刺激强度0.5~5 mA、刺激持续时长3~8 s。

⑳ 单发式电刺激可用于诱发癫痫发作,尤其是海马和局灶性大脑皮质发育不良脑区电刺激;也可用于脑功能定位中,尤其是原始功能区定位;另可用于脑功能区连接的研究。

㉑ 脉冲式电刺激可用于诱发癫痫发作,脑功能区定位。

㉒ 脉冲式电刺激用于中央区时要特别小心,容易诱发全身强直-阵挛发作;仅限于短时程、低强度脉冲式电刺激的应用。

㉓ 值得注意的是,下一次电刺激必须要等到电生理信号恢复到基线水平。

㉔ 电刺激脑功能区定位(mapping)与其他类型刺激诱发电活动(如诱发电位或振荡活动)的记录,两者可以互补。

㉕ 各种不同类型刺激,如突发噪音、运动操作、间歇性闪光等,可以分别诱发出不同的大脑生理电位或大脑节律反应。

㉖ 对于不能合作的患儿,运动区脑功能定位可以在睡眠状态下通过脉冲式电刺激实现。

2.5 立体定向脑电图解读

① SEEG 分析必须由该领域经过专门培训、有经验的癫痫病学家、神经生理学家完成,或在他们指导下进行。

② SEEG 视觉分析要用参考电极联系法或双极联系法,其中一种方式为全部(电极)都用双极联系法(或者全部都用单极联系法),另一种方式为部分(电极)用双极联系法,而另一部分用单极联系法。

③ 在分析中必须注意在不同脑区可记录到不同类型 SEEG 生理活动。这些生理活动因患者行为活动和觉醒状态而各有不同。

④ 因此,必须事先对每个电极触点部位解剖学知识深入了解。安静状态、不同觉醒状态、各种诱发试验(间歇性闪光刺激、过度换气、运动、闭眼等)状态下间期电活动要分别进行分析。

⑤ 间歇期棘波是分析中一个重要环节,间歇期棘波出现的解剖部位(传统概念中易激动区)及其所在脑区中出现的频率必须分析。

⑥ 每个记录脑区的背景活动必须分析,特别是慢波活动以及其他异常活动。

⑦ 间歇期棘波的形态特点(包括尖锐程度、持续时间、波幅、伴发快活动等)必须分析。

⑧ 临床下节律性放电必须分析,有助于致痫区的确定。

⑨ 发作期放电分析应该与间歇期活动分析同

期进行。

⑩ 癫痫发作为 SEEG 分析的主要项目,尤其是解剖-电临床关联分析。

⑪ 发作期 SEEG 最早期改变常为快速放电(低波幅快活动),通常被称为 SEEG 癫痫发作起始。

⑫ 自发性发作和电刺激诱发的发作分析,通过分析电位变化和相应临床表现(围发作期、发作后期)完成。

⑬ 动态演变为致痫区发作期放电典型表现,必须分析内容:发作前改变(棘波、慢波等),其后出现快速放电;此外,也有其他形式的发作起始期异常表现。

⑭ 发作后期局灶性电位抑制或慢活动异常具有重要定位诊断意义。

⑮ 致痫区空间范围必须明确:也就是所累及电极触点,其中包括发作起始期和早期扩散期所累及的脑区。

⑯ 临床症状学必须与脑电改变相符。脑电改变必须先于临床征象和/或主观症状。

⑰ 症状学分析是针对发作期和发作后期临床表现的分析。

⑱ 电刺激检查与解读,不仅重视功能反应的分析(所谓功能定位),也要理解设计方案(如语言、运动、视觉功能试等)内涵。

⑲ 电刺激功能反应必须与其他功能检测(如诱发电位和功能磁共振)结果综合分析。

⑳ 电刺激强度及其引发的电-临床反应(伴或不伴后放电)可用于评价接受刺激组织的兴奋性。

㉑ 电刺激诱发的癫痫发作,如果与患者惯常发作类型一致(至少部分吻合),则具有重要的诊断价值。

㉒ 值得注意的是,远离致痫区的脑区(致痫关联区)电刺激会诱发癫痫发作。

㉓ 未能诱发癫痫发作的电刺激检测,对致痫区诊断不具预后意义,但是需要排除癫痫病因学影响因素。

㉔ 信号定量分析有助于 SEEG 的理解,值得推荐(未达成广泛共识,详见本章其他相关内容)。

㉕ 信号分析可以包括不同状态下(清醒、睡眠、发作前、发作后)棘波活动定量分析。

㉖ 发作期信号分析,包括致痫指数或 γ 活动定位图。

㉗ SEEG 解读有助于致痫区解剖定位及其范围的评估,达到这一目不但要有 SEEG 数据,也需要具备受累系统的解剖学知识,并参考非介入检查数

据,进行综合分析。

⑳ SEEG 结论,必须提供间歇期和发作期活动所累及脑区,及其与病灶相关性的解剖学概念。

㉑ 在多学科讨论会上要提出确切结论(包括可能的切除计划)。

2.6 立体定向脑电图引导下射频热凝术

① SEEG 引导下射频热凝术主要用于有外科切除禁忌证的病例,由于经过解剖和功能检查确定的致痫区无法进行外科手术切除。

② 经过 I 期评估证明没有外科切除适应证,进一步实施 SEEG 目的在于进行 SEEG 引导下射频热凝治疗。

③ 如果已经具备这种治疗技术,在 SEEG 实施之前应先告知患者 SEEG 引导下射频热凝治疗的可能性。

④ SEEG 引导下射频热凝术治疗,并非随后再进行常规外科手术禁忌证,对外科手术也没有不利影响。

⑤ 致痫区常规外科切除手术,只要情况允许,优于 SEEG 引导下射频热凝治疗。

⑥ SEEG 引导下射频热凝毁损,为在两个相邻电极触点之间进行热凝。热凝触点的数量取决于目标区域大小(未达成广泛共识,详见本章其他相关内容)。

⑦ 热凝电流强度应逐级增加,直至电流强度或电阻值突然归零。热凝持续时间应该 <1 min。

⑧ 在所有两个相邻电极触点间进行热凝之前,都必须先进行直接电刺激,以确保靶点毁损安全性。

⑨ 直接电刺激中出现运动障碍预示对此靶点实施热凝会导致类似功能障碍。

⑩ 直接电刺激中出现非运动神经功能障碍提示热凝术受益/风险比有不确定性,这种情况必须根据个体情况做出评估。

⑪ 对靶点附近电极触点直接电刺激引发运动神经功能障碍,同样预示热凝术的受益/风险比具有不确定性,也要根据个体情况做出评估。

⑫ 在热凝过程中只要出现疼痛反应,应该及时停止操作。

⑬ 在不需要全身麻醉情况下,SEEG 引导下射频热凝的全部过程都必须进行临床神经功能监测。

⑭ SEEG 引导下射频热凝术通常在 SEEG 记录任务完成后进行。

⑮ SEEG 引导下射频热凝术结束之后,可以继续 SEEG 记录。

⑯ 热凝靶点可以根据致痫区标识确定,例如低波幅快活动 EEG,直接电刺激诱发癫痫发作等(未达成广泛共识,详见本章其他相关内容)。

⑰ 然而,热凝靶点的确定不能只依靠间歇期电活动,除非支持局灶性皮质发育不良的电生理证据充分。

⑱ SEEG 引导下射频热凝术所使用的偶极子由发作期电活动确定。偶极子可能位于灰质(致痫区)或白质(扩散通路)内。

⑲ 在 SEEG 实施过程中,为确保 SEEG 引导下射频热凝术最佳疗效,在假定癫痫发作起始区内可以额外多植入电极(未达成广泛共识,详见本章其他相关内容)。

⑳ 如果位于深部灰质异位的致痫区已经明确,SEEG 引导下射频热凝术为一种选择性治疗方法。

㉑ 癫痫相关的下丘脑错构瘤,SEEG 引导下射频热凝术为其选择性治疗方法,尤其是在外科切除或者离断无法实施或风险太大(考虑到下丘脑错构瘤的解剖位置或体积)的情况下。

㉒ 颞叶癫痫优先选择外科切除治疗,而非 SEEG 引导下射频热凝术,原因是外科术后疗效更好,更持久。

㉓ 对于热凝术后癫痫复发病例,SEEG 引导下射频热凝术可以重复实施。

㉔ 如果 SEEG 引导下射频热凝术后癫痫症状获得改善,至少部分改善、持续时间不少于两个月,预示传统外科切除术治疗会取得满意疗效(未达成广泛共识,详见本章其他相关内容)。

㉕ 如果致痫区经过确认非常局限,SEEG 引导下射频热凝术可为传统外科切除的一项替代疗法(未达成广泛共识,详见本章其他相关内容)。

㉖ SEEG 引导下射频热凝术不必在麻醉下进行,以便在术中进行临床神经功能监测(未达成广泛共识,详见本章其他相关内容)。

致谢 感谢 Société de Neurophysiologie Clinique de Langue Française (SNCLF), Ligue Française Contre l'Épilepsie (LFCE) 对本指南的资金和后勤支持。非常感谢 Aileen McGonigal 的英文编辑工作。

参考文献

- 1 André-Obadia N, Lamblin MD, Sauleau P. French recommendations on electroencephalography. *Neurophysiol Clin*, 2015, 45(1): 1-17.
- 2 André-Obadia N, Sauleau P, Cheliout-Heaut F, et al. French guidelines on electroencephalogram. *Neurophysiol Clin*, 2014, 44(6): 515-612.

- 3 Bulacio J, Chauvel P, McGonigal A. Stereoelectroencephalography: interpretation. *J Clin Neurophysiol*, 2016, 33(6): 503-510.
- 4 Cardinale F, Casaceli G, Raneri F, *et al.* Implantation of stereoelectroencephalography electrodes: a systematic review. *J Clin Neurophysiol*, 2016, 33(6): 490-502.
- 5 Fitch K, Bernstein S, Aguilar M, *et al.* The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. U.S.:Rand, 2001.
- 6 Gonzalez-Martinez J. The stereo-electroencephalography: the epileptogenic zone. *Clin Neurophysiol*, 2016, 33(6): 522-529.
- 7 Kalamangalam G, Tandon N. Stereo-EEG implantation strategy. *J Clin Neurophysiol*, 2016, 33(6): 483-489.
- 8 Lhatoo S, Lacuey N, Ryvlin P. Principles of stereotactic electroencephalography in epilepsy surgery. *J Clin Neurophysiol*, 2016, 33(6): 478-482.
- 9 Schuele S. Stereoelectroencephalography. *J Clin Neurophysiol*, 2016, 33(6): 477.
- 10 Talairach J, Bancaud J, Szikla G, *et al.* Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie. Méthodologie stéréotaxique et résultats thérapeutiques. *Neurochirurgie*, 1974, 20(suppl 1): 1-249.
- 11 Trébuchon A, Chauvel P. Electrical stimulation for seizure induction and functional mapping in stereoelectroencephalography. *J Clin Neurophysiol*, 2016, 33(6): 511-521.

译自: Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, Bourdillon P, Catenox H, Chassoux F, Chipaux M, Clémenceau S, Colnat-Coulbois S, Denuelle M, Derrey S, Devaux B, Dorfmueller G, Gilard V, Guenot M, Job-Chapron AS, Landré E, Lebas A, Maillard L, McGonigal A, Minotti L, Montavont A, Navarro V, Nica A, Reyns N, Scholly J, Sol JC, Szurhaj W, Trebuchon A, Tyvaert L, Valenti-Hirsch MP, Valton L, Vignal JP, Sauleau P. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin*. 2018 Feb; 48(1): 5-13. doi: 10.1016/j.neucli.2017.11.005.

Published by Elsevier Mason SAS. The Publisher takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner. To reuse any of the material, please contact Elsevier Mason SAS.

本文版权属于Elsevier Mason SAS。Elsevier Mason SAS对文章翻译的准确性概不负责。在未经版权许可的情况下, 该文章的任何部分不能通过电子的、手工的、照片的、录音或其它形式进行重新制作、储存或传播。 敬请联系Elsevier Mason SAS。

• Epilepsia 专栏 •

癫痫：从儿童至成年的医疗过渡——来自安大略省癫痫执行工作组的建议

Danielle M. Andrade, Anne S. Bassett, Eduard Bercovici, *et al*

刘旭 译, 熊维希 慕洁 审

【摘要】 从儿童到成人的医疗保健系统的转变对许多患有癫痫的年轻人及其家庭来说是一个挑战。最近, 加拿大安大略省卫生部和长期医疗部门成立了一个过渡工作组 (Transition working group, TWG), 为安大略省癫痫患者的过渡提出建议。在此对这项工作做出总结。TWG 包括儿科和成人癫痫病专家、精神科医生和来自学术界和社区的家庭医生, 从事儿童和成人癫痫项目的社区医师、护士和社会工作者, 以及青少年内科医师、律师、职业治疗师、社区癫痫机构的代表、癫痫患者和患者父母。该小组主要解决 3 个问题: ① 癫痫的诊断和管理; ② 癫痫患者心理健康和社会心理需求; ③ 癫痫患者经济、社会和法律支持。目前虽然还没有对过渡方案的结果进行系统研究, 但 TWG 能早期识别处于过渡失败风险的青少年, 在实际过渡之前即应协调儿童和成人神经科医师以及其他专家。过渡期是重新思考诊断和重复诊断检测 (特别是基因检测, 现有技术较多年前可发现更多病因) 的理想时期。在转至成人医疗系统后部分筛查应重复。文章提出的 7 个步骤可以促进过渡, 从而有助于为青少年癫痫患者转出儿童保健系统提供持续且合理的医疗服务。

【关键词】 癫痫; 过渡; 青少年; 青年; 遗传学; 出院方案; 过渡准备问卷

要点

- 应尽早开始向成人医疗的过渡, 这一过渡在患者转出儿童医疗系统后仍未完成
- 过渡期是重新考虑诊断和治疗的理想时间
- 离开儿童医疗系统前后应进行社会心理筛查
- 二代测序技术应用前, 基因检查阴性的患者, 应使用当前技术重新检测

癫痫是儿童最常见的慢性神经系统疾病之一, 约 50% 患者在儿童期缓解。其余患者的发作将一直伴随其至成年, 他们需要理想地转诊至成人医疗服务人员 (Health care provider, HCP)。通常医疗的“转诊”只是将患者“交给”成人 HCP。相反, 医疗的“过渡”应该是有计划地、协调地让青少年从以儿童为本、家庭为中心的儿科环境向成人医疗环境过渡。周到的过渡或充分计划的转诊的缺乏, 将使治疗中断及病情加重的风险增加。

癫痫是一种复杂的疾病, 发作仅是疾病的一部分。儿童时期起病患者的社会心理预后不容乐观。此类患者增加了与社会隔离、意外怀孕、行为与精神问题、教育程度低的风险, 同时也增加了经济依

赖风险 (与父母受教育程度无关)。不良的社会心理预后甚至在癫痫发作缓解的患者中也可观察到。

目前尚不清楚一个标准规范的儿童至成人医疗保健系统 (Adult health care system, AHCS) 的医疗过渡计划是否能够改变以上不良预后。但一个精心设计的, 多学科过渡方案应该能解决癫痫控制及共存的社会心理问题。

从儿童到成人医疗保健系统的转变对青少年癫痫患者及其家庭来说是很困难的。最困难的是医疗过渡方案的建立和维持。例如, 很难协调儿童和成人项目的 HCPs 日程, 并将他们集合到一起, 因为他们通常在不同场所独立工作。寻找过渡的诊所可能也存在困难。此外, 一些付费体系不允许儿童和成人神经科医生看诊同一患者, 而多学科合作需要为特殊服务及协调支付额外的费用。

最近, 加拿大安大略省的卫生部和长期医疗部 (Ministry of Health and Long Term Care, MOHLTC) 开发了安大略省癫痫综合治疗的模型 (人口约 1 400 万)。这项任务的一部分是对儿童到 AHCS 的过渡进行指导。在此, 我们将对这些指导方针进行总结。

1 如何改善患者从儿科进入成人健康保健系统

作为提高癫痫治疗项目的一部分。MOHLTC

建立了一个省级癫痫任务实施小组 (Epilepsy implementation task force, EITF)。主要负责省级癫痫策略和指导方针的制定,包括青少年癫痫患者从儿科到成人医疗过渡策略。在安大略的重症医疗服务和神经外科咨询委员会支持下, EITF 创建了一个过渡工作组 (Transition working group, TWG)。此工作组包括儿科和成人癫痫学科专家、精神科医生和来自学术界和社区的家庭医生,从事儿童和成人癫痫项目的社区医师、护士和社会工作者,以及青少年内科医师、律师、职业治疗师、社区癫痫机构的代表、癫痫患者和严重智力障碍的癫痫患者父母。TWG 使用的是来自美国儿科学会、美国癫痫协会和省(安大略省)妇幼理事会的框架。另外,还有几份文献概述了不同儿科慢性疾病的过渡原则,以及专门对癫痫患者过渡进行了综述。大多数文献强调了多学科过渡的必要性。

TWG 小组召开了 24 次电话会议,经过两年的反复修改制定出最终的文件。同时设立以下委员会:① 癫痫发作的诊断和管理委员会;② 心理健康和心理需求委员会;③ 经济、社会和法律支持委员会;④ 筛查工具委员会。各委员会对 1995 年—2016 年期间,出版文献进行了广泛的回顾,并同时回顾了学校和机构为癫痫患者及伴智力障碍的患者提供保健服务的网站。与这些机构的员工直接接触,以确认有关癫痫患者的经济、社会和法律支持的信息。在此,提出了一份详尽的文件实施摘要,该文件强调了过渡的 7 个步骤(图 1)。

文件中介绍的关于癫痫治疗过渡的最重要的补充资料如下:① 使用一份载有个人癫痫信息的便携式文件(“我的健康护照”);② 在患者转至成人系统后重复心理筛查;③ 根据现有技术的基因诊断重新评估;④ 方便使用的可在安大略省获得的社会服务的宣传单。

2 什么时候开始过渡,我们应该做什么

过渡应该尽早开始,并与残疾程度相适应。为便于过渡,癫痫患者大致可以分为“癫痫伴正常智力或仅轻度学习障碍组(E+NI)”和“癫痫伴中重度智力障碍组(E+ID)”。两组患者都可能有严重共病。

仅一名专业人员可能没有时间来完成所有必要的过渡步骤。除步骤 5 外,完成这些步骤的责任或应由过渡医疗团队的其他成员(儿科护士、社会工作者和社区癫痫治疗机构工作人员)共同承担。社区癫痫机构可以提供与意外怀孕、驾驶法规及癫痫意外猝死(Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)有关的自我管理策略和癫痫教育。初级保健提供者(Primary care provider, PCP)也应该参与癫痫患者医疗过渡。通过协调,大部分步骤可以在日常随访中完成。最近儿童神经病学基金会批准了一份文件,详述了儿童神经科医生在过渡期间对患有神经系统疾病的儿童和青年的作用和责任。这一声明已得到美国神经病学学会、儿童神经病学协会和美国儿科学会的认可。他们的一些建议反

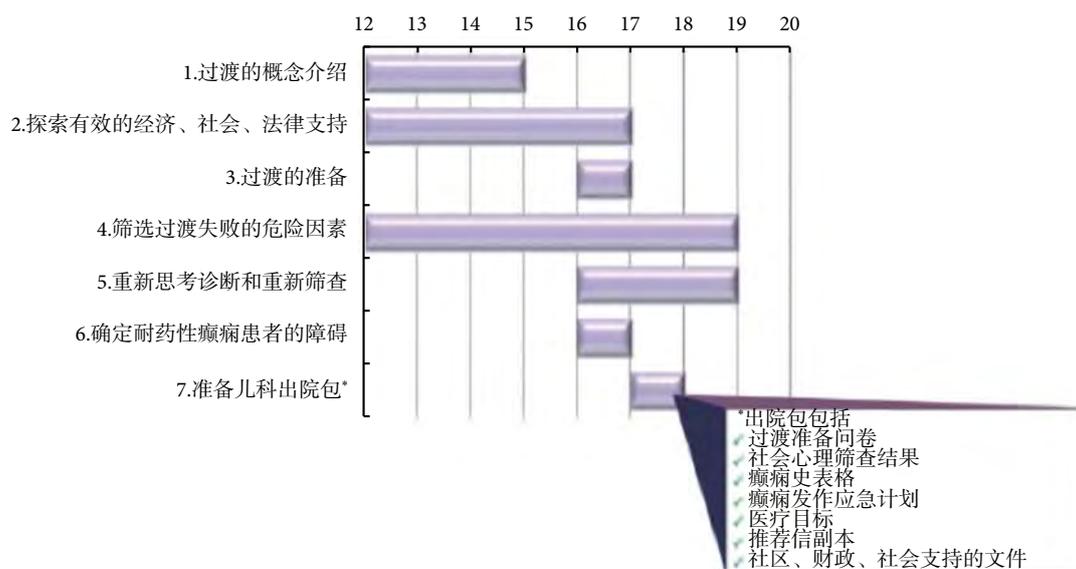


图 1 癫痫过渡计划

该计划适用于 18 岁时离开儿科系统的患者,但可以根据实践/地理位置进行调整。*儿童出院包应与新的成人医疗小组、家庭医生、其他相关专科医师、患者及其家人共享。这个出院包含过渡准备调查表、心理社会问题的筛查、癫痫病史表、癫痫突发计划、医疗目标、社区转诊、社会和经济支持文件

映在下面列出 7 个步骤中。

3 步骤 1 (12~15 岁): 过渡的概念介绍

“过渡的共享管理模式”强调了责任从 HCP 到父母、最终随患者心智成熟后到青少年本人的逐渐转变(图 2)。患儿的角色随着时间也在改变。这意味着,对于患儿父母来说,如果癫痫发作或癫痫持续状态导致能力迟滞或退化时,患者自我管理可能退化。当患者学到新技能时,自我管理能力相应得到提高。伴智力障碍患者可能达不到“共享管理模式”的最高要求,但他们自己能够参与到一些决策,效果往往超出父母和 HCP 的预期。

4 步骤 2 (12~17 岁): 探索财政、社区和法律支持

提前计划对于减少患儿离开儿科医疗系统后的资金和服务缺口很重要。以下几个方面尤甚:住房、教育、就业、法律问题、健康保险、以及临时看护和为残疾人提供的服务。早期了解如何使用成人服务,可以在有/没有 HCPs 和教育者的帮助下让家庭准备必要的证明文件。例如,从安大略省发展服务部(一个支持残疾成人的机构)获得服务/资金的申请过程可能需要两年时间。考虑到安大略省在 18 岁时儿童医疗结束,这个申请程序应该在 16 岁开始。此外,伴中重度智力障碍患者的法定监护权也很重要。各行政区的服务不尽相同,因此应提供其他地区类似资源的综合清单(以及可供查阅的时间表),并随时间系统性更新。

5 步骤 3 (16~17 岁): 确定患者和其父母的过渡准备情况

适当的身体和心理准备对于过渡是至关重要的。“准备清单”可帮助评估和改善患者对其健康状况的了解,从而促进医疗过渡(表 1)。并未使用“通过/失败”的记分表,而是使用清单来让儿科卫生保健小组指导患者和家庭成功过渡。

年龄和时间 ↓	提供者		
	提供者	父母/家庭	患者
	主要责任	照料	接受医疗
	给予父母/家庭/患者帮助	管理	参与
	看诊	监督	管理
	财源	咨询	监督

图 2 共享管理模式

作为过渡准备的一部分,患者或医疗人员可能会收到一份便携式健康摘要,该摘要可以由患者和卫生保健工作者通过网络获得。这些摘要可在一些学术机构获得。在加拿大多伦多的儿童医院,这个摘要叫做“我的健康护照”,并可打印成钱包大小。这张卡可以即时提供相关的医疗信息,当青少年去看新医生或急诊科时,可随时使用。这些便携式健康信息增加患者对病情的了解,提高了他们的自信心,并加强了儿科和成人医疗系统之间的协作。

6 步骤 4A (12~19 岁): 识别和解决智力正常的青少年癫痫患者过渡失败的危险因素

患有癫痫的青少年不仅容易产生年龄相关的问题,而且还会出现精神障碍、教育、就业等问题。这些问题需要得到解决,因为这些可能会增加过渡到 AHCS 中的失败风险,并可能影响他们的生活,以下是存在的一些问题。

6.1 服药依从性不一致

Asato 和他的同事们指出,尽管大多数患者宣称他们知道如何遵嘱服药,但 35%~55% 的患者依从性不佳。主要的原因是忘记服药、未携带药物、药物副作用和“社会问题”。

6.2 意外怀孕风险

与幼年有过类风湿关节炎病史或健康女性相比,伴活动性或非活动性癫痫病史的女性意外怀孕的风险增加。美国神经病学学会建议,一旦患有癫痫的年轻女性达到生育年龄,避孕、计划生育、抗癫痫药物(AEDs)、叶酸补充(至少 0.4 mg/d)以及 AEDs 的致畸性,应予以讨论。

6.3 驾驶和癫痫发作

驾驶执照是独立的标志,也是某些工作的必要条件。癫痫发作控制情况和并发症会影响驾驶资格。癫痫患者驾驶规则因地点不同而不同,应与患者进行核实。确保治疗的依从性对于开车的患者至关重要的。关于驾驶规则的讨论是必要的,即使它可能消耗 HCP 的时间。

6.4 抑郁、焦虑和其他精神疾病

患有癫痫的青少年可能伴发焦虑、依赖、社交孤立和自卑。伴正常智力或仅轻度学习障碍患者出现抑郁和焦虑高于年龄匹配正常对照组或 1 型糖尿病患者。情绪的变化也可能是 AEDs 副作用的结果,其他精神疾病如精神分裂症和双相情感障碍也在青少年时期发病。然而,癫痫患儿很少接受筛查、诊断和精神疾病治疗。

鉴于这种社会精神疾病可能一开始不会出现,

表 1 癫痫过渡准备

对于下列表述, 选择最符合的描述

不知道 正在学习这样做 已经开始这样做 总是这样做 不适用

对于青年患者

- 我可以描述我的健康状况, 并向其他人解释我的医疗需求
- 我知道是什么诱发了我的癫痫发作以及如何减少诱发
- 我知道在发生与我的情况有关的医疗紧急情况时该怎么做
- 我知道哪些不寻常的变化需要给医生电话(例如: 药物副作用)
- 我知道我服用的药物的名称
- 我知道如何正确地服用药物, 并且有一个系统来提醒我什么时候服用
- 我知道何时以及如何如何在药物快完之前购买药物
- 我曾经讨论过某些药物对避孕及妊娠的影响。
- 我可以打电话到我的医生办公室去预约或更改预约
- 在预约之前, 我列出了一些要问医生问题
- 我记录我的健康信息(预约、药物、癫痫等)
- 我可以自己去看病
- 每次预约时, 我都单独和我的医疗服务提供者呆在一起
- 在医疗保健随访时, 我可以自述并告诉别人我的需求
- 我和我的医疗团队讨论了性和生殖健康问题(知情同意/性传播感染/避孕)
- 我知道我的生活方式如何影响我的健康状况(例如, 使用酒精、药物、缺乏睡眠等)
- 我了解有关癫痫和驾驶的规章制度
- 我了解我的健康状况对职业选择和未来就业的影响
- 我知道个人的合法权益, 以及如何在学校和工作中获得必要的住宿环境
- 我知道我的医疗保险。如果目前是由父母的医疗保险支付, 我清楚何时将中断
- 我知道我的隐私权和关于我的健康的一些决策
- 如果我愿意, 我知道如何向朋友、同学、同事和其他人透露我的癫痫病史
- 如果我感到有压力、沮丧或焦虑, 我知道如何调整
- 我知道成人医疗服务与儿科医疗服务的区别

对于下列表述, 选择最符合的描述

不知道 正在学习这样做 已经开始这样做 总是这样做 不适用

对于父母或监护者

- 我的孩子了解他或她的健康状况以及如何管理癫痫(癫痫发作时急救、急救、治疗等)
- 我的孩子可以向其他人描述他或她的健康状况(医生/急救人员、学校、雇主等)
- 我的孩子参加了关于他或她自己的健康讨论
- 我的孩子记录他/她的健康信息(预约、药物、癫痫、测试结果)
- 我的孩子知道如何让他/她自己去做卫生保健的预约
- 我的孩子与卫生保健提供者谈论他/她的健康状况如何影响他/她的生活
- 我的孩子在感到压力、沮丧或焦虑时有一个计划
- 我的孩子知道他/她的健康状况会给将来带来什么(预后、婚姻、孩子)
- 我的孩子知道他/她的医疗保险。如果目前是由父母的医疗保险支付, 他/她我清楚何时将中断
- 我的孩子可自己描述病情, 并在每次就诊时可与医疗服务提供者单独相处(必要时)
- 我的孩子与卫生保健提供者谈论他/她的病情如何受到烟草、酒精和其他药物的影响

续表 1

对于下列表述, 选择最符合的描述				
我的孩子与卫生保健提供者谈论性和生殖健康问题(避孕、性传播感染、知情同意)				
我的孩子有一个朋友、家人或其他社区支持的网络, 在遇到压力时可支持他/她				
我的孩子知道哪些职业不适合癫痫患者				
我的孩子知道有关驾驶和癫痫的法规				
我的孩子知道癫痫伴残疾者享有的人权(学校、社区、就业等)				
对于下列表述, 选择最符合的描述				
不知道	知道一些	知道大部分	完全知道	不适合
作为一个家长				
我理解孩子的保密权利和知情同意权				
我意识到社区资源可以帮助我完成过渡过程				
我正在和我的孩子一起做一个过渡计划				
我对我孩子将来的住房需求有一个计划				
我有残疾支持方面的知识来帮助我的孩子				
我有足够的资金来满足孩子的需要				
我有关于遗产规划的知识				
我有信心教我的孩子自我维权的能力				
我和我的孩子谈到了职业生涯规划以及他/她的健康状况如何影响这一点				

也可能因癫痫频繁发作而被掩盖, 因此建议在过渡期间对癫痫患者进行至少 3 次心理社会问题的筛查: ① 青春期早期(12~14岁); ② 过渡前约 1 年; ③ 在转到成人医疗的 1 年之内。

TWG 推荐的用于评估伴正常智力或仅轻度学习障碍癫痫患者心理社会问题的筛查工具主要根据以下标准: ① 能够筛查该年龄组社会心理障碍; ② 应用广泛; ③ 具有良好的信度、灵敏度和特异性(表 2)。

7 步骤 4B (12~19岁): 识别和解决智力障碍的青少年癫痫患者过渡失败的危险因素

7.1 非最优的脑电图、影像学、血液检查和其他诊断检测

大多数成人医院的专职医疗人员不熟悉或未受过如何与无法配合测试患者相处的培训。伴中重度智力障碍的癫痫患者可能会对医疗人员造成挑战, 导致医疗人员挫败感及非最优的医疗方案。

7.2 成人神经科医生对儿科癫痫综合征不熟悉

成人神经科医生可能缺乏处理小儿癫痫综合征的必要知识, 导致过渡变得困难。根据 Borlot 等的研究, 成人神经科医生(非经过训练的癫痫专科医师)在诊断和治疗由于大脑皮层发育畸形、癫痫性脑病和与遗传相关癫痫综合征所致癫痫的信心

水平非常低(分别为 33.8%、11.2%、9.8%)。成人神经科医生水平与其他类别的专业人员的信心水平有显著差异($P<0.001$) (成人癫痫专科医师、儿科神经科医师和儿科癫痫专科医师)。最后, 只有 15.4% 的成人神经学家有信心处理有癫痫伴中重度智力障碍和/或癫痫-自闭症谱系障碍(Autism spectrum disorder, ASD)的患者。这些数据表明在过渡过程中癫痫专业人员的参与非常重要。

基因诊断更是导致了成人神经科医师诊断患有遗传性癫痫和智力缺陷的成人癫痫患者的信心不足。多年来, 多数成人神经科医师及成人癫痫专科医师, 诊治从儿科神经科医生那里转诊的患者方法, 仅仅是患有癫痫的成年人。大多数伴中重度智力障碍的癫痫患者被归类为“症状性或隐源性癫痫”, 并由成人医师以非常相似的方式进行管理。大多数成人神经科医师没有接受过遗传性癫痫治疗的培训, 他们接诊的明确基因突变及伴有相应表型的癫痫患者逐渐增加, 过程中的不适感也随之增加(图 3)。此外, 成人神经科医生可能不会考虑筛查与特定的遗传癫痫征相关的一些并发症, 如在 Dravet 综合征患者可伴发的帕金森样表现。

7.3 癫痫伴中重度智力障碍患者筛查工具

通常情况下, 中重度智力障碍癫痫患者残疾程度没有任何特定的测试。然而, 只有客观证据表明

表 2 癫痫伴正常或轻度异常智力患者社会心理筛查工具

癫痫伴正常智力患者	癫痫伴轻度智力障碍患者
GAIN-SS (个人需求评估)+MFQ (情绪问卷)	情绪问题自评量表 (EPS) 和 EPS 行为评估量表
HEEADSS3	

注: HEEADSS3 包括家庭环境、教育和工作、饮食习惯、同龄人的活动、药物、性、自杀/抑郁、安全

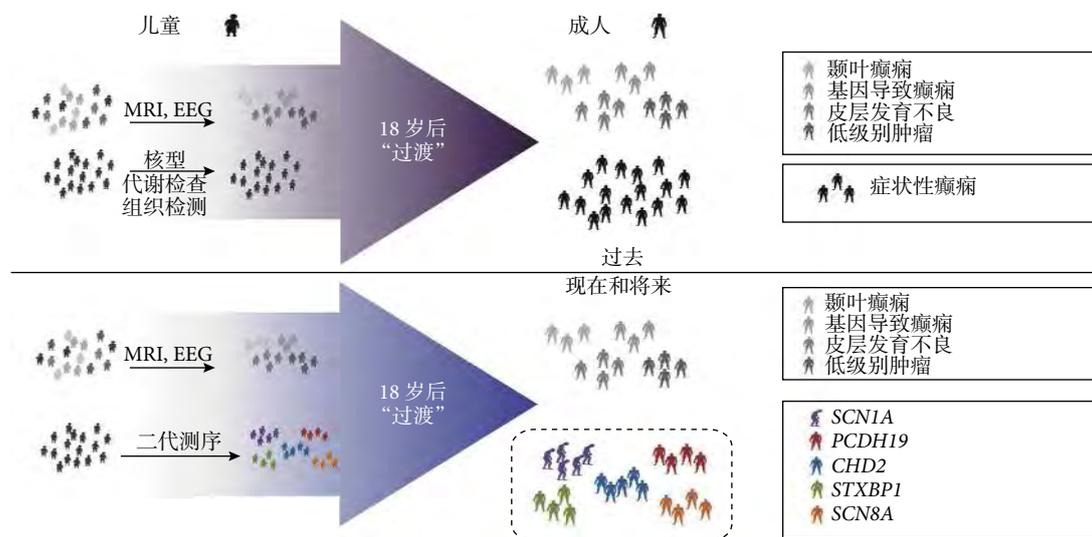


图 3 基因诊断的新时代

成人神经科医师习惯于看到过渡期的癫痫患者病因与青少年和成人起病的癫痫患者病因相似(颞叶癫痫、遗传性癫痫、癫痫与皮质发育畸形、癫痫相关的低级别肿瘤等有关)。癫痫伴智力障碍患者或自闭症谱系障碍患者通常被作为“症状性癫痫”患者,采用几乎一致的治疗方案治疗。二代测序技术可以在这些患者中进行精确诊断,而成人神经科医生现在正在接诊儿科系统的特定基因突变的癫痫患者。成人神经科医师没有接受过遗传性癫痫治疗的培训,这增加了复杂病情患者的管理难度

残疾的情况超出癫痫发作时,才能获得对他们进一步的社会和经济支持。一些适应性功能测试,如 Vineland 适应性测试行为量表或适应行为评估系统可用于记录中重度智力障碍癫痫患者残疾类型。需要经过培训的工作人员来实施这些筛查工具。

8 第 5 步 (16~19 岁):重新评估癫痫诊断

耐药性癫痫患者在儿童时期经常进行广泛的、反复的筛查。经过几轮无结果的测试和稳定(尽管很差)的控制后,儿科医疗团队、父母和患者同意停止诊断的探索,而将重点放在治疗上。其他癫痫患者的诊断确立后并未修订。多数癫痫患者转诊到成人癫痫病专家后仍有癫痫发作,故而应重新检查癫痫/发作的病因,以优化治疗。这种重新评估可能发生在儿科或成人中心,主要取决于专业知识。它可能包括仔细的面谈、临床电生理学研究[如脑电图(EEG)]、影像、遗传和精神评估。

8.1 重新评估伴正常智力或仅轻度学习障碍癫痫患者

婴儿期或儿童期开始发病的患者,也可能在青

春期出现假性发作(Psychogenic nonepileptic seizures, PNES)。PNES 可能会在面谈或自制视频中被诊断出来。但还是需要更广泛的筛查,包括门诊或住院的连续视频脑电图(VEEG)记录。当然,PNES 和癫痫发作可能同时存在,PNES 的确诊对儿童和青少年时期未解决的共患精神疾病提供了治疗的可能性。

8.2 重新评估伴中重度智力障碍癫痫患者

这些患者通常有复杂的癫痫形式,有不同的发作类型。父母可能很快就会发现“新发作类型”是儿童癫痫的自然演变的一部分。父母可能很难区分异常行为或癫痫发作的自主神经功能紊乱(面部潮红、瞳孔扩张等)。例如,在对 Rett 综合征患者进行 EEG 监测时,父母被要求识别他们认为是“典型癫痫发作”的症状。经辨别,42% 的由父母识别的发作事件无 EEG 异常。因此,需要在过渡过程中重新评估癫痫发作,以确定 AEDs 可能对哪些临床发作有效。关于何时、如何治疗临床发作的讨论应该包括在“儿科出院包”的“医疗目标”部分(见下文)。

8.3 普通脑电图和视频脑电图监测

有些癫痫患者仅在癫痫起病时进行了 EEG 检查。如果患者癫痫未控制, 癫痫发作症状学变化, 异常行为(特别是在 E+ID 中)出现, 或 PNES, 应该考虑重复电生理检查。在患者离开儿科系统之前, 可以进行重新评估。如前所述, 许多成人机构没有对伴有中度或重度智障、焦虑、自闭症谱系障碍或行为问题的癫痫患者进行 EEG 检查。若考虑癫痫手术可能, 且患者处于儿科医疗系统的实施手术的临界年龄, 评估应推迟到患者被成人医疗团队接受。

8.4 影像学检查

头部核磁共振(MRI)应在下列情况下进行:

① 如果患者从未做过 MRI 检查, 但仍有癫痫发作; ② 如果先前的 MRI 显示有进展或有可能改变的病灶, 如肿瘤; ③ 如果有临床情况的变化(症状加重或出现新的症状, 如震颤、共济失调、认知能力下降等); ④ 如果癫痫综合征或病因学诊断不明确; ⑤ 如果之前的 MRI 分辨率过低或非正确的癫痫序列。由于无法进行合作, 伴中重度智力障碍的癫痫需要使用全身麻醉进行 MRI 检查。这在儿科常见, 然而在成人机构中并不常见。因此, 对于正在过渡到成人神经病学服务的 E+ID 患者, 在离开儿科系统之前应当进行 MRI 检查。最后, 如果认为 MRI 是不必要的, 应该在过渡之前与患者和家人讨论, 以便他们理解。这一讨论也应记录在“儿科出院包”的“医疗目标”中(见下文)。

8.5 基因检测

许多患有癫痫的青少年在癫痫第一次发作时会有一个全面的诊断。然而, 当年这些患者首次被筛查时, 全外显或全基因测序尚未应用的。多数导致癫痫的基因在仅仅在数年前还未被发现。如果患者还存在智力缺陷、发育迟缓、自闭症谱系障碍、畸形或多种先天性异常, 那么重新筛查假定的遗传基因非常重要。许多以前被证明正常核型的癫痫儿童和青少年, 最近却被诊断为携带致病性拷贝数变异或单基因突变。

在过渡过程中进行最新技术的基因筛查的重要原因是, 最近的基因发现已经提供了个性化的治疗, 使一些患有罕见癫痫患儿的病情有了显著改善, 而这些罕见癫痫与神经功能迅速恶化有关。在已经发生不可逆转的神经损伤后, 确定青少年遗传病因的价值可能会受到质疑。但是在揭示这些青少年癫痫的病因可能会有很多好处: ① 确定基因原因引起的癫痫往往会结束病因探索; ② 最终获得基因诊断可以提高父母的生活质量; ③ 向希望

建立家庭的未患病的患者同胞提供遗传咨询, 特别是当患者患有严重癫痫或伴有中重度精神障碍。④ 治疗方案调整。最好的例子是由于 SCN1A 突变, 在 Dravet 综合征患者避免钠离子抑制剂 AEDs。目前尚不清楚基因诊断是否会影响 SUDEP 的风险。最近报道一些基因与 SUDEP 有关。部分基因与心脏传导阻滞相关, 并因使用心电图上可增加 QT 间期的 AEDs 而加重。

9 步骤 6 (16~17 岁): 识别耐药癫痫持续性治疗的障碍

9.1 成人医疗保健系统中神经调控的可及性

对从神经调控中获益的患者, 必须确保 AHCS 中治疗的连续性。这包括那些熟悉神经调控设备和电池更换的癫痫病学专家。电池更换可由医疗保健决定, 这可能随着是否使用父母的医保而改变。

9.2 饮食治疗癫痫

传统上, 生酮饮食如有效, 应至少维持 2 年。然而有些患者在撤离生酮饮食后会复发或恶化。一些特定基因缺陷的患者, 如葡萄糖转运蛋白失调, 需要长期的饮食治疗。全世界有超过 250 个儿童饮食治疗中心, 然而仅少数中心为成人癫痫患者提供饮食治疗。这种差异对那些正在向 AHCS 转移的饮食治疗效果好的癫痫患者来说是一个巨大的挑战。一些儿科中心仍继续管理这些患者, 但并不理想。其他患者过渡至另一在没有密切监督的情况下更易于管理的饮食疗法, 如改良的阿特金斯饮食法或低血糖指数饮食法。但在缺乏督导的情况下, 长期坚持这些饮食疗法容易导致膳食摄入不足(以及随后的抗惊厥功效的丧失)或严重的副作用(高胆固醇和肾结石)。由于成人中心缺乏饮食治疗, 即使可能存在增加癫痫发作甚至恶化的风险, 大多数过渡期的患者仍终止了原本有效的饮食疗法。因此在成人癫痫中心, 迫切需要更多的癫痫饮食治疗项目。

10 步骤 7 (17~18 岁): 准备儿科出院包

对所有参与人员来说, 从儿科转移到 AHCS 可能是一个充满担心、压力和焦虑的时刻, 其中也包括即将接收一名可能存在合并症、伴有严重及耐药的新患者的神经病科医师或癫痫专科医师。为了更好的医疗连续性, 所有相关人员(成人癫痫 HCPs, PCP, 其他专家、患者和家庭)都应从儿科医疗处获得一个完全完整的出院包。以下的项目应

该在儿科出院包中(图1)。

10.1 过渡准备调查问卷

包括患者和他/她的监护人应完成问卷的副本,并附上关于改善他们准备情况措施的说明。

10.2 结果心理筛查

应该包括筛选测试的副本,以及对所发现的每一个心理社会问题采取措施的说明。

10.3 癫痫病史

该文件应包括癫痫症状学的详细描述(表3),先前的 EEG、MRI、遗传和代谢试验结果,药物和其他治疗的结果和副作用,癫痫手术计划或者已经完成的手术附病理结果。此外,还应列出其他医学、神经发育和精神科疾病及其治疗方案。

10.4 癫痫应急计划

这个计划应该在患者离开儿科系统之前更新。它还应明确在过渡工作完成之前应与谁联系。

10.5 医疗目标

儿科神经学专家、患者和监护人之间关于医疗目标讨论的文件应该包含在出院包中。包括:确定哪些突发发作将被处理以及如何处理;如果患者的体重和身高没有发生迅速的变化,应定期监测药物水平等等。

10.6 转诊

包含所有需要转诊的成人医疗专业名单,及负责后续跟进人员的联系方式。例如,如果患者就诊于儿科精神病医生,他/她需要被转诊至成人精神科医生吗?如果是这样的话,是由儿科精神病学家、小儿神经科医师或 PCP 转诊?此外,应向患者和家属提供新的成人医疗专家的姓名和预约就诊日期,以及提供一个关于患者在离开儿科医疗系统到进入成年医疗系统这段时间可能出现紧急情况如何处理的计划。

10.7 社区、社会和财政支持

包括各种所需的支持文件。在过渡时期,由于诸如行为障碍、患者成长造成的附加设备、更多的监管、离校后教育支持、职业、言语矫正治疗以及居住安置等各种各样的原因,家庭往往需要更多的支持和服务。在事务同意和管理方面的法律事宜应该在患者 18 岁之前解决,特别是那些伴中重度智力障碍的癫痫患者。

11 初级保健的作用

癫痫患者的父母和患者通常与他们的儿科健康医疗团队有很强的联系。虽然许多专家可能参与治疗过程,但是 PCP 在整个过渡期间通常不会

改变。因此,PCP 应该在过渡过程早期介入(当患者 12~15 岁时)。PCP 可以帮助转诊到成人医疗专家,并确保所有的转诊都被接受和医疗到位,并与社区机构保持联系,在家里提供社会和医疗支持。一般儿科医生看诊的患者可能会面临另一个挑战来寻找新的成人 PCP。

12 结论与展望

从儿童到成人的卫生保健转变对于癫痫患者来说是一个具有挑战性的过程。PCP、小儿神经科医生和成人健康护理团队之间的良性互动至关重要。多学科过渡计划是治疗青少年癫痫的理想方法。儿童和成人癫痫治疗小组的联合会诊是理想的,但并非总是现实的。当过渡计划不可获得的时候,青少年患者需要一个诊断重新评估诊断的计划,及更新后的治疗计划,并筛查合并症。应记得部分儿童起病的癫痫的特征,其发作形式在成人癫痫患者中不常见。因此,成人 HCP 可能对于这些儿童期癫痫发作不熟悉,也不擅长处理这种发作类型。在这方面,儿科团队向成年团队提供的信息越多,成功过渡的机会就越大。最后,尽管一些形式的小儿癫痫在患者成长的过程中缓解,但是像学习障碍、冲动、抑郁、焦虑和其他神经精神问题仍然存在。多学科过渡计划也应该管理这些共患病。

未来的研究需比较不同的过渡模式。成功过渡不仅要评估癫痫的控制情况,还应评估心理和社会结果、生活质量以及医疗费用。还需要对三级中心以外的医疗中心是如何完成和提高癫痫过渡进行更多的研究。

另一个值得关注的领域是对成人神经科医师和癫痫专科医师儿科癫痫发作管理的培训。这对于伴有中重度智力障碍癫痫患者的治疗尤为重要,因为他们可能也有自闭症谱系障碍、行为问题和其他先天性异常。伴有中重度智力障碍癫痫患者的遗传病因也越来越多地被认识到。

有了这些知识,部分具有同质性的伴有中重度智力障碍的癫痫患者可以被识别出,并制定个体化的治疗方案。然而,大多数成人神经科医师和癫痫专科医师对于如何制定基因检测方案及结果解读知之甚少。事实上,许多关注癫痫学科的成人神经学家还没有将重复基因筛查纳入检查中。在心脏病学领域,有一个可获得学会认证的“成人先天性心脏病”培训项目。我们亦可以开发出一个类似的培训项目来管理一部分“儿童起病的成人癫痫患者”。

表 3 癫痫病史

1. 病因
2. 癫痫综合征
3. 首次发作年龄: 首次惊厥发作 首次非惊厥发作
4. 癫痫发作类型
5. 目前癫痫控制情况(癫痫发作描述和发作频率)
6. 诱发因素
7. 神经系统检查和智力评估
a) 神经系统检查: 正常 异常
b) 智力评估: 正常 轻度学习障碍 中重度智力障碍
智力评估来源: 儿科医生 学校报告 精神病学专家 心理学专家 其他
精神并发症: 无 焦虑 抑郁 精神障碍 自闭症谱系 其他
精神评估完成人员: 患者本人 精神病学家 社会工作者 其他
8. CT 结果和日期
9. MRI 结果和日期
10. EEG 结果(最近常见 EEG 结果)
11. VEEG: 未做 已做 结果
12. MEG: 未做 已做 结果
13. SPECT: 未做 已做 结果
14. PET: 未做 已做 结果
15. 代谢检测: 未做 已做 结果
16. 基因检测结果: 未做 已做 检测时间 结果
17. 手术: 未做 已做 手术日期 手术医院 手术类型 病理结果
18. 手术后癫痫控制 1 年
目前癫痫控制:
19. 神经调控: 未做 已做 VNS 时年龄 电池更换时年龄 癫痫控制情况
20. 生酮饮食或其它食疗: 未做 治疗时间 癫痫控制情况 未坚持的原因 继续其它食疗治疗计划
21. 发作控制的最长时间间隔
22. 先前抗癫痫药物的使用, 最大剂量和不能坚持的原因
23. 目前抗癫痫药物
24. 目前常用的救护措施
25. 其它药物: 钙/维生素 D 叶酸剂量 其它
26. 癫痫持续状态: 有 无 频率 促发因素 先前成功控制的治疗
27. 癫痫发作史(发作类型、持续时间、急救措施)
28. 高热惊厥史: 有 无
29. 家族史
30. 其它重要疾病和共患病

致谢 省级儿童过渡癫痫医疗计划是由安大略省重大医疗服务部 (CCSO)、癫痫执行工作组 (EITF) 和神经外科咨询委员会 (PNAC) 共同努力的结果。EITF 成立于 2013 年 6 月, 旨在开发和实施一个在省级框架下以最大限度地

利用安大略省的癫痫医疗系统。CCSO 是 PNAC 的一个分支, 旨在支持公平和及时的神经外科治疗, 包括癫痫疾病以及维持该省神经外科能力, 它支持 EITF 工作。

声明 作者申明无利益冲突。我们已经阅读了贵刊关

于伦理的相关准则,并确认本研究与这些准则是一致的。

参考文献

- 1 Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, *et al.* Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med*, 1998, 338(24): 1715-1722.
- 2 Sillanpää M, Haataja L, Shinnar S. Perceived impact of childhood-onset epilepsy on quality of life as an adult. *Epilepsia*, 2004, 45(8): 971-977.
- 3 Geerts A, Arts WF, Stroink H, *et al.* Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1189-1197.
- 4 Camfield C, Camfield P. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study - Google Scholar. *Neurology*, 2009, 7: 1041-1045.
- 5 Camfield C, Camfield P. The adult seizure and social outcomes of children with partial complex seizures. *Brain*, 2013, 136(Pt 2): 593-600.
- 6 American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians - American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics*, 2002, 110(6 Pt2): 1304-1306.
- 7 Prior M, McManus M, White P, *et al.* Measuring the 'aim' in transition care: a systematic review. *Pediatrics*, 2014, 134(6): e1648-e1661.
- 8 Camfield C, Camfield P. Twenty years after childhood-onset symptomatic generalized epilepsy the social outcome is usually dependency or death: A population-based study. *Dev Med Child Neurol*, 2008, 50(11): 859-863.
- 9 Camfield C, Camfield P, Smith B, *et al.* Biologic factors as predictors of social outcome of epilepsy in intellectually normal children: a population-based study. *J Pediatr*, 1993, 122(6): 869-873.
- 10 Jennum P, Gyllenberg J, Kjellberg J. The social and economic consequences of epilepsy: a controlled national study. *Epilepsia*, 2011, 52(5): 949-956.
- 11 Berg AT, Baca CB, Rychlik K, *et al.* Determinants of social outcomes in adults with childhood-onset epilepsy. *Pediatrics*, 2016, 137(4): e20153944.
- 12 Shackleton DP, Kasteleijn-Trenit DG, de Craen AJ, *et al.* Living with epilepsy: Long-term prognosis and psychosocial outcomes. *Neurology*, 2003, 61(1): 64-70.
- 13 Kokkonen J, Kokkonen ER, Saukkonen AL, *et al.* Psychosocial outcome of young adults with epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 62(3): 265-268.
- 14 Wirrell EC, Camfield C, Camfield P, *et al.* Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. *Arch Pediatr Med*, 1997, 151(2): 152-158.
- 15 Jalava M, Sillanpää M. Physical activity, health-related fitness, and health experience in adults with childhood-onset epilepsy: a controlled study. *Epilepsia*, 1997, 38(4): 424-429.
- 16 Jennum P, Christensen J, Ibsen R, *et al.* Long-term socioeconomic consequences and health care costs of childhood and adolescent-onset epilepsy. *Epilepsia*, 2016, 57(7): 1078-1085.
- 17 American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, *et al.* Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics*, 2011, 128: 182-200.
- 18 Transitions from pediatric epilepsy to adult epilepsy care. Adolescent with significant developmental disability (independence unlikely). *Am Epilepsy Soc.* https://www.aesnet.org/sites/default/files/file_attach/ClinicalResources/PracticeTools/Transtoolsadolescents/AESTransitionsPracticeTool-devdelayedFinalApproved4-21-132.pdf 2013, Accessed May 15, 2017.
- 19 Transitions from pediatric epilepsy to adult epilepsy care: Adolescent without significant developmental disability (plan for independence). *Am Epilepsy Soc.* https://www.aesnet.org/sites/default/files/file_attach/ClinicalResources/PracticeTools/Transtoolsadolescents/AESTransitionsPracticeTool-normalFinalApproved4-21-132.pdf 2013, Accessed May 15, 2017.
- 20 Provincial Council for Maternal and Child Health, Child and Youth Advisory Committee, Transition to Adult Healthcare Services Work Group. Report of the Transition to Adult Healthcare Services Work Group. Available at: http://www.pcmch.on.ca/wp-content/uploads/2015/07/Transition_Report-March-19_13_FINAL.pdf 2013, Accessed May 15, 2017.
- 21 Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, *et al.* Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4: CD009794.
- 22 National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline: Transition from children's to adult services - Scope. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG43/documents/transition-fromchildrens-to-adult-services-final-scope3> Accessed July 23, 2016.
- 23 Kreuzer M, Pr€ufe J, Bethe D, *et al.* The TRANSNephro-study examining a new transition model for post-kidney transplant adolescents and an analysis of the present health care: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2014, 15: 505.
- 24 Hepburn CM, Cohen E, Bhawra J, *et al.* Health system strategies supporting transition to adult care. *Arch Dis Child*, 2015, 100(6): 559-564.
- 25 Brown L, Camfield P, Capers M, *et al.* The neurologists role in supporting transition to adult health care. *Pediatrics*, 2016, 87(8): 835-840.
- 26 Camfield P, Camfield C, Pohlmann-Eden B. Transition from pediatric to adult epilepsy care: a difficult process marked by medical and social crisis. *Epilepsy Curr*, 2012, 12(Suppl 3): 13-21.
- 27 Borlot F, Tellez-Zenteno JF, Allen A, *et al.* Epilepsy transition: challenges of caring for adults with childhood-onset seizures. *Epilepsia*, 2014, 55(10): 1659-1666.
- 28 Appleton R, Chadwick D, Sweeney A. Managing the teenager adult care with epilepsy: paediatric to. *Seizure*, 1997, 6(1): 27-30.
- 29 Carrizosa J, An I, Appleton R, *et al.* Models for transition clinics. *Epilepsia*, 2014, 55(Suppl 3): 46-51.
- 30 Jurasek L, Ray L, Quigley D. Development and implementation of an adolescent epilepsy transition clinic. *J Neurosci Nurs*, 2010, 42(4): 181-189.
- 31 Kuchenbuch M, Chemaly N, Chiron C, *et al.* Transition and transfer from pediatric to adult health care in epilepsy: A families' survey on dravet syndrome. *Epilepsy Behav*, 2013, 29(1): 161-165.
- 32 Geerlings R, Aldenkamp A, Gottmer-Welschen L, *et al.* Evaluation of a multidisciplinary epilepsy transition clinic for adolescents. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(3): 385-392.

- 33 Gall C, Kingsnorth S, Healy H. Growing up ready: a shared management approach. *Phys Occup Ther Pediatr*, 2006, 26(4): 89-103.
- 34 Kieckhefer G, Trahms C. Supporting development of children with chronic conditions: from compliance toward shared management. *Pediatr Nurs*, 2000, 26(4): 354-363.
- 35 Adult Healthcare Services Work Group. Transition to Adult Healthcare Services Work Group of the Provincial Council for Maternal and Child Health. Report of the Transition to Adult Healthcare Services Work Group.
- 36 Van Staa A, Van Der Stege HA, Jedeloo S, *et al.* Readiness to transfer to adult care of adolescents with chronic conditions: Exploration of associated factors. *J Adolesc Heal*, 2011, 48(3): 295-302.
- 37 While A, Forbes A, Ullman R, *et al.* Good practices that address continuity during transition from child to adult care: Synthesis of the evidence. *Child Care Health Dev*, 2004, 30(5): 439-452.
- 38 Got Transition. Available at: <http://gottransition.org/researchpolicy/index.html>. Accessed June 19, 2017.
- 39 Readiness Checklists. Available at: <http://www.sickkids.ca/Good2Go/For-Youth-and-Families/Transition-Tools/Readiness-Checklists/Index.htm>. Accessed June 19, 2017.
- 40 My Health Passport. Available at: <http://www.sickkids.ca/Good2Go/For-Youth-and-Families/Transition-Tools/MyHealth-Passport/Index.html>. Accessed June 19, 2017.
- 41 La Suite Necker. www.la-suite-necker.aphp.fr. Accessed June 19, 2017.
- 42 Wolfstadt J, Kaufman A, Levitin J, *et al.* The use and usefulness of my health passport: An online tool for the creation of a portable health summary. *Int J Child Adolesc Health*, 2010, 3: 499-506.
- 43 Bujoreanu IS, Ibeziako P, DeMaso DR. Psychiatric concerns in pediatric epilepsy. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2010, 19(2): 371-386.
- 44 Rudzinski LA, Meador KJ. Epilepsy and neuropsychological comorbidities. *Contin Lifelong Learn Neurol*, 2013, 19: 682-696.
- 45 Camfield P, Camfield C, Busiah K, *et al.* The transition from pediatric to adult care for youth with epilepsy: Basic biological, sociological, and psychological issues. *Epilepsy Behav*, 2017, 69: 170-176.
- 46 Nabbout R, Camfield C, Andrade DM, *et al.* Treatment issues for children with epilepsy transitioning to adult care. *Epilepsy Behav*, 2017, 69: 161-169.
- 47 Asato M, Manjunath R, Sheth RD, *et al.* Adolescent and caregiver experiences with epilepsy. *J Child Neurol*, 2009, 24(5): 562-571.
- 48 D'Angelo DV, Gilbert BC, Rochat RW, *et al.* Differences between mistimed and unwanted pregnancies among women who have live births. *Perspect Sex Reprod Health*, 2004, 36(5): 192-197.
- 49 Oulman E, Kim THM, Yunis K, *et al.* Prevalence and predictors of unintended pregnancy among women: an analysis of the canadian maternity experiences survey. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, 15: 260.
- 50 Finer L, Zolna M. Shifts in intended and unintended pregnancies in the us. *Am J Public Health*, 2014, 104(Suppl 1): 43-48.
- 51 Greenberg M, Franklin G, Alter M. Practice parameter: Management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology. *Epilepsia*, 1998, 39(11): 1226-1231.
- 52 Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, *et al.* Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*, 2012, 78(21): 1692-1699.
- 53 Nashef L, Capovilla G, Camfield C, *et al.* Transition: Driving and exercise. *Epilepsia*, 2014, 55(Suppl 3): 41-45.
- 54 Baker G, Spector S, McGrath Y, *et al.* Impact of epilepsy in adolescence: Auk controlled study. *Epilepsy Behav*, 2005, 6(4): 552-562.
- 55 Reilly C, Atkinson P, Chin RF, *et al.* Symptoms of anxiety and depression in school-aged children with active epilepsy: A population-based study. *Epilepsy Behav*, 2015, 52(Pt A): 174-179.
- 56 Baca CB, Vickrey BG, Caplan R, *et al.* Psychiatric and medical comorbidity and quality of life outcomes in childhood-onset epilepsy. *Pediatrics*, 2011, 128(6): e1532-e1543.
- 57 Rubin IL, Merrick J, Greydanus DE, *et al.* Health care for people with intellectual and developmental disabilities across the lifespan, 3rd edn. Cham: Springer International Publishing Switzerland, 2016.
- 58 Devinsky O, Asato M, Camfield P, *et al.* Delivery of epilepsy care to adults with intellectual and developmental disabilities. *Neurology*, 2015, 85(17): 1512-1521.
- 59 Fasano A, Borlot F, Lang AE, *et al.* Antecollis and levodopa-responsive parkinsonism are late features of dravet syndrome. *Neurology*, 2014, 82(24): 2250-2251.
- 60 Glauser TA, Loddenkemper T. Management of childhood epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*, 2013, 19(3): 656-681.
- 61 Reilly C, Menlove L, Fenton V, *et al.* Psychogenic nonepileptic seizures in children: A review. *Epilepsia*, 2013, 54(10): 1715-1724.
- 62 Glaze D, Percy A, Skinner S, *et al.* Epilepsy and the natural history of rett syndrome neurology. *Neurology*, 2010, 74(11): 909-912.
- 63 Glaze DG, Schultz RJ, Frost JD. Rett syndrome: Characterization of seizures versus non-seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998, 106(1): 79-83.
- 64 Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, *et al.* De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(6): 1327-1332.
- 65 Oliver KL, Lukic V, Freytag S, *et al.* In silico prioritization based on coexpression can aid epileptic encephalopathy gene discovery. *Neurol Genet*, 2016, 2(1): e51.
- 66 Mirzaa GM, Paciorkowski AR, Marsh ED, *et al.* CDKL5 and ARX mutations in males with early-onset epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2013, 48(5): 367-377.
- 67 Carvill GL, Weckhuysen S, McMahon JM, *et al.* GABRA1 and STXBPI: Novel genetic copy of dravet syndrome. *Neurology*, 2014, 82(14): 1245-1253.
- 68 Suls A, Jaehn J, Kecskes A, *et al.* De novo loss-of-function mutations in CHD2 cause a fever-sensitive myoclonic epileptic encephalopathy sharing features with dravet syndrome. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(5): 967-975.
- 69 Martin H, Kim G, Pagnamenta A, *et al.* Clinical whole-genome sequencing in severe early-onset epilepsy reveals new genes and improves molecular diagnosis. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(12): 2300-2311.
- 70 Miller D, Adam M, Aradhya S, *et al.* Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*, 2010, 86(5): 749-764.
- 71 Olson H, Shen Y, Avallone J, *et al.* Copy number variation plays an

- important role in clinical epilepsy. *Ann Neurol*, 2014, 75(6): 943-958.
- 72 Campbell I, Rao M, Arredondo S, *et al.* Fusion of large-scale genomic knowledge and frequency data computationally prioritizes variants in epilepsy. *PLoS Genet*, 2013, 9(9): e1003797.
- 73 Lal D, Ruppert AK, Trucks H, *et al.* Burden analysis of rare microdeletions suggests a strong impact of neurodevelopmental genes in genetic generalised epilepsies. *PLoS Genet*, 2015, 11(5): e1005226.
- 74 Mefford HC, Yendle SC, Hsu C, *et al.* Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies. *Ann Neurol*, 2011, 70(6): 974-985.
- 75 Milligan CJ, Li M, Gazina EV, *et al.* *KCNT1* gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine. *Ann Neurol*, 2014, 75(4): 581-590.
- 76 Petrovski S, Shashi V, Petrou S, *et al.* Exome sequencing results in successful riboflavin treatment of a rapidly progressive neurological condition. *Mol Case Stud*, 2015, 1(1): a000257.
- 77 Lingen M, Albers L, Borchers M, *et al.* Obtaining a genetic diagnosis in a child with disability: Impact on parental quality of life. *Clin Genet*, 2016, 89(2): 258-266.
- 78 Guerrini R, Dravet C, Genton P, *et al.* Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 1998, 39(5): 508-512.
- 79 Nascimento FA, Borlot F, Cossette P, *et al.* Two definite cases of sudden unexpected death in epilepsy in a family with a *DEPDC5* mutation. *Neurol Genet*, 2015, 1(4): e28.
- 80 Goldman AM, Glasscock E, Yoo J, *et al.* Arrhythmia in heart and brain: *KCNQ1* mutations link epilepsy and sudden unexplained death. *Sci Transl Med*, 2009, 1(2): 2ra6.
- 81 Klassen TL, Bomben VC, Patel A, *et al.* High-resolution molecular genomic autopsy reveals complex sudden unexpected death in epilepsy risk profile. *Epilepsia*, 2014, 55(2): e6-e12.
- 82 Glasscock E, Yoo J, Chen TT, *et al.* *Kv1.1* potassium channel deficiency reveals brain-driven cardiac dysfunction as a candidate mechanism for sudden unexplained death in epilepsy. *J Neurosci*, 2010, 30(15): 5167-5175.
- 83 Cheah CS, Yu F, Westenbroek RE, *et al.* Specific deletion of *Nav1.1* sodium channels in inhibitory interneurons causes seizures and premature death in a mouse model of dravet syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(36): 14646-14651.
- 84 Wagnon JL, Korn MJ, Parent R, *et al.* Convulsive seizures and SUDEP in a mouse model of *SCN8A* epileptic encephalopathy. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(2): 506-515.
- 85 Leu C, Balestrini S, Maher B, *et al.* Genome-wide polygenic burden of rare deleterious variants in sudden unexpected death in epilepsy. *EBio-Medicine*, 2015, 2(9): 1063-1070.
- 86 Veeramah KR, O'Brien JE, Meisler MH, *et al.* De novo pathogenic *SCN8A* mutation identified by whole-genome sequencing of a family quartet affected by infantile epileptic encephalopathy and SUDEP. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(3): 502-510.
- 87 Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH. Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: Recurrence and risk factors. *Epilepsia*, 2007, 48(1): 187-190.
- 88 Klepper J, Leiendecker B. Glut1 deficiency syndrome and novel ketogenic diets. *J Child Neurol*, 2013, 28(8): 1045-1048.
- 89 Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia*, 2008, 49(Suppl 8): 46-49.
- 90 Kossoff EH. International consensus statement on clinical implementation of the ketogenic diet: Agreement, flexibility, and controversy. *Epilepsia*, 2008, 49(Suppl 8): 11-13.
- 91 Klein P, Tyrlikova I, Mathews GC. Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: A review. *Neurology*, 2014, 83(21): 1978-1985.
- 92 Nei M, Ngo L, Sirven JI, *et al.* Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy. *Seizure*, 2014, 23(6): 439-442.
- 93 American Board of Medical Specialists. ABMS announces certification in new subspecialty: Adult congenital heart disease.
- 94 Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, *et al.* ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*, 2010, 31(23): 2915-2957.
- 95 Sable C, Foster E, Uzark K, *et al.* Best practices in managing transition to adulthood for adolescents with congenital heart disease: the transition process and medical and psychosocial issues. *Circulation*, 2011, 123(13): 1454-1485.

译自: Andrade DM, Bassett AS, Bercovici E, Borlot F, Bui E3, Camfield P, Clozza GQ, Cohen E, Gofine T, Graves L, Greenaway J, Guttman B, Guttman-Slater M, Hassan A, Henze M, Kaufman M, Lawless B, Lee H, Lindzon L, Lomax LB, McAndrews MP, Menna-Dack D, Minassian BA, Mulligan J, Nabbout R, Nejm T, Secco M, Sellers L, Shapiro M, Slegre M, Smith R, Sztamari P, Tao L, Vogt A, Whiting S, Carter Snead O 3rd. Epilepsy: Transition from pediatric to adult care. Recommendations of the Ontario epilepsy implementation task force. *Epilepsia*. 2017 Sep; 58(9): 1502-1517. doi: 10.1111/epi.13832.

Published by John Wiley & Sons Australia, Ltd. The Publisher takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyrightowner. To reuse any of the material, please contact John Wiley & Son Australia (E-mail: corporatesaleschina@wiley.com).

本文版权归属于 John Wiley & Son Australia 公司。John Wiley & Son Australia 公司对文章翻译的准确性概不负责。在未经版权许可的情况下, 该文章的任何部分不能通过电子的、手工的、照片的、录音或其它形式进行重新制作、储存或传播。 敬请联系 John Wiley & Son Australia 公司 (E-mail: corporatesaleschina@wiley.com)。

· 世界舞台 中国好声音 ·

癫痫性脑病相关基因的致病潜力评估

何娜, 林志坚, 廖卫平

广州医科大学附属第二医院 神经内科 神经科学研究所 神经遗传与离子通道病省部共建教育部重点实验室 (广州 510260)

背景 癫痫性脑病是一组具有高度临床异质性、遗传异质性和年龄依赖性的难治性癫痫综合征,其发生率约占婴幼儿新诊断癫痫的40%。绝大部分癫痫性脑病患者为散发,病因不明,可能与遗传因素有关。尽管二代测序已在癫痫性脑病中检测出大量新生变异,但评估这些基因变异的致病性仍然是一个巨大的挑战。而在评估患者个体所测的基因变异的致病性之前,评估该基因在癫痫性脑病中的致病潜力至关重要。

方法 本文系统地检索了PubMed与Ovid数据库截止至2017年11月发表的癫痫性脑病新生变异的相关文献。纳入的癫痫性脑病综合征包括早发性肌阵挛性脑病、大田原综合征、West综合征(或称婴儿痉挛症)、Dravet综合征(或称婴儿严重肌阵挛性癫痫)、Lennox-Gastaut综合征、Landau-Kleffner综合征、肌阵挛-失张力癫痫、睡眠期持续棘慢复合波癫痫性脑病、伴游走性局灶性发作的婴儿癫痫性脑病。纳入的二代检测技术包括全基因组测序、全外显子组测序和靶向二代测序等。详细分析新生变异的基因型(genotype)、功能改变类型(funotype)及临床表型(phenotype)的相关性。基因的致病潜力综合以下三个方面进行评估:①变异在无亲缘关系患者群中的重复率;②基因既往报道的临床表型,包括遗传模式、基因损害程度与临床严重程度的相关性;③相关实验研究证据。

结果 共纳入151篇文献,报道了134个基因和704个新生变异。其中,74个基因在患者群中有2次或以上的重复报道,涉及644个新生变异,推测可能与癫痫性脑病有关。而60个基因只报道了1次,涉及60个新生变异,其与癫痫性脑病的关系尚不明确,暂不纳入分析。在74个重复报道的基因中,有37个基因是经多个独立研究反复证实,且在同一研究群体中有重复检出;另外37个是经多个独立研究的单病例或单项研究的多病例证实。

对这74个基因在癫痫性脑病中的致病潜力进行评估,发现只有24个具有明确致病性,27个为可能致病,另外23个需要更多的临床证据或者相关的功能学研究。进一步分析发现,癫痫性脑病相关基因的致病性与基因突变导致的功能改变类型有关。例如SCN8A和KCNT1只有功能增加型的突变才致病,SCN1A、KCNQ2和GABRG2只有功能丧失型的突变才可导致癫痫性脑病发生;SCN8A功能丧失型突变、KCNQ2功能增加型突变则可能不具有致病性,SCN1A功能增加型突变则导致的是轻型癫痫——全面性癫痫伴热性惊厥附加症。因此,基因是否具有明确的基因型-功能型-临床表型相关性、基因损害程度与临床严重程度是否存在量相关性是评估基因致病性的重要组成部分。

结论 本研究总结了癫痫性脑病相关基因的致病性的评估方法和标准,系统地提出了基因致病潜力的评估指南。基因在癫痫性脑病中“可能致病”的评估标准包括(满足其中至少一条):①在患者群中具有较高的突变频率或热点突变;②具有特定遗传模式的癫痫相关的其他临床表型;③基因变异导致的功能损害与癫痫的发生有关。基因在癫痫性脑病中“致病”的评估标准包括(满足其中至少一条):①基因变异与特定的临床表型有关;②具有明确的基因型-功能型-临床表型相关性;③基因损害程度与临床严重程度具有相关性,并能解释其严重的临床表型;④变异特异性疾病模型能产生相应的临床表型,或具有明确的癫痫致病机制。本指南为临床医生判断基因致病性提供了便捷的评估工具,并为临床个体化精准医疗、遗传咨询提供了理论指导依据。

摘译自: He N, Lin ZJ, Wang J, *et al.* Evaluating the pathogenic potential of genes with de novo mutations in epileptic encephalopathies. *Genet Med*, 2018, <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0011-y>.

• 通 知 •

关于举办“第六届 CAAE 脑电图与神经电生理大会”的通知（第一轮）

各位会员、团体会员，各相关专业人员：

“第六届 CAAE 脑电图与神经电生理大会”定于 2018 年 10 月 26–28 日在江苏省苏州太湖国际会议中心举办。

“CAAE 脑电图与神经电生理大会”是中国抗癫痫协会脑电图与神经电生理分会的学术例会，每两年举办一届，旨在为全国从事癫痫、脑电图及神经电生理专业的临床和科研人员提供一个学术交流的平台，提高我国脑电图和神经电生理专业水平。近几年，在分会的积极努力下，我国脑电图专业水平发展取得了长足的进步。在培养专业人才和规范全国各级医疗机构的脑电图技术方面做了大量的工作，成绩靓丽！在脑电图创新性研究方面，我国也取得了可喜的进展，有些领域已经达到国际水平，令人鼓舞！

本届大会的主题是“掌握脑电图、读懂大脑的语言”。会议内容既安排有脑电图与神经电生理国际最新进展的演讲，也有脑电图基础知识的普及与提高，多学科内容并举，贯穿癫痫与非癫痫领域。本次大会选址在太湖之滨举办，美丽的自然风光和优越的人文环境相融合，参会人员在脑力激情碰撞之余，走出会场，万顷湖光、烟波浩淼尽在眼前，必将带来另外一番感悟。

会议期间内容丰富多彩，包括：① 举行“首批 CAAE 脑电图培训基地授牌仪式”；② 举办题为“临床无发作但脑电图放电明显增多是否调整抗癫痫药物治疗方案”的学术辩论赛；③ 开展第二届“脑电图优秀病例展评”活动；④ 为参加“2018 年全国脑电图学专业水平考试（初中高级）”合格者颁发证书。

欢迎从事癫痫和脑电图及神经电生理专业的临床医技护人员、科研人员及相关专业人员积极参会。与会者将授予国家一类继续教育学分。

本届大会继续开展优秀论文评选，获奖者安排在会议中发言并颁发证书和奖金。

中国抗癫痫协会
脑电图与神经电生理分会
2018 年 5 月 28 日

附件：

“第六届 CAAE 脑电图与神经电生理大会”论文投稿须知

投稿内容：脑电图和其他神经电生理技术在癫痫的诊断、鉴别诊断、分型、术前评估定位、治疗及预后方面的临床和基础研究、脑电图在其他疾病中的诊断和研究进展等。

投稿要求：

1. 征文截至日期为 2018 年 9 月 15 日；投稿邮箱：caae2008@sina.com。

2. 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），个案报告不超过 1 000 字。来稿需注明是否在国内外公开发表过，公开发表的不参加论文评选。论文来稿提供电子版，正文 4 号字采用 1.5 倍行距。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，同时脚注作者单位全称及邮政编码于同页左下方。如有外籍作者，应征得本人同意，外国作者的通讯地址应用其本国文字加注。论著需附 1 000 字以内的中文摘要，摘要必须包括目的、方法、结果（应给出主要数据）结论四部分。提交论文的同时请附 200 字以内的个人简历。

3. 大会将进行优秀论文评选，获奖者安排在会议中发言并颁发证书和奖金。参加论文评选必须同时提供全文和摘要，如只提供摘要将编入会刊。

· 通 知 ·

关于举办“第三届立体定向脑电图（SEEG）与脑定位学国际论坛”的通知

各位会员、各相关专业人员：

定于2018年9月1-2日在上海举办“第三届立体定向脑电图（SEEG）与脑定位学国际论坛”。该论坛作为中国抗癫痫协会立体定向脑电图与脑定位学专业委员会（CSB-CAAE）的学术年会，搭起了高水平的学术交流平台，也打开了一扇国际合作与交流的窗口。

本届大会特邀多家国际著名癫痫中心联合主办，包括美国克利夫兰 CCF 癫痫中心、意大利米兰 Munari 癫痫中心、法国 Grenoble 大学附属医院癫痫中心、日本静冈癫痫与神经疾病研究所、法国 Timone 大学附属医院癫痫中心、美国亚特兰大 Emory 大学神经外科等。会议邀请到各癫痫中心的权威专家来华授课，广泛涉猎 SEEG 和脑定位学领域诸多热点议题，涵盖成人癫痫病学、儿科癫痫病学、癫痫外科学、激光消融治疗、神经影像学、神经生理学、神经病学、基础神经科学、转化医学等多个学科领域，致力于为国际和国内同道呈现 SEEG 和脑定位学领域最前沿的应用性研究成果。欢迎从事癫痫及相关领域的专业人员积极参会。会议期间还将召开“SEEG 与脑定位学专业委员会全体委员会议”，要求委员必须参加。现将会议相关事宜通知如下：

一、大会名誉主席：李世焯、洪震、吴逊

二、大会主席：刘兴州、Patrick Chauvel、Yushi Inoue、Philippe Kahane、Giorgio LoRusso

三、大会顾问：吴立文、秦炯、廖卫平、栾国明、周东、王玉平、王学峰、肖波、刘晓燕、王艺、赵文清

四、学术委员会：陈骐、邓艳春、丁玎、姜玉武、刘兴洲、孙伟、徐纪文、杨天明、杨卫东、张建国、朱国行、朱明旺、Francesco Cardinale、Patrick Chauvel、Stefano Francione Robert Gross、Dominique Hoffmann、Yushi Inoue、Juan Bulacio、Philippe Kahane、Giorgio LoRusso、Keiko Usui、Naotaka Usui

五、组织委员会：王大勇、张玮、孙建刚、徐敏、赵成亮

六、会议时间：2018年8月31日全天报到，9月1-2日开会，3日返程。

七、会议地点：上海虹桥元一希尔顿酒店（上海市闵行区红松东路1116号，电话：021-33236666）

八、会议注册：

1. 参会者请向大会秘书处登记注册，填写注册表。注册方式：E-mail 注册、现场注册。

2. 注册费标准：8月10日前600元/人，15日后（含）及现场注册1000元/人，公司统一注册800元/人。注册内容包括：参加全体会议、会议相关资料、会议茶体和用餐等，不含住宿费和交通费。

3. SEEG 与脑定位学专业委员会委员免收注册费。

4. 中国抗癫痫协会，账号：0200000709014496245，开户行：中国工商银行北京市王府井金街支行。注意：汇款时请写明参会者姓名及参加会议名称。

九、联系方式：协会秘书处 王淼 郝雪雅，电话：010-68308546，E-mail：caae2008@sina.com；上海会务组 王大勇，电话：13332882821

中国抗癫痫协会
立体定向脑电图与脑定位学专业委员会
2018年5月30日