

# 癫痫杂志

DIANXIAN ZAZHI

双月刊

2015 年 7 月创刊

第 4 卷 第 6 期

2018 年 11 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

李世倬

## 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

### 论 著

应用基于局部一致性、低频振幅、低频振幅分数的静息态

功能磁共振成像对伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫

认知功能的研究

..... 曲冰倩, 毓青, 燕鑫鑫, 等 473

难治性癫痫致痫灶 EPO-R、JAK2 和 STAT-5 的表达及分析

..... 王广文, 王赞, 林卫红, 等 480

维生素 U 对丙戊酸钠所致大鼠肾毒性的保护作用

..... 江娇美, 陆晓妹, 张明, 等 486

### 调查报告

山西省从事癫痫和脑电图医务人员发展现状的研究

..... 张文娟, 杨建仲, 王广文 492

### 综 述

灰质异位与癫痫发作

..... 邓馨, 王薇薇, 吴逊 497

癫痫和认知障碍双向关系的研究进展

..... 苏永鑫, 吴怀宽, 臧柯君, 等 505

颞叶癫痫海马组织中相关蛋白及通道的研究进展

..... 李柯麓, 任惠 509

智能移动设备在癫痫管理中的研究进展

..... 郭灿收, 付冬冬, 王彬, 等 513

## Epilepsia 专栏

癫痫的 ILAE 分类: ILAE 委员会关于分类和术语的意见书

..... *Ingrid E Scheffer, Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla, et al.* 517

癫痫患者治疗经济评价的系统回顾

..... *Wijnen BFM, van Mastrigt GAPG, Evers SMAA, et al.* 526

高频脑电振荡: 临床研究综述

..... *Birgit Frauscher, Fabrice Bartolomei, Katsuhiro Kobayashi, et al.* 545

## 病例分析

长期服用丙戊酸钠致 2 型糖尿病一例及分析

..... 魏才, 胡晓霞, 郝茹, 等 558

## 世界舞台 中国好声音

癫痫持续状态预后评分的评估比较研究

..... 袁方, 高琼, 江文 560

## 报道计划

《癫痫杂志》2019 年度报道计划 ..... 557

2018 年第 4 卷文题索引 ..... 562

## 通 知

关于举办“CAAE 青年委员会年度学术报告及交流大会”暨“第四届两岸四地癫痫病学青年峰会”  
的通知 (第一轮)

..... 565

## 协会简介

湖北省抗癫痫协会 ..... 扉 4

# JOURNAL OF EPILEPSY

Bimonthly

Established in July 2015

Volume 4, Number 6

November, 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 (李世绰)

## Editor-in-Chief

Zhou Dong (周东)

## Managing Director

Du Liang (杜亮)

## Publisher

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

## Printing

Chengdu Fusheng Industrial Co., Ltd.

## Domestic Distributor

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

## CSSN

ISSN 2096-0247  
CN 51-1762/R

Copyright© 2018 by the represent the Editorial  
Department 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

### Article

#### Study of the cognition in patients with benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes by using the ReHo, ALFF, fALFF of RS-fMRI

QU Bingqian, YU Qing, YAN Xinxin, et al ..... 473

#### The expression of EPO-R, JAK2 and STAT-5 in the human brain with refractory epilepsy

WANG Guangwen, WANG Zan, LIN Weihong ..... 480

#### Protective effects of vitamin U on valproic acid-induced renal damage in rats

JIANG Jiaomei, LU Xiaomei, ZHANG Ming, et al ..... 486

### Survey

#### Research on the development of epilepsy and EEG personnel in Shanxi Province

ZHANG WenJuan, YANG Jianzhong, WANG Guangwen ..... 492



· 协会简介 ·

## 湖北省抗癫痫协会

成立时间：2018 年 6 月

本届会长：朱遂强

本届副会长：潘松青、舒凯、邓学军、刘智胜、王芙蓉

本届秘书长：李玲

本届副秘书长：刘晓艳

本届常务理事人数：27 名

本届理事人数：90 名

### 简介

湖北省抗癫痫协会于 2018 年 6 月经湖北省卫生计生委批准成立，并在湖北省民政厅社会组织管理局大力支持下经省民政厅批准，于 2018 年 11 月 4 日召开成立大会。

湖北省抗癫痫协会是接受中国抗癫痫协会（CAAE）业务指导的省一级社会团体组织。首届理事会拟定会长 1 名，副会长 5 名，秘书长 1 名，副秘书长 1 名，秘书 1 名，常务理事 27 名，理事 90 名。大会选举产生第一届湖北省癫痫协会会长——华中科技大学同济医学院附属同济医院朱遂强教授，副会长分别由同济医院王芙蓉同志、舒凯同志，武汉协和医院邓学军同志，湖北省人民医院潘松青同志，武汉市儿童医院刘智胜同志担任。秘书长由同济医院李玲同志、刘晓艳同志担任，秘书由同济医院刘慧同志担任。首届会员 400 余名。

湖北省抗癫痫协会坚持以习近平总书记为领导核心的中国共产党的全面领导，严格遵守我国宪法、法律、法规和国家政策，遵守职业道德，团结湖北省热心于抗癫痫事业并从事抗癫痫工作的医务人员、抗癫痫管理机构、抗癫痫的相关科研和管理人员，以及抗癫痫服务专业技术人员，坚持科学技术是第一生产力的思想，普及抗癫痫知识，是提高湖北人民健康水平和生存质量，建设和谐健康城市做出贡献的全省性专业团体。湖北省抗癫痫协会是广大从事癫痫防治事业的多学科医务工作者经过长期努力方获准成立，它的成立是湖北省癫痫防治事业发展的里程碑，是我省癫痫医务工作者进行公众宣传、教育、普及有关抗癫痫防治常识；为患者、家属和社会有关方面提供癫痫防治专业知识、就医、康复、劳动就业、教育等方面咨询服务；促进、协调和规范抗癫痫的防治和研究工作的场所。也是对从事抗癫痫的医务人员进行专业培训；提高加强基层卫生人员处理抗癫痫的能力；开展抗癫痫相关领域公益活动、开展国内和国际抗癫痫领域的学术交流与合作，为国内外新型抗癫痫药物提供试验基地，促进国内外癫痫防治事业的发展；积极维护癫痫患者的合法权益，为政府相关决策提供咨询、建议的平台。

湖北省抗癫痫协会将在 CAAE 的领导及支持下组织省内癫痫专家、神经内科、儿科、神经外科、神经电生理、神经影像、护理专业人员努力加强与国内外学术交流，同时努力普及癫痫防治知识，开展培训活动，使湖北省更多的医务工作者加入到抗癫痫事业中来，让更多的癫痫患者得到正规完善的诊断治疗，为湖北省的抗癫痫事业做出应有的贡献！

湖北省抗癫痫协会

2018 年 11 月

• 论 著 •

# 应用基于局部一致性、低频振幅、低频振幅分数的静息态功能磁共振成像对伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫认知功能的研究



曲冰倩<sup>1</sup>, 毓青<sup>1</sup>, 燕鑫鑫<sup>1</sup>, 杨倩倩<sup>1</sup>, 李娜娜<sup>1</sup>, 张晴晴<sup>1</sup>, 庞杰<sup>1</sup>, 陈英<sup>1</sup>, 姚晓娟<sup>1</sup>,  
杨卫东<sup>2</sup>, 陈旨娟<sup>2</sup>, 尹建忠<sup>3</sup>, 刘娜<sup>3</sup>, 谭珂<sup>4</sup>

1. 天津医科大学总医院 神经内科 (天津 300052)
2. 天津医科大学总医院 神经外科 (天津 300052)
3. 天津市第一中心医院 放射科 (天津 300192)
4. 天津师范大学 行为与心理研究院 (天津 300387)

**【摘要】 目的** 应用基于局部一致性(ReHo)、低频振幅(ALFF)、低频振幅分数(fALFF)的静息态功能磁共振成像(Resting-state functional magnetic resonance imaging, RS-fMRI)技术,探索伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫(Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes, BECT)患儿认知功能受损的影响因素及神经机制。**方法** 纳入2015年4月–2018年3月就诊于天津医科大学总医院的BECT患儿14例,均行韦氏智力量表评估、长时程视频脑电图(VEEG)监测及头颅核磁共振(MRI)、RS-fMRI检查,计算慢波睡眠期棘慢波放电指数(SWI)、总智商(FIQ)、言语智商(VIQ)、操作智商(PIQ)。按FIQ分为两组:FIQ<90组[70~89分,平均(78.3±8.9)分,6例]和FIQ≥90组[90~126分,平均(116.6±12.9)分,8例],将两组进行对比,并分析临床因素与智力评估结果的相关性;从ReHo、ALFF、fALFF三种方法对两组进行全脑水平两独立样本 $t$ 检验,观察脑激活区的差异;结合临床因素、认知测评结果进行综合对比分析。**结果** FIQ<90组的SWI高于FIQ≥90组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。FIQ、VIQ、PIQ均与SWI呈负相关( $P<0.05$ );FIQ、PIQ均与总发作次数呈负相关( $P<0.05$ )。FIQ<90组与FIQ≥90组相比较,激活减弱的脑区包括双侧楔前叶、后扣带回及枕叶,增强的脑区包括左侧前额叶,双侧额上回内侧,右侧中央前回、补充运动区、角回、缘上回及颞中回,双侧岛叶及皮层下灰质结构。**结论** 慢波睡眠期频繁痫样放电及反复临床发作是BECT认知受损的危险因素,两者可引起与认知相关的局部脑区及默认网络的功能异常,从而导致其认知受损。

**【关键词】** 伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫;静息态功能磁共振成像;棘慢波放电指数;认知功能

## Study of the cognition in patients with benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes by using the ReHo, ALFF, fALFF of RS-fMRI

QU Bingqian<sup>1</sup>, YU Qing<sup>1</sup>, YAN Xinxin<sup>1</sup>, YANG Qianqian<sup>1</sup>, LI Nana<sup>1</sup>, ZHANG Qingqing<sup>1</sup>, PANG Jie<sup>1</sup>,  
CHEN Ying<sup>1</sup>, YAO Xiaojuan<sup>1</sup>, YANG Weidong<sup>2</sup>, CHEN Zhijuan<sup>2</sup>, YIN Jianzhong<sup>3</sup>, LIU Na<sup>3</sup>, TAN Ke<sup>4</sup>

1. Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China
2. Department of Neurosurgery, Tianjin Medical University General Hospital Tianjin, 300052, China
3. Department of Radiology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China
4. Department of Behavior and Psychology, Tianjin Normal University, Tianjin 300387, China

Corresponding author: YU Qing, Email: yq\_yuqing@163.com

**【Abstract】 Objective** The ReHo, ALFF, fALFF of resting-state functional magnetic resonance imaging (RS-fMRI) technology were used to study the influencing factors and neural mechanism of cognitive dysfunction in patients with benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECT). **Methods** Fourteen patients were enrolled (from April 2015 to March 2018) from epilepsy specialist outpatients and Functional Department of Neurosurgery of Tianjin

DOI: 10.7507/2096-0247.20180076

基金项目: 天津市科委科学基金(12JCYBJC16900)

通信作者: 毓青, Email: yq\_yuqing@163.com

Medical University General Hospital. They underwent the long term VEEG monitoring (one sleep cycle was included at least), the Wechsler Intelligence Scale (China Revised), the head MRI and RS-fMRI examinations. Spike-wave index (SWI), FIQ, VIQ, PIQ scores were calculated. According to full-scale IQ (FIQ), they were divided into two groups: FIQ<90 (scores range from 70 to 89, the average score was  $78.3 \pm 8.9$ , 6 cases) and FIQ $\geq 90$  (scores range from 90 to 126, the average score was  $116.6 \pm 12.9$ , 8 cases). SPSS21.0 statistical software was used to compare the general clinical data and SWI of the two groups, and the correlation between clinical factors and the evaluation results of Wechsler Intelligence Scale was analyzed. The RS-fMRI images were preprocessed and the further data were analysed by two independent samples *t*-test under the whole brain of regional homogeneity (ReHo), amplitude of low frequency fluctuation (ALFF) and fractional of ALFF (fALFF) methods. The differences of brain activation regions in RS-fMRI between the two groups were observed, and the results of general clinical data, SWI and cognitive function test were compared and analyzed comprehensively.

**Results** The differences of SWI were statistically significant ( $P<0.05$ ): FIQ<90 group were greater than FIQ $\geq 90$  group. The FIQ, VIQ and PIQ of two groups were negatively correlated with SWI ( $P<0.05$ ). And the FIQ and PIQ were negatively correlated with the total number of seizures ( $P<0.05$ ). Compared with FIQ $\geq 90$  group by two sample *t*-test based on whole level ReHo, ALFF, fALFF methods, deactivation of brain regions of FIQ<90 group include bilateral precuneus, posterior cingulate and occipital lobe, and enhanced activation of brain regions include left prefrontal cortex, bilateral superior frontal gyrus medial and right precentral gyrus, supplementary motor area, angular gyrus, supramarginal gyrus, middle temporal gyrus, bilateral insular lobe and subcortical gray matter structures.

**Conclusions** Frequent epileptic discharges during slow wave sleep and recurrent clinical episodes were risk factors for cognitive impairment in BECT patients. Repeated clinical seizures and frequent subclinical discharges could cause dysfunction of local brain areas associated with cognition and the default network, resulting in patients with impaired cognitive function.

**【Key words】** Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes; Resting-state function magnetic resonance imaging; Spike-wave index; Cognition

伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫 (Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes, BECT) 是儿童期最常见的特发性部分性癫痫, 约占儿童期癫痫的 15%~24%<sup>[1]</sup>。传统上认为, BECT 是一种相对良性的疾病, 不管发作频率多少, 在成年期都可能会停止发作<sup>[2,3]</sup>, 不存在认知方面的问题, 预后良好。然而, 现已有大量证据提示患儿存在神经心理损伤、认知和学习问题<sup>[4-7]</sup>。本研究对患儿认知功能受损的影响因素进行研究, 并采用局部一致性 (ReHo)、低频振幅 (ALFF)、低频振幅分数 (fALFF) 三种基于体素的局部脑区静息态功能磁共振成像 (Resting-state functional magnetic resonance imaging, RS-fMRI) 数据分析方法, 探索 BECT 患儿认知功能受损的神经机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

**1.1.1 研究对象** 选取 2015 年 4 月—2018 年 3 月就诊于天津医科大学总医院癫痫门诊的 BECT 患儿 14 例, 其中男女各 7 例, 所有患儿均符合国际抗癫痫联盟 (ILAE) 2010 年 BECT 的诊断标准<sup>[8]</sup>。

**1.1.2 纳入标准** 发育正常, 能够配合相关检查; 右利手; 家属及患儿知情同意。排除标准: 智力

发育异常 (IQ<70 分); 左利手; MRI 检查禁忌; RS-fMRI 检查过程中头动参数>2 mm 或 2° 或睡着。

### 1.2 方法

**1.2.1 长时程视频脑电图监测** 采用美国 Nicolet 公司 c64 及加拿大 Stellate 公司 Harmonie 数字化视频脑电监测系统, 按国际 10-20 系统安放电极, 监测时间至少 8 h, 且至少包括一个完整睡眠周期, 计算慢波睡眠期棘慢波放电指数 (SWI): SWI=非快速动眼期 (Non-rapid eye-movement, NREM) 睡眠期棘慢波发放的时间/全部 NREM 睡眠期的时间。

**1.2.2 认知功能评估** 本研究对 6~16 岁的患儿采用 C-WISC, 对>16 岁的患者采用 WAIS-RC 进行认知评估, 计算出总智商 (FIQ)、言语智商 (VIQ) 和操作智商 (PIQ)。根据韦氏的智商分级标准, 将患儿分为两组: FIQ<90 组 6 例, 为正常以下智力, FIQ 70~89 分, 平均 ( $78.3 \pm 8.9$ ) 分; FIQ $\geq 90$  组 8 例, 为正常及以上智力, FIQ 90~126 分, 平均 ( $116.6 \pm 12.9$ ) 分。

**1.2.3 头颅核磁共振及静息态功能磁共振成像数据采集及处理** 采用德国西门子 3.0T Magnetom Trio Tim 核磁共振扫描仪采集 T1、T2、Flair 的常规头颅核磁共振 (MRI) 及 RS-fMRI 数据。去除前 10 个时

间点,以获得稳定的磁共振信号,采用SPM8软件进行预处理,然后采用REST软件分析,ReHo分析高斯平滑前的数据,ALFF和fALFF分析平滑后的数据。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS21.0统计软件。数据用均数±标准差表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验或 $\chi^2$ 检验,相关性分析采用Pearson相关系数分析,以 $P$ 值<0.05为差异有统计学意义。预处理后数据应用REST软件分析,分别以ReHo、ALFF、fALFF三种方法进行全脑水平两独立样本 $t$ 检验,经AlphaSim校正(FWHM=8 mm,体素连接半径为5 mm), $P$ 值<0.05为差异有统计学意义。统计参数图中黄红色谱表示正激活,蓝色谱表示负激活。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料及慢波睡眠期棘慢波放电指数比较

两组患者的年龄、性别、受教育程度(按受教育年限计算)、首发年龄、病程、总发作次数的比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两组在SWI上的比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),FIQ<90组的SWI大于FIQ $\geq$ 90组,见表1。

### 2.2 伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫患儿智商与临床各因素的相关性

两组14例患儿的FIQ、VIQ、PIQ分别与SWI呈负相关( $P<0.05$ ,图1);FIQ、PIQ分别与总发作次数呈负相关( $P<0.05$ ,图2),而VIQ与总发作次数无相关性( $P>0.05$ );FIQ、VIQ、PIQ与年龄、受教育程度、首发年龄、病程之间均无相关性( $P>0.05$ ),见表2。

### 2.3 两组患儿静息态功能磁共振成像

**2.3.1 局部一致性激活脑区比较** FIQ<90组与FIQ $\geq$ 90组比较,无明显ReHo增强的脑区;ReHo减弱的脑区包括双侧楔前叶、后扣带回、左侧枕上回、右侧楔叶(表3,图3)。

**2.3.2 低频振幅激活脑区比较** FIQ<90组与FIQ $\geq$ 90组比较,ALFF增强的脑区包括左侧额上回、额中回及额下回三角部;无明显ALFF减弱的脑区(表4,图4)。

**2.3.3 低频振幅分数激活脑区比较** FIQ<90组与FIQ $\geq$ 90组比较,fALFF增强的脑区包括双侧额上回内侧,右侧中央前回、补充运动区、顶下小叶及颞中回,双侧岛叶及皮层下灰质结构如壳核、苍白球、尾状核;无明显fALFF减弱的脑区(表4,图5)。

表1 两组一般资料及SWI比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.1 Comparison of general clinical data and SWI between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

| 项目 Item                             | FIQ<90组(n=6)    | FIQ $\geq$ 90组(n=8) | P值                 |
|-------------------------------------|-----------------|---------------------|--------------------|
| 年龄(岁) Age(year)                     | 11.2 $\pm$ 3.7  | 10.1 $\pm$ 3.8      | 0.591 <sup>a</sup> |
| 性别(男/女,例) Gender(male/female, case) | 3/3             | 4/4                 | 1.000 <sup>b</sup> |
| 受教育程度(年) Education statue(year)     | 4.7 $\pm$ 2.9   | 4.3 $\pm$ 3.8       | 0.827 <sup>a</sup> |
| 首发年龄(岁) Onset age(year)             | 6.7 $\pm$ 3.2   | 6.5 $\pm$ 1.6       | 0.873 <sup>a</sup> |
| 病程(月) Course(month)                 | 54.3 $\pm$ 30.5 | 48.1 $\pm$ 45.3     | 0.778 <sup>a</sup> |
| 总发作次数(次) Onset times(time)          | 11.2 $\pm$ 7.4  | 7.0 $\pm$ 6.3       | 0.277 <sup>a</sup> |
| SWI                                 | 0.70 $\pm$ 0.18 | 0.36 $\pm$ 0.22     | 0.008 <sup>a</sup> |

注:<sup>a</sup>为独立样本 $t$ 检验,<sup>b</sup>为 $\chi^2$  Fisher精确检验

Notes: <sup>a</sup> independent-sample t-test and <sup>b</sup>  $\chi^2$  Fisher exact test

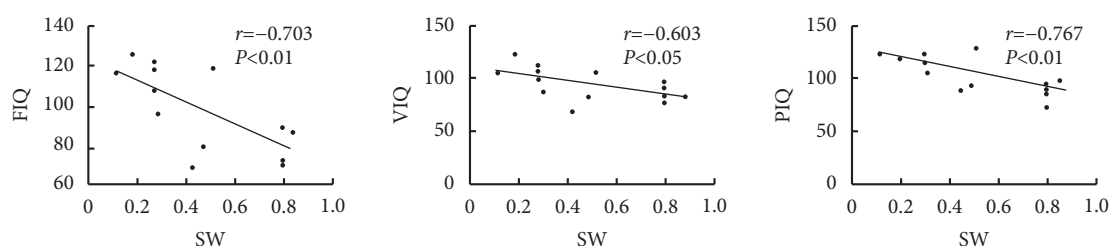


图1 FIQ、VIQ、PIQ分别与SWI的相关性( $n=14$ )

Fig.1 Correlation between FIQ, VIQ, PIQ and SWI respectively ( $n=14$ )



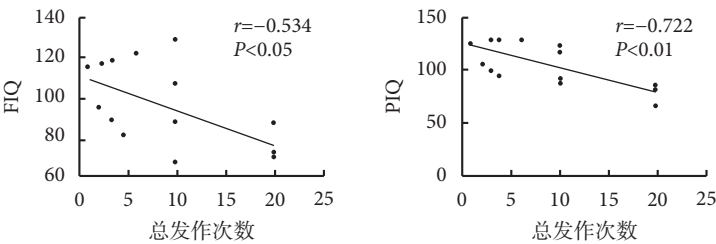


图 2 FIQ、PIQ 分别与总发作次数的相关性 (n=14)  
Fig.2 Correlation between FIQ, PIQ and total seizures respectively (n=14)

表 2 智商与临床各因素的相关性 (n=14)  
Tab.2 Correlation between IQ and clinical factors (n=14)

| 项目 Item                  | IQ (r 值) |         |          |
|--------------------------|----------|---------|----------|
|                          | FIQ      | VIQ     | PIQ      |
| 年龄 Age                   | -0.138   | -0.181  | -0.023   |
| 受教育年限 Years of education | -0.065   | -0.119  | 0.043    |
| 首发年龄 Onset age           | 0.027    | -0.089  | 0.214    |
| 病程 Course                | -0.193   | -0.129  | -0.240   |
| 总发作次数 Onset times        | -0.534*  | -0.364  | -0.722** |
| SWI                      | -0.703** | -0.603* | -0.767** |

注: Pearson 相关系数分析 \*\*P<0.01, \*P<0.05  
Notes: Pearson correlation coefficient analysis \*\*P<0.01, \*P<0.05

表 3 ReHo 激活减弱的脑区  
Tab.3 Brain regions of ReHo activation decreaseal

| 脑区位置<br>Position of brain regions | 半球<br>Hemisphere | MNI 坐标 MNI coordinate |     |    | 体素数<br>Voxel number | t 值<br>t value |
|-----------------------------------|------------------|-----------------------|-----|----|---------------------|----------------|
|                                   |                  | X                     | Y   | Z  |                     |                |
| 楔前叶 Precuneus                     | 左                | -6                    | -50 | 10 | 31                  | -3.954         |
| 楔前叶 Precuneus                     | 右                | 18                    | -70 | 49 | 57                  | -3.332         |
| 后扣带回 Posterior cingulate          | 左                | -6                    | -42 | 14 | 23                  | -2.918         |
| 枕上回 Superior occipital gyrus      | 左                | -20                   | -66 | 28 | 45                  | -3.411         |
| 楔叶 Cuneus                         | 右                | 18                    | -73 | 26 | 43                  | -3.243         |

3 讨论

研究认为, BECT 患者普遍存在认知问题<sup>[6]</sup>, 总智商虽然比正常者差, 但通常在正常范围, 且在多个特定的认知领域存在缺陷, 如语言<sup>[9]</sup>、记忆力、执行力及注意力<sup>[10, 11]</sup>。导致 BECT 患者出现认知功能障碍的因素包括癫痫本身如起病年龄、病程、发作频率、持续时间, 脑电图 (EEG) 痫样放电, 抗癫痫药物的使用等。本研究发现, FIQ<90 组的 SWI 高于 FIQ≥90 组, 差异具有统计学意义; 患儿智商与 SWI 及总发作次数均具有相关性, 提示 SWI 及总发作次数为 BECT 患儿认知功能受损的影响因素。

慢波睡眠期频繁的临床下放电导致患儿认知功能受损, 其机制可能为 BECT 患儿发病年龄较小, 大脑处于结构和功能持续发育的阶段, 神经元可塑性强, 痫样放电可能干扰了神经元的可塑性, 影响了神经元之间的信息传递, 从而引起认知功能的受损。总发作次数即癫痫发作本身导致患者认知受损, 其机制可能为癫痫的反复或长时间发作常伴发脑缺血缺氧、乳酸酸中毒、神经递质过度释放等, 这些可导致神经元的损伤甚至坏死, 从而使大脑的功能甚至结构受损, 引起认知功能的损害。

本研究发现, FIQ<90 组与 FIQ≥90 组比较, 主要存在 3 个部位的异常激活: ① 包括语言相关脑

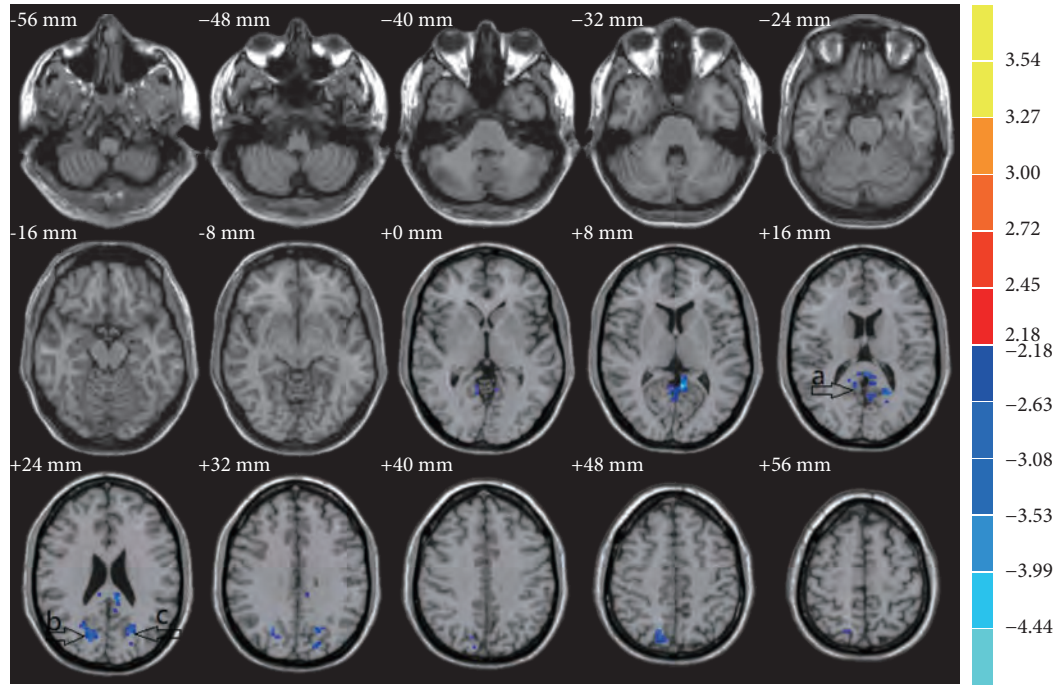


图 3 ReHo 图 体素数>78

Fig.3 ReHo map Voxel number>78

a: 双侧楔前叶; b: 右侧楔叶; c: 左侧枕上回

a: bilateral precuneus; b: right cuneus; c: left superior occipital gyrus

表 4 激活增强的脑区

Tab.4 Enhanced activation of brain regions

| 脑区位置                                          | 半球         | MNI 坐标 MNI coordinate |     |    | 体素数          | t 值     |
|-----------------------------------------------|------------|-----------------------|-----|----|--------------|---------|
| Position of brain regions                     | Hemisphere | X                     | Y   | Z  | Voxel number | t value |
| ALFF                                          |            |                       |     |    |              |         |
| 额上回 Superior frontal gyrus                    | 左          | -25                   | 63  | 14 | 80           | 3.073   |
| 额中回 Middle frontal gyrus                      | 左          | -36                   | 47  | 10 | 95           | 3.677   |
| 额下回三角部                                        | 左          | -39                   | 29  | 22 | 82           | 4.778   |
| Triangular part of the inferior frontal gyrus |            |                       |     |    |              |         |
| fALFF                                         |            |                       |     |    |              |         |
| 角回 Angular gyrus                              | 右          | 51                    | -58 | 25 | 46           | 3.750   |
| 颞中回 Middle temporal gyrus                     | 右          | 44                    | -59 | 24 | 44           | 3.312   |
| 缘上回 Supramarginal gyrus                       | 右          | 57                    | -37 | 29 | 40           | 2.252   |
| 壳核 Putamen                                    | 右          | 27                    | 14  | 4  | 91           | 4.145   |
| 壳核 Putamen                                    | 左          | -24                   | 6   | 7  | 55           | 3.076   |
| 岛叶 Insular lobe                               | 右          | 41                    | 8   | 4  | 86           | 2.466   |
| 岛叶 Insular lobe                               | 左          | -32                   | 13  | 7  | 65           | 2.677   |
| 中央前回 Precentral gyrus                         | 右          | 43                    | 3   | 46 | 45           | 2.529   |
| 尾状核 Caudate nucleus                           | 右          | 17                    | 13  | 13 | 42           | 2.450   |
| 补充运动区 Supplementary motor area                | 右          | 9                     | 5   | 64 | 90           | 3.954   |
| 内侧额上回 Superior frontal gyrus medial           | 左          | -5                    | 29  | 46 | 64           | 2.715   |
| 额上回 Superior frontal gyrus                    | 右          | 17                    | 10  | 58 | 38           | 2.768   |

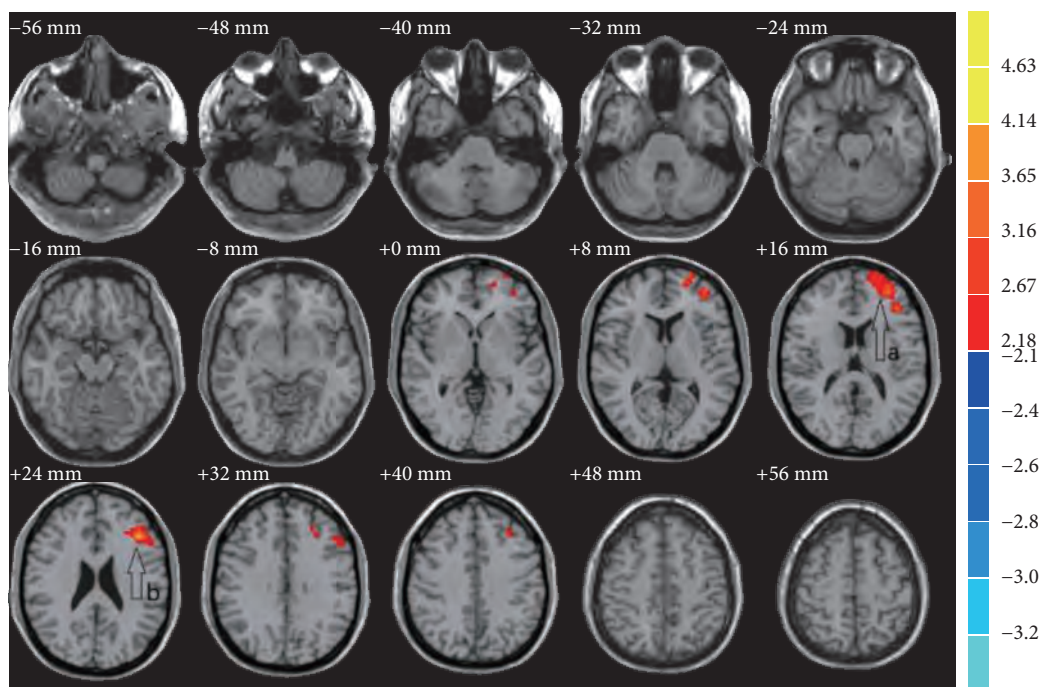


图4 ALFF图 体素数&gt;78

Fig.4 ALFF map Voxel number&gt;78

a: 左侧额上回、额中回; b: 左侧额下回三角部

a: left superior frontal gyrus, middle frontal gyrus; b: left triangular part of the inferior frontal gyrus

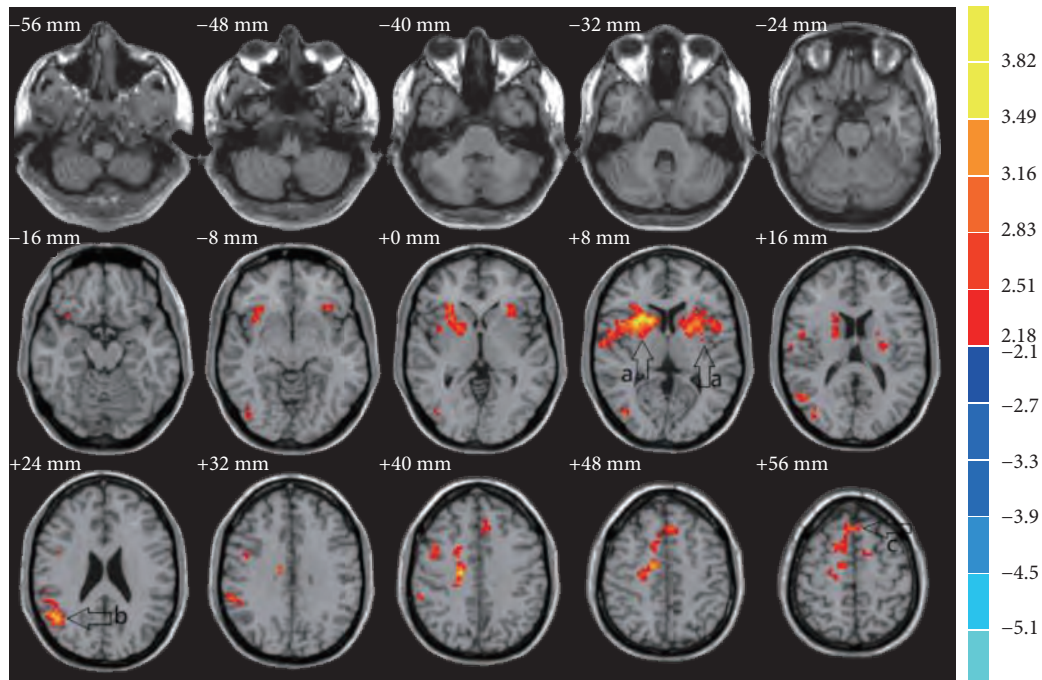


图5 fALFF图 体素数&gt;76

Fig.5 fALFF map Voxel number&gt;76

a: 双侧岛叶及皮层下灰质结构; b: 右侧颞中回; c: 双侧额上回内侧

a: bilateral insular lobe and subcortical gray matter structures; b: right middle temporal gyrus; c: bilateral superior frontal gyrus medial

区的左侧前额叶; ② 皮层下灰质结构如壳核、苍白球、尾状核; ③ 默认网络相关脑区包括双侧楔前

叶、后扣带回、额上回内侧、右侧角回。这些局部功能脑区及默认网络相关脑区自发神经活动的异

常,提示认知功能受损的 BECT 患儿大脑存在异常功能性改变。额叶前部有广泛的联络纤维,研究认为额叶与执行功能有关,既往也有 BECT 患者前额叶异常激活以及细微结构受损的报道<sup>[12, 13]</sup>,结合本研究,提示 BECT 前额叶的功能异常存在大脑细微结构改变的基础,前额叶的功能异常是患儿语言、执行等认知功能受损的神经基础。壳核属于新纹状体的一部分,与信息处理和执行功能有关,既往也有 BECT 患者皮质下灰质结构细微结构异常的报道<sup>[14]</sup>,我们发现皮层下结构的异常功能改变与这些部位细微结构改变的研究结果相一致,提示这些部位不仅存在细微结构的改变,同样存在功能的异常,皮层下灰质结构功能的异常与认知功能受损有关。脑网络是大脑进行认知活动的生理基础<sup>[15, 16]</sup>,既往已有多项研究表明 BECT 患者 DMN 存在异常<sup>[17, 18]</sup>。本研究同样发现 DMN 相关脑区的功能异常,表明患者 DMN 的功能异常与其认知功能受损相关。

本研究结果表明,慢波睡眠期频繁痫样放电及反复临床发作是 BECT 患者认知功能受损的危险因素,反复的临床发作及频繁的临床下放电可引起患者与认知相关的局部脑区及默认网络的功能异常,从而导致患者认知功能受损,这为我们理解 BECT 患者的认知障碍提供了新的思路,并提示在临床上控制癫痫发作及 EEG 异常放电对保护 BECT 患者的认知功能至关重要。

## 参考文献

- 1 Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1989, 30(4): 389-399.
- 2 Camfield P, Camfield C. Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment. *Epilepsia*, 2002, 43(Suppl 3): 27-32.
- 3 Blom S, Heijbel J. Benign epilepsy of children with centrottemporal EEG foci: a follow-up study in adulthood of patients initially studied as children. *Epilepsia*, 1982, 23(6): 629-632.
- 4 Datta AN, Oser N, Bauder F, *et al.* Cognitive impairment and cortical reorganization in children with benign epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 487-494.
- 5 Verrotti A, Filippini M, Matricardi S, *et al.* Memory impairment and Benign Epilepsy with centrottemporal spike (BECTS): a growing suspicion. *Brain Cogn*, 2014, 84(1): 123-131.
- 6 Vannest J, Tenney JR, Gelineau-Morel R, *et al.* Cognitive and behavioral outcomes in benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsy Behav*, 2015, 45: 85-91.
- 7 Gobbi G, Boni A, Filippini M. The spectrum of idiopathic Rolandic epilepsy syndromes and idiopathic occipital epilepsies: from the benign to the disabling. *Epilepsia*, 2006, 47(Suppl 2): 62-66.
- 8 Engel JJ. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2001, 42(6): 796-803.
- 9 Overvliet GM, Aldenkamp AP, Klinkenberg S, *et al.* Impaired language performance as a precursor or consequence of Rolandic epilepsy? *J Neurol Sci*, 2011, 304(1-2): 71-74.
- 10 Neri ML, Guimaraes CA, Oliveira EP, *et al.* Neuropsychological assessment of children with rolandic epilepsy: executive functions. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(4): 403-407.
- 11 Deltour L, Quaglini V, Barathon M, *et al.* Clinical evaluation of attentional processes in children with benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes (BECTS). *Epileptic Disord*, 2007, 9(4): 424-431.
- 12 Tang YL, Ji GJ, Yu Y, *et al.* Altered regional homogeneity in rolandic epilepsy: a resting-state fMRI study. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 960395.
- 13 Kanemura H, Hata S, Aoyagi K, *et al.* Serial changes of prefrontal lobe growth in the patients with benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes presenting with cognitive impairments/behavioral problems. *Brain Dev*, 2011, 33(2): 106-113.
- 14 Lin JJ, Riley JD, Hsu DA, *et al.* Striatal hypertrophy and its cognitive effects in new-onset benign epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsia*, 2012, 53(4): 677-685.
- 15 Friston K. Beyond phrenology: what can neuroimaging tell us about distributed circuitry? *Annu Rev Neurosci*, 2002, 25: 221-250.
- 16 McIntosh AR. Towards a network theory of cognition. *Neural Netw*, 2000, 13(8-9): 861-870.
- 17 Oser N, Hubacher M, Specht K, *et al.* Default mode network alterations during language task performance in children with benign epilepsy with centrottemporal spikes (BECTS). *Epilepsy Behav*, 2014, 33: 12-17.
- 18 Zeng H, Ramos CG, Nair VA, *et al.* Regional homogeneity (ReHo) changes in new onset versus chronic benign epilepsy of childhood with centrottemporal spikes (BECTS): A resting state fMRI study. *Epilepsy Res*, 2015, 116: 79-85.

## • 论 著 •

## 难治性癫痫致痫灶 EPO-R、JAK2 和 STAT-5 的表达及分析

王广文<sup>1</sup>, 王赞<sup>2</sup>, 林卫红<sup>2</sup>, 张文娟<sup>3</sup>

1. 太原钢铁(集团)有限公司总医院 神经内科(太原 030003)

2. 吉林大学第一医院 神经内科 神经科学中心(长春 130021)

3. 山西省人民医院 神经内科(太原 030012)

**【摘要】 目的** 明确难治性癫痫致痫灶中 EPO-R、JAK2 和 STAT-5 的表达情况,并探讨 EPO-R/JAK2/STAT-5 通路与难治性癫痫致痫灶神经细胞凋亡的关系。**方法** 收集 2016 年 3 月-2017 年 7 月期间于吉林大学第一医院癫痫中心住院并行手术治疗的难治性癫痫患者脑组织 24 例(试验组)和同期长春市因意外死亡或非自然死亡后按有关法律规定立即进行尸体解剖所取得的对照组脑组织 6 例,应用免疫组织化学技术,观察上述两组脑组织 EPO-R、JAK2 和 STAT-5 的表达差异并进行统计学分析。**结果** ① 试验组与对照组脑组织中均有 EPO-R、JAK2 和 STAT-5 表达,400 倍光镜下试验组 EPO-R、JAK2 和 STAT-5 的阳性细胞数分别为  $41.05 \pm 2.40$ 、 $50.21 \pm 2.50$ 、 $60.18 \pm 2.84$ ;对照组分别为  $23.00 \pm 0.49$ 、 $27.00 \pm 0.88$ 、 $25.93 \pm 0.33$ 。试验组与对照组差异明显,具有统计学意义( $P < 0.001$ );② 试验组患者致痫灶病理及超微结构变化:在光镜下可见神经元分布不均,不成熟神经元;细胞核呈空泡状,胞质少,深染,胞浆嗜酸小体,神经元变性呈三角形;还可见胶质细胞及小血管增生,嗜神经细胞现象;电镜下致痫灶可见神经细胞变性坏死,核固缩变形,核仁偏位,核膜断裂甚至溶解;星形胶质细胞肿胀,染色质边集,细胞膜水肿扩充;线粒体肿胀透明,部分线粒体空泡化,嵴异常。**结论** ① 难治性癫痫致痫灶中可见神经细胞凋亡;② 难治性癫痫致痫灶中 EPO-R、JAK2 和 STAT-5 在神经元细胞及神经胶质细胞表达均较对照组明显增加,EPO-R、JAK2 和 STAT-5 的高表达与癫痫病程及发作频率无相关性;③ EPO-R/JAK2/STAT-5 通路可能参与了癫痫发作后内源性 EPO 保护神经细胞的病理生理过程。

**【关键词】** 难治性癫痫; 凋亡; EPO-R; JAK2; STAT-5

## The expression of EPO-R, JAK2 and STAT-5 in the human brain with refractory epilepsy

WANG Guangwen<sup>1</sup>, WANG Zan<sup>2</sup>, LIN Weihong<sup>2</sup>,

1. Department of Neurology, General Hospital of TISCO, 030003, China

2. Department of Neurology, The First Hospital of Jilin University, 130021, China

3. Department of Neurology, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, China

Corresponding author: LIN Weihong, Email: linweihong321@126.com

**【Abstract】 Objective** The purpose of this study was to explore the expressions of EPO-R, JAK2 and STAT-5 in the human brain with refractory epilepsy and the role in neural apoptosis. **Methods** Collecting the brain tissue of 24 patients with intractable epilepsy (as experimental group) who were hospitalized and underwent surgery in the Epilepsy Center of the First Hospital Jilin University between March 2010 to July 2011 and 6 cases of accidental or unnatural death immediately following autopsy (as control group) as required by law during the same term. Immunohistochemical was performed to observe the expression of EPO-R, JAK2 and STAT-5 in brain tissue and statistical analysis was performed. **Results** ① EPO-R, JAK2 and STAT-5 were expressed in both experimental and control groups. In experimental group, the positive-cell number were  $41.05 \pm 2.40$ ,  $50.21 \pm 2.50$  and  $60.18 \pm 2.84$  under light microscope (400 $\times$ ). While in control group, the positive-cell number were  $23.00 \pm 0.49$ ,  $27.00 \pm 0.88$  and  $25.93 \pm 0.33$ . There were significant differences between the 2 groups ( $P < 0.001$ ). ② There were the pathologic and ultrastructural changes in the human brain with refractory



epilepsy. Under the optical microscope, we can observe that the distribution of neurons was uneven and immature neurons were visible. We can see that the nuclei were vacuolar, less cytoplasm, dark staining, hyalomitome acidophilic body, and the neurons became triangular due to degeneration. The proliferation and hyperemia appeared in small vascular and glial cells. Under the transmission electron microscope we observed degeneration and necrosis of the nerve cells, nuclear karyopyknosis, nucleolus dyssymmetry and karyolemma breakage and even dissolution. The mitochondria and astrocytes were swelling. We also saw that part of the mitochondrial cristae was abnormal. **Conclusion** ① We found neuronal apoptosis in the human brain with refractory epilepsy. ② The expression of EPO-R, JAK2 and STAT-5 in intractable epilepsy was significantly increased in neurons and glial cells compared with the control group. The high expression of EPO-R, JAK2 and STAT-5 is unrelated with course and frequency of epileptic seizures. ③ The pathway of EPO-R/JAK2/STAT-5 may be involved in the pathophysiological processes of neural protective effect of endogenous EPO against brain injury induced by epileptic seizures.

**【Key words】** Intractable epilepsy; Apoptosis; EPO-R; JAK2; STAT-5

目前研究证实,难治性癫痫患者存在神经细胞凋亡现象<sup>[1]</sup>,神经细胞的凋亡增加了癫痫患者癫痫再发的可能性和认知功能的损害<sup>[2]</sup>,进而影响其生存及生活质量。因此研究癫痫发作时神经细胞自身的抗凋亡机制具有重要的临床和现实意义。

促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)因其具有促红细胞生成的作用而命名,近来国内外动物实验研究已经证实 EPO 对周围神经和中枢神经系统均具有神经保护作用<sup>[3]</sup>,EPO 的神经保护作用机制比较复杂,其中包括抗活性氧簇反应,抗谷氨酸盐生成和抗神经细胞凋亡等。有研究发现 EPO 抗神经细胞凋亡的作用与受体 EPO-R 有关<sup>[4]</sup>。JAK2/STAT-5 是 EPO-EPOR 结合而介导的一种细胞信号传导通路,EPO 可能是通过激活 JAK2/STAT-5 途径来发挥保护神经细胞的作用。本研究主要通过免疫组织化学方法检测难治性癫痫致痫灶中 EPO-R、JAK2、STAT-5 表达的情况,进一步探讨 EPO-R、JAK-2、STAT-5 通路在癫痫发作中的作用,为临床应用 EPO 治疗癫痫提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

病例收集于 2010 年 3 月-2011 年 7 月期间吉林大学第一医院癫痫中心住院治疗并行手术治疗的 24 例难治性癫痫患者,其中女 11 例,男 13 例;年龄 3~58 岁,平均(26.7±13.8)岁。留取上述患者致痫灶脑组织标本作为试验组,另外留取 6 例因意外死亡或非自然死亡后按有关法律规定立即进行尸体解剖所取得新鲜尸检脑组织标本作为对照组。该试验均通过医院伦理委员会审批。

### 1.2 研究纳入标准

**1.2.1 试验组病例纳入标准** ① 全部病例符合 1981 年国际抗癫痫联盟癫痫性发作分类和 1989 年

国际抗癫痫联盟癫痫和癫痫综合征分类”的诊断标准<sup>[5]</sup>;② 均有典型的临床发作,且均有发作期脑电图监测记录,服用 2 种或者 2 种以上一线抗癫痫药物,治疗达两年或两年以上,仍有较频繁的临床发作者;③ 行头颅电子计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)检查后未发现中枢神经系统占位及其他病变;④ 手术前给予放置硬膜下电极,监测到固定的痫样放电部位;⑤ 术后组织病理证实为神经元变性、胶质增生等非特异性改变;⑥ 患者及家属术前均已签署知情同意书。

**1.2.2 对照组纳入标准** 对照组脑组织由长春市 2016 年 3 月-2017 年 7 月因意外死亡或非自然死亡后按有关法律规定立即进行尸体解剖所取得,共 6 例,其中男 4 例(3 例为心脏病猝死,1 例为外伤后死亡),女 2 例(1 例肺栓塞死亡,1 例车祸死亡);年龄 19~55 岁,平均(33±13.7)岁。符合下列条件:① 无中枢神经系统疾病病史,无脑外伤;② 无引起癫痫发作的结构和功能损伤,死亡与取材间隔<6 h;③ 家属同意,签署知情同意书,并得到医院伦理委员会批准。

### 1.3 方法

**1.3.1 免疫组织化学染色** 所有脑组织进行免疫组化 DAB 染色,每张切片随机选取 5 个视野,对有 JAK2、STAT-5、EPO-R 表达的阳性细胞进行计数,取平均值。

**1.3.2 免疫电镜** 将随机抽取的标本切片经浓度为 2.5% 戊二醛中固定等一系列处理,在透射电子显微镜下观察癫痫患者致痫灶脑组织超微结构改变,放大 2 000~30 000 倍下选取视野,并摄取典型图像。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件包进行统计分析。试验组与对照组分别于 400 倍光学显微镜下,随机选取 5 个视野,记录阳性细胞数,实验数据以均数±标准

差表示; 两组间的比较采用  $t$  检验, 以  $P$  值  $<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组脑组织的病理及超微结构改变

试验组癫痫患者致痫灶病理及超微结构变化: 在光镜下可见神经元分布不均, 不成熟神经元; 细胞核呈空泡状, 胞质少, 胞浆可见嗜酸小体, 神经元变性呈三角形; 还可见胶质细胞及小血管增生, 嗜神经细胞现象(图 1a)。对照组 HE 染色神经细胞未出现任何异常图 1b。

试验组癫痫患者致痫灶脑组织电镜观察: 可见神经细胞变性坏死、核固缩变形、核仁偏位、核膜断裂甚至溶解; 星形胶质细胞肿胀、染色质边集、细胞膜水肿扩充; 线粒体肿胀透明, 部分线粒体空化、嵴异常(图 1c、d)。

### 2.2 两组脑组织中 EPO-R、JAK2、STAT-5 的表达

免疫组织化学染色后 EPO-R、JAK2、STAT-5 蛋白表达阳性的细胞其胞膜或者是胞浆被染成棕

黄色, 光镜下见试验组致痫灶脑组织和对照组脑组织均有 EPO-R、JAK2、STAT-5 的表达, 但试验组的表达水平明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P<0.001$ )。见表 1, 图 2。

## 3 讨论

癫痫发作可引起脑神经元凋亡, 进而引起神经胶质细胞增生、苔藓纤维出芽、突触重建等脑结构和功能的可塑性变化; 而这些可塑性变化可能是癫痫频发和难治的主要原因之一。因此, 研究癫痫发作时神经细胞自身的抗凋亡机制具有重要的意义。

EPO 是一种相对分子量约为 34 kDa 的糖蛋白激素, 其主要的功能是通过抑制红细胞凋亡和刺激红细胞增生来发挥其对红细胞生成的调节作用。然而众多体内外神经损伤模型, 如脑缺血、新生儿缺血缺氧性脑病、脊髓损伤、闭合性脑外伤<sup>[6]</sup>、大鼠慢性脑低灌注模型记忆障碍<sup>[7]</sup>、蛛网膜下腔出血后早期脑损伤<sup>[8]</sup>, 证实 EPO 均具有抗神经细胞凋亡的功能。近年来还有很多 EPO 防止癫痫继发脑损伤

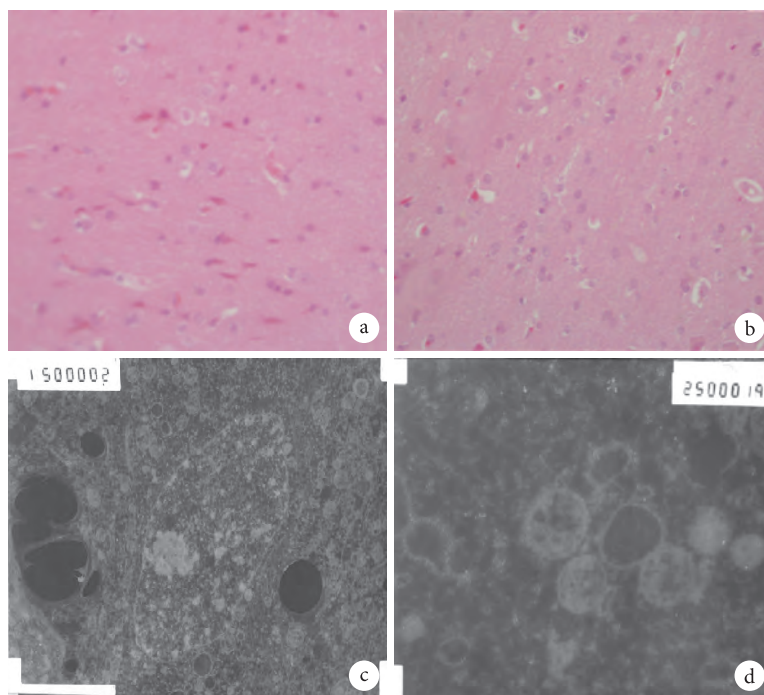


图 1 两组脑组织光镜及电镜下病理改变

Fig.1 Pathological changes of two groups of brain tissues under light microscope and electron microscope

a. 实验组癫痫患者致痫灶脑组织 HE 染色: 可见神经元分布不均, 不成熟神经元, 细胞核呈空泡状, 胞质少, 深染 (HE $\times 400$ ); b. 正常脑组织 HE 染色: 神经细胞未出现任何异常 (HE $\times 400$ ); c. 电镜下癫痫患者致痫灶中病理改变: 可见神经细胞核核仁偏位、异染色质增多 (电镜 $\times 25\,000$ ); d. 电镜下癫痫患者致痫灶脑组织病理改变: 可见线粒体嵴异常 (电镜 $\times 25\,000$ )

a. HE staining of epileptogenic brain tissue in the experimental group showed uneven distribution of neurons, immature neurons, vacuolar nuclei, few cytoplasm and deep staining ( $\times 400$ ); b. Normal brain tissue HE staining: no abnormalities were observed in nerve cells ( $\times 400$ ); c. Pathological changes in epileptogenic foci of epilepsy patients under electron microscopy: nucleolar deviation of nerve cells and increase of heterochromatin ( $\times 25\,000$ ); d. Pathological changes of epileptogenic foci in epileptic patients under electron microscope: abnormal mitochondrial cristae ( $\times 25\,000$ )

表 1 两组脑组织 EPO-R、JAK2、STAT-5 的阳性细胞数 (  $\bar{x} \pm s$  )

Tab.1 Positive cell number of EPO-R, JAK2 and STAT-5 in two groups of brain tissues (  $\bar{x} \pm s$  )

| 组别<br>Groups               | EPO-R               |                | JAK2                |                | STAT-5              |                |
|----------------------------|---------------------|----------------|---------------------|----------------|---------------------|----------------|
|                            | 试验组<br>Experimental | 对照组<br>Control | 试验组<br>Experimental | 对照组<br>Control | 试验组<br>Experimental | 对照组<br>Control |
| 阳性细胞数 Positive cell number | 41.05±2.40          | 23.00±0.49     | 50.21±2.50          | 27.00±0.88     | 60.18±2.84          | 25.93±0.33     |
| t 值                        | 7.392               |                | 8.763               |                | 11.979              |                |
| P 值                        | <0.001              |                | <0.001              |                | <0.001              |                |

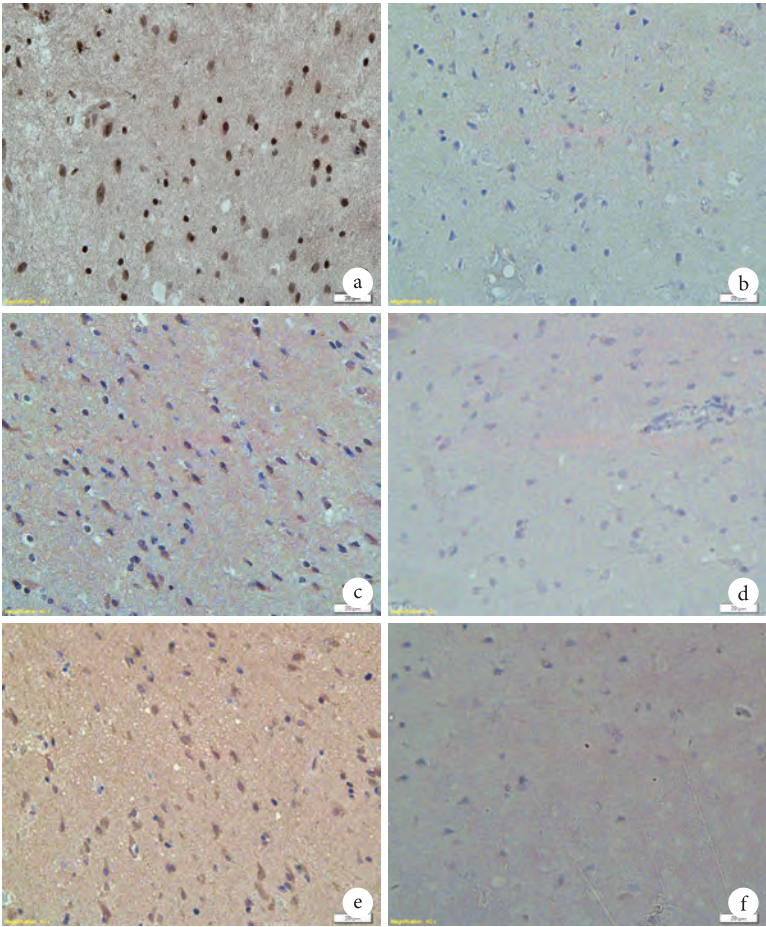


图 2 两组脑组织中 EPO-R、JAK2、STAT-5 的表达 (  $\times 400$  )

Fig.2 Expression of EPO-R, JAK2 and STAT-5 of brain tissues in two groups (  $\times 400$  )

a. 实验组免疫组化：见大量胞膜、胞浆染成棕黄色的免疫阳性细胞 (EPO-R 蛋白表达)；b. 对照组免疫组化：见少量胞膜、胞浆染成棕黄色的免疫阳性细胞 (EPO-R 蛋白表达)；c. 实验组免疫组化：见大量胞膜胞浆染成棕黄色的免疫阳性细胞 (JAK2 蛋白表达)；d. 对照组免疫组化：见少量胞膜染成棕黄色的免疫阳性细胞 (JAK2 蛋白表达)；e. 实验组免疫组化：见大量胞膜胞浆染成棕黄色的免疫阳性细胞 (STAT-5 蛋白表达)；f. 对照组免疫组化：见少量胞膜染成棕黄色的免疫阳性细胞 (STAT-5 蛋白表达)

a. Immunohistochemistry in the experimental group: a large number of immunoreactive cells were found in the cytoplasm and cytoplasm; b. Immunohistochemical staining of EPO-R was performed in the control group: a small number of immunoreactive cells were found in the cytoplasm and cytoplasm; c. Immunohistochemistry of JAK2 in the experimental group: a large number of immunoreactive cells stained with brown cytoplasm were found; d. Immunohistochemical staining of JAK2 was performed in the control group: a small amount of cell membrane was stained with brown yellow immunopositive cells; e. Immunohistochemistry of STAT-5 in the experimental group: a large number of immunoreactive cells stained with brown cytoplasm were found; f. Immunohistochemical staining was performed in the control group: a small amount of cell membrane was stained with brown yellow immunopositive cells

方面的研究, Yang J 等<sup>[9]</sup>发现 EPO 预处理后, 在大鼠癫痫持续状态后 1 h 即可显示脑保护作用, 并可减轻认知功能损害。他们还发现 EPO 预处理癫痫小鼠模型可以降低 TUNEL 细胞凋亡的数量和



Bim、Bid 阳性细胞数,同时增加 Bcl-2 和 Bcl-w 阳性细胞数;这些结果表明 EPO 可能通过调节促细胞凋亡和抗细胞凋亡 Bcl-2 蛋白家族的平衡来发挥保护神经细胞的作用。裘银虹等<sup>[10]</sup>研究也发现用 EPO 预处理癫痫小鼠模型可以减轻癫痫小鼠的临床发作、海马神经损伤、抑制神经元细胞凋亡。癫痫发作时 EPO 具有保护神经细胞、抗神经细胞凋亡等作用,有报道称 EPO 抗神经细胞凋亡作用与相应靶细胞膜表面受体(EPO-R)有关<sup>[4]</sup>。但 EPO 抗神经元凋亡的具体信号转导机制目前尚不完全清楚。有研究显示 EPO 可能主要是通过与 EPO-R 结合,形成二聚体,并激活 JAK2,使之发生自体磷酸化,继而引发下游信号转导,调节细胞凋亡<sup>[11]</sup>。既往研究发现,EPO 可能通过激活 PI3K/Akt 及 JAK2/STAT-3 途径来发挥抗神经细胞凋亡作用<sup>[12,13]</sup>。但也有研究发现 JAK2/STAT3 的激活,可引起胶质原纤维酸性蛋白表达上调<sup>[14]</sup>,而胶质原纤维酸性蛋白是星形胶质细胞的特异性标志物,其表达水平可代表星形胶质细胞的增生情况。星形胶质细胞增生可能加重了癫痫发作后的行为学改变。然而,Socolovsky M 等<sup>[15]</sup>研究证实 EPO 抗细胞凋亡作用是通过 JAK2/STAT-5 激活和 Bcl-xL 表达增多来介导的。JAK2/STAT-5 可能是 EPO 抗神经细胞凋亡的一种重要的细胞内转导通路。

在人类中枢神经系统中,在颞叶皮层、海马、小脑、杏仁核中均有 EPO 及 EPO-R 的 mRNA 的表达,在脑发育期间 EPO 和 EPO-R 的表达水平往往发生极大的变化。在神经管发育期间脑组织就有 EPO-R 表达,随着神经系统的发育其表达水平迅速下降,在出生前下降到很低水平,成人脑组织内维持在一个较低的水平,出生后主要分布于皮质、海马、纹状体和丘脑的神经元和星形胶质细胞<sup>[1]</sup>。本研究发现难治性癫痫患者致痫脑组织 EPO-R、JAK2 和 STAT-5 表达较对照组明显增高,EPO-R 可能参与了癫痫发作后脑组织超微结构改变的病理生理过程,我们推测癫痫发作时内源性 EPO 在癫痫患者脑内可能存在脑保护作用,癫痫发作的过程中可能激活了 JAK2/STAT-5 通路,而该通路的激活可引起活化的 STAT-5 移位至细胞核,与 DNA 反应基因启动子结合,启动转录,STAT-5 刺激线粒体内的抗凋亡蛋白 Bcl-xL 的释放,并抑制与细胞色素 C 释放有关的 Caspase-8、Caspase-1 及 Caspase-3 的活性,减少凋亡发生。提示致痫灶内的 JAK2 和 STAT-5 可能参与了癫痫发作所致脑损伤的病理生理过程。

综上所述,我们推测癫痫发作时内源性 EPO 可能可以通过 EPO/EPO-R/JAK2/STAT-5 途径使 STAT-5 磷酸化,STAT-5 磷酸化后从受体分离并通过磷酸化酪氨酸的交互作用形成二聚体,并迅速移位至神经细胞核,结合到特定的 DNA 反应基因启动子上,启动如 *Bcl-xL* 基因的表达<sup>[16]</sup>,起到抗神经细胞凋亡的作用。故我们认为 EPO 可能可以通过该途径发挥抗神经细胞凋亡的作用,而使用 EPO 是否可以改善癫痫患者的预后,还尚待进一步研究,明确 EPO 保护神经细胞的通路将为癫痫的治疗提供新的治疗途径。

#### 参考文献

- 1 张淑琴,林卫红,赵丽曼.实验性癫痫不同脑区细胞凋亡的观察及意义.中风与神经疾病杂志,2002,19(4):205-207.
- 2 Henshall DC, Murphy BM. Modulators of neuronal cell death in epilepsy. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8(1): 75-81.
- 3 Uzüm G, Sarper Diler A, Bahcekapili N, *et al*. Erythropoietin prevents the increase in blood-brain barrier permeability during pentylenetetrazol induced seizures. *Life Sci*, 2006, 78(22): 2571-2576.
- 4 Yang J, Huang Y, Yu X, *et al*. Erythropoietin preconditioning suppresses neuronal death following status epilepticus in rats. *Acta Neurobiol. Exp(Wars)*, 2007, 67(2): 141-148.
- 5 Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1989, 30(4): 389-399.
- 6 Yatsiv I, Grigoriadis N, Simeonidou C, *et al*. Erythropoietin is neuroprotective, improves functional recovery, and reduces neuronal apoptosis and inflammation in a rodent model of experimental closed head injury. *FASEB J*, 2005, 19(12): 1701-1703.
- 7 Ma SL, Chen JW, Chen C, *et al*. Erythropoietin Rescues Memory Impairment in a Rat Model of Chronic Cerebral Hypoperfusion via the EPO-R/JAK2/STAT5/PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  Pathway. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(4): 3290-3299.
- 8 Wei SW, Luo CX, Yu SP, *et al*. Erythropoietin ameliorates early brain injury after subarachnoid haemorrhage by modulating microglia polarization via the EPOR/JAK2-STAT3 pathway. *Exp Cell Res*, 2017, 361(2): 342-352.
- 9 Yang J, Xu JT, Huang YG, *et al*. Erythropoietin pre-treatment prevents cognitive impairments following status epilepticus in rats. *Brain Res*, 2009, 1282: 57-66.
- 10 裘银虹,朱国行,丁晶,等.促红细胞生成素对毛果芸香碱诱导的小鼠癫痫发作脑保护的研究.现代实用医学,2011,23(5):496-497,565.
- 11 Zhao J, Li G, Zhang Y, *et al*. The potential role of JAK2/STAT3 pathway on the anti-apoptotic effect of recombinant human erythropoietin (rhEPO) after experimental traumatic brain injury of rats. *Cytokine*, 2011, 56(2): 343-350.
- 12 史志勤,王维平,于江华,等.重组人红细胞生成素经 PI3K/Akt 途径对大鼠癫痫持续状态诱导的神经元凋亡的保护作用.中国组织化学与细胞化学杂志,2009,18(1):94-102.
- 13 Ghezzi P, Brines M. Erythropoietin as an antiapoptotic, tissue-

- protective cytokine. *Cell Death Differ*, 2004, 11(Suppl 1): 37-44.
- 14 Xu Z, Xue T, Zhang Z, *et al*. Role of signal transducer and activator of transcription-3 in up-regulation of GFAP after epilepsy. *Neurochem Res*, 2011, 36(12): 2208-2215.
- 15 Socolovsky M, Fallon AE, Wang S, *et al*. Fetal anemia and apoptosis of red cell progenitors in Stat5a-/-5b-/-mice. a direct role for Stat5 in Bcl-X(L) induction. *Cell*, 1999, 98(2): 181-191.
- 16 Henshall DC, Simon RP. Epilepsy and apoptosis pathways. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2005, 25(2): 1557-1572.

## • 论 著 •

# 维生素 U 对丙戊酸钠所致大鼠肾毒性的保护作用



江娇美, 陆晓妹, 张明, 赵晶, 冷宇, 吴鹏程, 王芬

南昌大学第二附属医院 神经内科(南昌 330006)

**【摘要】 目的** 探讨维生素 U (Vit U) 对丙戊酸钠 (VPA) 所致大鼠肾毒性的保护作用, 为临床应用提供实验室依据。 **方法** 将 48 只雌性 SD 大鼠随机分为 4 组 ( $n=12$ ), 对照组 (A 组)、Vit U 组 (B 组)、VPA 组 (C 组)、Vit U+VPA 组 (D 组)。A 组: 等量生理盐水; B 组: Vit U 50 mg/(kg·d); C 组: VPA 300 mg/(kg·d); D 组: 先给予 Vit U 50 mg/(kg·d), 1 h 后 VPA 300 mg/(kg·d)。连续给药 2、4 周后, 分别采血后开腹取肾 ( $n=6$ )。检测血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN) 及尿酸 (UA) 的水平。 **结果** ① 血脂: 2、4 周时与 A 组相比, C 组的 TC 及 LDL 均升高, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ); ② 肾功能血清生化指标: 2 周时与 A 组相比较, B、C、D 三组的 Cr、BUN 及 UA, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 4 周时 C 组的 Cr、BUN 及 UA 水平与其他三组相比明显增高 ( $P<0.05$ ), 差异具有统计学意义, D 组与 A 组相比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); ③ 肾组织损伤: 2 周时各组肾脏组织形态学无明显异常, 4 周时仅 C 组可见炎性病灶, 余各组无明显异常。 **结论** VPA 可导致大鼠血脂水平升高, 诱导的肾毒性可能与药物暴露时间有一定的关系; Vit U 对 VPA 所致大鼠的肾毒性具有一定的保护作用。

**【关键词】** 丙戊酸钠; 维生素 U; 肾功能; 大鼠

## Protective effects of vitamin U on valproic acid-induced renal damage in rats

JIANG Jiaomei, LU Xiaomei, ZHANG Ming, ZHAO Jing, LENG Yu, WU Pengcheng, WANG Fen

Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: ZHAO Jing, Email: 8734590@qq.com

**【Abstract】 Objective** The aim of present study was to investigate the protective effect of vitamin U on renal toxicity induced by sodium valproate (VPA) and provide laboratory data for clinical application of VPA. **Methods** In this study, 48 female rats were used. These animals were randomly divided into 4 groups: control group (group A), vitamin U group (group B), VPA group (group C), vitamin U+ VPA group (group D). Group A was given the same amount of normal saline, group B was given Vit U 50 mg/(kg·d), group C was given VPA 300 mg/(kg·d) and group D was given Vit U 50 mg/(kg·d) firstly, then VPA 300 mg/(kg·d) after 1 hours by gavage. After 2 or 4 weeks of continuous administration, the kidneys were collected from these rats after blood collection. Total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), serum creatinine (Cr), urea (BUN) and uric acid (UA) were detected by automatic biochemical analyzer. **Result** ① Blood lipid. There were significant differences in TC and LDL between the group A and group C ( $P<0.05$ ), and the level of TC and LDL in group C were significantly higher. ② Serum biochemical indexes of renal function. There was no significant difference in Cr, UA and BUN four groups at 2w ( $P>0.05$ ). At 4w, compared with the other three groups, the Cr, BUN and UA level of VPA group were significantly higher ( $P<0.05$ ). But there was no significant difference between the group A and the group D. ③ Pathological morphology of renal tissue. At 2w, there was no obvious abnormality in renal structures among the four groups. At 4w, inflammatory lesions were only seen in VPA group, and mild inflammatory cell infiltration were seen in other three groups. **Conclusion** VPA can lead to a higher level of blood lipid. The renal toxicity induced by VPA may have a certain

relationship with the time of drug exposure, and vitamin U has a protective effect on the renal toxicity induced by VPA.

【Key words】 Valproic Acid; Vitamin U; Renal Function; Rat

癫痫是神经系统最常见的疾病之一, 据统计 2015 年国内癫痫终生患病率 0~4 岁组为 4.57%, 30~34 岁组为 8.43%, 比 1990 年的患病率增加了 259%<sup>[1]</sup>。其最有效的治疗方法是长期规律地服用抗癫痫药物 (AEDs), 但 AEDs 的长期使用及其所带来的不良反应和毒副作用使临床医生及患者均受到很大限制。肾功能不全或肾损伤被报道为一些 AEDs 的常见副作用, 如丙戊酸钠 (VPA) 能诱导肾小球高滤过、肾小球功能毒性及肾小管功能障碍<sup>[2]</sup>。同样在接受 VPA 治疗的大鼠实验中可观察到血清碱性磷酸酶 (Alkaline phosphatase, ALP)、肌酐 (Creatinine, Cr) 及尿素氮 (Blood urea nitrogen, BUN) 等升高<sup>[3,4]</sup>。多数研究表明 VPA 诱导的肝肾损伤与其引发氧化应激从而导致过量活性氧簇的产生有关<sup>[5]</sup>, 且活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 分子是 VPA 毒性的主要介质<sup>[6]</sup>。VPA 诱导 ROS 产生已经在相关肝毒性、神经毒性、致畸性及肾毒性中被观察到<sup>[7-10]</sup>。因此, 能够减少活性氧簇的药物可能具有保护甚至逆转 VPA 所致的肝肾毒性。维生素 U (Vitamin U, Vit U), 又称为 S-甲基蛋氨酸 (S-methyl-L-methionine, SMM), 广泛存在于卷心菜、白菜、甘蓝、莴苣等绿叶蔬菜中。研究发现 Vit U 能清除自由基<sup>[11]</sup>, 明显提高肝细胞的谷胱甘肽 (Glutathione, GSH) 水平<sup>[12]</sup>。有研究表明 Vit U 可防止 VPA 引起的肝损伤、晶状体损伤, 其中可能的机制同样是氧化应激的降低<sup>[13,14]</sup>。

综上, 我们提出假设, Vit U 可能对 VPA 诱导的肾损伤具有预防和保护作用。基于 VPA、Vit U 的来源广泛, 易于获得, 我们以大鼠为研究对象进行 Vit U 对 VPA 诱导肾损伤的预防和保护实验, 现将方法和结果报道如下, 为临床应用提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

选取 6.0~6.5 月龄的健康雌性 SD 大鼠 48 只, 体重 150~190 g。VPA 及 Vit U 均购自上海源叶生物有限公司, 批号: S60377-100 g、S64722-25 g。实验动物购自南昌大学动科部。所有实验过程均获得南昌大学伦理委员会的批准, 且按相关动物实验规定进行。

### 1.2 方法

于动物室适应性饲养 1 周后称重, 按体重采用

完全随机方法分为 4 组 ( $n=12$ )。A 组: 对照组, B 组: Vit U 组, C 组: VPA 组, D 组: VPA+Vit U 组。A 组未做任何处理, 仅通过灌胃给予 0.9% 生理盐水 10 mL/(kg·d); B 组通过灌胃给予 Vit U 50 mg/(kg·d); C 组通过灌胃给予 VPA 300 mg/(kg·d); D 组给予 Vit U 50 mg/(kg·d), 1 h 后给予 VPA 300 mg/(kg·d)。每天固定时间 10 点给药, 用药天数为 14、28 d。

### 1.3 采样检测

分别于第 14、28 天禁食过夜, 水合氯醛麻醉后动脉采血。于 4 000 r 下离心 10 min (离心半径为 5.5 cm) 后提取上清液。利用全自动生化分析仪 (盛世达, BS-620) 检测 Cr、BUN 及 UA。

### 1.4 肾组织病理学检查

各组大鼠按 (2、4 周,  $n=6$ ) 时间点采集血液后均开腹, 取出肾脏, 肉眼观察大体情况是否有异常, 沿冠状面切成两半, 置入装有 4% 多聚甲醛缓冲液中固定, 制蜡块切片, 行 HE 染色后光镜下观察。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS19.0 统计软件包进行处理。计量资料采用均数±标准差表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验。取 0.05 作为检验水准, 以  $P$  值 $<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 实验动物一般情况

实验大鼠 48 只, 进行 1 周时 B 组死亡 1 只, 余各组大鼠全部存活致实验取材。取血清时无血清标本脱失, 样本数 47 份 (A 组 12 只, B 组 11 只, C 组 12 只, D 组 12 只)。

### 2.2 实验大鼠外周血脂的变化

2 周时, 于 A 组相比, B、D 组均无明显变化, 仅 C 组的 TC、TG、LDL 明显升高; 与 C 组相比, D 组的 TC、LDL 均降低。4 周时, 与 A 组相比, B、D 组均无明显变化, 仅 C 组 TC、LDL 明显升高; 与 C 组相比, D 组的 TC 降低。见表 1。

### 2.3 实验大鼠肾功能指标的变化

2 周时, 各组的 Cr、BUN、UA 均无明显差异。4 周时, 与 A 相比, C 组 Cr、BUN、UA 升高明显 ( $P<0.01$ ); 与 C 组相比, D 组的 Cr、BUN、UA 降低明显 ( $P<0.01$ )。见表 2~4。

表 1 各组大鼠血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)Tab.1 The level of blood lipid in each group ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

| 组别 Group    | 只数 Number | 总胆固醇 TC                | 甘油三酯 TG    | 高密度脂蛋白 HDL | 低密度脂蛋白 LDL             |
|-------------|-----------|------------------------|------------|------------|------------------------|
| 2 周 2 Weeks |           |                        |            |            |                        |
| A 组         | 6         | 1.52±0.23              | 0.67±0.42  | 1.18±0.15  | 0.40±0.06              |
| B 组         | 6         | 1.95±0.52              | 0.41±0.07  | 1.27±0.27  | 0.60±0.17              |
| C 组         | 6         | 2.54±0.40**            | 0.75±0.18* | 1.44±0.22  | 0.94±0.21**            |
| D 组         | 6         | 1.93±0.49 <sup>#</sup> | 0.52±0.23  | 1.20±0.25  | 0.52±0.22 <sup>#</sup> |
| 4 周 4 Weeks |           |                        |            |            |                        |
| A 组         | 6         | 1.57±0.12              | 0.31±0.03  | 0.47±0.02  | 0.28±0.04              |
| B 组         | 5         | 1.63±0.47              | 0.38±0.13  | 0.48±0.13  | 0.30±0.17              |
| C 组         | 6         | 1.99±0.27*             | 0.30±0.05  | 0.53±0.05  | 0.40±0.08*             |
| D 组         | 6         | 1.60±0.28 <sup>#</sup> | 0.29±0.08  | 0.50±0.04  | 0.29±0.07              |

注: TC 总胆固醇; TG 甘油三酯; HDL 高密度脂蛋白; LDL 低密度脂蛋白; \*与 A 组相比  $P<0.05$ ; \*\*与 A 组相比  $P<0.01$ ; <sup>#</sup>与 C 组相比  $P<0.05$ ; <sup>##</sup>与 C 组相比  $P<0.01$

Note: TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; \* compared with group A,  $P<0.05$ ;

\*\* compared with group A,  $P<0.01$ ; <sup>#</sup> compared with group C,  $P<0.05$ ; <sup>##</sup> compared with group C,  $P<0.01$

表 2 各组大鼠血清肌酐水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{mol/L}$ )Tab.2 Comparison of serum creatinine levels in each group ( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{mol/L}$ )

| 组别 Group | 只数 Number | 2 周 2 Weeks | 只数 Number | 4 周 4 Weeks  |
|----------|-----------|-------------|-----------|--------------|
| A 组      | 6         | 34.76±5.22  | 6         | 40.37±0.85   |
| B 组      | 6         | 31.91±4.39  | 5         | 40.43±4.47   |
| C 组      | 6         | 32.87±4.95  | 6         | 58.67±5.55** |
| D 组      | 6         | 37.57±6.17  | 6         | 41.79±6.33   |
| t 值      | —         | 0.64        | —         | -7.98        |
| P 值      | —         | 0.53        | —         | <0.01        |

注: \*\*与 A 组相比  $P<0.01$

Note: \*\* compared with group A,  $P<0.01$

表 3 各组大鼠血清尿素水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)Tab.3 Comparison of serum urea levels in each group ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

| 组别 Group | 只数 Number | 2 周 2 Weeks | 只数 Number | 4 周 4 Weeks  |
|----------|-----------|-------------|-----------|--------------|
| A 组      | 6         | 7.92±0.84   | 6         | 7.79±0.91    |
| B 组      | 6         | 7.97±0.23   | 5         | 6.76±0.33    |
| C 组      | 6         | 7.97±1.19   | 6         | 10.34±1.13** |
| D 组      | 6         | 7.60±1.46   | 6         | 7.87±1.39    |
| t 值      | —         | -0.08       | —         | -4.33        |
| P 值      | —         | 0.93        | —         | <0.01        |

注: \*\*与其他三组相比  $P<0.01$

Note: \*\* compared with other three groups,  $P<0.01$

表 4 各组大鼠血清尿酸水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{mol/L}$ )Tab.4 Comparison of serum uric acid levels in each group ( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{mol/L}$ )

| 组别 Group | 只数 Number | 2 周 2 Weeks | 只数 Number | 4 周 4 Weeks   |
|----------|-----------|-------------|-----------|---------------|
| A 组      | 6         | 62.48±20.01 | 6         | 54.25±2.60    |
| B 组      | 6         | 74.35±12.31 | 5         | 62.85±9.38    |
| C 组      | 6         | 47.16±7.50  | 6         | 80.55±12.13** |
| D 组      | 6         | 58.00±19.66 | 6         | 64.64±13.94   |
| t 值      | —         | 1.76        | —         | -5.19         |
| P 值      | —         | 0.11        | —         | <0.01         |

注: \*\*与 A 组相比  $P<0.01$

Note: \*\* compared with group A,  $P<0.01$

## 2.4 药物对各组大鼠血清肾损伤指标的影响

4 周时, C 组与其他三组相比血清 Cr、BUN、UA 水平均明显增加; 与 C 组相比, D 组的血清 Cr、BUN、UA 水平均明显降低, D 组与 A 组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见图 1~3。

## 2.5 药物对各组大鼠肾组织的影响

2 周时 HE 染色光镜观察下可见各组大鼠肾组织结构清晰, 肾小球结构正常, 未见明显病理学改变。4 周时可见 A 组、B 组及 D 组的大鼠肾组织结构改变不明显, 肾小球结构正常, 近曲小管上皮细胞、肾小球等未见明显变性水肿坏死等。C 组大鼠肾间质中多见炎性病灶。见图 4。

### 3 讨论

VPA 属于非酶诱导剂, 其对血脂代谢的影响具有争议, 对血脂的不同影响均见报道。Vyas 等<sup>[15]</sup>对相关病例进行系统回顾发现其中 4 例显示 VPA 治疗患者存在 LDL 升高, 而多数研究报道显示 VPA 对 TC 无明显影响, 除 1 例发现 TC 显著增加以外, 有报道显示 TC 水平显著降低。本研究结果显示 VPA 可导致 TC 及 LDL-C 升高, 这与我们之前的研究相一致<sup>[16]</sup>。我们的研究结果可看出 Vit U 具有降血脂作用, 这也与其他研究报道一致。Seri 等<sup>[17]</sup>研究发现口服 Vit U 可明显降低大鼠及兔子因饮食诱

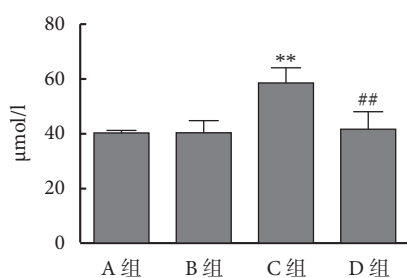


图 1 各组血清肌酐水平比较

Fig.1 Comparison of serum creatinine level in each group

\*\*与 A 组相比  $P<0.01$ ; ##与 C 组相比  $P<0.01$

\*\* compared with group A,  $P<0.01$ ; ## compared with group C,  $P<0.01$

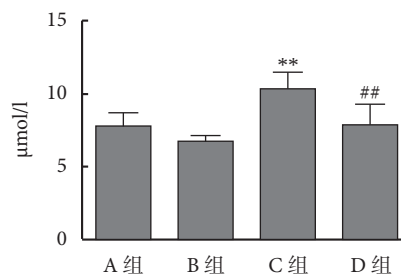


图 2 各组血清尿素水平比较

Fig.2 Comparison of serum urea level in each group

\*\*与 A 组相比  $P<0.01$ ; ##与 C 组相比  $P<0.01$

\*\* compared with group A,  $P<0.01$ ; ## compared with group C,  $P<0.01$

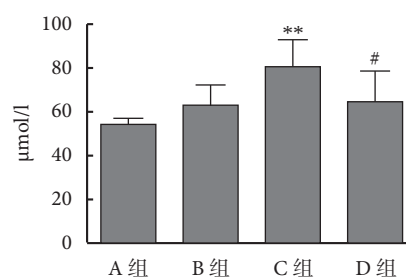


图 3 各组血清尿酸水平比较

Fig.3 Comparison of serum uric acid level in each group

\*\*与 A 组相比  $P<0.01$ ; #与 D 组相比  $P<0.05$

\*\* compared with group A,  $P<0.01$ ; ## compared with group D,  $P<0.05$

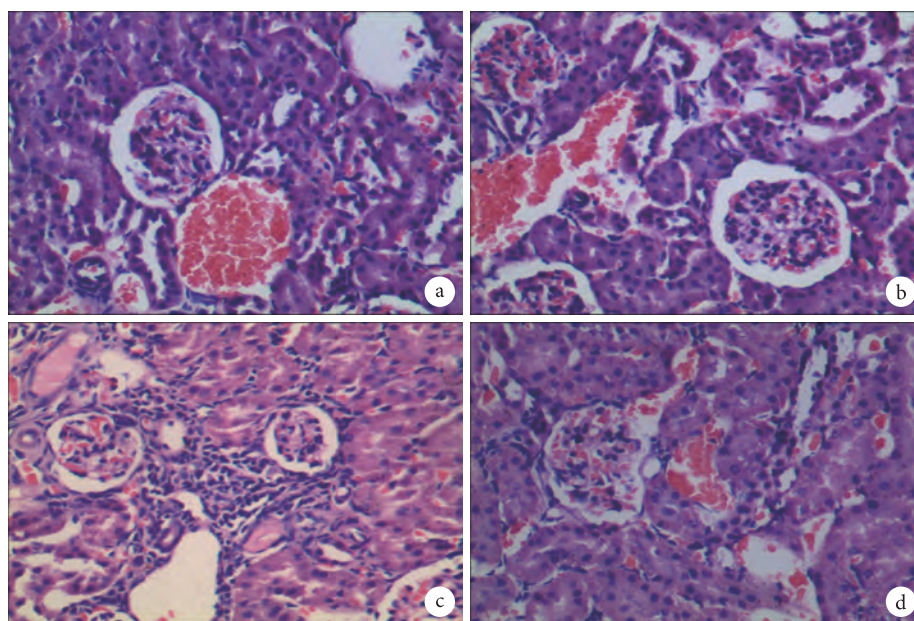


图 4 4 周时各组肾组织病理学改变

Fig.4 The pathological changes of renal tissue in each group at 4 week

A、B、D 组的肾脏组织结构均正常, C 组可见明显炎症性病灶 (10×40 倍)

The histopathological changes of kidneys in group A, B and D were normal at 4 week. There were obvious inflammatory lesions in group C (10×40)



导的高脂血症,使得血浆总胆固醇、 $\beta$ -脂蛋白、磷脂降低,而对血浆 TG 无明显影响。有趣的是还有研究发现 Vit U 能显著改善动物实验性肾病高脂血症,能通过增加尿量和减少尿蛋白排泄来改善肾病综合征<sup>[18]</sup>。

本实验研究表明 VPA 可导致肾损伤标记物,血清 Cr、BUN、UA 的水平均增高,即 VPA 诱导肾损伤发生,导致肾小球滤过率降低。这与其他相关动物实验及临床报道结果一致<sup>[19]</sup>。另一方面,我们的研究表明 2 周时,VPA 组的肾功能生化指标无明显变化,而 4 周时,VPA 组的肾功能生化指标明显升高,表示 VPA 诱导的肾损伤可能与 VPA 暴露时间具有一定的相关性。有实验研究发现 VPA 会诱导小鼠肾组织出现病理形态学改变,且这种改变的严重程度与肾组织暴露于药物的持续时间有关<sup>[20]</sup>,这与我们的研究结果一致。此外,即使临床剂量是适当的,丙戊酸钠诱导的毒性、过氧化脂质水平的增高和 GSH 的消耗是具有时间依赖性的<sup>[21]</sup>。VPA 引起的毒副作用可能也与给药时间点有关,研究显示接受 VPA 治疗的小鼠,其 Cr、BUN 的血浆浓度显著增高,而这种增长会根据给药时间的不同而变化,且在黑暗活动的下半部分接受治疗的小鼠增高最明显<sup>[22]</sup>。

Vit U 是蛋氨酸的主要代谢产物,也可由蛋氨酸和 S-腺苷甲硫氨酸合成。其作用与蛋氨酸相似,是仅次于 GSH 的重要含硫化合物<sup>[23]</sup>。Vit U 可被迅速吸收且聚集在肝脏和肾脏中,有研究观察到 Vit U 可明显降低 GSH 及一氧化氮(NO)的血清水平,通过诱导酶及非酶的氧化防御系统扭转 AEDs 引起的氧化应激与炎症标志物的水平达到正常水平<sup>[24]</sup>。本研究结果也表明 Vit U 能降低 VPA 诱导的 Cr、BUN、UA 升高,提示 Vit U 对 VPA 诱导的肾毒性具有一定的预防和保护作用。故临床上患者服用 VPA 或许可以通过预防性服用 Vit U 或日常饮食中多添加卷心菜、白菜等富含 Vit U 的绿叶蔬菜以减少药物的不良反应,进一步提高其生活质量。

近年来关于天然抗氧化剂在生物系统中对 VPA 肾毒性的保护作用日益受到人们关注<sup>[25]</sup>,我们仅对 VPA 及其毒性作用进行初步研究,因此 Vit U 对抗 VPA 诱导肾毒性的确切机制有待进一步深入探索。

综上,VPA、Vit U 对大鼠血脂有一定的影响,VPA 可导致 TC、LDL 升高,而 Vit U 可降低血脂水平;VPA 诱导的肾功能损伤具有时间依赖性,Vit U 可以为 VPA 诱导的肾毒性提供保护,预防 VPA 服

用过程中出现的肾损伤。

## 参考文献

- 1 Song P, Liu Y, Yu X, *et al.* Prevalence of epilepsy in China between 1990 and 2015: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*, 2017, 7(2): 020706.
- 2 Havalı C, Gucuyener K, Buyan N, *et al.* Does nephrotoxicity exist in pediatric epileptic patients on valproate or carbamazepine therapy? *J Child Neurol*, 2015, 30(3): 301-306.
- 3 Heidari R, Jafari F, Khodaei F, *et al.* Mechanism of valproic acid-induced Fanconi syndrome involves mitochondrial dysfunction and oxidative stress in rat kidney. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23(4): 351-361.
- 4 Martin G, Durozard D, Besson J, *et al.* Effect of the antiepileptic drug sodium valproate on glutamine and glutamate metabolism in isolated human kidney tubules. *Biochim Biophys Acta*, 1990, 1033(3): 261-266.
- 5 Heidari R, Jafari F, Khodaei F, *et al.* The mechanism of valproic acid-induced Fanconi syndrome involves mitochondrial dysfunction and oxidative stress in rat kidney. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23(4): 351-361.
- 6 Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, *et al.* Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*, 2012, 5(1): 9-19.
- 7 Pourahmad J, Eskandari MR, Kaghazi A, *et al.* A new approach on valproic acid induced hepatotoxicity: involvement of lysosomal membrane leakiness and cellular proteolysis. *Toxicol In Vitro*, 2012, 26(4): 545-551.
- 8 Auinger K, Muller V, Rudiger A, *et al.* Valproic acid intoxication imitating brain death. *Am J Emerg Med*, 2009, 27(9): 1177.e5-6.
- 9 Tung EW, Winn LM. Valproic acid increases formation of reactive oxygen species and induces apoptosis in postimplantation embryos: a role for oxidative stress in valproic acid-induced neural tube defects. *Mol Pharmacol*, 2011, 80(6): 979-987.
- 10 Chaudhary S, Ganjoo P, Raiusddin S, *et al.* Nephroprotective activities of quercetin with potential relevance to oxidative stress induced by valproic acid. *Protoplasma*, 2015, 252(1): 209-217.
- 11 Son YR, Choi EH, Kim GT, *et al.* Bioefficacy of Graviola leaf extracts in scavenging free radicals and upregulating antioxidant genes. *Food Funct*, 2016, 7(2): 861-871.
- 12 Liu HH, Lu P, Guo Y, *et al.* An integrative genomic analysis identifies Bmt2 as a diet-dependent genetic factor protecting against acetaminophen-induced liver toxicity. *Genome Res*, 2010, 20(1): 28-35.
- 13 Tunali S, Kahraman S, Yanardag R. Vitamin U, a novel free radical scavenger, prevents lens injury in rats administered with valproic acid. *Hum Exp Toxicol*, 2015, 34(9): 904-910.
- 14 Sokmen BB, Tunali S, Yanardag R. Effects of vitamin U (S-methyl methionine sulphonium chloride) on valproic acid induced liver injury in rats. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(10): 3562-3566.
- 15 Vyas MV, Davidson BA, Escalaya L, *et al.* Antiepileptic drug use for treatment of epilepsy and dyslipidemia: systematic review. *Epilepsy Res*, 2015, 113: 44-67.
- 16 赵晶, 冯伟, 罗新民, 等. 丙戊酸钠对成人癫痫患者脂质代谢的影响. *中国新药与临床杂志*, 2010, 29(3): 203-206.
- 17 Seri K, Matsuo T, Taniguchi T, *et al.* Hypolipidemic effects of S-methylmethionine (vitamin U) using various experimental

- procedures. *Arzneimittelforschung*, 1980, 30(10): 1694-1703.
- 18 Seri K, Amemiya K, Sugimoto H, *et al.* Effects of S-methylmethionine (vitamin U) on experimental nephrotic hyperlipidemia. *Arzneimittelforschung*, 1979, 29(10): 1517-1520.
- 19 Gezginci-Oktayoglu S, Turkyilmaz IB, Ercin M, *et al.* Vitamin U has a protective effect on valproic acid-induced renal damage due to its anti-oxidant, anti-inflammatory, and anti-fibrotic properties. *Protoplasma*, 2016, 253(1): 127-135.
- 20 Raza M, Al-Shabanah OA, Al-Bekairi AM, *et al.* Pathomorphological changes in mouse liver and kidney during prolonged valproate administration. *Int J Tissue React*, 2000, 22(1): 15-21.
- 21 Raza M, Al-Bekairi AM, Ageel AM, *et al.* Biochemical basis of sodium valproate hepatotoxicity and renal tubular disorder: time dependence of peroxidative injury. *Pharmacol Res*, 1997, 35(2): 153-157.
- 22 Ben-Cherif W, Dridi I, Aouam K, *et al.* Chronotolerance study of the antiepileptic drug valproic acid in mice. *J Circadian Rhythms*, 2012, 10(1): 1-7.
- 23 Ranocha P, Mcneil S D, Ziemak M J, *et al.* The S-methylmethionine cycle in angiosperms: ubiquity, antiquity and activity. *Plant J*, 2001, 25(5): 575-84.
- 24 Oktay S, Bayrak G, Alev B, *et al.* The effect of vitamin U on the lung tissue of pentylentetrazole-induced seizures in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2018, 391(2): 177-184.
- 25 El-Shenawy NS, Hamza RZ. Nephrotoxicity of sodium valproate and protective role of L-cysteine in rats at biochemical and histological levels. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2016, 27(5): 497-504.

## • 调查报告 •

# 山西省从事癫痫和脑电图医务人员发展现状的研究



张文娟<sup>1</sup>, 杨建仲<sup>1</sup>, 王广文<sup>2</sup>

1. 山西省人民医院 神经内科 (太原 030012)

2. 太原钢铁(集团)公司总医院 神经内科 (太原 030003)

**【摘要】 目的** 了解山西省从事癫痫和脑电图(EEG)医务人员现状,分析其中存在的问题,总结山西省癫痫和 EEG 要做出的改进和发展方向。**方法** 主要以普查的方式对全省范围内各市区县级以上公立医院从事癫痫和 EEG 专业的医务人员进行问卷调查。**结果** ① 一般情况:男性 177 名,女性 473 名,平均年龄 38.7 岁,最小年龄 23 岁,最大年龄 70 岁;② 地域分布情况:自山西太原向东南西北辐射偏远地区有减少的趋势,某些贫困地区甚至尚未开展;③ 工作情况:年限,最短 3 个月,最长 40 余年;文化水平:专科、本科、硕士、博士依次占比为 24%、50%、25%、1%;职称:初级 24%、中级 39%、副高 26%、高级 11%。**结论** 山西省从事 EEG 专业的医务工作者数量不足,地域发展不均衡,初中级职称人数较多,可以制定流动政策,鼓励经验丰富的医务人员到发展薄弱的地区交流,从而提高该省整体癫痫和 EEG 专业发展水平。

**【关键词】** 山西; 癫痫; 脑电图; 电生理学

## Research on the development of epilepsy and EEG personnel in Shanxi Province

ZHANG WenJuan<sup>1</sup>, YANG Jianzhong<sup>1</sup>, WANG Guangwen<sup>2</sup>

1. Department of Neurology, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, China

2. Department of Neurology, General Hospital of TISCO, Taiyuan 030012, China

Corresponding author: YANG Jianzhong, Email: 1595021181@qq.com

**【Abstract】 Objective** To understand the status quo of medical staffs engaged in epilepsy and EEG in Shanxi Province, analyze the existing problems, and summarize the improvement and development direction of epilepsy and EEG in Shanxi Province. **Methods** A questionnaire survey was conducted among medical staff of epilepsy and electroencephalogram specialty in public hospitals at or above county level in whole province and municipalities. **Results** ① Generally speaking, there are 17 males and 473 females in this study, with an average age of 38.7 years, the youngest was 23 years-old and the oldest was 70 years-old; ② The regional distribution has a tendency of decrease from Taiyuan in Shanxi Province to the remote areas of southeast, northwest and northwest China, and the epilepsy treatment in some poverty-stricken areas have not even been carried out; ③ The shortest time of working is 3 months and the longest is more than 40 years. The proportion of junior collage students, undergraduates, masters and doctors is 24%, 50%, 25% and 1% respectively. The professional titles of primary, medium-level, vice-senior and senior are 24%, 39%, 26% and 11% respectively. **Conclusion** The number of medical workers engaged in EEG specialty in Shanxi Province is insufficient, the regional development is not balanced, and the number of junior and medium-level professional titles is large. We can formulate a mobile policy to encourage experienced medical personnel to communicate with weak areas, so as to improve the overall level of epilepsy and EEG professional development in Shanxi Province.

**【Key words】** Shanxi; Epilepsy; Electroencephalogram; Electrophysiology

卫生人力资源是发展卫生事业,提高卫生服务系统素质和改善卫生服务质量的决定性资源。随

着卫生体制改革的逐步深入,卫生人力资源的现状、规划与合理配置等方面的问题就成为卫生改革与发展的热点问题。本研究结合山西省社会经济与人口,以及医疗服务人力资源发展的实际情况,对癫痫和脑电图(EEG)医务人员队伍的建设进行

调查,以了解我省近年来癫痫和 EEG 医师的发展情况和其中存在的问题,从而总结出我省癫痫和 EEG 专业的改进和发展的方向,提高我省 EEG 发展水平。同时配合省卫计委建设和发展医疗联合体,以城市和县域为重点,分区域、分层次组建多种形式的医联体,积极参加医卫双优下基层项目,针对性地帮助医疗机构开展癫痫及 EEG 技术应用工作,推动优质医疗资源向基层和边远贫困地区流动,为扎实推进精准扶贫精准脱贫工作提供理论依据。

癫痫是一种由多种病因引起的慢性脑部疾病,以脑神经元过度放电导致反复性、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征<sup>[1]</sup>。EEG 是癫痫诊断中最重要的实验室检查方法,对确定癫痫类型、合理选择抗癫痫药物发挥了重要作用。但由于 EEG 操作不规范,对 EEG 结果不适当的判读,以及临床医生缺乏对 EEG 临床应用的理解,将导致很多非癫痫性事件误诊为癫痫,由此带来一系列的医疗和社会问题<sup>[2,3]</sup>。今结合我省经济社会和医药卫生事业发展实际,建设癫痫和 EEG 医务人员队伍以及推广 EEG 技术的应用是山西省抗癫痫事业发展的有力保证,是癫痫防控事业顺利开展的基础性工作。因此,根据分级诊疗制度建设实际情况,对我省各地市、县级医院的 EEG 医师和 EEG 开展应用情况进行调查,从而加强群众对癫痫的正确认识,提高我省医师执业水平,促进我省癫痫和 EEG 专业发展,促进各地市、县级医院相关专业的完善,为我省癫痫防控事业打下坚实基础。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

调查对象为我省 11 个市、85 个县以上公立医院的从事癫痫、脑电图 EEG 专业的医务人员。

### 1.2 研究方法

广泛查找并收集与 EEG 普查相关的各种文献资料,对 EEG 判读、EEG 技术应用等相关文献进行了梳理和分析,包括 PubMed 数据库、万方医学数据库、CNKI 全文数据。本次调查采取普查的方式对山西省 11 个市、85 个县以及 58 个贫困县进行调查,对我省各市区县级以上医疗机构的 EEG 医师规模及脑电图技术开展情况,以及一些相关的基本信息进行一次摸底性调查。

**1.2.1 问卷调查法** 问卷调查表的发放:①通过山西省医师协会癫痫和神经电生理分会组织发放到各市区、县级医疗机构从事癫痫和 EEG 专业负责人的手中;②通过举办省卫计委继续教育学习

班时发放到从事癫痫及 EEG 技术人员手中;③通过医卫双优下基层项目——EEG 检查和癫痫的定位及诊治发放到相关负责人手中;④聘请第三方机构协助问卷调查表的发放及回收。

**1.2.2 数据统计法** 问卷调查表回收后应用 Excel 软件建立数据库,并用 SPSS 17.0 数据分析包对数据进行整理,对性别、年龄、从业年限、职称、文化程度等分析主要采用描述性分析统计方法。

## 2 结果

### 2.1 从事癫痫和脑电图人员数量及年龄结构

经调查,2018 年我省所有从事癫痫和 EEG 专业的医务人员总人数 650 名,其中男性 177 名,女性 473 名,男女比例约为 1:2.7;平均年龄 38.7 岁,其中年龄最小的 23 岁,年龄最大的 70 岁,如表 1 所示,年龄按 5 岁为一个年龄段进行了分段统计(未满足整岁按已满整数岁计算)。

从年龄构成看,31~35 岁和 36~40 岁这两个年龄段人数较多,分别有 129 名和 116 名,所占总人数的比例均在 20% 以上。31~40 岁的医务人员是癫痫和 EEG 队伍的新生力量,提示我省癫痫和 EEG 的新生力量相对雄厚。

### 2.2 从事癫痫和脑电图人员地域分布情况

本研究在对医务人员地域分布进行统计时,为方便起见,将山西分三部分,北部(包括大同、朔州、忻州),中部(包括太原、阳泉、晋中、吕梁、长治),南部(包括临汾、晋城、运城),同时也对 58 个贫困县进行了重点调查,其中国家级扶贫开发重点县 21 个,其他国家级扶贫开发重点县 15 个,

表 1 山西省从事癫痫和脑电图专业的医务人员年龄结构

Tab.1 Age structure of medical staffs engaged in epilepsy and EEG in Shanxi Province

| 年龄段(岁) Age (Year) | 人数 Number | 比例 (%) Ratio |
|-------------------|-----------|--------------|
| <25               | 31        | 5            |
| 26~30             | 43        | 7            |
| 31~35             | 142       | 22           |
| 36~40             | 129       | 20           |
| 41~45             | 116       | 18           |
| 46~50             | 84        | 13           |
| 51~55             | 64        | 10           |
| 56~60             | 28        | 4            |
| >61               | 13        | 2            |
| 总计 Total          | 650       |              |

省定贫困县 22 个。见表 2。

在我省，从事癫痫和 EEG 专业的医务人员数量有向经济发达市区集中，而偏远地区有减少的趋势；医务人员数量较少的主要集中在北部和东南部部分地区以及医疗水平较低的地区。经调查 58 个贫困县中有 18 个县 EEG 技术尚未开展。

2.3 从事癫痫和脑电图人员工作年限和文化程度情况

表 3、4 反映了我省从事癫痫和 EEG 专业的医务人员从业时间和文化程度的统计情况，在全部调查的医务人员中，有 10 ~ 19 年工作经验的比例达 50% 以上，本科学历的比例占 60% 以上，这是从事癫痫和 EEG 专业的主要人群，这些医务人员本身都有良好的受教育经历和丰富的工作经验，能够科学地指导癫痫患者诊疗，是我们继续保持癫痫和 EEG 专业优势地位的中坚力量。

2.4 从事癫痫和脑电图人员职称结构情况

医务人员的职称结构反映了癫痫和 EEG 专业

表 2 山西省从事癫痫和脑电图专业的医务人员地域分布情况

Tab.2 Geographical distribution of medical staffs engaged in epilepsy and EEG in Shanxi Province

| 区域 Geographical distribution |    | 人数 Number |
|------------------------------|----|-----------|
| 北部 North                     | 大同 | 74        |
|                              | 朔州 | 42        |
|                              | 忻州 | 35        |
| 中部 Central                   | 太原 | 105       |
|                              | 阳泉 | 41        |
|                              | 晋中 | 52        |
|                              | 吕梁 | 38        |
|                              | 长治 | 62        |
| 南部 South                     | 临汾 | 82        |
|                              | 晋城 | 46        |
|                              | 运城 | 73        |

表 3 山西省从事癫痫和脑电图专业的医务人员工作年限统计

Tab.3 Working time of medical staffs engaged in epilepsy and EEG in Shanxi Province

| 年限 (年) Time (Year) | 人数 Number | 比例 (%) Ratio |
|--------------------|-----------|--------------|
| <5                 | 57        | 9            |
| 5 ~ 9              | 86        | 13           |
| 10 ~ 14            | 165       | 25           |
| 15 ~ 19            | 179       | 28           |
| >20                | 163       | 25           |

队伍科研的总体水平，是医务人员总体能力及其成就的外部体现 (表 5)。

3 小结与展望

癫痫是大脑神经元突发性异常放电，导致短暂的大脑功能障碍的一种慢性疾病。国内流行病学资料显示，我国癫痫患病率在 0.4% ~ 0.7%<sup>[4]</sup>，2000 年以山西晋城市泽州县为调查对象，显示癫痫发病率在 38.9/10 万<sup>[5]</sup>。有调查结果<sup>[6]</sup>显示山西省在 2000 年和 2004 年两次对某县农村地区进行了癫痫流行病学调查，显示癫痫患病率分别为 5.8‰和 5.9‰，年患病率分别为 6.8/10 万和 1.9/10 万。2000 年调查显示 1 年活动性癫痫的患病率为 0.32 %；2004 年调查示 1 年的活动性癫痫患病率为 0.46%，与同期全国水平相近。两次调查显示活动性癫痫的治疗缺口分别为 66.7% 和 34.8%。虽然 2004 年活动性癫痫患病率较 2000 年有所上升，但治疗缺口却下降了，说明通过癫痫这一疾病调查使人们对癫痫的了解有所增加，从而使更多的患者意识到积极正规治疗的重要性。EEG 是诊断癫痫最重要的辅助检查方法。我国目前处于经济快速发展阶段和经济转轨期，医疗保险、就业等社会保障体系还不十分完善，目前在癫痫诊疗实践中存在着许多不足和不规范之处。因此，对我省从事癫痫和 EEG 工作的医务人员进行普查尤为重要。

表 4 山西省癫痫和脑电图医务人员文化程度

Tab.4 Educational level of medical staffs engaged in epilepsy and EEG in Shanxi Province

| 学历 Educational background | 人数 Number | 比例 (%) Ratio |
|---------------------------|-----------|--------------|
| 中专 Secondary school       | 49        | 7            |
| 大专 College                | 113       | 17           |
| 本科 Undergraduate          | 322       | 50           |
| 硕士 Master's degree        | 161       | 25           |
| 博士 PhD                    | 5         | 1            |

表 5 山西省从事癫痫医务人员的职称结构

Tab.5 Professional title of medical staffs engaged in epilepsy and EEG in Shanxi Province

| 职称 Professional title | 人数 Number | 比例 (%) Ratio |
|-----------------------|-----------|--------------|
| 初级 Primary title      | 156       | 24           |
| 中级 Medium title       | 253       | 39           |
| 副高 Vice-senior title  | 170       | 26           |
| 高级 Senior title       | 71        | 11           |

### 3.1 山西省从事癫痫和脑电图医务人员年龄结构不够合理

25岁以下和61岁以上年龄段医务人员合计占比约7%，人数最少。26~30岁、51~55岁、56~60岁3个年龄段的人数相对较少，分别为43、64和28名，所占总人数的比例为21%。其中年龄最小的23岁，最大的68岁，年龄跨度很大。年龄在25岁以下的医务人员人数比例少，属于正常现象。医务人员一般都来自医学院校学生，医学学习时间比较长，在这个年龄段绝大多数正在读大学尚未毕业，5年以下工作经验的医务工作者占9%，后备力量储存不足。年龄55岁以上的各个年龄段医务人员人数比例较低，也属于正常现象，50岁以上的医务人员由于退休及身体等原因逐渐离开了医务人员的岗位。

而值得注意和重视的是41~45岁这个年龄段，处于癫痫和EEG队伍中坚力量的医务人员的人数，有116名，相对于新生力量而言较为薄弱，占总人数的18%。41~45岁正处于医务人员的黄金年龄阶段，临床和实践经验也逐渐得到了积累，对于癫痫和EEG队伍起到了重要的承上启下的作用。随着从事医疗工作年限的增长，医务人员队伍出现萎缩的势头究其原因可能为：①从事EEG操作的，部分是从护士培训过来的，经过一定时间的工作，不适合、转岗或另谋职业，也使人数减少；②基层从事癫痫和EEG收入不高，工作压力大，可能也是导致医务人员从业年限增加，人数缩减的原因之一。这样不仅影响了从事癫痫和EEG医务人员的积极性，也造成了医务人员队伍补充困难和严重流失。目前，在基层医院中，从事癫痫和EEG专业的医务人员数量不足问题较为普遍。从全国来看，癫痫患者多，医务人员数量与患者比例差距很大。整体而言，从年龄结构特征上看，我省癫痫和EEG医务人员队伍各年龄段人数分布不均衡，人才梯队建设不够合理。

### 3.2 地域分布不平衡现象严重

山西省各市区、县从事癫痫和EEG工作医务人员的分布存在很大差异，结合医务人员数量及医疗水平，基层医务人员分布情况在一定程度上也能反应该市县医疗水平的发展。这也从一个侧面说明经济水平的高低、癫痫和EEG医务人员队伍的数量和该市县医疗水平是存在一定正相关性的，经济发展水平高、具有一定数量的基层医务人员队伍的市县区，医疗水平就相对高一些。反之，则相对弱些。此种现象的主要原因可能是各区、县经济条件差异较大，经济发达地区，医院综合实力强，工

作和生活环境优越，毕业生多愿留在城区，而其他区、县由于经济、地理原因难以吸引和留住人才，影响卫生人力资源配置的公平性。

尤其贫困县，部分贫困县有些EEG技术尚未开展，这就要求三级医院精准认定救助保障对象，加强贫困地区癫痫和EEG医师队伍建设，从而增强基本公共卫生服务。完成贫困地区县乡村三级医疗卫生服务网络标准化建设。让农村贫困人口看得起病、看得好病、看得上病、少生病除贫。

### 3.3 工作年限和文化程度不均衡

表3说明我省有10~20年工作经历的医务人员人数占比约1/2。表4说明我省绝大部分是具有专业水平的医务人员，都接受了正规的文化学习。但是有少部分EEG操作者是护士经过EEG培训而来的，基础知识薄弱；而现在单位个人工资、职称与文凭挂钩，这样有些专科医务人员尚未经过系统的高等教育，仅是挂靠学校取得文凭，看似拥有较高的学历，但实际专业基础不够扎实，难免造成操作及诊疗理念跟不上时代发展，导致人才培养流失。建议鼓励所有医务人员继续更高学历的深造，只有不断完善自身的知识结构，学习和掌握更多的癫痫和EEG专业的前沿内容，才能培养出全面发展的癫痫和脑电图EEG专业的后备人才。

### 3.4 职称结构不合理

表5调查结果表明，我省从事癫痫和EEG专业的职称结构不太合理，存在着一定的问题。初、中级职称的医务人员约占60%，比例偏大。提醒我们要继续加强医务人员的岗位技能培训工作。从另一个侧面也反映出我们的部分医务人员在具备较高的实践经验的基础上，仍需在实践过程中有效利用高等教育所学到的知识提升自己。所以，这就要求在今后的工作中要注意加强各个级别医务人员岗位培训工作的开展；另一方面，各市区县也应积极鼓励医务人员切实提高疾病的诊疗水平和科研能力，多出成绩，出好成绩，真正达到相应职称具备的要求。从另一个角度来看，医务人员职称的取得和提高，在一定程度上会增加基层医务人员的待遇水平，这也是稳定基层医务人员队伍数量的一个积极因素。

总体来说，目前我省从事癫痫和EEG专业的医务人员现状是：①从事癫痫和EEG专业的医务人员总量远远不足，目前国家在医师资格考试中，新开了EEG专业，无疑对今后EEG的发展、规范和提高有积极作用，改革基层医院服务模式和激励机制，落实和完善基层医生补偿、养老、培养、评选



奖励政策,对长期在贫困地区基层工作的卫生技术人员在职称晋升、教育培训、薪酬待遇方面给予倾斜,采用激励机制,鼓励大家积极报考;②省、市、区县分布不平衡,特别是区县分布不平衡,差距较大(县级医院数量明显不足),EEG操作人员总体水平尚待提高(贫困县级医院、偏远市区医院尤为明显)。我省 EEG 检查室的设置由于各个医院发展理念和条件的不同,分别归属于综合检查科、神经内科、神经外科不等,由此造成电生理人员来源比较复杂,人员培训五花八门,操作人员只能按照老师或者进修学习的短期经验进行工作,工作质量不高。采取临床进修、集中培训、城乡对口支援,以及免费安排下级医院到上级医疗卫生机构接受适宜技术、技能培训等多种方式,加强贫困地区医务人员岗位培训,着力提升贫困地区医务人员服务能力。建立引导医疗卫生人员到贫困地区工作政策机制,继续落实城市医师晋升职称前服务基层的政策。

建议要做到统筹兼顾,积极开展对贫困地区的技术指导和培训工作,按照国家行政机关规定相关

的资格考试和准入机制,保证 EEG 医师队伍的素质,促进癫痫诊疗的规范化,不断充实、更新从事癫痫和 EEG 医师的知识结构,全面提高其整体素质,将有益于提高我省整体的癫痫诊疗水平。

对从事癫痫和 EEG 专业的医务人员发展现状的研究,其目的是为了改变现有的癫痫和 EEG 专业的不协调,不平衡发展,让从事癫痫和 EEG 医务人员在今后的发展走上一条平衡、协调、合理的道路。

#### 参考文献

- 1 李世焯. 癫痫面面观: 健康与理解. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 28-31.
- 2 刘晓燕. 脑电图判读对癫痫诊断和治疗的影响. 医学与哲学 (临床决策论坛版), 2010, 31(8): 13-15.
- 3 吴立文, 任连坤, 卢强, 等. 重视脑电图在临床中的规范应用. 临床神经电生理学杂志, 2005, 15(4): 250-252.
- 4 常琳, 王小姗. 中国癫痫流行病学调查研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 161-164.
- 5 王文志, 吴建中, 王德生, 等. 中国五省农村人群癫痫流行病学抽样调查. 中华医学杂志, 2002, 82(7): 449-452.
- 6 常琳, 王小姗. 中国癫痫流行病学调查研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 161-164.

# 灰质异位与癫痫发作

邓馨, 王薇薇, 吴逊

北京大学第一医院 神经内科 (北京 100034)



**【摘要】** 灰质异位是药物难治性癫痫中并非少见, 是胚胎发育阶段神经元移行障碍导致的大脑畸形之一, 其主要原因有遗传因素 (最常见的是 *FLNA* 基因突变)、肌动蛋白缺乏及母亲在妊娠期接受 X 线或其他外界因素的影响。灰质异位癫痫发作的机制尚不完全了解, 据颅内电极尤其是立体定向脑电图 (SEEG) 研究发现, 发作多起源于异位灰质及相关皮质两者, 少数起源于异位灰质或大脑皮质。灰质异位的诊断主要依据为在大脑内有与大脑皮质信号一致的结节、团块或与皮质平行的带状异常。对于合并癫痫发作者头皮脑电图意义不大, 颅内电极尤其是 SEEG 可以发现发作的起源、异位灰质与大脑皮质的关系, 以及异常网络间的联系, 所以 SEEG 是必不可少的检测项目。灰质异位合并的癫痫, 绝大多数为药物难治性患者, 在 SEEG 指导下的外科治疗可以获得非常好的疗效。

**【关键词】** 灰质异位; 癫痫; 磁共振成像; 脑电图; 外科治疗

临床学家及神经科学家关注皮质发育畸形已近一个世纪, 1996 年首次应用皮质发育畸形 (Malformation of cortical development, MCD) 一词, 包括很多发育性疾病主要表现为神经系统发育迟滞及癫痫发作<sup>[1]</sup>。根据不同发育阶段分为三大类: ① 第 I 类, 继发于神经元及胶质细胞增殖或凋亡的畸形; ② 第 II 类, 神经元移行异常所致的畸形; ③ 第 III 类, 移行后发育异常所致的畸形。在第 II 类中包括一些因神经元移行阻滞的疾病, 称之为灰质异位 (Heterotopia of gray matter)<sup>[1,2]</sup>。灰质异位的主要临床症状为癫痫发作<sup>[3,4]</sup>。

## 1 灰质异位的定义

1857 年 Tüنگal 在尸检的病理检查中首次发现灰质异位<sup>[5]</sup>。大脑神经元移行和细胞构筑 (Cytoarchitecture) 异常称之为神经元移行疾患 (Neuronal migration disorder, NMD)<sup>[6]</sup>。特点为正常神经元位于异常的部位<sup>[3]</sup>或不恰当的部位。

## 2 灰质异位的分型

在 MCD 的分类中第 II 类为神经元移行异常的畸形, 又分为: A. 光滑脑/皮质下带状灰质异位; B. 灰质异位: ① 室管膜下 (脑室周围), ② 皮质下 (非带状灰质异位)<sup>[1]</sup>。认为皮质下带状灰质异位 (双皮质) 与光滑脑相关<sup>[1,7]</sup>。

在临床上最常将灰质异位分为三型: 脑室周

围结节状灰质异位 (Periventricular nodular heterotopia, PNH)、皮质下灰质异位 (Subcortical heterotopia, SCH) 以及带状或层状灰质异位 (Band or laminar heterotopia)<sup>[8,9]</sup>。还有一些称之为神经元异位 (Neuronal heterotopia) 在白质内散在神经元或小簇神经元, 临床及核磁共振 (MRI) 很难发现<sup>[3]</sup>。Srouf 等<sup>[10]</sup>将结节型灰质异位分为三型: 脑室周围、皮质下及软膜型。

PNH 为独立的实体, 神经元母细胞在脑室周围生发层内过度增殖或凋亡障碍, 使神经元母细胞在脑室周围聚集<sup>[11]</sup>。在遗传特性、性别分布及临床表现均不同于其他类型<sup>[6,12]</sup>。Battaglia 等<sup>[13]</sup>将 PNH 再分为 5 组: 双侧对称、双侧单一结节、双侧不对称、一侧 PNH 新皮质不受累和一侧 PNH 伸展至相关皮质。d'Orsi 等<sup>[14]</sup>根据是否合并其他大脑畸形分为: 单纯 PNH 及 PNH plus。

## 3 灰质异位的发生率

在一般人群及癫痫患者中灰质异位的发生率尚不了解<sup>[10,12,15]</sup>。在 MCD 伴有癫痫发作患者 13% ~ 20% 为灰质异位<sup>[10]</sup>。在海马硬化患者中 15% 合并 MCD, 大多数为灰质异位<sup>[15]</sup>。

### 3.1 脑室周围结节性灰质异位

在 MCD 中 15% ~ 20% 为 PNH<sup>[12]</sup>。Mirandola 等<sup>[16]</sup>报道 5 323 例术前评估的癫痫患者中 102 例 (1.9%) 为 PNH。Munari 癫痫外科中心在难治性癫痫患者中 7% 有 PNH。d'Orsi 等<sup>[14]</sup>120 例 MCD 合并癫痫患者中 16 例为 PNH。一侧 PNH 几乎均在右侧, 双侧不对称 PNH 亦为右侧更显著<sup>[11]</sup>。

### 3.2 皮质下灰质异位

在灰质异位中<20%<sup>[7]</sup>。Tassi等<sup>[15]</sup>报道372例难治性部分发作患者中10例(2%)有SCH。Li等<sup>[17]</sup>报道MCD132例中有19例(15%)为SCH。

## 4 灰质异位的发生机制

### 4.1 正常皮质的形成

胎儿期神经母细胞位于脑室壁胚芽基层(germinal matrix)。在胎儿6~16周向脑室表面移行形成大脑皮质,一直持续到生后数月<sup>[9, 11]</sup>。分为三个阶段<sup>[18]</sup>:

第一阶段:干细胞分化及增殖成为早期神经元或胶质细胞,位于前脑深部及沿脑室壁。

第二阶段:在最后的有丝分裂后神经元从脑室周围开始移行。有些神经元沿放射状胶质纤维移行至软膜,后到者在最外侧。大部分a-氨基丁酸(GABA)能中间神经元从新皮质脑室及背外侧前脑的脑室下区移行。有一组中间神经元从腹侧前脑的神经节隆起以切线位移位。根据复杂的信号通路指导细胞至指定位置。

第三阶段:最终排列为6层,并形成突触,伴有凋亡。

### 4.2 移行障碍的原因

主要包括遗传因素、母亲妊娠期异常及环境因素<sup>[11]</sup>三个方面。

**4.2.1 遗传因素** PNH为复杂的遗传病有神经系统及非神经系统表现<sup>[12, 19]</sup>。① *FLNA* 基因突变:*FLNA* 位于染色体Xq28,编码F-actin-binding, cytoplasmic cross-linking phosphoprotein filamin A<sup>[10]</sup>,可导致双侧对称PNH。在女性家族性病例为100%,散发病例为26%,男性仅9%且多在胎儿期死亡<sup>[7, 10]</sup>。在少数男性可有错义突变及体细胞嵌合体<sup>[12]</sup>。② 其他基因突变:与PNH相关的基因突变还有*ARFGEF2*,位于染色体20q13.1<sup>[10, 18]</sup>。此外还可有染色体1p36或5q缺失<sup>[3, 12]</sup>。与皮质下带状灰质异位(Subcortical band heterotopias, SBH)相关的*DCX*突变<sup>[18, 20-22]</sup>。合并光滑脑者有*LISI*或*XIS*突变<sup>[18, 22]</sup>。

**4.2.2 早期发育阶段缺乏肌动结合蛋白** 此类异常使神经母细胞停止分化,过度增殖形成双侧PNH<sup>[15]</sup>。放射性胶质纤维缺乏或粘附分子(Adhesion molecules)缺乏使神经元移行困难滞留于白质内<sup>[11]</sup>。

**4.2.3 获得性损害** 胎儿在宫腔内脑灌注受到影响,侧脑室三角区为血流供应的分水岭区,对缺血非常敏感可以影响神经母细胞的分化及增殖<sup>[6, 14]</sup>。此外母亲孕期接受放射线或感染也有一定影响<sup>[12]</sup>。

**4.2.4 灰质异位好发于右侧的原因尚不清楚**<sup>[6]</sup> 可能由于右侧的神经母细胞完整移行(Completemigration)少于左侧<sup>[14]</sup>。

## 5 灰质异位的病理

### 5.1 结节状灰质异位

结节内有大小不一形态各异的神经细胞聚集成团,不分层,包括不成熟的小锥体细胞及GABA能中间神经亚型。结节内有中度胶质增生,尤其在血管周围<sup>[3, 13, 25]</sup>。结节外有有鞘神经纤维将其包绕,纤维深入结节<sup>[3, 23]</sup>。灰质异位相关皮质(Overlying Cortex)有发育畸形,包括多小脑<sup>[3, 15]</sup>;还可以有SM311(非磷酸化神经丝标志物)、微管蛋白2(MAP2)及微清蛋白(PV)细胞免疫反应下降。结节内钙结合蛋白阳性细胞增多<sup>[15]</sup>。

### 5.2 脑室周围结节状灰质异位

结节内结构类似于白质内结节状灰质异位,其锥体细胞有方向紊乱的顶树突,以及发育不完全的Cajal-Retzius细胞<sup>[12]</sup>。结节周围有巨噬细胞聚集<sup>[15]</sup>,并有有鞘神经纤维从结节伸出并有发芽<sup>[24, 25]</sup>。PNH为非常复杂的发育性疾病的一部分,常合并海马形成异常(约30%);如海马萎缩、形态及部位异常,以及其他大脑发育畸形,甚至心血管畸形、凝血困难、听力丧失等<sup>[12]</sup>。

### 5.3 皮质下带状灰质异位

带状灰质内有小至中等大小的圆形细胞或锥体细胞,可有正常的I-IV层,无V-VI层,并有U形联系纤维<sup>[3, 7]</sup>。带状灰质异位与其外侧新皮质间白质内有丰富的神经元,包括锥体细胞,排列成柱状,并含有抑制性中间神经元<sup>[23]</sup>。

## 6 灰质异位产生癫痫发作的机制

### 6.1 灰质异位与大脑皮质的联系

电刺激PNH发现PNH存在与大脑皮质相似的从前到后的功能排列,称之为“微皮质”(Minicortex)<sup>[15]</sup>。PNH参与大脑功能,包括运动、感觉、言语及复杂的视幻觉<sup>[26]</sup>。用简单任务(体感、视、听)及复杂任务(记忆及语言)的功能性磁共振成像(fMRI)研究异位灰质有功能,也发现PNH参与功能性皮质的活动<sup>[27]</sup>。用氟-18-去氧葡萄糖正电子摄影(FDG-PET)及单光子发射计算机断层显像(SPECT)研究异位灰质与相关皮质发现两者的代谢活性及灌注一致,证明两者有功能联系<sup>[12]</sup>。

### 6.2 灰质异位与大脑皮质形成复杂的网络

Kobayashi等<sup>[28]</sup>研究灰质异位的同步脑电-功能

磁共振 (EEG-fMRI)。共分析 23 次结果, 有两种表现: 激活[血氧合作用水平 (Blood oxygen dependent level, BOLD) 增加 85%]为神经元兴奋; 去激活 (BOLD 增加 45%) 表示神经元抑制。在异位灰质及邻近大脑皮质激活, 远隔部位少数皮质激活; 在远隔部位皮质多为去激活, 少数灰质异位及邻近皮质去激活。PNH 11 次的结果均为 PNH 及相关皮质激活, 其中 9 次有远隔部位激活。表明灰质异位, 尤其是 PNH, 与大脑皮质间有复杂的联系。Chiotodaulou 等<sup>[25]</sup>用弥散张力束图及 fMRI 研究 11 例 PNH 中 45 个结节, 其中 31 个结节 (65%) 至少有 1 个结节的纤维束的 1 个终点伸向相关皮质, 38% 伸向非相关皮质, 49% 伸向其他同侧皮质, 13% 伸至对侧半球皮质, 29% 伸向其他结节。静息态 fMRI 分析 BOLD, 43 个 (96%) 孤立灰质结节中至少 1 个结节与相关皮质的不同区域有功能联系, 31% 两者高度相关, 与同侧非相关皮质为 18%, 与对侧不同区域皮质为 90%, 与其他结节为 29%。表明灰质异位与大脑皮质间形成复杂的网络关系。动物模型也证明异位灰质与大脑皮质间有复杂的相互关系, 异位神经元与皮质下灰质、纹状体及丘脑亦有联系, 并可达对侧<sup>[29]</sup>。

### 6.3 灰质异位内部的功能

异位神经元内神经膜糖蛋白突触素增加, GABA 能神经元不成熟, 因而兴奋性增高。异位灰质与大脑灰质形成多突触的兴奋性同步化, 产生长程暴发及后发放<sup>[30]</sup>。异位结节内  $\alpha$ -Ca MR II 激酶表达下降, N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDA) 受体的 NR2A/B 亚单位也下降, 与 GABA 介导机制并存, 使兴奋抑制的不平衡性增加<sup>[15]</sup>。大鼠灰质异位模型中异位神经元内 NMDA 受体分子结构有变化, 有肽 Y (强有力的海马兴奋性调控剂) 抑制因素, 以及异位结节内部的联系均使异位神经元过度兴奋<sup>[30]</sup>。

### 6.4 灰质异位在癫痫网络中的作用

灰质异位产生癫痫的机制尚不完全了解, 是否参与发作发放尚有争端<sup>[12, 20, 31]</sup>。形态学及功能研究均表明异位结节与大脑皮质有广泛的相互联系<sup>[5, 12]</sup>。导致发作的最基本的原因因为神经元间异常的联系 (异常网络)<sup>[20]</sup>, 而非异常神经元本身<sup>[24]</sup>。在异常网络中形成多突触的兴奋性同步化, 产生长程暴发及后发放<sup>[30]</sup>形成过度兴奋环路<sup>[15]</sup>, 对发放可起到放大、扩布及同步化作用, 产生临床发作<sup>[30]</sup>。临床研究也发现发作起源于较为广大的区域, 如 Battaglia 等<sup>[31]</sup>报道 1 例 SEEG 的研究, 有 3 种表现: ① 临床下发作起源于异位结节及相关颞叶新皮质; ② 临床

发作同时起源于新皮质、颞叶内侧及邻近的异位结节; ③ 发作开始即刻有结节内假周期性尖慢复合波。在 PNH 颞叶内侧为高度致痫性的, 是由于胚胎发育期及发育早期致病机制造成的。在 PNH 中大多数有海马形态学异常, 如萎缩或形态异常, 54% 有细胞结构异常, 因此颞叶内侧成为癫痫源的基石<sup>[30]</sup>。

## 7 灰质异位与癫痫

### 7.1 癫痫的发生率

Hung 等<sup>[9]</sup>报道 36 例灰质异位, 22 例 (61.1%) 有癫痫发作。PNH 80% ~ 90% 有癫痫发作<sup>[31]</sup>, 成人难治性癫痫中 2% 为 PNH<sup>[12]</sup>。Srour 等<sup>[10]</sup>报道的 31 例儿童病例 14 例 (45%) 有癫痫发作, 17 例在新生儿期存活者中 13 例 (76%) 有癫痫发作。

Raymand 等<sup>[11]</sup>总结过去文献, 癫痫发作多始于 10 ~ 20 岁。PNH 女性多于男性 (女: 男=30: 4)。亦有癫痫发作始于 64 岁的报告。刘文钰等<sup>[4]</sup>报道 70 例 PNH: 双侧对称 PNH (25 例) 女: 男=3: 2; 双侧不对称 (9 例) 为 4: 5; 一侧型 (36 例) 为 20: 16。

### 7.2 症状

**7.2.1 皮质下结节状灰质异位** 基于病变大小可有对侧锥体束征。50% 发育及认知迟滞, 涉及优势侧者语言发育迟滞。癫痫样发作常为局限性运动发作及继发全面发作<sup>[7]</sup>。

**7.2.2 皮质下带状灰质异位** Hung 等<sup>[9]</sup>在 31 例灰质异位中 10 例为带状灰质异位, 其中 6 例有癫痫发作 (3 例合并其他脑畸形者), 婴儿痉挛及部分性发作、全面性发作各 2 例。10 例均有发育迟滞及智力低下。黄诚等<sup>[32]</sup>报道 1 例双侧带状灰质异位, 有发作性黑朦及视错觉。王敏等<sup>[33]</sup>报道 1 例有非惊厥持续状态。

**7.2.3 多发性脑室周围结节状灰质异位** 80% 有癫痫发作, 少数患者有头痛或精神症状, 大多数智力正常、运动功能正常或轻度精神衰退<sup>[7]</sup>、神经心理检查阅读速度变慢或阅读障碍 (dyslexia)<sup>[12]</sup>。癫痫发作多为全面性发作<sup>[12]</sup>, 亦可为局限性发作<sup>[14]</sup>。刘文钰等<sup>[4]</sup>报道的 70 例部分性发作占 88.5%。颞叶内侧发作及颞叶新皮质或顶枕叶发作常见<sup>[30]</sup>。异位结节可在不同的范围及部位涉及邻近新皮质及皮质的结构, 同一患者在不同阶段可有不同的发作型式<sup>[13]</sup>。

Raymond 等<sup>[11]</sup>报道 13 例 PNH (未区分双侧 PNH 或一侧 PNH), 其中 3 例有持续状态史。发作频率与异位结节广泛与否无关。刘文钰等<sup>[4]</sup>报道 70 例, 有 5 例 (7.2%) 每日或每周发作, 35 例 (50.0%) 每月或每年发作, 30 例近 1 年无发作 (42.8%)。

① 双侧对称 PNH 大多数神经系统检查无异常,可有轻度精神衰退及不明显的阅读能力受损如阅读困难。多在 10~20 岁出现局限性或全面性癫痫发作<sup>[12]</sup>。刘文钰等<sup>[4]</sup>报道 25 例中癫痫首次发作于 10~20 岁者 17 例(68%)。因其结构异常分布广泛故可以有多种发作型式<sup>[6]</sup>。癫痫持续状态罕见<sup>[13]</sup>。Battaglia 等<sup>[31]</sup>54 例 PNH 中 9 例为双侧对称 PNH,7 例有癫痫发作,均为局限性发作,其中 5 例为多灶性起源;其他 2 例中 1 例曾有新生儿发作,1 例有偏头痛。此后 Battaglia 等<sup>[13]</sup>报道 1 例发作时突然无反应,强迫性低头及运动性自动症继之出现运动性失语。

② 双侧不对称 PNH 40% 有神经系统异常及轻度认知异常。均有限局性癫痫发作<sup>[12]</sup>。刘文钰等<sup>[4]</sup>报道有 9 例均为部分性发作,其中 2 例继发全面发作。Battaglia 等<sup>[13]</sup>报道 2 例,1 例发作时为头扭转、撅唇,发作起始于右侧;另 1 例为发作性命名不能,无反应继之运动性失语,发作起始于左侧。

③ 双侧局限性 PNH 常见于男性,70% 认知功能正常,有脑室扩大者精神明显衰退<sup>[12]</sup>。Battaglia 等<sup>[31]</sup>报道 54 例中 9 例为双侧局限性 PNH,其中 7 例有癫痫发作,2 例有婴儿痉挛史;2 例精神衰退伴遗传性听力障碍或运动障碍。位于一侧脑室三角区的结节发作常从视、听症状开始<sup>[6]</sup>。

④ 一侧 PNH 无皮质受累少数有精神衰退。常有限局性难治性癫痫,全面性发作罕见<sup>[12]</sup>。在 Battaglia 等<sup>[31]</sup>报道的 54 例中 14 例为一侧性 PNH,11 例有限局性发作;除 3 例外神经系统及智力均正常。此 3 例中 1 例听力障碍、1 例轻度智力低下、1 例有孤独症样行为。刘文钰等<sup>[4]</sup>报道 36 例均为部分性发作。

一侧 PNH 有皮质受累 皮质受累的程度决定神经系统及精神衰退的严重性。癫痫发作多为发作频繁的难治性局限性发作<sup>[12]</sup>。Battaglia 等<sup>[31]</sup>报道的 54 例中占 13 例,其中 11 例为难治性局限性发作;5 例有运动障碍及精神衰退,1 例有同侧性偏盲。

**7.2.4 灰质异位合并其他畸形** ① 合并颅内畸形 据报道灰质异位尤其是 PNH 可以合并其他颅内畸形如:局限性皮质发育障碍、小脑发育障碍、胼胝体异常甚至缺如、海马结构异常、小头畸形、Duane 综合征(眼球后缩综合征)、听力丧失、痉挛性截瘫或四肢瘫<sup>[3]</sup>、脑裂或多小脑回畸形、脑室扩大以及皮质分层异常等<sup>[4,9,34]</sup>。

② 合并其他内脏畸形 最常见于心血管系统尤其是有细丝蛋白 A (FLNA) 基因突变者,包括心

房间隔缺损、Williams 综合征(主动脉上段狭窄)、三尖瓣回流、动脉导管未闭等<sup>[9,12,18]</sup>,以及凝血障碍、海绵状血管瘤、Ehlers-Danlos 综合征(关节松弛-皮肤毛细血管破裂-皮肤松弛综合征)、拇指(趾)骨短、面容畸形、Borjeson-Forseman-Lehmann 综合征(面容畸形、阴茎小、双睾丸未降、指骨发育障碍、精神衰退及癫痫)等<sup>[9,11,12,14]</sup>。

**7.2.5 婴幼儿期起病的灰质异位** Srouf 等<sup>[10]</sup>报道 31 例经影像或病理证实的于婴幼儿期出现症状的灰质异位,女性 24 例,男性 7 例(女:男=3.4:1),随访年龄婴幼儿期~25 岁:14 例死于新生儿期,8 例死于儿童期,仅 9 例存活。31 例中 14 例(45%)有癫痫发作;17 例在婴幼儿期存活者 13 例(76%)有癫痫发作;9 例儿童期至青少年期存活者均有癫痫发作,发作始于 1d~13 岁。发作起源不一定与灰质异位的侧别或部位一致。在婴幼儿期存活者均有严重发育迟滞。23 例(74%)有全身其他内脏畸形、80% 有大脑畸形、12 例(12/31, 39%)有多发畸形。23 例死亡者中 11 例(48%)死亡由于神经系统病变、心脏疾患 5 例(22%)、代谢异常 2 例(9%)、意外溺亡 1 例(4%)、猝死 1 例(4%)。

婴幼儿期起病者不同于青少年或成人起病者:① 灰质异位为全身畸形的一部分,已报道 17 种 PNH 合并脑及其他内脏畸形的综合征;② 发育迟滞及难治性癫痫;③ 围产期及儿童期死亡率高。

### 7.3 电生理

异位结节是否产生脑电癫痫样发放尚有争端。结构研究已发现异位结节与皮质间有双相联系,相关新皮质是起源于异位结节的癫痫样活动的放大器或为独立的癫痫起源区<sup>[13]</sup>。异位结节和海马间有双相功能耦合<sup>[35]</sup>。颅内电极可记录到癫痫样发放起源于结节、相关新皮质及内侧颞叶、或同时起源于内侧颞叶和异位结节<sup>[13]</sup>。结节内也可记录到高频震荡(High frequency oscillations, HFOS)<sup>[36]</sup>。

**7.3.1 皮质下结节状灰质异位** Scherer 等<sup>[37]</sup>报道 1 例皮质下独立异位结节,发作性癫痫样发放起源于异位结节,而后涉及新皮质及海马。电刺激异位结节可产生发作,刺激新皮质则否。仅切除异位结节后发作消失。

**7.3.2 皮质下带状灰质异位** Mai 等<sup>[23]</sup>报道 1 例双侧皮质下带状灰质异位。立体定向脑电图(SEEG)显示左侧带状异位有  $\alpha$  活动及尖波、棘波,右侧带状灰质异位有与左侧不同步的棘波;颞叶新皮质及其下的异位灰质有持续性同步性慢波;外侧枕叶皮质及异位灰质有同步性慢波及高幅棘波。发

作时: 12次自发性发作8次起源于右侧异位灰质及相关皮质, 并扩布至颞下回后部及颞枕交界处。Francioue等<sup>[2]</sup>报道1例右颞区皮质带状灰质异位。SEEG于发作间期记录到灰质异位有14~16 Hz、60~70  $\mu$ V梭状活动其间有尖波, 并与颞叶(杏仁核、海马中后部、颞上回、颞盖)同步; 临床下发作时颞叶前内侧低电压快活动; 发作时杏仁核、海马、颞叶外侧及异位灰质低电压快活动迅速扩布至颞顶交界。切除颞叶及颞顶交界发作消失。

### 7.3.3 脑室周围结节性灰质异位 ① 头皮脑电图

大部分背景正常, 发作间发放较少见<sup>[12, 14]</sup>。Battaglia等<sup>[13]</sup>总结文献及病例, 200例以上的EEG, 清醒背景均正常。双侧对称PNH及不对称PNH两侧颞区不同步的异常发放, 常为尖慢复合波, 一侧著; 一侧PNH及一侧PNH伸延至皮质, 于PNH侧有多灶性异常。双侧或一侧PNH大部分发作间异常为多灶性, 同一患者不同时间的EEG异常的部位有变化, 或非常靠头前部或在头后部。作者观察到1例双侧对称PNH右枕持续周期性尖波, 过去未见类似报道。

在双侧PNH闪光刺激光驱动现象表明, 一侧PNH仅见于病变侧<sup>[12]</sup>。特点为低频闪光刺激最易诱发双侧谐振现象。<sup>[6]</sup>Battaglia等<sup>[31]</sup>将发作时波型分为三型: A型, 结节侧高波幅尖波爆发, 继之为棘波发放; B型, 开始为持续性棘波, 迅速扩布至一侧半球(多为PNH侧); C型, 募集性 $\theta$ 节律逐渐涉及一侧半球(多为PNH侧)。所有发作时EEG均涉及很多部位或迅速变为弥散性, 均与PNH部位相关。Battaglia等<sup>[13]</sup>报道发作开始时为低电压快活动(位于一侧半球)。

② 颅内电极 对于PNH患者SEEG是必不可缺的检测方法, 不但可以显示癫痫源区以及异位灰质和皮质的关系, 而且可以发现特殊异常网络的分布。但文献报道的结果不尽相同<sup>[16]</sup>。异位灰质可以有正常电活动, 也可以有棘波及发作发放同步于或独立于皮质, 仅3/10有独立的异位灰质内的棘波<sup>[12, 30]</sup>。Kothare等<sup>[38]</sup>于1998年报道3例PNH, 用颅内深部电极监测, 发现2例发作起源于PNH的30~35 Hz低电压快活动, 15~30 s后扩布至同侧颞叶内侧, 5 s后扩布至两侧半球(例2), 例1于15~35 s扩布至双侧; 例3有10次发作, 2次起源于左侧PNH及颞叶内侧结构的5~10 Hz活动, 2~3 s后扩布成为双侧弥散性快活动。Aghakhani等<sup>[30]</sup>首次应用SEEG研究8例灰质异位, 2例发作起源于异位灰质及同侧颞叶, 2例仅起源于杏仁核与

海马, 4例起源于颞叶内侧及颞叶新皮质。Tassi等<sup>[15]</sup>报道8例SEEG的研究结果, 8例结节本身于清醒时为低波幅低频活动, 并有频繁高波幅棘波, 继之为正相波, 有1个结节为假周期性发作间活动, 结节间不同步, 但可与相关皮质或颞叶内侧结构同步。闪光刺激8例在颞枕区光募集反应, 8例77次发作起源均排异位结节, 有5例于发作时结节与相关皮质同步激活, 2例发作发放同时起源于异位结节及海马。高低频电刺激异位结节不引起发作, 仅同时刺激结节以及相关皮质才可引起发作。Mirandola等<sup>[16]</sup>报道20例PNH患者SEEG, 结节内均有发作间癫痫样活动, 表现为低波幅棘慢复合波, 继之低波幅快活动; 清醒时与相关皮质不同步, 入睡后则呈同步化。监测64次发作: 46次(72%)始于右半球, 18次(28%)始于左侧; 47次(73.4%)同时起源于异位结节及与之相关的皮质, 13次(20%)起源于异位结节内, 4次(6.3%)仅起源于相关皮质, 在发作晚期异位结节及相关皮质均受累及。Pizzo等<sup>[20]</sup>报道19例灰质异位(8例为一侧PNH、5例双侧对称PNH、3例双侧不对称、3例为皮质下异位结节), SEEG分析66次发作, 共1246个触点(259个在异位皮质、873个在相关新皮质、114在远处新皮质)。发作间记录: 19例异位灰质均有低波幅活动, 并有棘波或棘慢复合波, 14例可见快活动叠加于慢波之上, 位于棘波之后, 7例在异位灰质有 $\geq 1024$  Hz的Ripple。癫痫指数(Epilepsy index, EI)分析正常皮质有较高的癫痫源性, 明显高于异位灰质( $P \leq 0.001$ ), 仅6%癫痫源仅见于异位灰质。

Valton等<sup>[5]</sup>报道1例双侧PNH, 频繁复杂精神运动发作。用非线性相关系数(nonlinear correlation coefficient)分析SEEG触点间的相关性。有3种发作型式: ①发作开始于异位灰质非常局限的一部分, 发作中期涉及异位灰质及外侧额叶、后颞; ②发作开始于异位灰质及后颞, 发作中期涉及颞叶内外侧; ③发作开始及中期涉及眶额区、前内侧额叶、外侧颞叶及顶区。电刺激右侧异位灰质后在外侧顶叶、Heschl回、颞叶上部及海马产生CCEP反应。

虽然文献的结果不完全相同, 但有以下两点是一致的: ①发作多起源于异位灰质及其相关皮质, 因脑发育过程中细胞或分子机制使两者兴奋性增高; ②一些电临床的现象支持异位灰质在发作中的作用, 癫痫性发放起源于包括异位灰质的异常环路<sup>[13]</sup>。脑磁图(MEG)对灰质异位的定位作用有限<sup>[39]</sup>。



## 7.4 功能磁共振

fMRI 研究发现 PNH 及相关皮质可同时激活<sup>[40]</sup>。EEG-fMRI 发现在发作间期棘波发放时异位灰质中的 BOLD 有变化,发作时异位灰质及其周围相关新皮质增高。表明存在一个包括异位灰质在内的异常网络<sup>[12]</sup>。Cunningham 等<sup>[41]</sup>报道 2 例 PNH 的硬膜下电极 iEEG-fMRI (颅内电极 EEG-fMRI)。例 1 在左颞中回后部 105 次发作间期发放,棘波出现时于左颞上区、左额中央及右顶 BOLD 增高,右额及顶叶 BOLD 下降;例 2 双颞内侧独立发放(左 194 次、右 284 次),发作间期发放时双侧颞叶内侧 BOLD 增高,双侧独立,发作侧更高,丘脑及后扣带回 BOLD 下降。表明发作间期发放广泛涉及皮质及皮质下,于癫痫限局性发放时有些部位有去激活现象。

## 7.5 灰质异位的影像学

**7.5.1 核磁共振** MRI 比电子计算机断层扫描(CT)更为精确,可勾画出异位灰质的形态范围。在所有序列异位灰质均与正常皮质密度相等<sup>[11]</sup>。高分辨率 MRI 更可能发现不明显的异位灰质及其他皮质发育畸形<sup>[14,15]</sup>。

① 皮质下带状灰质异位 位于大脑皮质及脑室间白质内。呈连续性双侧大多为对称的灰质信号,厚度因患者而异。少数可位于一侧半球内,Hung 等<sup>[9]</sup>报道 10 例,其中 7 例为双侧,3 例为单侧。其外侧的大脑皮质正常或可有轻度变薄或脑回平滑而且变厚<sup>[3]</sup>。

② 结节状灰质异位 为一簇灰质结节边缘不规则<sup>[7]</sup>,与大脑皮质密度一致,少数在 T2 加权相 FLAIR 呈中至高密度。灰质结节可呈放射状伸向大脑皮质<sup>[12]</sup>。均无白质信号异常<sup>[15]</sup>。

③ 脑室周围结节状灰质异位 结节多为光滑卵圆形或圆形与大脑皮质信号一致<sup>[7,12,14]</sup>,直径<5 mm 者为小结节,>5 mm 者为大结节,多个结节可融合在一起<sup>[11]</sup>。结节连续排列于侧脑室周围,并可凸入脑室腔,导致脑室壁不规则,因此又称室管膜下结节<sup>[7,15]</sup>。异位结节不涉及第三、第四脑室<sup>[7]</sup>。结节可位于双侧脑室壁或仅在一侧,可为连续或不连续,也可单个存在,多在侧脑室三角区及枕角,很少位于额角<sup>[11,12]</sup>。

④ 灰质异位合并其他大脑畸形 灰质异位中 30% 有一种以上异位的形式,20% 有其他大脑畸形<sup>[7]</sup>。在婴幼儿期出现症状者高达 80% (脑室扩大 29%,皮质异常多为小脑回 26%,小脑及后颅凹异常 23%,胼胝异常 19%,其他可有 Chiari II 型及脊膜膨出及脑积水)<sup>[10]</sup>。刘斋等<sup>[42]</sup>报道 40 例 PNH,总结结

节位置与大脑其他畸形的关系发现 PNH 分为三型:前部型(12 例)、后部型(13 例)、弥散型(15 例)。18 例(45%)合并大脑畸形,三型分别为 1 例、5 例及 12 例( $P<0.001$ )。合并胼胝异常 9 例(22.5%),三型分别为 1 例、3 例、5 例( $P<0.05$ );合并脑白质减少 17 例,三型分别为 2 例、7 例、8 例。弥散型更易合并大脑其他畸形。Pardner 等<sup>[43]</sup>研究 48 例 PNH 及 663 例健康对照组的胼胝体形态,发现 PNH 组胼胝体体积减少 14%,主要在膝部减少 70%;异位灰质体积大则胼胝体体积更小。

综合文献报道,合并的畸形依次为:胼胝及小脑发育障碍为 25%<sup>[7]</sup>、多小脑回<sup>[12,14,34]</sup>、延髓池扩大<sup>[14,15,31]</sup>、脑室扩大<sup>[9,31]</sup>、海马发育障碍<sup>[6,31]</sup>、FCD<sup>[6,9,14,15]</sup>以及前联合缺失<sup>[31]</sup>、皮质折叠<sup>[14]</sup>、颞叶未完全旋转(incompletely rotated)<sup>[15]</sup>、半球囊肿<sup>[9]</sup>、脑裂畸形<sup>[14]</sup>、平滑脑<sup>[9]</sup>。

**7.5.2 弥散张量成像** Fanguharsan 等<sup>[44]</sup>对 14 例 PNH 及对照组研究全脑以强制消除半球脑回(Constrained spherical deconvolution, CSD)为基础的纤维束图,发现 PNH 患者有从结节发出的异常纤维。Filippi 等<sup>[24]</sup>研究 6 例 PNH 患儿及 6 例对照组的弥散张量成像(DTI),在异位结节周围 5、10、15 及 20 mm 处做微定量研究。发现至少在 20 mm 内各各向性(FA)明显下降,平均弥散性(MD)及辐射弥散性(RD)增高,轴向弥散性(AD)无变化,表明 PNH 在其周围有广泛微结构的白质异常。柴学等<sup>[45]</sup>报道 10 例灰质异位测定异位灰质周围脑白质 DTI 及扩散张量纤维束示踪成像(DTT)并与正常皮质的灰质做比较,发现异位灰质的白质走行异常,呈受压推移或聚拢样改变,无消融,两区间 FA 值无差异。朱湘文等<sup>[46]</sup>研究 8 例 PNH 白质纤维束的空间分布,发现异位灰质均可发出白质纤维,其中 4 例仅与半球的长联络纤维相连、3 例除与联络纤维相连外还参与对侧胼胝体连接、6 例连接至弓状纤维。此外位于侧脑室前角旁的异位灰质发出的联络纤维分布于大脑前方,位于侧脑室后方者分布于大脑后方;靠近胼胝体的异位灰质较易连接到对侧,靠近皮质的异位灰质与大脑皮质相连。

**7.5.3 磁源性影像** 孙吉林等<sup>[47]</sup>报道 8 例灰质异位伴有癫痫发作者,磁源性影像(Magnetic source imaging, MSI)做癫痫灶定位发现:4 例 MSI 定位的癫痫灶与异位灰质完全重叠,1 例在其后方;1 例两者部分重叠,但 MSI 范围大于异位灰质;1 例有两个癫痫灶,分别在异位灰质及其前 2 cm;1 例在异位灰质外 2 cm。MSI 结果与术中皮层脑电图范

围完全一致。手术后 6 例 Engel I 级, 2 例 Engel IV 级。

**7.5.4 胎儿灰质异位的产前诊断** 张葵等<sup>[48]</sup>报道 1 例胎儿 (26 周) 于产前超声检查发现侧脑室后角及前角壁呈锯齿样结节状高回声凸入脑室, 产后超声及 MRI 证实为灰质异位。复习文献, 产前超声检出率为 43.8%, 而产前 MRI 检查率为 93.8%。

## 8 灰质异位的治疗

### 8.1 药物治疗

几乎均为药物难治性癫痫<sup>[3, 12, 31]</sup>, 仅双侧单一异位结节, 可能有效<sup>[5]</sup>。刘文钰等<sup>[4]</sup>报道的 70 例中 25 例双侧对称 PNH 药物治疗后 72.0% (18/25) 发作消失; 双侧不对称 9 例中 8 例 1 年以上无发作; 一侧型 36 例仅 7 例 (19.4%) 发作消失, 认为多数患者 (19/36, 53%) 为药物难治性癫痫。

### 8.2 外科治疗

治疗前应分析清楚癫痫源区的部位以及与症状区的关系, 因此 SEEG 是必不可少的<sup>[2, 12, 31]</sup>。精确定位应包括异位灰质及相关皮质<sup>[39]</sup>。

**8.2.1 切除异位结节及相关皮质** Esquenazi 等<sup>[49]</sup>首次利用激光切除 1 例 PNH 及另 1 例 PNH 及颞叶皮质发作均消失。Thompson 等<sup>[50]</sup>报道 2 例, 1 例切除右前颞及异位结节, 第二次切除右侧半球内结节后发作消失; 另 1 例用激光剪裁式切除一侧颞叶 (有多小脑回) 及前结节, 发作消失。Tassi<sup>[15]</sup>报道 10 例结节性灰质异位, 8 例行皮质 (顶枕叶 1 例、颞叶及部分海马 7 例) 以及部分结节切除, 6 例有效 (Engel I a 5, II a 1), 2 例为 Engel III a。

**8.2.2 仅切除大脑皮质** Mai 等<sup>[23]</sup>报道 1 例发作性黑矇及错视, 切除右颞下回后 1/3 及部分梭状回, 发作减少 90%。Tassi 等<sup>[15]</sup>报道 10 例结节状灰质异位, 其中 2 例双侧对称性 PNH, 仅切除额叶皮质, 发作消失; 合并有海马硬化者仅切除海马预后不好。

**8.2.3 射频热凝 (Radiofrequency thermocoagulation, RF-TC) 治疗** Mirandola 等<sup>[16]</sup>报道 20 例 PNH, 17 例 (85%) 在 SEEG 指导下做射频热凝治疗, 靶点在异位结节及涉及发作的皮质区。13 例 (76%) 随访 50 个月无发作; 4 例 (15%) 仅有 <2 个月无发作。Cossu 等<sup>[51]</sup>报道 12 例 RF-TC 治疗, 8 例 (66.7%) 发作消失, 4 例 (33.3%) 一过性有效。

**8.2.4 定位放射治疗** Cunningham 等<sup>[41]</sup>报告 3 例一侧性 PNH, 用颅内定位放射治疗 (Stereotactic radiosurgery, SRS), 放射量 37.5 ~ 65 Gy, 随访 14 个月无发作 (2 例首先用 21 ~ 30 Gy 无效, 再次

治疗用 61 ~ 65 Gy 均有效); 2 例出现脑水肿坏死, 其中 1 例同时出现单眼盲。

## 9 结语

灰质异位是常见的大脑发育障碍, 在药物难治性癫痫中并非罕见, 既可为全面性发作, 又可为部分性发作。灰质异位可以合并其他大脑或全身其他器官畸形。灰质异位合并癫痫发作的机制很复杂, 涉及灰质异位本身的功能及电发放性质, 灰质异位与大脑皮质形成的异常网络, 以及在胚胎发育过程中大脑皮质同时受累的范围。用现代技术研究灰质异位有助于深入理解癫痫异常网络。灰质异位发生癫痫发作多为药物难治性者, 在精确确定异常网络中癫痫源区与症状区的关系后, 外科治疗可以获得很好的疗效, 因此 SEEG 是必不可少的监测技术。

## 参考文献

- 1 Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, *et al.* A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain*, 2012, 135(Pt 5): 1348-1369.
- 2 Francione S, Kahane P, Tassi L, *et al.* Stereo-EEG of interictal and ictal electrical activity of a histologically proved heterotopic gray matter associated with partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1994, 90(4): 284-290.
- 3 Spreafico R, Becker AJ. 143. Pathology of malformation of cortical development. In: Lüders HO (editor). *Textbook of Epilepsy Surgery*. UK: Informa, 2008: 1354-1356.
- 4 刘文钰, 安冬梅, 周东. 中国西部 70 例室管膜下型灰质异位伴癫痫患者的回顾性研究. *癫痫杂志*, 2017, 3(6): 459-464.
- 5 Valton L, Guye M, McGonigal A, *et al.* Functional interactions in brain networks underlying epileptic seizures in bilateral diffuse periventricular heterotopia. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119(1): 212-223.
- 6 Battaglia G, Granata T, Farina L, *et al.* Periventricular nodular heterotopia: epileptogenic findings. *Epilepsia*, 1997, 38(11): 1173-1182.
- 7 Kuzniecky RI, Jackson GD. Chapter 259. Malformations of cortical development. In: Engel Jr J, Pedley TA (editor). *Lippincott Williams & Wilkins*. USA. 2d edition, 2008: 2575-2588.
- 8 Kälviäinen RT, Dörfler A. Chapter 22. Structural brain imaging. Heterotopia In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab ADF (editors). *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 107. Elsevier. Amsterdam, 2012: 362.
- 9 Hung PC, Wang HS, Chou ML, *et al.* Clinical and neuroimaging findings in children with gray matter heterotopias: A single institution experience of 36 patients. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(5): 732-737.
- 10 Srour M, Rioux MF, Varga C, *et al.* The clinical spectrum of nodular heterotopias in children: report of 31 patients. *Epilepsia*, 2011, 52(4): 728-737.
- 11 Raymond AA, Fish DR, Stevens JM, *et al.* Subependymal heterotopia: a distinct neuronal migration disorder associated with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994, 57(10): 1195-1202.

- 12 Rathakrishnan R, Aghakhari Y, Dubeau F. Chapter 49, Periventricular nodular heterotopia. In: Shorvon SD, Andermann F, Guerrin R (editors). *The cause of epilepsy*. Cambridge: Cambridge University Press, 2011: 322-329.
- 13 Battaglia G, Franceschetti S, Chiapparini L, *et al.* Electroencephalographic recordings of focal seizures in patients affected by periventricular nodular heterotopia: role of the heterotopic nodules in the genesis of epileptic discharges. *J Child Neurol*, 2005, 20(4): 369-377.
- 14 d'Orsi G, Tinuper P, Bisulli F, *et al.* Clinical features and long term outcome of epilepsy in periventricular nodular heterotopia. Simple compared with plus forms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(6): 873-878.
- 15 Tassi L, Colombo N, Cossu M, *et al.* Electroclinical, MRI and neuropathological study of 10 patients with nodular heterotopia, with surgical outcomes. *Brain*, 2005, 128(Pt 2): 321-337.
- 16 Mirandola L, Mai RF, Francione S, *et al.* Stereo-EEG: Diagnostic and therapeutic tool for periventricular nodular heterotopia epilepsies. *Epilepsia*, 2017, 58(11): 1962-1971.
- 17 Li LM, Dubeau F, Andermann F, *et al.* Periventricular nodular heterotopia and intractable temporal lobe epilepsy: poor outcome after temporal lobe resection. *Ann Neurol*, 1997, 41(5): 662-668.
- 18 Guerrini R, Parrini E. Neuronal migration disorders. *Neurobiology of Disease*, 2010, 38(2): 154-166.
- 19 Parrini E, Ramazzotti A, Dobyns WB, *et al.* Periventricular heterotopia: phenotypic heterogeneity and correlation with filamin a mutations. *Brain*, 2006, 129(Pt 7): 1892-1906.
- 20 Pizzo F, Roehri N, Catenox H, *et al.* Epileptogenic networks in nodular heterotopia: a stereoelectroencephalography study. *Epilepsia*, 2017, 58(12): 2112-2123.
- 21 李文, 张美品, 侯仲军, 等. 一例皮下带状灰质异位伴癫痫患者的 DCX 基因突变分析. *中华医学遗传学杂志*, 2013, 30(1): 74-78.
- 22 欧阳梅, 李淡芳, 张佩琪, 等. 皮下带状灰质异位的 DCX 和 L6SI 基因检测. *中国神经精神疾病杂志*, 2015, 41(10): 629-631.
- 23 Mai R, Tassi L, Cossu M, *et al.* A neuropathological stereo-EEG, and MRI study of subcortical band heterotopia. *Neurology*, 2003, 60(11): 1834-1838.
- 24 Filippi CG, Maxwell AW, Watts R. Magnetic resonance diffusion tensor imaging metrics in perilesional white matter among children with periventricular nodular gray matter heterotopia. *Pediatr Radiol*, 2013, 43(9): 1196-1203.
- 25 Christodoulou JA, Walker LM, Del Tufo SN, *et al.* Abnormal structural and functional brain connectivity in gray matter heterotopia. *Epilepsia*, 2012, 53(6): 1024-1032.
- 26 Wagner J, Elger C E, Urbach H, *et al.* Electric stimulation of periventricular heterotopia: participation in higher cerebral functions. *Epilepsy Behav*, 2009, 14: 425-428.
- 27 Janszky J, Ebner A, Kruse B, *et al.* Functional organization of the brain with malformations of cortical development. *Ann Neurol*, 2003, 53(6): 759-767.
- 28 Kobayashi E, Bagshaw AP, Grova C, *et al.* Grey matter heterotopia: what EEG-fMRI can tell us about epileptogenicity of neuronal migration disorders. *Brain*, 2006, 129(Pt 2): 366-374.
- 29 Petit LF, Jalabert M, Buhler E, *et al.* Normotopic cortex is the major contributor to epilepsy in experimental double cortex. *Ann Neurol*, 2014, 76(3): 428-442.
- 30 Aghakhani Y, Kinay D, Gotman J, *et al.* The role of periventricular nodular heterotopia in epileptogenesis. *Brain*, 2005, 128(Pt 3): 641-651.
- 31 Battaglia G, Chiapparini L, Franceschetti S, *et al.* Periventricular nodular heterotopia: classification, epileptic history, and genesis of epileptic discharges. *Epilepsia*, 2006, 47(1): 86-97.
- 32 黄诚, 牟君, 黄有为. 老年起病的灰质异位一例. *第三军医大学学报*, 2010, 32(12): 1315-1320.
- 33 王敏, 张旻, 朱遂强, 等. 皮质下带状灰质异位致非惊厥持续状态一例报告. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11(5): 464-466.
- 34 Wieck G, Leventer RJ, Squier WM, *et al.* Periventricular nodular heterotopia with overlying polymicrogyria. *Brain*, 2005, 128(Pt 12): 2811-2821.
- 35 Kitauro H, Oishi M, Takei N, *et al.* Periventricular nodular heterotopia functionally couples with the overlying hippocampus. *Epilepsia*, 2012, 53(7): e127-e131.
- 36 Jacobs J, Levan P, Chatillon CE, *et al.* High frequency oscillations in intracranial EEGs mark epileptogenicity rather than lesion type. *Brain*, 2009, 132(Pt 4): 1022-1037.
- 37 Scherer C, Schuele S, Minotti L, *et al.* Intrinsic epileptogenicity of an isolated periventricular nodular heterotopia. *Neurology*, 2005, 65(3): 495-496.
- 38 Kothare SV, VanLandingham K, Armon C, *et al.* Seizure onset from periventricular nodular heterotopias: depth-electrode study. *Neurology*, 1998, 51(6): 1723-1727.
- 39 Stefan H, Nimsky C, Scheler G, *et al.* Periventricular nodular heterotopia: A challenge for epilepsy surgery. *Seizure*, 2007, 16(1): 81-86.
- 40 Archer JS, Abbott DF, Masterton RA, *et al.* Functional MRI interactions between dysplastic nodules and overlying cortex in periventricular nodular heterotopia. *Epilepsy Behav*, 2010, 19(4): 631-634.
- 41 Cunningham CB, Goodyear BG, Badawy R, *et al.* Intracranial EEG-fMRI analysis of focal epileptiform discharges in humans. *Epilepsia*, 2012, 53(9): 1636-1648.
- 42 刘斋, 何丽, 董强强, 等. 脑室旁结节状灰质异位: 结节的位置与并发其他脑畸形的关系的 MRI 研究. *中国临床医学影像杂志*, 2014, 25(4): 229-232.
- 43 Pardoe HR, Mandelstam SA, Hiess RK, *et al.* Quantitative assessment of corpus callosum morphology in periventricular nodular heterotopia. *Epilepsy Res*, 2015, 109: 40-47.
- 44 Farquharson S, Tournier JD, Calamante F, *et al.* Periventricular nodular heterotopia: detection of abnormal microanatomic fiber structures with whole-brain diffusion MR imaging tractography. *Radiology*, 2016, 281(3): 896-906.
- 45 柴学, 刘文, 肖朝勇, 等. 脑灰质异位磁共振扩散张量成像的定量研究. *中国临床医学影像杂志*, 2011, 22(3): 153-156.
- 46 朱湘文, 张起强, 许强, 等. 室管膜下型灰质异位脑纤维结构连接的 MR 弥散张量成像研究. *中国临床神经外科杂志*, 2012, 17(10): 594-597.
- 47 孙吉林, 吴杰, 贾秀川, 等. 磁源性影像在灰质异位症伴癫痫患者癫痫灶定位中的作用. *中华放射学杂志*, 2011, 45(1): 42-45.
- 48 张奎, 李胜利, 文华轩, 等. 胎儿脑灰质异位的产前诊断及文献回顾. *南方医科大学学报*, 2015, 35(12): 1770-1774.
- 49 Esquenazi Y, Kalamangalam GP, Slater JD, *et al.* Stereotactic laser ablation of epileptogenic periventricular nodular heterotopia. *Epilepsy Reseach*, 2014, 108(3): 547-554.
- 50 Thompson SA, Kalamangalam GP, Tandon N. Intracranial evaluation and laser ablation for epilepsy with periventricular nodular heterotopia. *Seizure*, 2016, 41: 211-216.
- 51 Cossu M, Fuschillo D, Casaceli G, *et al.* Stereoelectroencephalography-guided radio frequency thermocoagulation in the epileptogenic zone: a retrospective study on 89 cases. *J Neurosurg*, 2015, 123(6): 1358-1367.

# 癫痫和认知障碍双向关系的研究进展



苏永鑫, 吴怀宽, 臧柯君, 刘学伍

山东大学齐鲁医院 神经内科 (济南 250012)

**【摘要】** 认知障碍在癫痫中很常见, 常常继发于癫痫或由癫痫引起。目前普遍认同的观点是癫痫发作损害大脑并导致脑功能退化和行为改变。最近, 癫痫与认知之间是否存在双向关系引起了人们的重视, 分清什么是疾病和什么是症状最为重要。随着对癫痫病因学认识的逐步深入, 癫痫发作、认知障碍和行为问题可能都是潜在病理状态下所表现出来的各种症状。癫痫和行为异常之间存在功能性关联, 即癫痫活动可影响行为, 行为异常又可改变癫痫活动。总之, 以癫痫为中心看待其引起的行为问题的单向思维已经过时, 这种观点甚至可能妨碍寻找和治疗潜在的病因。另外, 对于癫痫合并症也应该引起临床医生的重视和治疗。

**【关键词】** 癫痫; 认知障碍; 行为异常

癫痫是由脑的兴奋和抑制不平衡引起的反复发作的、复杂的神经系统疾病。全球约有 5 000 万人受到癫痫发作的影响<sup>[1]</sup>。认知障碍、情绪和行为问题是癫痫常见的合并症。在慢性癫痫患者中, 约 70%~80% 的患者出现认知障碍, 高达 60% 的患者存在情绪障碍<sup>[1, 2]</sup>。一般认为癫痫患者的认知能力是由器质性脑损伤、癫痫发作、治疗方案和个体化状态等多方面因素决定的。虽然发作期和发作后的认知功能障碍是可逆的, 但随着癫痫发作的积累, 慢性和难治性癫痫患者多存在进行性认知功能下降<sup>[3, 4]</sup>。合并症这一术语既不代表着因果关系也不排除因果关系。癫痫病学更倾向于以癫痫发作为中心的观点, 该观点认为, 反复癫痫发作是导致患者认知障碍和行为问题的主要原因, 当癫痫完全控制后这些问题将迎刃而解。然而, 近期癫痫中心论观点将面临着一系列新的挑战: ① 合并症决定着癫痫结局; ② 合并症通常发生在癫痫发作之前; ③ 癫痫和合并症都是潜在的病理学症状或表现<sup>[5, 6]</sup>。

## 1 癫痫与认知障碍

癫痫导致进行性认知障碍的观点可以追溯到十九世纪。德国精神病学家 Kraepelin 和 Oswald Bumke 撰写了关于癫痫性痴呆和癫痫特征的文章, 提出 50% 以上的癫痫患者表现出明显的痴呆, 其表现主要是神经精神障碍和行为不灵活。也有人认为除非是“简单”症状发作, 认知障碍患病率可能

会更高。另一方面是对癫痫患者人格特征的描述, 包括易怒、充满敌对情绪、绝望、偏执、自卑和呆板等。因此, 当时的神经精神病学家认为单纯的癫痫发作会导致精神衰退和性格改变。因此, 多认为癫痫发作会导致短暂性和可逆性认知障碍, 也有人认为频繁癫痫发作会导致永久性智力缺陷<sup>[7, 8]</sup>。但关键点仍然是这些问题是否同时发生, 或者一个现象是否依赖于另一个现象。

目前, 绝大多数关于癫痫神经心理学的研究多为慢性癫痫。在慢性癫痫中, 认知缺陷的起源、发展和决定因素往往不得而知, 而且大多数是回顾性推测而不是前瞻性证据。回顾性研究慢性癫痫患者发现, 癫痫持续时间越长, 认知能力越差<sup>[9]</sup>。

全世界普遍认为, 反复癫痫发作导致患者行为改变和精神衰退, 但问题是该观点是否真的成立。癫痫发作及其行为合并症之间的因果关系在流行病学研究中首次受到挑战, 精神疾病合并症可能早于癫痫发作, 甚至可能是癫痫发作的标志物<sup>[10, 11]</sup>。

癫痫认知和行为障碍见于多种神经发育异常模型。除癫痫发作类型外, 还应考虑脑结构形态学、痫性发作、发作间期痫样活动、药物治疗、精神合并症和个体储备能力等多方面因素。因此, 癫痫患者的认知障碍可能有多种原因, 癫痫发作和认知障碍可能是原发疾病的共有症状<sup>[3]</sup>。行为障碍也是如此。抑郁症可能由不同因素引起: ① 可能与癫痫发作有关冲突或问题的反应; ② 可能由抗癫痫药物 (AEDs) 引起; ③ 可能是由于脑结构性损伤或癫痫干扰脑网络对情绪处理所导致; ④ 癫痫和抑郁症可能是一个共同的基础病理学结果或一个或多个相关因素的结合<sup>[12]</sup>。与认知障碍不同,

抑郁症通常是一种疾病,在癫痫中可以看作是一种症状。

## 2 慢性癫痫与认知障碍

对于慢性癫痫患者,寻找认知功能障碍的原因很重要。同时患有局灶性皮质发育不良、慢性额叶癫痫和抑郁症的患者接受三种 AEDs 治疗(包括会影响执行功能的一种药物),如果神经心理学评估显示智商下降和执行功能受损,其原因可能包括:①潜在性病变和/或异常神经发育的影响;②活动性癫痫(即癫痫发作和发作间期痫样活动);③药物总量;④药物间相互作用;⑤一些特定的药物;⑥抑郁症导致的动机缺乏<sup>[1]</sup>。

癫痫损害大脑导致进行性精神衰退的证据主要来自对认知与癫痫持续时间相互关系的横断面研究。研究发现癫痫病史越长,认知状态越差,特别是额叶癫痫。可能是未控制的癫痫发作导致了脑损伤积累。因此,慢性癫痫患者智能低下可能与下列因素有关:①慢性癫痫和癫痫发作的累积效应;②初始损伤及其对精神发育的负面影响;③正常老化与初始损伤的相互作用。此外,还必须考虑多因素联合对临床症状的影响。研究发现癫痫病史越长,患者受教育程度越低。随着时间的推移,智力可能会下降,但教育程度和学位是不变的<sup>[13]</sup>。这一发现表明癫痫发作可妨碍知识和技能的获取,而不是由于先前获得的功能丧失而导致了精神衰退。另一项通过横断面研究设计来推断慢性癫痫对认知影响方案比较了患者与健康对照间的年龄相关认知衰退情况,结果表明脑损伤在早期就已经存在并妨碍智力发育,随着时间推移逐渐趋于稳定,但比健康人认知衰退要更加明显,然而该研究并不支持癫痫反复发作导致精神衰退的假设<sup>[14,15]</sup>。

到目前为止关于癫痫发作和认知能力下降的问题尚未得到解决。对癫痫性脑病研究者经常提出癫痫发作对基础病理学以外认知功能的影响,但癫痫发作引起智力下降的机制并不明确<sup>[16]</sup>。关于癫痫持续状态对认知的影响,一个主要发现是癫痫持续状态患者在基线水平已经表现出认知能力下降,这与惊厥性或非惊厥性癫痫持续状态患者的横断面观察结果一致。以上结果表明,大脑严重受损更有可能导致癫痫持续状态,而不是癫痫持续状态加重了脑损伤<sup>[17,18]</sup>。由缺氧或创伤造成的继发性脑损伤可导致不可逆性认知功能恶化,其机制可能是癫痫持续状态脑兴奋性过度激活,兴奋毒性作用引起不可逆性神经元细胞丢失<sup>[19]</sup>。

除潜在的病理学机制外,目前还没有明确的证据表明单独的癫痫活动和癫痫发作可导致慢性癫痫患者明显的精神衰退或永久性不可逆的认知障碍。因此,有必要研究癫痫发作时的认知功能,以便了解认知功能损伤是何时发生以及疾病过程和治疗对认知功能的影响。

最近对迟发性癫痫成年患者认知功能回顾性研究发现,认知障碍常常在癫痫发作时就已经存在。有 11 项关于未经治疗的成年新诊断或新发癫痫的研究,其中 3 项研究中的 500 例新发病未治疗癫痫患者 70% 以上存在注意力、执行功能和记忆方面的认知缺陷<sup>[20-22]</sup>。损害及严重程度的预测因子包括受教育程度、癫痫病因学和全面强直-阵挛性发作等,因此对新发癫痫患者应常规进行认知功能筛查<sup>[23]</sup>。患者癫痫发作和初始治疗前的认知状态可以使医生能够监测疾病进程,并将可能发生的潜在性变化归因于治疗成功或失败、AEDs 副作用和潜在病理学动态改变。

对新诊断或新发病和首次接受治疗的癫痫患者后续评估表现出不同的结果。对标准 AEDs 和新型 AEDs 治疗新诊断癫痫患者进行的两项随访研究结果表明其认知功能出现恶化,尤其是注意力、精神运动速度和执行功能变化最为明显。以上功能对药物治疗和癫痫发作是否控制较敏感,认知能力也可以随着所选 AEDs 的变化而变化<sup>[24,25]</sup>。

在癫痫发病前,获得性、先天性或发育性脑损伤、隐性癫痫以及行为/精神障碍等均可对认知产生负面影响<sup>[26]</sup>。因此,仅仅基于理论考虑,人们可以预期在癫痫发作前就已经存在认知问题。根据其发病病因,认知缺陷可以是永久性的。它们也可因发育障碍或潜在的病理学变化而恶化,如果成功治疗了潜在的疾病或癫痫,认知障碍可以逆转。然而,当癫痫发作开始时认知障碍通常已经存在的事实并不能回答认知功能障碍是否是癫痫发展的风险因素。认知障碍和癫痫发作都代表了脑功能改变。在存在导致认知障碍病理学前提下,癫痫发作概率增加也就不足为奇了。但这并不意味着认知功能障碍是发生或促进癫痫的必要条件。

癫痫和认知障碍是部分相关的:它们可能由于共同的潜在病理而一起发生,但它们也可以双向相关。癫痫发作会对认知产生负面影响,如瞬时认知障碍。癫痫发作不仅取决于致痫灶的活动,还取决于远处非病理性脑区的活动<sup>[27]</sup>。如果非局灶性脑区处于活动状态,认知激活可以阻碍癫痫发作,因为癫痫放电很难超越已经在功能上占用的大脑区

域,行为癫痫发作控制技术主要基于这个原理<sup>[28,29]</sup>。但是,这种关系不是单向和线性的,即认知和癫痫是相对的。有时癫痫相关网络的认知激活又可以引发癫痫发作,特别是在反射性癫痫中更为常见<sup>[30]</sup>。

癫痫患者的诊断和处理多以癫痫表现为中心,因此常常认为癫痫是导致认知和行为障碍的隐性致病因素。但来自不同学科的医生多认为,癫痫是由头部创伤、肿瘤、抑郁等引起的继发性疾病。对颞叶癫痫患者的研究发现,随着神经影像学技术的不断改进及定量分析的临床应用,非器质性脑病变患者数量越来越少。不断变化的诊断术语和癫痫分类系统表明,我们对癫痫病因学知识了解越来越多,逐渐摆脱了基于症状和综合症的癫痫和癫痫发作的描述,过渡到对包括遗传学在内的癫痫病因学探索<sup>[31]</sup>。对癫痫及其行为障碍间关系的最新见解来源于对自身免疫炎症相关迟发性颞叶癫痫的认识。以癫痫发作为早期症状的自身免疫性脑炎多表现为核磁共振(MRI)示颞叶异常改变(海马和/或杏仁核肿胀和FLAIR高信号)和认知、精神症状,这些症状可见于急性期,也可见于发病后期<sup>[32,33]</sup>。针对神经元表面抗原或神经元胞内抗原的自身抗体不同可以将边缘性脑炎分为不同亚型,还有一个亚型就是自身抗体阴性的边缘性脑炎,它们与抗体阳性患者具有相同的临床特征。边缘叶脑炎可导致颞叶癫痫伴海马萎缩和硬化,如抗电压门控性钾通道抗体脑炎患者可表现为癫痫发作、MRI异常、认知和精神症状及抗体阳性。经免疫治疗后,患者癫痫发作会消失,认知和情绪都会改善<sup>[34]</sup>。后遗症可能与受影响的分子靶点及早期治疗方案(即是否可以防止永久性结构损伤)相关<sup>[32]</sup>。因此,我们可以进一步了解海马硬化引起的颞叶内侧癫痫的进展情况,此时癫痫发作、认知障碍和精神问题是潜在性自身免疫性疾病的症状。在抗体阴性患者和谷氨酸脱羧酶(Glutamate decarboxylase, GAD)抗体相关的边缘性脑炎中,癫痫发作、脑结构性改变、认知和精神症状可随着时间而变化,似乎彼此独立<sup>[35]</sup>。在这里,癫痫发作、脑形态学变化、认知和精神障碍代表了一些潜在性疾病的症状,应该采用多模式诊断方法独立进行随访。边缘叶脑炎患者常存在急性晚发性颞叶癫痫,但颞叶癫痫发作并不是诊断边缘叶脑炎的必要条件,因为部分边缘叶脑炎患者并没有癫痫发作。但是我们可以在癫痫发作前对GAD抗体相关边缘叶脑炎作出诊断,因为GAD抗体相关边缘叶脑炎患者首先出现认知和行为障碍,继而才出现癫痫发作。

### 3 结语

综上所述,癫痫和认知之间确实存在一定的双向关系。一方面,癫痫发作可导致暂时性和可逆性认知功能障碍(即发作期和发作后认知功能障碍),发作间期痫样活动也可影响认知功能。另一方面,某些认知或行为活动可导致或预防、抑制或中止癫痫发作,为行为性癫痫发作控制技术提供基础。癫痫发作和认知功能障碍也可能是潜在性脑病理学损伤的临床表现。

目前还没有令人信服的证据表明,单纯癫痫发作或长期癫痫发作可导致认知功能进行性不可逆性下降,即使是遗传性癫痫,也一定存在某种病理改变导致癫痫发作。没有导致精神衰退的潜在性病理学改变的所谓的“纯粹性”癫痫是不存在的。在那些癫痫病因明确的患者中,癫痫发作症状比实际疾病多得多,如果癫痫发作被认为是症状性的,那么就必须寻找潜在的致病原因。

因此,对每一癫痫患者都应该进行神经心理学评估,以确定:①活动性癫痫或治疗导致了认知和行为障碍及其程度;②认知损伤是否与早期和晚期脑病理学改变一致;③参照患者临床特点,明确癫痫发作是否反映了脑发育障碍或加速智力下降。如果癫痫患者存在认知或行为障碍,那么就应该与对待第一次癫痫发作一样,早期寻找潜在致病原因。

如果我们认为是癫痫发作导致了患者的所有问题,那么所有的治疗措施都将针对癫痫发作本身。如果癫痫发作得到控制,患者的所有问题都会得到解决。然而,情况并非如此,只关注癫痫发作可能会妨碍我们进一步寻找潜在的原发性疾病,针对这些原发疾病进行治疗往往可以改善患者的整体状况,包括认知和行为障碍等。

总之,癫痫发作是癫痫患者的突出症状,但其他症状也可造成严重后果,特别是癫痫发作不能完全控制时,控制这些症状更为重要。

### 参考文献

- 1 Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition—A bidirectional relationship?. *Seizure*, 2017, 49: 83-89.
- 2 Helmstaedter C, Witt JA. Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues. *Handb Clin Neurol*, 2012, 107: 437-459.
- 3 Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol*, 2004, 3(11): 663-672.
- 4 Gulati S, Yoganathan S, Chakrabarty B. Epilepsy, cognition and behavior. *Indian J Pediatr*, 2014, 81(10): 1056-1062.



- 5 Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*, 2016, 15(1): 106-115.
- 6 Helmstaedter C, Aldenkamp AP, Baker GA, *et al.* Disentangling the relationship between epilepsy and its behavioral comorbidities- the need for prospective studies in new-onset epilepsies. *Epilepsy Behav*, 2014, 31: 43-47.
- 7 Kraepelin E. *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*, 6th. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth, 1899.
- 8 Bumke O. *Die Diagnose der Geisteskrankheiten*. Wiesbaden: Verlag von J.F. Bergmann, 1919.
- 9 Jokeit H, Ebner A. Effects of chronic epilepsy on intellectual functions. *Prog Brain Res*, 2002, 135: 455-463.
- 10 Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, *et al.* Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol*, 2005, 59(1): 35-41.
- 11 Hesdorffer DC, Lüdvigsson P, Hauser WA, *et al.* Co-occurrence of major depression or suicide attempt with migraine with aura and risk for unprovoked seizure. *Epilepsy Res*, 2007, 75(2-3): 220-223.
- 12 Helmstaedter C, Witt JA. Multifactorial etiology of interictal behavior in frontal and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2012, 53(10): 1765-1773.
- 13 Kaaden S, Helmstaedter C. Age at onset of epilepsy as a determinant of intellectual impairment in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2009, 15(2): 213-217.
- 14 Helmstaedter C, Elger CE. Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain*, 2009, 132(10): 2822-2830.
- 15 Dabbs K, Becker T, Jones J, *et al.* Brain structure and aging in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2012, 53(6): 1033-1043.
- 16 Avanzini G, Depaulis A, Tassinari A, *et al.* Do seizures and epileptic activity worsen epilepsy and deteriorate cognitive function? *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 8): 14-21.
- 17 Helmstaedter C. Cognitive outcome of status epilepticus in adults. *Epilepsia*, 2007, 48(Suppl 8): 85-90.
- 18 Adachi N, Kanemoto K, Muramatsu R, *et al.* Intellectual prognosis of status epilepticus in adult epilepsy patients: analysis with Wechsler Adult Intelligence Scale-revised. *Epilepsia*, 2005, 46(9): 1502-1509.
- 19 Fujikawa DG. Prolonged seizures and cellular injury: understanding the connection. *Epilepsy Behav*, 2005, 7(Suppl 3): 3-11.
- 20 Witt JA, Helmstaedter C. Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure*, 2015, 26: 65-68.
- 21 Pulliainen V, Kuikka P, Jokelainen M. Motor and cognitive functions in newly diagnosed adult seizure patients before antiepileptic medication. *Acta Neurol Scand*, 2002, 101(2): 73-78.
- 22 Witt JA, Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol*, 2012, 259(8): 1727-1731.
- 23 Witt JA, Werhahn KJ, Krämer G, *et al.* Cognitive-behavioral screening in elderly patients with new-onset epilepsy before treatment. *Acta Neurol Scand*, 2014, 130(3): 172-177.
- 24 Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: each additional drug matters. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(11): 1954-1959.
- 25 Baker GA, Taylor J, Aldenkamp AP. Newly diagnosed epilepsy: cognitive outcome after 12 months. *Epilepsia*, 2011, 52(6): 1084-1091.
- 26 Lee SA, Kim MJ, Lee HW, *et al.* The effect of recurrent seizures on cognitive, behavioral, and quality-of-life outcomes after 12 months of monotherapy in adults with newly diagnosed or previously untreated partial epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2015, 53: 202-208.
- 27 Lehnertz K, Dickten H, Porz S, *et al.* Predictability of uncontrollable multifocal seizures - towards new treatment options. *Sci Rep*, 2016, 6: 24584.
- 28 Tan G, Thornby J, Hammond DC, *et al.* Meta-analysis of EEG biofeedback in treating epilepsy. *Clin EEG Neurosci*, 2009, 40(3): 173-179.
- 29 Hurt E, Arnold LE, Lofthouse N, *et al.* Quantitative EEG neurofeedback for the treatment of pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorders, learning disorders, and epilepsy. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2014, 23(3): 465-486.
- 30 Koepp MJ, Caciagli L, Pressler RM, *et al.* Reflex seizures, traits, and epilepsies: from physiology to pathology. *Lancet Neurol*, 2016, 15(1): 92-105.
- 31 Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.
- 32 Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med*, 2018, 378(9): 840-851.
- 33 Bhatia S, Schmitt SE. Treating immune-related epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(3): 10.
- 34 Butler CR, Miller TD, Kaur MS, *et al.* Persistent anterograde amnesia following limbic encephalitis associated with antibodies to the voltage-gated potassium channel complex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(4): 387-391.
- 35 von Rhein B, Wagner J, Widman G, *et al.* Suspected antibody negative autoimmune limbic encephalitis: outcome of immunotherapy. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135(1): 134-141.

# 颞叶癫痫海马组织中相关蛋白及通道的研究进展



李柯麓, 任惠

昆明医科大学第一附属医院 干疗神经内科(昆明 650032)

**【摘要】** 癫痫发生在全球约 1%~2% 的人群中,其特点是周期性和不可预测的重复性癫痫发作并伴有急性全身和神经损伤。其中大多数药物难治性癫痫病例为颞叶癫痫(TLE),是一种类型相当独特的癫痫综合症,其发病机制尚不明确,可能与基因表达模式、细胞凋亡、神经胶质细胞增生、神经传递和信号传导异常,以及受体功能紊乱等有关。目前人类颞叶脑组织和癫痫动物模型发现了一系列的蛋白以及其涉及的相应信号通路参与 TLE 的形成,文章翻阅和整理了大量国内外相关文献,对 TLE 海马组织中相关蛋白及通道进行汇总,期望对临床治疗难治性癫痫提供依据和指导。

**【关键词】** 颞叶癫痫;海马;蛋白质组学

癫痫是多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电所致的临床综合征,以周期性和不可预测的重复性癫痫发作伴有急性全身和神经损伤为特点,其中约 1/5 为药物难治性癫痫。颞叶癫痫(TLE)是成年期难治性癫痫最常见的类型,起源于颞叶,约占所有难治性癫痫患者的 1/3<sup>[1]</sup>,并分成几个不同的亚组,其发病机制至今尚未明确。癫痫状态下海马形成存在多种病理特征,包括海马硬化、坏死或凋亡引起的大量神经损失、神经发生、神经炎症、颗粒细胞弥散(Granular cell diffuse, GCD)和苔藓纤维发芽(Mossy fiber sprouting, MFS),亦有人认为海马的病理改变是反复痫性发作的结果<sup>[2]</sup>。目前在癫痫患者颞叶脑组织和癫痫动物模型中发现了一系列的蛋白及其涉及的相应信号通路参与 TLE 的发生。

## 1 蛋白质组学

蛋白质组学(Proteomics)是指应用各种技术手段来研究蛋白质组的一门新兴科学<sup>[3]</sup>,其主要目标之一是分离和识别感兴趣的蛋白质,对蛋白质谱进行对比分析,寻找差异蛋白,并能对基因表达的蛋白水平进行定量的测定,鉴定疾病、药物对生命过程的影响并解释基因表达调控的机制。为了更深入地了解癫痫的发病机制,分析人

类大脑皮质的蛋白质组,常采用定量蛋白质组分析来比较癫痫患者与非癫痫患者脑皮质之间的信号。通过蛋白组分析获得的信息将有助于了解癫痫的发病机制,及早发现癫痫生物标志物,以及寻找新的治疗靶点。

## 2 颞叶癫痫患者的海马蛋白质组学研究

### 2.1 热休克蛋白

热休克蛋白(Heat shock proteins, HSPs)为细胞在应激原特别是环境高温诱导下所生成的一组蛋白质,是催化新生蛋白的正确折叠和变性蛋白折叠的伴侣,按照蛋白的大小,热休克蛋白共分为 HSP100、HSP90、HSP70、HSP60 以及小分子热休克蛋白(sHSPs)等<sup>[4]</sup>。它是由一系列应激反应引起的,包括癫痫发作、热休克和缺氧。Chang 等<sup>[5]</sup>发现发病频率较高的 TLE 患者血清 HSP70 水平较对照组明显升高。Kirschstein 等<sup>[6]</sup>证实 HSP27 免疫反应仅在毛果芸香碱诱发的癫痫持续状态(Status epilepticus, SE)下的海马蛋白提取物中观察到,在没有 SE 的情况下无 HSP27 表达,他们认为 HSP27 是 SE 下一种有价值的、敏感的、特异性的海马分子生物标志物。

### 2.2 脑衰蛋白反应介导蛋白2

脑衰蛋白反应介导蛋白2(Collapsin response mediator protein-2, CRMP2)主要与微管蛋白二聚体结合,维持细胞骨架稳定,促进轴突生长和发育。CRMP2 通过影响神经元中微管的合成从而调节轴突和树突的生长,若 CRMP2 磷酸化则丧失了

与微管蛋白异二聚体及微管蛋白结合并促进微管组装的能力,从而失去了促进轴突生长的作用<sup>[7]</sup>。有研究发现 TLE 发生后海马 MFS 增加, CRMP2 表达下降<sup>[8,9]</sup>。Lee 等<sup>[10]</sup>发现毛果芸香碱诱导的 SE 动物模型中,癫痫诱导后 GSK-3 $\beta$ 、CRMP2 的表达水平升高及 MFS 增加,他们认为 TLE 发生后海马 CRMP2 的时空表达特征及其磷酸化作用对揭示癫痫后海马苔藓纤维增生的精细调控机制可能具有重要意义。

### 2.3 神经胶质纤维酸性蛋白

神经胶质纤维酸性蛋白 (Glial fibrillary acid protein, GFAP) 是星形胶质细胞的主要成分及骨架蛋白之一,是正常和反应性星形胶质细胞的标记<sup>[11]</sup>。反应性星形胶质细胞增生是癫痫的显著特征,可能在癫痫发作的发展和持续时间方面起着重要的作用。Focking 等<sup>[12]</sup>比较了正常海马各亚区的蛋白质表达,发现在 CA2/3 区域内 GFAP 表达显著上调,表明这一区域星形细胞的数量增多或体积增大。也有研究认为星形胶质细胞能激活分子通路,这些分子通路可以促进细胞释放谷氨酸,可能刺激周围神经元并诱发癫痫发作<sup>[13]</sup>。

### 2.4 生长锥相关蛋白

药物难治性 TLE 主要病理改变包括异常的轴突生长和异常神经网络的最终形成,而生长锥是引导神经纤维朝特定方向生长,逐步形成神经网络的过程中最为重要的环节<sup>[14]</sup>。整合素在生长锥前缘的丝状体和指状结构中表达<sup>[15]</sup>,是由  $\alpha$  和  $\beta$  两个亚单位形成的二聚体。层粘连蛋白  $\beta 1$  已被证实存在于难治性癫痫患者海马组织中<sup>[16]</sup>,推测层粘连蛋白可能与 TLE 相关。Wu 等<sup>[15]</sup>发现顽固性癫痫患者的前颞皮层组织在质膜和胞质中累积的层粘连蛋白  $\beta 1$  的和整合的  $\alpha 2$  具有较强的荧光强度,其表达较对照组显著增加。层粘连蛋白与生长锥表面的整合素受体结合,依靠肌动蛋白细胞骨架系统完成其运动功能,通过信号转导系统对神经细胞轴突生长起调节作用,是神经轴突长出和苔藓纤维发芽最可能的通路之一<sup>[17]</sup>。

### 2.5 内质网相关应激蛋白

内质网 (Endoplasmic reticulum, ER) 内环境具有极强的内稳态调节系统,体内外多种因素如氧化应激、细胞内蛋白质合成异常等均可导致真核细胞 ER 应激的产生。越来越多的证据表明反复癫痫发作会引起 ER 应激。

内质网核信号转导蛋白 1a (IRE1a) 是 ER 网上的 I 型跨膜蛋白,具有跨膜结构域、ER 腔结构域,

具有丝氨酸/苏氨酸激酶和内切核糖核酸酶活性的细胞质结构域。Liu 等<sup>[18]</sup>发现顽固性 TLE 患者的 IRE1a 介导的 ER 应激促凋亡信号通路,结果表明慢性癫痫会诱发 ER 应激,而 IRE1a 介导的 ER 应激凋亡信号通路在反复发作后会引起脑损伤,提示 IRE1a-JNK 信号的激活可能在癫痫神经损伤中起重要作用,这可能为预防癫痫引起的脑损伤提供新的治疗靶点。

葡萄糖调节蛋白 (Glucose regulated proteins, GRP) 是细胞为了适应 ER 应激状态所产生的一类应激蛋白质,GRP78 和 GRP94 是 GRP 家族中的重要成员。GRP78 和 GRP94 在 ER 中广泛表达,协助蛋白质折叠、分选和组装,并提供对钙离子的保护及释放应激<sup>[19]</sup>。近期研究表明 ER 应激蛋白标志物 GRP78 和 GRP94 在内侧 TLE 患者的颞叶新皮质中显著增加<sup>[20]</sup>,慢性癫痫发作会导致 ER 应激反应,其过度表达可以通过抑制氧化应激和稳定钙稳态来发挥抗细胞凋亡作用<sup>[21]</sup>。

### 2.6 微管蛋白

微管蛋白分为  $\alpha$  微管蛋白 ( $\alpha$ -tubulin) 和  $\beta$  微管蛋白 ( $\beta$ -tubulin),是神经元骨架极重要的组成部分,在神经元的生长发育过程中及成熟期决定神经结构的可塑性。在癫痫大鼠模型的海马 CA3 区和海马齿状回中报道的  $\alpha 1$ -微管蛋白 mRNA 水平升高,提示微管形成对突触重塑有贡献,如苔藓纤维发芽和神经网络重组诱发癫痫发作<sup>[22]</sup>。也有研究发现颞叶内侧癫痫患者海马组织中  $\alpha$  微管蛋白和  $\beta$  微管蛋白表达显著下降,肌动蛋白几近消失<sup>[23]</sup>。Hendriksen 等<sup>[24]</sup>通过基因表达序列分析发现海人酸大鼠模型中  $\alpha$ -tubulin 的基因表达水平升高。这些结果表明,微管的形成有助于突触重塑和神经网络重组。

### 2.7 缝隙连接蛋白

缝隙联接 (Gap junction, GJ) 是动物细胞之间的一种特殊的联接,癫痫灶神经元电活动同步化导致神经元群放电是痫样放电产生与维持的机制之一,而 GJ 是同步化的结构基础,在其中起关键作用<sup>[25]</sup>。缝隙连接蛋白 (Connexin, CX) 是构成细胞间 GJ 结构和功能的蛋白。Gajda 等<sup>[26]</sup>在大鼠急性癫痫模型中发现 CX43、CX32、CX36 mRNA 表达增加。李雪斌等<sup>[27]</sup>研究发现海人酸致痫后大鼠的颞叶皮层区及海马区 CX32 阳性表达增多,时程越长阳性表达越多,且阳性表达在海马比颞叶皮层更为明显,提示 CX32 可能参与 TLE 的发生发展过程。CX32 异常表达可能导致了 GJ 的异常,间接地增加

了新的电突触数目和电传导性,导致神经元同步化放电的扩大,引发癫痫的发作。Pannexins (Panx) 是一种新型的缝隙连接型蛋白家族,存在于中枢神经系统中的 Panx 通道蛋白只有 Panx1 和 Panx2。Zappala 等<sup>[28]</sup>研究表明缺血缺氧后大鼠海马出现胶质细胞增生, Panx2 在大多数的星形胶质细胞中表达。Panx 蛋白表达增加,可能形成更多的半通道,使通透的 ATP 增加,为钙波的传播提供条件,从而促进癫痫的发作。

## 2.8 Notch 信号家族

Notch 信号家族是一组高度保守的单次跨膜蛋白,在调节各器官细胞命运如增殖分化等过程中发挥着重要作用,迄今为止已发现了 Jagge 及 DLL 两种配体。有证据表明星形胶质细胞在 TLE 的敏感部位海马区有着明显的增生,并可能导致 TLE 耐药性的产生<sup>[29]</sup>。Sha 等<sup>[30]</sup>发现在海人酸诱发的小鼠 TLE 模型和人类的致病组织中 Notch 信号被激活,在癫痫发生的慢性阶段 Notch 信号仍然在神经系统中上调,且 Notch 信号的激活伴随着癫痫发作次数的增加。Notch 激活的时间和空间模式都表明异常的 Notch 信号可能参与了 TLE 发生的异常神经回路的形成。

## 2.9 瞬时受体电位通道

瞬时受体电位通道 (Transient receptor potential channels, TRPC) 家族是近年来发现存在于细胞膜或胞内细胞器膜上的一类非选择性阳离子通道,包括 TRPC1-TRPC7 共 7 个同系物<sup>[31]</sup>。在生理条件下,TRPC3 和 TRPC6 是小鼠大脑中最丰富的形态,同时也富含于人类海马中<sup>[32]</sup>。Zeng 等<sup>[33]</sup>发现顽固性癫痫切除的 TLE 病灶 TRPC3 和 TRPC6 蛋白表达明显高于对照组,在 SE 小鼠海马区 CA3 区也显著增加,且其在苔藓纤维通路中的突触重组有不同的参与途径。

## 2.10 Toll样受体蛋白

Toll 样受体蛋白 (Toll-like receptors, TLRs) 是一类天然免疫的模式识别受体。TLR4 是免疫系统的一个关键的感受器,TLR4 信号失调,由于单核苷酸多态性可能改变配体结合和抗炎细胞因子之间的平衡,从而调节慢性炎症的风险<sup>[34]</sup>。有证据表明炎症介质可能会在包括 TLE 在内的多种病灶中被激活,炎症基因表达的持续上调可能会导致其发病机制。Derkow 等<sup>[35]</sup>研究发现 TLR9 特有配体通过激活小胶质细胞后分泌一些可溶性因子,进而引起了对神经元的毒性作用。也有报道指出癫痫患者海马神经元损伤的 DNA 能够刺激小神经胶质细胞表

达 TLR9,由此产生的 TNF- $\alpha$  通过 NF- $\kappa$ B 信号传导途径,导致海马齿状回神经细胞的减少<sup>[36]</sup>。

## 3 结语

难治性 TLE 的发病机制目前尚未阐明,其形成是许多重要的基因、蛋白质和信号通路等复杂机制组成的。目前国内外的同类型研究多是针对既往报道的蛋白进行的重复验证方面的,缺乏对癫痫异常蛋白的整体、宏观性的探索性研究。我们可以通过目前新技术发现差异蛋白在更大的样本中以及实验癫痫脑组织中进行验证,从而探索难治性癫痫患者发生相关的蛋白以及相应的信号通路,为进一步的机制研究、药物开发等提供理论依据。

## 参考文献

- Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task force on classification and terminology. *Epilepsia*, 2001, 42(6): 796-803.
- Chang BS, Lowenstein DH. *Epilepsy*. *N Engl J Med*, 2003, 349(13): 1257-1266.
- Liu X, Wen F, Yang J, *et al*. A review of current applications of mass spectrometry for neuroproteomics in epilepsy. *Mass Spectrom Rev*, 2010, 29(2): 197-246.
- Lanneau D, Wettstein G, Bonniaud P, *et al*. Heat shock proteins: cell protection through protein triage. *Scientific World Journal*, 2010, 10: 1543-1552.
- Chang CC, Lui CC, Lee CC, *et al*. Clinical significance of serological biomarkers and neuropsychological performances in patients with temporal lobe epilepsy. *BMC Neurol*, 2012, 12: 15.
- Kirschstein T, Mikkat S, Mikkat U, *et al*. The 27-kDa heat shock protein (HSP27) is a reliable hippocampal marker of full development of pilocarpine-induced status epilepticus. *Epilepsy Res*, 2012, 98(1): 35-43.
- Rogemond V, Auger C, Giraudon P, *et al*. Processing and nuclear localization of CRMP2 during brain development induce neurite outgrowth inhibition. *J Biol Chem*, 2008, 283(21): 14751-14561.
- Rogawski MA, Tofighty A, White HS, *et al*. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res*, 2015, 110: 189-205.
- Wilson SM, Moutal A, Melemedjian OK, *et al*. The functionalized amino acid (S)-Lacosamide subverts CRMP2-mediated tubulin polymerization to prevent constitutive and activity-dependent increase in neurite outgrowth. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 196.
- Lee CY, Jaw T, Tseng HC, *et al*. Lovastatin modulates glycogen synthase kinase-3 $\beta$  pathway and inhibits mossy fiber sprouting after pilocarpine-induced status epilepticus. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38789.
- Ohlsson M, Mattsson P, Wamil BD, *et al*. Macrophage stimulation using a group B-streptococcus exotoxin (CM101) leads to axonal regrowth in the injured optic nerve. *Restor Neurol Neurosci*, 2004, 22(1): 33-41.
- Focking M, Chen WQ, Dicker P, *et al*. Proteomic analysis of human hippocampus shows differential protein expression in the

- different hippocampal subfields. *Proteomics*, 2012, 12(15-16): 2477-2481.
- 13 Lee TS, Mane S, Eid T, *et al.* Gene expression in temporal lobe epilepsy is consistent with increased release of glutamate by astrocytes. *Mol Med*, 2007, 13(1-2): 1-13.
  - 14 Duncan RL, Turner CH. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int*, 1995, 57(5): 344-358.
  - 15 Wu Y, Wang XF, Mo XA, *et al.* Expression of laminin beta1 and integrin alpha2 in the anterior temporal neocortex tissue of patients with intractable epilepsy. *Int J Neurosci*, 2011, 121(6): 323-328.
  - 16 Wu Y, Feng Y, Pang JR, *et al.* Study on expression of laminin in patients with intractable epilepsy. *Int J Neurosci*, 2009, 119(12): 2219-2227.
  - 17 Cheng J, Zhang J, Merched A, *et al.* Mechanical stretch inhibits oxidized low density lipoprotein-induced apoptosis in vascular smooth muscle cells by up-regulating integrin alphavbeta3 and stablization of PINCH-1. *J Biol Chem*, 2007, 282(47): 34268-34275.
  - 18 Liu GL, Wang KY, Guo H, *et al.* Inositol-requiring protein 1alpha signaling pathway is activated in the temporal cortex of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Neurol Sci*, 2013, 34(3): 357-364.
  - 19 Liang P, MacRae TH. Molecular chaperones and the cytoskeleton. *J Cell Sci*, 1997, 110(Pt 13): 1431-1440.
  - 20 Yamamoto A, Murphy N, Schindler CK, *et al.* Endoplasmic reticulum stress and apoptosis signaling in human temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006, 65(3): 217-225.
  - 21 Yu Z, Luo H, Fu W, *et al.* The endoplasmic reticulum stress-responsive protein GRP78 protects neurons against excitotoxicity and apoptosis: suppression of oxidative stress and stabilization of calcium homeostasis. *Exp Neurol*, 1999, 155(2): 302-314.
  - 22 Sato K, Abe K. Increases in mRNA levels for Talpha1-tubulin in the rat kindling model of epilepsy. *Brain Res*, 2001, 904(1): 157-160.
  - 23 Yang JW, Czech T, Felizardo M, *et al.* Aberrant expression of cytoskeleton proteins in hippocampus from patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Amino Acids*, 2006, 30(4): 477-493.
  - 24 Hendriksen H, Datson NA, Ghijsen WE, *et al.* Altered hippocampal gene expression prior to the onset of spontaneous seizures in the rat post-status epilepticus model. *Eur J Neurosci*, 2001, 14(9): 1475-1484.
  - 25 Nemani VM, Binder DK. Emerging role of gap junctions in epilepsy. *Histol Histopathol*, 2005, 20(1): 253-259.
  - 26 Gajda Z, Gyengesi E, Hermesz E, *et al.* Involvement of gap junctions in the manifestation and control of the duration of seizures in rats in vivo. *Epilepsia*, 2003, 44(12): 1596-1600.
  - 27 李雪斌, 黄瑞雅, 吴晓飞, 等. 颞叶癫痫大鼠缝隙连接蛋白 32 表达变化的实验研究. *卒中与精神疾病*, 2010, 20(5): 702-705.
  - 28 Zappala A, Li Volti G, Serapide MF, *et al.* Expression of pannexin2 protein in healthy and ischemized brain of adult rats. *Neuroscience*, 2007, 148(3): 653-667.
  - 29 Fedele DE, Gouder N, Guttinger M, *et al.* Astrogliosis in epilepsy leads to overexpression of adenosine kinase, resulting in seizure aggravation. *Brain*, 2005, 128(Pt 10): 2383-2395.
  - 30 Sha L, Wu X, Yao Y, *et al.* Notch signaling activation promotes seizure activity in temporal lobe epilepsy. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(2): 633-644.
  - 31 Vazquez G, Wedel BJ, Aziz O, *et al.* The mammalian TRPC cation channels. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1742(1-3): 21-36.
  - 32 Kunert-Keil C, Bisping F, Kruger J, *et al.* Tissue-specific expression of TRP channel genes in the mouse and its variation in three different mouse strains. *BMC Genomics*, 2006, 7: 159.
  - 33 Zeng C, Zhou P, Jiang T, *et al.* Upregulation and diverse roles of TRPC3 and TRPC6 in synaptic reorganization of the mossy fiber pathway in temporal lobe epilepsy. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(1): 562-572.
  - 34 Noreen M, Shah MA, Mall SM, *et al.* TLR4 polymorphisms and disease susceptibility. *Inflamm Res*, 2012, 61(3): 177-188.
  - 35 Derkow K, Kruger C, Dembny P, *et al.* Microglia induce neurotoxic IL-17<sup>+</sup> gammadelta T cells dependent on TLR2, TLR4, and TLR9 activation. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135898.
  - 36 Cho KO, Lybrand ZR, Ito N, *et al.* Aberrant hippocampal neurogenesis contributes to epilepsy and associated cognitive decline. *Nat Commun*, 2015, 6: 6606.

# 智能移动设备在癫痫管理中的研究进展



郭灿收<sup>1</sup>, 付冬冬<sup>1</sup>, 王彬<sup>2</sup>, 刘文静<sup>1</sup>, 项琳<sup>1</sup>, 高策<sup>1</sup>, 蒋勇明<sup>1</sup>, 黄建敏<sup>1</sup>

1. 右江民族医学院 神经内科 (广西百色 533000)

2. 随州市中心医院 神经内科 (湖北随州 441300)

**【摘要】** 智能移动设备可能引起癫痫患者脑电波的改变,但目前尚无充分证据表明能够引起临床症状。癫痫患者及其监护人对智能移动设备在癫痫管理中的应用持积极态度。智能移动设备在癫痫管理中有多种模式,如短信、家庭视频、贝叶斯分析、智能穿戴设备等,不仅可以监测癫痫表现还可能预测癫痫发作。在一些发展中国家,智能移动设备在癫痫管理中取得了良好效果。

**【关键词】** 智能移动设备; 癫痫; 管理; 安全性

癫痫具有发作性和不可预见性的特点,全球约有 7 000 万癫痫患者,其中约 1/3 为耐药性癫痫<sup>[1]</sup>。癫痫导致的健康问题、社会心理问题、经济问题,对癫痫患者的整体生活质量造成巨大影响。智能移动设备技术日臻成熟,逐渐渗透到健康和疾病管理中<sup>[2]</sup>,比如糖尿病、卒中、心律失常等<sup>[3-5]</sup>。因此,智能移动设备在癫痫管理中将起到重要作用。及时、准确预警癫痫发作可以减少患者意外伤害和挽救患者生命。然而,智能移动设备在癫痫管理中的运用还不成熟,仍存一些问题亟待解决。本文就智能移动设备在癫痫管理中的研究进展作一综述。

## 1 智能移动设备在癫痫管理中的安全性

手机产生的电磁波是空间电磁波的 4~6 倍,有学者提出癫痫患者不宜使用手机<sup>[6]</sup>。一些研究结果也支持使用手机可能诱发癫痫。动物实验表明,将大鼠分别暴露于全球移动通信(Global system for mobile communication, GSM) 900 MHz 辐射(与手机发射的强度类似) 90 min、2 h、24 h 后,发现新皮质、古皮质、海马和丘脑中的 c-Fos、胶质细胞标志物显著增加。此现象是由非热辐射和辐射的联合应激对脑组织作用引起的<sup>[7,8]</sup>。GSM 辐射脉冲对微毒素诱发的癫痫大鼠模型脑活动的具体影响表明,手机辐射可能会诱导神经元局部变化<sup>[9]</sup>。临床实验也得出了类似的结论。一项在佛罗里达州和伊利诺伊州进行的独立前瞻性队列研究发现,发短信节律(Texting rhythm, TR)可以诱发一种异常的脑电波<sup>[10]</sup>。有病例报道 1 例 44 岁女性在使用短信时诱

发了阅读癫痫<sup>[11]</sup>。10 例局灶性癫痫患者的闭眼静息脑电图(EEG)数据与对照组 15 例正常受试者的数据比较发现,手机电磁波可能会影响癫痫患者半球间  $\alpha$  波的同步<sup>[12]</sup>。对 1 例患有胶质母细胞瘤的 60 岁女性患者 VEEG 研究显示,手机利用率与癫痫发作之间有明显的相关性<sup>[13]</sup>。

以上研究表明使用智能手机可能增加癫痫发作,然而在另外一些研究中则得出相反的结论。一项动物实验研究发现,手机电磁波影响戊四氮诱导的癫痫大鼠海马钙离子内流、细胞凋亡、氧化应激和辣椒素受体通道(Transient receptor potential vanilloid-1, TRPV1)激活,实验组较对照组有统计学差异。癫痫组和癫痫+电磁波组之间,神经元凋亡、钙离子内流没有统计学差异<sup>[14]</sup>。一项临床研究表明,手机电磁波不足以导致癫痫患者发作频率增加。暴露于 GSM 电磁场能够调节患者的皮质兴奋性。与健康受试者相反,这些影响仅在电磁场暴露于癫痫灶对侧的半球之后才明显。内向整流(Inward rectifying, IH)在对照组和实验组都不会影响大脑兴奋性<sup>[15]</sup>。有研究观察到无线电频率(Radio frequency, RF)在对照组和实验组存在差异,但很难推断其影响人体健康<sup>[16]</sup>。一项双盲研究记录了 12 例局灶性癫痫患者的 EEG 活动,急性 GSM 暴露轻微影响癫痫患者 EEG 性质,无任何临床相关性,没有发现使用手机导致这些患者癫痫发作风险增加<sup>[17]</sup>。基于健康人群和癫痫患者记录的听觉诱发电位(Auditory evoked potential, AEPs)的研究发现, GSM 手机辐射改变人类的听觉皮层活动,但对脑功能的影响尚未得到证实<sup>[18]</sup>。9 名健康受试者和 6 例癫痫患者暴露于 GSM 手机辐射, GSM 信号改变了他们 EEG 活动的频谱排列,然而这些对 EEG 的生物学效应不



足以提出一些电生理假设<sup>[19]</sup>。丹麦一项全国性队列研究纳入 420 095 人, 研究结果发现: 使用智能移动设备的使癫痫患者标准住院率 (Standardized hospitalization ratios, SHRs) 降低了 30% ~ 40%, 且并不增加癫痫的发作频率, 甚至减少耐药性癫痫的发生<sup>[20]</sup>。2014 年 9 月–2015 年 9 月, 印度 Guntur 医学院医院神经科门诊部进行了一项回顾性队列研究, 包括 178 例癫痫患者, 发作年龄在 16 ~ 65 岁, 病史在 1 年以上, 移动通讯组 (3.7%) 较无移动通讯组 (28.2%) 的耐药性癫痫患病率降低, 差异具有统计学意义<sup>[21]</sup>。

## 2 智能移动设备在癫痫管理中的可接受程度

华西医院神经病学癫痫中心于 2015 年 1 月–2015 年 6 月, 连续招募 502 例癫痫患者, 通过问卷调查收集其对使用智能手机应用程序的依从性和态度。结果表明患者对使用 App 持有积极态度, 用药依从性差的患者更愿意使用 App, 癫痫发作越频繁、用药依从性越差的患者越愿意使用 App, 大部分患者认为 App 具有实用性<sup>[22]</sup>。一项针对儿童青少年癫痫患儿 (年龄 0 ~ 15 岁) 监护人的调查表明, 他们同样愿意使用智能手机应用程序<sup>[23]</sup>。马来西亚东海岸 3 大综合医院的癫痫门诊一项为期 3 个月的前瞻性、随机研究, 共 51 例患者完成了研究, 74.0% 患者认为移动癫痫教育系统非常有用。大多数患者 (94.0%) 对癫痫教育, 提出积极评价和良好意见, 88.2% 的参与者会向其他癫痫患者推荐该系统<sup>[24]</sup>。尽管目前研究不多, 但也足以说明癫痫患者及其监护人对智能移动设备进行管理癫痫持有积极的态度。

## 3 智能移动设备在癫痫管理中的方法

### 3.1 短信癫痫教育计划

马来西亚 3 家医院的癫痫门诊患者被随机分为两组: 对照组患者接受纸质癫痫教材, 干预组同时接受移动癫痫教育系统的短信, 结果表明移动癫痫教育系统能有效改善癫痫患者对癫痫的认知和态度<sup>[25]</sup>。

### 3.2 家庭视频

目前, 癫痫的诊断主要依据患者的病史和 EEG 等相关检查资料, 获取详细、完整的病史是癫痫诊断的关键。由于一般癫痫发作持续时间短暂, 患者和监护人无法提供准确的病史。手机摄像则能为医师诊断癫痫提供准确的依据, 拓展了提供病史的方法<sup>[26]</sup>。一项共有 340 例癫痫患者的研究表明, 家

庭视频录像与 VEEG 的总体符合度为 92%。与使用病史相比, 使用家庭视频进行分类, 大部分患者被正确诊断为局灶性癫痫。表明家庭视频比癫痫患者监护人提供的病史更加可靠, 有助于正确划分癫痫类型<sup>[27]</sup>。

### 3.3 贝叶斯分析

癫痫发作的诊断是治疗癫痫的重要一步, 基于对病史结果的贝叶斯分析, 有可能设计出一种给出癫痫发作概率的工具。一项纳入 67 例患者的研究发现, 癫痫患者的预检概率为 76%。将具有最多信息量的似然比 (Likelihood ratio, LR) 的 11 个问题答案组合成一个工具。对 14 例不同患者进行测试, 概率为 88% ~ 100%, 非癫痫患者为 7% ~ 42%。基于简单临床信息, 使用贝叶斯原理设计的工具可以帮助医师诊断癫痫。该工具很容易转换为手机应用程序<sup>[28]</sup>。

### 3.4 智能穿戴设备

Android 移动应用软件可以实现 EEG 数据的处理和分析, EEG 波形的显示和癫痫发作的警报, 可用于临床和家庭应用中的癫痫发作监测<sup>[29]</sup>。当脑电波呈现出“棘波”和“尖波”时, 患者癫痫发作的可能性增加。实时获取脑电波数据, 并进行脑电波的解析。当检测到脑电波处于高度兴奋或紧张状态时, 会通过铃声提示患者平静心情; 当检测到高频  $\gamma$  波 (或棘波) 频繁出现时, 表示癫痫很可能要发作。此时会通过 GPS 获取患者位置信息, 通过短信发送至预先设定的号码<sup>[30]</sup>。使用 EEG 信号自动预测癫痫发作。通过选择高阶光谱的特征, 分类精度能够达到 94.6%<sup>[31]</sup>。一种耳塞式 EEG 记录装置利用 iPhone 或 iPod 将患者的数据持续上传到安全服务器。医生不仅能够实时获取脑电波数据, 而且可以随时将设备从患者身上移除或重新应用, 减少对患者生活的干扰<sup>[32]</sup>。智能手表是近年来新兴的一种智能穿戴设备, 也在癫痫管理中进行了研究。Juliana Lockman 等研究了 40 例患者中, 有 6 例共 8 次强直阵挛性发作, 智能手表检测到其中 7 次发作, 1 次漏掉的原因可能是电池电量不足或者未能开启蓝牙连接, 204 次检测结果并非癫痫发作<sup>[33]</sup>。一项大型前瞻性单中心研究发现, 智能手表在儿童各种类型癫痫发作检测中总的检出率在 16%<sup>[34]</sup>。智能手表在癫痫检测中的有效性尚待进一步提高。

## 4 智能移动设备在癫痫管理中的成绩

智能移动设备在癫痫管理中的接受率较高, 有利于癫痫的诊断和管理, 在一些医疗资源匮乏的地

区取得良好的成绩。在印度和尼泊尔,使用电话应用程序对3个不同人群中的132例患者进行诊断,并与神经病学家的“金标准”诊断进行比较。应用程序评分与神经病学家的诊断(加权  $kappa=75.3\%$ ) 具有很好的一致性。应用程序评分90分以上,诊断癫痫的灵敏度为88%,特异性为100%。该应用程序容易使用,可由非医务人员使用<sup>[35]</sup>。

在印度,神经病学专家不足2000名,却有500万癫痫患者。印度北部两个流动诊所对患者在7个月和9个月后联系进行个人或电话调查表明流动诊所是有效的,可以作为减小城乡癫痫治疗差距的典范<sup>[36]</sup>。流动诊所如果和智能移动设备结合可能会派生出更加有效的癫痫管理模式。远程医疗有助于诊断和复查,帮助非医务人员诊断癫痫发作的工具已经被开发为手机应用程序,具有良好的适用性、灵敏度和特异性。使用电话或短信改善癫痫患者的管理,有助于帮助资源贫乏地区的广大癫痫患者<sup>[37]</sup>。

## 5 智能移动设备在癫痫管理中的不足和展望

现有证据表明智能移动设备在癫痫患者中使用是安全的,不会增加患者癫痫发作风险,但是仍需大样本的研究来支持。智能移动设备在癫痫管理中显示了其独特价值,但是如何对高达30%的耐药性癫痫患者进行管理并降低其意外死亡的风险,仍是不小的挑战<sup>[38]</sup>。智能移动设备的开发还处于探索阶段,在预测癫痫发作中具有良好的应用前景,但目前因受外界因素干扰较大,可靠性有待进一步提高。开发一套标准化、准确率高、不断升级完善的智能移动设备对于癫痫管理具有重要意义。

## 参考文献

- 1 Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-resistant epilepsy: multiple hypotheses, few answers. *Front Neurol*, 2017, 8: 301.
- 2 Reeder B, David A. Health at hand: a systematic review of smart watch uses for health and wellness. *J Biomed Inform*, 2016, 63: 269-276.
- 3 李姝婷, 冯毕龙, 喻思红. 智能手机应用程序在糖尿病健康管理中的应用进展. *护理学报*, 2017, 24(3): 44-49.
- 4 林蓓蕾, 梅永霞, 王云璐, 等. 智能手机及应用程序在卒中患者管理中的应用进展. *中国脑血管病杂志*, 2017, 14(2): 105-109.
- 5 Kirtava Z, Gegenava T, Gegenava M, *et al*. Mobile telemonitoring for arrhythmias in outpatients in the Republic of Georgia: a brief report of a pilot study. *Telemed J E Health*, 2012, 18(7): 570-571.
- 6 刘松岩, 尹艳秋. 癫痫: 基础与临床. 长春: 吉林大学出版社, 2010: 71-72.
- 7 Carballo-Quintas M, Martinez-Silva I, Cadarso-Suarez C, *et al*. A study of neurotoxic biomarkers, c-fos and GFAP after acute exposure to GSM radiation at 900 MHz in the picrotoxin model of rat brains. *Neurotoxicology*, 2011, 32(4): 478-494.
- 8 Lopez-Martin E, Relova-Quinteiro JL, Gallego-Gomez R, *et al*. GSM radiation triggers seizures and increases cerebral c-Fos positivity in rats pretreated with subconvulsive doses of picrotoxin. *Neurosci Lett*, 2006, 398(1-2): 139-144.
- 9 Lopez-Martin E, Bregains J, Relova-Quinteiro JL, *et al*. The action of pulse-modulated GSM radiation increases regional changes in brain activity and c-Fos expression in cortical and subcortical areas in a rat model of picrotoxin-induced seizure proneness. *J Neurosci Res*, 2009, 87(6): 1484-1499.
- 10 Tatum WO, Diciaccio B, Kipta JA, *et al*. The texting rhythm: a novel EEG waveform using smartphones. *J Clin Neurophysiol*, 2016, 33(4): 359-366.
- 11 Watson E, Lewis J, Cutfield N. "Txt"-induced seizures indicating reading epilepsy in the mobile phone age. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(7): 1042-1044.
- 12 Vecchio F, Tombini M, Buffo P, *et al*. Mobile phone emission increases inter-hemispheric functional coupling of electroencephalographic alpha rhythms in epileptic patients. *Int J Psychophysiol*, 2012, 84(2): 164-171.
- 13 Carota A, Novy J, Rossetti AO. Symptomatic complex partial status epilepticus manifesting as utilization behavior of a mobile phone. *Epilepsy Behav*, 2009, 14(3): 553-555.
- 14 Naziroglu M, Ozkan FF, Hapil SR, *et al*. Epilepsy but not mobile phone frequency (900 MHz) induces apoptosis and calcium entry in hippocampus of epileptic rat: involvement of TRPV1 channels. *J Membr Biol*, 2015, 248(1): 83-91.
- 15 Tombini M, Pellegrino G, Pasqualetti P, *et al*. Mobile phone emissions modulate brain excitability in patients with focal epilepsy. *Brain Stimul*, 2013, 6(3): 448-454.
- 16 Maby E, Le Bouquin Jeannes R, Faucon G, *et al*. Effects of GSM signals on auditory evoked responses. *Bioelectromagnetics*, 2005, 26(5): 341-350.
- 17 Curcio G, Mazzucchi E, Della Marca G, *et al*. Electromagnetic fields and EEG spiking rate in patients with focal epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(4): 659-666.
- 18 Maby E, Le Bouquin Jeannes R, Liegeois-Chauvel C, *et al*. Analysis of auditory evoked potential parameters in the presence of radiofrequency fields using a support vector machines method. *Med Biol Eng Comput*, 2004, 42(4): 562-568.
- 19 Maby E, Le Bouquin Jeannes R, Faucon G. Short-term effects of GSM mobiles phones on spectral components of the human electroencephalogram. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2006, 1: 3751-3754.
- 20 Schuz J, Waldemar G, Olsen JH, *et al*. Risks for central nervous system diseases among mobile phone subscribers: a danish retrospective cohort study. *PLoS One*, 2009, 4(2): e4389.
- 21 Nagarjunakonda S, Amalakanti S, Uppala V, *et al*. Mobile phones and seizures: drug-resistant epilepsy is less common in mobile-phone-using patients. *Postgrad Med J*, 2017, 93(1095): 25-28.
- 22 Liu X, Wang R, Zhou D, *et al*. Feasibility and acceptability of smartphone applications for seizure self-management in China: Questionnaire study among people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 55: 57-61.
- 23 Liu X, Wang R, Zhou D, *et al*. Smartphone applications for seizure care and management in children and adolescents with epilepsy: Feasibility and acceptability assessment among caregivers in China. *Epilepsy Res*, 2016, 127: 1-5.

- 24 Lua PL, Neni WS. Feasibility and acceptability of mobile epilepsy educational system (MEES) for people with epilepsy in malaysia. *Telemed J E Health*, 2012, 18(10): 777-784.
- 25 Lua PL, Neni WS. Health-related quality of life improvement via telemedicine for epilepsy: printed versus SMS-based education intervention. *Qual Life Res*, 2013, 22(8): 2123-2132.
- 26 李作为. 手机摄像功能在癫痫发作观察中的应用. *护理实践与研究*, 2015, (2): 152.
- 27 Dash D, Sharma A, Yuvraj K, *et al*. Can home video facilitate diagnosis of epilepsy type in a developing country? *Epilepsy Res*, 2016, 125: 19-23.
- 28 Patterson V, Pant P, Gautam N, *et al*. A bayesian tool for epilepsy diagnosis in the resource-poor world: development and early validation. *Seizure*, 2014, 23(7): 567-569.
- 29 梁振虎, 吴书峰, 杨春林, 等. 基于 Android 系统的便携式癫痫发作智能监控系统. *生物医学工程杂志*, 2016, 33(1): 31-37.
- 30 杨振凯, 苗成林, 吴龙涛, 等. 智能癫痫病监测报警系统. *物联网技术*, 2015, 5(9): 12-14.
- 31 Sareen S, Sood SK, Gupta SK. An automatic prediction of epileptic seizures using cloud computing and wireless sensor networks. *J Med Syst*, 2016, 40(11): 226.
- 32 Do Valle BG, Cash SS, Sodini CG. Wireless behind-the-ear EEG recording device with wireless interface to a mobile device (iPhone/iPod touch). *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2014: 5952-5955.
- 33 Lockman J, Fisher RS, Olson DM. Detection of seizure-like movements using a wrist accelerometer. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(4): 638-641.
- 34 Patterson AL, Mudigoudar B, Fulton S, *et al*. Smart watch by smart monitor: assessment of seizure detection efficacy for various seizure types in children, a large prospective single-center study. *Pediatr Neurol*, 2015, 53(4): 309-311.
- 35 Patterson V, Singh M, Rajbhandari H, *et al*. Validation of a phone app for epilepsy diagnosis in india and nepal. *Seizure*, 2015, 30: 46-49.
- 36 Bigelow J, Singh V, Singh M. Medication adherence in patients with epilepsy after a single neurologist visit in rural India. *Epilepsy Behav*, 2013, 29(2): 412-415.
- 37 Patterson V. Telemedicine for epilepsy support in resource-poor settings. *Front Public Health*, 2014, 2: 120.
- 38 Mclean B, Shankar R, Hanna J, *et al*. Sudden unexpected death in epilepsy: measures to reduce risk. *Pract Neurol*, 2017, 17(1): 13-20.

# 癫痫的 ILAE 分类：ILAE 委员会关于分类和术语的意见书



Ingrid E Scheffer, Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla, *et al*

张静 张月华 译, 刘晓燕 吴逊 审

**【摘要】** 自从 1989 年国际抗癫痫联盟 (ILAE) 最后批准的分类以来, ILAE 已经更新了癫痫的分类, 以反映我们在获得巨大科学进步后对癫痫及其基本机制理解方面的收获。作为执业医师的重要工具, 在我们的思想中癫痫分类必须有恰当和动态的变化, 并且应全面的翻译到全球所有地区。癫痫分类最初的目的是对患者进行诊断, 但是对于癫痫研究、抗癫痫治疗的发展和全世界的交流也非常重要。这次新分类起源于 2013 年提交以供公开评论的一份草拟文件, 该草拟文件在经过国际癫痫界几轮讨论广泛反馈后得以修订。此分类呈现了 3 个层次, 首先是发作类型, 假设患者已经有最新的 2017 年 ILAE 癫痫发作分类所确定的发作类型; 诊断了发作类型后, 下一步就是诊断癫痫类型, 包括局灶性癫痫、全面性癫痫、全面性及局灶性癫痫两者兼有, 以及分类不明的癫痫; 第三层次是癫痫综合征, 此处可以做出特定综合征的诊断。这一新分类在每一层次均包含了病因, 强调在每一步诊断时都要考虑病因, 因为病因将会对治疗产生重要影响。选择将病因分为 6 个亚组是基于其潜在的治疗因果关系。该分类引入了新的术语如“发育性和癫痫性脑病”等。“自限性”和“药物有效性”取代“良性”一词。希望这一新的框架将有助于提高 21 世纪癫痫的关爱和研究。

**【关键词】** 分类; 癫痫综合征; 术语; 病因

## 要点

- ILAE 提出了一个改进的癫痫分类框架, 可以与癫痫发作的分类一起使用
- 诊断的层次: 癫痫发作类型、癫痫类型 (局灶性、全面性、全面性及局灶性两者兼有, 未知) 以及癫痫综合征
- 患者第一次就诊时就应该考虑病因诊断, 并应贯穿于诊断过程的每一步; 一例患者的病因分类可能不止一个
- 在适当的时候用“自限性”和“药物有效性”取代“良性”一词
- “发育性和癫痫性脑病”这一术语可在恰当的时候全部或部分使用

自国际抗癫痫联盟 (ILAE) 1909 年初成立以来, 一直致力于改进癫痫的分类, 自 20 世纪 60 年代 Henri Gastaut 提出分类新概念后取得了重要进步。接下来 20 年间的激烈讨论及获得的新知识促成了 1985 年 ILAE “癫痫及癫痫综合征的分类”,

随后于 1989 年 ILAE 大会很快修订并批准。1989 年的分类在全世界范围内引起重大反响, 主要影响癫痫的关爱和研究。这项工作集聚了前辈们超过一个世纪的努力, 我们非常感谢他们在癫痫分类的发展中所做出的开创性贡献。

虽然 1989 年 ILAE 分类中许多概念至今仍然有效, 但是我们非常清楚, 过去数十年间的科学发现已经从根本上改变了我们对于癫痫的认识以及对癫痫患者的诊断治疗的方法, 所以我们日益认识到癫痫的分类必须做出改进。

癫痫分类是评估有癫痫发作个体的关键性临床工具。癫痫分类影响到每一次的临床会诊, 甚至延伸至临床以外的领域, 如临床和癫痫基础研究以及新治疗方法的发展。癫痫分类有多种目的: 为识别患者癫痫发作的类型提供框架, 预测此患者可能会出现的其他发作形式, 推测癫痫发作的可能诱因, 以及时常有关患者的预后。癫痫分类也告诉我们共患病的风险包括学习困难、智力障碍、精神心理问题如孤独症谱系障碍, 以及死亡风险如癫痫患者的猝死 (Sudden unexplained death in epilepsy, SUDEP)。值得注意的是, 癫痫分类经常可以指导我们选择抗癫痫治疗的方法。

癫痫分类从 20 世纪 60 年代以来有显著的发展。癫痫分类多次修订,反映出我们对于表型以及基本机制的认识,这些进步都是基于全世界临床和基础研究的巨大贡献。这些认识渗入到临床患者管理的方方面面,并且促进治疗创新的进展,包括药物治疗或生酮饮食治疗、手术方法和设备的发展。癫痫分类永远是一个动态过程,通过研究以及改进对这种异质性疾病组的了解,反复得到新观点。分类持续的发展有望推动将来在患者管理方面的进步。

癫痫分类引发激烈的争论,部分原因是分类建立在复杂的临床构成癫痫诊断的基础,另一部分原因是分类对于我们的日常实践十分关键。癫痫分类是收集全世界的癫痫专家及相关专家的意见。毋庸置疑,虽然我们的最终希望是提出一个科学的分类,但我们的认识还不足以建立一个完全科学严谨的分类。因此当前的建议是基于最近的科学理解结合高水平的专家意见,包括癫痫专家讨论和全世界的癫痫社团广泛讨论磋商。

当一患者表现为发作时,临床医生会通过几个关键的步骤来作出诊断。在对发作进行分类前,医生必须对其他可能的事件进行大量的鉴别诊断,以确定该发作性事件是否为癫痫发作。这些事件包括惊厥性晕厥、睡眠异常、运动障碍和其他的非痫性事件(<https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html>)。这一诊断步骤应于对患者的癫痫分类之前完成。

有关癫痫分类,临床医生首先是进行发作的分类。这也是发作最新分类指南的主题。然后需要对患者的癫痫类型进行分类,许多病例可能诊断为特定的癫痫综合征。与此同时,在诊断的每一步中尽可能分析患者的病因是非常重要的。对发作的分类以及癫痫的分类均需要考虑辅助检查结果,如脑电图(EEG)、神经影像学检查及其他寻找癫痫病因的检查。因此,我们自 1989 年最后批准的 ILAE 分类之后首次提出重要的癫痫分类。

## 1 方法

过去,ILAE 对于术语、定义和发作及癫痫分类等基本问题的意见书需要得到 ILAE 大会上来自全世界的代表在最高会议上投票通过。这种方法已不再是一个理想的方法,因为全世界癫痫领域的专家数量大幅增加,无法利用通讯工具巨大的进步充分参与。

因此,联盟于 2013 年为了最后定稿及批准建

立一个新的程序代替意见书。这份文件反映了 ILAE 关于采用通用语言或定义(定义癫痫、分类)的立场。这个程序包含很多步骤,包括由联盟挑选的专家组形成初始文件在 ILAE 网站上发布,征求所有相关人员的意见和批评,并指定一个独立的专家小组进行审查并纳入公众意见。与此同时,将文件提交准备发表的期刊进行同行评审(<http://www.ilae.org/Visitors/Documents/Guideline-PublPolicy-2013Aug.pdf>)。

就修订分类来说,ILAE 分类和术语委员会在上述程序之前,于 2010 年 9 月发表了第一个提案。重点是应用简明的术语。2010 年发表的提案引发了广泛的讨论和评论。ILAE 执委会随后成立了一个新的分类和术语委员会,这个委员会的任务就是根据 ILAE 意见书的大纲形成修订后的分类。委员会于 2013 年提交了初始文件,该文件已经在网上发布以邀请广泛讨论(相关信息可查询 Scheffer, *et al.*)。有很多团体参与并讨论,共收集了来自 43 个国家的 128 条建议。反响非常广泛并且关于重要内容的反馈意见不一,因此负责审查公众评论的专家小组决定,有必要进行进一步的公众参与以确保最大程度地达到统一。专家小组进一步征求参与者意见并回应相关人员的反馈,2016 年《Epilepsia Open》上发表的一篇文章描述了这一过程的流程图,并再次征求全球的反馈。随后对进一步的建议进行认真考虑,最终呈现在 2017 年的癫痫分类意见书中。

## 2 癫痫分类

新的癫痫分类是一个多层次的分类,旨在适应不同的临床条件进行癫痫分类(图 1)。这是在获知全世界资源的广泛差异下诞生的,意味着不同级别的分类可能取决于作出诊断的临床医生可用的资源。在可能的情况下,3 个层次的诊断都应该同时寻找癫痫患者的病因。

### 2.1 发作类型

癫痫分类框架的起点是发作类型;假设临床医生已经对一个癫痫发作作出了明确诊断,而不意味着是将癫痫的事件从非癫痫中区分开的一个诊断规则系统。发作类型的分类是根据附件中新的癫痫术语确定的。发作分为局灶性起始、全面性起始、以及起始不明。

在一些情况下,没有 EEG、视频和影像学资料,根据癫痫发作类型分类是可能达到的最高诊断水平。在另一些情况下,可能只有很少的资料可

用而无法达到更高级别的诊断,例如患者只有一次发作。

## 2.2 癫痫类型

第二个层次是癫痫的类型,并且假设患者已经根据 2014 年的定义诊断为癫痫。除了已经确立的全面性癫痫和局灶性癫痫,癫痫类型分类包含了一个新的类型“全面性及局灶性癫痫两者兼有”,还包括未知类型的癫痫。很多癫痫包括多种发作类型。

对于全面性癫痫的诊断,患者的 EEG 会典型的表现为广泛性棘慢复合波活动。全面性癫痫患者可能有多种发作类型,包括失神发作、肌阵挛发作、失张力发作、强直发作和强直-阵挛发作。全面性癫痫的诊断是基于临床依据,典型的发作间期脑电图发放可以支持诊断。当患者有全面强直-阵挛发作而 EEG 正常时诊断需要谨慎。在这种情况下,需要有支持性证据作出全面性癫痫的诊断,如肌阵挛发作或者相关的家族史。

局灶性癫痫包括单灶性和多灶性以及发作涉及一侧半球。包括多种癫痫发作类型,如意识清醒的局灶性发作、意识受损的局灶性发作、局灶性运动发作、局灶性非运动发作以及局灶性发作演变为双侧强直-阵挛发作。间期 EEG 的经典表现为局灶性癫痫样发放,但是应在临床根据上作出诊断,EEG 所见只是支持性证据。

有些患者表现出既有全面性发作也有局灶性发作,因此新分类中包含了全面性及局灶性癫痫。诊断主要依据临床的根据,EEG 作为支持。发作期记录是有帮助的,但并非必须的。间期 EEG 可能同时显示广泛性棘慢复合波以及局灶性癫痫样发放,但是癫痫样活动对于诊断也不是必须的。常见的有两种形式癫痫发作的例子是 Dravet 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征。

当临床医生无法作出癫痫综合征的诊断时,癫痫类型的诊断可能就是最终的诊断级别。包括如下这些例子:常见的儿童或者成人表现出非病灶性颞叶癫痫,即有局灶性癫痫但病因未知;1 例 5 岁的患儿表现出全面性强直-阵挛发作,同时 EEG 有广泛性棘慢复合波活动,无法归为已知的某种癫痫综合征,但是可以明确诊断为全面性癫痫;或者比较少见的情况,1 例 20 岁的女性既有局灶性发作伴意识受损又有失神发作,EEG 记录中既有局灶性又有广泛性棘慢波,核磁共振(MRI)正常,因此可以诊断为全面性和局灶性癫痫。

“未知”这一术语用于患者已经诊断为癫痫,

但是临床医生没有足够的信息来确定癫痫类型是局灶性还是全面性。原因可能有多种,可能没有 EEG 或者无法提供有效信息如 EEG 正常。如果发作类型未知,那么同样的癫痫类型可能也是未知的,不过两者并不总是一致。例如,1 例患者有过几次对称性全面强直-阵挛发作而没有局灶性特征,EEG 也是正常的。因此发作类型未知,癫痫类型也是未知的。

## 2.3 癫痫综合征

第三个级别是癫痫综合征的诊断。癫痫综合征是指包括癫痫发作类型、EEG 和影像学特点所见这一组表现一起出现。通常具有年龄相关性特征,如起病年龄和缓解年龄可适用,发作的诱发因素、昼夜变化,有时还有预后。可能会有显著的共患病如智力和精神障碍,同时也会有 EEG 和影像学的特殊改变。可能也会与病因、预后及治疗意义相关。值得注意的是癫痫综合征与病因诊断并不是一一对应的关系,并且有助于不同的目的如指导管理。有很多已经公认的综合征,如儿童失神癫痫、West 综合征和 Dravet 综合征,但值得注意的是,ILAE 从未有一个关于综合征的正式分类。最近开发的 ILAE 教育性网站(epilepsy diagnosis.org)提供了优秀的资源来帮助我们了解诊断的要素,回顾癫痫发作类型的视频以及许多已经明确的癫痫综合征的 EEG 特征,这个网站设计为一个教学工具。

**2.3.1 特发性全面性癫痫** 在全面性癫痫中特发性全面性癫痫(Idiopathic generalized epilepsy, IGE)是一个公认并很常见的亚组。IGE 包括 4 种确认的癫痫综合征:儿童失神癫痫、青少年失神癫痫、青少年肌阵挛癫痫和仅有全面性强直-阵挛发作的癫痫(以前被称为觉醒期全面性强直-阵挛发作,但是后来发现在 1 d 中的任何时候都可以发作因而修改其名称)。有提议将癫痫分类的术语中删除“特发性”一词,该词的定义是“除了可能的遗传倾向,病因不明”。希腊语“idios”是指自我、自己和个人的,意思就是反映遗传性病因但是没有明确指出。鉴于我们已经认识到并发现了许多癫痫的致病基因,包括一些单基因(遗传性或者新生的致病性变异)或者复杂性(多基因伴或不伴环境因素)遗传,因此考虑特发性是一个不够精确的术语。此外,“遗传”这个词有时会被错误地解释为与“继承”同义。

因此将这组综合征称为遗传性全面性癫痫(Genetic generalized epilepsy, GGE)显得更有意义,当临床医生有足够的证据确定这一分类时就可



作出诊断。这些证据来自于细致的临床研究,如对双胞胎和家族性中这些综合征的遗传因素的研究,但这并不意味着已经证实特异性的基因突变。目前已经明确的导致患者癫痫的遗传性突变还很少,除了婴儿期起病的发育性和癫痫性脑病,这些患者往往会有新生的致病性变异。

然而,已经有值得重视的意见希望保留 IGE 这一术语。因此工作组决定 IGE 在以下四种癫痫综合征是可以接受的:儿童失神癫痫,青少年失神癫痫,青少年肌阵挛癫痫和仅有全面强直-阵挛发作的癫痫。在具体的病例中,临床医生很容易确定遗传性病因时可以使用遗传性全面性癫痫这一术语。

**2.3.2 自限性局灶性癫痫** 有多种自限性的局灶性癫痫,通常是在儿童期起病。最常见的是伴中央颞区棘波的自限性癫痫,以前称为“伴中央颞区棘波的良性癫痫”。另外还包括自限性儿童枕叶癫痫,包括早发的 Panayiotopoulos 型和晚发的 Gastaut 型。其他还有自限性额叶癫痫、颞叶癫痫和顶叶癫痫,有一些是在青春期甚至成年期起病。

## 2.4 病因

从患者出现首次癫痫发作开始,临床医生就应该尽力明确患者癫痫的病因。目前已经发现一系列病因,对于治疗有意义的病因显得尤为重要。通常首次检查包括神经影像学,MRI 是理想的。这些可以帮助临床医生判断患者的癫痫是否有结构性的病因。其他的 5 个病因组分别是遗传性、感染性、代谢性、免疫性及未知病因(图 1)。患者的癫痫可能会有多种病因,病因并不是分等级的,重视

哪一种病因依情况而定。例如,1 例结节性硬化患者的病因包括结构性和遗传性两者,而对于遗传咨询以及新的治疗方法如 mTOR 抑制剂来说,遗传性病因很关键。

**2.4.1 结构性病因** 基于设计恰当的研究,结构性病因背后的概念就是结构异常在很大程度上与癫痫相关。结构性病因是指结构性神经影像学有可见的异常,并且电临床评估与影像学结果结合,从而可以合理地推测该影像学异常很可能就是患者发作的原因。结构性病因可能是获得性的,如中风、肿瘤、感染,或者遗传性如许多皮质发育异常。尽管这些畸形可能存在遗传性基础,但是结构异常是患者癫痫的基础。识别不明显的结构异常需要癫痫特殊序列的 MRI 检查。

众所周知癫痫与结构性病因有相关性,包括较为常见的伴海马硬化的颞叶内侧癫痫。其他关键性相关情况还有伴下丘脑错构瘤的发笑发作、Rasmussen 综合征和半侧惊厥-偏瘫癫痫。认识到这些相关性非常重要,以确保仔细检阅这些患者的影像学资料从而发现特异性的结构性异常。反过来也强调了如果患者药物治疗效果不好,则需要着重考虑癫痫的手术治疗。

结构性异常的根本原因可能是遗传性或获得性或两者均有。例如,多小脑回畸形可能是继发于 GPR56 基因突变,或者获得性地继发于宫内巨细胞病毒感染。获得性结构性病因包括缺氧缺血性脑病、外伤、感染和卒中。有些结构性病因有明确的遗传基础,如结节性硬化是分别由编码错构瘤蛋白

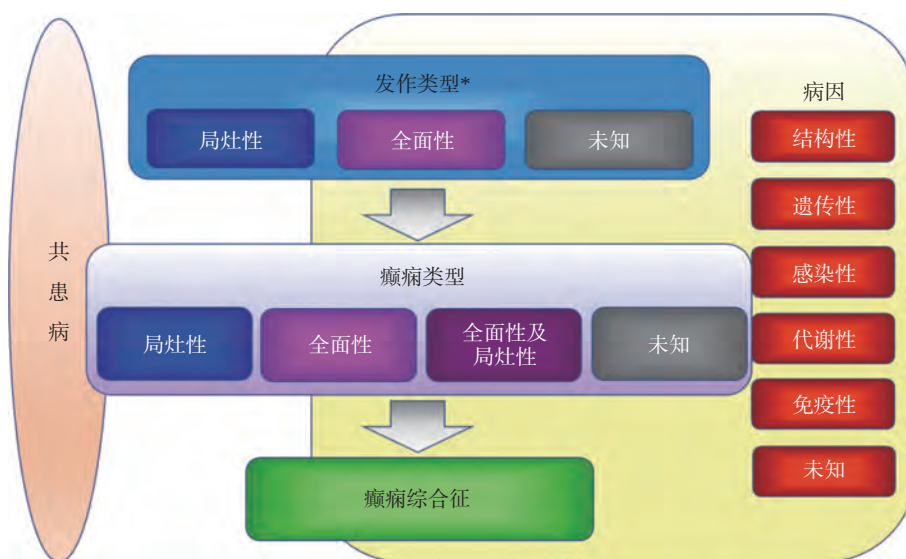


图 1 癫痫分类框架

\*指发作起始



和结节蛋白的 *TSC1* 和 *TSC2* 基因突变引起的,对于这一综合征,结构性和遗传性两种病因均可以使用。

**2.4.2 遗传性病因** 遗传性癫痫的概念是由已知或者推测的基因突变直接导致,而且发作是该疾病的核心症状。癫痫涉及的遗传性病因非常多样,在许多病例中尚未发现明确的基因。

首先,可能仅仅根据常染色显性疾病的家族史就可推测为遗传性病因。例如,良性家族性新生儿癫痫,大多数的家系都有钾离子通道基因中的一个如 *KCNQ2* 或 *KCNQ3* 的突变。相反,在常染色体显性遗传的夜间额叶癫痫中,目前仅有少部分的个体有已知的基因突变。

第二,在对有相同综合征的人群如儿童失神癫痫或青少年肌阵挛癫痫的临床研究中,可能会考虑遗传性病因。遗传性基础的证据来源于非常好的研究,如 20 世纪 50 年代的 Lennox 双胞胎研究以及家族聚集性研究。

第三,分子基础可能已被确定,并可能影响单基因或者主效基因的拷贝数变异。由已知基因异常引起严重或轻型癫痫的患者数量不断增多。分子遗传学引导我们发现了很多癫痫基因的致病性突变,大多数是新生突变,在婴儿严重发育性和癫痫性脑病中约占 30%~50%。

最著名的例子就是 Dravet 综合征,约 80% 的患者有钠离子通道亚基的基因 (*SCN1A*) 的致病性变异。值得注意的是,单基因的病因可能导致一系列从轻度到严重癫痫的疾病谱,如 *SCN1A* 突变与 Dravet 综合征及遗传性癫痫伴热性惊厥附加症 (Generalized epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+) 相关,这些可能对治疗有影响。了解某种基因突变相关的表型谱是很关键的信息,因为仅仅发现某种基因的突变本身并不能判断预后。需要根据临床电生理表现来解释突变的意义。因此至今为止,大多数基因表现出表型异质性以及大多数综合征显示出遗传异质性。

在来自复杂遗传的癫痫,意指与多个基因相关,伴或不伴环境的影响,易感性的变异可能促进发作但是不足以单独导致癫痫。在这种情况下,可能没有癫痫发作的家族史,因为其他家庭成员没有足够的癫痫相关遗传性变异产生作用。

注意区别遗传性 (Genetic) 和继承性 (Inherited) 的概念很重要 (译者注:虽然这两个词均可译为遗传性,但含义不完全相同)。在严重和轻度癫痫中发现越来越多的新生突变。这表明患者有来源于

自身的基因突变,所以可能没有家族发作史,也没有遗传性基因突变。但这些患者本身的癫痫则有可能遗传给子代。例如某一个体有一个新生的显性突变,其后代中有 50% 的风险会继承这一突变。这并不意味着他的孩子一定会有癫痫,因为该基因的表达还取决于突变的外显率。

更深一步的分析,患者也可能是嵌合突变。这意味着其有两种细胞群体,一种带有突变型等位基因,另一种为野生型 (正常) 等位基因。嵌合体可能影响癫痫的严重性,对 *SCN1A* 的研究发现,嵌合率低可能导致表型轻的癫痫。

遗传性病因并未排除环境的作用。已广泛认同环境因素可以导致癫痫发作,如许多癫痫患者在睡眠剥夺、应激或者疾病状态下更容易发作。遗传性病因是指致病性变异 (突变) 对引发个体的癫痫有意义的作用。

**2.4.3 感染性病因** 全世界最常见的病因就是感染,感染性病因的概念就是已知的感染性事件的直接结果,发作是疾病核心的症状。感染性病因只是针对癫痫患者,而不是发生于急性感染期如脑膜炎或脑炎时的发作。在世界上特定地区的最常见例子包括神经囊虫病、结核病、人类免疫缺陷病毒 (HIV)、脑型疟疾、亚急性硬化性全脑炎、脑弓形体原虫病以及先天性 Zika 病毒和巨细胞病毒感染。这些感染有时与结构相关。感染性病因提示了特异的治疗方案。感染性病因也指感染后发展为癫痫,如病毒性脑炎感染急性期之后出现发作。

**2.4.4 代谢性病因** 一系列代谢性疾病与癫痫相关。这一领域正在扩大并且出现了更多已知的表型谱。代谢性癫痫的概念是已知或推测的代谢性疾病直接导致癫痫,并且癫痫发作是该疾病的核心症状。代谢性病因是指明确的代谢缺陷伴随全身的生化改变如卟啉病、尿毒症、氨基酸代谢缺陷病或吡哆醇依赖性发作。在大多数情况下代谢性疾病有遗传缺失。可能大多数的代谢性癫痫都有遗传基础,但有些可能是获得性的,如脑叶酸缺乏症。识别特异性代谢导致的癫痫对于特异性治疗非常重要,并有可能预防智力损害。

**2.4.5 免疫性病因** 免疫性癫痫的概念就是由免疫性疾病直接导致的并且发作是疾病的核心症状。近来在儿童及成人认识一系列免疫性癫痫有特殊表型。免疫性病因可以定义为有中枢神经系统的自身免疫性炎症的证据。由于抗体的检测越来越普及,自身免疫性脑炎的诊断数量迅速增加。如抗 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体脑炎和抗 LGI1

脑炎。随着这些实例的出现,尤其是考虑到针对性的免疫治疗,这一病因亚组形成了一个特定的类型。

**2.4.6 未知病因** 未知意味着癫痫的病因目前还不清楚。目前仍有很多癫痫患者的病因未知。在这一类中,除了基本的电临床症状,无法做出更具体的诊断,如额叶癫痫。能找到病因的程度取决于能用于患者评估的资料的程度。这些因不同的卫生保健机构、国家而不同,希望资源贫乏的国家能随着时间的推移而有所改善。

## 2.5 共患病

越来越多的人意识到很多癫痫可以有共患病如学习、心理和行为的问题(图1左侧垂直椭圆)。这些共患病的类型和严重程度有所不同,从不显著的学习困难到智力障碍,到精神性表现如孤独症谱系疾病和抑郁,再到心理问题。在更严重的癫痫中可以见到复杂系列的共患病,包括运动障碍如大脑性瘫痪或步态异常、运动疾病、脊柱侧弯、睡眠及胃肠道疾病。如同病因一样,在分类的每一阶段考虑癫痫患者是否有共患病非常重要,可以帮助我们早期识别、诊断以及恰当的处理。

## 3 新的术语和定义

### 3.1 发育性和癫痫性脑病

Berg等重新确认了“癫痫性脑病”这一术语,指癫痫活动本身导致的严重认知和行为障碍,超过及远非基础病因单独的作用(如皮层发育不良)。全脑或者选择性的损伤会随着时间推移而加重。这些损伤的严重程度不同,可以在任何年龄发生。

癫痫性脑病的概念适用于所有年龄的癫痫,而不仅仅限于婴儿或儿童期起病的严重癫痫。许多合并脑病的癫痫综合征都有遗传性病因,如West综合征有很显著的遗传异质性,以及在癫痫性脑病伴睡眠期持续棘慢复合波(Epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep, CSWS)已发现第一个致病基因。同样的,这些综合征也可能有获得性病因如缺氧缺血性脑病或卒中,或者合并有遗传性或获得性病因如皮层发育不良。

癫痫性脑病的概念也可以应用于单基因疾病,如CDKL5脑病和CHD2脑病。然而单基因可能在某些个体引起癫痫性脑病,而在另一些个体表现为自限性癫痫,例如包括SCN1A, SCN2A, SLC2A1, KCNQ2, KCNA2和CHD2。在癫痫性脑病中,大量的癫痫样活动可干扰发育导致认知发育缓慢甚至倒退,有时可合并精神和行为后果。癫痫样放电可以导致之前发育正常或者迟滞的个体发育倒退,随

后可以稳定或进一步倒退。这一概念的关键部分在于,癫痫样活动的改善能改善该病的发育性后果。从临床上看这是一个很关键的问题,并经常会在家庭和临床医生的观察中有反映。

有很多严重的遗传性疾病也会有发育性问题,除了频繁癫痫样放电对发育的影响,更多的是基因突变直接的影响。有几种方法可以证明这一问题。第一种情况,可能以前就存在发育迟滞,由于发作开始或长期发作形成的停滞或倒退而复杂化;第二种情况,发育缓慢可以出现在正常发育的背景上,即在EEG频繁癫痫样活动出现之前已经有发育缓慢。一个大家熟知的例子就是较常见的Dravet综合征的脑病,通常发育缓慢或倒退发生在1~2岁之间,在此时典型的EEG中癫痫样活动并不是很频繁。这表明除了癫痫以外还有发育的问题,两者均继发于SCN1A突变这一基础,超过80%的病例发现了这一突变;第三种情况,癫痫在小儿期相对较为平稳,但是发育性后果依然很突出,如在一些KCNQ2脑病或STXBP1脑病中所见。观察发现这种情况与许多遗传性脑病相关,提示在适当的时候,术语的范围应包括“发育性”一词,也就是承认这两方面在临床表现方面起作用。这一概念对于家庭成员和临床医生了解疾病过程非常重要。

因此建议在适当的时候使用“发育性和癫痫性脑病”这一术语,并且可以应用于任何年龄的个体。使用两者之一或同时使用均可。发育性脑病用于仅有发育障碍,而没有与发育落后和进一步的发育迟缓相关的频繁癫痫活动;癫痫性脑病用于在癫痫发生前没有发育落后,而且基因突变本身也不会导致发育迟缓;发育性和癫痫性脑病是发挥作用的两个因素。通常可能无法区分到底是癫痫性还是发育性因素在形成患者的临床表现中更为重要。

许多有这些疾病的患者过去都被归类为“症状性全面性癫痫”;然而这个术语不再适用于高度异质的患者群体。这个术语被用于发育性脑病和癫痫(如稳定的智力障碍和轻度癫痫)的患者,以及有癫痫性脑病,有发育性和癫痫性脑病的患者,以及一些有全面性癫痫和全面性与局灶性癫痫两者兼有的患者。新分类将有助于将这些癫痫患者进行更为精确的归类。

在许多情况下,如果确定了基因突变为主要的病因,则“发育性和癫痫性脑病”这一术语可以归于基本病因的名称。例如,许多公认的发育性和癫

痫性脑病可以用基因名称与脑病共同命名,如“*STXBP1* 脑病”和“*KCNQ2* 脑病”。涉及到遗传性疾病时尤为重要,因为基因合并严重的或自限性、药物有效性癫痫,如 *KCNQ2* 或 *SCN2A*。因此“脑病”这一词就可以用于表示合并发育障碍的疾病的严重型。

### 3.2 自限性和药物有效性

随着对共患病对患者生活影响的认识不断加深,意识到“良性”这一词低估了其重要性,尤其是一些较轻的癫痫综合征,如伴中央颞区棘波的良性癫痫和儿童失神癫痫。尽管伴中央颞区棘波的良性癫痫总体上是良性综合征,但是可能合并短暂或长期的认知影响。儿童失神癫痫则具有显著的心理社会问题,如早孕风险的增加。

Berg 等建议用新的术语来表示“良性”这一术语暗含的意思的精华。因此由“自限性”和“药物有效性”分别代表良性含义的不同部分,代替“良性”对癫痫进行描述。“自限性”指的是一种综合征可以自发缓解。“药物有效性”意思是这一癫痫综合征可通过适当的抗癫痫药物治疗得到控制。但重要的是也要承认有些这类综合征的患者并不是药物有效性的。如前所述,关于综合征没有正式的 ILAE 分类,然而我们希望“良性”这一词将适时地由特殊的综合征名称来取代。“恶性”和“灾难性”这些词将不再使用;由于其严重和破坏性含义而被从癫痫词典中删除。

希望这一癫痫新分类可以很好地为癫痫团体服务,改善诊断、对病因的理解以及对患者疾病的针对性治疗。值得注意的是,尽管病因已经很明确,但是导致癫痫反复发作的基本机制仍需进一步阐明。研究癫痫发作和癫痫相关的神经生物学已经有了重大进展,关于分类基本概念的主要术语已经发生转变。本分类旨在反映当前的理解,使其与临床实践密切相关,并能成为临床和科研领域交流的基础工具。

### 参考文献

- Gastaut H, Caveness WF, Landolt W, *et al*. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 1964, 5(3): 297-306.
- Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 1969, 10(Suppl 1): 2-13.
- Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia*, 1969, 10(Suppl 1): 14-21.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1985, 26(3): 268-278.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1989, 30(4): 389-399.
- 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.
- Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2001, 42(6): 796-803.
- Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*, 2006, 47(9): 1558-1568.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, *et al*. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology 2005-2009. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, *et al*. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
- Epilepsy ILA. Guidelines for publications from league commissions and task forces 2014. Available at: <http://www.ilae.org/visitors/centre/guidelines.cfm>. Accessed July 2 2015.
- Avanzini G. A sound conceptual framework for an epilepsy classification is still lacking. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 720-722.
- Beghi E. New classification proposals for epilepsy: a real advancement in the nosography of the disease? *Epilepsia*, 2011, 52(6): 1197-1198, discussion 1205-1199.
- Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*, 2011, 52(6): 1058-1062.
- Berg AT, Scheffer IE. What is at stake in a classification? *Epilepsia*, 2011, 52(6): 1205-1208.
- Camfield P. Issues in epilepsy classification for population studies. *Epilepsia*, 2012, 53(Suppl 2): 10-13.
- Duncan JS. The evolving classification of seizures and epilepsies. *Epilepsia*, 2011, 52(6): 1204-1205, discussion 1205-1209.
- Engel J Jr. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(6): 1195-1197, discussion 1205-1209.
- Ferrie CD. Terminology and organization of seizures and epilepsies: radical changes not justified by new evidence. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 713-714.
- Fisher RS. What is a classification essay? *Epilepsia*, 2010, 51(4): 714-715.
- Guerrini R. Classification concepts and terminology: is clinical description assertive and laboratory testing objective? *Epilepsia*, 2010, 51(4): 718-720.
- Jackson G. Classification of the epilepsies 2011. *Epilepsia*, 2011, 52(6): 1203-1204.
- Moshe SL. In support of the ILAE Commission classification proposal. *Epilepsia*, 2011, 52(6): 1200-1201, discussion 1205-1209.
- Luders HO, Amina S, Baumgartner C, *et al*. Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia*, 2012, 53(3): 405-411.
- Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: critical review and contribution. *Epilepsia*, 2012, 53(3): 399-404.

- 26 Shinnar S. The new ILAE classification. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 715-717.
- 27 Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(6): 1052-1057.
- 28 Wolf P. Much ado about nothing? *Epilepsia*, 2010, 51(4): 717-718.
- 29 Wong M. Epilepsy is both a symptom and a disease: a proposal for a two-tiered classification system. *Epilepsia*, 2011, 52(6): 1201-1203, discussion 1205-1209.
- 30 Scheffer I, French J, Hirsch E, *et al.* Classification of the epilepsies: new concepts for discussion and debate-special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open*, 2016, 1(1-2): 37-44.
- 31 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- 32 McTague A, Howell KB, Cross JH, *et al.* The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol*, 2016, 15(3): 304-316.
- 33 Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia*, 2012, 53(Suppl 4): 9-18.
- 34 Beaumanoir A, Nahory A. Benign partial epilepsies: 11 cases of frontal partial epilepsy with favorable prognosis. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*, 1983, 13(3): 207-211.
- 35 Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, *et al.* Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol*, 1996, 40(2): 227-235.
- 36 Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy: a review. *Epilepsia*, 1993, 34(3): 493-521.
- 37 Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, *et al.* Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50(9): 2147-2153.
- 38 Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol*, 2014, 13(7): 710-726.
- 39 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.
- 40 Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, *et al.* Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*, 2016, 86(19): 1834-1842.
- 41 Lennox WG. The genetics of epilepsy. *Am J Psychiatry*, 1947, 103(4): 457-462.
- 42 Lennox WG. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *J Am Med Assoc*, 1951, 146(6): 529-536.
- 43 Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, *et al.* The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55(2): 154-161.
- 44 Mullen SA, Scheffer IE. Translational research in epilepsy genetics: sodium channels in man to interneuronopathy in mouse. *Arch Neurol*, 2009, 66(1): 21-26.
- 45 Helbig I, Mefford H, Sharp A, *et al.* 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet*, 2009, 41(2): 160-162.
- 46 Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, *et al.* Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(19): 3626-3631.
- 47 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.
- 48 Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, *et al.* KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol*, 2012, 71(1): 15-25.
- 49 Depienne C, Bouteiller D, Keren B, *et al.* Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet*, 2009, 5(2): e1000381.
- 50 Arsov T, Mullen SA, Rogers S, *et al.* Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol*, 2012, 72(5): 807-815.
- 51 Scheffer IE, Grinton BE, Heron SE, *et al.* PRRT2 phenotypic spectrum includes sporadic and fever-related infantile seizures. *Neurology*, 2012, 79(21): 2104-2108.
- 52 Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, *et al.* Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nat Genet*, 2013, 45(7): 825-830.
- 53 Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, *et al.* Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing dravet syndrome. *J Med Genet*, 2010, 47(6): 404-410.
- 54 Vezzani A, Fujinami RS, White HS, *et al.* Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(2): 211-234.
- 55 Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*, 2012, 19(8): 380-390.
- 56 Staden UE, Isaacs E, Boyd SG, *et al.* Language dysfunction in children with rolandic epilepsy. *Neuropediatrics*, 1998, 29(5): 242-248.
- 57 Lillywhite LM, Saling MM, Harvey AS, *et al.* Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dysfunction in BECTS. *Epilepsia*, 2009, 50(10): 2276-2284.
- 58 Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, *et al.* Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1997, 151(2): 152-158.

译自: Ingrid E Scheffer, Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla, Mary B Connolly, Jacqueline French, Laura Guilhoto, Edouard Hirsch, Satish Jain, Gary W. Mathern, Solomon L Moshe, Douglas R Nordli, Emilio Perucca, Torbjørn Tomson, Samuel Wiebe, Yue-Hua Zhang, Sameer M. Zuberi. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521. doi: 10.1111/epi.13709.

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 copyright owner. 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)。

## • Epilepsia专栏 •

## 癫痫患者治疗经济评价的系统回顾

Wijnen BFM, van Mastrigt GAPG, Evers SMAA, *et al*

李思思 译, 高慧 慕洁 审

**【摘要】** 越来越多的治疗方案和与癫痫相关的高成本促进了癫痫疾病经济评价的发展。因此, 检查这些经济评价的可用性、质量并找出潜在的研究差距非常重要。除了研究抗癫痫药物 (AEDs) 和非药物 (例如癫痫手术、生酮饮食、迷走神经刺激) 治疗外, 本综述还考察了所有经济评价的方法学质量。我们使用 MEDLINE, EMBASE, NHS 经济评价数据库 (NHS EED), Econlit, Web of Science 和 CEA Registry 进行了文献检索。此外, 还使用了 Cochrane 评价, Cochrane DARE 和 Cochrane 健康技术评价数据库。为了识别相关研究, 我们设计了将预定义的临床检索策略与检索过滤器结合的模式以识别健康经济学相关的研究。以下主题都使用了特别设计的特定检索策略: ① AEDs; ② 认知缺陷患者; ③ 老年患者; ④ 癫痫手术; ⑤ 生酮饮食; ⑥ 迷走神经刺激; ⑦ 治疗 (非) 惊厥性癫痫持续状态。本综述共纳入 40 篇文献, 其中 29 篇 (73%) 为有关药物干预的文章。以“健康经济学标准共识” (Consensus health economic criteria, CHEC) 评价, 所有文章的平均质量评分为 81.8%, 最低质量评分为 21.05%, 有五项研究评分为 100%。使用综合健康经济评价报告标准 (Consolidated health economic evaluation reporting standards, CHEERS), 平均质量得分为 77.0%, 最低为 22.7%, 有四项研究评定为 100%。所有纳入的文章在方法学上存在很大的差异, 这阻碍了将信息进行有意义地合并。总的来说, 方法学质量是可以接受的, 尽管一些研究质量明显比其他研究差。研究之间的异质性强调需要确定一个参考案例 (例如应该如何进行癫痫内的经济评价), 并就什么为“最佳治疗标准”达成共识。

**【关键词】** 癫痫; 经济评价; 药物干预; 非药物干预; 研究质量

## 要点

- 据我们所知, 该综述是第一个对目前治疗癫痫病的所有药物和非药物方案进行经济评价的研究

- 此综述纳入了 40 篇文献, 其中有 29 篇 (73%) 是关于药物干预或抗癫痫药物的文章

- 总的来说, 研究的方法质量是可以接受的; 然而, 部分研究方案的质量明显比其他纳入的研究方案更逊色

- 文章在方法学上有很大的不同, 妨碍了将各种干预手段以一种有意义的方式结合起来的尝试

- 研究之间的异质性强调需要确定一个参考案例, 并在什么为“最佳治疗标准”方面达成共识

- 在某些领域 (如弱势群体) 的经济评价似乎有限。今后的研究应旨在确定和填补癫痫和经济评价在特定领域的知识空白

癫痫是一种脑部慢性神经系统疾病, 是由于一组脑细胞突然过度放电而引起的反复癫痫发作。

这种放电的部位决定了临床表现, 因此, 癫痫发作的临床表现会有所不同, 具体取决于干扰的起始位置和传播距离。癫痫是最常见的严重神经系统疾病, 全球患病率将近 6 000 万, 年发生率为 50.4/10 万。

越来越多的治疗方案和与癫痫相关的高成本促进了该领域经济评价的发展。经济评价即比较医疗保健干预的成本和结局: 例如, 通过检查抗癫痫药物 (AEDs) 或电刺激如迷走神经刺激 (Vagus nerve stimulation, VNS) 或深部脑刺激 (Deep brain stimulation, DBS) 的附加效应 (在成本和效果两方面) 来比较。

制定良好医疗政策的目的是实现健康效益, 从而“产生”健康。为了在医疗保健方面做出正确的选择, 政策制定者试图在干预措施的成本和效果之间找到平衡点。经济评价为这种评估提供了解决方案, 因为它提供了可选干预措施之间的相对效率信息。在“全面”的经济评价中, 医疗项目带来的附加收益将与附加成本进行权衡并与作为参考的另一项目进行比较。例如, 经济评价将揭示与现有替代方案相比, 新的 AEDs 是否“物有所值”。

经济评价的重要性体现在决策过程的不同层面。越来越多的国家利用成本-效益作为决定医疗



干预,尤其是药物方面是否应该被报销的标准。因此,现在在一些国家,经济评价非常重要,若还没有对这种药进行经济评价就不能报销该药物费用。而且不论在国家医保服务层面或病患个人层面,经济评价都可以帮助决策。经济评价的原则很简单:算出成本-收益比并选择这个比例最低的医疗干预措施。然而,进行高质量的全面经济评价却并不容易。

本综述的目的是对所有已发表的关于癫痫患者医疗干预的全面经济评价进行综述。综述评估的治疗方法将会按照由国际抗癫痫联盟(ILAE)和国家护理卓越研究所(National Institute for Care Excellence, NICE)癫痫治疗方面的临床实践指南(Clinical practice guidelines, CPG)中所涵盖的主题进行分类。本综述兼顾药物治疗(如AEDs)和非药物治疗(如癫痫手术、生酮饮食和VNS)并就易患人群(如老人、幼儿)展开特定部分。此外,该综述同时包括基于实验和模型的全面经济评价。方法学质量将由已发表的针对癫痫患者的所有医疗保健干预措施公布的全面经济评价确定。

## 1 经济评价

### 1.1 经济评价的基础

经济评价的一般方法是比较卫生保健项目的结局与其成本。术语“full EE”一词是指根据成本(资源使用)和结局(结果、效果)两方面对替代行动方案进行比较分析。然后计算每个被评估的治疗措施的增量成本-效率比(ICER),其中分母反映了效果、效益或效用的增量增益,而分子反映了获得健康收益的额外成本。

### 1.2 经济评价的类型

有4种类型的全面经济评价,即:成本最小化分析(Cost-minimization analysis, CMA)、成本获益分析(Cost-benefit analysis, CBA)、成本效益分析(Cost-effectiveness analysis, CEA)和成本效用分析(Cost-utility analysis, CUA)。在进行成本最小化分析中,利益干预的影响假设是相等的;因此,人们只对降低成本感兴趣。然而,如果研究假设在没有检查的情况下具有同样的有效性,那么是否能说是full EE就值得怀疑了。在CBA中,试图用金钱来衡量项目的结局,以使其与成本相称。潜在地,这是最广泛用于衡量成本的分析方式。然而,用货币来表达利益常常受到测量问题的阻碍。在进行CEA时,项目的结局是用恰当的自然物理单位来衡量的,比如“50%癫痫发作率”或“未发作癫痫患

者”。这些临床措施的主要论点是相对容易测量和解释。CEA及其疾病特异性结果的主要局限性之一是,它不允许与其他疾病领域的干预措施进行比较(如,比较高血压治疗的血压和癫痫治疗的发作频率)。在CUA中,程序的结局根据健康状况偏好分数或效用权重进行调整;也就是说,与结果相关联的健康状态是相对于另一个而言的。CUA结局最常见的衡量标准是质量调整生命年(Quality-adjusted life-year, QALY)。QALY在生活质量(效用)和生存(获得生命)方面都有影响。与CEA的结局测量相比,它是一个通用的结局测量。为了计算出QALYs,需要在死亡和完全健康分别赋值为0和1的范围内表示健康状态。因为有许多方法可以获得计算QALYs的实用程序,所以查看使用的方法或选择的问卷非常重要。例如,针对特定疾病的生活质量量度是针对个体疾病或病症,并且包括与该疾病相关的量纲(例如,癫痫特异性QOL量度:QOLIE-89)。通用的生活质量衡量标准是一种综合的健康衡量标准,具有广泛的组成部分,适用于不同的患者群体(如EuroQoL)。或者,其他通用的结局衡量标准有时也会使用,如残疾调整生命年(Disability adjusted life years, DALYs)。DALYs代表因不健康、残疾或早死而失去的年数。

### 1.3 研究设计

这里有两项研究设计模型用于进行经济评价,即基于试验或基于模型的设计。在以试验为基础的经济评价中,同时收集了关于资源使用和有效性的数据,例如,随机试验。这种方法的好处是结果反映了真实患者的实际数据,数据的内部有效性可以通过控制的临床条件进行评估。缺点是不可能将治疗途径和患者样本推广到更大人群中。为了克服这个缺点,可以对不同治疗方法的成本和结果进行建模。基于模型的经济评价提供了一种方法,通过使用流行病学或决策分析技术,将所有临床、成本和质量数据汇总在一个模型中。因此,结果可以因更大的人群而被泛化。然后可以估计终生成本和结果。

### 1.4 分析的角度

该观点表明从哪个角度考虑经济评价,并确定将审查哪些成本,从而可以从任何特定的经济评价中得出哪些结论。从一个角度看没有吸引力的程序在考虑其他角度时可能会看起来好得多。分析观点可以包括下列任何或所有内容:个别患者、特定机构、特定服务的目标群体、卫生部预算、社区或社会观点。根据大多数国家指导方针,经济评价研

究必须从社会的角度进行。在这种情况下,不论谁获益或谁支付费用,所有成本(包括卫生保健费用、病人和家庭的费用,以及其他部门的成本)都应该包含在内。

## 2 方法

本系统评价的方案刊登在系统评价的国际预登记册(<http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>;注册号 CRD42015019278)中。在本文的报告中遵循了系统评价和荟萃分析的推荐报告项目(Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses, PRISMA)。

### 2.1 文献检索

在 MEDLINE (通过 PubMed)、EMBASE、NHS 经济评价数据库(NHS EED)、Econlit、科学网和 CEA 注册中心进行文献检索。此外,还使用了 Cochrane review、Cochrane DARE 和 Cochrane 健康技术评估数据库。为了确定相关的研究,我们将预先确定的临床搜索策略(以评估治疗的有效性)和麦克马斯特大学健康信息研究单位构建的检索过滤器结合起来(参见:[http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU\\_Hedges\\_EMBASE\\_Strategies.aspx](http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU_Hedges_EMBASE_Strategies.aspx)),旨在识别健康经济研究。所有纳入的研究都进行了引文跟踪。

本综述重点讨论了由 ILAE 和 NICE 用于治疗癫痫的 CPGs 中讨论的主题,并针对以下主题设计了具体的搜索策略:① AEDs;② 认知缺陷患者;③ 老年患者;④ 癫痫手术;⑤ 生酮饮食;⑥ 迷走神经刺激;⑦ 治疗(非)惊厥性癫痫持续状态。

为了检查每个主题/子区域,需要预先确定一些“关键”参考文献,这些参考文献必须通过各种数据库中的各种搜索策略进行识别。搜索策略见附录 S1。

### 2.2 纳入/排除标准

该综述侧重于癫痫患者不同治疗方案的全面经济评价。收集 2000 年 1 月–2016 年 3 月期间发表的英文文章,专注于诊断的论文被排除在外。

### 2.3 数据提取和质量评估

两名研究人员筛选摘要,并各自独立提取数据。数据以一种预定义的形式被提取,包括以下信息:研究类型、出版年份、币种和币种类型、研究设置(国家)、目标人群(性别和年龄)、分析视角、干预类型、健康结果措施和经济评价类型。

为了确定研究的质量,使用了扩大的健康经济学清单共识(Consensus on health economics checklist

extended, CHEC-extended)。这是原有的健康经济标准共识(CHEC)清单的延伸,包括有关基于模型的经济评价问题。为确定纳入研究报告的质量,采用了综合卫生经济评价报告标准(Consolidated health economic evaluation reporting standards, CHEERS)。为了限制出现偏倚结果的可能性,两名评价员独立审查了数据提取表格和纳入研究的质量评估(BFMW 和 OG)。因此,所有的文章在数据抽取和质量评估两个部分分别计算得分。讨论可能的得分差异直到得到一致意见。两个清单见附录 S2。

根据 CHEC 清单计算每篇文章的总体质量得分,每次评分为“是”时,分配 1 分,每次“次优”评分,分配 0.5 分。然后将每篇文章的总分除以该特定研究的所有适用项目。对 CHEERS 也进行了相同的计算,唯一的例外是, CHEERS 没有“次优”。

根据国际货币基金组织(IMF)世界经济展望数据库“国内生产总值缩减指数”(国内生产总值)数据集的估计,所有费用均转换为欧元,并应用于 2015 年。该数据集包含 1980 年以来 184 个国家(货币)的“国内生产总值平减指数值”。

## 3 结果

### 3.1 搜索结果

使用不同的搜索策略和删除了所有重复的研究后,共发现了 1 474 篇发表文献;其中 1 028 篇文献有资格进行标题和摘要审查。用纳入标准筛选标题和摘要,排除了 959 篇文章。仅 71 篇有资格进行全文评估,其中 31 篇由于以下原因被排除在外:① 没有原创性研究/没有完整报告( $n=15$ );② 没有完整的经济评价( $n=9$ );③ 无癫痫( $n=4$ );④ 只专注于诊断( $n=3$ ),最终总共有 38 篇文献被纳入本综述。文献检索的流程见图 1。

### 3.2 一般特征

最近的研究来自 2016 年,最早的研究于 2000 年发表。大多数研究在英国进行( $n=12$ ; 30%),其次是荷兰( $n=6$ ; 15%)。纳入的研究报告了以下干预措施的成本效益:不同类型的 AEDs (29 项研究; 73%)、生酮饮食(2 项研究; 5%)、难治性癫痫患者的手术(3 项研究; 8%),自我管理(3 项研究; 8%)、VNS (2 项研究; 5%)最后对癫痫患者进行药物监测(1 项研究; 3%)。

最常用的视角是医疗保健观点(67%),其次是社会观点(10%)。在 40 项研究中,有 28 项(70%)

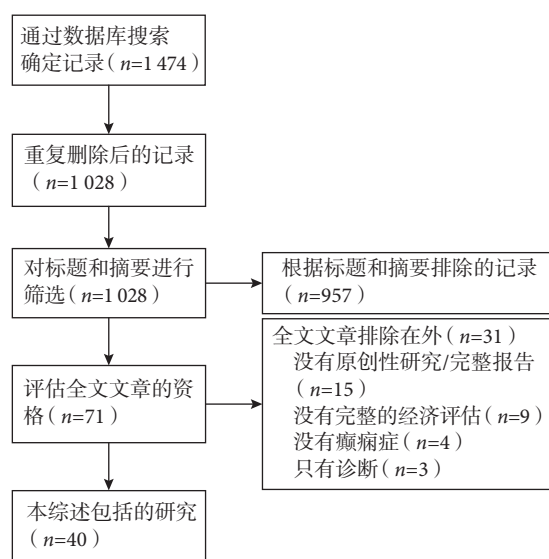


图1 研究选择流程图

使用模型评估成本和效果。表1列出了所有纳入研究的综合清单。

### 3.3 已确定研究的质量

所有文献在CHEC扩展版的平均质量评分为81.8%，最低为21.05%，而五项研究的得分为100%（表2）。药物方案的研究平均得分为81.6%，非药物方案的研究平均得分为82.4%。CHEERS平均质量分数为77.0%，最低为22.7%，四项研究为100%（表3）。药物方案的研究平均得分为77.4%，非药物方案的研究平均得分为75.5%。因此，药物方案的研究以他们的研究报告方式中得分稍高。

### 3.4 药物干预

研究纳入了29篇关于药物干预或AEDs的文章（73%）。表4列出了所有研究的主要结果和增量成本效益比（Incremental cost-effectiveness ratios, ICER）/增量成本效益比（Incremental costutility ratios, ICUR）。

**3.4.1 AEDs作为单一疗法** Knoester等比较了6种不同的策略，包括卡马西平、丙戊酸和拉莫三嗪：（1-2）卡马西平作为一线单药治疗，随后在卡马西平控制癫痫发作疗效不佳或出现不良反应的情况下，替换使用丙戊酸或拉莫三嗪；（3-4）丙戊酸作为一线单药治疗，如果丙戊酸因癫痫控制不佳或不良反应而失败，则采用卡马西平或拉莫三嗪和（5-6）拉莫三嗪作为一线单一疗法，如果拉莫三嗪由于控制发作不佳或副作用而失败，采用卡马西平或丙戊酸。使用卡马西平-丙戊酸作为参考，研究得出结论认为，丙戊酸-卡马西平，丙戊酸-拉莫三嗪和拉莫三嗪-卡马西平为主要导向；卡马西平-拉

莫三嗪策略每次成功完成的ICER为7 308欧元，拉莫三嗪-丙戊酸策略ICER为48 593欧元。

一项研究比较了拉莫三嗪和托吡酯。关于ICER，它的结论是托吡酯将以目前的购置成本相比于拉莫三嗪占据主导地位。另一项研究比较了托吡酯与拉莫三嗪和卡马西平在部分性癫痫患者中的疗效，以及在全身性癫痫患者中使用丙戊酸钠和拉莫三嗪的情况。在部分性癫痫患者中，与一线卡马西平和二线托吡酯相比，一线托吡酯和二线卡马西平导致每增加1个QALY需要65 961欧元的ICUR；一线卡马西平和二线托吡酯相比所有其他组合占主导。在全身性癫痫的患者中，与丙戊酸和拉莫三嗪相比，托吡酯和拉莫三嗪导致每增加1个QALY的ICUR为3 043欧元；与紧随托吡酯后的丙戊酸钠相比，托吡酯和拉莫三嗪导致每增加1个QALY的ICUR增加了11 445欧元。

Marson等进行了两项单独对比，以检验标准与新AED的长期结果。在第一项对比中，他们比较了卡马西平、加巴喷丁、拉莫三嗪、奥卡西平和托吡酯。托吡酯和加巴喷丁被奥卡西平和拉莫三嗪主导。奥卡西平相对于卡马西平的ICUR每增加1个QALY为9 788欧元。在第二项中，他们比较了丙戊酸钠、拉莫三嗪、托吡酯，发现拉莫三嗪被托吡酯主导，托吡酯与丙戊酸钠的ICUR相比，每增加1个QALY增加1 746欧元。

Balabanov等比较了奥卡西平和卡马西平，但只计算了成本效益比（CERs）。卡马西平（两种不同品牌）的CERs每增加1个QALY增加了911欧元和1 153欧元，而奥卡西平的CERs每增加1个QALY增加了2 761欧元。在另一项研究中，Balabanov等将单药治疗的患者与卡马西平和丙戊酸治疗的患者相比较，但未计算ICER。

最后，Chisholm等比较了全球9个发展中地区苯巴比妥，苯妥英，卡马西平和丙戊酸的使用情况，并得出结论认为，最具成本效益的技术是初级保健的一线治疗使用较旧的AEDs如苯巴比妥和苯妥英钠，因为其预期的人群水平影响与其他一线AEDs类似，但购置成本明显较低。有两项研究考察发展中国家较旧的AEDs与新型AEDs的成本效益。Chisholm等得出结论：对于撒哈拉以南非洲和东南亚地区，较旧的AEDs在初级保健中占主导地位，覆盖率为50%或80%。同样，虽然没有计算增量成本和效应，但Gureje等认为，实施覆盖率为80%的初级保健中较旧的AEDs提供了最佳的价值，因为每DALY节省的成本导致以小幅增加而

表 1 一般 RCT 相关和经济特征

| 作者                                  | 时间   | 课题         | N   | 治疗                                                                            | 国家                                                                            | 基于试验或模<br>型的经济评价 | 比较器<br>(S)                                                  | 结果测量<br>(s)                   | 观点           | 干预成<br>本-效益                     |
|-------------------------------------|------|------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------|---------------------------------|
| Balabanov<br><i>et al.</i>          | 2006 | 癫痫         | 46  | 奥卡西平                                                                          | 保加利亚                                                                          | 基于试验经济<br>评价     | 卡马西平                                                        | 减少发作                          | 社会观点         | 没有<br>声明                        |
| Balabanov<br><i>et al.</i>          | 2008 | 癫痫         | 144 | 卡马西平                                                                          | 保加利亚                                                                          | 基于试验经济<br>评价     | 丙戊酸钠                                                        | QALY 收益                       | 社会观点         | 没有<br>声明                        |
| Benedict<br><i>et al.</i>           | 2010 | LG 综<br>合征 | NA  | 卢非酰胺加到<br>标准治疗中                                                               | 英国                                                                            | 基于模型的经<br>济评价    | ① 拉莫三嗪附加<br>物；② 托吡酯附<br>加标准治疗；<br>③ 单独标准治疗                  | 减少 50% 的<br>发作                | 卫生保健<br>的角度  | 是的                              |
| Beretta<br><i>et al.</i>            | 2014 | 癫痫         | 174 | 标准化教育计划                                                                       | 意大利                                                                           | 基于试验经济<br>评价     | 常规治疗                                                        | 患者免于不良卫生保健<br>事件和/或药<br>物相互作用 | 卫生保健<br>的角度  | 没有<br>声明                        |
| Blais<br><i>et al.</i>              | 2005 | 难治性<br>癫痫  | NA  | 左乙拉西坦 1 000<br>mg/d 加标准治疗                                                     | 加拿大                                                                           | 基于模型的经<br>济评价    | 单独的标准治疗                                                     | 无癫痫发作<br>天数                   | 卫生保健<br>的角度  | 没有<br>声明                        |
| Bolin<br><i>et al.</i>              | 2010 | 难治性<br>癫痫  | NA  | 拉科酰胺作为<br>辅助疗法                                                                | 瑞士                                                                            | 基于模型的经<br>济评价    | 安慰剂作为<br>辅助治疗                                               | QALY 收益                       | 卫生保健<br>的角度  | 是的                              |
| Bowen<br><i>et al.</i>              | 2012 | 难治性<br>癫痫  | NA  | 癫痫手术                                                                          | 加拿大                                                                           | 基于模型的经<br>济评价    | 继续医疗管理                                                      | QALY 收益                       | 卫生保健<br>的角度  | 是的                              |
| Chisholm<br><i>et al.</i>           | 2005 | 特发性<br>癫痫  | NA  | ① 苯巴比妥；② 苯<br>妥英；③ 卡马西<br>平；④ 丙戊酸                                             | 尼日利亚，<br>博茨瓦纳，<br>巴西，厄瓜<br>多尔，伊<br>朗，埃及，<br>印度尼西<br>亚，印度和<br>中国等 9 个<br>发展中地区 | 基于模型的经<br>济评价    | 未治疗                                                         | QALY 收益                       | 卫生保健<br>的角度  | 是的                              |
| Chisholm<br><i>et al.</i>           | 2012 | 癫痫         | NA  | ① 老年人，一线<br>AEDs；② 较新的<br>AEDs                                                | 撒哈拉以南<br>非洲地区和<br>东南亚地区                                                       | 基于模型的经<br>济评价    | 未治疗                                                         | QALY 收益                       | 卫生保健<br>的角度  | 是的，对于<br>较老的<br>AEDs            |
| Clements<br><i>et al.</i>           | 2013 | LG 综<br>合征 | NA  | 氯巴占                                                                           | 美国                                                                            | 基于模型的经<br>济评价    | ① 卢非酰胺；② 托吡<br>酯；③ 拉莫三嗪                                     | QALY 收益                       | 美国付款<br>人的观点 | 是的                              |
| Craig<br><i>et al.</i>              | 2013 | 癫痫         | NA  | 瑞替加滨                                                                          | 英国                                                                            | 基于模型的经<br>济评价    | ① 醋酸艾司利卡西<br>平；② 拉科酰胺；<br>③ 普瑞巴林；④ 噻<br>加宾；⑤ 唑尼沙胺；<br>⑥ 不治疗 | QALY 收益                       | NHS          | 是的，假设<br>普瑞巴林和<br>噻加宾已经<br>尝试失败 |
| De Kinderen<br><i>et al.</i>        | 2015 | 难治性<br>癫痫  | NA  | 生酮饮食                                                                          | 荷兰                                                                            | 基于模型的经<br>济评价    | ① VNS；② 常规治疗                                                | QALY 收益                       | 卫生保健<br>的角度  | 不，可能是<br>长期的迷走<br>神经刺激          |
| De Kinderen<br><i>et al.</i>        | 2016 | 难治性<br>癫痫  | NA  | 生酮饮食                                                                          | 荷兰                                                                            | 基于试验经济<br>评价     | 常规治疗                                                        | QALY 收益                       | 社会观点         | 不，基于每<br>个 QALY 的<br>成本         |
| Frew<br><i>et al.</i> <sup>33</sup> | 2007 | 部分性<br>癫痫  | NA  | ① 拉莫三嗪；② 加<br>巴喷丁；③ 托吡<br>酯；④ 奥卡西平                                            | 英国                                                                            | 基于模型的经<br>济评价    | 更新的 AEDs 之前<br>的情况                                          | QALY 收益                       | 卫生保健<br>的角度  | 否                               |
| Gharibnaseri<br><i>et al.</i>       | 2012 | 癫痫         | NA  | 较新的 AEDs：① 加<br>巴喷丁；② 左乙拉西<br>坦；③ 拉莫三嗪；<br>④ 奥卡西平；⑤ 托吡<br>酯；⑥ 氨己烯酸；<br>⑦ 唑尼沙胺 | 伊朗                                                                            | 基于模型的经<br>济评价    | 与传统的 AEDs<br>完全相同                                           | 癫痫控制<br>患者的比例                 | 患者           | 是                               |

续表 1

| 作者                        | 时间   | 课题              | N   | 治疗                                                               | 国家                             | 基于试验或模型的经济评价 | 比较器(S)                                  | 结果测量(s)                       | 观点       | 干预成本-效益        |
|---------------------------|------|-----------------|-----|------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------|-----------------------------------------|-------------------------------|----------|----------------|
| Gureje <i>et al.</i>      | 2007 | 癫痫              | NA  | ① 较老的一线 AEDs;<br>② 较新的 AEDs                                      | 尼日利亚                           | 基于模型的经济评价    | 未治疗                                     | QALY 收益                       | 卫生保健的角度  | 是的, 对于较老的抗癫痫药物 |
| Hawkins <i>et al.</i> (1) | 2005 | 部分性癫痫           | NA  | 单药治疗: ① 卡马西平; ② 丙戊酸钠; ③ 拉莫三嗪; ④ 奥卡西平; ⑤ 托吡酯                      | 英国                             | 基于模型的经济评价    | 卡马西平                                    | QALY 收益                       | NHS      | 是(丙戊酸钠)        |
| Hawkins <i>et al.</i> (2) | 2005 | 部分性癫痫           | NA  | 单药治疗: ① 卡马西平; ② 丙戊酸钠; ③ 拉莫三嗪                                     | 英国                             | 基于模型的经济评价    | 卡马西平                                    | QALY 收益                       | NHS      | 是(卡马西平)        |
| Hawkins <i>et al.</i> (3) | 2005 | 部分癫痫和全面性癫痫      | NA  | 联合治疗: ① 安慰剂(单一疗法); ② 加巴喷丁; ③ 拉莫三嗪; ④ 噻加宾; ⑤ 奥卡西平; ⑥ 左乙拉西坦; ⑦ 托吡酯 | 英国                             | 基于模型的经济评价    | 安慰剂                                     | QALY 收益                       | NHS      | 是(奥卡西平)        |
| Hawkins <i>et al.</i> (4) | 2005 | 全面性癫痫           | NA  | 单药治疗: ① 丙戊酸钠; ② 拉莫三嗪                                             | 英国                             | 基于模型的经济评价    | 丙戊酸                                     | QALY 收益                       | NHS      | 是(丙戊酸钠)        |
| Hawkins <i>et al.</i> (5) | 2005 | 全面性癫痫           | NA  | 联合治疗: 托吡酯                                                        | 英国                             | 基于模型的经济评价    | 安慰剂(单一疗法)                               | QALY 收益                       | NHS      | 是的             |
| Helmerts <i>et al.</i>    | 2012 | 癫痫              | 445 | 迷走神经刺激                                                           | 美国                             | 基于试验经济评价     | 每个人都是他自己的对照                             | QALY 收益                       | 公众付款人的观点 | 是的             |
| Jentink <i>et al.</i>     | 2012 | 癫痫和怀孕           | NA  | ① 卡马西平; ② 丙戊酸                                                    | 荷兰人                            | 基于试验经济评价     | (1) 拉莫三嗪                                | 畸形和 QALY 获益                   | 卫生保健的角度  | 是的(卡马西平)       |
| Knoester <i>et al.</i>    | 2005 | 癫痫              | 165 | 拉莫三嗪                                                             | 荷兰                             | 基于试验经济评价     | 拉莫三嗪前的情况                                | ① 减少 50% 的发作; ② 没有临床相关的增加发作频率 | 卫生保健的角度  | 是              |
| Knoester <i>et al.</i>    | 2007 | 癫痫              | NA  | 拉莫三嗪                                                             | 荷兰                             | 基于模型的经济评价    | ① 卡马西平; ② 丙戊酸钠                          | % 完成成功                        | 社会观点     | 未治疗            |
| Kristian <i>et al.</i>    | 2013 | 癫痫              | NA  | 瑞替加滨作为附加治疗                                                       | 瑞士                             | 基于模型的经济评价    | ① 拉科胺作为附加处理; ② 无附加治疗                    | QALY 收益                       | 卫生保健的角度  | 是              |
| Lee <i>et al.</i>         | 2013 | 癫痫/癫痫持续状态(急救药物) | NA  | 咪达唑仑口腔粘膜溶液                                                       | 英国                             | 基于模型的经济评价    | ① 非授权口含咪达唑仑和直肠地西洋; ② 非授权口含咪达唑仑; ③ 直肠地西洋 | QALY 收益                       | NHS      | 是              |
| Lee <i>et al.</i>         | 2014 | 癫痫/癫痫持续状态(急救药物) | NA  | 咪达唑仑口腔粘膜溶液                                                       | 苏格兰, 威尔士, 德国, 西班牙, 法国, 意大利, 瑞士 | 基于模型的经济评价    | ① 非授权口含咪达唑仑和直肠地西洋; ② 非授权口含咪达唑仑; ③ 直肠地西洋 | QALY 收益                       | 卫生保健的角度  | 是              |
| Majoie <i>et al.</i>      | 2001 | LG 综合征          | 19  | VNS                                                              | 荷兰                             | 基于试验经济评价     | VNS 植入前的状况                              | 癫痫发作频率                        | NHS      | 未治疗            |
| Maltoni <i>et al.</i>     | 2003 | 癫痫              | NA  | 托吡酯                                                              | 英国                             | 基于模型的经济评价    | 安慰剂                                     | QALY 收益                       | 卫生保健的角度  | 是              |
| Marson <i>et al.</i> (1)  | 2007 | 癫痫              | NA  | ① 卡马西平; ② 加巴喷丁; ③ 拉莫三嗪; ④ 奥卡西平; ⑤ 托吡酯                            | 英国                             | 基于模型的经济评价    | 所有药物并排比较                                | ① QALY 增益; ② 癫痫发作的数量          | NHS      | 是的(拉莫三嗪)       |



续表 1

| 作者                               | 时间   | 课题                   | N   | 治疗                                           | 国家  | 基于试验或模<br>型的经济评价      | 比较器<br>(S)                            | 结果测量<br>(s)                  | 观点                    | 干预成<br>本-效益 |
|----------------------------------|------|----------------------|-----|----------------------------------------------|-----|-----------------------|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------|-------------|
| Marson<br><i>et al.</i> (2)      | 2007 | 癫痫                   | 445 | ① 丙戊酸钠; ② 拉莫三<br>嗪; ③ 托吡酯                    | 英国  | 基于模型的经<br>济评价         | 所有药物并排比较                              | ① QALY 增<br>益; ② 癫痫发<br>作的数量 | NHS                   | 是的(托<br>吡酯) |
| Noble<br><i>et al.</i>           | 2014 | 癫痫                   | 85  | 癫痫护理专家干预计划<br>(门诊 2 次一对一会议)                  | 英国  | 基于试验经济<br>评价          | 常规治疗 (TAU)                            | QALY 获益                      | 卫生保健<br>的角度           | 否           |
| Oldham<br><i>et al.</i>          | 2015 | 难治性<br>癫痫            | 94  | 外科手术                                         | 美国  | 基于模型的经<br>济评价         | 医疗管理 (药理<br>或饮食)                      | 癫痫发作<br>频率                   | 卫生保健<br>的角度           | 没有<br>声明    |
| Plumpton<br><i>et al.</i>        | 2015 | 癫痫                   | 72  | 坚持加强干预 (神经病<br>学任命后的自我报告<br>措施小册子)           | 英国  | 基于试验经济<br>评价和基于模<br>型 | 常规治疗                                  | QALY 收益                      | NHS                   | 是           |
| Rane <i>et al.</i>               | 2001 | 全面强<br>直阵挛<br>性癫痫    | 50  | 治疗药物监测 (TDM)                                 | 印度  | 基于试验经济<br>评价          | 常规治疗                                  | 减少发作                         | 大型公立<br>医院            | 没有<br>声明    |
| Remak <i>et<br/>al.</i> (1)      | 2003 | 部分性<br>癫痫            | NA  | ① 拉莫三嗪; ② 卡马西<br>平; ③ 托吡酯                    | 英国  | 基于模型的经<br>济评价         | 所有药物并排比较                              | QALY 收益                      | NHS                   | 是(托吡<br>酯)  |
| Remak <i>et<br/>al.</i> (2)      | 2003 | 全面性<br>癫痫            | NA  | ① 丙戊酸钠; ② 托吡<br>酯; ③ 拉莫三嗪                    | 英国  | 基于模型的经<br>济评价         | 所有药物并排比较                              | QALY 收益                      | NHS                   | 是(托吡<br>酯)  |
| Remak<br><i>et al.</i>           | 2004 | 癫痫                   | 125 | ① 氯巴占; ② 加巴喷<br>丁; ③ 拉莫三嗪; ④ 托<br>吡酯; ⑤ 维他巴丁 | 英国  | 基于模型的经<br>济评价         | 所有药物并排比较                              | 卫生保健的<br>角度                  | 卫生保健<br>的角度           | 是(托吡<br>酯)  |
| Simoens<br><i>et al.</i>         | 2012 | 难治性<br>癫痫            | NA  | 标准 AEDs 治疗加拉克<br>酰胺 (300 mg/d)               | 比利时 | 基于模型的经<br>济评价         | 单独使用标准<br>AEDs 治疗                     | QALY 增益<br>(50% 发作减<br>少)    | 比利时医<br>疗保健付<br>款人    | 是           |
| Spackman<br><i>et al.</i>        | 2007 | 部分发作NA<br>的难治性<br>癫痫 | NA  | 唑尼沙胺 (300 mg) 与拉<br>莫三嗪结合                    | 苏格兰 | 基于模型的经<br>济评价         | 左乙拉西坦 (2 000 mg)<br>与拉莫三嗪<br>(300 mg) | QALY 增益<br>(50% 发作<br>减少)    | 苏格兰国<br>家卫生服<br>务     | 是           |
| Suh and<br>Lee                   | 2009 | 难治性<br>癫痫            | NA  | 左乙拉西坦加标准治疗                                   | 韩国  | 基于模型的经<br>济评价         | 单独的标准治疗                               | 无癫痫发作日<br>和 QALY 获益          | 第三付款<br>人的观点          | 是           |
| Van Hout<br><i>et al.</i>        | 2003 | 部分发作NA<br>性癫痫        | NA  | 托吡酯                                          | NR  | 基于模型的经<br>济评价         | 拉莫三嗪                                  | 减少 50% 的发<br>作               | 第三方付<br>款人            | 没有声<br>明    |
| Vera-<br>Llonch<br><i>et al.</i> | 2008 | 部分发作NA<br>性癫痫        | NA  | 普瑞巴林 (300 mg/d)<br>作为附加疗法                    | 美国  | 基于模型的经<br>济评价         | 没有附加疗法                                | ① 无癫痫发作<br>日; ② QALY<br>收益   | 卫生保健<br>的角度           | 是           |
| Verdian<br><i>et al.</i>         | 2010 | LG 综<br>合征           | NA  | 卢非酰胺                                         | 英国  | 基于模型的经<br>济评价         | ① 托吡酯;<br>② 拉莫三嗪                      | QALY 增益<br>(癫痫发作减<br>少 50%)  | 英国国家<br>卫生服务          | 是           |
| Widjaja<br><i>et al.</i>         | 2011 | 难治性<br>癫痫            | 15  | 儿童难治性癫痫                                      | 加拿大 | 基于试验经济<br>评价和基于模<br>型 | 只用药                                   | 减少发作                         | NR; 可能<br>的医疗保<br>健观点 | 是           |

注: QALY, 质量调整生命年; DALY, 残疾调整生命年; CAU, 护理; NA, 不适用; NR, 没有报告; EE, 经济评价; NHS, 国民健康服务

改变的更多 DALYs。

**3.4.2 AEDs 作为添加治疗** 大多数添加 AEDs 与标准治疗、其他添加 AEDs 或安慰剂相比。两篇文章比较了拉科酰胺与标准疗法的联合应用, 并计算了 ICUR。Bolin 等发现每增加 1 个 QALY, ICUR 为 30 409 欧元, Simoens 等证明相比于标准 AEDs 治疗, 标准 AEDs 治疗添加拉科酰胺治疗占主导地

位。另一篇文章比较了添加拉莫三嗪的治疗方案与标准治疗, 并计算出每例患者的 ICER 为 1 114, 且每例患者的癫痫发作减少 50% 或更多。有一篇文章比较添加普瑞巴林与标准疗法, 计算每增加 1 个 QALY 的 ICUR 为 50 193 欧元, 每增加一天无发作的 ICER 为 27 欧元/d。Maltoni 和 Messori 将添加托吡酯与标准疗法进行了比较, 计算每增加 1 个

表 2 对经济评估质量的重要评估 (CHEC-List 分数)

|                            | CHEC-扩展 |     |     |    |     |     |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----------------------------|---------|-----|-----|----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                            | Q1      | Q2  | Q3  | Q4 | Q5  | Q6  | Q7  | Q8 | Q9  | Q10 | Q11 | Q12 | Q13 | Q14 | Q15 | Q16 | Q17 | Q18 | Q19 | Q20 |
| Balabanov <i>et al.</i>    | 是       | 是   | 是   | 是  | NA  | 是   | 是   | 是  | 是   | 否   | 是   | 否   | 否   | 否   | NA  | 否   | 是   | 否   | 否   | 是   |
| Balabanov <i>et al.</i>    | 是       | 是   | 是   | 是  | NA  | 是   | 是   | 是  | Sub | 否   | Sub | 否   | 是   | 否   | NA  | 否   | 是   | 是   | 否   | 是   |
| Benedict <i>et al.</i>     | 否       | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | NA  |
| Beretta <i>et al.</i>      | 是       | 是   | 是   | 是  | NA  | 是   | Sub | 是  | 是   | 否   | 是   | 否   | 否   | 否   | NA  | 否   | 是   | 是   | 是   | 是   |
| Blais <i>et al.</i>        | 是       | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是   | NA  | 是   | NA  | 是   | 是   | 是   | 是   | NA  |
| Bolin <i>et al.</i>        | 是       | 是   | Sub | 是  | 是   | 是   | 是   | 是  | Sub | 是   | 是   | Sub | Sub | 是   | 否   | Sub | 是   | 是   | 否   | NA  |
| Bowen <i>et al.</i>        | 是       | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | NA  |
| Chisholm <i>et al.</i>     | 是       | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | Sub | 是  | 是   | 是   | Sub | 是   | NA  | Sub | 是   | Sub | 是   | 是   | 否   | NA  |
| Chisholm <i>et al.</i>     | 否       | 否   | 是   | 是  | 否   | 是   | Sub | 是  | Sub | 是   | 是   | 是   | NA  | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | NA  |
| Clements <i>et al.</i>     | 是       | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 否   | 是   | 是   | Sub | 是   | NA  |
| Craig <i>et al.</i>        | Sub     | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | Sub | 否  | Sub | 是   | 是   | Sub | 是   | 是   | 否   | 是   | 是   | 否   | 是   | NA  |
| De Kinderen <i>et al.</i>  | 是       | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | NA  |
| De Kinderen <i>et al.</i>  | 是       | 是   | 是   | 是  | NA  | 否   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | Sub | 是   | 是   | 是   | 是   |
| Frew <i>et al.</i>         | 是       | Sub | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是  | Sub | Sub | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 否   | NA  |
| Gharibnaseri <i>et al.</i> | 是       | 否   | 是   | 是  | 否   | Sub | 是   | 否  | 否   | Sub | 否   | 否   | NA  | 是   | NA  | Sub | 是   | 是   | 是   | NA  |
| Gureje <i>et al.</i>       | 否       | Sub | Sub | 是  | 否   | 否   | Sub | 是  | Sub | 是   | 是   | 是   | NA  | 否   | 否   | 是   | 是   | 是   | 否   | NA  |
| Hawkins <i>et al.</i>      | 是       | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | NA  |
| Helmerts <i>et al.</i>     | 是       | 是   | 否   | 是  | NA  | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | Sub | Sub | 否   | 否   | 否   | 是   | 是   | 是   | 否   |
| Jentink <i>et al.</i>      | Sub     | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 否  | 否   | 是   | 是   | 是   | 否   | 是   | 是   | Sub | 是   | 否   | 是   | 是   |
| Knoester <i>et al.</i>     | 是       | 是   | 是   | 是  | NA  | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 否   | 是   | 是   | 否   | 否   |
| Knoester <i>et al.</i>     | 是       | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | Sub | 是   | 否   | 是   | NA  |
| Kristian <i>et al.</i>     | 是       | 是   | 是   | 是  | NA  | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | Sub | 否   | 是   | 是   | 是   | 是   | 否   | 是   | NA  |
| Lee <i>et al.</i>          | Sub     | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是  | Sub | 是   | 是   | Sub | Sub | 是   | 是   | Sub | 是   | 是   | 是   | NA  |
| Lee <i>et al.</i>          | Sub     | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | Sub | Sub | 是   | NA  | 是   | 是   | 是   | 是   | NA  |
| Majoie <i>et al.</i>       | 是       | 是   | 是   | 是  | NA  | 否   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | NA  | 是   | 是   | Sub | 否   | 否   |
| Maltoni and Messori        | Sub     | 是   | 是   | 是  | 否   | 是   | Sub | 否  | 是   | Sub | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | Sub | 是   | 否   | Sub | 是   |
| Marson <i>et al.</i>       | 是       | 是   | 是   | 是  | NA  | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | NA  | 否   | 是   | 是   | 是   | NA  |
| Noble <i>et al.</i>        | 是       | 是   | 是   | 是  | NA  | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   |
| Oldham <i>et al.</i>       | 是       | Sub | 是   | 是  | NA  | 否   | Sub | 是  | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 否   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   |
| Plumpton <i>et al.</i>     | 否       | 否   | 是   | 是  | Sub | 是   | Sub | 是  | 否   | 是   | 是   | 否   | 是   | 否   | 否   | 否   | 是   | 是   | 是   | 是   |
| Rane <i>et al.</i>         | 是       | 是   | 否   | 是  | NA  | 否   | Sub | 是  | 是   | 否   | 是   | 否   | NA  | 否   | 是   | 否   | 是   | 否   | 否   | 是   |
| Remak <i>et al.</i>        | 否       | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 否   | NA  |
| Remak <i>et al.</i>        | 是       | 是   | 是   | 是  | NA  | Sub | Sub | 是  | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | NA  | 否   | 是   | 是   | 否   | 否   |
| Simoens <i>et al.</i>      | 是       | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | NA  | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | NA  |
| Spackman <i>et al.</i>     | 是       | 是   | 是   | 是  | Sub | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | NA  |
| Suh and Lee                | NA      | NA  | NA  | NA | NA  | NA  | NA  | NA | NA  | NA  | NA  | NA  | 否   | 是   | NA  | 是   | 是   | 是   | 否   | NA  |
| Van Hout <i>et al.</i>     | 否       | 是   | 是   | 否  | 是   | 否   | 否   | 否  | 否   | 否   | 否   | 否   | 否   | 否   | 否   | 否   | 是   | 否   | 否   | NA  |
| Vera-Llonch <i>et al.</i>  | 是       | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 否  | 否   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | NA  | 是   | 是   | 是   | 是   | NA  |
| Verdian <i>et al.</i>      | Sub     | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | 是   | NA  |
| Widjaja <i>et al.</i>      | 是       | 是   | 是   | 是  | NA  | 是   | 是   | 是  | 是   | 是   | 是   | 是   | NA  | 是   | NA  | 是   | 是   | 是   | 否   | 是   |

注：“是”表示在研究中充分/正确地描述和进行；“Sub”表示在该研究中未被最佳描述和进行；“否”表示研究中特定主题的信息不足，错误或没有；NA，不适用。有关这些问题的完整说明可以在附录 S2 中找到



表3 每篇文章的综合健康经济评估报告标准 (CH 经济评价 RS) 得分

| 作者                                  | #是 | #否 | #不适用 | 总分 (%) |
|-------------------------------------|----|----|------|--------|
| Balabanov <i>et al.</i>             | 12 | 8  | 7    | 60.0   |
| Balabanov <i>et al.</i>             | 12 | 8  | 7    | 60.0   |
| Benedict <i>et al.</i>              | 20 | 2  | 5    | 90.0   |
| Beretta <i>et al.</i>               | 15 | 5  | 7    | 75.0   |
| Blais <i>et al.</i>                 | 19 | 2  | 6    | 90.0   |
| Bolin <i>et al.</i>                 | 17 | 5  | 4    | 77.3   |
| Bowen <i>et al.</i>                 | 22 | 1  | 4    | 95.7   |
| Chisholm <i>et al.</i>              | 16 | 7  | 4    | 69.6   |
| Chisholm <i>et al.</i>              | 14 | 9  | 4    | 60.9   |
| Clements <i>et al.</i>              | 19 | 4  | 4    | 82.6   |
| Craig <i>et al.</i>                 | 12 | 11 | 4    | 52.2   |
| De Kinderen <i>et al.</i>           | 21 | 2  | 3    | 91.3   |
| De Kinderen <i>et al.</i>           | 19 | 1  | 7    | 95.0   |
| Frew <i>et al.</i>                  | 16 | 6  | 5    | 72.7   |
| Gharibnaseri <i>et al.</i>          | 16 | 5  | 6    | 76.2   |
| Gureje <i>et al.</i>                | 5  | 17 | 5    | 22.7   |
| Hawkins <i>et al.</i>               | 22 | 0  | 4    | 100.0  |
| Helmerts <i>et al.</i>              | 16 | 5  | 6    | 76.2   |
| Jentink <i>et al.</i> <sup>66</sup> | 15 | 7  | 5    | 68.2   |
| Knoester <i>et al.</i>              | 15 | 4  | 8    | 78.9   |
| Knoester <i>et al.</i>              | 21 | 0  | 6    | 100.0  |
| Kristian <i>et al.</i>              | 18 | 5  | 4    | 78.3   |
| Lee <i>et al.</i>                   | 22 | 1  | 4    | 95.7   |
| Lee <i>et al.</i>                   | 19 | 3  | 5    | 86.4   |
| Majoie <i>et al.</i>                | 11 | 8  | 8    | 57.9   |
| Maltoni and Messori                 | 18 | 5  | 4    | 78.3   |
| Marson <i>et al.</i>                | 21 | 1  | 5    | 95.5   |
| Noble <i>et al.</i>                 | 19 | 1  | 7    | 95.0   |
| Oldham <i>et al.</i>                | 9  | 11 | 7    | 45.0   |
| Plumpton <i>et al.</i>              | 16 | 6  | 5    | 72.7   |
| Rane <i>et al.</i>                  | 4  | 16 | 7    | 20.0   |
| Remak <i>et al.</i>                 | 18 | 5  | 4    | 78.3   |
| Remak <i>et al.</i>                 | 16 | 5  | 6    | 76.2   |
| Simoens <i>et al.</i>               | 23 | 0  | 4    | 100.0  |
| Spackman <i>et al.</i>              | 20 | 3  | 4    | 87.0   |
| Suh and Lee                         | 18 | 4  | 5    | 81.8   |
| Van Hout <i>et al.</i>              | 11 | 11 | 5    | 50.0   |
| Vera-Llonch <i>et al.</i>           | 18 | 5  | 4    | 78.3   |
| Verdian <i>et al.</i>               | 23 | 0  | 4    | 100.0  |
| Widjaja <i>et al.</i>               | 18 | 4  | 5    | 81.8   |
| Average quality score:              |    |    |      | 77.0   |

注：“是”表示在研究中充分/正确地描述和进行；“否”表示研究中特定主题的信息不足，错误或没有；NA，不适用。有关这些项目的完整描述可以在附录 S2 中找到

表 4 成本-效益结果

| 作者                        | 时间   | 疾病     | 主要结论                                                                                                                            | ICER/ICUR                                                                                                                                                              |
|---------------------------|------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Balabanov <i>et al.</i>   | 2006 | 癫痫     | 用卡马西平, 芬来普辛和奥卡西平单药治疗可显著提高疗效, 同时提高患者的生活质量                                                                                        | 没有进行增量分析                                                                                                                                                               |
| Balabanov <i>et al.</i>   | 2008 | 癫痫     | 卡马西平和丙戊酸钠的单一疗法在现有人群中是合理的, 并且通过适当控制症状, 可以减轻疾病对社会和患者的负担                                                                           | 没有进行增量分析                                                                                                                                                               |
| Benedict <i>et al.</i>    | 2010 | LG 综合征 | 卢非酰胺导致 LG 综合征患者在低增量成本下成功治疗, 这只占总成本的一小部分                                                                                         | 总癫痫发作频率: ① 卢非酰胺与托吡酯: 广义治疗患者每增加 1% 即 196.44 欧元; ② 卢非酰胺与拉莫三嗪: 广义治疗患者每增加 1% 即 301.18 欧元; ③ 卢非酰胺与标准治疗: 普通治疗患者每增加 1% 即 130.45 欧元                                            |
| Beretta <i>et al.</i>     | 2014 | 癫痫     | 患者量身定制的教育策略可有效减少伴有慢性合并症的癫痫患者的药物相关问题 (特别是药物相互作用), 且不会增加显著的货币成本                                                                   | 没有进行增量分析                                                                                                                                                               |
| Blais <i>et al.</i>       | 2005 | 难治性癫痫  | 当左乙拉西坦用于难治性癫痫患者的常规治疗时, 从医疗保健角度看, 药物费用的增加至少可以部分抵消, 因为无癫痫发作天数增加可以节省其他医疗费用                                                         | 左乙拉西坦附加产品每年每个增加免费获得 80.46 欧元                                                                                                                                           |
| Bolin <i>et al.</i>       | 2010 | 难治性癫痫  | 每 QALY 的估计成本从约 28 000 欧元 (24 个月随访) 到 30 000 欧元 (6 个月随访), 在 QALY 的支付意愿估计范围内                                                      | 2 年随访期间, 每 QALY 30 408.59 欧元                                                                                                                                           |
| Bowen <i>et al.</i>       | 2012 | 难治性癫痫  | 癫痫手术的成本-效益与持续医疗管理进行了评估使用三种情况。每项分析都发现, 与药物难治性癫痫患儿持续医疗管理相比, 癫痫手术具有成本-效益                                                           | ① 第一阶段起始模型 (难治性癫痫患儿) 转诊至区癫痫中心: 每 QALY 52 960.92 欧元; ② “确诊癫痫和潜在手术候选者” 的启动模式: 每 QALY 19 079.38 欧元; ③ 手术开始模型: 手术占主导地位                                                     |
| Chisholm <i>et al.</i>    | 2005 | 特发性癫痫  | 扩大低成本 AEDs 的常规可用性, 可以避免目前发展中国家癫痫病负担的很大比例。减少这种负担的最具成本-效益的技术是使用苯巴比妥和苯妥英等较旧的 AEDs 进行初级治疗, 因为其预期的人群水平影响与其他一线 AEDs 类似, 但其购置成本明显较低    | 相比未治疗患者: ① 苯巴比妥: 每 DALY 870-2 210 欧元; ② 苯妥英: 每 DALY 905-2 257 欧元; ③ 卡马西平: 每 DALY 1 196-2 647 欧元 (4) 丙戊酸: 每 DALY 1 712-3 340 欧元                                         |
| Chisholm <i>et al.</i>    | 2012 | 癫痫     | 在初级保健中, 较旧的 AEDs 占 50% 或 80% 的比例占主导地位                                                                                           | ① 每 QALY 252.68 欧元或 309.89 欧元 (50% 或 80% 覆盖率); ② 占主导地位的新型 AEDs (覆盖率为 50% 或 80%)                                                                                        |
| Clements <i>et al.</i>    | 2013 | LG 综合征 | 在基本情况分析中, 氯巴占更有效且更便宜                                                                                                            | 氯巴占在 3 个月随访和 2 年随访期间所有比较方案中占主导                                                                                                                                         |
| Craig <i>et al.</i>       | 2013 | 癫痫     | 只有在以前用卡马西平, 氯巴占, 加巴喷丁, 拉莫三嗪, 左乙拉西坦, 奥卡西平, 丙戊酸钠和卡马西平治疗时, 推荐瑞替加滨作为部分发作性癫痫发作的辅助治疗, 有或没有继发性推广, 年龄在 18 岁及以上的癫痫患者托吡酯没有提供足够的反应, 或者耐受性差 | ① 普瑞巴林和噻加宾为主的瑞替加滨; ② 假设 PGB/TGB 尝试失败的 ICERs: 每 QALY 23 294.34 欧元                                                                                                       |
| De Kinderen <i>et al.</i> | 2015 | 难治性癫痫  | 从经济角度来看, 与 CAU 12 个月相比, 迷走神经刺激和 KD 都不具备成本-效益                                                                                    | 1 年 FU: ① KD-迷走神经刺激: 显性; ② KD-CAU: 354 170.19 欧元; ③ 迷走神经刺激-CAU: 654 505.14 欧元<br>5 年 FU: ① KD-迷走神经刺激: 11 616.49 欧元; ② KD-CAU: 87 828.13 欧元; ③ 迷走神经刺激-CAU: 69 924.57 欧元 |
| De Kinderen <i>et al.</i> | 2016 | 难治性癫痫  | 结果显示 KD 减少癫痫发作频率。该研究未发现生活质量有任何改善; 因此, 每 QALY 比率造成不利的成本                                                                          | ① CEA: 每位响应者 18 422.21 欧元; ② CUA: 未呈现, 但 5% 的成本-效益概率在每 QALY 50 000 欧元的上限比率                                                                                             |
| Frew <i>et al.</i>        | 2007 | 部分性癫痫  | 对于愿意支付每 QALY 150 000 英镑, 任何新型 AEDs 具有成本-效益的概率都低于 50%。这些结果表明, 与基线策略相比, 使用新的 AEDs 作为第一选择附加疗法不会导致任何成本节约                            | NR                                                                                                                                                                     |

续表 4

| 作者                         | 时间   | 疾病               | 主要结论                                                                                                                  | ICER/ICUR                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------|------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gharibnaseri <i>et al.</i> | 2012 | 癫痫               | 考虑到人均国内生产总值, 将新型 AEDs 添加到常规治疗方案中具有成本-效益和合理性。结果证实, 与完全由传统 AEDs 组成的方案相比, 将新 AEDs 添加到常规方案中以控制儿童难治性癫痫发作是成本有效的             | ① 加巴喷丁: 主导; ② 左乙拉西坦: 主导; ③ 拉莫三嗪: 1 286.03 欧元; ④ 奥卡西平: 1 551.13 欧元; ⑤ 托吡酯: 4 246.17 欧元; ⑥ 氨己烯酸: 8 850.81 欧元; ⑦ 唑尼沙胺: 主导                                                                                        |
| Gureje <i>et al.</i>       | 2007 | 癫痫               | 初级保健中采用 80% 覆盖率的旧 AEDs 提供最佳性价比: 避免使用更多的 DALYs, 但每次 DALY 的成本增加最少                                                       | ① 旧 AEDs (20% 覆盖率): 每 DALY 14 287.58 欧元; ② 旧 AEDs (50% 覆盖率): 每 DALY 11 254.18 欧元; ③ 旧 AEDs (80% 覆盖率): 每 DALY 12 026.46 欧元; ④ 较新的 AEDs (50% 覆盖率): 36 598.86 欧元/DALY; ⑤ 较新的 AEDs (80% 覆盖率): 每 DALY 37 481.45 欧元 |
| Hawkins <i>et al.</i> (1)  | 2005 | 部分性癫痫            | 若卫生服务部门愿意支付每 QALY 高达 11 731 英镑, 那么丙戊酸钠将被认为是最具成本-效益的治疗方法, 如果该门槛高达 126 519 英镑                                           | ① 丙戊酸钠: 197 169.12 欧元; ② 拉莫三嗪: 主导; ③ 奥卡西平: 受扩展主导影响; ④ 托吡酯: 212 972.14 欧元 (每 QALY)                                                                                                                             |
| Hawkins <i>et al.</i> (2)  | 2005 | 部分性癫痫            | 卡马西平的预期 QALYs 略高, 因此占主导地位的是丙戊酸钠和拉莫三嗪。如果支付额外的 QALY 的意愿是 30 000 英镑, 卡马西平是最具成本-效益的治疗方案的概率是 0.75                          | ① 丙戊酸钠: 主导; ② 拉莫三嗪: 主导                                                                                                                                                                                        |
| Hawkins <i>et al.</i> (3)  | 2005 | 部分癫痫和全面性癫痫       | 对于难治性患者, 所有 AEDs 的预期 QALYs 均比安慰剂略高。根据这些估计, 奥卡西平在其他疗法中占主导地位, 与单一疗法相比, 其每 QALY 的 ICER 为 17 095 英镑                       | ① 安慰剂 (单一疗法): -; ② 加巴喷丁: 受扩展主导影响; ③ 拉莫三嗪: 受扩展主导影响; ④ 噻加宾: 服从延长主导地位; ⑤ 奥卡西平: 28 776.38 欧元; ⑥ 左乙拉西坦: 主导; ⑦ 托吡酯: 主导                                                                                              |
| Hawkins <i>et al.</i> (4)  | 2005 | 全面性癫痫            | 基于预期成本和 QALYs, 丙戊酸钠更便宜, 更有效, 因此主导拉莫三嗪疗法                                                                               | 拉莫三嗪: 主导                                                                                                                                                                                                      |
| Hawkins <i>et al.</i> (5)  | 2005 | 全面性癫痫            | 托吡酯明显比安慰剂 (单一疗法) 更昂贵, 但更有效, 每增加一次 QALY 成本就增加 34 417 英镑                                                                | 托吡酯: 57 934.87 欧元                                                                                                                                                                                             |
| Helmerts <i>et al.</i>     | 2012 | 癫痫               | 辅助性 VNS 是儿科耐药性癫痫患者的一种经济有效的治疗方法。VNS 之前与 VNS 之后的分析表明 VNS 对临床和经济结局都有积极的影响                                                | NR                                                                                                                                                                                                            |
| Jentink <i>et al.</i>      | 2012 | 癫痫和怀孕            | 对于怀疑患有部分性癫痫的女性, 丙戊酸不会成为首选治疗选择, 因为它是以卡马西平为主的。拉莫三嗪导致后代获得更好的生活质量, 每 QALY 高达 175 534 欧元                                   | ① 拉莫三嗪与卡马西平: 每 QALY 182 856.14 欧元; ② 拉莫三嗪与丙戊酸每 QALY 13 927.71 欧元                                                                                                                                              |
| Knoester <i>et al.</i>     | 2005 | 癫痫               | 在拉莫三嗪治疗的第一年, 总体有效率为 47%。拉莫三嗪治疗与额外的年度直接医疗费用 (平均为 452.8 欧元) 相关。在药物费用方面成本差异最大, 因为拉莫三嗪的额外费用 (622 欧元) 仅部分被其他 AEDs 的费用降低所抵消 | ① 每例成功治疗的患者 1 114.24 欧元; ② 由于控制不足而开始使用拉莫三嗪的患者的 ICER: 991.60 欧元; ③ 开始使用拉莫三嗪治疗不良反应患者的 ICER: 1 277.75 欧元                                                                                                         |
| Knoester <i>et al.</i>     | 2007 | 癫痫               | 研究中的所有模型显示, 卡马西平-丙戊酸是参考治疗, 并且有更有效的治疗方法, 但每名额外患者治疗的费用相当可观                                                              | ① 卡马西平-丙戊酸: 参照; ② 丙戊酸-卡马西平: 主要; ③ 卡马西平-拉莫三嗪: 7 307.84 欧元; ④ 丙戊酸-拉莫三嗪: 主导的; ⑤ 拉莫三嗪-丙戊酸: 48 593.08 欧元; ⑥ 拉莫三嗪-卡马西平: 主导                                                                                          |
| Kristian <i>et al.</i>     | 2013 | 癫痫               | 使用瑞替加滨的附加治疗比拉科酰胺添加治疗成本更低且效率更高, 并且比较瑞替加滨与无附加治疗时每增加 QALY 的成本大约为每 24 个月 16 000 欧元                                        | ① 瑞替加滨与拉科酰胺: 效率更高, 成本更低; ② 瑞替加滨与无附加治疗: 每 QALY 169 552.64 欧元                                                                                                                                                   |
| Lee <i>et al.</i>          | 2013 | 癫痫/癫痫持续状态 (急救药物) | 这些经济分析表明, 与标准护理相比, 使用 进行治疗可以节约成本                                                                                      | ① 咪达唑仑与标准护理情况 1: 显性; ② 咪达唑仑与标准护理情况 2: 显性; ③ 咪达唑仑与标准护理情景 3: 显性; ④ 咪达唑仑与标准护理情况 4: 显性                                                                                                                            |
| Lee <i>et al.</i>          | 2014 | 癫痫/癫痫持续状态 (急救药物) | 与直肠地西洋相比, 咪达唑仑估计会提供更大的增量收益 (主要是由于效能和社会可接受性增加导致用量增加) 的结果比与未经许可的咪达唑仑制剂相比                                                | 在所有国家占主导地位                                                                                                                                                                                                    |

续表 4

| 作者                        | 时间   | 疾病         | 主要结论                                                                                                          | ICER/ICUR                                                                                                   |
|---------------------------|------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Majoie <i>et al.</i>      | 2001 | LG 综合征     | 术后 6 个月的费用比术前费用少 2 876.06 欧元。由于电池使用寿命有限, 该设备持续约 5 年; 那么它必须由新的替代。然而, 投资回收期只有 2.3 年, 从经济的角度来看, ANS 是一种有吸引力的治疗方式 | 每次扣押 21.13 欧元                                                                                               |
| Maltoni <i>et al.</i>     | 2003 | 癫痫         | 总体而言, 我们的结果有利于托吡酯的辅助治疗, 因为根据我们的主要分析计算出的成本效用比低于每 QALY 50 000 美元的常规阈值                                           | 每 QALY 获得 36 831.26 欧元                                                                                      |
| Marson <i>et al.</i> (1)  | 2007 | 癫痫         | 经济分析支持拉莫三嗪在卡马西平中优先于每次扣押成本和每 QALY 成本。就后者而言, 拉莫三嗪似乎很可能是卡马西平的一种经济有效的替代品, 其合理地被认为是“负担得起”(符合 NHS)上限比值              | ① 托吡酯和加巴喷丁均具有正增加成本和负增量 QALY 收益, 因此主要是奥卡西平和 LTG; ② 拉莫三嗪因延长主导地位而被排除; ③ 奥卡西平相对于卡马西平的 ICER 是每个 QALY 9 787.74 欧元 |
| Marson <i>et al.</i> (2)  | 2007 | 癫痫         | 经济分析支持拉莫三嗪在卡马西平中优先于每次扣押成本和每 QALY 成本。就后者而言, 拉莫三嗪似乎很可能是卡马西平的一种经济有效的替代品, 可以合理地被认为是“负担得起”(符合 NHS)上限比值             | ① 拉莫三嗪具有正增量成本和负增量 QALY 增益, 因此以托吡酯为主; ② 托吡酯与丙戊酸: 1 746.01 欧元                                                 |
| Noble <i>et al.</i>       | 2014 | 癫痫         | 以 ENS 为主导的干预措施在减少随后对 ED 的访视方面并未产生统计学上的显著益处, 患者福利的次要措施也没有任何改善                                                  | 根据平均成本和 QALY 差异, ENS 干预降低了成本, 但 QALY 减少。这意味着如果不使用 ENS 干预, 则额外花费 36 475.95 欧元即可获得额外的 QALY                    |
| Oldham <i>et al.</i>      | 2015 | 难治性癫痫      | 对于 42% 获得癫痫发作自由 (ILAE 1 级) 的手术患者, 年度随访费用大大低于医学管理患者                                                            | NR                                                                                                          |
| Plumpton <i>et al.</i>    | 2015 | 癫痫         | 鼓励患者明确表达他们服用抗癫痫药物的意愿的干预措施可以代表 NHS 资源的成本-效益使用, 成本更低, 效率更高, 95% 的成本效率                                           | 主导                                                                                                          |
| Rane <i>et al.</i>        | 2001 | 全面强直阵挛性癫痫  | 接受治疗药物监测的人群在减少癫痫发作方面显示出更大的益处                                                                                  | NR                                                                                                          |
| Remak <i>et al.</i> (1)   | 2003 | 部分性癫痫      | 托吡酯对新诊断的癫痫患者是一种经济有效的治疗方法。在部分发作癫痫发作中, 托吡酯和卡马西平的一线和二线联合用药最具成本-效益                                                | ① 一线托吡酯和二线卡马西平: 与一线卡马西平和二线托吡酯相比, 每 QALY 65 960.94 欧元; ② 一线卡马西平和二线托吡酯主导所有其他组合 (除托吡酯-卡马西平外)                   |
| Remak <i>et al.</i> (2)   | 2003 | 全面性癫痫      | 在广义癫痫发作中, 考虑到英国目前能接受的阈值, 托吡酯和拉莫三嗪具有最有利的成本-效益比                                                                 | ① 托吡酯-拉莫三嗪: 与丙戊酸-拉莫三嗪相比, 每 QALY 增加 3 042.68 欧元; ② 托吡酯-拉莫三嗪: 与丙戊酸-托吡酯相比, 每 QALY 增加 11 444.55 欧元              |
| Remak <i>et al.</i>       | 2004 | 癫痫         | 托吡酯在最大上限比率范围内也具有最优的可能性。这一分析表明托吡酯将成为具有成本-效益的可能性最高的战略                                                           | ① 氨己烯酸治疗以较低成本获得较高的实用性获益, 即其主导用氯巴占, 加巴喷丁或拉莫三嗪进行辅助治疗; ② 与安替巴汀相比, 托吡酯辅助治疗的 ICER 获得了 13 246.06 欧元/QALY          |
| Simoens <i>et al.</i>     | 2012 | 难治性癫痫      | 该经济评估显示标准 AEDs 治疗加拉科酰胺单独控制标准 AEDs 治疗                                                                          | 标准 AEDs 治疗加拉科酰胺比标准 AEDs 治疗 6、12、18 和 24 个月更有效且更便宜                                                           |
| Spackman <i>et al.</i>    | 2007 | 部分发作的难治性癫痫 | 该模型的结果表明唑尼沙胺是一种具有成本-效益的附加治疗                                                                                   | 唑尼沙胺-拉莫三嗪与左乙拉西坦-拉莫三嗪相比, 每 QALY 为 1 224.90 欧元                                                                |
| Suh and Lee               | 2009 | 难治性癫痫      | 使用左乙拉西坦附加疗法治疗难治性部分性癫痫患者将会增加整体直接医疗支出, 但用于额外药物费用的额外资源将部分被其由于使用其他医疗保健方案而节省的费用所抵消                                 | ① 对于左乙拉西坦附加组, 每名患者获得的每个 SFD 的 ICER 为 43.70 欧元; ② 每个 QALY 的成本计算为 11 008.29 欧元                                |
| Van Hout <i>et al.</i>    | 2003 | 部分发作性癫痫    | 与拉莫三嗪 500 mg/d 相比, 两种剂量的托吡酯将以目前的购置成本主导拉莫三嗪                                                                    | 托吡酯主导拉莫三嗪                                                                                                   |
| Vera-Llonch <i>et al.</i> | 2008 | 部分发作性癫痫    | 在难治性部分性癫痫患者中, 普瑞巴林治疗 (与无附加治疗相比) 可能会导致 1 年内额外癫痫发作约 24 d, 以及生活质量得到改善, 反映了疗效和耐受性的平衡                              | ① 每增加一次无癫痫发作日, 普瑞巴林治疗的 ICER 为 27.00 欧元; ② ICUR=每个 QALY 上涨 50 193.00 欧元                                      |



续表 4

| 作者             | 时间   | 疾病     | 主要结论                                                                              | ICER/ICUR                                                       |
|----------------|------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Verdian et al. | 2010 | LG 综合征 | 卢非酰胺可能被认为是替代托吡酯作为 LGS 患者辅助治疗的一种经济有效的替代方法                                          | ① 卢非酰胺与托吡酯：每 QALY 30 810.09 欧元；② 卢非酰胺与拉莫三嗪：每 QALY 232 269.83 欧元 |
| Widjaja et al. | 2011 | 难治性癫痫  | 儿童癫痫的手术治疗比医疗管理更昂贵和更有效。在 1 年随访期内，相对于药物治疗，手术的癫痫发作 ICER 为 36 900 美元，手术后 1 年的净货币收益为正值 | 手术组相对于医疗组减少 1% 癫痫发作减少 282.64 欧元                                 |

注：\*部分性癫痫是指非广义起源的癫痫；QALY，质量调整生命年；ICER，增量成本-效益比；ICUR，增量成本-效用比率；LGS，Lennox-Gastaut 综合征；KD，生酮饮食；VNS，迷走神经刺激；ENS，癫痫治疗专家；ED，急诊科；NA，不适用；NR，未报告

QALY 的 ICUR 为 36 831 欧元 (24)；Remak 等比较了增加托吡酯的疗法与氯巴占，加巴喷丁，拉莫三嗪和氨己烯酸。他们计算出，与氨己烯酸 (氨己烯酸控制的加巴喷丁，拉莫三嗪和氯巴占) 相比，托吡酯每增加一个 QALY 的 ICUR 值为 13 246 欧元。

Hawkins 等将托吡酯用于全身性癫痫发作与添加安慰剂对比，并计算出了一组患者的 ICUR，每增加一个 QALY 为 57 935 欧元。他们比较了不同 AEDs 与添加安慰剂对部分癫痫发作的影响，并计算出奥卡西平每增加一个 QALY (加巴喷丁、拉莫三嗪、噻加宾、左旋乙酰胺和托吡酯被奥卡西平主导) ICUR 为 28 776 欧元。

Spackman 等对替代 AEDs 之间进行切换，并计算出当使用唑尼沙胺一线辅助治疗后接受二线拉莫三嗪治疗，与一线辅助治疗时使用左乙拉西坦和二线拉莫三嗪后，每增加一个 QALY 的 ICUR 为 1 225 欧元。因此，每个 QALY 的平均成本是不同处理方法的加权平均值。

一项研究检测了治疗成人难治性癫痫中，瑞替加滨作为添加治疗的成本-效用，与拉科酰胺作为添加治疗相比或无添加治疗时相比。研究发现，瑞替加滨主导拉科酰胺，瑞替加滨的 ICUR，与无添加治疗相比，每增加一个 QALY 的 ICUR 为 16 953 欧元。Craig 等的一项研究比较了瑞替加滨与醋酸艾司利卡西平、拉科酰胺、普瑞巴林、噻加宾、唑尼沙胺和无治疗 (即维持治疗)。瑞替加滨被普瑞巴林所主导；假设普瑞巴林已被尝试但失败，瑞替加滨被噻加宾主导。然而，假设普瑞巴林和噻加宾都已经尝试失败，瑞替加滨每增加一个 QALY 的 ICUR 值为 23 294 欧元。

Frew 等研究了新药 (拉莫三嗪、加巴喷丁、托吡酯和奥卡西平) 作为局灶性癫痫患儿添加治疗的成本-效益，其中比较了添加治疗和新 AEDs 之间的情况；其结论是，如果愿意支付每 QALY 150 000 英镑，则任何一种新 AEDs 具有成本-效益的概率

<50%。Gharibnaseri 等研究了将新型 AEDs 添加到常规治疗方案中以便控制儿童难治性癫痫发作的成本-效益。在这项研究中，较新的 AEDs (即加巴喷丁、左乙拉西坦、拉莫三嗪、奥卡西平、托吡酯、氨己烯酸和唑尼沙胺) 与较旧的 AEDs 相比，结论是加巴喷丁、左乙拉西坦和唑尼沙胺被较旧的 AEDs 所主导。拉莫三嗪、奥卡西平、托吡酯和氨己烯酸被认为是符合成本-效益的治疗，其 ICURs 分别为 1 286 欧元，1 551 欧元，4 246 欧元和 8 851 欧元。

3.4.3 AEDs 作为 Lennox-Gastaut 综合征的添加治疗 两篇文章比较了左乙拉西坦加量和标准治疗在治疗 Lennox-Gastaut 综合征患者中的疗效。与标准疗法相比，Blais 等计算了左乙拉西坦的 ICER，每个无发作日可获得 80 欧元，而 Suh 和 Lee 计算出左乙拉西坦的 ICUR 每增加一个 QALY 为 11 008 欧元。

两篇文章比较了卢非酰胺添加治疗与拉莫三嗪的治疗，以及卢非酰胺与托吡酯的添加治疗。Benedict 等计算出，与拉莫三嗪相比 (托吡酯占优势)，对于每 1% 使用卢非酰胺治疗成功的患者 ICER 增加 3 301 欧元，并且癫痫发作减少 ≥ 50%。Verdian 和 Yi 计算出，与托吡酯添加治疗 (拉莫三嗪占主导地位) 相比，卢非酰胺添加治疗的每增加一个 QALY 的 ICUR 为 30 810 欧元。最后一项研究比较了氯巴占与卢非酰胺、托吡酯和拉莫三嗪。在 3 个月和 2 年的随访中，氯巴占主导了所有与其相比的其他治疗方案。

3.5 非药物干预

3.5.1 癫痫手术 三项研究确定了癫痫手术的成本-效益，并将其与持续的药物进行了比较，所有研究均在患有药物难治性癫痫的儿童中进行。Bowen 等对 3 种不同的场景进行了评估，所有场景都有 20 年的时间跨度。每项分析都发现，与药物难治性癫痫儿童的持续药物治疗相比，癫痫手术具有成本-效益；在两种情况下 ICER 分别为 52 961

欧元和 19 079 欧元 (分别在区域性癫痫中心和区域癫痫中心转诊时开始该模型)。在选择癫痫手术的情况下,与已知适合手术的儿童的持续药物治疗相比,发现癫痫手术成本较低并且提供了更大的临床获益(即为主导策略)。Widjaja 等发现小儿癫痫的手术治疗比药物治疗更昂贵和更有效。在 1 年的随访时,手术相比药物治疗,无发作的 ICER 为 28 264 欧元,手术后 1 年为净货币收益。Oldham 等的研究没有计算 ICER,发现 42% 的手术患者达到了无发作 (ILAE 1 级),随访表明年度费用大大低于药物治疗患者。

**3.5.2 生酮饮食** 有两篇论文研究了生酮饮食的成本效益。一项研究比较了生酮饮食与迷走神经刺激术及常规治疗(即仅用药),并得出结论认为,从经济角度来看,VNS 和生酮饮食与 12 个月常规药物治疗相比是一种节约成本的选择。从长远来看,VNS 的成本-效益在 5 年内提高到 51% (每 QALY 的上限为 80 000 欧元)。所有接受传统生酮饮食治疗并且在生酮饮食治疗前未住院治疗的患者,生酮饮食具有成本-效益的可能性在 5 年内变为 63%。在另一项研究中,生酮饮食与常规药物治疗进行比较,随访时间为 4 个月。结果表明,生酮饮食降低了癫痫发作频率,但并没有改善生活质量,导致了每一个 QALY 比率的降低。

**3.5.3 迷走神经刺激** 除了上面提到的关于生酮饮食与 VNS 以及常规治疗关系的研究之外,还有两项研究检测了 VNS 在癫痫患儿和特殊癫痫如 Lennox-Gastaut 综合征患儿中的成本-效益。研究比较了植入 VNS 之前和之后的时期。尽管计算了 ICER/ICUR,但 Helmers 等总结认为辅助性 VNS 是小儿耐药性癫痫的一种经济有效的治疗方法。此外,VNS 之前与 VNS 之后的分析显示其对临床和经济结局均有积极影响。Majoie 等研究表明,每次癫痫发作的 ICER 为 21 欧元;并得出结论,术后 6 个月的费用比术前费用少 2 876.06 欧元,并且由于电池寿命有限,该设备将持续约 5 年,然后它必须由新的取代。作者进一步计算,投资回收期为 2.3 年,从经济角度来看,使 VNS 成为一种有吸引力的治疗方式。

**3.5.4 自我管理干预** 三项研究着眼于成人癫痫自我管理干预的成本-效益。Beretta 等将标准教育计划与常规治疗(即药物治疗)相比较。标准化的教育计划由辅导患者 1 小时组成,作为提醒,在 1 个月入院时以相同的形式进行管理。计算了 ICER/ICUR,研究者得出的结论是,为患者量身定

制的教育策略能够有效减少伴有慢性合并症的癫痫患者药物相关问题(特别是药物相互作用),且不会显著增加货币成本。Noble 等研究了检验了急诊科成人癫痫自我管理项目的成本-效益,将癫痫治疗专家干预计划(以门诊就诊为基础的 2 个一对一会议)与常规治疗比较,基于平均成本和 QALY 差异,自我管理干预导致成本降低但 QALYs 减少。在这项研究中计算出的 ICER 表明,如果不使用新的干预措施,额外的 QALY 需要额外花费 36 475.95 欧元,然而作者补充说,该研究不足以检测对急诊科使用的假设影响。

最后,Plumpton 等对行为改变干预措施以提高 AEDs 依从性进行了经济评价,其中包括神经门诊后的自评测量手册。在这项研究中,干预既费用低廉又更有效,因此主导常规药物治疗。

**3.5.5 治疗药物监测** 一项研究检测了治疗性药物浓度监测对全身性强直-阵挛性癫痫的成人患者的影响。干预组与对照组进行比较。该研究没有纳入 ICER/ICUR,但与未进行干预组相比,在减少癫痫发作次数、不良事件数量、更好的收入状况以及婚姻状况方面表现出了优势。

### 3.6 弱势群体

ILAE 和 NICE 指南都指出了几个在进行治疗时需要特别注意的弱势群体。这些领域如下:① 认知缺陷患者;② 老年患者;③ 儿童和成人(非)惊厥性癫痫持续状态的治疗。没有发现专门针对前两类的经济评价,或者关于成人(非)惊厥性癫痫持续状态治疗的经济评价。

Lee 等进行了两项成本-效益的研究,是关于已获批的咪达唑仑口含剂治疗儿童急性癫痫发作。在第一项研究中,将获批的咪达唑仑口含剂与标准治疗(未获批的咪达唑仑含服与安定直肠给药),未经许可咪达唑仑含服,和安定直肠给药进行比较。在第二项研究中, Lee 等比较了获批的咪达唑仑口含剂与相同的比较者进行比较,并将结果置于苏格兰、威尔士、德国、西班牙、法国、意大利和瑞士等特定国家背景下考虑。再次,获批的咪达唑仑口含剂的 ICUR 似乎在所有比较中都占优势。

## 4 结论

本综述旨在概述已发表的针对癫痫患者的所有医疗干预措施的全面经济评价。所选择的结构遵循 ILAE 和 NICE 使用的分类,这也将本文讨论的第一部分中应用。

区分已经完成 CUA 的研究和已经完成 CEA 的



研究是很重要的。在 CUA 中, 结果以每 QALY 收益的成本呈现; 在 CEA 中, 结果以每一临床结果量度的成本 (如癫痫发作频率) 呈现。在大多数国家, 与成本-效益结果相反的是, 支付意愿 (WTP) 阈值适用于 QALYs。例如, 在荷兰, QALY 的 WTP 为 20 000 ~ 80 000 欧元。因此, 如果 ICUR 低于此阈值, 则认为干预具有成本-效益。对于临床结果, 很难判断干预是否具有成本-效益, 因为人们常常不知道社会愿意为这种效应单位支付多少钱 (如, 不知道社会愿意为减少 50% 的癫痫发作支付多少钱)。鉴于某种临床改善 (如, 将患者的临床状况映射到效用评分) 来估计 QALYs 的改善也是困难的。

除了研究之间的可比性之外, 高质量的评估是非常重要的, 因为影响力大的决定 (如报销决定) 取决于这些评估。总的来说, 方法学质量是可以接受的; 然而, 一些研究明显比其他研究更糟糕。Wilby 等研究了癫痫经济评价的质量, 以开发一种经济模型 (没有标准调查问卷) 并得出结论, 即在研究中基于少数试验结论并运用不恰当的假设来推算出研究时间的长短是存在问题的。Odenoetkova 等的一项研究以类似的方式 (如使用 CHEC) 研究了治疗性教育干预措施对 2 型糖尿病发展和进展的影响, 并揭示了与我们研究中相似的评分。然而, 他们所包含的文章没有一个具有完美分数。相反, van Steenberg 等研究了重度抑郁症患者的经济评价质量, 发现所纳入的研究在 CHEC 列表中最高为 53%, 这表明研究质量很差。最后, Udsen 等研究了慢性阻塞性肺病经济评价的质量, 并得出结论认为经济证据的质量很差。

#### 4.1 抗癫痫药物作为单一治疗和抗癫痫药物作为添加治疗

比较研究有困难。在治疗和/或比较方面缺乏可比性 (如, 由于范围不同, 比较不同的 AEDs 或特定类型的癫痫), 意味着很难得出全面的结论。可得出的结论为, 与其他类别相比, AEDs 已经较全面地受到了经济评价。

#### 4.2 癫痫手术

没有研究针对癫痫手术的 ICURs。手术在所有研究中均被发现更为有效, 在癫痫 1 年未发作的随访期间, ICERs 从 19 079 欧元到 52 961 欧元不等。所有研究都是在儿童中进行的。在被认为适合手术的儿童中, 发现癫痫手术成本较低且提供了更大的临床益处 (即为主导策略)。由于缺乏成本-效用分析, 很难在政策决策中使用这些研究。而成人癫痫手术的经济评价中似乎存在着知识差距。

#### 4.3 生酮饮食

生酮饮食被证明是临床有效的, 特别是在 de Kinderen 等的随机对照试验 (Randomized controlled trial, RCT) 中。该研究得出的结论是, 生酮饮食减少了癫痫发作频率, 但并未改善生活质量; 因此, 每 QALY 比率造成了不利的成本。但我们应该意识到 RCT 的有限随访时间 (4 个月的中期分析) 对该结果的影响。

#### 4.4 迷走神经刺激

有一研究者计算了 ICUR, 并得出结论认为与 12 个月常规治疗相比, 迷走神经刺激不是一种具有成本-效益的治疗选择。从长远来看, VNS 的成本-效益可能性在 5 年时增加到 51% (每 QALY 的上限比例为 80 000 欧元)。另两篇文章没有计算出 ICUR, 但得出结论是对于耐药性癫痫患儿为一种具有成本-效益的治疗, 并且从经济角度来看, VNS 对 Lennox-Gastaut 综合征患儿为可选择的治疗方式。同样, 由于缺乏成本-效用分析, 难以将这些研究用于政策决定。

#### 4.5 自我管理干预

由于自我管理干预的差异性较大, 很难得出广泛结论。然而, 我们可以得出这样的结论: 自我管理项目具有成本-效益的可能性完全取决于干预的内容和强度。

#### 4.6 治疗药物监测

没有计算 ICER/ICUR, 但在减少癫痫发作, 获得更好的收入状况和婚姻状况方面体现出了优势。

#### 4.7 弱势群体

虽然在癫痫患者中可发现部分弱势群体, 但只有两项研究可以确定, 并且仅关注了急性癫痫发作的儿童; 在这种情况下, 与标准治疗 (未经许可的咪达唑仑含服与安定直肠给药) 相比, 获批的咪达唑仑口含剂占主导地位。但缺乏对其他弱势群体的研究, 如成人或癫痫患儿伴有认知缺陷或肢体缺陷。

### 5 结论

据我们所知, 该综述是第一个对目前所有药物和非药物治疗癫痫的经济评价进行回顾的研究。由两名评审员选择和提取数据, 使用多个数据库查找文章, 并对所有纳入的研究进行质量检查。此外, 研究方案事先发布在国际前瞻性系统评价 (PROSPERO) 数据库中, 并遵循了 PRISMA 指南。

所有纳入的文章在方法学上存在很大的差异, 并妨碍了将各种干预措施进行有意义地整合。除

了基于模型和试验的经济评价之间的差异外,经济评价的许多参数从一项研究到另一项研究大不相同。由于在定义经济评价参数(如设计、结果测量和患者样本)时有多种选择可用,所以这一部分异质性是不可避免的。另一方面,只要遵循标准的经济研究方法,就可以避免一部分异质性(如使用相同的有效性度量、优选 QALYs 或使用相同的比较方法)。为了解决这些问题, NICE 采用了一种决策分析方法,将所有可用的证据综合为一个新开发的经济模型。虽然该方案工作量较大,它增加了研究之间的可比性,并使得达成整体(报销)决策更加可行。

上述这些研究之间的异质性可能凸显需要定义一个参考案例,并根据最佳临床实践就什么构成“标准最佳治疗”达成一致意见,该最佳临床实践可以作为一般癫痫研究的对照,以及首选临床结果测量(如减少 50% 的发作和无发作患者)。因为,差异不仅可归因于经济参数,临床结果指标也有很大差异。参考案例是一组与进行经济评价相关的一系列项目的方法选择,这些项目构成了研究界限,如模型范围、结果测量、资源使用和成本计算等。在骨质疏松症和骨关节炎领域有类似举措。以前对部分性癫痫患者 AEDs 经济评价的综述也得出结论,一些方法学问题妨碍了它们的可比性。例如,包括生产力损失或时间范围。他们还强调,未来的健康经济评价将受益于与相关备选方案的对比研究,因为目前缺乏头对头的比较,尤其是在 AEDs 研究中。

目前的研究可能存在局限性,其中之一是缺乏综合的有效性数据。鉴于研究之间的巨大差异,建立综合的有效性数据是不可能的。本综述仅包括发表的文章,并没有搜索会议记录,因此结果可能会受到(较小的)时间滞后影响。在本综述中,我们没有区分使用广泛社会观点和狭隘或有限社会观点的研究,声称从社会角度进行的研究已被确定为社会角度,而不论成本或结果是否包含在内。然而,研究人员声称使用了社会视角,但实际却使用了更狭隘的角度(即没有正当理由而忽略生产力损失)的研究已被降低其质量评分,因为一些质量标准明确提出了观点与实际成本/结果之间的关系(如, CHEC-清单的项目 8 和 11 以及 CHEERS 清单的项目 6)。

## 6 建议

此项研究的结果对政策制定者或 CPG 开发者

是有用的。例如,他们可能会被用于目前正在更新的荷兰癫痫质量方面的 CPG。但是,在将结果视为理所当然之前,应该注意研究质量。如果对 CPG 发展感兴趣,则应将结果的可推广性等其他方面考虑在内,可推广性是指研究结果适用于不同人群或环境的程度,例如,由于标准实践或疾病流行程度的差异,印度的结果可能不适用于荷兰。为了获得关于特定国家药物经济学指南的信息,国际药物经济学和结果研究学会(International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR)制定了 33 个国家的比较表,其中包括几个国家(主要是欧洲和美国)的主要特征(<http://www.ispor.ORG/peguidelines/index.asp>)。如果有研究者对 CPG 的开发感兴趣,那么继续更新这个综述是很重要的。几项研究的结果预计将在 1~2 年内发表[如英格兰的标准和新 AEDs (Standard and New Antiepileptic Drugs, SANAD)-II 试验,癫痫患者的自我管理试验以及 De Kinderen 等的长期研究结果]。

最后,在某些领域,如弱势群体,显然仅有少数经济评价。未来的研究应旨在确定和填补癫痫和经济评价领域内特定领域的知识空白。本综述强调了以更加标准化的方法在癫痫领域进行经济评价的必要性。方法之一是制定参考案例,为今后的研究提供一个框架,希望能够以更透明和更统一的方式进行经济评价。此外,将临床结果测量方法对应到效用分数的研究,即可以提供另一种方法来创建更均一和可比较的(对其他疾病领域)结果。例如,De Kinderen 等创造了一种效用函数,为临床相关的癫痫结局测量转化为效用估计方面做出了初步努力。

**致谢** 文章报告的工作是荷兰卫生研究与发展组织(ZonMW 编号: 171002204)资助的一项大型研究的一部分。

**声明** 不存在利益冲突。我们确认已经阅读了有关伦理刊物中期刊的观点,并确认该报告与这些准则的一致。所有的合著者都参与了研究和/或手稿的准备工作。

## 参考文献

- 1 Van de Vel A, Cuppens K, Bonroy B, *et al.* Non-EEG seizure-detection systems and potential SUDEP prevention: state of the art. *Seizure*, 2013, 22(5): 345-355.
- 2 Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, *et al.* Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Clin Pract*, 2011, 77(10): 1005-1012.

- 3 International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Pharmacoeconomic Guidelines Around the World, 2016. Available at: <http://www.ispor.org/peguidelines/index.asp>. Accessed July 22, 2016.
- 4 Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, *et al*. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2006, 47(7): 1094-1120.
- 5 Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, *et al*. Adult epilepsy. *Lancet*, 2006, 367(9516): 1087-1100.
- 6 Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, *et al*. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press, 2015.
- 7 Brazier J. Measuring and valuing health benefits for economic evaluation. Oxford: Oxford University Press, 2007.
- 8 Knies S, Severens JL, Ament AJHA, *et al*. The transferability of valuing lost productivity across jurisdictions. Differences between national pharmacoeconomic guidelines. *Value Health*, 2010, 13(5): 519-527.
- 9 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, *et al*. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*, 2009, 6(7): e1000097.
- 10 Evers S, Goossens M, De Vet H, *et al*. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on health economic criteria. *Int J Technol Assess Health Care*, 2005, 21(2): 240-245.
- 11 Odnoletkova I, Goderis G, Pil L, *et al*. Cost-effectiveness of therapeutic education to prevent the development and progression of type 2 diabetes: systematic review. *J Diabetes Res Clin Metab*, 2014, 5: 438-445.
- 12 Husereau D, Drummond M, Petrou S, *et al*. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. *Cost Eff Resour Alloc*, 2013, 11(1): 6.
- 13 International Monetary Fund. World Economic Outlook Database, 2015. Available at: <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2013/02/weodata/index.aspx;http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>. Accessed July 22, 2016.
- 14 Knoester PD, Deckers CL, Termeer EH, *et al*. A cost-effectiveness decision model for antiepileptic drug treatment in newly diagnosed epilepsy patients. *Value Health*, 2007, 10: 173-182.
- 15 Van Hout BA, Gagnon DD, McNulty P, *et al*. The cost effectiveness of two new antiepileptic therapies in the absence of direct comparative data: a first approximation. *Pharmacoeconomics*, 2003, 21(5): 315-326.
- 16 Remak E, Hutton J, Price M, *et al*. A Markov model of treatment of newly diagnosed epilepsy in the UK: an initial assessment of costeffectiveness of topiramate. *Eur J Health Econ*, 2003, 4(4): 271-278.
- 17 Marson AG, Appleton R, Baker GA, *et al*. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs: the SANAD trial. *Health Technol Assess*, 2007, 11: 1-134.
- 18 Balabanov PP, Zahariev ZI. A pharmacoeconomic comparison of monotherapy with Tegretol, Finlepsin and Trileptal (preliminary data). *Folia Med (Plovdiv)*, 2006, 48(2): 37-43.
- 19 Balabanov PP, Zahariev ZI, Mateva NG. Evaluation of the factors affecting the quality of life and total costs in epilepsy patients on monotherapy with carbamazepine and valproate. *Folia Med (Plovdiv)*, 2008, 50(2): 18-23.
- 20 Chisholm D. Cost-effectiveness of first-line antiepileptic drug treatments in the developing world: a population-level analysis. *Epilepsia*, 2005, 46(5): 751-759.
- 21 Chisholm D, Saxena S. Cost effectiveness of strategies to combat neuropsychiatric conditions in sub-saharan africa and south east asia: mathematical modelling study. *Br Med J*, 2012, 344: e609.
- 22 Gureje O, Chisholm D, Kola L, *et al*. Cost-effectiveness of an essential mental health intervention package in nigeria. *World Psychiatry*, 2007, 6(1): 42-48.
- 23 Bolin K, Berggren F, Forsgren L. Lacosamide as treatment of epileptic seizures: cost utility results for sweden. *Acta Neurol Scand*, 2010, 121(6): 406-412.
- 24 Simoens S, De Naeyer L, Dedeken P. Cost effectiveness of lacosamide in the adjunctive treatment of patients with refractory focal epilepsy in Belgium. *CNS Drugs*, 2012, 26(4): 337-350.
- 25 Knoester PD, Boendermaker AJ, Egberts AC, *et al*. Cost-effectiveness of add-on lamotrigine therapy in clinical practice. *Epilepsy Res*, 2005, 67(3): 143-151.
- 26 Vera-Llonch M, Brandenburg NA, Oster G. Cost-effectiveness of add-on therapy with pregabalin in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia*, 2008, 49(3): 431-437.
- 27 Maltoni S, Messori A. Lifetime cost-utility analysis of patients with refractory epilepsy treated with adjunctive topiramate therapy: costeffectiveness in refractory epilepsy. *Clin Drug Investig*, 2003, 23(4): 225-232.
- 28 Remak E, Hutton J, Selai CE, *et al*. A cost-utility analysis of adjunctive treatment with newer antiepileptic drugs in the UK. *J Med Econ*, 2004, 7: 29-40.
- 29 Hawkins N, Epstein D, Drummond M, *et al*. Assessing the costeffectiveness of new pharmaceuticals in epilepsy in adults: the results of a probabilistic decision model. *Med Decis Making*, 2005, 25(5): 493-510.
- 30 Spackman DE, Yeates A, Rentz AM, *et al*. The cost effectiveness of zonisamide as adjunctive therapy in adult partial seizure epilepsy. *J Med Econ*, 2007, 10(4): 455-473.
- 31 Kristian B, Wachtmeister K, Stefan F, *et al*. Retigabine as add-on treatment of refractory epilepsy: a cost-utility study in a Swedish setting. *Acta Neurol Scand*, 2013, 127(6): 419-426.
- 32 Craig D, Rice S, Paton F, *et al*. Retigabine for the adjunctive treatment of adults with partial-onset seizures in epilepsy with and without secondary generalization: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*, 2013, 301(2): 101-110.
- 33 Frew EJ, Sandercock J, Whitehouse WP, *et al*. The cost-effectiveness of newer drugs as add-on therapy for children with focal epilepsies. *Seizure*, 2007, 16(2): 99-112.
- 34 Gharibnaseri Z, Kebriaeezadeh A, Nikfar S, *et al*. Cost-effectiveness of adding-on new antiepileptic drugs to conventional regimens in controlling intractable seizures in children. *Daru*, 2012, 20(1): 17.
- 35 Benedict A, Verdian L, MacLaine G. The cost effectiveness of rufinamide in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome in the UK. *Pharmacoeconomics*, 2010, 28(3): 185-199.
- 36 Blais L, Sheehy O, St-Hilaire JM, *et al*. Economic evaluation of levetiracetam as an add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *Pharmacoeconomics*, 2005, 23(5): 493-503.
- 37 Suh GH, Lee SK. Economic evaluation of add-on levetiracetam for

- the treatment of refractory partial epilepsy in korea. *Psychiatry Investig*, 2009, 6(3): 185-193.
- 38 Verdian L, Yi Y. Cost-utility analysis of rufinamide versus topiramate and lamotrigine for the treatment of children with lennox-gastaut syndrome in the United Kingdom. *Seizure*, 2010, 19(1): 1-11.
- 39 Clements KM, Skornicki M, O'Sullivan AK. Cost-effectiveness analysis of antiepileptic drugs in the treatment of lennox-gastaut syndrome. *Epilepsy Behav*, 2013, 29(1): 184-189.
- 40 Bowen JM, Snead OC, Chandra K, *et al*. Epilepsy care in ontario: an economic analysis of increasing access to epilepsy surgery. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2012, 12(18): 1-41.
- 41 Widjaja E, Li B, Schinkel CD, *et al*. Cost-effectiveness of pediatric epilepsy surgery compared to medical treatment in children with intractable epilepsy. *Epilepsy Res*, 2011, 94(1-2): 61-68.
- 42 Oldham MS, Horn PS, Tsevat J, *et al*. Costs and clinical outcomes of epilepsy surgery in children with drug-resistant epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2015, 53(3): 216-220.
- 43 de Kinderen RJ, Lambrechts DA, Wijnen BF, *et al*. An economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy: an interim analysis. *Epilepsia*, 2016, 57(1): 41-50.
- 44 De Kinderen RJ, Postulart D, Aldenkamp AP, *et al*. Cost-effectiveness of the ketogenic diet and vagus nerve stimulation for the treatment of children with intractable epilepsy. *Epilepsy Res*, 2015, 110: 119-131.
- 45 Helmers SL, Duh MS, Guerin A, *et al*. Clinical outcomes, quality of life, and costs associated with implantation of vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with drug-resistant epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16(5): 449-458.
- 46 Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, *et al*. Vagus nerve stimulation in children with therapy-resistant epilepsy diagnosed as lennox-gastaut syndrome: clinical results, neuropsychological effects, and cost-effectiveness. *J Clin Neurophysiol*, 2001, 18(5): 419-428.
- 47 Beretta S, Beghi E, Messina P, *et al*. Comprehensive educational plan for patients with epilepsy and comorbidity (EDU-COM): a pragmatic randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(8): 889-894.
- 48 Noble AJ, McCrone P, Seed PT, *et al*. Clinical-and cost-effectiveness of a nurse led self-management intervention to reduce emergency visits by people with epilepsy. *PLoS ONE*, 2014, 9(6): e90789.
- 49 Plumpton CO, Brown I, Reuber M, *et al*. Economic evaluation of a behavior-modifying intervention to enhance antiepileptic drug adherence. *Epilepsy Behav*, 2015, 45: 180-186.
- 50 Rane CT, Dalvi SS, Gogtay NJ, *et al*. A pharmacoeconomic analysis of the impact of therapeutic drug monitoring in adult patients with generalized tonic-clonic epilepsy. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 52(2): 193-195.
- 51 Lee D, Gladwell D, Batty AJ, *et al*. The cost effectiveness of licensed oromucosal midazolam (Buccolam) for the treatment of children experiencing acute epileptic seizures: an approach when trial evidence is limited. *Paediatr Drugs*, 2013, 15(2): 151-162.
- 52 Lee DC, Gladwell D, Hatswell AJ, *et al*. A comparison of the costeffectiveness of treatment of prolonged acute convulsive epileptic seizures in children across europe. *Health Econ Rev*, 2014, 4: 6.
- 53 Zorg RvdVe. Zinnige en duurzame zorg. Zoetermeer, 2006.
- 54 Wilby J, Kainth A, Hawkins N, *et al*. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2005, 9(15): 172.
- 55 van Steenbergen-Weijenburg KM, van der Feltz-Cornelis CM, Horn EK, *et al*. Cost-effectiveness of collaborative care for the treatment of major depressive disorder in primary care. A systematic review. *Bmc Health Serv Res*, 2010, 10: 19.
- 56 Udsen FW, Hejlesen O, Ehlers LH. A systematic review of the cost and cost-effectiveness of telehealth for patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease. *J Telemed Telecare*, 2014, 20(4): 212-220.
- 57 Claxton K, Sculpher M, Drummond M. A rational framework for decision making by the National Institute for Clinical Excellence (NICE). *Lancet*, 2002, 360: 711-715.
- 58 Hiligsmann M, Cooper C, Guillemin F, *et al*. A reference case for economic evaluations in osteoarthritis: an expert consensus article from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Amsterdam: Elsevier, 2014, 44(3): 271-282.
- 59 Hiligsmann M, Cooper C, Arden N, *et al*. Health economics in the field of osteoarthritis: an expert's consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Amsterdam: Elsevier, 2013, 43(3): 303-313.
- 60 Bolin K, Forsgren L. The cost effectiveness of newer epilepsy treatments: a review of the literature on partial-onset seizures. *Pharmacoeconomics*, 2012, 30(10): 903-923.
- 61 Knies S, Ament AJ, Evers SM, *et al*. The transferability of economic evaluations: testing the model of welte. *Value Health*, 2009, 12(5): 730-738.
- 62 Kralj-Hans I, Goldstein LH, Noble AJ, *et al*. Self-management education for adults with poorly controlled epILEpsy (SMILE (UK)): a randomised controlled trial protocol. *BMC Neurol*, 2014, 14: 69.
- 63 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, 14: 255.
- 64 de Kinderen RJ, Lambrechts DA, Postulart D, *et al*. Research into the (Cost-) effectiveness of the ketogenic diet among children and adolescents with intractable epilepsy: design of a randomized controlled trial. *BMC Neurol*, 2011, 11: 1-10.
- 65 de Kinderen RJ, Wijnen BF, van Breukelen G, *et al*. From clinically relevant outcome measures to quality of life in epilepsy: a time tradeoff study. *Epilepsy Res*, 2016, 125: 24-31.
- 66 Jentink J, Boersma C, de Jong-van den Berg LT, *et al*. Economic evaluation of anti-epileptic drug therapies with specific focus on teratogenic outcomes. *J Med Econ*, 2012, 15(5): 862-868.

译自: Wijnen BFM, van Mastrigt GAPG, Evers SMAA, Gershuni O, Lambrechts DAJE, Majoie MHJM, Postulart D, Aldenkamp BAP, de Kinderen RJA. A systematic review of economic evaluations of treatments for patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58 (5): 706-726. doi: 10.1111/epi.13655.

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 copyright owner. 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)。

# 高频脑电振荡：临床研究综述



Birgit Frauscher, Fabrice Bartolomei, Katsuhiko Kobayashi, *et al*

陆璐 译, 张乐 慕洁 审

**【摘要】** 现代脑电图 (EEG) 技术的进步增强了对经典伯杰频段外, 包含重要信息的脑电信号的识别。在癫痫领域, 近十年的相关研究主要集中在发作间期 >80 Hz 的高频振荡 (High frequency oscillations, HFOs)。HFOs 大型临床应用始于癫痫手术术前的评估, 近来也开始用于评估癫痫严重程度和监测抗癫痫疗效。该综述总结了 HFOs 在癫痫临床应用的证据, 重点介绍了最新的进展。近期大量文献强调了 HFOs 与术后癫痫预后关系, 一篇近期的 Meta 分析证实术后癫痫未发作患者 HFOs 切除率高于术后发作患者, 利用术后 EEG 中的残留 HFOs 比术前 HFOs 率对癫痫手术预后预测更准确。文章深入讨论了区分生理性和癫痫性 HFOs 的尝试, 这可能进一步加强 HFOs 的特异度。如睡眠结构分析表明, 在痫灶内外对 HFOs 的偶联有差异。同时, 越来越多的证据表明, HFOs 可用于对评估疾病活动度和利用非侵入性 EEG 和脑磁图 (MEG) 等检查中评估治疗效果。鉴于儿童 EEG 中 HFOs 比例高, 这一技术在患儿中有良好的前景。在婴儿痉挛症中经促肾上腺皮质激素治疗后 HFOs 比例下降。在 Rolandic 区棘波时出现 HFOs 与发作频率相关。耗时的人工评估是过去 HFOs 临床应用的障碍, 目前这一问题可由可靠的计算机算法解决。过去十年, HFOs 研究有了长足进展, 利用非侵入性手段检测 HFOs 已在大量患者中得到应用。期待未来有多中心、大样本量研究获取长程监测资料, 为这一领域提供更多信息。

**【关键词】** 头皮脑电图; 生物标记; 手术预后; 癫痫发作; 睡眠

## 要点

- 文章综述了高频振荡 (High frequency oscillations, HFOs) 在癫痫领域临床应用的证据
- HFOs 的应用范围包括癫痫手术术前评估、评价癫痫病情及监控抗癫痫治疗效果
- 一篇近期 Meta 分析证实了癫痫术后未发作患者 HFOs 切除率高于癫痫术后发作患者
- 为了增大 HFOs 的特异度, 与睡眠的相互关系被用于区别生理性和病理性 HFOs
- 利用非侵入性脑电图 (EEG) 和脑磁图 (MEG), HFOs 可能用于评估癫痫疾病活动度及治疗反应

现代脑电图 (EEG) 技术的进步增强了对经典伯杰频段 (频率 0.3 ~ 70 Hz) 之外, 包含重要信息的 EEG 信号的评估。近年来, 癫痫领域研究特别关注频率 >80 Hz 的发作间期高频脑电振荡 (High frequency oscillations, HFOs)。HFOs 是频率在 80 ~ 500 Hz 的自发脑电活动, 包括至少 4 次明显异于背景的振荡。HFOs 又进一步细分为 80 ~ 250 Hz 的 Ripple 波, 及 >250 Hz 的 Fastripple (FR) 波 (更多对 HFOs 的定义的信息参见 Zijlmans 等发表的关于如何记

录 HFOs 的文章)。HFOs 大型临床应用始于癫痫手术术前的评估, 近来也开始用于无创评估癫痫严重程度和抗癫痫疗效。这篇文章综述了 HFOs 临床应用相关的最新进展, 讨论了 HFO 评估在临床癫痫诊疗中的应用。

## 1 人类高频振荡研究的里程碑

1922 年, 研究者们发现了癫痫发作时的脑电高频活动。1999 年, 加州大学洛杉矶分校的 Bragin 和 Engel 团队在实验性的癫痫动物模型中发现了不同类型, 高至 500 Hz 的短暂发作间期快速振荡。同时, 他们在耐药的颞叶内侧癫痫患者中进行了对 HFOs 的记录。在人类中, Bragin 团队应用包含 9 ~ 18 根微丝 (直径 = 40  $\mu\text{m}$ ) 的微电极阵列记录了超过临床深部电极检测范围的海马区和内嗅区皮质。他们发现了与实验动物相似的 Ripple 波 (80 ~ 250 Hz), 而 >250 Hz 的 FR 波仅在癫痫发作时发现。团队还进一步利用微电极记录了内嗅皮层区和不同睡眠期的人类 HFOs 活动。

2006 年, 临床 HFOs 研究由蒙特利尔神经研究所 (Montreal Neurological Institute, MNI) 实现了突破。Gorman 团队发现可以利用粗电极 (Macroelectrodes) 记录 <500 Hz 的 HFOs, 他们应用表面积 1  $\text{mm}^2$  的 MNI 电极。多伦多的 Otsubo 团队也报道在儿童痉



挛发作 EEG 中发现了 60 ~ 150 Hz 的电波活动。粗电极记录 HFOs 在全世界多个研究团体的项目得到应用,他们使用了商用的粗电极或 <7 mm<sup>2</sup> 硬膜下电极。尽管在一定范围内电极接触面积并不影响 HFOs 的检测能力,但目前不能确定使用微电极和粗电极探测分析到的 HFOs 表示的是同一现象。有趣的是,粗电极较微电极记录的 Ripple 波更局限,目前尚无足够的证据解释这一现象。

下一个里程碑是应用无创技术监测 HFOs。这一领域的先驱是冈山大学的 Kobayashi 团队,他们报道了慢波睡眠中癫痫性电持续状态 (Electrical status epilepticus during slow wave sleep, ESES) 儿童 EEG 的 Ripple 波活动;MNI 的 Gotman 团队报道了成人局灶性癫痫患者 EEG 中的高频活动。近期,一项有前景的实验性研究报道了利用脑磁图 (MEG) 监测 HFOs。这些发展对不同情况下应用 HFOs 的评估,如在大型人群中评估疾病的活动性,提供了新的思路。

## 2 高频振荡: 癫痫灶的标志

### 2.1 高频振荡与癫痫棘波的关系

HFOs 通常在癫痫棘波中出现, Urrestarazu 等报道了 3 种形式: ① 64% 的 HFOs 与棘波同时发生, 在未过滤棘波中可见, 重叠在棘波中; ② 17% 与棘波同步出现, 在未过滤棘波中不可见; ③ 19% 与棘波的时间、部位都不相关。

尽管同步发生更为常见, 目前大量证据表明 HFOs 与棘波有不同的神经生理机制。在啮齿类癫痫模型中有两项主要发现: ① HFOs 和棘波可以彼此独立出现, 并在癫痫发生时表现出独立的调节机制; ② 有无 HFOs 的癫痫棘波有不同的病理生理学联系, 并发生在不同的脑区 (更多细节参见 Jiruska 等发表文章)。另外, HFOs 可能在癫痫发作前增加, 而病理波则可能在之后显著增加。总而言之, 与棘波相比, HFOs 被认为对癫痫启动区 (Seizure-onset zone, SOZ) 的定位更明确。当特异度为 95% 时, 对 SOZ 识别的灵敏度最高的波是 FR 波 (52%), 之后为 Ripple 波 (38%) 及仅棘波 (33%)。有趣的是 Ripple 波与棘波伴行较 Ripple 波单独出现, 对 SOZ 的指示更为准确。

部分 HFOs 可能由过滤的棘波造成, 但大多数不是。Van Klink 等发现 64% 的 Ripple 波在棘波前 10 ms 启动, 故不太可能是棘波引起的。Jacobs 等发现, 肉眼能够识别的 HFOs 活动比棘波中的高频能量升高对 SOZ 的指示更明确。就临床应用而

言, 没有必要将真正的 HFOs 与尖棘波滤过效应造成的假震荡相区别。Burnos 等按形态学对 Ripple 波进行分类, 由波幅和频率的特性进行了定义: 1 型波幅和频率均规则; 2 型波幅不规则, 可能是由尖棘波滤过造成; 3 型频率不规则; 4 型波幅和频率均不规则。他们发现所有类型在 SOZ 内都明显高于 SOZ 外。棘波和 HFOs 可能是不同的事件, 他们的共现性, 可以在临床应用中用于识别与 SOZ 关系最密切的癫痫棘波。

### 2.2 高频振荡与癫痫发作的关系

在癫痫发作起始介于  $\beta$ 、 $\gamma$  波之间的首发高频活动要与发作引起的一过性独立 HFO 活动区别, 接下来将对这一问题进行探讨。HFOs 被认为仅在癫痫发作前、当时增加。对癫痫起始前 15-, 5-, 1-min 的 HFOs 波进行分析, 没有发现系统性的改变。颞叶内侧癫痫的动物模型上的实验研究发现特定的 HFOs 模式与不同的癫痫起始类型相关; Ripple 波 (> 80 Hz) 以低幅快波活动型癫痫为主, FR 波 (> 250 Hz) 以周期性放电型癫痫发作为主 (更多信息参见 Jiruska 等文章对实验中这一发现的想法)。

Sato 等发现棘波后慢波相对的能量减弱与 SOZ 内发作前棘波相关的 HFOs 增加有关: 在 SOZ 内, 这种联系表现为癫痫发作前 3 min 的慢波能量的剧烈衰减。尽管在发作期和发作间期 HFOs 仍然局限在相同的可能致痫灶, 棘波在发作期的传播大于发作间期。Akiyama 等通过临床表现和发作起始 EEG 研究了发作期 HFOs 与症状学演变的关系。他们发现发作期 HFOs 的传播与 Jackson 发作的症状相符。Usui 等在 13 例接受了癫痫手术的耐药性癫痫患者中研究了发作期 >1 000 Hz 的超高频 HFOs, 7 例发现发作期超高频 HFOs 的患者中 6 例有较好的预后, 其余 6 例术后预后不佳患者中仅 1 例有发作期超高频 HFOs。

发作起始频率介于 60 ~ 100 Hz 的快波增多这一现象正用于发展一项将 HFOs 的数据图与患者核磁共振 (MRI) 耦合的技术, 这有利于更深入的探索发作期和发作间期 HFOs 的关系, 并可将 HFOs 与其它定位方法进行比较。目前针对发作期及发作间期 HFOs 用于临床定位致痫灶的能力尚无最终定论。

### 2.3 切除高频振荡率区域与癫痫术后预后良好相关

应用深部、网格电极或术中皮质造影法的回顾性研究表明切除术前高 HFOs 率区与术后良好预后相关。重要的是, 近来 Zijlmans 团队应用术中皮质脑电图发现术前测定的 HFOs 率不能预测疾病预后, 但可应用术后 HFOs 率预测。这说明关键在于

切断 HFOs 产生网络而非切除 HFOs 产生的全部区域。这可能解释了 HFOs 在某些患者中与癫痫术后发作、预后无关, 即他们的 HFOs 率是由术前长程颅内 EEG 记录而来。图 1 展示了 1 例术后 EEG 仍残留 FR 波, 术后仍有发作的患者。

2015 年的一项 Meta 研究分析了现有证据中切除 HFOs 生成区与术后预后的关系。Höller 等分析了手术干预后无癫痫发作的患者 HFOs 区域切除率高的可能性, 他们定义 HFOs 切除率为切除区域的 HFOs 导联数比所有检测到的 HFOs 导联数。Ripple 波及 FR 波的比率都有同样的趋势: 在术后

癫痫未发作患者的 HFOs 切除率高于术后发作患者, 但两类波的总效应较小(图 2)。已有的数据还不能回答能否通过 HFOs 切除率来预测患者手术效果。

相比发作间期的大量新证据, 发作期 HFOs 与术后无癫痫相关性的证据较少。一篇 Cochrane 综述整合了两项研究中 11 例术前评估应用发作期 HFOs 的患者, 评估了这一问题, 作者认为由于方法学限制和样本含量不足, 目前尚无针对 HFOs 在癫痫术前评估的效能可靠结论。

这里强调 SOZ 和致病区(Epileptogenic zone,

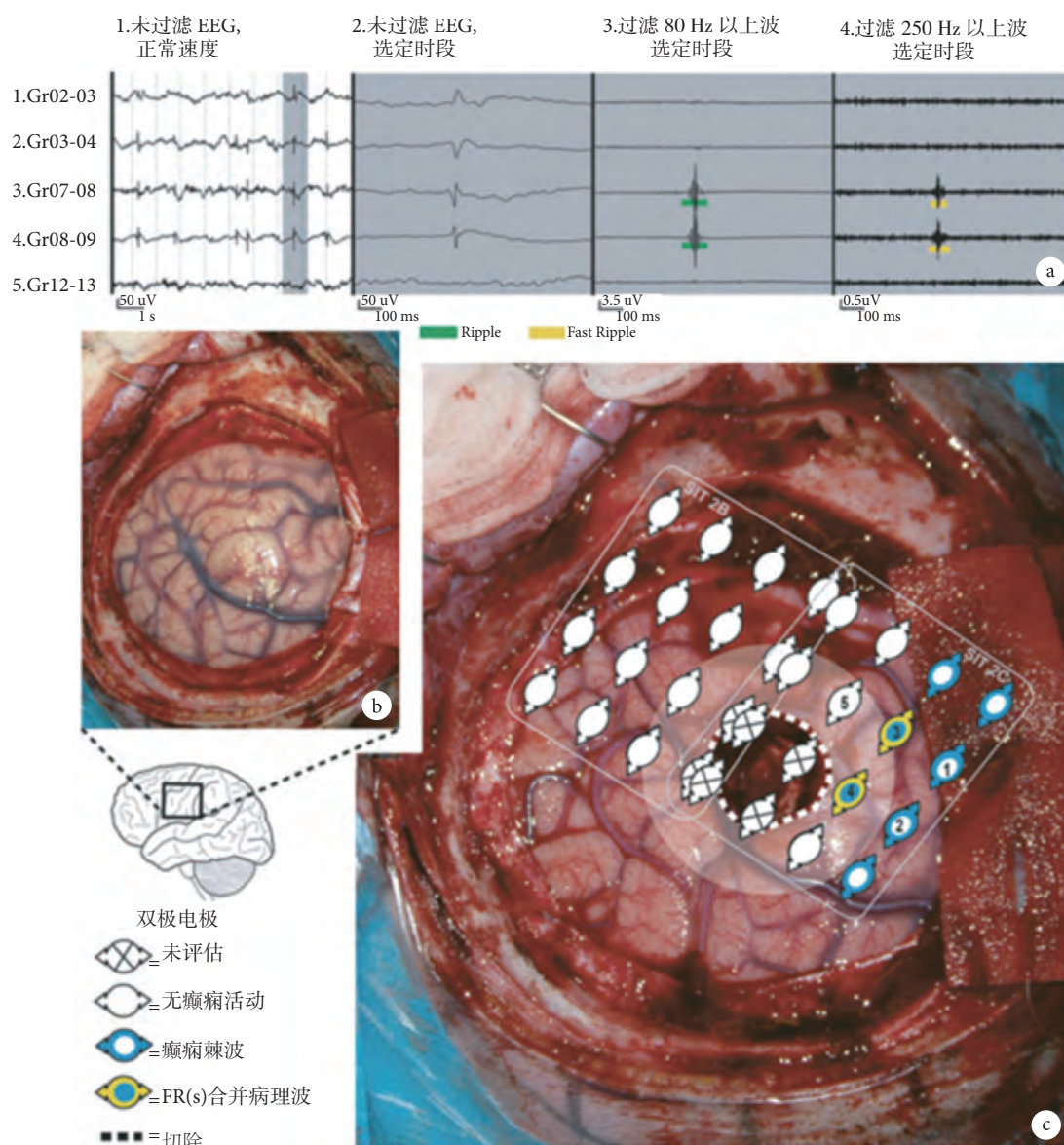


图 1 患者病灶位于左侧中央区, 术后 EEG 记录到 FR 波, 术后发作癫痫(先兆)

a. 在特定双极导联发现病理波及高频震荡(c 中 1-5); b. 术前; c. 术后 EEG: 切除区域为白色点状线区域, 靠近切除区域(距边缘 1 cm)由透明色标记。术后完成两次 EEG 检测。展示了纳入分析的双极电极为止, 黄色标记的 FR 波(速率=25/min.电极)位于切除区域边缘(胚胎发育不良性神经上皮瘤), 蓝色标记的周围区域仍有癫痫波发放(速率=4~41/min.电极)几乎所有电极都检测到 ripple 波, 因此未特殊说明, 基于切除边缘的 FR 波, 如过语言区未发现 FR 波, 可以考虑二次手术切除。来源: :Van 't Klooster, et al. 由 Wolters Kluwer 授权

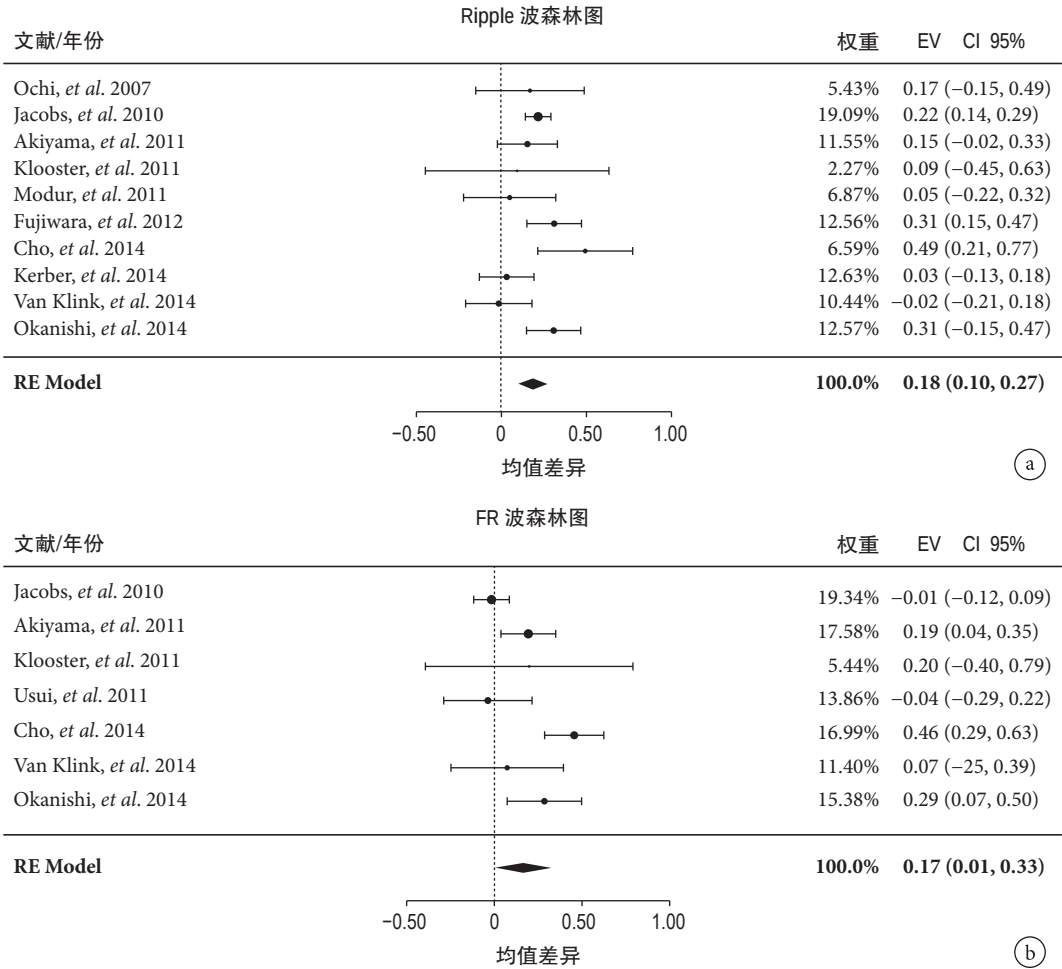


图 2 对 Ripple 波 (a) 及 FR 波 (b) 的 Meta 分析结果

结果表示在术后未发作患者中, Ripple 波及 FR 波的切除率更高, 这里展示了结果(预后优、劣两组间 HFOs 切除率差异)、置信区间(CI)、EV 真实值及权重。RE: 啮齿类癫痫来源: Höller, *et al.*, Creative Commons Attribution CC-BY 证书下的公开文献

对自发性癫痫发生必要且充分的脑区)的区别。发作间期的标记(如棘波或 HFOs)通常只对定位 SOZ 有效,但这种对应关系是次要的,因为我们常希望能够对癫痫区进行定位,但 SOZ 不是癫痫区的完美标志,癫痫实际起始的区域与可以导致癫痫起始的区域常常不同。如果 SOZ 的指示效果完美,那么在切除后,所有患者都应能实现术后癫痫不发作,而这与临床观察不符。因此,我们需要进一步寻找用于将癫痫区与 SOZ 区别的标志,而 HFOs 有可能用于改善对癫痫区的识别,从而改善癫痫患者术后预后。应用发作期及发作间期 HFOs 来识别癫痫区并预测术后预后的方法,还需要前瞻性的随机对照研究(参见展望部分),来证明 HFOs 相对于病理波在术前定位的优越性。这一随机对照研究可行性上的最大问题,在于需要大样本含量,这需要依赖国际合作, HFOs 分析的标准化(参见肉眼与自动识别 HFOs 一节),对生理性及病理性 HFOs 的识别(参见区分生理性和病理性 HFOs 一节)。

2.4 高频振荡评估疾病活动度

最初证明 HFOs 与疾病活动度有关的证据来自 Bragin 等的实验,他们发现颞叶癫痫的卡英酸模型中首次检得 HFOs 的时间与随后自发性癫痫的发生率呈负相关。之后对人类发作间期的研究发现,与棘波相反, HFOs 不会在癫痫发作后增加,但在减药后增加,这与与癫痫发作相似。这表明棘波和 HFOs 有不同的病理生理学机制, HFOs 可能比棘波和癫痫发作的关系更加紧密。因此 HFOs 可以用作临床评估疾病活动度的标志。某一组织 HFOs 发生越频繁,癫痫发作频率越高的假说尚未证实。尽管高 FR 波比例可能与之相关。研究发现,具有抗癫痫作用的异丙酚能减少癫痫性 HFOs,而短效麻醉剂依托咪酯,可能活化癫痫性 HFOs。重要的是这些激活的 HFOs 的空间分布不超过未使用依托咪酯时的 HFOs 范围。假说认为 HFOs 与疾病活动度的关系能够在局灶性皮质发育不良(Focal cortical dysplasia, FCD)的患者中得到证实。FCD II 型损害

患者比 I 型患者 HFOs 比例更高, 而 II 型患者癫痫起病更早, 癫痫发作更频繁。

根据这一假说, HFOs 可能用于监控抗癫痫药物 (AEDs) 疗效, 研究认为 HFOs 比例与疾病严重程度相关, 免疫调节治疗 HFOs 比例下降, HFOs 比例也可能用于预测疾病的病程 (参加儿童 HFOs 的重要问题一节)。

### 3 非创伤性方法评估癫痫产生

#### 3.1 头皮脑电图

高频活动的是在儿童痉挛或 LG 综合征 (Lennox-Gastaut 综合征) 强直性发作起始的 EEG 中首次发现的, 而最早对频率在 70 ~ 200 Hz 的 HFOs 活动的记录, 来源于慢波睡眠期间的癫痫持续状态 (ESES) 及儿童期特发性部分性癫痫患儿 EEG。最早对成人局灶性癫痫发作间期 HFOs 研究发表于 2011 年。在未过滤 EEG、过滤后 >80 Hz EEG 图中可以发现头皮 HFOs, 时频图见图 3。

头皮 EEG 对 HFOs 的检测能力一让人惊奇, HFOs 发生区域仅为 100 ~ 200  $\mu\text{m}$ , 而要在头皮记录到可见的信号至少需要激活 10  $\text{cm}^2$  以上的皮质区域。然而, 近期一项刺激实验对此提出了疑问。研究发现 HFOs 可以在低噪音水平的波段 (80 ~ 200 Hz) 被检测, 而他们在头皮 EEG 的中位波幅比发作间期的癫痫样波小 10 倍以上, 这与皮质放电区约 1  $\text{cm}^2$  一致。一项同时使用头皮、颅内 EEG 记录的研究支持这一看法, 认为头皮 HFOs 来源于皮质 HFOs。在这里我们要强调颅骨本身不会过滤高频信号, 但可能由于距离和颅骨的电阻产生衰减, 而使这一微小信号进一步减弱 (更多的信息参见 Zijlmans 等对 HFOs 记录方法的论述)。

头皮 EEG 中的 HFOs 评估是一项可能使大量患者受益的发现。它不仅可以为致痫灶的定位提供更多的信息, 也能评估疾病的活动度和治疗反应, 及鉴别诊断。但头皮 EEG 中 HFOs 的分析是 HFOs 研究领域的新领域, 头皮 EEG 中 HFOs 用于定位诊断的价值仍缺乏数据证明。然而, 所有研究都显示 HFOs 局限于受累半球或脑叶。

HFOs 用于疾病活动度评价已被多位研究者报道 (参见 HFOs 评估疾病活动度及儿童 HFOs 的重要问题)。Pizzo 等试图利用 HFOs 评估区别局灶性癫痫继发性双侧同步及特发性全面性癫痫中原发性双侧同步。他们发现继发性双侧同步中, Ripple 波偏向致痫灶一侧, 但他们并没有成功区别局灶性和全面性癫痫。有趣的是, Melani 等的研究显示,

头皮 EEG 的 HFOs 率很明显受癫痫波比例影响, 头皮记录的发作间期癫痫样波常与 HFOs 伴行, 这可能与更大范围的皮质代谢反应相关, 皮质 Ripple 波也涉及同侧丘脑。这可能是高比例癫痫性 Ripple 波与活跃的病理性皮质-丘脑-皮质网络相关。

直到最近, 对于频率 >250 Hz 的 HFOs 的检测才由一项实验性研究报道。这项原理验证研究认为头皮脑电图可能记录到频率 >250 Hz 的波, FR 波比例低于 Ripple 波。表 1 对涉及头皮 EEG 中 HFOs 评估的文章进行了总结。

#### 3.2 脑磁图

早期研究分析了在 MEG 放电和局灶性癫痫颅内 HFOs 活动时的高频活动。Xiang 等率先在局灶性癫痫患儿中研究并定位了独立于棘波的高频活动。他们在 86% 的患儿中发现了 100 ~ 1 000 Hz 的高频信号。在 70% 受试者中, 高频活动的发生区域与 MRI 信号异常区一致; 颅内 EEG 在 82% 的受试者中识别出 SOZ。第一项根据 HFOs 的定义, 评估独立的、频率 >80 Hz 的 HFOs 事件的研究来自 van Klink 等。他们在 12 例患者中发现 3 例存在 Ripple 波, 使用基于棘波信息的波束形成科技构建的虚拟导联可以提高对 HFOs 的敏感度, 但只能用于产生棘波的脑区。Von Ellenrieder 等发现 HFOs 活动 (40 ~ 160 Hz) 可以利用 MEG 得到的棘波信息来正确识别, 文章进一步阐述在高空间精度要求下定位这些震荡事件来源也是可能的。

除对 MEG 发作间期 HFOs 的研究外, 另外两组科研团队探讨了对儿童失神癫痫发作期高频信号能量的分析。额叶顶叶共同参与与皮质丘脑链接的交互, 引起了造成了棘慢复合波发放。有趣的是 Tang 等认为儿童失神癫痫每天发作次数与频率在 200 ~ 1 000 Hz 范围的发作期 HFOs 强度相关。这些新技术为在癫痫患者中应用 MEG 非侵入性研究 HFOs 提供了潜在的应用可能。

### 4 儿童高频振荡的重要问题

与成人研究相同, 一些使用颅内 EEG 的回顾性研究支持切除术前高 HFOs 率区域后, 癫痫患儿术后预后更好这一理论。目前发现成人和儿童颅内记录的 HFOs 比例接近, 但头皮 HFOs 率在癫痫患儿比成人高 100 倍。幼儿 EEG 的高 HFOs 率更可能是由于他们颅骨的传导性高于成人。儿童 EEG 中记录到 HFOs 的数量同样远高于成人。目前涉及的儿童癫痫综合症包括婴儿痉挛症、儿童失神癫痫, LG 综合征, 特发性位置相关癫痫如运动型癫



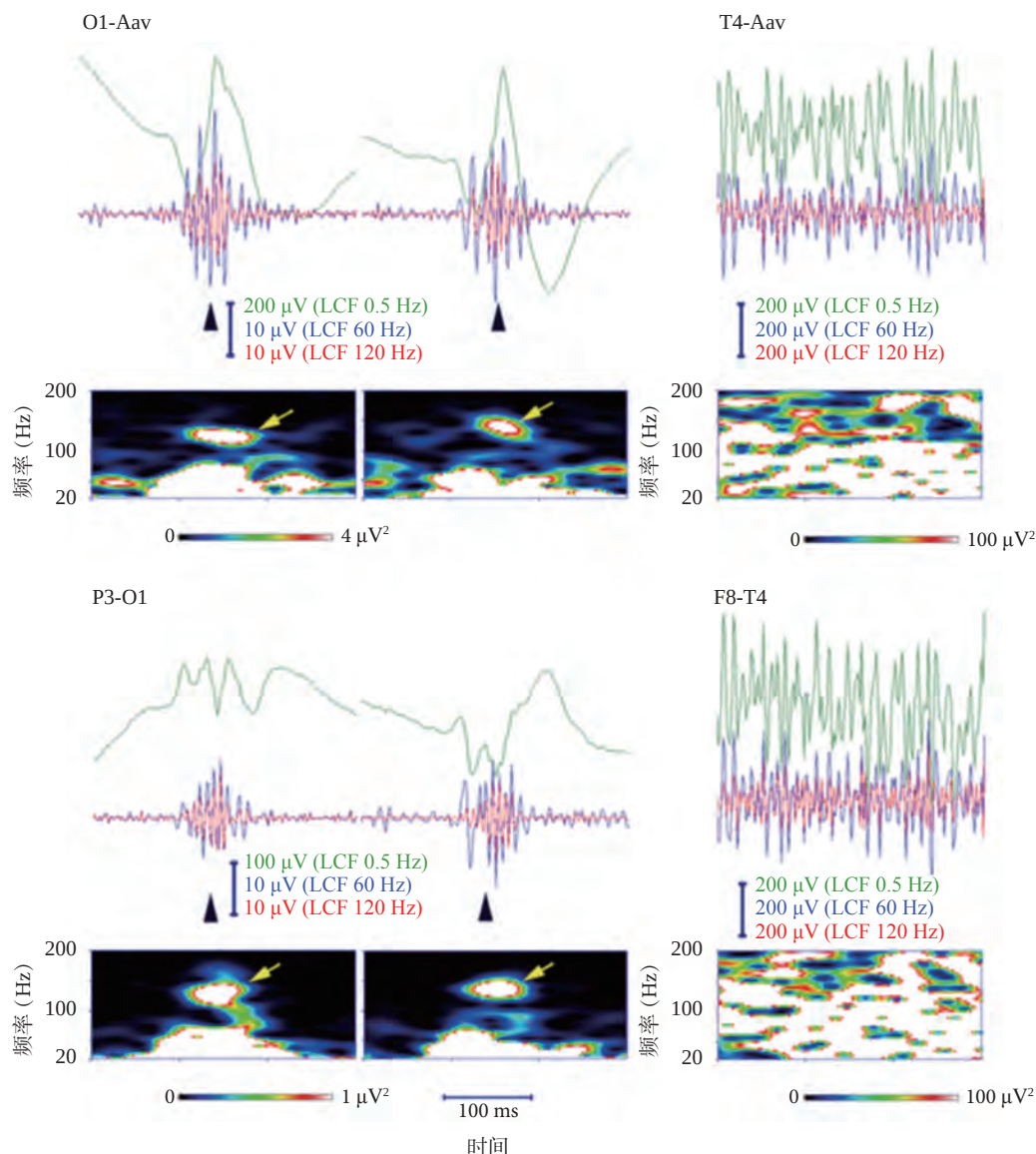


图3 1例 Landau-Kleffne 综合征的患儿 EEG 中记录的 Ripple 波振荡

左侧、中央区(箭头所指)的代表性病理波与 Ripple 振荡相关,这与 60 或 120 Hz 的低截率无关(在 0.5、60、120 Hz 的 EEG 滤波分为以绿、蓝、红表示)EEG 记录于 NREM, 因此不涉及眼和肌肉的运动,这里展示了代表性的数据(O1 参考双侧耳垂平均水平,表示为 O1-AAV; 双极电极 P3-O1), 可以在单极和双极信号中发现与病理波相关的 Ripple 波(均能发现 4 次以上的连续清晰的震荡),且两种信号中都能发现各组时间-频率谱都显示出一个频率约为 130 Hz 的离散斑点。清醒状态下 EEG 颞区容易受肌肉活动干扰(T4, F8-T4), 可产生不规则的杂波及噪波。来源: Worrell *et al.*, 由 Elsevier 授权。

痫、Panayiotopoulos 综合征、ESES 及早期婴儿癫痫性脑病。

一项针对 Rolandic 区棘波的儿童 EEG 研究显示, 不伴 Ripple 波可能提示良性临床进程; 而 Ripple 波的出现显示患儿可能较传统的运动型癫痫表现更多的发作, 并需要药物干预。另一针对儿童失神癫痫的头皮 HFOs 研究也报道, 发作期全面性癫痫波放电比发作间期全面性棘慢复合波放电或散在棘慢复合波放电表现出更高 HFOs 率。针对婴儿痉挛症的研究显示 HFOs 率在促肾上腺皮质激素治疗时显著降低。头皮 HFOs 对治疗的反应是否也

会出现在其他抗癫痫治疗方案中还有待确认。

## 5 不同病灶类型中的高频振荡

目前这一问题下有三项研究发表。Jacobs 等选择了 3 种病灶类型, 共 12 例局灶性癫痫患者[5 例单侧颞叶内侧萎缩、4 例局灶性皮质发育不良(FCD)、3 例结节型灰质异位], 但未能发现不同病灶类型中的特定的 HFOs 模式。一项包含 37 例患者(13 例 FCD、12 例颞叶内侧硬化、5 例皮质萎缩、3 例多小脑回、3 例结节性异位、1 例结节性硬化)的近期研究发现在难治性癫痫患者中 HFOs 率在不

表 1 头皮脑电图评估发作间期高频振荡

| 作者                            |     |            |    | 数量         | 方法 | 调查频率区间 |   | 主要发现                                    |
|-------------------------------|-----|------------|----|------------|----|--------|---|-----------------------------------------|
|                               |     |            |    |            |    |        |   |                                         |
| Kobayashi et al. (2010)       | 儿童  | ESES       | 10 | 时间频率图及肉眼识别 |    | X      |   | 验证假说                                    |
| Kobayashi et al. (2011)       | 儿童  | BCECT; PS  | 32 | 时间频率图及肉眼识别 |    | X      |   | 预后                                      |
| Andrade-Valenca et al. (2011) | 成人  | 局灶性癫痫      | 15 | 肉眼识别       |    | X      | X | SOZ 识别, $\gamma$ 波准确性 70%, Ripple 波 81% |
| Melani et al. (2013)          | 成人  | 局灶性癫痫      | 32 | 肉眼识别       |    | X      | X | IED 与 $\gamma$ 波及 Ripple 波联系            |
| Fahoum et al. (2014)          | 成人  | 局灶性癫痫      | 22 | 肉眼识别       |    | X      | X | 与 BOLD 信号的关系                            |
| Kobayashi et al. (2015)       | 儿童  | 婴儿痉挛症      | 17 | 时间频率图及肉眼识别 |    | X      | X | ACTH 治疗疗效反应                             |
| Chaitanya et al. (2015)       | 儿童  | 失神性癫痫      | 9  | ICA, 时间频率图 |    |        | X | 识别 HFOs                                 |
| Toda et al. (2015)            | 新生儿 | 婴儿早期癫痫性脑病  | 6  | 时间频率分析     |    |        | X | 抑制爆发 EEG 模式中存在 HFOs                     |
| van Klink et al. (2016)       | 成人  | 局灶性癫痫      | 31 | 肉眼识别       |    |        | X | Ripple 波及 IED 关系                        |
| van Klink et al. (2016)       | 儿童  | 运动性癫痫      | 22 | 肉眼识别       |    |        | X | 预后, 疾病严重程度                              |
| Pizzo et al. (2016)           | 成人  | GGE 及局灶性癫痫 | 17 | 肉眼识别       |    |        | X | 鉴别诊断                                    |
| Pizzo et al. (2016)           | 成人  | 局灶性癫痫      | 10 | 肉眼识别       |    |        | X | 验证假说                                    |
| Quian et al. (2016)           | 儿童  | 非典型良性部分癫痫  | 14 | 肉眼识别       |    |        | X | 疾病严重程度及治疗反应                             |

注: ACTH: 促肾上腺皮质激素; BECTS: 中央颞区放电的良性儿童癫痫; ESES: 慢波睡眠期电癫痫持续状态; GGE: 基因性全面性癫痫; ICA: 独立变量分析; IED: 发作间期癫痫样放电; PS: Panayiotopoulos 综合征、儿童良性震颤

同病理类型中明显不同, 这可能显示了不同类型的神经紊乱机制。具体而言, 颞叶内侧硬化、FCD、结节型灰质异位比多小脑回、结节性硬化症、萎缩的 HFOs 率更高。作者强调 HFOs 可能用于辅助定位 FCD 患者脑内致痫的发育不良组织边界。Kerber 等比较了 FCD I 型和 II 型患者中的 HFOs 比例, 与前述文献一致, II 型患者明显有更多的癫痫发作, 而 HFOs 率也更高, 这提示 HFOs 与疾病活动度相关。

6 睡眠对高频振荡的影响

HFOs 受睡眠影响。根据癫痫棘波分布, HFOs 率在非快速动眼睡眠期 (Non rapid eye movement sleep, NREM) 最高, 在快速动眼期 (Rapid eye movement sleep, REM) 和清醒时最低, 这一结论在各类电极中一致。重要的是 HFOs 率在睡眠期相对独立, 在 SOZ 内高于外。

Staba 等强调在 REM 中 Ripple 波的降低比 FR 波更明显, REM 失同步最明显, 这表明 FR 波可能是病理性神经元生度同步化的产物。Bagshaw 等发现 HFOs 发生率与棘波在同一睡眠期达到峰值, 而 HFOs 的间隔在睡眠-觉醒周期中相对稳定。Dümpelmann 等对区域性睡眠期特异性变化进行了实验, 因为此前的大多数证据仅报道了颞叶癫痫,

他们发现 HFOs 在除额叶外的所有脑区 (颞叶、Rolandic 区、顶叶、枕叶) 都存在睡眠调节。Clemens 等发现 Ripple 波活动在纺锤波尖峰前增加, 之后明显减弱。

近期研究关注 HFOs 对睡眠微结构的影响。Frauscher 等研究了睡眠相关的 HFOs 激活在 NREM 均匀分布, 或随睡眠中低速震荡 (<1 Hz) 递进。这些低速震荡表现了大脑激活 (上调, 锥体皮质神经元去极化) 与失活 (下调, 锥体皮质神经元超极化) 之间的节律性改变, 并影响生理性脑节律。Frauscher 等发现 65% 的 Ripple 波发生于在广发高幅慢波 (< 1 Hz) 期, 而在同等时长的对照组仅为 35%。

有趣的是, Ripple 波发生于上调转入下调状态的过渡期, 这可能说明了睡眠中 HFOs 的产生过程中, 同步而非过度兴奋具有重要意义。存在癫痫活动的通道或 SOZ 内的 HFOs 发生于过渡期, 而在生理性活动的通道中的 HFOs 发生在下一上调期的初始阶段。图 4 展示了这种不同偶联的例子。同一研究团队进一步报道了 HFOs 在 REM 受到的抑制在紧张期 (Tonic) 更甚于时相期 (Phasic); 失同步在时相期更甚于紧张期。

Sakuraba 等发现在 REM, SOZ 内的 HFOs 的抑制弱于外。这种 SOZ 内的弱抑制效应可能作为癫



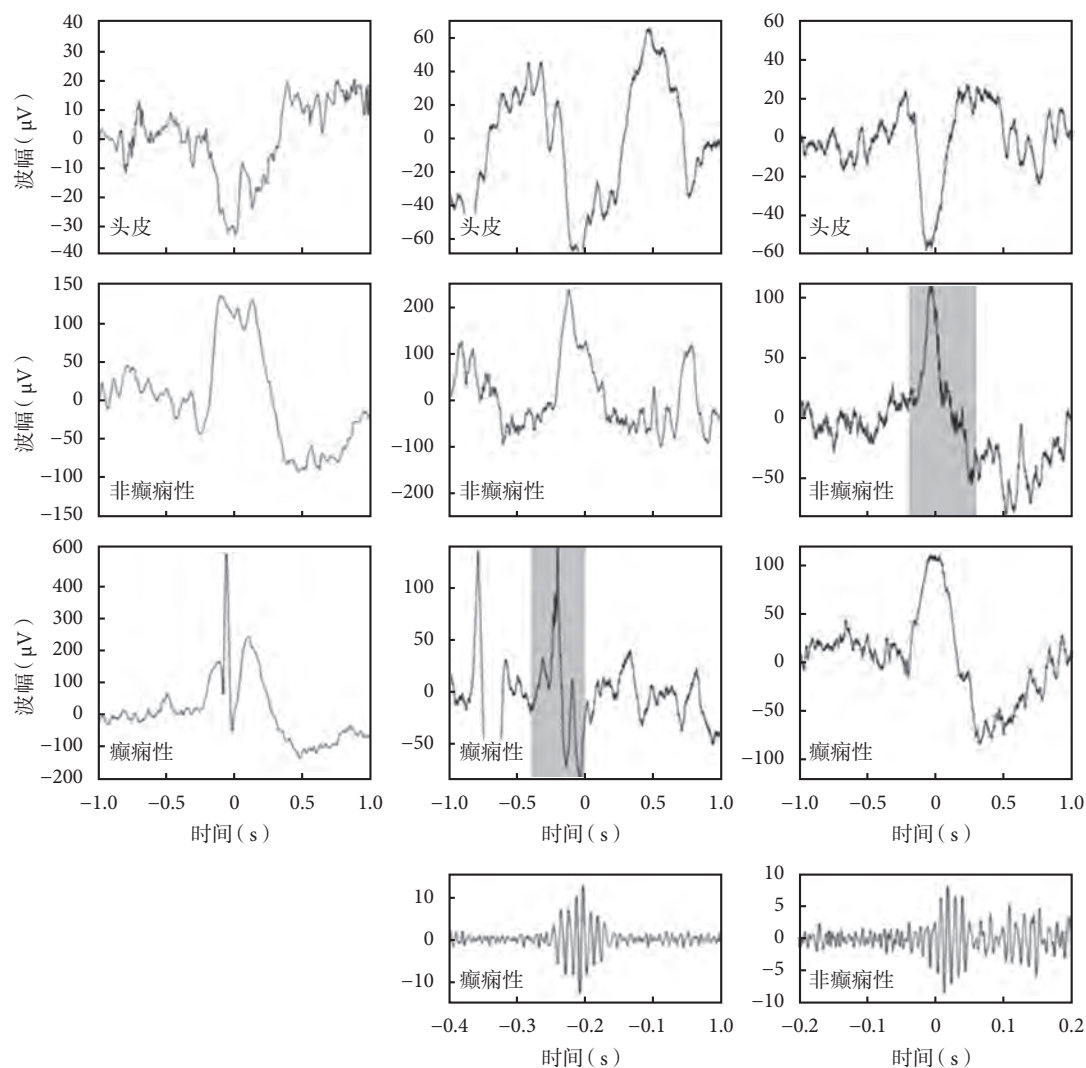


图4 癫痫棘波和高频振荡 (HFOs) 在慢波周期中耦合的范例

这些例子显示慢波和棘波(左),慢波和癫痫激活通道中HFO(中),和正常EEG通道的HFO(右)。第1行为头皮通道慢波,第2行为正常EEG颅内通道,第3行为癫痫患者EEG的颅内通道。第4行为纹波带信号,其时间和幅度尺度不同,对应于颅内通道的阴影周期。所有通道均位于左额区;每个例子对应一个不同的患者。右侧头皮慢波比左侧和中部头皮慢波持续时间短。\*在此例患者中,图中记录的是一个正常的没有癫痫发作的睡眠慢波,而该患者其他时间有棘波发生。注意,癫痫激活颅内通道(中)的HFO在头皮负半波峰之前出现,而正常EEG通道(右)的HFO在头皮负半波峰之后出现。图片来源: Frauscher 等, 遵循开放获取期刊 Creative Commons Attribution CC-BY 协议出版

痫发生的标志。所有睡眠-觉醒周期HFOs的研究均支持在不同觉醒状态下HFOs比例在SOZ内高于SOZ外这一观点。由于意识活动较低,睡眠期HFOs评估具有很大可行性。进一步对睡眠期特征如与慢波的偶联、REM特别是时相期的抑制效应,都可能更好定位致痫灶,值得在大型多中心实验中进一步研究。

## 7 区分生理性和病理性高频振荡

一项最近才被系统研究的问题是怎样将生理性Ripple波这一兴奋性突触后膜电位累加的产物与神经元同步放电累加形成的病理性Ripple波(参

见Jiruska等的综述)区分开。回答这一问题的难点在于Ripple波比例在不同脑区有很大变异,von Ellenrieder等对45例受试者的研究证实了这一观点。在人类,生理性HFOs最常见于中央区,海马和枕叶皮层。研究者们尝试利用与癫痫棘波的偶联、背景脑电活动、任务诱导的HFOs、植入电极的解剖学位置,经典的波幅、时程、频率和比例以及与慢波相互作用的方式等手段来区分生理、病理性HFOs。表2对不同的方法进行了总结。

Wang等发现新皮层来源的与棘波伴行Ripple和FR波是SOZ的明确指示,但不与棘波同时出现的Ripple波无指示意义。作者认为SOZ外不与棘

表 2 区分生理性、病理性高频振荡

|                                      |    |                                | 癫痫性 HFOs 与 3 ~ 4 Hz 的慢波的偶联比                                       |
|--------------------------------------|----|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Nagasawa <i>et al.</i> (2012)        | 10 | 与 $\delta$ 波偶联                 | 癫痫性 HFOs 与 3 ~ 4 Hz 的慢波的偶联比生理性 HFOs 更紧密, 而生理性与 0.5 ~ 1 Hz 慢波联系更紧密 |
| Matsumoto <i>et al.</i> (2013)       | 5  | 比较连续性 HFOs 与任务诱发 HFOs          | 连续性 HFOs 与任务诱发 HFOs 在传统特征上有大量重叠                                   |
| Melani <i>et al.</i> (2013)          | 22 | 评价背景 EEG                       | 连续性高频活动可能是生理性模式                                                   |
| Wang <i>et al.</i> (2013)            | 35 | 比较与癫痫波版型的 Ripple 波及独立 Ripple 波 | 与病理波伴行的 Ripple 波较无伴行波对 SOZ 定位更准确                                  |
| Alkawadri <i>et al.</i> (2014)       | 7  | 区分癫痫区及非癫痫区脑的传统特征               | 癫痫区和正常区在传统特征上有大量重叠                                                |
| Alkawadri <i>et al.</i> (2014)       | 32 | 评价背景脑电图                        | 正常背景中的 HFOs 比高频震荡背景中的 HFO 更具有特异性                                  |
| Frauscher <i>et al.</i> (2015)       | 8  | 与慢波偶联                          | 生理性、病理性 HFOs 与慢波的偶联不同                                             |
| Malinowska <i>et al.</i> (2015)      | 33 | 区分痫灶和非痫灶的传统特征 <sup>a</sup>     | 传统特征中既表现出明显不容, 又高度重叠                                              |
| Von Ellenrieder <i>et al.</i> (2016) | 45 | 与慢波偶联                          | 睡眠中与慢波偶联的不同可以区别生理性和病理性 HFOs                                       |
| Frauscher <i>et al.</i> (2016)       | 12 | 与 REM 偶联                       | 生理性、病理性 HFOs 在 REM 睡眠期与 REM 波的偶联不同                                |
| Nonoda <i>et al.</i> (2016)          | 13 | 与不同频率慢波偶联                      | 癫痫性 HFOs 与 3 ~ 4 Hz 的慢波的偶联比生理性 HFOs 更紧密, 而生理性与 0.5 ~ 1 Hz 慢波联系更紧密 |

注: a. 这里传统特征定义为 HFOs 的形态学: 波幅、时程、频率

波伴行 Ripple 波可能是人类新皮层自发的生理性活动。Melani 等描述了一种独立于癫痫发生, 局限于海马和枕叶皮层的连续性高频活动, 这可能是特定脑区的内源性特征, 与特定类型的生理性神经元活动有关。与之类似, Kerber 等发现与背景振荡混合的 Ripple 波可能来自生理性的活动, 但在正常的背景下出现提示癫痫性活动。

其他研究者评估了利用视觉任务, 视觉运动任务, 视觉记忆任务等评估了任务诱导的 HFOs 这一可能的生理性活动; 或研究了在癫痫区和非癫痫区内 HFOs 的形态学特点。尽管采用了多种方法, 由于可能的生理性、病理性 HFOs 在发生频率、时称和波幅都有共同点, 目前很难对它们进行准确区分。近期, Alvarado-Rojas 等对人类癫痫性海马下托的实验性研究得出了相似的结论: 尽管发作期前和发作间期中抑制和兴奋的动态变化存在较大差别, 不同类型的 Ripple 波在波谱频率上有很大的重叠(参见 Jiruska 等对 HFOs 基本机制的综述)。

Frauscher 等发现在发作间期存在癫痫样活动或 SOZ 内部分区域的 HFOs 常发生于慢波周期由上调准入下调的过渡状态, 而生理性 HFOs (多发生在正常脑组织中) 常在下一次上调周期起始时出现。这种与慢波的偶联可能能够帮助区分生理、病理性 HFOs。这一假说由 von Ellenriede 等利用自动检测 HFOs 的大型试验验证, 作者发现慢波与 HFOs 的联系在正常和痫性脑组织中不同, 这证明两种 HFOs 的起源机制不同, 而利用这一特性来自动区

分 HFOs 来源于正常还是痫性脑区较其他 HFOs 特征更准确。Nonoda 等研究了 HFOs 与 0.5 ~ 1.0 Hz 及 3 ~ 4 Hz 的慢波间的偶联机制, 发现生理性 Ripple 波多与 0.5 ~ 1.0 Hz 慢波伴行, 而 SOZ 内生成的癫痫性 Ripple 波常与 3 ~ 4 Hz 慢波偶联。另外, 生理性 HFOs 比病理活动产生的 HFOs 与 REM 活动的偶联形式不同。而与 SOZ 或特定激发区的 Ripple 波相比, 生理性 Ripple 波在 REM 的时相期更丰富, 这可能提示在区分病理和生理性 HFOs 时, 对其发生时的 EEG 分析可能比形态分析更重要。

## 8 肉眼与自动识别高频振荡

人工肉眼识别 HFOs 是目前 HFOs 评估的金标准, 然而这影响了 HFOs 评估的临床应用的可行性; 人工标记 HFOs 不仅耗时, 需要大量专业知识储备, 且在没有多人一致评判时可能过于主观。为了解决这些问题, 大量研究者进行了探索和验证(参见 Zijlmans 等文献)。自动和人工检测 HFOs 都能较好识别 SOZ, 一项 Meta 分析显示切除术前使用人工或自动检测到 HFOs 区域都能同等程度预示好的预后。然而, 由于大多数算法涉及的很多参数在实际操作中需要校准, 这仍然依赖主观的肉眼识别, 目前无法利用文献直接比较 HFOs 自动检测的灵敏度和特异度。利用相同实际数据进行比较的研究发现不同检测者仍存在差别。然而对不同通道 HFOs 比率高低的排序具有一致性。而手术切除高 HFOs 率区域比切除全部 HFOs 生成区域显示

更好的预后,这说明算法的灵敏度不是最重要的指标。另一个重要的问题是对伪迹的滤除,目前部分监测者使用半自动人工校准,另一部分使用全自动技术处理伪迹,以便对临床工作中的大量数据进行处理,但目前尚无统一的标准校准方式。最后,为了让这些技术用于临床诊疗,需要在与临床需求相符的软件中实行。

## 9 展望

过去十年,越来越多的证据表明 HFOs 可能希望成为定位致痫灶的标记,而切除高 HFOs 率的区域与术后更好的预后相关。现有数据多来源于相对小型的回顾性研究,目前尚无具有足够效能的研究证实是否切除 HFOs 比例高的脑组织比不切除 HFOs 产生区域更可能实现患者术后的癫痫不发作这一重大临床问题。现在迫切需要设计合理、有足够效能的随机多中心试验证明发作间期的 HFOs 确实是癫痫灶的标志。荷兰的一项术中 EEG 研究中,手术范围由术中 EEG 的 HFOs 和发作间期棘波确定。这项试验采用非劣化实验设计在保证术后预后一致的情况下测定了可行性。当这项研究呈阳性结果,未来仍必须在多中心大样本的优势实验设计中,利用客观简单的 HFOs 分析进行标准化 HFOs 评估后,才能确认 HFOs 作为定位标志可以提高癫痫手术的成功率,却减少切除的范围,可能减少术后神经功能缺陷,提高生活质量。

## 参考文献

- Jacobs J, Staba R, Asano E, *et al.* High-frequency oscillations (HFOs) in clinical epilepsy. *Prog Neurobiol*, 2012, 98(3): 302-315.
- Bragin A, Engel J Jr, Wilson CL, *et al.* High-frequency oscillations in human brain. *Hippocampus*, 1999, 9: 137-142.
- Zijlmans M, Worrell GA, Dümpelmann M. How to record high-frequency oscillations in epilepsy: a practical guideline. *Epilepsia*, 2017, 58(8): 1305-1315.
- Allen PJ, Fish DR, Smith SJ. Very high-frequency rhythmic activity during SEEG suppression in frontal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1992, 82(2): 155-159.
- Fisher RS, Webber WR, Lesser RP, *et al.* High-frequency EEG activity at the start of seizures. *J Clin Neurophysiol*, 1992, 9(3): 441-448.
- Bragin A, Engel J Jr, Wilson CL, *et al.* Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100-500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures. *Epilepsia*, 1999, 40(2): 127-137.
- Bragin A, Engel J Jr, Wilson CL, *et al.* Electrophysiologic analysis of a chronic seizure model after unilateral hippocampal KA injection. *Epilepsia*, 1999, 40(9): 1210-1221.
- Bragin A, Wilson CL, Staba RJ, *et al.* Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) in the human epileptic brain: entorhinal cortex. *Ann Neurol*, 2002, 52(4): 407-415.
- Staba RJ, Wilson CL, Bragin A, *et al.* High-frequency oscillations recorded in human medial temporal lobe during sleep. *Ann Neurol*, 2004, 56(1): 108-115.
- Jirsch JD, Urrestarazu E, LeVan P, *et al.* High-frequency oscillations during human focal seizures. *Brain*, 2006, 129(Pt 6): 1593-1608.
- Urrestarazu E, Jirsch JD, LeVan P, *et al.* High-frequency intracerebral EEG activity (100-500 Hz) following interictal spikes. *Epilepsia*, 2006, 47(9): 1465-1476.
- Akiyama T, Otsubo H, Ochi A, *et al.* Focal cortical high-frequency oscillations trigger epileptic spasms: confirmation by digital video sub-dural EEG. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116: 2819-2825.
- Châtillon CÉ, Zelmann R, Bortel A, *et al.* Contact size does not affect high frequency oscillation detection in intracerebral EEG recordings in a rat epilepsy model. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(9): 1701-1705.
- Kobayashi K, Watanabe Y, Inoue T, *et al.* Scalp-recorded high-frequency oscillations in childhood sleep-induced electrical status epilepticus. *Epilepsia*, 2010, 51(10): 2190-2194.
- Andrade-Valencia LP, Dubeau F, Mari F, *et al.* Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone. *Neurology*, 2011, 77(6): 524-531.
- Xiang J, Liu Y, Wang Y, *et al.* Frequency and spatial characteristics of high-frequency neuromagnetic signals in childhood epilepsy. *Epileptic Disord*, 2009, 11(2): 113-125.
- van Klink N, Hillebrand A, Zijlmans M. Identification of epileptic high frequency oscillations in the time domain by using MEG beamformer-based virtual sensors. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(1): 197-208.
- von Ellenrieder N, Pellegrino G, Hedrich T, *et al.* Detection and magnetic source imaging of fast oscillations (40-160 Hz) recorded with magnetoencephalography in focal epilepsy patients. *Brain Topogr*, 2016, 29(2): 218-231.
- Urrestarazu E, Chander R, Dubeau F, *et al.* Interictal high-frequency oscillations (100-500 Hz) in the intracerebral EEG of epileptic patients. *Brain*, 2007, 130(Pt 9): 2354-2366.
- Jiruska P, Alvarado-Rojas C, Schevon C A, *et al.* Update on the mechanisms and roles of high-frequency oscillations in seizures and epileptic disorders. *Epilepsia*, 2017, 58(8): 1330-1339.
- Khosravani H, Mehrotra N, Rigby M, *et al.* Spatial localization and time-dependant changes of electrographic high frequency oscillations in human temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50(4): 605-616.
- Zijlmans M, Jacobs J, Zelmann R, *et al.* High-frequency oscillations mirror disease activity in patients with epilepsy. *Neurology*, 2009, 72: 979-986.
- Gotman J, Marciani MG. Electroencephalographic spiking activity, drug levels, and seizure occurrence in epileptic patients. *Ann Neurol*, 1985, 17(6): 597-603.
- Goncharova II, Alkawadri R, Gaspard N, *et al.* The relationship between seizures, interictal spikes and antiepileptic drugs. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(9): 3180-3186.
- Jacobs J, LeVan P, Chander R, *et al.* Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain. *Epilepsia*, 2008, 49(11): 1893-1907.
- Wang S, Wang IZ, Bulacio JC, *et al.* Ripple classification helps to

- localize the seizure-onset zone in neocortical epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(2): 370-376.
- 27 Bénar CG, Chauvière L, Bartolomei F, *et al.* Pitfalls of high-pass filtering for detecting epileptic oscillations: a technical note on "false" ripples. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121(3): 301-310.
- 28 van Klink N, Frauscher B, Zijlmans M, *et al.* Relationships between interictal epileptic spikes and ripples in surface EEG. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(1): 143-149.
- 29 Jacobs J, Vogt C, LeVan P, *et al.* The identification of distinct high-frequency oscillations during spikes delineates the seizure onset zone better than high-frequency spectral power changes. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(1): 129-142.
- 30 Burnos S, Frauscher B, Zemann R, *et al.* The morphology of high frequency oscillations (HFO) does not improve delineating the epileptogenic zone. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(4): 2140-2148.
- 31 Jacobs J, Zemann R, Jirsch J, *et al.* High frequency oscillations (80-500 Hz) in the preictal period in patients with focal seizures. *Epilepsia*, 2009, 50(7): 1780-1792.
- 32 Sato Y, Doesburg SM, Wong SM, *et al.* Preictal surrender of post-spike slow waves to spike-related high-frequency oscillations (80-200 Hz) is associated with seizure initiation. *Epilepsia*, 2014, 55(9): 1399-1405.
- 33 Sato Y, Doesburg SM, Wong SM, *et al.* Dynamic preictal relations in FCD type II: potential for early seizure detection in focal epilepsy. *Epilepsy Res*, 2015, 110: 26-31.
- 34 Zijlmans M, Jacobs J, Kahn YU, *et al.* Ictal and interictal high frequency oscillations in patients with focal epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(4): 664-671.
- 35 Akiyama T, Chan DW, Go CY, *et al.* Topographic movie of intracranial ictal high-frequency oscillations with seizure semiology: epileptic network in Jacksonian seizures. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 75-83.
- 36 Usui N, Terada K, Baba K, *et al.* Significance of very-high-frequency oscillations (over 1,000 Hz) in epilepsy. *Ann Neurol*, 2015, 78(2): 295-302.
- 37 David O, Blauwblomme T, Job AS, *et al.* Imaging the seizure onset zone with stereo-electroencephalography. *Brain*, 2011, 134(Pt 10): 2898-2911.
- 38 Usui N, Terada K, Baba K, *et al.* Clinical significance of ictal high frequency oscillations in medial temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(9): 1693-1700.
- 39 van't Klooster MA, Zijlmans M, Leijten FS, *et al.* Time-frequency analysis of single pulse electrical stimulation to assist delineation of epileptogenic cortex. *Brain*, 2011, 134(Pt 10): 2855-2866.
- 40 Fujiwara H, Greiner HM, Lee KH, *et al.* Resection of ictal high-frequency oscillations leads to favorable surgical outcome in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 2012, 53(9): 1607-1617.
- 41 Haegelen C, Perucca P, Châtillon CE, *et al.* High-frequency oscillations, extent of surgical resection, and surgical outcome in drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(5): 848-857.
- 42 Cho JR, Koo DL, Joo EY, *et al.* Resection of individually identified high-rate high-frequency oscillations region is associated with favorable outcome in neocortical epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(11): 1872-1883.
- 43 Kerber K, Dümpelmann M, Schelter B, *et al.* Differentiation of specific ripple patterns helps to identify epileptogenic areas for surgical procedures. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(7): 1339-1345.
- 44 Okanishi T, Akiyama T, Tanaka S, *et al.* Interictal high frequency oscillations correlating with seizure outcome in patients with widespread epileptic networks in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, 2014, 55(10): 1602-1610.
- 45 Van Klink NE, Van't Klooster MA, Zemann R, *et al.* High frequency oscillations in intra-operative electrocorticography before and after epilepsy surgery. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(11): 2212-2219.
- 46 Van't Klooster MA, Van Klink NE, Leijten FS, *et al.* Residual fast ripples in the intraoperative corticogram predict epilepsy surgery outcome. *Neurology*, 2015, 85(2): 120-128.
- 47 Van't Klooster MA, Van Klink NEC, Zweiphenning WJEM, *et al.* Tailoring epilepsy surgery with fast ripples in the intra-operative electrocorticogram. *Ann Neurol*, 2017, 81: 664-676.
- 48 Höller Y, Kutil R, Klaffenboeck L, *et al.* High-frequency oscillations in epilepsy and surgical outcome. A meta-analysis. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9: 574.
- 49 Gloss D, Nolan SJ, Staba R. The role of high-frequency oscillations in epilepsy surgery planning. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 15(1): CD010235.
- 50 Bragin A, Wilson CL, Almajano J, *et al.* High-frequency oscillations after status epilepticus: epileptogenesis and seizure genesis. *Epilepsia*, 2004, 45(9): 1017-1023.
- 51 Zijlmans M, Jacobs J, Zemann R, *et al.* High frequency oscillations and seizure frequency in patients with focal epilepsy. *Epilepsy Res*, 2009, 85(2-3): 287-292.
- 52 Zijlmans M, Huiskamp GM, Cremer OL, *et al.* Epileptic high-frequency oscillations in intraoperative electrocorticography: the effect of propofol. *Epilepsia*, 2012, 53(10): 1799-1809.
- 53 Rampf S, Schmitt HJ, Heers M, *et al.* Etomidate activates epileptic high frequency oscillations. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(2): 223-230.
- 54 Kerber K, LeVan P, Dümpelmann M, *et al.* High frequency oscillations mirror disease activity in patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 2013, 54(8): 1428-1436.
- 55 Kobayashi K, Akiyama T, Oka M, *et al.* A storm of fast (40-150 Hz) oscillations during hypersarrhythmia in west syndrome. *Ann Neurol*, 2015, 77(1): 58-67.
- 56 Van Klink N, Van't Klooster M, Leijten F, *et al.* Ripples on rolandic spikes: a marker of epilepsy severity. *Epilepsia*, 2016, 57(7): 1179-1189.
- 57 Quian P, Li H, Xue J, *et al.* Scalp-recorded high-frequency oscillations in atypical benign partial epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(10): 3306-3313.
- 58 Kobayashi K, Oka M, Akiyama T, *et al.* Very fast rhythmic activity on scalp EEG associated with epileptic spasms. *Epilepsia*, 2004, 45(5): 488-496.
- 59 Inoue T, Kobayashi K, Oka M, *et al.* Spectral characteristics of EEG gamma rhythms associated with epileptic spasms. *Brain Dev*, 2008, 30(5): 321-328.
- 60 Kobayashi K, Inoue T, Watanabe Y, *et al.* Spectral analysis of EEG gamma rhythms associated with tonic seizures in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Res*, 2009, 86(1): 15-22.
- 61 Kobayashi K, Yoshinaga H, Toda Y, *et al.* High-frequency oscillations in idiopathic partial epilepsy of childhood. *Epilepsia*, 2011, 52(10): 1812-1819.
- 62 von Ellenrieder N, Beltrachini L, Perucca P, *et al.* Size of cortical generators of epileptic interictal events and visibility on scalp EEG. *Neuroimage*, 2014, 94: 47-54.

- 63 Zelman R, Lina JM, Schulze-Bonhage A, *et al.* Scalp EEG is not a blur: it can see high frequency oscillations although their generators are small. *Brain Topogr*, 2014, 27(5): 683-704.
- 64 Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Tominaga K, *et al.* Ictal high-frequency oscillations on scalp EEG recordings in symptomatic West syndrome. *Epilepsy Res*, 2012, 102(1-2): 60-70.
- 65 Pizzo F, Ferrari-Marinho T, Amiri M, *et al.* When spikes are symmetric, ripples are not: bilateral spike and wave above 80 Hz in focal and generalized epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(3): 1794-1802.
- 66 Melani F, Zelman R, Dubeau F, *et al.* Occurrence of scalp-fast oscillations among patients with different spiking rate and their role as epileptogenicity marker. *Epilepsy Res*, 2013, 106(3): 345-356.
- 67 Fahoum F, Melani F, Andrade-Valença L, *et al.* Epileptic scalp ripples are associated with corticothalamic BOLD changes. *Epilepsia*, 2014, 55(10): 1611-1619.
- 68 Pizzo F, Frauscher B, Ferrari-Marinho T, *et al.* Detectability of fast ripples (>250 Hz) on the scalp EEG: a proof-of-principle study with sub-dermal electrodes. *Brain Topogr*, 2016, 29: 358-367.
- 69 Guggisberg AG, Kirsch HE, Mantle MM, *et al.* Fast oscillations associated with interictal spikes localize the epileptogenic zone in patients with partial epilepsy. *Neuroimage*, 2008, 39(2): 661-668.
- 70 Rampp S, Kaltenhäuser M, Weigel D, *et al.* MEG correlates of epileptic high gamma oscillations in invasive EEG. *Epilepsia*, 2010, 51(8): 1638-1642.
- 71 Miao A, Tang L, Xiang J, *et al.* Dynamic magnetic source imaging of absence seizure initialization and propagation: a magnetoencephalography study. *Epilepsy Res*, 2014, 108(3): 468-480.
- 72 Tenney JR, Fujiwara H, Horn PS, *et al.* Low-and high-frequency oscillations reveal distinct absence seizure networks. *Ann Neurol*, 2014, 76(4): 558-567.
- 73 Tang L, Xiang J, Huang S, *et al.* Neuromagnetic high-frequency oscillations correlate with seizure severity in absence epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(2): 1120-1129.
- 74 Chaitanya G, Sinha S, Narayanan M, *et al.* Scalp high frequency oscillations (HFOs) in absence epilepsy: an independent component analysis (ICA) based approach. *Epilepsy Res*, 2015, 115: 133-140.
- 75 Toda Y, Kobayashi K, Hayashi Y, *et al.* High-frequency EEG activity in epileptic encephalopathy with suppression-burst. *Brain Dev*, 2015, 37(2): 230-236.
- 76 Jacobs J, Levan P, Châtillon CE, *et al.* High frequency oscillations in intracranial EEGs mark epileptogenicity rather than lesion type. *Brain*, 2009, 132(Pt 4): 1022-1037.
- 77 Ferrari-Marinho T, Perruca P, Mok K, *et al.* Pathological substrates of focal epilepsy influence the generation of high-frequency oscillations. *Epilepsia*, 2015, 56: 592-598.
- 78 Clemens Z, Mölle M, Eross L, *et al.* Temporal coupling of parahippocampal ripples, sleep spindles and slow oscillations in humans. *Brain*, 2007, 130(Pt 11): 2868-2878.
- 79 Bagshaw AP, Jacobs J, LeVan P, *et al.* Effect of sleep stage on interictal high-frequency oscillations recorded from depth macroelectrodes in patients with focal epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50(4): 617-628.
- 80 Dümpelmann M, Jacobs J, Schulze-Bonhage A. Temporal and spatial characteristics of high frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56(2): 197-206.
- 81 Sakuraba R, Iwasaki M, Okumura E, *et al.* High frequency oscillations are less frequent but more specific to epileptogenicity during rapid eye movement sleep. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(1): 179-186.
- 82 Frauscher B, von Ellenrieder N, Ferrari-Marinho T, *et al.* Facilitation of epileptic activity during sleep is mediated by high amplitude slow waves. *Brain*, 2015, 138(Pt 6): 1629-1641.
- 83 Frauscher B, von Ellenrieder N, Dubeau F, *et al.* EEG desynchronization during phasic REM sleep suppresses interictal epileptic activity in humans. *Epilepsia*, 2016, 57(6): 879-888.
- 84 von Ellenrieder N, Frauscher B, Dubeau F, *et al.* Interaction with slow waves during sleep improves discrimination of physiological and pathological high frequency oscillations (80-500 Hz). *Epilepsia*, 2016, 57(6): 869-878.
- 85 Axmacher N, Elger CE, Fell J. Ripples in the medial temporal lobe are relevant for human memory consolidation. *Brain*, 2008, 131(Pt 7): 1806-1817.
- 86 Melani F, Zelman R, Mari F, *et al.* Continuous high frequency activity: a peculiar SEEG pattern related to specific brain regions. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(8): 1507-1516.
- 87 Nagasawa T, Juhasz C, Rothermel R, *et al.* Spontaneous and visually-driven high-frequency oscillations in the occipital cortex: intracranial recordings in epileptic patients. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33: 569-583.
- 88 Matsumoto A, Brinkmann BH, Matthew Stead S, *et al.* Pathological and physiological high-frequency oscillations in focal human epilepsy. *J Neurophysiol*, 2013, 110(8): 1958-1964.
- 89 Alkawadri R, Gaspard N, Goncharova II, *et al.* The spatial and signal characteristics of physiological high frequency oscillations. *Epilepsia*, 2014, 55: 1986-1995.
- 90 Malinowska U, Bergey GK, Harezlak J, *et al.* Identification of seizure onset zone and preictal state based on characteristics of high frequency oscillations. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(8): 1505-1513.
- 91 Nonoda Y, Miyakoshi M, Ojeda A, *et al.* Interictal high-frequency oscillations generated by seizure onset and eloquent areas may be differentially coupled with different slow waves. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(6): 2489-2499.
- 92 Alvarado-Rojas C, Huberfeld G, Baulac M, *et al.* Different mechanisms of ripple-like oscillations in the human epileptic subiculum. *Ann Neurol*, 2015, 77(2): 281-290.
- 93 Pail M, Halámek J, Daniel P, *et al.* Intracerebrally recorded high frequency oscillations: simple visual assessment versus automated detection. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(10): 1935-1942.
- 94 Zelman R, Mari F, Jacobs J, *et al.* A comparison between detectors of high frequency oscillations. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123(1): 106-116.
- 95 Van't Klooster MA, Leijten FS, Huiskamp G, *et al.* High frequency oscillations in the intra-operative ECoG to guide epilepsy surgery ("The HFO Trial"): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2015, 16: 422.
- 96 Gnatkovsky V, Francione S, Cardinale F, *et al.* Identification of reproducible ictal patterns based on quantified frequency analysis of intracranial EEG signals. *Epilepsia*, 2011, 52(3): 477-488.
- 97 Andrzejak RG, David O, Gnatkovsky V, *et al.* Localization of epileptogenic zone on pre-surgical intracranial EEG recordings: toward a validation of quantitative signal analysis approaches.



- Brain Topogr, 2015, 28(6): 832-837.
- 98 Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. Brain, 2008, 131(Pt 7): 1818-1830.
- 99 Worrell GA, Jerbi K, Kobayashi K, *et al.* Recording and analysis techniques for high-frequency oscillations. Prog Neurobiol, 2012, 98(3): 265-278.

译自: Birgit Frauscher, Fabrice Bartolomei, Katsuhiko Kobayashi, Jan Cimbalnik, Maryse A. van't Klooster, Stefan Ramm, Hiroshi Otsubo, Yvonne Höller, Joyce Y. Wu, Eishi Asano, Jerome Engel Jr, Philippe Kahane, Julia Jacobs, and Jean Gotman. High-frequency oscillations: The state of clinical research. Epilepsia. 2017 August; 58(8): 1316-1329. doi:10.1111/epi.13829.

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 copyright owner. 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)。

## ·报道计划·

### 《癫痫杂志》2019 年度刊期报道计划

《癫痫杂志》是由教育部主管, 四川大学主办, 《癫痫杂志》编辑部编辑出版的医学专业类学术期刊, 系中国抗癫痫协会会刊。本刊于 2015 年 7 月正式出刊, 为双月刊, 向国内、外公开发刊, 在中国抗癫痫协会和各位编委老师的支持和帮助下已顺利出版发行 21 期杂志。本刊办刊宗旨是及时、准确、全面地报道国内外癫痫科学领域工作者在防病治病、科学研究、教学等工作中取得的经验、科研成果、技术革新、学术动态等, 报道国内外癫痫科学领域的重大研究成果和研究进展。本刊分为论著、综述、Epilepsia 专栏、病例讨论、世界舞台·中国好声音、纪要等栏目。为了更好地为癫痫病学学者提供互相交流诊治经验、交换研究成果的平台, 促进我国癫痫专业领域的科研进展, 现将本刊 2019 年全年各期报道主题公布如下, 欢迎各位专家老师踊跃投稿!

| 期数  | 出刊日期       | 报道主题                        |
|-----|------------|-----------------------------|
| 第一期 | 2019.01.25 | 癫痫基础研究及转化医学                 |
| 第二期 | 2019.03.25 | 癫痫的内科治疗及临床诊治研究              |
| 第三期 | 2019.05.25 | 特殊人群的癫痫治疗、流行病学、癫痫共病及社会心理学问题 |
| 第四期 | 2019.07.25 | 儿科癫痫综合征                     |
| 第五期 | 2019.09.25 | 癫痫的神经电生理、影像学和病理学            |
| 第六期 | 2019.11.25 | 癫痫术前评估及外科治疗                 |

网上投稿系统: <http://www.journalep.com>

杂志邮箱: [Journalofepilepsy@163.com](mailto:Journalofepilepsy@163.com)

地址: 四川省成都市武侯区国学巷 37 号 华西医院《癫痫杂志》编辑部

联系电话: 028-85421227

邮编: 610041

《癫痫杂志》编辑部

2018-11



## • 病例分析 •

# 长期服用丙戊酸钠致 2 型糖尿病一例及分析



魏才, 胡晓霞, 郝茹, 王易娟, 勇彤, 努尔比亚

新疆军区总医院 干部病房老年病科 (乌鲁木齐 830000)

丙戊酸 (VPA) 为最常用的抗癫痫药物 (AEDs) 之一, 是由 Beverly S. Burton (1882) 首先合成的戊酸的类似物, 由缬草天然产生。近年来研究发现 VPA 具有降低空腹血糖浓度, 抑制组蛋白脱乙酰基酶 (Histone deacetylase, HDAC) 活性的作用, 是改变葡萄糖和脂肪酸代谢进而治疗 2-型糖尿病 (Type 2 diabetes, T2DM) 的新途径。现报道一例长期服用 VPA 致 T2DM 的患者, 提示 VPA 对血糖及代谢的影响机制复杂, 需要进一步的研究, 而不能轻易地将 VPA 降糖的结论片面接受。

**病例介绍** 患者男, 16 岁。2011 年 12 月因“发作性抽搐 3 年”就诊。患者于 3 年前无明显诱因出现复杂部分性发作 (CPS), 表现梦境感、意识模糊、答非所问, 10 min 后演变为继发性全面强直阵挛发作 (sGTCS), 数分钟后缓解。反复发作, CPS 样发作, 2~3 次/月, sGTCS 样发作, 3~4 次/年, 曾服用托吡酯 (TPM) 治疗, 因手麻等不良反应停用, 剂量不详。入院查体: 身高 168 cm, 体重 73kg, 体重指数 (Body mass index, BMI)=25.88。影像学检查: 头颅核磁共振 (MRI) 正常; 动态脑电图 (AEEG): 清醒期左侧广泛高波幅尖慢波发放。血生化: 肝肾功、血糖、血常规均正常。诊断: 癫痫 (CPS, sGTCS)。给予 VPA 缓释片 0.5 g, 口服, 每日两次, 2 年无发作, 体重逐渐增加至 82kg, BMI=29.07。但患者 2 年后逐渐出现口干、多饮等症状, 饮水 2 000~3 000 mL/d, 1 月内体重较前下降 7kg, BMI=26.59。生化检查提示: 尿常规: 尿糖 (++++), 酮体 (+), 空腹血糖 18.45 mmol/L, 甘油三酯 11.16 mmol/L, 胆固醇 6.75 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 29.00 mmol/L, 糖化血红蛋白 11.5%, C-肽释放试验: 空腹 0.79 ng/mL (0.78~5.19 ng/mL),

餐后 0.5 h 0.92 ng/mL, 餐后 1 h 0.97 ng/mL, 餐后 2 h 1.25 ng/mL, 餐后 3 h 1.43 ng/mL。糖尿病自身抗体组合: 酪氨酸磷酸酶抗体 (IA-2) (+), 谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) (+), 抗胰岛素细胞抗体 (ICA-40KD) (+), 抗胰岛素细胞抗体 (ICA-64KD) (+), 抗胰岛素抗体 (IAA) (-)。胸片、心电图正常。腹部彩超: 脂肪肝, 胆囊、胰腺、脾脏、肾脏未见异常。眼底照相正常。诊断为: T2DM, 糖尿病酮症。给予二甲双胍片 0.5 g, 每日三次; 甘精胰岛素 14 U, 皮下注射, 睡前 1 次; 门冬胰岛素: 皮下注射, 10 U/晨, 6 U/中, 4 U/晚。血糖控制良好, 空腹血糖 4.4~6 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 4.4~8 mmol/L。并将 AEDs 调整为 TPM 75 mg, 每日两次 (逐渐加量 TPM, 后 VPA 缓释片逐渐减停)。半年内逐渐停用降糖药物, 血糖正常。后因服用 TPM 出现发汗障碍, 加之新疆当地高温, 无法耐受, 将 AEDs 调整为左乙拉西坦 (LEV) 0.5 g, 每日两次, 5 年无癫痫发作, 逐步停药; 目前随访 1 年, 患者一般情况良好, 血糖正常, 糖化血红蛋白 5.5%, 无癫痫发作。

**讨论** VPA 是一种支链脂肪酸, 具有 8 个碳原子, 在所有抗惊厥药物中具有最简单的分子式。由于其与  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 的显著相似性, VPA 具有很强的 GABA 能效应。

以往研究表明, 与肥胖但健康的患者比较, 接受 VPA 治疗的特发性全身性癫痫的肥胖患者存在胰岛素抵抗和脂联素水平降低<sup>[1]</sup>; 而这些患者的胰岛素抵抗与 VPA 的总剂量有关。早在 2004 年我国学者丁美萍教授等<sup>[2]</sup>报道 VPA 治疗与显著的体重增加及高胰岛素血症相关, 并可能导致胰岛素抵抗。但近期的研究表明 VPA 治疗导致胰岛抵抗及相关的并发症依据不足<sup>[3]</sup>。Rakitin 等<sup>[4,5]</sup>发现 VPA 具有降低空腹血糖浓度的作用, 驳斥了降低胰岛素敏感性的可能, 并提出 VPA 是否具有治疗糖尿病的潜力。一些临床研究也显示, 与对照组相比,

VPA 治疗的患血糖水平较低,虽然高胰岛素血症可能是降低血糖浓度的一个原因,但在一些患者中,较低的血糖水平与胰岛素浓度无关,提示不依赖于胰岛素的机制可能发挥作用<sup>[6]</sup>。VPA 是 HDAC 酶的有效抑制剂。HDAC 抑制促进组蛋白乙酰化,导致染色质的松弛和促进转录激活。最近的研究结果强调组蛋白乙酰化在 T2DM 发病机制中的重要作用。HDAC 活性的调节是改变葡萄糖和脂肪酸代谢进而治疗 T2DM 的新途径,HDAC 抑制可促进发育、增殖、分化和胰腺  $\beta$  细胞的功能,改善疾病后期微血管并发症<sup>[7]</sup>。

本例患者的临床治疗经过表明,长期服用 VPA 存在 T2DM 的风险,尤其对肥胖体质的患者更应慎重选择药物。该患者治疗初期为肥胖患儿,选择 VPA 癫痫得到控制,但很快出现肥胖、体重增加等代谢综合征的表现,并最终发展为 T2DM、酮症,经调整 AEDs 后糖尿病治愈,表明长期服用 VPA 具有导致胰岛素抵抗, T2DM 的潜在风险,与 Rakitin 等的研究结果大相径庭。VPA 对血糖及代谢的影

响机制复杂,需要进一步的研究,而不能轻易将 VPA 的降糖作用片面接受。

#### 参考文献

- 1 Aly RH, Amr NH, Saad WE, *et al.* Insulin resistance inpatients on valproic acid: relation to adiponectin. *Acta Neurol Scand*, 2015, 131(3): 169-175.
- 2 丁美萍,包颖颖,陈忠. 丙戊酸钠治疗与胰岛素抵抗. *浙江大学学报医学版*, 2004, 33(3): 216-218.
- 3 Najafi MR, Bazoooyar B, Zare M, *et al.* The investigation of insulin resistance in two groups of epileptic patients treated with sodium valproate and carbamazepine. *Adv Biomed Res*, 2017, 6: 25.
- 4 Rakitin A, Eglit T, Koks S, *et al.* Comparison of the metabolic syndrome risk in valproate-treated patients with epilepsy and the general population in Estonia. *PLoS One*, 2014, 9(7): e103856.
- 5 Rakitin A. Does valproic acid have potential in the treatment of diabetes mellitus? *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 147.
- 6 Martin CK, Han H, Anton SD, *et al.* Effect of valproic acid on body weight, food intake, physical activity and hormones: results of a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*, 2009, 23(7): 814-825.
- 7 Ye J. Improving insulin sensitivity with HDAC inhibitor. *Diabetes*, 2013, 62(3): 685-687.

• 世界舞台 中国好声音 •

## 癫痫持续状态预后评分的评估比较研究

袁方, 高琼, 江文

空军军医大学西京医院 神经内科 (西安 710032)

**背景** 癫痫持续状态是神经内科常见的危急重症,总死亡率平均高达 20%。对癫痫持续状态患者的疾病严重程度进行准确评估、早期预测疾病预后能够指导临床医生优化治疗方案,从而使患者获益。目前共有 4 个针对癫痫持续状态的临床评分:癫痫持续状态严重程度评分 (Status epilepticus severity score, STESS),基于流行病学死亡率的癫痫持续状态评分 (Epidemiology-based mortality score in status epilepticus, EMSE),改良癫痫持续状态严重程度评分 (modified status epilepticus severity score, mSTEES),以及 ENDI-IT 评分。STESS 评分的指标包括意识水平、发作类型、年龄以及癫痫病史。mSTEES 评分在 STESS 评分的基础上,将年龄的节点值提高到 70 岁,并增加入院时的改良 Rankin 评分 (modified Rankin Scale, mRS) 作为评估指标。EMSE 评分从病因、年龄、合并症以及脑电图特征 4 个方面进行评估。END-IT 评分包括是否脑炎 (Encephalitis)、是否伴有非惊厥性癫痫持续状态 (NCSE)、是否存在地西泮抵抗 (Diazepam resistance)、神经影像学特征 (Image) 以及是否气管插管 (Tracheal intubation) 5 项内容,以各项评分项目的首字母组合命名。本研究旨在全面比较这 4 个评分的优势及局限性,以期优化癫痫持续状态临床评分提供思路及依据,进而裨益科研及临床。

**方法** 通过文献回顾,分析 STESS 评分、EMSE 评分、mSTEES 评分、END-IT 评分在制定过程中运用的病例来源、外部验证情况,总结所有已发表文献关于以上评分灵敏度、特异度、阳性预测值 (Positive predictive value, PPV)、阴性预测值 (Negative predictive value, NPV) 的报道。收集西京医院神经内科监护室 2015 年 1 月–2017 年 7 月连续收治的癫痫持续状态患者的数据,对这 4 个评分进行外部验证,计算、比较受试者工作特征曲线 (Receiver operating characteristic curve, ROC) 的曲线下面积 (Area under curve, AUC)、灵

敏度、特异度、PPV、NPV、正确分类率 (Correctly classified, CC)。

**结果** 以“癫痫持续状态”、“评分”或“量表”为关键词,检索出 468 篇文献,其中共有 10 篇与癫痫持续状态临床评分的制定和验证相关。STESS 评分是评估癫痫持续状态严重程度、预测疾病转归的首个评分,制定、验证量表的数据来源于 2 家三级医院,基于院内死亡的独立危险因素及临床操作简便性的考虑选取评分项目。EMSE 评分参考既往文献报道的癫痫持续状态院内死亡的独立危险因素,根据流行病学研究提供的相应死亡率对每个评测项目进行赋值,运用来源于一家三级医院神经内科监护室的数据进行验证。mSTEES 评分将入院时的 mRS 评分与 STESS 评分相结合,验证数据来自于一家三级医院。END-IT 评分是目前唯一预测癫痫持续状态患者出院 3 个月后功能情况的评分,制定、验证量表的数据来源于一家三级医院神经内科监护室。运用西京医院神经内科监护室 75 例癫痫持续状态患者的数据对以上评分进行外部验证发现,END-IT 评分的 AUC (0.750) 高于 STESS 评分 (0.697)、EMSE 评分 (0.669)、mSTEES 评分 (0.711)。在灵敏度、PPV、NPC、CC 方面,END-IT 评分亦优于其他三个评分。

**结论** STESS 评分目前应用得最广,可于入院时进行评测,能够早期指导癫痫持续状态治疗策略,但并未包括病因方面的考量。EMSE 评分基于大型流行病学研究,因此可适用于广泛地区及人群,但其计算较复杂,并且为包括对非惊厥性癫痫持续状态 (Nonconvulsive status epilepticus, NCSE) 的考量,而 NCSE 是较为癫痫持续状态较为严重的一型。mSTEES 评分在 STESS 评分的基础上,提高了对 65 岁以上未有癫痫病史的患者的准确性,但亦未包括病因,并且虽然增加了入院 mRS 评分,然而癫痫持续状态患者在入院时却常常不伴有肢体残疾。END-IT 评分对于发病 3 个

月功能结局的预测优于上述 3 个评分, 并且包含了对癫痫持续状态难治性、颅脑影像学、呼吸状况的考量, 然而评估项目的全面性使得该评分无法在刚入院时既完成评测。目前四种癫痫持续状态的预后评分各有特点, 但均未达到非常理想的预测水平, 今后的研究可结合上述评分的优缺

点, 基于更广泛、多样化、多地区的人群, 进一步改进、制定出更为精准的评分。

摘译自: Yuan F, Gao Q, Jiang W. Prognostic scores in status epilepticus-a critical appraisal. *Epilepsia*, 2018, 59 (Suppl 1): 170-175.

# 2018 年第 4 卷文题索引

[按栏目顺序排列(作者), 卷(期): 页]

## 论著

难治性癫痫患者血清单胺类神经递质及心肌酶变化的研究(李菁, 林卫红), 4(1): 1-5.

两种血酮仪对癫痫生酮饮食患儿的检测结果对比分析(王娟, 郭艺, 程敏, 等), 4(1): 6-9.

儿童伴不典型失神发作的临床及脑电图特征(贾桂娟, 李保敏, 雷革非, 等), 4(1): 10-13.

17 $\beta$ -雌二醇对苯巴比妥导致的未成熟脑学习记忆损伤的保护作用(葛利吉, 刘宇, 黄绍平, 等), 4(1): 14-17.

脑磁图与 Wada test 结合神经导航在局灶性皮层发育不良所致额颞癫痫外科治疗中的应用(郭韬, 郭非, 武江, 等), 4(1): 18-23.

比较单药托吡酯与卡马西平联合苯妥英钠在老年癫痫发作治疗中的疗效(徐丽群, 魏锋), 4(1): 24-26.

拉莫三嗪对成年男性癫痫患者精液质量、性功能及性激素的影响(吴冬梅, 孙红斌), 4(1): 27-31.

探讨抗癫痫药物对癫痫患者认知功能的影响(王蕾, 林婉挥, 黄华品), 4(2): 89-93.

两例以抽搐为首发症状的低血糖患儿家系基因型及临床表型分析(殷小静, 高丽, 李岩, 等), 4(2): 94-97.

脑源性神经营养因子基因单核苷酸多态性位点 G196A、C270T 与癫痫的相关性研究(徐连萍, 李承玉, 王群), 4(2): 98-105.

基于微信平台下儿童癫痫管理的临床研究(汤倩茜, 陈荣, 罗淑珍, 等), 4(2): 106-111.

DEPDC5 基因突变的遗传性局灶性癫痫的临床研究(欧阳梅, 李花, 胡湘蜀, 等), 4(3): 192-200.

癫痫发作对患者共情能力影响的研究(郑婷婷, 宋凡), 4(3): 201-206.

电针穴位对癫痫持续状态小鼠海马神经元凋亡的研究(吕明惠, 苏少华, 武鑫, 等), 4(3): 207-213.

甘孜藏族自治州首次痫性发作住院患者临床特征回顾性分析(何永桥, 陈佳妮, 李思思, 等), 4(3): 214-219.

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), 4(4): 290-305.

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, 费凌霄, 李恺辉, 等), 4(4): 306-313.

PIGA 基因突变所致早发性癫痫性脑病一例(彭凯, 李花, 欧阳梅), 4(4): 314-318.

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), 4(4): 319-323.

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), 4(4): 324-329.

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), 4(4): 330-333.

C 反应蛋白与卒中后癫痫认知功能障碍的相关性研究(郭建, 慕洁, 郭毅佳, 等), 4(5): 377-380.

两例特发性甲状旁腺功能低下合并癫痫的临床表现及远期随访(李丹, 孙娜, 刘宇, 等), 4(5): 381-386.

妊娠期左乙拉西坦对新生儿安全性的 Meta 分析(汤莹莹), 4(5): 387-390.

顽固性癫痫的术前评估及手术策略(王焕明, 胡飞, 陈俊, 等), 4(5): 391-395.

奥卡西平、左乙拉西坦、拉莫三嗪对新诊断成年男性癫痫患者甲状腺激素的影响(吴冬梅, 纪法源, 孙红斌), 4(5): 396-399.

102 例西藏地区癫痫患者共患抑郁、焦虑和抑郁伴焦虑的分析(赵梦娇, 赵玉华), 4(5): 400-405.

应用基于局部一致性、低频振幅、低频振幅分数的静息态功能磁共振成像对伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫认知功能的研究(曲冰倩, 毓青, 燕鑫鑫, 等), 4(6): 473-479.

难治性癫痫致痫灶 EPO-R、JAK2 和 STAT-5 的表达及分析(王广文, 王赞, 林卫红, 等), 4(6): 480-485.

维生素 U 对丙戊酸钠所致大鼠肾毒性的保护作用(江娇美, 陆晓妹, 张明, 等), 4(6): 486-491.

## 专家共识

癫痫伴焦虑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), 4(3): 185-191.

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), 4(4): 281-289.

## 综述

癫痫相关脑肿瘤的临床研究进展(章殷希, 丁美萍), 4(1): 32-35.

炎症在癫痫发病机制中的研究进展(彭安娇, 何时旭, 朱曦, 等), 4(1): 36-39.

女性癫痫患者妊娠登记的研究进展(袁方, 江文), 4(1): 40-43.

癫痫及抗癫痫药物对育龄期女性患者生殖内分泌的影响(额日登娜希, 刘献增), 4(1): 44-48.

胎儿酒精谱系障碍综合征与癫痫(王克玲, 施荣富), 4(1): 49-52.

心因性非癫痫性发作的诊断和鉴别诊断(陆晓妹, 张明), 4(1): 53-55.

低血糖生成指数饮食治疗癫痫研究进展(尚丽, 龚德山, 郭辉, 等), 4(1): 56-58.

转录组测序技术在癫痫中的应用(卢倩, 邹丽萍), 4(2): 112-116.

癫痫型脑病的基因研究进展(李柯麓, 任惠), 4(2): 117-120.

单光子计算机断层减影与核磁共振融合成像术在癫痫致痫灶定位中的应用进展(刘霄, 艾林, 王群), 4(2): 121-125.

心因性非癫痫性发作影像学检查方法的应用进展(陆晓妹, 张明), 4(2): 126-128.

鞘氨醇激酶/1-磷酸鞘氨醇信号通路在中枢神经系统疾病中的研究进展(董媛媛, 冯邦哲, 孙影, 等), 4(2): 129-134.

突触融合蛋白结合蛋白-1 基因相关脑病的临床表型及基因研究进展(马娱, 王艺), 4(3): 220-223.

线粒体病与癫痫的研究进展(杨夏鑫, 赵秀鹤), 4(3): 224-228.

迷走神经刺激术治疗药物难治性癫痫中影响治疗效果的相关因素分析(熊金彪, 曹艺耀, 陈旨娟, 等), 4(3): 229-233.

脑电图在新生儿惊厥诊断中的应用(韩烨, 符娜, 秦炯), 4(3): 234-237.

DNA 甲基化在癫痫中的研究进展(包翌, 肖争), 4(3): 238-241.

癫痫躯体共患病的研究进展(王艺霖, 张鸿), 4(4): 334-339.

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),

4(4): 340-343.

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), 4(4): 344-350.

多模态磁共振成像在儿童癫痫中的应用(杨伟明, 孙丹, 刘智胜), 4(5): 406-410.

脑电图在克雅氏病中特征及诊断价值(康慧聪, 李存, 习新聪, 等), 4(5): 411-414.

癫痫患者人格特征研究进展(王雪, 马芮, 邵娜, 等), 4(5): 415-420.

突触融合蛋白结合蛋白 1 基因与癫痫性脑病的研究进展(刘梅歌, 李亚静, 赵春维, 等), 4(5): 421-425.

灰质异位与癫痫发作(邓馨, 王薇薇, 吴逊), 4(6): 497-504.

癫痫和认知障碍双向关系的研究进展(苏永鑫, 吴怀宽, 臧柯君, 等), 4(6): 505-508.

颞叶癫痫海马组织中相关蛋白及通道的研究进展(李柯麓, 任惠), 4(6): 509-512.

智能移动设备在癫痫管理中的研究进展(郭灿收, 付冬冬, 王彬, 等), 4(6): 513-516.

## Epilepsia 专栏

经典生酮饮食和改良阿特金斯饮食治疗儿童难治性癫痫的效果比较(Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, *et al.*//迟潇洒译, 慕洁审), 4(1): 59-65.

癫痫、痫性发作、体育锻炼和运动: ILAE 运动与癫痫工作组的报告(Capovilla G, Kaufman KR, Perucca E, *et al.*//吴梦倩译, 慕洁审), 4(1): 66-71.

伴或不伴海马硬化的颞叶内侧癫痫患者齿状颗粒细胞基因的差异表达分析(Nicole G. Griffin, Yu Wang, Christine M. Hulette, *et al.*//张颖颖译, 慕洁审), 4(1): 72-80.

癫痫网络的定义: 立体脑电图和信号分析的贡献(Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, *et al.*//郑舒畅译, 秦兵审), 4(2): 135-149.

伴中央颞区棘波自限性癫痫患儿的认知功能: 一项系统评价和荟萃分析(Steven Wickens, Stephen C. Bowden, Wendyl D'Souza, *et al.*//高慧译, 慕洁审), 4(2): 150-161.

微小 RNA 和伴海马硬化的内侧颞叶癫痫: 人类海马全微小 RNA 组谱(Petra Bencurova, Jiri Baloun, Katerina Musilova, *et al.*//张乐译, 慕洁审), 4(2): 162-173.

自身免疫起源的迟发性癫痫流行率和临床结局:



一项前瞻性观察性人群队列研究 (Felix von Podewils, Marie Suesse, Julia Geithner, *et al.*// 张颖颖译, 童馨 慕洁 审), 4(3): 242-248.

使用表皮肌电监测来检测全面强直-阵挛发作 (Jonathan J Halford, Michael R Sperling, Dileep R Nair, *et al.*// 童馨 译, 高慧 慕洁 审), 4(3): 249-256.

颞叶癫痫术后癫痫无发作不能使已改变的功能连接正常化 (Luigi Maccotta, Mayra A. Lopez, Babatunde Adeyemo, *et al.*// 江欣玥 译, 熊维希 慕洁 审), 4(3): 257-272.

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), 4(4): 362-373.

癫痫患者的抑郁筛查工具: 对已验证工具的系统评价 (Stephanie J. Gill, Sara Lukmanji, Kirsten M. Fiest, *et al.*// 张乐 译, 熊维希 慕洁 审), 4(5): 426-435.

立体脑电图颅内电极植入的准确性: 系统评价和 Meta 分析 (Vejay N. Vakharia, Rachel Sparks, Aidan G. O'Keeffe, *et al.*// 李维 译, 高慧 慕洁 审), 4(5): 436-445.

拉科酰胺在癫痫持续状态中的应用——针对现有证据的系统评价 (Adam Strzelczyk, Johann Philipp Zollner, Laurent M Willems, *et al.*// 肖英凤 译, 童馨 慕洁 审), 4(5): 446-460.

癫痫的 ILAE 分类: ILAE 委员会关于分类和术语的意见书 (Ingrid E Scheffer, Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla, *et al.*// 张静 张月华 译, 刘晓燕 吴逊 审), 4(6): 517-525.

癫痫患者治疗经济评价的系统回顾 (Wijnen BFM, van Mastrigt GAPG, Evers SMAA, *et al.*// 李思思 译, 高慧 慕洁 审), 4(6): 526-544.

高频脑电振荡: 临床研究综述 (Birgit Frauscher, Fabrice Bartolomei, Katsuhiko Kobayashi, *et al.*// 陆璐 译, 张乐 慕洁 审), 4(6): 545-557.

## 指南

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), 4(4): 351-353.

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), 4(4): 354-361.

## 病例讨论

颞叶癫痫术后并发短暂性精神异常一例 (符小玉, 崔燕玲, 许猛, 等), 4(1): 81-83.

SCN1A 基因突变致 Dravet 综合征的临床诊断学特征 (孙影, 孔庆霞), 4(2): 174-176.

一例书写性癫痫及文献复习 (张敏, 金美, 杨春晓, 等), 4(2): 177-179.

富含脯氨酸的跨膜蛋白 2 基因位点突变引起单侧肢体阵发性运动诱发性运动障碍一例 (董媛媛, 崔帅, 孔庆霞), 4(3): 273-274.

一例难治性癫痫持续状态患者的护理 (倪远泉, 王海燕, 等), 4(3): 275-276.

新发线粒体 ND3 基因突变导致线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征及肌张力障碍一例 (胡玮冰, 欧阳梅, 李花), 4(5): 461-464.

警惕长程视频脑电监测中的安全问题——附 4 例病例 (李静雯, 李晓宁, 刘永红, 等), 4(5): 465-466.

长期服用丙戊酸钠致 2 型糖尿病一例及分析 (魏才, 胡晓霞, 郝茹, 等), 4(6): 558-559.

## 世界舞台 中国好声音

精神社会因素与颞叶癫痫患者服用抗癫痫药物依从性之间的关系 (丁美萍), 4(1): 84-84.

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎癫痫的预后研究 (刘旭, 鄢波), 4(2): 180-180.

MRI 阴性药物难治性颞叶癫痫合并抑郁症患者的静息态功能磁共振研究 (朱曦, 陈蕾, 罗程), 4(3): 277-277.

癫痫性脑病相关基因的致病潜力评估 (何娜, 林志坚, 廖卫平), 4(4): 374-374.

高频刺激人类丘脑前核去同步化癫痫网络的研究 (遇涛, 任连坤, 王玉平), 4(5): 467-468.

癫痫持续状态预后评分的评估比较研究 (袁方, 高琼, 江文), 4(6): 560-561.

## 调查报告

山西省从事癫痫和脑电图医务人员发展现状的研究 (张文娟, 杨建仲, 王广文), 4(6): 492-496.

• 通 知 •

# 关于举办“CAAE 青年委员会年度学术报告及交流大会”暨“第四届两岸四地癫痫病学青年峰会”的通知（第一轮）

各位委员、各相关专业人员：

定于 2019 年 1 月 12-13 日在重庆市召开“中国抗癫痫协会青年委员会年度学术报告及交流大会”暨“第四届两岸四地癫痫病学青年峰会”。

“青委会年度学术报告及交流大会”作为青委会的年度学术例会，已经成功举办了五届，会议以“热点与争鸣”为主题，充分展示了青年专家严谨的治学态度、活跃的学术氛围和积极向上的学术风采。本次会议将回顾 2018 年度癫痫领域国际最新进展，对目前癫痫诊疗和基础研究的热点问题进行研讨，并就年度青委会委员学术成果进行交流和优秀论文评选，特色保留项目“我与癫痫的故事”将继续从医学人文的角度阐述大家从医过程中的经历与感动，2018 年度“NEW 项目”也将在会议期间进行年终总结与评比。为了促进青年学者交流与争鸣，“两岸四地癫痫病学青年峰会”将继续召开。来自台湾、香港、澳门和大陆的青年医生将共同开展病例研讨。现将会议相关事宜通知如下：

一、会议时间：2019 年 1 月 12-13 日，11 日全天报到，13 日会议结束后返程。

二、会议地点：重庆市（会议酒店见第二轮通知）

三、会议注册：会议注册费 800 元/人（含会议期间用餐和资料费，交通和住宿自理；青委会委员免收注册费）

汇款地址：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

注意事项：汇款时一定要注明参会者姓名

四、其他

1. 参会人员必须在 2018 年 12 月 10 日前提交注册表（住宿预订见第二轮通知），如无会议注册恕不接待。

注册方式：邮件注册，收到秘书处邮件回函视为注册成功。

2. 本次会议是青委会的学术年会，列入委员考核内容，如无特殊原因，要求委员必须参加。

3. 欢迎癫痫相关领域青年学者积极参加。

4. 关于退费：注册人员在会议前（含）15 天提出退费申请的，扣除 10% 相关费用，15 天以内至报到日（不含）提出退费申请的，扣除 50% 相关费用，报到日当天提出退费不予接受。

五、联系人

协会秘书处：田川、郝雪雅 010-68308546, 65250423

会议信箱：yc\_caae@sina.com

附件一：

会议相关内容征集具体办法

• 2018 年癫痫学热点问题专题

1. 在青委中征集 2018 年癫痫学的热点问题, 择优在大会热点问题版块做专题报告。
2. 要求提交 400 字左右的介绍, 对自己提交的热点问题做一个说明, 内容包括为什么称之为热点问题, 有哪些具体的进展或者争鸣。

• 年度最佳研究评比专题 (英文专场)

1. 在青委中征集自 2017 年 10 月–2018 年 10 月期间在 SCI 杂志或者中华系列杂志上已正式发表的与癫痫相关的研究论著 (不包括会议摘要)。
2. 需提交已发表的文章全文电子版。
3. 青委本人必须是第一或责任作者, 篇数不限。如最终获选发言, 必须青委本人在大会上用英文报告。

• 医学人文专题

1. 征集青委们在日常工作中所发生的感人故事, 目的是体现医患情、师生情或者与自己职业生涯成长过程息息相关的点滴感受。
2. 要求提交 400 字左右的文字材料, 对自己的故事做一个说明。

以上三大板块的征集截止时间均为 2018 年 12 月 10 日, 请积极报名参加, 将相关内容发送至青委会专用邮箱 yc\_caae@sina.com

中国抗癫痫协会秘书处

2018-11