・协会简介・

福建省抗癫痫协会

成立时间: 2015年

本届会长: 康德智

本届副会长: 黄华品、姚一、王华燕、林元相、陈燕惠、杨朋范

本届秘书长: 林元相 本届常务理事: 24 名 本届理事人数: 75 名

简介

经过福建省民政厅及福建省卫生健康委员会的批准及登记,福建省抗癫痫协会于 2015 年 12 月 13 日筹备成立并于 2016 年 5 月 22 日举行了福建省抗癫痫协会首届年度大会。 登记会员有 476 名,会员代表有来自省内的神经外科、神经内科、儿科、影像科、电生理专家 92 名,产生了福建省抗癫痫协会第一届理事会。

福建省近几年来在癫痫的临床工作和相关的基础研究方面取得了一定的成绩。福建省有5名专家是中国抗癫痫协会(CAAE)的理事,有7名为青年委员,积极参与了全国及福建的抗癫痫事业。近年来,随着各种检查手段的发展和高科技在临床上的运用,以难治性癫痫患者为主要对象的诊治在福建省也取得了长足的进步。承担主持癫痫领域的各级科研课题10余项,获得包括省科技进步奖在内的奖项3项。

福建省抗癫痫协会从成立到成长、发展有一个过程,需要继续得到 CAAE、福建省民政厅、卫健委领导、福建省从事癫痫工作的各位同仁一如既往的关心和支持。福建省在 CAAE 的正式会员有数百人,说明福建省的抗癫痫事业有很好的人才基础。相信福建省抗癫痫协会的成立,必然推动福建省更加规范、有效地开展抗癫痫事业。福建省抗癫痫协会也一定会按照国家有关法律法规、福建省社会民间组织管理的有关规定,按照"规范、节俭、高效"的原则,按照协会的章程开展工作,为祖国的抗癫痫事业做出一份贡献!

福建省抗癫痫协会 2019年2月

・论著・

磁共振阴性的颞叶癫痫患者大脑灰质 体积变化的双反转恢复序列研究



蔡旸1、孙伟2、毛玲艳1、彭伟锋1、丁晶1、陈财忠2、汪昕1

- 1. 复旦大学附属中山医院 神经内科 (上海 200032)
- 2. 复旦大学附属中山医院 放射科(上海 200032)

【摘要】目的 采用磁共振双反转恢复序列 (Double inversion recovery, DIR)联合统计参数映射 (Statistical parametric mapping, SPM) 图像分析法,研究常规磁共振 (MRI) 阴性颞叶癫痫 (TLE) 患者大脑灰质体积变化情况。方法 收集 2016 年 1 月-2018 年 12 月在复旦大学附属中山医院行常规头颅 MRI 阴性并经临床确诊为 TLE 的患者 24 例,及 24 例性别、年龄相匹配的健康对照者,使用 DIR 进行全脑扫描,采用 SPM 法对 DIR 序列采集的脑灰质数据进行统计分析,比较两组间的大脑灰质体积差异。结果 常规 MRI 阴性 TLE 组较对照组于左侧眶内额上回、右侧颞极、右侧海马旁回及右侧舌回处灰质密度减少,于右侧内侧额上回处灰质密度增加,二者存在统计学差异 (P<0.001, cluster 值>50)。根据脑电检测结果,将 MRI 阴性 TLE 组分为单灶性和多灶性放电组,其中多灶性放电组较对照组于右侧颞极、右侧枕上回、右侧海马旁回和双侧眶内额上回灰质密度减少,于右侧内侧额上回灰质密度增加,差异具有统计学意义 (P<0.001, cluster 值>50)。单灶性放电组与对照组或多灶性放电组相比,均未见有明显统计学差异的脑区。根据发作形式是否合并继发性全面强直阵挛性发作(sGTCS),将 MRI 阴性 TLE 组分为 sGTCS 组和 non-sGTCS 组, sGTCS 组较 non-sGTCS 组于右侧舌回、右侧丘脑、左侧枕中回、左侧基底节和左侧楔叶处灰质密度均增加,差异具有统计学意义 (P<0.001, cluster 值>50)。结论 常规 MRI 阴性 TLE 患者存在颞叶及颞叶外脑灰质体积改变,多灶性放电组及合并继发性全面性发作患者更为显著。

【关键词】 颞叶癫痫: 脑灰质密度: 双反转恢复序列

The double inversion recovery study on the gray matter abnormalities of MRI negative temporal lobe epilepsy patients

CAI Yang¹, SUN Wei², MAO Lingyan¹, PENG Weifeng¹, DING Jing¹, CHEN Caizhong², WANG Xin¹

- 1. Department of Neurology, Zhongshan hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
- 2. Department of Radiology, Zhongshan hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: DING Jing, Email: ding.jing@zs-hospital.sh.cn; WANG Xin, Email: wang.xin@zs-hospital.sh.cn

[Abstract] Objectives To study the gray matter (GM) volume of MRI-negative temporal lobe epilepsy (TLE) patients with double inversion recovery (DIR) combining with SPM analysis. Methods Twenty-four MRI-negative TLE patients and twenty-four healthy controls (HC) with matched sex and age were collected from Zhongshan hospital from 2016 Januany to 2018 December. All the participants underwent DIR scanning and the MRI data were further postprocessed with Statistical Parametric Mapping (SPM). Results MRI-negative TLE patients showed reduced GM density in the left superior frontal gyrus (medial orbital), right temporal pole, right para-hippocampal gyrus, right lingual gyrus, and increased GM value in the right superior frontal gyrus (medial) than HC group with statistical significance (P<0.001, cluster>50). According to the EEG manifestation, the MRI-negative TLE group was classified into the multiple and single focal discharges group. The multiple focal discharges MRI-negative TLE group demonstrated decreased GM density in the right temporal pole, right superior occipital gyrus, right para-hippocampal gyrus and bilateral superiorfrontal gyrus (medial orbital), but increased GM value in the right superior frontal gyrus (medial) than HC group with statistical significance (P<0.001, cluster>50). No statistical differences were found in the single focal discharges MRI-negative TLE group comparing with either the HC or multiple focal discharges group. According to the seizure type with

DOI: 10.7507/2096-0247.20190014

通信作者: 丁晶, Email: ding.jing@zs-hospital.sh.cn; 汪昕, Email: wang.xin@zs-hospital.sh.cn



or without secondarily generalizedtonic-clonic seizures, the MRI-negative TLE patients were classified into sGTCS and non-sGTCS group. There existed greater statistical GM density for sGTCS group in the right lingual gyrus, right thalamus, left middle occipital gyrus, left basal ganglia and left cuneus than the non-sGTCS group (P<0.001, cluster>50). Conclusions There existed wider areas of GM volume changes in the brain regions of MRI negative TLE patients, including both the temporal and extra-temporal areas, with most significant GM alteration in multiple focal discharges and sGTCS TLE group.

【Key words】 Temporal lobe epilepsy; Grey matter intensity; Double inversion recovery

颞叶癫痫(Temporal lobe epilepsy,TLE)指癫痫发作起源于海马、杏仁核、海马旁回和外侧颞叶新皮质在内的颞叶,约占局灶性癫痫 66%^[1]。TLE常见病因为海马硬化、肿瘤、局灶性皮层发育不良(Focal cortical dysplasia,FCD)及外伤等^[2]。核磁共振(MRI)阴性 TLE 指目测法未发现病灶。目前文献中对 MRI 阴性 TLE 的诊断多以 1.5T 或 3T MRI 为标准^[3]。在临床上,仍有 30%的 TLE 患者为 MRI 阴性^[4],诊疗方案建立受到影响。

Kogias 等^[5]分析了 20 例 3T MRI 检测正常的难治性 TLE 患者的术后病理,结果显示:患者中 7 例为 FCD, 2 例为皮层胶质化表现, 4 例为海马硬化,余 7 例为海马神经胶质改变,提示 MRI 阴性 TLE 患者存在目测影像上未见的潜在颞叶微观改变。因此,部分学者认为 MRI 阴性 TLE 患者和伴海马硬化的内侧颞叶癫痫 (Mesial temporal lobe epilepsy, MTLE)属于同一种癫痫类型^[6]。但同样也有文献报道,MRI 阴性 TLE 患者和伴有海马硬化的 MTLE 患者因临床特征、电生理及神经元功能改变均存在不同,故二者应是完全独立的两个癫痫类型^[7,8]。

皮层发育异常是癫痫发作的病因之一,如 FCD 以皮质增厚、灰白质交界模糊或灰质信号异常为特征^[9]。Bonilha 等^[10]对 23 例伴海马萎缩的 MTLE 患者研究显示, MTLE 患者存在海马邻近皮层和边缘系统的广泛灰质密度减少,且患侧海马与邻近萎缩皮层存在白质纤维连接丢失,提示 MTLE 患者的海马传入神经阻滞可能和海马以外的结构破坏相关。Toller等^[11]发现,在伴有海马硬化的 MTLE 患者中,右侧额叶-边缘注意系统(包括右侧海马、海马旁回、丘脑、梭状回、颞下回、背内侧和背外侧前额叶及双侧中脑)存在灰质体积减少,且影响患者的社会认知。

常规 MRI 因皮质分辨率较低,且存在部分容积效应,故对微小皮层异常、皮层内皮层发育异常以及 FCD 亚型的诊断存在着局限性^[12]。随着影像学技术的发展,双反转恢复序列 (Double inversion recovery, DIR)于 1993 年被 Shen 等^[13]首次提出,该

序列采用两个反转脉冲,分别抑制脑脊液和白质信号,显著提高了灰白质信号对比度,是一种灰质特异性显示序列^[13]。因其对灰质的直观显示,DIR 已被广泛用于多发性硬化、脑皮质发育不良(Malformation of cortical dyplasia,MCD)、癫痫等异常信号增高灶的检出^[14-16]。此外,DIR 联合图像后处理技术有助于提高致痫灶的发现。Rugg-Gunn等^[17]对 33 例常规 MRI 阴性的部分发作性癫痫患者进行 DIR-统计参数映射(Statistical Parametric Mapping,SPM)分析后发现,有 15 例患者在 DIR 图像上显示出了异常信号,且其中 10 例患者的异常信号与脑电图(EEG)对癫痫发作灶的定位一致。

但是目前对于 MRI 阴性 TLE 患者的皮层异常研究却少有以 DIR 为基础的后处理分析研究。为进一步研究 MRI 阴性 TLE 患者皮层异常分布的脑区特点,我们采用 DIR 序列联合 SPM 法,拟进一步比较 MRI 阴性 TLE 患者和健康对照组大脑皮层灰质体积的不同,为临床诊疗方案的建立提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2016 年 1 月-2018 年 12 月间就诊于复旦 大学附属中山医院癫痫门诊, 经临床诊断确诊为 TLE 患者 24 例, 年龄 18~60 岁, 右利手, 教育程度 不限。所有患者均行头颅 T1W、FLAIR 和 DIR 序 列平扫, 并符合以下纳入标准:① 根据 2017 年[18,19] 国际抗癫痫联盟(ILAE)的癫痫和癫痫综合征分 类, 确诊为 TLE 患者, 包括发作起源于内侧或外侧 颞叶,发作伴或不伴有继发性全面强直阵挛性发作 (secondarily Generalizedtonic-clonic seizures, sGTCS), 并根据脑电图(EEG)明确起源于颞叶; ② 常规头颅 MRI 平扫阴性, 包括排除海马硬化、肿 瘤、皮层发育不良、血管畸形、外伤及梗塞等继发 性因素;③ 临床资料收集详细并愿意配合影像学 及 EEG 检查的患者。排除标准: ① 合并其他神经 系统疾病或严重的系统性疾病或精神疾病史; ② 合并严重的毒物、药物滥用史、重大手术外伤史;

③ 患者或家属拒绝头颅 MRI 或 EEG 检查。同期, 于我院体检中心收集性别、年龄和教育程度匹配的 正常健康自愿者 24 例为对照者。对照组均经临床 确诊无癫痫发作,无重大内科及神经内科疾病史、 药物服用及过敏史、手术及外伤史、家族遗传史。 所有患者均行常规 MRI (头颅 T1WI、FLAIR 序列) 和 DIR 序列扫描, 并于检查前签署知情同意书, 且 经临床试验伦理委员会批准。

1.2 检查方法

影像学检查 1.2.1 所有受检者均使用 GE Magnetic Resonance 3.0T Signa HDX MRI 系统扫 描,扫描过程中使用配套头罩固定受检者头部,在 标准线圈内完成影像学数据采集。T1WI/FALIR/ DIR 的扫描参数分别如下, 层数: 21/21/20, 层厚: 5/5/4 mm, 层间距: 1.5/1.5/1.0 mm, TR 值: 1750/9 000/ 15 000 ms, TE 值: 24/150/80 ms, TI 值: 860/2 250/ 2 950 ms_o

1.2.2 脑电图检查 所有 MRI 阴性 TLE 患者均于 我院行 20 导联 VEEG 检查, 检查内容包括安静闭 目状态下的脑电监测、睁闭眼反应、过度通气试 验,根据患者 EEG 表现,将 MRI 阴性 TLE 患者再 分为单灶性 TLE 组 8 例和多灶性 TLE 组 16 例。单 灶性 TLE 组指放电(尖波/棘波,尖慢波/棘慢波发 放)局限于单侧颞叶,可同步累及或不累及同侧额 叶。多灶性 TLE 组指存在≥2 处放电部位的患者, 包括单侧颞叶和同侧/对侧额叶的非同步痫样放 电,双侧颞叶非同步痫样放电,单侧颞叶放电合并 同侧/对侧半球或全导δ活动发放增多。

1.3 双反转恢复序列-统计参数映射图像分析方法

使用 dcm2nii (http://www.cabiatl.com/mricro/ mricron/dcm2nii.html) 将三维 DIR 数据的 DICOM 文件转为 NIFTI 格式, 再基于 MATLABR2014a, 以 SPM8 (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) 软件包按以 下步骤进行数据预处理:①原点调整:手动设定 每位受检者 DIR 图像坐标原点, 并调整 AC-PC 轴 线平行于矢状位图像;②标准化:以ICBM152灰 质图 (ICBM-152 模板进行标准 VBM 法分割出的灰 质图像)为模板将图形标准化至 MNI 空间,由于标 准化后图像存在缺损层面,故在剔除缺损值并尽可 能最大程度保留原始数据时,将 Bounding Box 设置 参数调整为: -78, -112, -30; 78, 76, 40; ③ 模板 分割:采用 SPM-Segment 默认形态学参数,以上述 mask 为参照, 计算 GM、WM 和 CSF 的概率图形; ④ 平滑: 使用全宽半高 8 mm 的高斯卷积核平滑处 理 DIR-GM 图像, 平滑后的图像用于后续统计分析。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学处理。所有结 果均经过正态性检验,符合正态分布的结果以均 数±标准差表示。采用双样本 t 检验比较 MRI 阴性 TLE 患者和健康对照组,以及单灶性或多灶性 TLE 组, 有无继发全面性 TLE 组和对照组之间灰质密度 的脑区分布差异, 且在统计时将性别、年龄和灰质 体积作为协变量,设置阈值为 0.001,选取像素值> 200 个以上的 ROI 区视为两组间有统计学差异 (P< 0.001, cluster 值>200)。差异 ROI 区以 xjview 软件 (http://www.alivelearn.net/xjview/download-link/)展示。

2 结果

2.1 颞叶癫痫组与健康对照组基本信息

MRI 阴性 TLE 组和对照组患者各 24 例, 其中 TLE 组男 14 例, 女 10 例; 对照组男 10 例, 女 14 例。 MRI 阴性 TLE 组患者平均年龄 (30.92±12.35)岁, 对照组平均年龄(32.29±8.22)岁。两组被检者在年 龄、性别比例方面无统计学差异。在 MRI 阴性 TLE 患者组中, 根据 EEG 表现, 单灶性放电患者 8 例, 多灶性放电患者 16 例。在单灶性放电的 8 例患者 中,6 例为局限于单侧颞区的放电,另外2 例为单 侧颞区放电可同步累及同侧/对侧额区。在多灶性 放电的 16 例患者中, 6 例为同侧颞叶伴同侧/对侧 额叶的非同步放电,6例为双侧颞区非同步放电, 另 4 例为单侧颞叶放电合并同侧/对侧半球或全导 δ波活动增多。此外, 24 例 MRI 阴性 TLE 组患者 中 non-sGTCS 患者 5 例, sGTCS 患者 19 例。

2.2 核磁共振阴性颞叶癫痫组相比健康对照组灰 质密度异常脑区

与健康对照组比较, MRI 阴性 TLE 组于左侧 眶内额上回、右侧颞极、右侧海马旁回、右侧舌回 处密度减少,右侧内侧额上回处密度增加(P<0.001, cluster 值>50)。两组被检者比较后差异脑区的体 素大小、z 值及峰值 MNI 坐标见表 1; 相应的脑区 统计参数图见图 1a。

2.3 多灶性或单灶性核磁共振阴性颞叶癫痫组与 健康对照组相比灰质密度异常脑区

与健康对照组比较,多灶性 MRI 阴性 TLE 组 灰质密度减少区域按体素大小依次为右侧颞极、右 侧枕上回、右侧海马旁回、双侧眶内额上回,于右 侧内侧额上回处密度增加(P<0.001, cluster 值> 50), 见表 2、图 1b。

但是与健康对照组比较,按上述统计学标准 (P<0.001, cluster 值>50), 并未发现单灶性 MRI 阴 性 TLE 组与健康对照组相比有统计学差异的脑区 (图 1c)。同样,单灶性 MRI 阴性 TLE 组与多灶性 MRI 阴性 TLE 组相比,按上述统计学标准同样未见统计学差异。

2.4 合并或不合并继发性全面强直阵挛性发作核 磁共振阴性颞叶癫痫组灰质密度异常脑区

与健康对照组比较, non-sGTCS MRI 阴性 TLE 组于右侧颞中回、右侧舌回、右侧海马、右侧中央前回、左侧枕中回处灰质密度减少 (*P*<0.001, cluster 值>50), 见图 1d。

与健康对照组比较, sGTCS MRI 阴性 TLE 组

于右侧眶部额中回、右侧颞上回、右侧海马旁回处灰质密度减少,于右侧内侧额上回、右侧丘脑处灰质密度增加(*P*<0.001, cluster 值>50),见图 1e。

MRI 阴性 TLE 组的组间比较显示,和 non-sGTCS MRI 阴性 TLE 组相比, sGTCS 组于右侧舌回、右侧丘脑、左侧枕中回、左侧基底节、左侧楔叶处灰质密度均增加 (P<0.001, cluster 值>50),见表 3、图 1f。

3 讨论

对 MRI 阴性 TLE 组患者行 DIR-SPM 分析示,

表 1 核磁共振阴性颞叶癫痫患者与健康对照组相比脑灰质密度改变的脑区

Tab.1 The brain regions of altered gray matter density in MRI-negative temporal lobe epilepsy patients compared with healthy controls

感兴趣区	体素	Z值		MNI 坐标 MNI coordinate	
ROIs	Voxel Number	Z value	<i>x</i> (mm)	y (mm)	z(mm)
左侧眶内额上回 Left superior frontal gyrus, medial orbital	1 249	-5.06	-2	60	-12
右侧颞极 Right temporal pole	538	-4.39	48	16	-20
右侧海马旁回 Right para-hippocampal gyrus	139	-4.06	34	-34	-10
右侧内侧额上回 Right superior frontal gyrus, medial	195	5.49	10	52	6
右侧舌回 Right lingual gyrus	83	-3.75	32	-84	-18

注: Z>0表示 MRI 阴性 TLE 组灰质密度增加; Z<0表示 MRI 阴性 TLE 组灰质密度减少

Notes: Z>0 represented the increased gray matter density in MRI negative TLE patients, Z<0 represented the decreased gray matter density

表 2 多灶性核磁共振阴性颞叶癫痫患者与健康对照组相比脑灰质密度改变的脑区

Tab.2 The brain regions of altered gray matter density in MRI-negative temporallobe epilepsy patients with multiple discharges on EEG compared with healthy controls

感兴趣区	体素	Z值		MNI 坐标 MNI coordinate	
ROIs	VoxelNumber	Z value	<i>x</i> (mm)	y (mm)	z(mm)
右侧颞极	1 051	-5.12	46	12	-22
Right temporal pole					
右侧枕上回	360	-4.48	32	-84	-20
Right superior occipital gyrus					
右侧海马旁回	205	-4.24	22	58	-6
Right para-hippocampal gyrus					
右侧眶内额上回	113	-4.51	8	60	-10
Right superior frontal gyrus, orbital part					
左侧眶内额上回	102	-4.71	-4	56	-8
Left superior frontal gyrus, medial orbital					
右侧内侧额上回	80	4.82	10	52	4
Right superior frontal gyrus, medial orbital					

注: Z>0表示多灶性 MRI 阴性 TLE 组脑灰质密度增加区; Z<0表示多灶性 MRI 阴性 TLE 组灰质密度减小区

Notes: Z>0 represented the increased gray matter density in MRI negative TLE patients with multiple focal discharges, Z<0 represented the decreased gray matter density

癫痫杂志 2019年3月第5卷第2期 • 85 •

MRI 阴性 TLE 组于左侧眶内额上回、右侧颞极、右 侧海马旁回、右侧舌回处灰质密度减少,于右侧内 侧额上回处灰质密度增加。提示在排除海马硬化、 颞叶占位、肿瘤、梗塞等症状性 TLE 因素后, 颞叶 及颞叶外皮层异常可能为 MRI 阴性 TLE 患者致痫 或共病的潜在因素。

我们的研究采用 SPM 分析中灰质密度值反应 灰质体积,结果与既往文献报道存在一致性,如 Riederer 等和 Scanlon 等均报道, 在海马硬化+ MTLE 患者中, 灰质减少不仅存在于海马, 还包括 丘脑、岛叶、壳核、海马旁回、颞上回、额区、中央 后回、小脑和扣带回等海马外结构, 而在 MRI 阴性

表 3 核磁共振阴性 sGTCS 颞叶癫痫患者与 non-sGTCS 颞叶癫痫患者相比脑灰质密度改变的脑区

Tab.3 The brain regions of altered gray matter density in MRI-negative temporallobe epilepsy patients with sGTCS compared with the TLE group with non-sGTCS

感兴趣区	体素	Z值 Zvalue		MNI 坐标 MNI coordinate		
ROIs	VoxelNumber		x(mm)	y (mm)	z(mm)	
右侧舌回 Right lingual gyrus	175	7.18	0	-84	-12	
右侧丘脑 Rightthalamus	101	6.30	8	-8	2	
左侧枕中回 Leftmiddle occipital gyrus	84	4.48	-20	-92	-2	
左侧基底节 Leftbasalganglia	72	4.68	-28	-12	-8	
左侧楔叶 Leftcuneous	66	4.41	2	-76	36	

注: Z>0表示 sGTCS 组较 non-sGTCS 组灰质密度增加区; Z<0表示 sGTCS 组较 non-sGTCS 组灰质密度减少区

Notes: Z>0 represented the increased gray matter density in sGTCS group compared with non-sGTCS group, Z<0 represented the decreased gray matter density

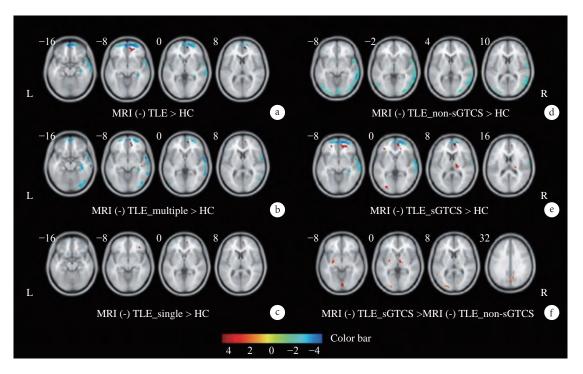


图 1 核磁共振阴性颞叶癫痫组与对照组相比脑灰质密度改变的脑区

Fig. 1 The brain regions of altered gray matter density in MRI-negative TLE patients compared with healthy controls

a. MRI 阴性 TLE 组与健康对照组;b. 多灶性 MRI 阴性 TLE 组与对照组;c. 单灶性 MRI 阴性 TLE 组与对照组;d. non-sGTCS MRI 阴性 TLE 组与对照组; e. sGTCS MRI 阴性 TLE 组与对照组; f. sGTCS MRI 阴性 TLE 组与 non-sGTCS 组(红色:灰质密度增加区;蓝色: 灰质密度减少区)

a. MRI-negative TLE patients and healthy control; b. MRI-negative TLE patients with multiple focal discharges and HC; c. MRI-negative TLE patients with single focal discharges and healthy control; d. Non-sGTCS MRI-negative TLE patients and healthy control; e. sGTCS MRInegative TLE patients and healthy control; f. sGTCS and non-sGTCs MRI-negative TLE patients (Red represented the areas of increased gray matter density, whereas Blue showed the areas of decreased grey matter density)

的 TLE 患者中, 尽管无海马体积的减小, 但同样发现灰质密度减少存在于丘脑、岛叶、海马旁回、颞上回、颞下回、额叶和眶额皮层、中央后回、小脑和扣带回等^[20,21]。Mueller等^[3]采用基于表面积法的形态学方法, 同样证实了 MRI 阴性的 TLE 患者和伴海马硬化的 MTLE 患者均存在广泛脑区的灰质异常, 而上述灰质减少仅通过 MRI 目测法检测并不显著。

本研究显示,各脑区灰质减少可能与患者的临床表现相关。如眶额回^[22]、枕区^[23]分别被认为与TLE 患者嗅幻觉、视幻觉相关。海马旁回、颞极等结构的灰质减少,提示 MRI 阴性 TLE 患者存在肉眼未见的内侧或外侧颞叶灰质改变。但是和既往研究结果不同的是,本研究同样发现 MRI 阴性TLE 患者额前回(近扣带回前部)存在灰质密度增加。前扣带回对边缘系统和自主神经系统的调节起协调作用^[24],前扣带回处灰质异常可能与TLE 患者存在情感异常同样有关。部分研究同样发现TLE 患者存在扣带回相关的结构改变,如 Bao 等^[25]对 19 例合并海马硬化的 TLE 和 23 例 MRI 阴性组TLE 患者行 DTI 检查,结果示海马硬化 TLE 组的同侧扣带回白质纤维 FA 值降低,且其 FA 值的大小和癫痫发作频率相关。

既往研究少有将 TLE 患者分为单灶性或多灶 性放电组,我们的研究将两组患者区分。结果显 示, 虽然与单灶性 TLE 组相比, 多灶性 MRI 阴性 TLE 组患者未见明显统计学差异脑区。但与健康 对照组相比,多灶性 TLE 组依然存在颞叶及颞叶外 脑区的皮层异常,提示如检测到多灶性放电患者, 即使常规 MRI 目测正常, 更常合并潜在灰质异常, 建立诊疗方案尤其是手术方案时需要警惕。研究 显示 30% 的微小 FCD 在常规 MRI 上均为阴性^[26]。 Fong等[27]研究显示, MRI 阴性难治性 TLE 患者在 手术切除后较海马硬化+MTLE 患者的复发风险高 10.8 倍, 提示 MRI 阴性难治性 TLE 患者往往存在 颞叶以外的微观病灶。在颞叶叠加癫痫患者中,通 过颅内埋藏 EEG 发现, 致痫灶还包括岛叶等颞叶 外脑区的致痫灶^[28]。结合我们的 DIR-SPM 后处理 研究结果提示,在 MRI 阴性 TLE 患者中, 脑皮层异 常可能是多灶性放电的潜在原因。

本研究将 MRI 阴性 TLE 组按发作类型分为伴和不伴继发性全面强直阵挛性发作组。结果显示,两组患者和对照组相比均存在统计学差异的脑区,其中 non-sGTCS 组灰质密度异常区域多集中于颞区, sGTCS 组灰质异常区域可出现于颞区及颞区外

多处区域。与 non-sGTCS 组相比, sGTCS 组于多处颞叶外脑区存在密度异常。目前 MRI 阴性 TLE 患者出现 sGTCS 发作的致痫网络因素尚未确定,以海马-丘脑通路在 MTLE 患者 sGTCS 发作中的作用研究较多。如 Chen 等[29]对 51 例 TLE-海马硬化患者行海马丘脑网络连接纤维概率追踪、功能性MRI 分析发现其 sGTCS 与海马丘脑通路的结构和功能通路受损均有关。本研究中对 sGTCS MRI 阴性 TLE 组患者行灰质 SPM 分析显示,该组患者与单纯性局灶性发作组确实存在丘脑处灰质密度异常,提示丘脑同样可能为 MRI 阴性 TLE 患者继发全面性发作的潜在因素。

MRI 表现、痫样放电特征、发作形式对评估难治性 TLE 患者的手术方案和预后均起了重要的作用。MRI 阴性但 EEG 具有特征性单侧颞叶痫样放电的患者,相比于双侧不同步放电 MRI 阴性 TLE 患者的预后更佳^[30,31]。但是与海马硬化+MTLE 患者相比,MRI 阴性难治性 TLE 术后无癫痫发作的比率 (51%) 较海马硬化+MTLE 患者 (75%) 明显降低^[4],提示潜在未被发现的致痫灶是术后复发的重要原因。而头皮 EEG 监测阴性的难治性 TLE 患者,和痫样放电 TLE 患者相比预后更好,并且较少继发 sGTCs 及癫痫持续状态^[32]。此外,sGTCS 发作是 MTLE 患者行前颞叶切除术后预后不佳的独立危险 因素^[33]。对耐药性 TLE 的早期识别及手术治疗,有助于患者的预后^[34]。

本研究对 MRI 阴性尤其是多灶性、sGTCS 发作 TLE 患者的灰质分析进一步证实,灰质异常可能是多灶性放电的潜在因素,sGTCS 组较 non-sGTCS 组存在不同脑区的灰质密度改变。我们的结果提示,在难治性 TLE 患者的术前评估中,若合并多灶性放电和 sGTCS 发作,对主要致痫灶以外其它放电区域的微观结构评估同样重要。

综上,采用 DIR-SPM 后处理分析方法发现常规 MRI 阴性 TLE 患者存在颞叶及颞叶外区域的灰质体积异常,多灶性放电及合并继发全面性发作 MRI 阴性 TLE 组患者更为明显。本研究首次尝试采用 DIR-SPM 方法对 TLE 患者进行分析,而 MRI 阴性 TLE 患者总数及亚组例数相对较少,其研究结果尚待大样本、多中心临床研究进一步证实。

- 1 Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? Neurology, 1998, 51(5): 1256-1262.
- 2 Cascino GD, Jack CR Jr, Parisi JE, et al. Magnetic resonance

- imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. Ann Neurol, 1991, 30(1): 31-36.
- 3 Mueller SG, Laxer KD, Barakos J, et al. Widespread neocortical abnormalities in temporal lobe epilepsy with and without mesial sclerosis. Neuroimage, 2009, 46(2): 353-359.
- 4 Muhlhofer W, Tan YL, Mueller SG, et al. MRI-negative temporal lobe epilepsy-What do we know?. Epilepsia, 2017, 58(5): 727-742.
- 5 Kogias E, Altenmuller DM, Klingler JH, et al. Histopathology of 3Tesla MRI-negative temporal lobe epilepsies. J ClinNeurosci, 2018, 47: 273-277.
- 6 Bernhardt BC, Bernasconi A, Liu M, et al. The spectrum of structural and functional imaging abnormalities in temporal lobe epilepsy. Ann Neurol, 2016, 80(1): 142-153.
- 7 Kim SE, Andermann F, Olivier A. The clinical and electrophysiological characteristics of temporal lobe epilepsy with normal MRI. J Clin Neurol, 2006, 2(1): 42-50.
- 8 Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, et al. MRI-negative PETpositive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. Brain, 2004, 127(Pt 10): 2276-2285.
- Liu W, An D, Xiao J, et al. Malformations of cortical development and epilepsy: a cohort of 150 patients in western China. Seizure, 2015, 32: 92-99.
- 10 Bonilha L, Edwards JC, Kinsman SL, et al. Extra hippocampal gray matter loss and hippocampal deafferentation in patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 2010, 51(4): 519-528.
- 11 Toller G, Adhimoolam B, Rankin KP, et al. Right fronto-limbic atrophy is associated with reduced empathy in refractory unilateral mesial temporal lobe epilepsy. Neuropsychologia, 2015, 78: 80-87.
- 12 Ryan ME. Utility of double inversion recovery sequences in MRI. Pediatr Neurol Briefs, 2016, 30(4): 26.
- 13 Shen JF, Saunders JK. Double inversion recovery improves water suppression in vivo. Magn Reson Med, 1993, 29(4): 540-542.
- 14 Faizy TD, Thaler C, Ceyrowski T, et al. Reliability of cortical lesion detection on double inversion recovery MRI applying the MAGNIMS-Criteria in multiple sclerosis patients within a 16months period. PLoS One, 2017, 12(2): e0172923.
- 15 Granata F, Morabito R, Mormina E, et al. 3T double inversion recovery magnetic resonance imaging: diagnostic advantages in the evaluation of cortical development anomalies. Eur J Radiol, 2016, 85(5): 906-914.
- 16 SoaresBP, Porter SG, Saindane AM, et al. Utility of double inversion recovery MRI in paediatric epilepsy. Br J Radiol, 2016, 89(1057): 20150325.
- 17 Rugg-Gunn FJ, Boulby PA, Symms MR, et al. Imaging the neocortex in epilepsy with double inversion recovery imaging. Neuroimage, 2006, 31(1): 39-50.
- 18 Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for classification and

- terminology. Epilepsia, 2017, 58(4): 522-530.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia, 2017, 58(4): 512-521.
- 20 Riederer F, Lanzenberger R, Kaya M, et al. Network atrophy in temporal lobe epilepsy: a voxel-based morphometry study. Neurology, 2008, 71(6): 419-425.
- Scanlon C, Mueller SG, Cheong I, et al. Grey and white matter abnormalities in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. J Neurol, 2013, 260(9): 2320-2329.
- 22 Elliott B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 1. Elementary phenomena. Epilepsy Res, 2009, 85(2-3): 162-171.
- Bien C, Benninger F, Urback H, et al. Localizing value of epileptic visual auras. Am J Ophthalmol, 2000, 129(5): 704.
- Stretton J, Pope r A, Winston GP, et al. Temporal lobe epilepsy and affective disorders: the role of the subgenual anterior cingulate cortex. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(2): 144-151.
- Bao Y, He R, Zeng Q, et al. Investigation of microstructural abnormalities in white and gray matter around hippocampus with diffusion tensor imaging (DTI) in temporal lobe epilepsy (TLE). Epilepsy Behav, 2018, 83: 44-49.
- 26 王韦, 林一聪, 周东, 等. MRI 图像后处理技术在局灶性皮质发育 不良癫痫患者中的应用. 中风与神经疾病杂志, 2018, 11(11): 1028-1031.
- 27 Fong JS, Jehi L, Najm I, et al. Seizure outcome and its predictors after temporal lobe epilepsy surgery in patients with normal MRI. Epilepsia, 2011, 52(8): 1393-1401.
- 28 周东. 回顾癫痫 2016——脑科学计划与癫痫. 癫痫杂志, 2017, 1(1): 1-2.
- Chen C, Li H, Ding F, et al. Alterations in the hippocampalthalamic pathway underlying secondarily generalized tonic-clonic seizures in mesial temporal lobe epilepsy: A diffusion tensor imaging study. Epilepsia, 2019, 60(1): 121-130.
- Holmes MD, Born DE, Kutsy RL, et al. Outcome after surgery in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI. Seizure, 2000, 9(6): 407-411.
- 31 Burkholder DB, Sulc V, Hoffman EM, et al. Interictal scalp electroencephalography and intraoperative electrocorticography in magnetic resonance imaging-negative temporal lobe epilepsy surgery. JAMA Neurol, 2014, 71(6): 702-709.
- 32 Rosati A, Aghakhani Y, Bernasconi A, et al. Intractable temporal lobe epilepsy with rare spikes is less severe than with frequent spikes. Neurology, 2003, 60(8): 1290-1295.
- 33 Jeong SW, Lee SK, Hong KS, et al. Prognostic factors for the surgery for mesial temporal lobe epilepsy: longitudinal analysis. Epilepsia, 2005, 46(8): 1273-1279.
- 周东, 鄢波. 早期识别和手术治疗促进颞叶内侧癫痫预后. 西部 医学, 2015, 6(6): 801-806.

・论 著・

Aicardi-Goutières 综合征一例

高在芬¹,贺晶²,史建国¹,陈叶红¹,罗俊霞¹,胡万冬¹,王萌¹,周文静²

- 1. 山东大学齐鲁儿童医院 视频脑电图室(济南 250022)
- 2. 清华大学玉泉医院 癫痫中心(北京 100049)



【关键词】 Aicardi-Goutières 综合征;视频脑电图;头颅核磁共振

A case of Aicardi-Goutières syndrome

GAO Zaifen¹, HE Jing², SHI Jianguo¹, CHEN Yehong¹, LUO Junxia¹, HU Wandong¹, WANG Meng¹, ZHOU Wenjing²

- 1. Department of Neurology, Shandong University Qilu children Hospital, Jinan 250022, China
- 2. Department of Epilepsy Center, Tsinghua University Yuquan Hospital, Beijing 100040, China

 $Corresponding\ author: ZHOU\ Wenjing,\ Email:\ closejeo@hotmail.com$

【Abstract】Objective Aicardi and Goutières syndrome was first reported as a rare hereditary encephalopathy with white matter involvement in 1984. Typical clinical manifestations include severe mental motor development retardation or regression, pyramidal and extrapyramidal symptoms and signs, epilepsy, microcephaly and frostbite. Methods To collect a case of patient who presented with convulsions 14 days after birth without obvious inducement. The child was diagnosed as epilepsy in the local hospital and the symptoms improved after treatment with antiepileptic drugs. At 4 months, the child presented nods and clenched fists, and was diagnosed as infantile spasm. After Adrenocorticotrophic hormone and drug treatment, the symptoms gradually improved. Due to upper respiratory track infection, the child was aggravated at the age of 1 year and 2 months, and then diagnosed as Aicardi-Goutières syndrome by video EEG, skull MRI, fundus and gene screening. Results Surgery and treatment with antiepileptic drugs significantly improved the symptoms of the child, and the pathological biopsy of the brain tissue supported the previous diagnosis. Conclusions The report of this case will help to improve the clinician's diagnosis and treatment of Aicardi-Goutières syndrome.

【Key words】 Aicardi-Goutières syndrome; Video EEG; Magnetic resonance imaging

Aicardi-Goutières 综合征 (Aicardi-Goutière syndrome, AGS) 是一组罕见的以神经系统及皮肤受累为主的早发性遗传性疾病, Aicardi 和 Goutière 于 1984 年首次报道^[1]。其典型的临床表现为早发性脑病, 但有时合并严重的智力缺损和身体障碍。

目前,国内对其认识较少,为提高临床医生对该病的诊治水平,现将我院 2016年8月12日收治的1例 AGS 患儿临床资料报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

患儿 女,1岁2月龄,主因"反复发作性肢体抽搐1年2个月"收入我院。患儿智力运动发育明

DOI: 10.7507/2096-0247.20190015

通信作者:周文静,Email: closejeo@hotmail.com



显落后于同龄儿,目前不能独坐、自己翻身、完成 爬行及坐、追视物体,不会说话,表情呆滞,呼唤患 儿名字无反应。患儿系第二胎第一产,足月顺产, 出生体重 3.05 kg, 无围产期缺氧史, 否认家族遗传 史及类似病史。患儿生后 14 d 无明显诱因出现惊 厥发作,表现为意识丧失、双手握拳、四肢僵直、双 眼右斜、口唇咂动, 无口吐白沫、无大小便失禁, 持 续数秒后缓解,就诊于当地医院,诊断为"癫 痫"。给予丙戊酸钠(10 mg/kg,每日两次)口服, 患儿仍有发作,每日4~5次。患儿于4个月开始 出现点头、抱拳样发作, 伴双眼左斜, 每串 20~40 余次,每天数次不等,脑电图(EEG)示高度失律, 考虑婴儿痉挛症, 当地医院给予促肾上腺皮质激 素(ACTH)(20 U/d, 14 d)+硫酸镁冲击治疗, 加用 丙戊酸钠(20 mg/kg,每日两次)、左乙拉西坦 (20 mg/kg, 每日两次)、托吡酯(2 mg/kg, 每日两 次)、维生素 B6(75 mg/d), 患儿发作次数明显减 少。1岁2月龄时因上呼吸道感染伴发热,患儿癫 痫发作加重,表现为点头、抱拳,每串20~40次, 每日2~8次,遂就诊于清华大学玉泉医院癫痫中心。

1.2 相关检查

患儿神志清,发育落后,营养欠佳,体重 12 kg, 身长 90 cm, 头围 44 cm, 前囟闭合, 眼底示视网膜 脉络膜病变, 虹膜无缺损, 中心反光未见, 色淡, 右 侧视乳头呈灰白色周围有散在大小白斑,心肺腹四 肢关节未见异常,四肢肌张力低,左侧肢体肌力1级。

辅助检查:视频脑电图(VEEG)监测示醒睡各 期在右半球各导联可见大量持续性中至高波幅 2~3 Hz 尖-慢波放电, 以右侧中央-顶、中后颞区为 著,左右完全不同步,不对称,在左侧半球各导联 非同步出现较多低至中波幅棘-慢波,多棘-慢波放 电、多棘波放电,在监测中记录到2串痉挛发作, 四肢快速抖动一下, EEG 表现为: 右半球高波幅尖 波伴有低波幅快活动→左半球低波幅快活动,持续 约 0.5~1.0 s, 左右完全分离, 并伴有短暂的菱形肌 电活动爆发(图 1)。头颅核磁共振(MRI)示胼胝 体完全缺如,右侧额叶多小脑回畸形伴灰质异位 (图 2)。正电子发射计算机断层扫描(PET-CT)示 右侧半球代谢减低(图3)。

1.3 诊断

结合患儿症状、体征及辅助检查结果,诊断该 患儿为癫痫。综合多种因素考虑: 患儿多种抗癫 痫药物 (AEDs) 联合应用效果较差, 癫痫发作难以 控制, 患儿目前查体不能竖颈及坐立, 左侧肢体偏 瘫, MRI、PET-CT、EEG 结果均显示右侧半球大面

积病灶,左侧肢体偏瘫和病灶结果相关,经过多次 术前评估,外科进行了右侧半球切除手术,术前 Wada test 不配合, 术后对右侧大脑半球做病理结合 免疫组织化学和特殊染色结果,考虑大脑皮层严 重发育不良:侧脑室旁灰质异位;多小脑回畸形 (图 4)。术后复查 VEEG 示背景不对称, 右侧各导 电压低平, 枕区未见优势节律或活动, 右侧睡眠波 缺如,未见明显异常放电(图5)。术后口服丙戊酸 钠(20 mg/kg, 每日两次)、左乙拉西坦(20 mg/kg, 每日两次)、托吡酯(2 mg/kg,每日两次)AEDs联 合治疗, 随访8个月未再惊厥发作。随后患儿再次 出现惊厥发作,表现同手术治疗前,发作频率相对 较少, 及时调整 AEDs 剂量, 发作仍可控制。

2 讨论

AGS 通常最典型表现为早发性脑病, 但有时是 会合并严重的智力缺损和身体障碍, 是一种罕见的 以脑白质受累为主的遗传性脑病[2]。有部分婴儿的 AGS 为出生时发现神经系统异常、肝脾肿大、肝酶 素升高、血小板减少,从影像来看高度怀疑是先天 性感染[3]。除此之外, 大部分患病的婴儿在出生后 会有一段看似正常的发展,在之后数周不等的时间 内,开始有症状出现。

致病基因及发病机制, AGS 相关基因包括 RNASEH2A、RNASEH2B、RNASEH2C、SAMHD1 基 因,属常染色体隐性遗传[4]。少数 TREX1 及 ADAR 基因引起[5,6]。外界病原或自身胞浆 DNA 作用于 I型干扰素 (IFN) 基因刺激因子 (Stimulator of interferon gene, STING) 和 DNA 依赖的 IFN 调节 因子激活因子(DNA dependent activator of IFN regulatory factor, DAI), 亦可刺激产生 I 型 IFN。 I型 IFN产生 Toll 样受体 (Toll-likereceptor, TLR) 依赖和非 TLR 依赖途径。TLR 依赖途径识别 dsRNA、富含鸟嘌呤核苷和尿嘧啶的 ss-RNA 或非 甲基化胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤基序,活化下游信号通 路,导致产生 I 型 IFN[7]。非 TLR 依赖途径的胞浆 核酸传感器包括维甲酸诱导基因 1 (RIG1) 和黑色 素瘤分化相关基因 5 (MDA5)。由于基因缺陷,导 致核酸酶活性降低或丧失, 胞浆内核酸堆积, 被 STING、RIG1、MDA5 或 DAI 识别感应, 促使 STING-TBK1-IRFs 等信号通路过度活化, 最终导致 I型IFN水平显著增加^[8]。另外IFIH1基因功能突 变, 使 MDA5 对 RNA 的识别能力增强, 进一步使 Ⅰ型 IFN 产生增多。Ⅰ型 IFN 通过作用于 IFN 异 二聚体受体, 促使 TYK2 和 JAK1 磷酸化, 最终使

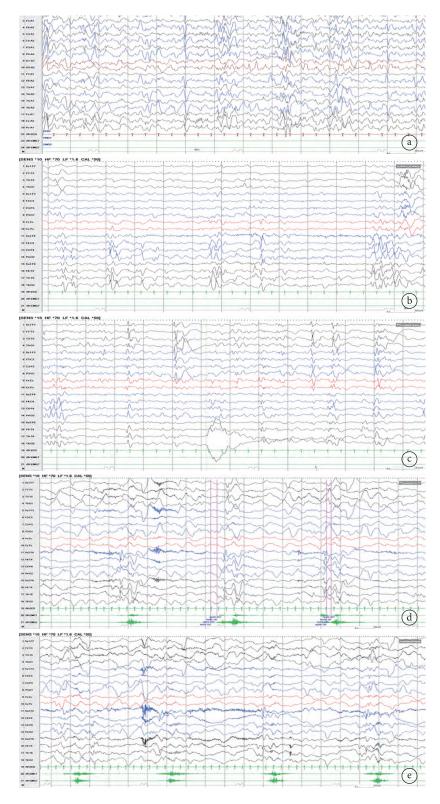


图 1 患儿脑电图

Fig.1 EEG of the patient

a~c,发作间期:醒睡各期在右半球各导联可见大量持续性中至高波幅2~3 Hz尖-慢波放电,以右侧中央-顶、中后颞区为著,左右完 全不同步,不对称,在左侧半球各导联非同步出现较多低至中波幅棘-慢波,多棘-慢波放电,多棘波放电。d~e,发作期:右半球高波 幅尖波伴有低波幅快活动→左半球低波幅快活动,持续约0.5~1.0s,左右完全分离,并伴有短暂的菱形肌电活动爆发

 $a \sim c$, IID: large continuous high reflection amplitude $2 \sim 3$ Hz spike-slow wave discharge in the right hemisphere, mainly appear in right central. parital, temporal regions; low to medium amplitude spike-slow wave in the left hemisphere. d ~ e ID: low amplitude fast wave in right hemisphere \rightarrow low amplitude fast wave in left hemisphere. It lasts for $0.5 \sim 1.0 \text{ s}$ with myoelectricity outburst

癫痫杂志 2019年3月第5卷第2期 • 91 •

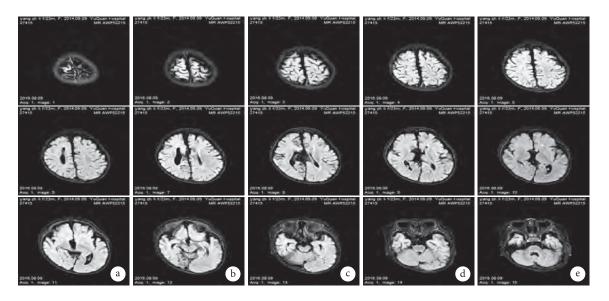


图 2 头颅核磁共振示胼胝体完全缺如,右侧额叶多小脑回畸形伴灰质异位

Fig.2 MRI shows complete absence of the corpus callosum, polygyria of the right frontal lobe with heterotopic gray matter

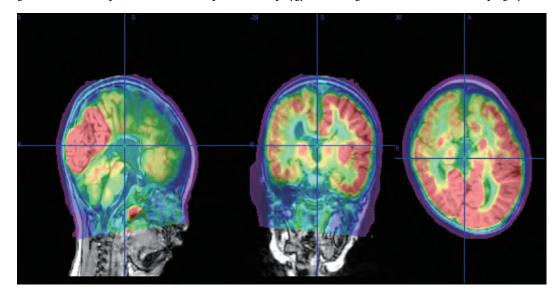


图 3 正电子发射计算机断层扫描示右侧半球代谢减低

Fig.3 PET-CT shows decreased metabolism in the right hemisphere

IFN 刺激相关基因转录增加。同时 I 型 IFN 也可以 挥自我强化作用,另外 I 型 IFN 还可促进自身反应 性T细胞活化、B细胞分化为浆细胞并产生自身抗 体, 使机体产生自身免疫性损伤[7]。

其典型的临床表现:①包括严重的智力运动 发育落后或倒退, 锥体束及锥体外系症状和体征; ② 癫痫痉挛发作为主, 也可以有其他类型的发作, 患儿起病年龄都很早,多数患儿在生后3个月内起 病,23% 起病年龄在生后1个月内,68% 在出生后 3个月内起病^[9]。发作间期 EEG 表现为高度失律占 18%, 最常见的异常是左右半球完全不同步、不对 称的类周期性,即暴发抑制 EEG 放电占 76%,这种 暴发左右完全分离,两侧可见不同的波形、振幅、 时限,由此可见在两侧半球有各自的脑电活动,称 之为分离 EEG[10]: ③ 精神运动发育落后: ④ 眼部 畸形为严重的脉络膜病,并伴有视神经缺损,视乳 头发育不良和小眼球,眼电图和 VEP 检查大部分 是正常的; ⑤ 头颅影像学改变: 主要为胼胝体发 育不良,透明隔穹窿缺如,脑室扩大,轮廓多不规 则, 脑穿通畸形脉络丛异常, 巨脑回等; ⑥ 与该病 相关的 ADAR、SAMHD1、IFIH1、TREX1、 RNASEH2A 等基因突变均被报道过。鉴于均为女 性发病,可能是 X 染色体显性基因突变的结果[11]。

诊断以囊性脑白质营养不良(额颞骨的较为显 著)、钙化(包括基底神经节以及脑白质)以及皮质-皮质下萎缩是诊断时的基本依据, 且经常与脑干、

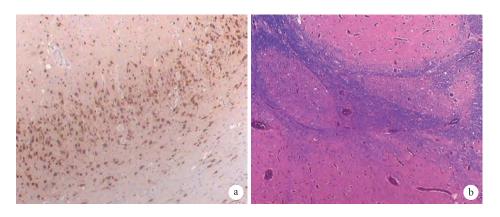


图 4 术后右侧大脑半球组织免疫组化及特殊染色结果

Fig.4 Results of immunohistochemistry and special staining in right cerebral hemisphere after operation

a. 右侧脉络丛组织镜检, 部分间质血管扩张充血及出血, 局灶蛛网膜上皮增生; b. 右侧大脑半球脑组织镜检:蛛网膜下腔血管增生和 扩张, 皮层神经元排列构筑严重紊乱, 部分皮层明显变薄、层次缺失、神经元减少、紧凑排列、呈多小脑回畸形样结构, 部分侧脑室旁白 质内见间断不均分布的多灶状大小不一的灰质小团块, 其余皮层神经元见多灶性层状缺失和小灶状微柱状排列, 见散在的肥大神经元 和呈慢性缺血性改变的神经元,部分灰白质界限不清,部分白质内异位神经元增多

a. Microscopic examination of the right choroid plexus showed dilatation, hyperemia and hemorrhage of some interstitial blood vessels, and focal arachnoid epithelial hyperplasia; b. Right cerebral hemisphere tissue microscopy: subarachnoid blood vessel growth and expansion, cortex neurons to arrange build serious disorder, part of the cortex significantly reduce thinning, lack of hierarchy and neurons in the multiple cerebellum, compaction, back to the deformed sample structure, part of the lateral ventricle narrator see uneven distribution of multifocal within the mass are of different sizes small gray matter clumps, see the rest of the cortex neuron multifocal layer is missing and micro column arrangement, see scattered mast chronic ischemic change of neurons, neurons and the grey part mass line is not clear, part of the increase in ectopic neurons in white matter

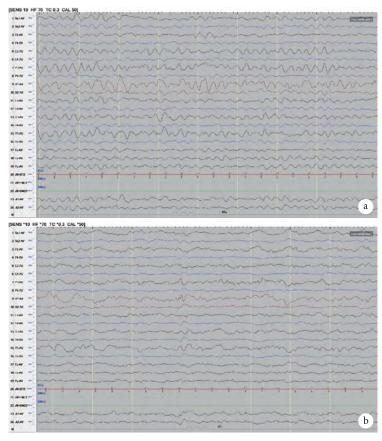


图 5 术后复查视频脑电图

Fig.5 Post-operative review of VEEG

a、b示左侧半球可见 4~6 Hz θ活动,右侧半球以低电压为主,左侧纺锤波如期出现

a, b $4 \sim 6$ Hz θ was observed in the left hemisphere, low voltage in the right hemisphere, the left spindle appeared as scheduled

胼胝体以及小脑的萎缩相联系。基因测序显示 RNASEH2B, RNASEH2C, RNASEH2A, TREX1, SAMHD1、ADAR或 IFIH1 基因突变, 极少数可能 由未知基因突变所致。

本例患儿为新生儿期起病,难以控制的痉挛发 作, 左右半球的分离 EEG, 胼胝体完全缺如, 右侧 额叶多小脑回畸形伴灰质异位, 眼底检查右侧视乳 头呈灰白色周围有散在大小白斑, 术后脑组织病理 切片显示多小脑回畸形及白质神经元病变, 根据临 床表现及病理表现此病诊断为 Aicardi-Goutières 综 合征, 患儿家属由于家庭原因未做基因检测。

AGS 目前没有确切的治疗方法, 临床一般对症 治疗(防止呛咳及误吸、鼻饲喂养、AEDs等)或经 验运用丙种球蛋白(IVIG)和(或)糖皮质激素。生 物制剂是目前也开始运用到了其临床治疗,理论 上, 抗 IFN-α 单克隆抗体是 AGS 的有效治疗药物[12], 但目前尚未有相关临床研究报道。有研究表明托 珠单抗可有效缓解脑血管病变,减少激素剂量,改 善实验室指标[13], 但托珠单抗在 AGS 患儿中的疗效 及安全性有待进一步研究评估。

AGS 预后不良, 各种药物效果较差, 癫痫发作 难以控制,本例患儿由于癫痫时常发作,对其进行 对症治疗,经过严格术前评估,对该患儿于清华玉 泉医院癫痫中心行右侧半球切除手术。术后复查 VEEG, 发作间期异常放电消失。术后 AEDs 联合 治疗, 随访8个月未再惊厥发作。但8个月后患儿 再次出现惊厥发作,及时调整 AEDs 剂量,发作控 制。现随访时间2年,患儿未再惊厥发作,智能改 善, 左侧肢体经康复锻炼后肌力 2+级。手术治疗 改善了 AGS 患儿难治性的惊厥发作, 其远期预后 我们将进一步随访及深入研究。

- 1 Aicardi J, Goutières F. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. Ann Neurol, 1984, 15(1): 49-54.
- 2 Merchant R, Verma M, Shah A, et al. Aicardi-Goutieres syndrome. Indian J Pediatr, 2016, 83(8): 882-883.
- Abdel-Salam GMH, Abdel-Hamid MS, Mohammad SA, et al. Aicardi-Goutieres syndrome: unusual neuro-radiological manifestations. Metab Brain Dis, 2017, 32(3): 679-683.
- 4 Livingston JH, Crow YJ. Neurologic phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, and IFIH1: Aicardi-Goutieres syndrome and beyond. Neuropediatrics, 2016, 47(6): 355-360.
- 5 Li P, Du J, Goodier JL, et al. Aicardi-Goutieres syndrome protein TREX1 suppresses L1 and maintains genome integrity through exonuclease-independent ORF1p depletion. Nucleic Acids Res, 2017, 45(8): 4619-4631.
- 6 Schmelzer L, Smitka M, Wolf C, et al. Variable clinical phenotype in two siblings with Aicardi-Goutieres syndrome type 6 and a novel mutation in the ADAR gene. Eur J Paediatr Neurol, 2018, 22(1):
- 7 Hall JC, Rosen A. Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity. Nat Rev Rheumatol, 2010, 6(1): 40-
- 8 Li M, Zhang D, Zhu M, et al. Roles of SAMHD1 in antiviral defense, autoimmunity and cancer. Rev Med Virol, 2017, 27(4).
- Krageloh-Mann I. Characterisation of Aicardi-Goutieres syndrome. Lancet Neurol, 2013, 12(12): 1131-1132.
- Ramantani G, Maillard LG, Bast T, et al. Epilepsy in Aicardi-Goutieres syndrome. Eur J Paediatr Neurol, 2014, 18(1): 30-37.
- 11 Al Mutairi F, Alfadhel M, Nashabat M, et al. Phenotypic and molecular spectrum of Aicardi-Goutieres syndrome: a study of 24 patients. Pediatr Neurol, 2018, 78: 35-40.
- 12 Luo S, Wang Y, Zhao M, et al. The important roles of type I interferon and interferon-inducible genes in systemic lupus erythematosus. Int Immunopharmacol, 2016, 40: 542-549.
- 13 Henrickson M, Wang H. Tocilizumab reverses cerebral vasculopathy in a patient with homozygous SAMHD1 mutation. Clin Rheumatol, 2017, 36(6): 1445-1451.

· 论 著·

一例核磁共振阴性的岛叶癫痫治疗与分析



李恺煇1, 龙绮婷2, 费凌霞1, 谈庆华1, 陈俊喜1, 郭强1, 胡湘蜀1

- 1. 广东三九脑科医院 癫痫中心(广州 510510)
- 2. 上海德济医院 癫痫中心(上海 200336)

【摘要】目的 通过对核磁共振 (MRI) 阴性岛叶癫痫患者临床症状学特征的分析及治疗, 探讨症状学分析在 MRI 阴性岛叶癫痫的致痫灶定位评估中的作用。方法 本文通过对广东三九脑科医院收治的一例经立体脑电图 (SEEG) 确诊为岛叶癫痫的病例, 初步探讨症状学并进行文献复习及病例回顾。结果 SEEG 确诊为岛叶癫痫,经我院癫痫中心多学科讨论后, 建议 SEEG 双侧植入, 覆盖岛叶、盖部、颞叶、额眶区, SEEG 植入术后病理证实为局灶性皮质发育不良 Ib 型。结论 岛叶是边缘系统的一部分, 其中岛叶癫痫的症状学复杂多样。在核磁共振 (MRI) 阴性的致痫灶定位评估中, 症状学分析尤为重要。本文初步归纳岛叶各部位的症状学特征, 为相关疾病的诊疗提供一定参考。

【关键词】 岛叶癫痫;核磁共振阴性;症状学

Treatment and semeiology analysis of a MRI negative insular epilepsy case

LI Kaihui¹, LONG Qiting², FEI Lingxia¹, TAN Qinghua¹, CHEN Junxi¹, GUO Qiang¹, HU Xiangshu¹

- 1. Epileptic Center, Guangdong 999 Brain Hospital, Guangzhou 510510, China
- 2. Department of Epilepsy, Shanghai Neuromedical Center, Shanghai 200336, China

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

【Abstract】 Objective To analyse the seizure semeiology of MRI negative insular epilepsy. Methods A case of patient with insular epilepsy who presented in Epileptic Center, Guangdong 999 Brain Hospital was collected. Related literatures were thoroughly reviewed. Results The patient was diagnosised as insular epilepsy by SEEG and postoperative pathology reported focal cortical dysplasia Ib. Conclusions The insula lobe is a part of the limbic system, and the seizure semeiology in insular epilepsy is varied. Seizure semeiology analysis is particularly important in the evaluation of presurgical especially in a MRI negative case. In this paper, we summarized the semeiology characteristics of various parts of insula lobe, and provided some references for the diagnosis and treatment of insular epilepsy.

【Key words 】 Insular epilepsy; MRI negative; Seizure semeiology

岛叶为人脑的五大脑叶之一,是唯一被其他脑叶覆盖在脑组织深部的皮质部分,与边缘结构一同组成边缘系统,对人的记忆、学习和情感起着至关重要的作用。岛叶与相邻的脑组织有着复杂的纤维联系,岛叶癫痫的症状复杂多样,被称为伟大的模仿者(the great mimicker)。岛叶癫痫的发作表现,依据症状学分类[□],可以表现为运动系统、感觉系统、植物神经系统等单一或多种症状,如:腹部先兆、躯体感觉、冷热感、心率改变,自动运动,复杂运动/舞蹈徐动样动作,姿势性强直等。I型局灶性皮质发育不良(Focal cortical dysplasia, FCD)的

MRI 改变隐匿,常被误诊为核磁共振(MRI)阴性^[2]。 在评估 MRI 阴性病例时,症状学分析尤为重要。 现报道一例通过立体定向脑电图(SEEG)确诊为岛 叶癫痫,术后病理证实为 FCD Ib 型的病例来初步 探讨症状学,并行文献复习,为相关疾病的诊断治 疗提供一定参考。

1 病例介绍

1.1 一般情况

患者 女,32岁,右利手。于2016年4月17日因 "发作性意识不清19年"于广东三九脑科医院就诊。患者13岁癫痫发作,表现为1次全身强直阵挛性发作(GTCS)。15岁再次发作,表现为自觉双眼发热、流泪,喉部不适,继之意识模糊,四

DOI: 10.7507/2096-0247.20190016

通信作者: 胡湘蜀, Email: hxs75@126.com



肢、躯干摆动,口角抽搐,持续十余秒缓解;每日发作约10次。无癫痫持续状态史。5、7岁时各有一次头部外伤史,无意识障碍。其余个人史、家族史无特殊。起病后曾服用丙戊酸钠、卡马西平、拉莫三嗪、托吡酯、左乙拉西坦、奥卡西平、加巴喷丁、苯巴比妥、氯硝西泮、唑尼沙胺等多种药物,治疗无效,入院时服用奥卡西平早晚各300 mg,拉莫三嗪早晚各75 mg,加巴喷丁早晚各300 mg。神经系统查体未见明确定位体征。初步诊断为药物难

治性癫痫, 进行系统的术前定位评估。

1.2 I期评估资料

长程视频脑电图 (VEEG) 记录到发作间歇期: 右半球慢波增多 (δ-θ 范围); 右半球癫痫样放电, 以右颞区著 (图 1)。发作期症状学: 先兆 (双眼发热、流泪、喉部不适) →快速眨眼 →手足舞蹈徐动症→肌张力障碍 (面肌、左手) →植物神经症状 (心动过速), 见图 2; EEG 无明确侧向性 (图 3)。脑 MRI (1.5T, T2flair, 3 mm/0 mm) 未见明确异常 (图 4)。

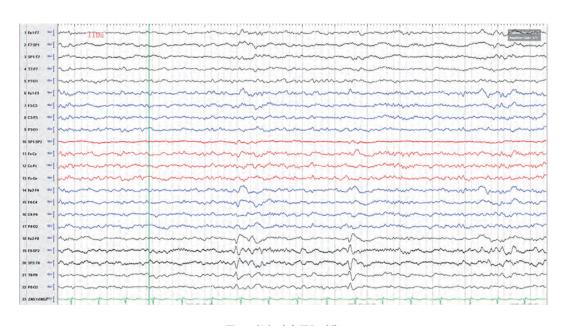


图 1 视频脑电图间歇期 Fig.1 Intermittent period of VEEG

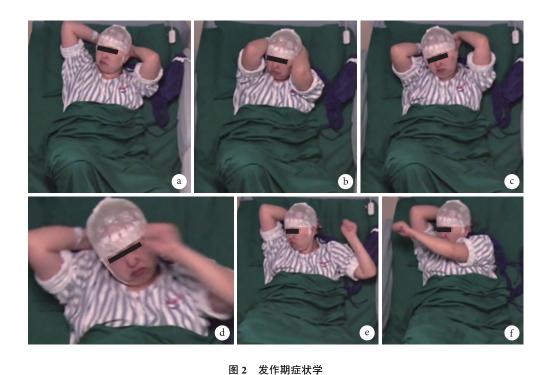


Fig.2 Semeiology in apocalypse period

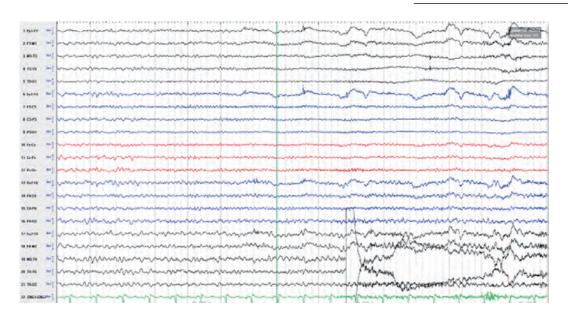


图 3 发作期脑电图

Fig.3 EEG in apocalypse period

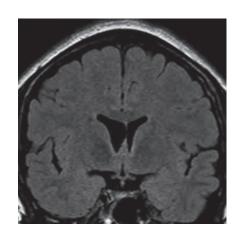


图 4 核磁共振(T2flair)冠状位 Fig.4 MRI (T2flair) of coronal position

18-氟代脱氧葡萄糖正电子多功能核素断层扫描 (18FDG-PET-CT) 见右侧颞叶内侧、岛叶稍低代谢 (图 5)。韦氏智能检查:全智商/语言/操作/记 忆: 83/79/90/80。电脑视野检查正常。诊断为:局 灶性癫痫,右侧岛叶、盖部可能性大;症状学为先 兆(双眼发热,流泪,喉部不适)>快速眨眼>手足舞蹈徐动 症→肌张力障碍(面肌,左手)→植物神经症状(心动 过速);病因以 FCD 可能性大。经过我院癫痫中 心多学科讨论后,建议 SEEG 双侧植入,覆盖岛叶、 盖部、颞叶、额眶区检测。SEEG 植入方案见图 6。

1.3 II 期评估资料

SEEG 间歇期放电,分布在右侧岛叶:岛顶 (V'1-2)、岛前短回(O'1-3)、岛后短回(C'1-3),岛 前长回(Y'1-6)、岛后长回(T'1-3);右侧颞横回 (T'4-5), 见图 7。

间歇期高频放电分布情况:第一组:右侧岛 前长回(Y'1-6), 最高频率 100 Hz(图 8)。右侧岛 后短回(C'1-3), 最高频率 90 Hz(图 9); 与右侧岛 前长回(Y'1-6)同步。右侧岛后长回(T'1-3)、颞横 回(T'4-5), 最高频率 80 Hz(图 10); 与右侧岛前 长回(Y'1-6)同步。右侧岛顶(V'1-2),最高频率50Hz (图 11);与右侧岛前长回(Y'1-6)同步。右侧岛前 短回(O'1-3), <50 Hz(图 12); 与右侧岛前长回 (Y'1-6)同步。第二组:左侧岛叶(X1-4、Y1-2)少 量放电(图13),与右侧岛前长回(Y'1-6)同步。

SEEG 发作期(图 14): 症状学刻板,同 I 期评 估。EEG 发作起始区为(图 15, 红点、黄点): Y'1-6 (右侧岛前长回,核心),T'1-5(右侧岛后长回、颞 横回), C'1-3(右侧岛后短回), V'1-2(岛顶), O'1-2 (岛前短回)。早期扩散区(图 15, 绿点): P'1-5、 9-11(右侧颞极、杏仁核); X1-4(左侧岛前小叶), Y1-2(左侧岛前长回)。经 SEEG 确定致痫区为: 右侧全岛叶(Y'1-6, T'1-3, V'1-2, C'1-3, O'1-2), 右 颞颞横回(T'4-5);右侧颞极,杏仁核(P'1-5,9-11)。 确定手术切除范围包括致痫区,即发作起始区和早 期扩散区所在的结构。

1.4 手术及随访

患者于2016年8月3日行致痫区切除术,切除 范围包括右侧全岛叶切除(包含前环岛沟前壁), 右侧颞极、杏仁核, 颞横回及颞盖。术后未出现神 经功能缺失, 无并发症。术后病理为局灶性皮层发 育不良(FCD Ib)。术后 MRI 见图 16。

随访2年,每日出现1次先兆(胸闷、心慌),

持续数秒缓解,无运动症状。复查 24 h VEEG 未见癫痫样放电。仍坚持药物治疗,奥卡西平早晚各600 mg,拉莫三嗪早晚各100 mg。

2 讨论

2.1 岛叶癫痫的症状学

岛叶癫痫的症状学复杂,原因在岛叶的结构及岛叶与其它脑区存在广泛的纤维连系。岛叶的细胞构筑从前下方向后上方分布,依次为无颗粒皮质(Agranular cortex, Ia)、乏颗粒皮质(Dysgranular cortex, Id)、颗粒皮质(Granular cortex, Ig),其纤维投射也各有不同^[3,4]。岛叶前部,包括腹外侧岛

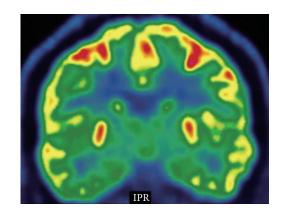


图 5 正电子多功能核素断层扫描冠状位 Fig.5 PET of coronal position

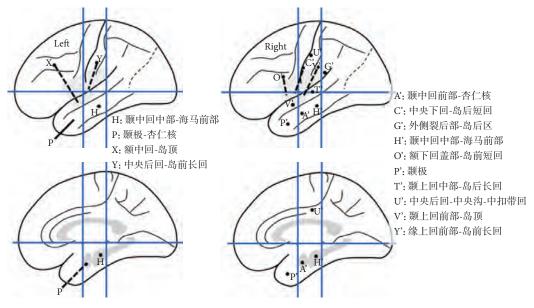


图 6 立体定向脑电图设计方案 Fig.6 Proposal of SEEG

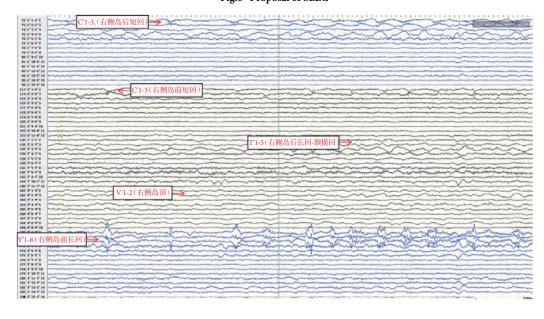


图 7 立体定向脑电图间歇期癫痫样放电 Fig.7 Epileptic discharge in SEEG intermittent period

阈、岛前短回(Ventral anterior insula around the limen and the anterior short gyrus),即 Ia 及邻近的 Id, 主要与杏仁核、额下回前部、额眶区联系。岛叶 后部,包括岛后长回的背侧部及邻近的岛中央沟 (Dorsal part of the long insular gyri and the adjacent central insular sulcus, 即 Ig 及邻近的 Id, 主要与额

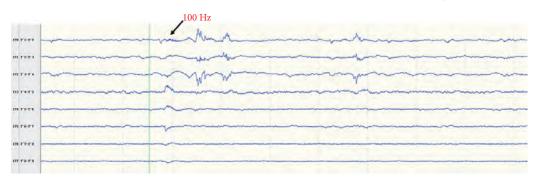


图 8 右侧岛前长回(Y')放电 Fig.8 Discharge in right insular lobe (Y')

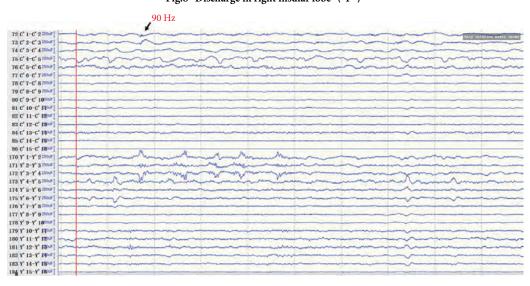


图 9 右侧岛后短回(C')放电

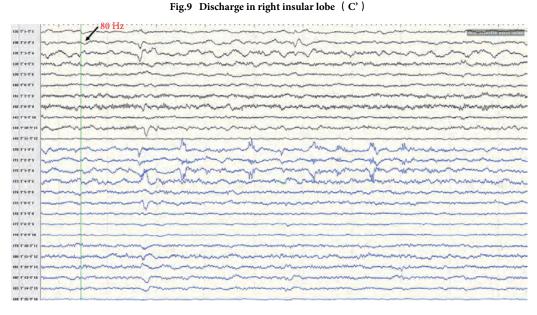


图 10 右侧岛后长回、颞横回(T')放电 Fig.10 Discharge in right insular lobe (T')

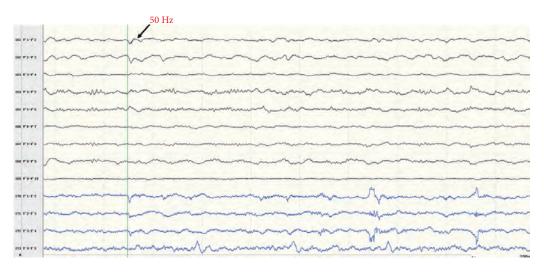


图 11 右侧岛顶(V')放电

Fig.11 Discharge in right insular lobe (V)

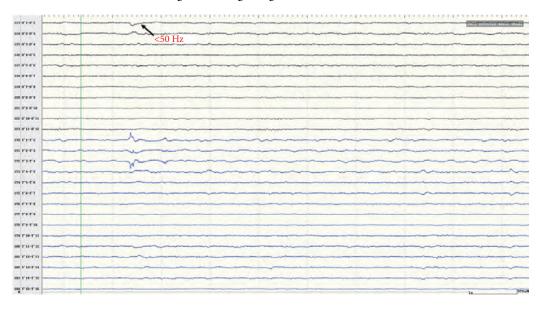


图 12 右侧岛前短回(O')放电

Fig.12 Discharge in right insular lobe (O')

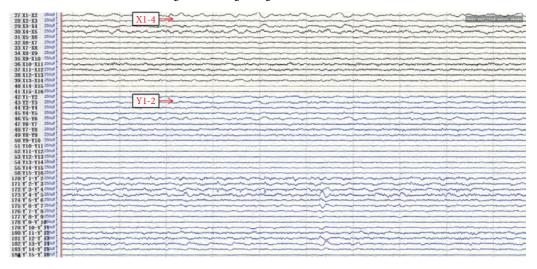


图 13 左侧岛叶(X、Y)放电

Fig.13 Discharge in left insular lobe (X, Y)

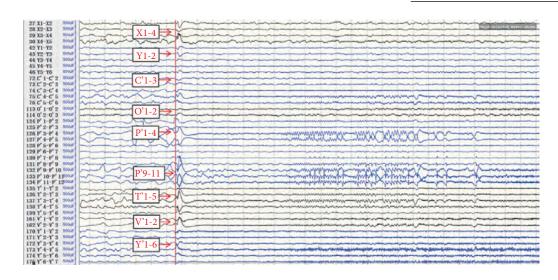


图 14 立体定向脑电图发作期

Fig.14 SEEG apocalypse period

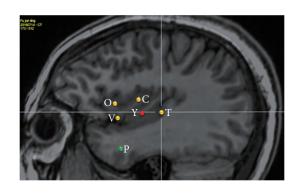


图 15 立体定向脑电图电极触点示意图 Fig.15 Sketch map of SEEG Electrode

下回后部、颞叶后部、顶叶、运动前区外侧皮层联系;而岛叶中部(Id)与整个额下回、额眶区,顶叶、颞叶、运动前区皮层均有联系^[5]。岛叶除了有与其它皮层的纤维联系以外,同时还有与基底节之间的纤维投射,Ig、Id 背侧部投射到纹状体的背外侧部,而 Ia、Id 腹侧部投射到纹状体的腹外侧部^[6]。

因此,产生于岛叶后部(Ig)的症状学,投射到背侧纹状体,可以表现为过度运动(舞蹈徐动样动作);若向颞叶、顶叶传导,则可表现为听觉/前庭症状以及感觉先兆。而产生于岛叶前部(Ia、Id-v)癫痫发作症状学,因投射到边缘系统和(或)腹侧纹状体,可以表现出情感反应、植物神经症状、自动运动、肌张力障碍等症状。

FCD Ib 型的影像改变隐匿,通常被认为 MRI 阴性。因此结合间歇期放电、发作期症状学及功能评估检查定位致痫区尤为重要;而发作期症状学的解读则作为其中最为关键的一环。该患者发作期症状学表现为流泪、快速眨眼、手足舞蹈徐动样动作、肌张力障碍、植物神经症状,高度提示岛叶

前部、后部均受累及盖部为致痫网络可能性大^[7];发作期左手肌张力障碍,提示致痫区定侧为右侧边缘系统可能性大。间歇期 EEG 提示右侧半球慢波及癫痫样放电。正电子发射计算机断层显像(PET)提示右侧岛叶及盖部代谢减低。智能检查提示致痫区在非优势半球可能。故 SEEG 工作计划为双侧植入,颞叶、岛叶及盖部,以右侧为主。

2.2 病例回顾

回顾总结我中心 2014-2016 年期间 240 例行 SEEG 检查的药物难治性癫痫, 其中 5 例为发作起始区仅有岛叶受累的病例,包括岛前小叶者 2 例,症状学早期出现植物神经症状^[8,9];岛后小叶者两例致痫区,症状学演变过程中出现以手足舞蹈徐动样动作为特征的过度运动^[10];全岛叶者一例(即本例)。详见表 1、图 17~20。

可见在岛叶癫痫的症状学中,致痫区为岛前小叶参时,通常早期出现为植物神经症状,可表现为心动过速和过度换气,症状学演变过程中出现对侧肌张力障碍等,面肌或上肢均可受累;若出现手足舞蹈徐动样动作,则高度提示岛后小叶受累。在实际临床工作中,癫痫发作症状学的细致分析十分重要,往往对于致痫灶的定位有很好的提示作用。岛叶癫痫表现出现的不同症状学,考虑与致痫区所涉及到的岛叶不同的细胞构筑相关。另外,岛叶中部的细胞构筑为乏颗粒皮质(Id),即由岛前小叶(无颗粒皮层 Ia)向岛后小叶(颗粒皮层 Ig)的过度皮层,其致痫区的症状学仍需进一步分析总结。

2.3 分析与治疗

SEEG 记录提示发作起始区为右侧岛后小叶 (电极 Y'1-6),同时岛前小叶 (电极 T', V', C',

癫痫杂志 2019年3月第5卷第2期 • 101 •

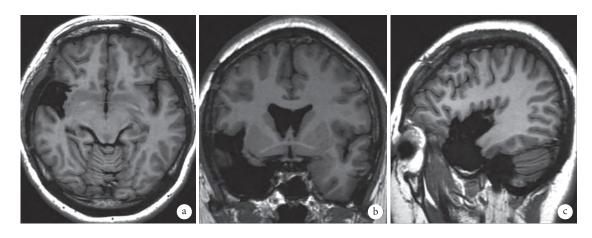


图 16 术后核磁共振 Fig.16 Post-operative MRI

表1 病例回顾

Tab.1 Case review

编号 NO.	性别 Gender	年龄(岁) Age(Year)	MRI 阳性/阴性 MRI positive/ negative	致痫区侧别 Right/left	发作症状学 Semeiology analysis	致痫区 (图示) Seizure zone	病理结果 Pathology report	随访月, Engle 分级 Follow-up(Month) Engle level
1	女 Female	23	阳性 Positive	右 Right	心率增快→左侧面部肌张力障碍→过度换气→发笑/哭泣 →手足徐动		神经元退变 伴胶质增生	22, I a
2	男 Male	15	阴性 Negative	左 Left	过度运动→植物神经症状 (过度换气)	岛前小叶+额盖、 中央盖(图 18)	FCD 1b	18, I a
3	男 Male	11	阳性 Positive	左 Left	双侧不对称性强直→手足 舞蹈徐动	岛后小叶+顶盖 (图 19)	FCD 1b	45, (前 38, I a)
4	女 Female	23	阳性 Positive	左 Left	听幻觉→舞蹈徐动症→心率 增快→全面性强直阵挛	岛后小叶+下环 岛沟(图 20)	FCD 1b	26, ∭
5(本例)	女 Female	32	阴性 Negative	右 Right	先兆→快速眨眼→手足舞蹈 徐动→肌张力障碍(面肌, 左手)→植物神经症状	全岛叶+颞盖、颞 极、杏仁核(图 16, 术后 MRI)	FCD 1b	28, Ib

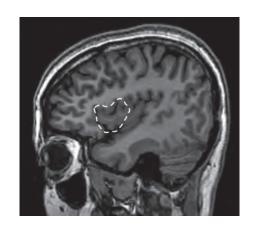


图 17 病例 1 致痫区 Fig.17 Epileptic zone of case 1

O'的小数触点)与Y'同步,但放电频度及频率均较 Y'低。岛后小叶、岛前小叶及与下环岛沟延续的颞 平面及颞盖均在致痫区内。早期扩散区:右侧颞 极(P'电极小数触点)、杏仁核(P'电极大数触点),



图 18 病例 2 致痫区 Fig.18 Epileptic zone of case 2

发作期受累与发作起始区 Y'1-6 的时间差非常小, 结合 SEEG 致痫区概念,考虑颞极及杏仁核为原始 受累结构,且结构上颞极及杏仁核与岛叶边缘系统 为连续的脑结构[11],同时考虑到 MRI 阴性,高度怀



图 19 病例 3 致痫区 Fig.19 Epileptic zone of case 3

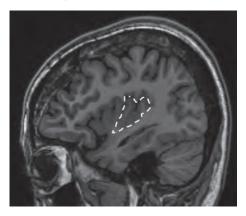


图 20 病例 4 致痫区 Fig.20 Epileptic zone of case 4

疑病因以 FCD 可能性大,结合 PET 低代谢,最终 手术切除范围确定为发作起始区及早期扩散区,即 右侧全岛叶切除(包含前环岛沟前壁)+右侧颞极、杏仁核+颞横回及颞盖皮层切除。间歇期左侧岛叶(电极 X、Y)少量放电,且与 Y'同步,考虑为扩散机制,其放电频度及频率均较右侧岛后小叶(Y'、T')明显降低;发作期左侧岛叶(电极 X、Y 少数触点)也受累较早,但考虑为右侧岛后小叶起始后迅速扩散到左侧岛叶,故不作为切除范围。症状学为双侧岛叶前、后部分及右侧颞极、杏仁核激动后出现。

患者发作症状学:植物神经症状(胸闷、流泪、心率增快,植物神经症状),喉部不适感均证实为岛叶参与,肌张力障碍为岛叶前部受累表现,发热感及手足舞蹈徐动症为岛叶后部参与致痫区;快速眨眼,可能为颞叶盖部受累所致。该患者发作

症状学符合岛叶前部、后部及颞叶盖部共同参与致痫区的结果。

综上,岛叶癫痫发作期的癫痫样放电活动往往 双侧岛叶快速传导。该患者 SEEG 可见发作起始时 左侧岛叶与右侧同时出现发作期 EEG 演变,但结 合左侧岛叶在间歇期放电频率及频度均低于右侧, 故认为由右侧岛叶快速向左侧扩散所致。因此, SEEG 间歇期放电频率及频度分析对发作起始区的 判断同发作期 EEG 分析同样重要。切除范围的制 定还需结合病因、SEEG 发作期早期扩散区、影像学 改变以及连续的脑结构等因素综合考虑。

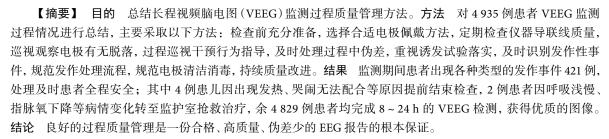
- 1 Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, *et al.* Semiological seizure classification. Epilepsia, 1998, 39(9): 1006-1013.
- 2 Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. Epilepsia, 2011, 52(1): 158-174.
- 3 Shura RD, Hurley RA, Taber KH, *et al.* Insular cortex: structural and functional neuroanatomy. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2014, 26(4): 276-282.
- 4 Morel A, Gallay MN, Baechler A, *et al.* The human insula: Architectonic organization and postmortem MRI registration. Neuroscience, 2013, 236: 117-135.
- 5 Cerliani L, Thomas RM, Jbabdi S, *et al.* Probabilistic tractography recovers a rostrocaudal trajectory of connectivity variability in the human insular cortex. Hum Brain Mapp, 2012, 33(9): 2005-2034.
- 6 Chikama M, McFarland NR, Amaral DG, *et al.* Insular cortical projections to functional regions of the striatum correlate with cortical cytoarchitectonic organization in the primate. J Neurosci, 1997, 17(24): 9686-9705.
- 7 Almashaikhi T, Rheims S, Ostrowsky-Coste K, *et al.* Intrainsular functional connectivity in human. Hum Brain Mapp, 2014, 35(6): 2779-2788
- 8 Rolls, E T. Functions of the anterior insula in taste, autonomic, and related functions. Brain Cogn, 2016, 12, 110: 4-19.
- 9 de Morree HM, Rutten GJ, Szabó BM, Kop WJ, et al. Effects of Insula Resection on Autonomic Nervous System Activity. J Neurosurg Anesthesiol, 2016, 28(2): 153-158.
- 10 Ryvlin P, Minotti L, Demarquay G, Kahane P, *et al.* Nocturnal hypermotor seizures, suggesting frontal lobe epilepsy, can originate in the insula. Epilepsia, 2006, 47(4): 755-765.
- 11 Naidich TP, Kang E, Fatterpekar GM, *et al.* The insula: anatomic study and MR imaging display at 1.5 T. AJNR Am J Neuroradiol, 2004, 25(2): 222-232.

・论 荖・

长程视频脑电监测过程的质量管理

李静雯1、李晓宁2、刘永红2、杨蕾2、王海燕2

- 1. 西安交通大学医学部 临床医学院(西安 710061)
- 2. 空军军医大学西京医院 神经内科脑电监测中心(西安 710032)



【关键词】 长程视频脑电监测: 过程: 质量管理

Quality management of long-term video-EEG monitoring process

LI Jingwen¹, LI Xiaoning², LIU Yonghong², YANG Lei², WANG Haiyan²

- 1. Department of Clinical Medicine, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China
- 2. EGG Monitoring Center of Neurology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: LI Xiaoning, Email: Lixiaon@fmmu.edu.cn

[Abstract] Objective To summarize the method of quality management in long term video electroencephalogram (VEEG) monitoring process. Methods To summarize the VEEG monitoring process in 4 935 patients, the following methods were adopted: adequate preparation before examination, selection of suitable electrode wearing methods, regular inspection of the quality of the lead wire, inspection and observation of whether the electrodes have fallen off, process inspection, behavioral intervention guidance, timely manage the artifacts, pay more attention to the inducted experimental, timely identification of paroxysmal events, standardize the procedures for the management of seizures, standardize the processing of electrode cleaning and disinfection, continuously improve the quality. **Results** Four hundred and tworoy are paroxysmal events of various types occurred during the monitoring period. All of them were handled in time and the patients were all safe. Among these events, 4 children ended the examination in ahead of the normal procedure due to fever, crying or other reasons. two patients were transferred to intensive care unit due to changes in patients 'conditions such as hypopnea and decreased oxygen saturation of artery blood of finger. The remaining 4 829 patients completed VEEG detection for 8 ~ 24 h. and got good quality images. Conclusions Quality management is a guarantee of qualified, high quality, low artifact EEG reports.

Key words Long-term video electroencephalogram monitoring; Process; Quality management

长程视频脑电图监测(VEEG)因有行为学方面 的视频监测,为识别和判断各种伪差及其来源提供 了可靠的依据[1],在癫痫诊断与治疗方面的重要性 日益被人们所认识。VEEG 监测时间长, 根据患者 实际情况一般为 3~72 h不等[2,3],监测中确保患者

安全,并尽量减少伪差是操作者的最高目标,现将 2017年10月-2018年10月期间4935例VEEG监 测过程质量管理情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组 4935 例患者, 年龄 2月龄~82岁, 监测 时长 8~24 h。其中"癫痫或癫痫待查"4031 例,

DOI: 10.7507/2096-0247.20190017

通信作者: 李晓宁, Email: Lixiaon@fmmu.edu.cn



其他诊断 904 例。监测期间患者出现各种类型的发 作事件 421 例, 处理及时患者全程安全; 4 例患儿 因出现发热、哭闹无法配合等原因提前结束检查,2 例患者因呼吸浅慢、指脉氧下降等病情变化转至监 护室抢救治疗, 余 4 929 例患者均完成 8~24 h 的 VEEG 检测,均获得优质的图像。

1.2 方法

患者均采用头皮 EEG 描记, VEEG 使用美国 Bio-Logic EEG 32 通道 VEEG 监测系统, 按国际 10/20 系统安装电极。在患者清醒期能配合, 把握 适应证情况下完成睁闭眼、闪光刺激及过度换气等 诱发试验。所有患者在记录过程中有自然睡眠的 EEG, 一般包括清醒、睡眠和觉醒后的 EEG, 且至 少有一个完整的睡眠周期^[4]。监测时间为 8~24 h, 记录完成后,数据回放均采用目测分析方法进行回 放分析,书写技术性描述报告。

2 监测过程质量管理

2.1 检查前准备

护士详细介绍头发、穿衣、洗澡等检查准备要 求。对3岁以下小儿患者告知家属睡眠剥夺方法, 确保检查当天患儿能在睡眠时完成电极佩戴,减少 因哭闹等原因影响电极佩戴质量。针对一些存在 恐惧心理的患者, 带其到病房观看检查现场, 尤其 告知患者, 电极线并没有带电, 解除患者因紧张造 成出汗, 肌电干扰。检查前检查患者头皮头发准备 情况,防止油脂过多造成电阻过大引起伪差。协助 患者穿衣更换棉织衣服,防止静电伪差。

2.2 电极佩戴

选择合适的电极佩戴方法,确保电极佩戴固定 良好不脱落。EEG 检查成功与否,与电极的安装及 固定的牢固性密切相关[4]。常见的电极佩戴方法有 剃发、传统火棉胶法、3M 胶带固定法[5]等,选择患 者接受的电极佩戴方法,才能取得患者配合。癫痫 患者普遍存在情绪不稳定、焦虑、对刺激反应过 大、冲动易怒、敏感多疑、性格孤僻等心理[6],剃发 及局部剪发会给女性患者造成巨大精神压力,针对 女性患者建议采取李晓宁等门改良方法佩戴。合适 的电极固定方法患者容易接受、全程舒适配合好、 图形抓取良好稳定,利于脑电技师阅图分析,是获 得一份高质量报告的前提。

2.3 仪器电极线检查

开始前检查机器性能及电极接触情况,减少来 自电极及仪器的伪差。电极佩带前常规进行仪器 电极、导线、放大器、线路连接等检查, 发现导线断

裂、连接松动等情况及时处理更换。使用中患者出 现发作后必须检查电极线有无损伤。利用视频监 测的优势,采取在视频监测下对患者及家属进 行仪器线路防损害宣教,保证仪器线路正常运转, 降低由仪器导致的伪差。定期对电极线、电极、放 大器、摄像头进行检查维修检测保养,确保机器性 能良好。

2.4 过程巡视

做好过程巡视,及时处理电极脱落移位。电极 脱落移位是 EEG 监测失败的常见原因[8], 全程告知 患者保持安静、卧位舒适。护士每小时床边巡视, 出现发作时随时处理巡视,观察电极有无移位、脱 落,同时注意观察 EEG 图形质量,及时处理由于室 温过高过低导致的各种伪差。通过空调温度调整, 及时开窗通风,确保患者无出汗伪差及因此造成电 极松动, 盐桥效应等。患者出现发作后规范处理, 防止导线扯断及脱落,确保患者发作时图象质量。

2.5 宣教注意事项

检查注意事项宣教到位,过程巡视及时进行行 为指导,正确处理检查过程中各种活动伪差。检查 开始前对患者及家属演示患者随意活动,家属来回 走动造成的伪差图象, 引导患者及家属主动配合。 过程监测中每次巡视, 打开床边图像观察图象质量 是否清晰,进行行为指导,比如保持闭目、避免紧 张、咬牙、咀嚼、吞咽等造成肌电伪差,及时处理。 正确识别心电、呼吸动作、脉搏波、人体活动静电 导致的伪差等,通过电极位置检查固定、添加导电 膏、重新清洁头皮、闭眼保持安静、让患者放松、轻 微张口、调整耳电极或其他参考电极位置等方法消 除伪差。管理好陪护人、不乱走动、不使用电子产 品等,以减少环境造成的伪差。除定时巡视外,护 士站始终有一名护士不间断通过监控观察对患者 行为情况进行干预、指导。

2.6 诱发试验落实

合理安排诱发试验,患者检查全程实施无缝隙 监管,确保患者检查期间安全。诱发试验(睁-闭眼 试验、过度换气、间断闪光刺激)中患者极易出现 临床发作,必须专人全程负责指导观察患者、床边 备氧气、急救药品的全程守护。不在患者即将结束 检查时安排诱发试验,避免患者离开医院路途中出 现发作而面临危险。患者检查全程实施无缝隙交 班式陪护人管理, 家属之间协商轮流外出, 不可同 时离开病房。仅有一名家属需要外出时,必须汇报 护士,同意后方可外出,避免患者出现发作时观察 处理不及时造成危险。

2.7 发作性事件处理

及时识别发作性事件,规范发作处理流程。检查过程中,需专人守护,防坠床、跌伤,患者发作后要及时掀开被子充分暴露患者,若出现全面-强直阵挛发作时,立即松解领口、皮带,头偏向一侧,避免强行按压抽搐的肢体,以免造成骨折或脱臼;避免患者拽拉导线、电极;遵医嘱给予吸氧,地西泮、鲁米那钠等处理。密切观察患者呼吸及心电变化。患者出现躁狂等症状时,及时清理病房其他病患,妥善约束保护患者及仪器,做好自我防护,可在安保协助下遵医嘱给药,注意心理护理,防止激惹患者,及时汇报上级医生及护士长。为患者进行操作时必须至少有2名患者家属在场协助,防止伤人,必要时停止监测。若患者癫痫发作时间长疑似癫痫持续状态时,应迅速控制癫痫发作,必要时送监护室进一步抢救。

我们在临床监测中发现,患者出现发作时, 医、护、技三方同时到达现场进行处理,可以避免 出现危象识别滞后及技术性盲区,以便及时做出正 确诊治^[9]。

2.8 电极清洁消毒

保持电极清洁,规范电极消毒。美国临床神经生理学会指南中^[10]关于临床 EEG 操作的最低技术要求指出,保持电极的清洁以及为有传染性疾病(病毒性肝炎、朊蛋白病、获得性免疫缺陷综合征)的患者进行记录后做好恰当的防护措施都是非常必要的。EEG 电极清洁及消毒管理工作临床容易被人们忽视,长期记录后的导电膏不及时处理,容易造成电极与皮肤间电阻过大引起伪差,电极清洁与消毒是预防伪差和患者感染防护所必须的。

2.9 阅图点评

定期阅图点评图象质量情况,存在问题纠正,持续质量改进。除定时巡视及视频监控指导外,每天技术员在进行实时阅图时会及时纠正伪差及不良行为。每周利用阅图日,针对疑难病例进行阅图讨论,采取医、护、技三方对图像质量及视频资料进行回放分析及重新阅图,寻找监测中存在的安全隐患,对疑难部分进行讨论分析,教学相长,对存在问题制定措施,防止不良情况再次发生,学习讨论中进一步提高脑电图阅图水平。

3 讨论

VEEG 在癫痫定性, 定位, 定型, 定因四个方面 诊断中发挥很重要的作用^[11]。由于其可以采集到患 者更多的异常放电信息, 越来越广泛的应用于临床 诊断,但因为监测时程长,受到干扰的几率也会增 加[12]。视频脑电监测质量直接影响结果判断[13],有 报道儿童非癫痫性发作疾病误诊中 58.6% 系 EEG 伪差所致[14]。心电伪差和体动伪差很容易造成视频 脑电图的假阳性,干扰医师的判断和治疗,造成误 诊,甚至是错误的治疗方案^[15]。因此,确保 VEEG 监测质量对癫痫的诊断、分类及手术方法的选择具 有重要的意义。脑电信号微弱, EEG 描记时对环境 的要求较高,要尽量避免各种自身及外来干扰,才 能完成一份合格、高质量、伪差少的 EEG 报告。脑 电检查工作者要重视监测过程质量, 熟练掌握脑电 操作技巧, 及时识别并排除伪差干扰, 为临床诊断 提供真实、可靠具有临床意义的诊断依据。我们认 为检查前准备充分、患者全程配合好、做好各种伪 差管理、电极清洁消毒处理规范,则可供技术人员 阅读的图就越多, EEG 阳性率及准确率无形中就会 提高。同时规范诱发试验落实, 正确识别及处理发 作性事件,做好疑难病例阅图点评,医务人员脑电 监测技术水平也会逐步提高。

- Dericiogm N, Saygi S, Cigcr A. The value of provocation methods in patients suspected of having non-epileptic seizurcs. Seizure, 1999, 8(3): 152-156.
- 2 刘晓燕. 长程EEG监测中需要注意的一些问题. 临床神经电生理 学杂志, 2001, 10(4): 251-252.
- 3 蔡冬梅, 肖棉棉. 提高癫痫患者视频脑电图监测质量的相关护理. 护理实践与研究, 2011, 8(12): 85-86.
- 4 王宝婵, 王华燕. 脑电图长期监测电极安装方法的改良. 癫痫与神经电生理学杂志, 2010, 19(1): 56-57.
- 5 张静, 高晨. 视频脑电监护电极固定方法及导电剂改良. 实用医技杂志, 2005, 12(12): 3463-3464.
- 6 赵亚玲, 马现文, 魏琦, 等. 成年癫痫患者的生活质量及其心理干预的作用. 神经疾病与精神卫生, 2005, 5(2): 133-135.
- 7 李晓宁, 杜军丽, 陈静, 等. 女性患者长程视频脑电图头皮电极固定方法探讨. 华西医学, 2014, 29(4): 676-678.
- 8 朱燕珍,朱许琼,郑民缨. 长程视频脑电监测失败的原因分析及护理对策. 护士进修杂志, 2009, 24(15): 1429-1430.
- 9 李静雯, 李晓宁, 刘永红, 等. 长程视频脑电图监测中患者心脏停搏1例. 中华神经外科疾病研究杂志, 2018, 17(4): 372-373.
- 10 陈玉娟. 美国临床神经生理学会指南1: 临床脑电图操作的最低技术要求. 现代电生理学杂志, 2009, 16(1): 39-42.
- 11 高杰, 邓艳春. 长程视频脑电监测对癫痫的诊断价值. 卒中与神 经疾病, 2015, 22(6): 344-346.
- 12 孟茜, 常红, 张珊珊, 等. 根因分析法在提高癫痫患者长程视频脑 电图监测质量中的应用. 现代临床护理, 2017, 16(3): 19-22.
- 13 朱燕珍, 黄妃文, 卢锡林. 视频脑电监测在静脉用苯二氮卓类药物控制癫痫发作中的应用. 实用医学杂志, 2018, 34(4): 657-684.
- 14 孔峰, 虞婕, 臧玉萍, 等. 儿童非癫痫性发作事件的动态脑电图监测. 临床神经电生理学杂志, 2002, 11(3): 160-162.
- 15 乔保俊, 徐冉冉, 张亮, 等. 品管圈对降低癫痫患者视频脑电图伪差的效果评价. 护理实践与研究, 2018, 15(12): 39-41.

· 论 著·

隔音耳塞联合镇静药物对提高癫痫患儿 核磁共振检查一次成功率的效果观察



张利利,黄淡銮, 佃春红

广州医科大学附属第二医院 神经内科(广州 510000)

【摘要】目的 探究隔音耳塞联合镇静药物对提高癫痫患儿核磁共振(MRI)检查一次成功率方面的影响,为今后癫痫患儿 MRI 检查提供有效的临床依据。方法 选取 2016 年 7 月-2018 年 2 月在广州医科大学附属第二 医院诊治的 74 例癫痫患儿作为研究对象,先进行睡眠剥夺后口服水合氯醛,根据是否应用隔音耳塞随机分为观察组和对照组,观察组使用隔音耳塞,对照组未使用隔音耳塞,对比两组癫痫患儿 MRI 检查的一次成功率。结果 在检查成功率方面,观察组成功率 97.29% (36/37),对照组成功率 18.91% (7/37),观察组显著高于对照组 (P<0.05),差异具有统计学意义。结论 通过使用隔音耳塞联合镇静药物对提高癫痫患儿 MRI 检查成功率效果显著,可在临床中推广使用。

【关键词】 隔音耳塞;癫痫患儿;检查成功率;水合氯醛

Effect of acoustic earplugs combined with sedative drugs on improving the success rate of MRI examinations in children with epilepsy

ZHANG Lili, HUANG Danluan, DIAN Chunhong

Departmen of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, China Corresponding author: ZHANG Lili, Email: 361360341@qq.com

[Abstract] Objective To investigate the effect of acoustic earplugs combined with sedative drugs on improving the success rate of MRI examinations in children with epilepsy, and to provide an effective clinical evidence for MRI examination in children with epilepsy for the future. **Methods** Seventy-four children with epilepsy who came to the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, between July 2016 and February 2018 were included in this research. To test the effectiveness of acoustic earplugs on children with epilepsy in improving MRI success rates, participants were divided into two groups randomly. The control group only took the drug and without using the acoustic earplugs. The observation group used both the drug and acoustic earplugs. The comparing the success rate of MRI examination between the two groups. **Results** The observed group (with the acoustic earplugs) showed a success rate of 97.29% (36/37), the control group (without the acoustic earplugs) showed a success rate of 18.91% (7/37). The success rate of the observed group was higher than the control group (P<0.05) significantly. **Conclusions** The use of acoustic earplugs combined with sedative drugs is effective in improving the success rate of MRI examination in children with epilepsy and can be widely used in clinical practice.

【Key words】 Acoustic earplugs; Children with epilepsy; Inspection success rate; Chloral hydrate

核磁共振 (MRI) 是脑部疾病重要的检查方法之一, 广泛应用于癫痫的诊断和难治性癫痫的评估, 可观察脑部精细解剖结构, 对癫痫病灶的定位、定性均具有重要的作用[1]。而在临床操作过程中发现, 该项检查仪器噪声大, 检查时间长, 要求患者的配合程度很高, 小儿患者在接受 MRI 检查

固定状态,影响检查成功率。在过去的检查中,多数方法为使用镇静药物如水合氯醛,但是每例患儿对镇静药物的耐受能力不一,镇静时间有长有短,达到的镇静效果不尽人意,所以 MRI 检查一次成功率偏低。为提高癫痫患儿 MRI 检查的一次成功率,对 2016年7月-2018年2月在我院诊治的74例癫痫患儿进行了研究,现将效果报道如下。

时,由于年龄、心理等因素影响,不能长时间保持

DOI: 10.7507/2096-0247.20190018

通信作者: 张利利, Email: 361360341@qq.com



1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 7 月-2018 年 2 月在广州医科大学 附属第二医院院诊治的 74 例癫痫患儿作为研究对 象,根据是否应用隔音耳塞随机分为观察组和对照 组。观察组应用隔音耳塞配合水合氯醛进行 MRI 检查, 共计 37 例, 男 21 例, 女 16 例; 年龄 1~12 岁, 平均(7.79±1.12)岁。对照组采用常规方法进行 MRI 检查, 共计 37 例, 男 22 例, 女 15 例, 年龄 1~ 12岁,平均(8.02±1.11)岁。两组患儿在年龄、性别 等基本资料方面无统计学差异(P>0.05), 具有可 比性。

1.2 研究方法

对照组患儿采用常规方法进行检查, 观察组患 儿在入睡后使用隔音耳塞进行 MRI 检查, 方法如 下:①护士应根据预约的时间对患儿家属进行相 关知识宣教及适官的护理指导[2],这对检查成功是 非常必要的, 指导内容包括: 检查目的、方法、时 间、禁忌症等;②根据预约时间的不同对需要接受 检查的患儿进行睡眠剥夺, 所有检查者检查前一晚 比平时晚睡两个小时,检查当天比平时早起两个小 时,下午检查者则取消当天午睡,可带患儿进行适 当的活动, 使患儿检查前处于疲惫状态; ③ 检查 前 10~20 min 根据医嘱给予水合氯醛口服镇静(给 予镇静药物前应联系 MRI 室, 说明患儿情况, 以取 得 MRI 室的配合); ④ 待患儿熟睡后 (10~15 min) 帮助患儿佩戴隔音耳塞(耳塞为 3M 发泡性防噪音 耳塞, 质地柔软、佩戴舒适、隔音效果好, 所有年龄 段均适用,用手捏至适合儿童耳洞大小后轻轻塞进 耳洞), 并使用车床平稳运送患儿至 MRI 室, 搬运 过程中速度平稳,动作轻柔;⑤ 患儿检查成功后 返回病房应注意观察患儿呼吸、睡眠情况,加固床 栏,告知家属在患儿清醒后应注意其活动能力情 况, 离床活动专人陪护, 注意安全, 防跌倒, 并准确 记录。

1.3 检查成功评断标准

① 患儿能在 15~20 min 入睡, 睡眠时间持续 在1h以上;② 患儿配合良好,整个检查过程能安 静入睡不被声音吵醒,检查顺利进行,所得图像清 晰,未出现伪影,医生能顺利进行 MRI 诊断。

1.4 统计学方法

采用 SPSS18.0 统计学软件统计相关数据。计 量资料用均数±标准差表示, 并采用 t 检验, 计数资 料采用 χ^2 检验, 以 P 值<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

在检查成功率方面, 观察组成功率 97.29% (36/37), 对照组成功率 18.91% (7/37), 观察组显 著高于对照组 (P < 0.05), 差异具有统计学意义, 见 表 1。

3 讨论

癫痫是一种慢性脑部疾病,我国儿童癫痫发病 率为每年 151/10 万。小儿癫痫多发生于学龄前期, 有 70%~80% 小儿癫痫可通过治疗达到长期缓解, 有 20%~30% 癫痫患儿难以治疗。我国约有 300 万 以上的癫痫患儿, 均具有发病年龄早、发作频繁的 特点,影像学和脑电图异常改变明显。癫痫给患儿 的生理发育、心理发展、生活质量等均造成较大影 响,尽早治疗是有效控制这一疾病的重要方法。近 年来,随着影像学技术在临床的不断发展和应用, MRI 在临床癫痫疾病诊断中发挥着极其重要的作 用^[3], 它能清晰地显示脑内癫痫病灶的形态和信号 改变,为医生确诊哪类癫痫提供准确的诊断依据。 但由于 MRI 检查时间长 (20~30 min), 噪声大, 空 间密闭, 又需要患儿保持长时间的制动、安静, 这 样的环境下患儿易产生恐惧心理,同时在病症影响 下, 很难做到长时间保持静息状态。我院以往 MRI 检测中,常因患儿不能有效配合,造成失败率居高 不下。而 MRI 的检查费用昂贵, 患儿的住院时间 短,如果不能一次成功,不仅患儿要多次使用镇静

表 1 两组检查成功率比较

Tab.1 Comparison of inspection success rate between the two groups

		1 1	0 1	
组别 Group	n	成功例数 (率) Successful cases (%)	失败例数 (率) Failed cases (%)	
观察组 Experimental	37	36 (97.29)	1 (2.71)	
对照组 Control	37	7 (18.91)	30 (81.09)	
χ^2	_	81.09	6.893	
P	_	0.032	0.036	

药物,增加药物不良反应,家属满意度不高,还会 因此延长患儿住院天数,增加其负担,所以提高患 儿 MRI 检查的一次成功率是非常必要的。

大量文献报道,水合氯醛在小儿镇静中临床应用安全有效。水合氯醛是一种抗惊厥、催眠药物,在30 min 内可诱导睡眠,作用温和,无明显后遗症^[4,5]。消化道、直肠均可迅速吸收,脂溶性高,可用于癫痫持续状态的治疗,临床广泛运用于小儿镇静^[6]。已有文献表明,在 MRI 检查时应用一定的护理干预对提高检查成功率效果是显著的^[7,8]。该研究采用了剥夺睡眠、给予口服水合氯醛^[9],严格控制给药剂量,待患儿熟睡后佩戴隔音耳塞,以免其在进行 MRI 检查过程时因机器噪声大而轻易醒来,使镇静效果更加持久,从而顺利进行整个 MRI 检查^[10],提高了检查的一次成功率。在研究中,观察组检测成功率显著高于对照组(P<0.05),差异具有统计学意义,表明隔音耳塞联合镇静药物具有良好的安全性且效果良好。

综上,通过隔音耳塞联合镇静药物能提高癫痫

患儿 MRI 检查一次成功率,可在临床中推广使用。

- 1 邹儒诗, 邓云, 黄炳升, 等. MRI评估颞叶癫痫治疗效果研究进展. 中国介入影像与治疗学, 2018, 15(2): 108-111.
- 2 陆海燕. 适宜护理指导在核磁共振增强成像检查中的应用护理体会. 中西医结合护理(中英文), 2015, 1(1): 108-110.
- 3 陈青, 张敬军. 脑影像学检查在癫痫诊治中的应用. 泰山医学院学报, 2015, 7: 836-840.
- 4 金立红, 许文妍, 白洁, 等. 水合氯醛用于小儿影像学检查时镇静的有效性和安全性. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(7): 678-680.
- 5 李小红, 施旭红, 叶淑芳. 水合氯醛不同时间灌肠对婴幼儿核磁 共振检查制动效果的观察. 护理与康复, 2010, 11(1): 325-327.
- 6 刘增香, 袁君君, 胡宇伟. 两种水合氯醛给药方法用于儿科镇静的效果观察. 中国实用医药, 2010, 17(27): 1787-1189.
- 7 宋玉婷. 核磁共振检查患者应用护理干预的效果分析. 饮食保健, 2016, 8, 3(16): 115.
- 8 莫莉萍. 系统护理干预应用在核磁共振检查患者中对其影响观察. 临床医药文献杂志, 2017, 4(24): 4645-4646.
- 9 吴书琴. 睡眠剥夺法配合水合氯醛镇静在婴幼儿MRI检查中的 镇静效果观察. 护理实践与研究, 2016, 13(4): 124-125.
- 10 阳贻梅, 蒙美英, 曾小英, 等. 核磁共振检查中射频噪声对患者的影响及对策. 赣南医学院学报, 2011, 31(3): 431.

· 综 述 ·

癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

孙萌, 丁美萍

浙江大学医学院附属第二医院 神经内科(杭州 310009)

【摘要】 癫痫和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (Obstructive sleep apnoea syndrome, OSAS) 均是全球主要的健康问题,两者合并存在并不少见,容易误诊和漏诊。癫痫和 OSAS 可相互影响,加重各自病症,导致学习、工作和生活质量的明显下降。及早认识和诊断癫痫 OSAS 的共病,及时采取针对两种疾病的有效治疗,将极大的有利于患者康复。

【关键词】 癫痫; 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 影响因素

癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(Obstructive sleep apnoea syndrome, OSAS) 均是临床上高发病率疾病,两者之间的关系也错综复杂,随着多导睡眠监测(Polysomnography, PSG) 和视频脑电图(VEEG)的发展,癫痫与 OSAS 之间的关系受到越来越多相关医生的重视。OSAS 可以影响癫痫发作,而癫痫发作和抗癫痫治疗也会对 OSAS 产生一定的影响;尤为重要的是,治疗 OSAS 可显著减少癫痫发作。对癫痫与 OSAS 相互影响的深入了解将会有利于临床诊治,并有望改善患者的疾病进程和生活质量。

1 概况

早在 1981 年,Wyler 等^[1]首次报道了难治性癫痫合并 OSAS 的患者,通过永久性气管切开术治疗 OSAS 后,患者的癫痫大发作得到了改善。之后,Tirosh 等^[2]报道了 OSAS 合并癫痫的患者,经持续气道正压通气(Continous Positive Airway Pressure,CPAP)治疗后癫痫发作显著减少。近年来,越来越多的学者开始关注癫痫与 OSAS 的合并症,发现癫痫患者共病 OSAS 的机率增高,且伴有 OSAS 的癫痫患者癫痫发作频率也明显增多。据报道,普通人群 OSAS 患病率为 4%,而癫痫患者 OSAS 的患病率为 10.2%(其中男 15.4%,女 5.4%)^[3];癫痫儿童患者 OSAS 患病率为 20%;难治性癫痫患者 OSAS 患病率为 30%^[4]。Malow 等的研究中,难治性癫痫手术患者约 33% 伴有 OSAS,尤其在老年、男性和睡

DOI: 10.7507/2096-0247.20190019 基金项目: 国家自然科学基金(81671283)

通信作者:丁美萍, Email: meipingd@163.com

眠期间癫痫反复发作的患者中 OSAS 更为多见。

2 癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的关系

癫痫和 OSAS 之间相互影响会加重两种疾病的临床进程。 OSAS 导致的睡眠片段化可加剧癫痫发作频率及严重程度,增加困倦,而癫痫发作又可导致呼吸暂停。抗癫痫药物 (AEDs) 会使觉醒阈值和上呼吸道肌肉张力下降,并且还会诱发体重增加等诸多可能对 OSAS 产生不利影响的因素。

2.1 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对癫痫的影响

OSAS 会影响睡眠, 并导致精力不集中、头痛、 日间嗜睡。对癫痫的影响主要为: ① OSAS 可导致 睡眠剥夺,从而增加癫痫发作频率[5,6],而发作频率 的增加又是癫痫猝死的危险因素;② OSAS 易出现 低氧血症、心律失常,使得心输出量及脑血流量减 少,加重癫痫发作程度及后果。Chihorek等^[7]报道 癫痫发作的患者较非癫痫者的 OSAS 为重, 睡眠呼 吸暂停低通气指数 (Apnea hypopnea index, AHI)、 睡眠疾病相关睡眠暂停问卷 (Sleep apnea scale of the sleep disorders questionnaire, SA-SDQ), Epworth 嗜 睡量表 (Epworth sleepiness scale, ESS) 评分均较 高; ③ OSAS 引起睡眠中断, 进一步影响癫痫发作 期及发作间期的痫样放电。神经元同步放电常出 现于非快速动眼睡眠期 (Non-rapid eye movement, NREM), 进而募集临近更多神经元放电, 形成癫痫 发作,而快速动眼睡眠(REM)可限制神经元同步 化放电[8]。此外, 较浅的睡眠和睡眠-觉醒转换期更 易诱发癫痫发作及发作间期棘波的出现。

2.2 癫痫发作对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的影响

OSAS 常见的危险因素有性别、年龄、体重指数(BMI)、高血压、粗颈围及口腔问题等,而癫痫

也是 OSAS 的危险因素之一[9,10]。癫痫对 OSAS 的主 要影响有:①癫痫发作影响丘脑睡眠和觉醒功 能,癫痫发作也影响睡眠阶段的转换,从而加重 OSAS^[4]; ② 来源于岛叶皮质的癫痫发作可能引起 喘憋[11]; ③ 发病年龄早的癫痫患者, 合并呼吸暂停 的风险更高; ④ 癫痫控制较差的患者往往睡眠结 构被打乱, 更易出现睡眠障碍[12]; ⑤ 睡眠期间的癫 痫发作和晚发性癫痫,与 OSAS 显著相关;⑥ 颞叶 癫痫患者癫痫发作可能引起或加重呼吸暂停[13,14]。

2.3 抗癫痫药物对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的 影响

AEDs 可以影响睡眠结构, 对 OSAS 造成许多 不利影响的因素[15,16]: ① AEDs 可使觉醒阈值和上 呼吸道肌肉张力下降,恶化 OSAS,如苯妥英钠; ② AEDs 可诱发体重增加, 引起肥胖, 而肥胖是 OSAS 最主要的危险因素。如丙戊酸钠和卡马西平 对儿童和成人的体重均有所影响[4,17]; ③ 不同 AEDs 对睡眠结构的影响不同[18]。传统 AEDs 易引起睡眠 障碍,新型 AEDs 对睡眠影响较少。卡马西平降低 患者睡眠质量; 丙戊酸钠常伴有白天嗜睡; 苯妥 英钠增加睡眠时间, 改善睡眠质量; 苯巴比妥缩短 睡眠潜伏期,减少睡眠中的微觉醒数量; 奥卡西平 引起嗜睡; 拉莫三嗪增加快动眼睡眠, 减少慢波睡 眠,降低各睡眠期的转换;加巴喷丁增加慢波睡 眠, 改善睡眠质量; 左乙拉西坦提高睡眠效率; 托 吡酯可致嗜睡; 替加宾延长慢波睡眠, 缩短快动眼 睡眠, 提高睡眠质量: 普瑞巴林增加慢波睡眠及总 睡眠时间,缩短睡眠潜伏期,提高睡眠连续性,改 善睡眠[19]。

3 癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征相互 影响的机制

3.1 呼吸节律的影响

中枢神经系统能影响睡眠时的呼吸调节,并增 加睡眠呼吸暂停的风险。延髓腹外侧区产生呼吸 节律,该区与岛叶皮质、下丘脑、脑干网状结构相 关联。癫痫发作的放电可扩散到这些脑区进而抑 制延髓呼吸中枢。Seyal等[13]通过对颞叶癫痫患者 的脑电监测, 发现颞叶起源的痫样放电, 可导致患 者呼吸暂停。亦有报道起源于颞叶内侧或额叶较 深的、近中线的部位时,放电易扩散至脑干或对 侧,影响呼吸节律,加重呼吸暂停。

3.2 睡眠结构的影响

OSAS 患者主要表现为反复的夜间呼吸暂停及 低通气,使患者在睡眠过程中反复出现微觉醒,导 致 NREM 期睡眠被不断中断, REM 潜伏期延长, 难以进入 REM 期睡眠。REM 期睡眠的减少可导致 神经元同步放电几率增高, 易于造成癫痫发作或延 长发作时间。据报道,癫痫和 OSAS 合并存在患者 睡眠潜伏期明显延长,唤醒指数升高[20]。

3.3 低氧血症

OSAS 所致的反复呼吸暂停使患者易于存在低 氧血症, 以夜间为著, 并可能伴发二氧化碳潴留, 这使得交感神经兴奋,从而诱发或加重癫痫发作。 长期的低氧血症使得机体代谢异常, 内分泌失调, 进一步使癫痫发作阈值降低,抑制性及兴奋性神经 递质失衡,促使癫痫反复发作,甚至造成难治性癫痫。

3.4 遗传因素

癫痫和 OSAS 共病可能存在特定的遗传背景, 如突变的离子通道或神经营养因子的编码基因。

4 癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的诊断

4.1 癫痫的诊断

据 2014 年国际抗癫痫联盟发布的癫痫诊断标 准,符合以下任何一种情况可确诊为癫痫:①存 在至少两次非诱发性(或反射性)癫痫发作,且两 次发作间隔时间>24 h; ② 存在一次非诱发性(或 反射性)癫痫发作,并且在未来10年内,再次发作 风险与两次非诱发性发作后的再发风险相当(至少 60%);③诊断为某种癫痫综合征。

4.2 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的诊断

睡眠呼吸暂停分为阻塞性、中枢性和混合性, 临床上 OSAS 最多见。OSAS 导致睡眠结构被破坏 可引起白天疲劳感、日间嗜睡、偏头痛、注意力不 集中、呼吸急促、心动过速、咳嗽。OSAS常伴有睡 眠中磨牙及腿部抽动或复杂的躯体运动行为等。

成人 7 h 的夜间睡眠过程中, 存在以下情况并 且在睡眠期间出现>30次的呼吸暂停,每次呼吸暂 停>10 s 或者每小时睡眠呼吸紊乱指数 (Apnea hypopnea index, AHI) >5 次则可诊断 OSAS: ① 呼 吸气流停止(较基线水平下降≥90%),持续时间≥ 10 s/次;②呼吸气流较基线水平下降≥30%,并伴 有脉搏血氧饱和度下降≥4%, 持续时间≥10 s; ③ 呼吸气流较基线水平下降≥50%, 并伴有脉搏血 氧饱和度下降≥3%或微觉醒,持续时间≥10 s。据 美国睡眠医学标准指南对 OSAS 进行评分: AHI 5~15为轻度, 16~30为中度, >30为重度[21]。

4.3 癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共存在诊 断上的困难

OSAS 和癫痫共病的诊断并不容易, 临床易漏

诊和误诊。临床上部分癫痫患者在夜间发作时出 现窒息感, 部分患者睡眠中出现腿部抽动或其他异 常运动行为,也有部分癫痫患者有白天困倦,这使 得部分癫痫患者被误诊为 OSAS, 从而延误早期有 效的抗癫痫治疗。OSAS 的某些症状,包括鼾症、 呼吸暂停、磨牙、睡眠中肢体运动,可以类似于癫 痫发作的表现,从而被误诊为癫痫。单纯癫痫患者 AHI<5, 且 EEG 可见棘波、棘慢波、尖波等, 癫痫发 作常伴随无意识的肢体抽搐;而 OSAS 患者存在频 繁的与呼吸暂停相关的微觉醒, NREM 的 3、4 期减 少, AHI≥5, 且呼吸暂停以阻塞性为主, 这些相应 的特征有利于两者的鉴别。

对于癫痫患者临床上容易漏诊 OSAS。白天过 度嗜睡、疲劳及注意力不集中是诊断 OSAS 的重要 症状,而它们并不能构成临床上疑诊 OSAS 的基础。 癫痫患者存在诸多干扰因素,如癫痫发作、服用 AEDs 等均可出现白天过度嗜睡、疲劳及注意力不 集中,这就对癫痫合并 OSAS 的诊断造成了困难。 PSG 是诊断 OSAS 的金标准, 它包括评估呼吸功能 的客观指标,量化血氧饱和度及呼吸事件(持续时 间、严重程度等)。但考虑到 PSG 的费用、技术要 求和设备数量有限,可先通过柏林问卷、SA-SDQ、 ESS 进行初筛。柏林问卷中若有≥2 的得分项目则 高风险存在 OSAS; ESS 得分>10 分认为存在白天 嗜睡。经量表评估高度怀疑 OSAS 的患者完善 PSG 监测,则可以很大程度的减少 OSAS 的漏诊。

总之,对癫痫患者进行睡眠相关量表筛查,疑 诊 OSAS 者行 PSG 检查, 不仅有利于诊断 OSAS, 便于 OSAS 与额叶癫痫的鉴别, 也可以明确癫痫与 OSAS 合并存在的诊断。

癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并 症的治疗

癫痫合并 OSAS 的患者更易困倦, 加重认知障 碍和行为问题,以及各种潜在危及生命的情况,包 括心律失常、高血压、脑血管病和心肌梗死,以及 生活质量的下降, 故尽早诊断和合理治疗非常重要。

5.1 持续气道正压通气

CPAP 治疗是中重度 OSAS 的一线治疗方式。 对于中度或重度 OSAS 患者, 或轻度 OSAS 伴有白 天过度嗜睡者应首选 CPAP 治疗[22]。经此治疗可 以减少甚至根除呼吸暂停事件,降低觉醒次数和预 防氧饱和度降低,从而减少白天嗜睡、抑郁情绪、 认知障碍和血压波动,并增强机体代谢和改善心血 管结局。老年患者更倾向于使用 CPAP 治疗 OSAS。

CPAP 的治疗需持之以恒,对于能够耐受 CPAP 治 疗的患者,建议每周5次以上,每晚持续>4h^[23]。

- 5.1.1 手术治疗 手术治疗主要是切除阻塞呼吸的 咽喉部组织,如腺样体、咽扁桃体,从而开放气 道。OSAS在3~6岁很常见,因为这个年龄段常存 在扁桃体和腺样体肥大。手术对 OSAS 改善最为显 著,早期进行手术可改善睡眠及唤醒周期的稳定 性,显著减少癫痫发作[24]。
- 5.1.2 开放呼吸通道 对于轻度和中度的 OSAS 患 者可以通过带喉舌等牙科设备使下颌前移进而开 放气道;对于存在鼻腔问题影响呼吸的患者通过 相关治疗保持鼻腔通畅。
- 5.1.3 改变生活方式 对癫痫合并 OSAS 患者进行 健康教育,嘱其进行戒烟戒酒、减重、仰卧位睡眠 等生活方式的改变, 慎服镇静安眠药物。药物难治 性癫痫患者往往体重指数较高,发病年龄较小的癫 痫患者更易合并睡眠障碍, 应早干预、早治疗。
- 5.1.4 药物治疗 可选用莫达非尼和普罗替林治疗 OSAS, 但不作为首选。使用 AEDs 治疗需参考国内 外指南,但要注意巴比妥类药物和苯二氮卓类药物 可能通过降低上呼吸道阻力或唤醒机制来恶化呼 吸情况,增加呼吸暂停频率;与体重增加有关的 AEDs 也可能会恶化 OSAS; 迷走神经刺激可能会 降低睡眠期间的呼吸气流, 加重 OSAS^[25]。

6 结语

综上, 未治疗的 OSAS 与各种潜在危及生命的 情况有关, 在制定癫痫患者的治疗策略时应考虑 OSAS 的存在。对于老年、男性、体质指数高、肥 胖、高血压,易困倦,多在夜间发作,因警惕癫痫与 OSAS 共病的可能。必要时完善 PSG 监测, 早期发 现早诊断, 合理治疗, 改善预后。

- 1 Wyler AR, Weymuller EA. Epilepsy complicated by sleep apnea. Ann Neurol, 1981, 9(4): 403-404.
- 2 Tirosh E, Tal Y, Jaffe M. CPAP treatment of obstructive sleep apnoea and neurodevelopmental deficits. Acta Paediatr, 1995, 84(7): 791-794.
- 3 Manni R, Terzaghi M, Arbasino C, et al. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. Epilepsia, 2003, 44(6): 836-840.
- 4 Malow BA, Levy K, Maturen K, et al. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. Neurology, 2000, 55(7): 1002-1007.
- Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. Epilepsy Res, 2010, 90(3): 171-177.
- 6 Manni R, Zambrelli E, Bellazzi R, et al. The relationship between

- focal seizures and sleep: an analysis of the cyclic alternating pattern. Epilepsy Res, 2005, 67(1-2): 73-80.
- Chihorek AM, Abou-Khalil B, Malow BA. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. Neurology, 2007, 69(19): 1823-1827.
- 8 Malow BA, Vaughn BV. Treatment of sleep disorders in epilepsy. Epilepsy Behav, 2002, 3(5S): 35-37.
- Jain SV. Obstructive sleep apnea and primary snoring in children with epilepsy. J Child Neurol, 2013, 28(1): 77-82.
- 10 Grigg-Damberger MM, Ralls F. Sleep disorders in adults with epilepsy: past, present, and future directions. Curr Opin Pulm Med, 2014, 20(6): 542-549.
- 11 Nesbitt AD, Kosky CA, Leschziner GD. Insular seizures causing sleep-related breath-lessness. Lancet, 2013, 382(9906): 1756.
- 12 Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. Epilepsia, 2012, 53(8): 1282-1293.
- 13 Seyal M, Bateman LM. Ictal apnea linked to contralateral spread of temporal lobe seizures: intracranial EEG recordings in refractory temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 2009, 50(12): 2557-2562.
- 14 Schuel SU, Afshari M, Afshari ZS, et al. Ictalcentral apnea as a predictor for sudden unexpected death in epilepsy. Epilepsy Behav, 2011, 22(2): 401-403.
- 15 Cho JW. Nocturnal frontal lobe epilepsy presenting as obstructive type sleep apnea. J Epilepsy Res, 2011, 1(2): 74-76.
- 16 Hogan RE, Bertrand ME, Deaton RL, et al. Total percentage body weight changes during add-on therapy with tiagabine,

- carbamazepine and phenytoin. Epilepsy Res, 2000, 41(1): 23-28.
- Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. Epilepsia, 2014, 55(5): 26-37.
- Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: a meta-analysis. Sleep Breath, 2017, 21(2): 263-270.
- 庄小鹏,严金柱,季晓林. 抗癫痫药对癫痫患者睡眠结构和睡眠 障碍影响的研究进展. 福建医科大学学报, 2016, 50(1): 65-68.
- Kaleyias J, Cruz M, Goraya J, et al. Spectrum of polysomnographic abnormalities in children with epilepsy. Pediatr Neurol, 2008, 39(3): 170-176.
- 21 Epstein LJ, Kristo D, Strollo Jr PJ, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J ClinSleep Med, 2009, 5(3): 263-276.
- 22 Nguyen-Michel VH, Pallanca O, Navarro V, et al. How are epileptic events linked to obstructive sleep apneas in epilepsy? Seizure, 2015, 24: 121-123.
- 23 Malow BA, Foldvary-SchaeferN, Vaughn BV, et al. Treating obstructive sleep apnea in adults with epilepsy: a randomized pilot trial. Neurology, 2008, 71(8): 572-577.
- 24 Segal E. Effect of treatment of obstructive sleep apnea on seizure outcomes in children with epilepsy. Pediatr Neurol, 2012, 46(6): 359-362.
- 25 Malow BA, Weatherwax KJ, Chervin RD, et al. Identification and treatment of obstructive sleep apnea in adults and children with epilepsy: a prospective pilot study. Sleep Med, 2003, 4(6): 513-519.

・综 述・

睡眠对癫痫及癫痫发作的影响

袁潇, 孙美珍

山西医科大学第一医院 神经内科 (太原 030000)



【摘要】 癫痫是由多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电所致、以具有持久性的致痫倾向为特征的脑部疾病。越来越多的研究证实,睡眠与癫痫具有十分紧密的关系,睡眠觉醒节律对癫痫发作及发作间期痫样放电有显著影响。不同类型癫痫及癫痫发作有着不同的昼夜节律,额叶癫痫较颞叶癫痫更易在睡眠中发作,但颞叶癫痫更易在睡眠中继发全面性发作。此外,不同类型癫痫发作会在特定的睡眠时相而增多,部分性发作及部分继发全面性发作在非快速动眼期睡眠明显增多,特别是在2期睡眠,而在快速动眼期睡眠则很少出现。非快速动眼期睡眠会促进发作间期痫样放电的发生,相反,快速动眼期睡眠则会抑制发作间期痫样放电的传播,进而限制其脑区的分布范围,从而有利于临床中对致痫灶的定位。

【关键词】 睡眠;癫痫;快速动眼睡眠;非快速动眼睡眠

癫痫是一种由多种病因引起的慢性脑部疾病, 以脑部神经元过度放电导致发作性、反复性和短暂 性的中枢神经系统功能失常为特征[1]。我国约有 900 万以上的癫痫患者, 其中 30% 的患者为难治性 癫痫, 内科药物治疗效果差等特点给患者及家庭造 成了沉重的身心痛苦。难治性癫痫患者部分通过 外科手术的治疗可以控制或减少癫痫发作, 为其带 来了治疗的福音。外科治疗癫痫的关键为致痫灶 的准确定位,目前临床上致痫灶定位主要通过癫痫 发作的临床表现、电生理学、影像学及核医学进行 定位诊断[2]。我们通过综述不同睡眠时相即非快速 动眼睡眠 (Non-rapideyemovement, NREM) 和快速 动眼睡眠 (Rapidevemovement, REM) 对癫痫发作 及发作间期痫样放电(Interictal epileptiform discharges, IEDs)的不同影响,综合分析 IEDs 相关 的睡眠生理机制,提出 REM 期睡眠在局灶性癫痫 患者致痫灶中的定位价值,从而关注睡眠在临床癫 痫的诊断中具有的重要作用。

1 睡眠对癫痫发作的影响

癫痫在睡眠中发作早在亚里士多德时代就有过记载。然而,一直到十九世纪高尔才揭示了癫痫和睡眠之间的双向效应,并且延续到现在仍然是一个研究热点^[3]。

1.1 不同类型癫痫发作具有特定的昼夜节律

Loddenkemper等^[4]在 2011 年做过一项关于儿

DOI: 10.7507/2096-0247.20190020

通信作者: 孙美珍, Email: sunmeizhen213@126.com

童癫痫发作的昼夜节律模式研究,收集了 225 例患 儿,共观察到 1 008 次癫痫发作,结果表明全面性 发作与部分性发作各自具有特定的昼夜节律:全 面性发作和颞叶癫痫易在清醒时频繁发作,而额、 顶叶癫痫易在睡眠中频繁发作;先兆、发笑发作、 失张力、肌阵挛发作和癫痫性痉挛更常发生于清醒 期,而强直、强直-阵挛发作、自动运动发作和过度 运动在睡眠中更易频繁发生。

1.2 不同睡眠时相对癫痫及癫痫发作的影响

研究提示 NREM 睡眠期特别是 NREM 2 期易 激活全面性发作,慢波睡眠期则与部分继发全面性 发作密切相关[5], 而 REM 期则会抑制癫痫发作[6]。 同时,睡眠对额叶癫痫和颞叶癫痫的影响也不一 致: Bazil 等^[7]回顾性研究 188 例癫痫患者的睡眠脑 电图(EEG), 共记录到 1 116 次癫痫发作, 结果显 示额叶癫痫(37%)比颞叶癫痫(26%)更易在睡眠 中发作, 而颞叶癫痫在睡眠中较清醒期更易继发全 面性发作, 且其继发性全面性发作更易在 NREM 1、2期出现,在REM期很少出现。Crespel等^[8]比较 睡眠对额叶癫痫和颞叶癫痫的不同影响,分别收集 了额叶癫痫和颞叶癫痫患者各 15 例,并对其睡眠 EEG 资料进行分析,结果是额叶癫痫在睡眠中发作 占 61.1%、困倦时占 32.4%、清醒时仅占 6.5%, 而颞 叶癫痫在困倦时发作占84.4%、睡眠中占10.9%、清 醒期占 4.7%; 且两组在睡眠中的发作多见于 NREM 睡眠 2 期, 在共 175 次癫痫发作中, 仅有两次出现 于 NREM 睡眠 3、4期, 两次见于 REM 期。

不同类型癫痫及癫痫发作有着不同的昼夜节 律,额叶癫痫较颞叶癫痫更易在睡眠中发作,但颞

叶癫痫更易在睡眠中继发全面性发作。此外,不同 类型癫痫发作会在特定的睡眠时相而增多,部分性 发作及部分继发全面性发作在 NREM 期睡眠明显 增多, 特别是在 NREM 2期, 而在 REM 期很少出现。

2 睡眠对发作间期痫样放电的影响

癫痫是一种发作性疾病,放电起源部位及异常 波在脑内扩散方式的不同,可呈现出多种临床发作 形式[9]。不同类型癫痫的治疗及预后不同,因此, 癫痫的正确诊断和分型非常关键。IEDs的出现有 助于癫痫分类及致痫灶定位,但其检出率受检测方 法的影响较大。有研究显示, 癫痫患者在首次常规 EEG 中发现 IEDs 的比例仅为 29% ~ 55%[10], 近年 来,将长程 EEG 和多导睡眠图结合形成长程睡眠 EEG 监测技术, 使 IEDs 检出率大大提高, 从而能 够更为准确地研究癫痫与睡眠之间的关系,为癫痫 的诊断和治疗提供更为有利的帮助。

2.1 睡眠深度对发作间期痫样放电的影响

IEDs 的检出率在睡眠期高于清醒期,并且不 论是部分性发作还是全面性发作, NREM 期睡眠对 IEDs 的激活均占主导作用[11], 随着 NREM 睡眠加 深,丘脑皮质投射神经元之间进行性超极化,有助 于部分性癫痫患者 IEDs 的激活。Malow 等[12]为了 验证睡眠深度水平与 IEDs 检出率之间的关系, 选 取了21例难治性颞叶癫痫患者,结果表明随着 NREM 期睡眠时间加深, 部分性癫痫患者 IEDs 检 出率增高。

2.2 睡眠时相与发作间期痫样放电

国内外学者对于睡眠时相与 IEDs 的关系进行 了诸多研究,结果有所争议。吕玉丹和吴菡等分别 对 240 例和 346 例癫痫患者行长程 VEEG 监测, 结 果表明癫痫患者 IEDs 在睡眠期较觉醒期增加,且 IEDs 主要见于 NREM 期, 特别是 NREM 1、2期[13,14]。 然而,也有学者对上述关系进行了研究,结果有所 不同: Sammaritano 等[15] 收集了 40 例颞叶癫痫患者 的长程睡眠 EEG, 其中 31 例患者 NREM 3、4 期 IEDs 检出率更高; Marcus 等^[6]总结分析 10 篇相关 文献中 214 例患者的睡眠 EEG, 结果表明相较于清 醒期和 REM 期, IEDs 检出率在 NREM 3 期最高, 同时也得出 10.9% 患者在 REM 期出现 IEDs 最高检 出率, 仅次于 NREM 3 期。此外, Ochi 等[16]证明 REM 期睡眠相较于 NREM 期和清醒期, 可以促使 IEDs 最大程度局限于一侧脑区; Minecan 等[17] 也证明 NREM 睡眠 3、4 期 IEDs 检出率更高, 并且 随着睡眠加深会促进 IEDs 发生。

综上, NREM 期睡眠会促进 IEDs 的发生, 相反, REM 期睡眠则会抑制 IEDs 的传播, 进而限制 IEDs 的分布范围,从而有利于临床中对致痫灶的定位。

3 睡眠生理与癫痫

IEDs 的产生与睡眠周期之间关系密切, 研究 证实丘脑及脑干网状结构在不同睡眠时相可以分 别促进大脑皮层同步化及非同步化, 且其中同步化 改变所带来的神经生理电化学改变与全面性发作 密切相关。睡眠时痫样放电神经元出现细胞同步 化和兴奋性增高,并且不同的睡眠时相 IEDs、发作 國以及神经元兴奋性也有所不同[18]。

3.1 发作间期痫样放电细胞生理机制

生理实验已经证实当神经元在基线时表现非 同步化放电,对于任何额外的自发性去极化的时空 总和机会都会减少[19,20], 而在发作间期各种癫痫病 灶的中央有一部分神经元, 其膜电位活动显示异常, 在每次动作电位发生以后,不是恢复平静而是持续 去极化状态。这种由单个动作电位转变为动作电 位群的自发去极化暴发现象[21],对应于癫痫 EEG 的 特征性标志"棘波",就是所谓的"阵发性去极化 漂移",其被认为是局灶性癫痫和 IEDs 的机制^[22]。

3.2 睡眠时相与发作间期痫样放电

3.2.1 NREM 期与 IEDs NREM 期 IEDs 增多且泛 化[23], NREM 期上行脑干网状激活系统被抑制,同 时皮层与丘脑非特异性核团之间的相互作用促使 皮层同步化放电,继而脑电波趋于慢化和同步化, 易使痫样放电产生并泛化,表现为 IEDs,并且 NREM 期睡眠时拮抗重力的肌张力仍然保存[24,25],因此有 可能产生与发作有关的运动, 当其过度同步化放电 导致全脑泛化时,即出现癫痫发作,多见于 NREM 1-2期,尤其对全面性和部分性继发全面性发作的 影响更为明显^[26]。Rocamora 等^[27]证实 NREM 1-2 期 睡眠激活症状产生区,3期睡眠活化激惹区。

研究证实睡眠纺锤波的存在具有维护睡眠稳 定性、抑制痫样放电的重要作用,且部分性癫痫患 者病灶侧纺锤波减少或消失[28]。颞叶癫痫患者在 NREM 2 期睡眠纺锤波出现的数量、波幅和平均持 续时间在病灶侧均明显降低[29],因此,睡眠纺锤在 EEG 中双侧不对称的分布为致痫灶提供了定位的 价值[30]; Drake 等[31]分析 50 例不同类型癫痫患者的 NREM 期睡眠纺锤波的频率及波幅变化,发现全面 性发作癫痫患者的纺锤波出现率明显低于部分性 发作癫痫患者。因此,皮质同步化并不是 NREM 期促进 IEDs 的唯一因素, 还有丘脑对皮质神经元 的过度应答反应削弱了睡眠纺锤波对痫样放电的 抑制作用。

3.2.2 REM 期与 IEDs REM 期癫痫发作较为罕 见, 且出现的 IEDs 更局限。REM 期睡眠脑干上行 网状激活系统的增强使丘脑皮层去同步化, 半球间 通过胼胝体的冲动传播强度减弱, 因此双侧同步性 癫痫放电衰减,使癫痫发作及 IEDs 受到抑制, 因此 REM 期是睡眠周期中最有效的抗癫痫状态^[28]。

需要注意 REM 期是限制 IEDs 播散而不是减 少其发生, 所以在 REM 期可以出现 IEDs 和部分性 癫痫发作, 但全面性发作很罕见。同时, 因为在头 皮 EEG 中>6 cm² 面积区域上的癫痫发作活动才会 被记录到, 所以抑制 IEDs 播散从而也会降低 IEDs 检出率[32]。因此, REM 期会抑制癫痫发作并降低 IEDs 检出率。

综上, 本文从睡眠 EEG 入手, 通过综述不同睡 眠时相对癫痫发作和 IEDs 的影响, 进一步研究 IEDs 相关睡眠生理机制, 提出 REM 期睡眠在局灶 性癫痫患者致痫灶中的定位价值, 关注睡眠在临床 癫痫的诊断中具有的重要作用。

- 1 中华医学会. 临床诊疗指南-癫痫病分册. 北京: 人民卫生出版 社, 2007: 35-36.
- 2 王兆瑞, 郑宽, 丁季强, 等. 癫痫病灶的定位研究与进展. 实用医 学杂志, 2018, 34(6): 1036-1038.
- 3 Passouant P. Historical views on sleep and epilepsy. In: Sterman MB, Shouse MN, Passouant P, eds. Sleep and epilepsy. New York: Academic Press, 1982: 1-6.
- 4 Loddenkemper T, Vendrame M, Gotman J, et al. Circadian patterns of pediatric seizures. Neurology, 2011, 76: 145-153.
- 5 Passouant P. Historical aspects of sleep and epilepsy. In: Degen R, Rodin EA, eds. Epilepsy, sleep, and sleep deprivation. 2nd ed. (Epilepsy Res Suppl2). Amsterdam: Elsevier scientific publishers, 1991: 19-22.
- 6 Ng M, Pavlova M. Why are seizures rare in rapid eye movement sleep? review of the frequency of seizures in different sleep stages. Epilepsy Res Treat, 2013: 1-10.
- 7 Bazil CW, Walczak TS. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. Epilepsia, 1997, 38(1): 56-62.
- 8 Crespel A, Coubes P, Baldy-Moulinier M. Sleep influence on seizuresand epilepsy effects on sleep in partial frontal and temporal lobe epilepsies. Clin Neurophysiol, 2000, 111(Suppl 2): 54-59.
- 9 孙萍. 数字化长程视频脑电图在癫痫诊断中的应用研究. 大连: 大连医科大学, 硕士学位论文, 2008: 1-13.
- 10 刘晓燕. 临床脑电图学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 126-240.
- 11 Malow BA, Lin X, Kushwaha R, et al. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 1998, 39(12):
- 12 Malow BA, Kushwahab R, Lin X, et al. Relationship of interictal epileptiform discharges to sleep depth in partial epilepsy.

- Electroencephalogr and Clin Neurophysiol, 1997, 102(1): 20-26.
- 吕王丹, 初凤娜, 孟红梅, 等. 癫痫患者 240 发作间期癫痫样放电 与睡眠周期的关系. 中华神经科杂志, 2014, 47(1): 35-38.
- 14 吴菡, 王钟瑾, 明文杰, 等. 长程视频脑电图监测癫痫患者发作间 期痫样放电的时段分析. 浙江大学学报, 2017, 46(1): 30-35.
- 15 Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. Neurology, 1991, 41: 290-297.
- 16 Ochi A, Hung R, Weiss S, et al. Lateralized interictal epileptiform discharges during rapid eye movement sleep correlate with epileptogenic hemisphere in children with intractable epilepsy secondary to tuberous sclerosis complex. Epilepsia, 2011, 52(11): 1986-1994.
- 17 Minecan D, Natarajan A, Marzec M, et al. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. Sleep, 2002, 25(8): 56-61.
- 18 曾祥俊, 李晓泉. 痫样放电与睡眠周期的临床研究. 中国医药指 南, 2017, 15(8): 137.
- 19 Shouse MN, Siegel JM, Wu MF, et al. Mechanisms of seizure suppression during rapid- eye-movement (REM) sleep incats. Brain Res, 1989, 505(2): 271-282.
- Shouse MN, Farber PR, Staba RJ. Physiological basis: how NREM sleep components can promote and REM sleep components can suppress seizure discharge propagation. Clin Neurophysiol, 2000, 111(2): 9-18.
- 21 何明颖. 无影像学改变的癫痫脑部结构变化的磁共振研究. 西 安: 第四军医大学, 硕士学位论文, 2008: 1-19
- 22 Badawy RA, Harvey AS, Macdonell RA, et al. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: understanding the mechanisms of epilepsy-part 1. J Clin Neurosci, 2009, 16(3): 355-
- 23 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.
- 肖宇寒, 廖建湘, 黄娟, 等. 癫痫儿童发作间期癫痫样放电特点初 步研究. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(3): 322-324.
- 黄远桂, 吴声伶. 临床脑电图学. 西安: 陕西科学技术出版社. 1984: 116-141.
- 26 周升, 刘巧英. 癫痫与睡眠的相关性研究. 中国现代医学杂志, 2011, 21(1): 111-114.
- 27 RocamoraR, Andrzejak RG, Jimenez-Conde J, et al. Sleep modulation of epileptic activity in mesial and neocortical temporal lobe epilepsy: a study with depth and subdural electrodes. Epilepsy Behav, 2013, 28(2): 185-190.
- 28 赵莉. 癫痫与睡眠关系的脑电图分析. 山西医药杂志, 2013, 42(11): 1223-1224.
- Yu YL, Yan YL, Tian SF, et al. Circadian rhythm of interictal epileptiform discharges and changes of spindles in patients with temporal lobe epilepsy. Biomedi Res, 2018, 29(6): 1263-1267.
- 30 Nobili L, Baglietto GM, Beelke EM, et al. Spindles-inducing mechanism modulates sleep activation of interictal epileptiform discharges in the Landua-Kleffner syndrome. Epilepsia, 2000, 41(1): 201-206.
- 31 Drake ME Jr, PakalniA, Padamadan H, et al. Sleep spindles in epilepsy. Clin Electroencephalogr, 1991, 22(3): 144-149.
- Busek P, Buskova J, Nevsimalova S, et al. Interictal epileptiform discharges and phasic phenomena of REM sleep. Epileptic Disord, 2010, 12(3): 217-221.

常染色体显性遗传夜间额叶癫痫的 基因学研究现状



张欣, 林卫红

吉林大学第一医院 神经内科(长春 130012)

【摘要】 常染色体显性遗传夜间额叶癫痫(Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy,ADNFLE)首先由 Lugaresi 等描述,是第一个发现致病基因的癫痫综合征。迄今为止,已鉴定出的可能致病基因有CHRNA4、CHRNB2、CHRNA2、KCNT1、DEPDC5、CRH、CABP4,外显率 70% ~ 80%,但已发现的基因仅能解释部分患者的病因,不同种族仍具有较大的遗传异质性。文章回顾了 ADNFLE 近几年的流行病学、临床体征、致病基因研究及基因测序技术等,为已发现的致病基因提供解释,并为未来寻找新的基因提供方向。

【关键词】 常染色体显性遗传夜间额叶癫痫; 致病基因; 基因测序技术

常染色体显性遗传夜间额叶癫痫(Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy,ADNFLE)发病年龄范围为婴儿(2月龄)到成人(56岁),主要于7~12岁的儿童发病,90%患者第一次发作在20岁前,男女发病率无明显差别。ADNFLE的患病率尚无报道,但随着对该疾病的逐渐认识及基因测序技术的不断发展,相关报道不断增多。

ADNFLE 的发作特点多表现为夜间成串、刻板且短暂发生的运动发作(20~50 s),多发生于非动眼睡眠期,尤其是入睡后不久或者觉醒前^[1,2],白天发作罕见,多提示疾病控制不佳,本综合征具体表现为击打样过度运动、肌张力姿势障碍或肢体与躯体强直,经常伴有阵挛成分,可伴有精神障碍及认知功能障碍,2/3的患者在发作前有躯体感觉、精神或者自主神经症状先兆,发作时患者通常无意识障碍,发作后睡眠可立即恢复,压力、疲劳、饮酒能使发作频率增加。发作频率不等,有些患者每周或每月有程度不等的丛集性发作,个别患者每夜均有发作。

该疾病的诊断需结合临床表现、家族史、影像学、脑电图(EEG)等综合确定,大部分患者神经系统体格检查正常,影像学检查多无特殊表现,发作期 EEG 多表现为额区或以额区为主的局灶性或继发全面性痫样放电,常见的节律为阵发性棘(尖)波或者棘(尖)慢波^[3],棘波多为8~11 Hz,发作间期 EEG 多正常,睡眠期 EEG 偶尔可见癫痫样放电。

因鉴定及研究进展 1.1 国外相关研究

控制[9,10]。

nAChR 是一种由 5个亚基围成的门控通道,对

常染色体显性遗传夜间额叶癫痫致病基

ADNFLE 的癫痫发作虽终生存在但不随年龄增长

而进展,相反,大多数患者中年后病情减轻,部分

患者至50~60岁可能仅出现既往发作的片段,癫

痫发作类型可随年龄增长而变化,需要长期使用抗

癫痫药物 (AEDs)治疗。卡马西平为 ADNFLE 治疗的首选药物, 其药理作用为阻止钠通道、异聚体乙

酰胆碱受体通道[4],对神经元烟碱受体(包括突变

的 α2 亚基和野牛型 α2 亚基)产生非竞争性的通道

抑制作用,但因代谢产物有毒副作用,近年来多选

用奥卡西平治疗。然而也有报道提出吸烟、经皮注

射尼古丁对患者有治疗效果,其治疗机制可能为尼

古丁导致部分的 nAChR (烟碱型乙酰胆碱受体) 脱

敏,可用于对卡马西平耐药的 ADNFLE 患者^[5]。 Milligan 等^[6]认为奎尼丁作为钾离子通道阻滞剂可

治疗 KCNT1 突变所致的 ADNFLE。但 Mullen 等^[7] 证实奎尼丁对 ADNFLE 的成人和青少年没有效果

且可导致心脏骤停等不良后果。Puligheddu 等[8]研

究表明非诺贝特辅助治疗降低了药物难治性

ADNFLE 患者的癫痫发作频率, 其治疗机制可能为

非诺贝特类药物可负性调节 β2-containing nachr 的

功能。近期研究表明, 拉考酰胺可通过选择性地促

进钠电压依赖性通道的缓慢失活,稳定超敏神经元

膜的做用,对 ADNFLE 患者的癫痫发作进行有效

DOI: 10.7507/2096-0247.20190021

基金项目: 吉林省自然科学基金(20190201002JC) 通信作者: 林卫红, Email: linweihong321@126.com

III.

钠、钾、钙等多种离子均具有通透性,不同亚基功 能不同, CHRNA4 是第一个被证实的 ADNFLE 致 病基因, 由分布在约 17 kb 基因组 DNA 上的 6 个外 显子组成[11]。Steinlein等[12]在一个大型的澳大利亚 家系中将致病区域定位于染色体 20q13.2-q13.3, 1995年通过聚合酶链反应和限制性分析的方法发 现一错义突变, 该突变使第 248 位密码子中丝氨酸 被苯丙氨酸取代, 1997年又发现 CHRNA4 基因中 M2 结构域中的新突变, 将 3 个核苷酸 (GCT) 插入 到 M2 结构域的 C 末端编码区中[13], 随着一代测序 技术的发展,之后又陆续发现一些基因突变,已发 现的 CHRNA4 突变最终导致离子通道对钙离子的 通透性降低[14-18]。

脑中的主要功能性 nAChR 是由 a4 和 b2 亚基 组成的五聚体,这些亚基的第二跨膜(M2)结构域 相互作用形成离子通道的壁,因此 CHRNB2 基因是 致病基因的候选者。Rempel 等[19]首次分析 CHRNB2 的具体结构, CHRNB2 是第二个被证实的 致病基因,该基因有12个外显子,编码区主要分布 于第五外显子中。De Fusco 发现 CHRNB2 上的 V287L 突变可导致突触前 nAChRs 的长时间激活; Fusco 等[20] 发现 CHRNB2 的 M2 结构域内 V287M 突 变; Bertrand 等[21]发现位于跨膜区域突变 I312M; Díaz-Otero 等[22]发现第二跨膜结构域内的 c.859G>A 转换(V287M)。Shiba 等[23]在 ADNFLE 患者身上发 现 V286L 错义突变, 以上突变均使对乙酰胆碱的敏 感性增加。

CHRNA2 是第三个被发现的致病基因, 是由 Aridon 在一个意大利家系中发现, 现已发现共3个 错义突变, 分别为 p.Ile279Asn、p.Ile297Ahe, c.754T>C (p.Tyr252His),以上突变使受体对乙酰胆碱的敏 感性改变, 从而影响 nAchR 的功能[24-26]。Heron等[27] 应用全基因组外显子测序技术结合连锁定位分析 发现 KCNT1 为可能的 ADNFLE 致病基因。Lim CX 等[28]证明了 KCNT1 的相关突变导致功能显著增 加, KCNT1 是目前发现的最大的钾离子通道, 位于 9q34.3, 包括 31 个外显子[29]。 Møller 等[30]发现 KCNT1 突变与除 ADNFLE 和婴儿恶性迁移局灶性发作 (MMFSI)之外的表型相关,考虑多灶性癫痫和心 脏紊乱有关,目前认为的致病机制有使锥体神经元 的放电频率增加、中间神经元兴奋性抑制减弱使得 得网络系统去抑制,从而引起癫痫发作[28]。癫痫发 作类型包括: ADNFLE、MMFSI、大田原综合征、夜 间局灶性癫痫^[31]。Evely通过全外显子测序的方法首 次证实 KCNT1 突变导致通道的膜表达显着降低[32]。

Ishida 用全基因组外显子测序技术发现 DEPDC5为 ADNFLE 的致病基因^[33],约 13%的 ADNFLE 为该基因突变致病。Baulac 和 Picard [34, 35] 后续纷纷 证实其致病性。DEPDC5 位于 22q12, 其含有 1603个氨基酸,43个外显子,其突变具体产生癫 痫发作的机制明确,目前认为与发作起始部位无 关,似乎与整体的兴奋性有关,研究发现大多数 DEPDC5 突变编码过早终止密码子, 从而抑制 mTORC1 通路功能减弱, 导致癫痫发作[36], 其突变 导致不同的局灶性癫痫类型,包括 ADNFLE、家族 性局灶性癫痫伴可变灶(FFEVF)、家族性颞叶癫痫 (FTLE) [37,38]。 DEPDC5 基因突变的家族年龄小于其 他基因突变的家族,有研究显示,mTOR抑制物可 通过 mTORC 信号通路治疗癫痫, 但 DEPDC5 相关 的 ADNFLE 通常具有耐药性[37], 因此仍需进一步研 究其致病机制以寻求更好的治疗措施。

编码促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)是一 种衍生自 196 个氨基酸的前激素原的 41 个氨基酸 的肽。Combi 等[39]通过对一个意大利 ADNFLE 家 庭研究发现 CRH 基因的基因突变, 其有两个外显 子,广泛分布于整个中枢神经系统,它在下丘脑中 起神经递质或神经调节剂的作用[39,40]。

1.2 国内相关研究

2010年, 陈志红[41]通过一代测序的方法对我国 南方 106 例夜间额叶癫痫患者行 CHRNB2 基因突 变筛查。陈前[42]通过一代测序技术对 257 例夜间额 叶癫痫患者行 nAChR 相关基因突变筛查; 并对国 内人群 CHRNA4 所有 6 个外显子进行突变筛查, 筛 查均未发现致病基因, nAChR 相关基因可能不是 中国 ADNFLE 的致病基因。陈志红等对一个中国 南方发病共7例患者的家系中挑选4例典型患者进 行全外显子组测序发现编码钙连接蛋白 4 的 CABP4 基因可能为 ADNFLE 的新致病基因[43], 但仍需做进 一步的功能测定。CaBP4属于神经元钙连接蛋白 (Neuronal Ca²⁺.binding proteins, CaBPs) 家族, 定位 于 1lql3.2, 全长 866bp, 编码 275 个氨基酸, 有 6 个 外显子。CaBP4 蛋白可参与调节钙离子通道[43,44], 突变使原来的甘氨酸变为天冬氨酸, 突变后侧链可 能对离子的结合与释放产生阻碍, 从而影响 CaBP4 蛋白对钙通道的调节,使细胞内外钙离子分布异常 继而诱发癫痫发作[44]。

综上,国内外已发现的致病基因共7种,但已 发现的致病基因仅能解释部分患者病因(表1),不 同种族、不同家族的遗传背景具有很大差异,因此 寻找该病的其他致病基因有重要的临床意义。

基因	该基因致病所占 ADNFLE 的比例	染色体位点	编码蛋白质
CHRNA2	极少	8p21.2	神经元乙酰胆碱受体亚基 α-2
CHRNA4	10% ~ 15%	20q13.33	神经元乙酰胆碱受体亚基 α-4
CHRNB2	较 CHRNA4少	1q21.3	神经元乙酰胆碱受体亚单位 β-2
CRH	极少	8q13.1	促肾上腺皮质素释放素
DEPDC5	10%	22q12.2-q12.3	GATOR 复合蛋白 DEPDC5
KCNT1	<5%	9q34.3	钾通道亚家族 T 成员 1
CaBP4	_	11q13.2	钙连接蛋白 4

表 1 国内外常染色体显性遗传夜间额叶癫痫可疑突变基因编码蛋白质列表

2 基因测序技术研究进展

ADNFLE 为显性遗传模式,呈不完全外显(约70%),但部分家系的外显率可能更低,当患者被发现有 ADNFLE 的致病基因突变,其近亲遗传有该突变基因的概率为50%,近亲出现 ADNFLE 的概率为50%×70%=35%,因此,对于怀疑有本综合征的患者应早期行基因检测,有利于对该疾病的临床诊断,对优生优育进行早期干预。

基因检测技术经过近 70 年的发展,从一代测序继续已发展到即将问世的四代固态纳米测序技术。测序技术的发展使得人们更进一步认识很多神秘的基因遗传疾病,借此人们逐渐认识到基因变异与疾病发生发展的关系。

1975年, Sanger和 Coulson 开创了"加减法" 测定 DNA 序列的技术, 后经发展形成了双脱氧链 终止法(Sanger 测序)[45,46],一代测序技术就是在 Sanger 测序的基础上孕育而生, 其特点是速度快, 一次只能测一条单一的序列,约 1000~1500 bp。 二代测序技术又称高通量测序技术, 边合成边测 序,解决了一代测序一次只能测一条序列的缺点, 核心原理是利用带荧光基团的 4 种特殊脱氧核糖 核苷酸,可逆性终止地边合成边测序地对模板 DNA 进行测序[47], 较一代测序有高通量、低成本等 优点,但该测序方法仍不能排除测序错误。三代测 序技术利用光学信号对 DNA 碱基进行边合成边测 序的识别技术,该技术无需进行 PCR 扩增,可大大 减少测序错误[48], 第四代测序技术基于纳米孔单分 子测序技术的测序技术[49], 第三代及第四代的单分 子测序技术解决了二代测序技术的准确性不高、耗 时长等问题。

ADNFLE 作为遗传病, 越来越多的致病基因被 发现也归功于基因检测技术, 新一代基因检测技术 能更快、更低成本地寻找致病基因, 旧的基因检测 技术仍能在疾病的验证、筛查起重要作用。

综上所述,随着基因检测技术的发展,越来越多的可能致病基因被发现,但是已发现的致病基因仍仅能解释部分患者的病因。因此,应进一步研究该疾病相关基因,向精准医学发展,以使更多患者受益。

- 1 Wang X, Marcuse LV, Jin L, *et al.* Sleep-related hypermotor epilepsy activated by rapid eye movement sleep. Epileptic Disord, 2018, 20(1): 65-69.
- 2 Tinuper P. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. Neurology, 2016, 86(19): 1834-1842.
- 3 周霞, 张诚. 额叶癫痫的临床特点及脑电图分析. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(22): 10-11.
- 4 Raju GP, Sarco DP, Poduri A, *et al.* Oxcarbazepine in children with nocturnal frontal-lobe epilepsy. Pediatric Neurol, 2007, 37(5): 345-349.
- 5 O'Reilly C, Chapotot F, Pittau F, et al. Nicotine increases sleep spindle activity. J Sleep Res, 2018: e12800.
- 6 Milligan CJ, Li M, Gazina E, *et al. KCNT1* gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine. Ann Neurol, 2014, 75(4): 581-590.
- 7 Mullen SA, Carney PW, Roten A, *et al.* Precision therapy for epilepsy due to *KCNT1* mutations: a randomized trial of oral quinidine. Neurology, 2018, 90(1): e67-72.
- 8 Puligheddu M, Melis M, Pillolla G, *et al.* Rationale for an adjunctive therapy with fenofibrate in pharmacoresistant nocturnal frontal lobe epilepsy. Epilepsia, 2017, 58(10): 1762-1770.
- 9 Mangiardi M, Alfano G. A clinical efficacy experience of lacosamide on sleep quality in patients with nocturnal frontal lobe epilepsy (NFLE). Acta Biomed, 2018, 89(3): 397-399.
- Samarasekera SR, Berkovic SF, Scheffer IE. A case series of lacosamide as adjunctive therapy in refractory sleep-related hypermotor epilepsy (previously nocturnal frontal lobe epilepsy). J Sleep Res, 2018, 27(5): e12669.
- 11 Indurthi DC, Qudah T, Liao VW, et al. Revisiting autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy(ADNFLE) mutations in the nicotinic acetylcholine receptor reveal an increase in efficacy regardless of stochiometry. Pharmacol Res, 2019, 139: 215-227.
- 12 Steinlein O, Smigrodzki R, Lindstrom J, et al. Refinement of the

- localization of the gene for neuronal nicotinic acetylcholine receptor a4 subunit (CHRNA4) to human chromosome 20q13.2q13.3. Genomics, 1994, 22(2): 493-495.
- 13 Steinlein OK, Magnusson A, Stoodt J, et al. An insertion mutation of the CHRNA4 gene in a family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Hum Mol Genet, 1997, 6(6): 943-
- 14 Hirose S, Iwata H, Akiyoshi H, et al. A novel mutation of CHRNA4 responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Neurology, 1999, 53(8): 1749-1753.
- 15 Phillipsc HA, C. Marini MD, Scheffer IE, et al A de novo mutation in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. Ann Neurol, 2010, 48(2): 264-267.
- 16 Steinlein OK, Stoodt J, Mulley J, et al. Independent occurrence of the CHRNA4 Ser 248 Phe mutation in a Norwegian family with nocturnal frontal lobe epilepsy. Epilepsia, 2000, 41(5): 529-535.
- 17 Pascual FT, Wierenga KJ, Ng YT. Contiguous deletion of KCNQ2 and CHRNA4 may cause a different disorder from benign familial neonatal seizures. Epilep Behav Case Rep, 2013, 1: 35-38.
- 18 Chen Y, Wu L. A novel mutation of the nicotinic acetylcholine receptor gene CHRNA4 in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. Epilepsy Res, 2009, 83(2): 152-156.
- 19 Rempel N, Heyers S, Engels H, et al. The structures of the human neuronal nicotinic acetylcholine receptor β 2- and α 3-subunit genes (CHRNB2 and CHRNA3). Hum Genet, 1998, 103(6): 645-653.
- 20 de Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, et al. The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. Nature Genetics, 2000, 26(3): 275-276.
- 21 Bertrand D, Elmslie F, Hughes E, et al. The CHRNB2 mutation I312M is associated with epilepsy and distinct memory deficits. Neurobiol Dis, 2005, 20(3): 799-804.
- 22 Díaz-Otero F, Quesada M, Moralescorraliza J, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy with a mutation in the CHRNB2 gene. Epilepsia, 2010, 49(3): 516-520.
- 23 Shiba Y, Mori F, Yamada J, et al. Spontaneous epileptic seizures in transgenic rats harboring a human ADNFLE missense mutation in the β2-subunit of the nicotinic acetylcholine receptor. Neurosci Res, 2015, 100: 46-54.
- 24 Aridon P, Marini C, Di Resta C, et al. Increased sensitivity of the neuronal nicotinic receptor a2 subunit causes familial epilepsy with nocturnal wandering and ictal fear. Am J Hum Genet, 2006, 79(2): 342-350.
- 25 Conti V, Aracri P, Chiti L, et al. Nocturnal frontal lobe epilepsy with paroxysmal arousals due to CHRNA2 loss of function. Neurology, 2015, 84(15): 1520-1528.
- 26 Villa C, Colombo G, Meneghini S, et al. CHRNA2 and nocturnal frontal lobe epilepsy: identification and characterization of a novel loss of function mutation. Front Mol Neurosci, 2019, 12: 17.
- 27 Heron SE, Smith KR, Bahlo M, et al. Missense mutations in the sodium-gated potassium channel gene KCNT1 cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Nat Genet, 2012, 44(11): 1188-1190.
- 28 Lim CX, Ricos MG, Dibbens LM, et al. KCNT1 mutations in seizure disorders: the phenotypic spectrum and functional effects. J Med Genet, 2016, 53(4): 217-225.
- 29 Bhattacharjee A, Kaczmarek LK. For K⁺ channels, Na⁺ is the new Ca²⁺. Trends Neurosci, 2005, 28(8): 422-428.
- 30 Møller RS, Heron SE, Larsen LH, et al. Mutations in KCNT1 cause

- a spectrum of focal epilepsies. Epilepsia, 2015, 56(9): e114-120.
- 31 Lim CX, Ricos MG, Dibbens LM, et al. KCNT1 mutations in seizure disorders: the phenotypic spectrum and functional effects. J Med Genet, 2016, 53(4): 217-225.
- 32 Evely KM, Pryce KD, Bhattacharjee A. The Phe932Ile mutation in KCNT1 channels associated with severe epilepsy, delayed myelination and leukoencephalopathy produces a loss-of-function channel phenotype. Neuroscience, 2017, 351: 65-70.
- 33 Picard F, Makrythanasis P, Navarro V, et al. DEPDC5 mutations in families presenting as autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Neurology, 2014, 82(23): 2101-2106.
- 34 Baulac S. Genetics advances in autosomal dominant focal epilepsies: focus on DEPDC5. Prog Brain Res, 2014, 213: 123-139.
- Steinlein OK. Genetic heterogeneity in familial nocturnal frontal lobe epilepsy. Prog Brain Res, 2014, 213: 1-15.
- Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. DEPDC5-related epilepsy. Gene Reviews, Seattle (WA): University of Washington, 2016: 1993-2019.
- Ishida S, Picard F, Rudolf G, et al. Mutations of DEPDC5 cause autosomal dominant focal epilepsies. Nature Genetics, 2013, 45(5): 552-555.
- 38 Martin C, Meloche C, Rioux MF, et al. A recurrent mutation in DEPDC5 predisposes to focal epilepsies in the french-canadian population. Clin Genet, 2014, 86(6): 570-574.
- Combi R, Dalprà L, Ferinistrambi L, et al. Frontal lobe epilepsy and mutations of the corticotropin-releasing hormone gene. Ann Neurol, 2005, 58(6): 899.
- Sansoni V, Forcella M, Mozzi A, et al. Functional characterization of a CRH missense mutation identified in an ADNFLE family. PLoS One, 2013, 8(4): 265-280.
- 41 陈志红. 中国南方人群常染色体显性遗传夜发额叶癫痫的 CHRNB2基因突变筛查. 广州: 南方医科大学, 硕士毕业论文,
- 42 陈前. 中国人群常染色体显性遗传夜发额叶癫痫的nAChR基因 突变筛查及cSNP研究. 广州: 南方医科大学, 硕士毕业论文,
- 43 Chen ZH, Wang C, Zhuo MQ, et al. Exome sequencing identified a novel missense mutation c.464G>A (p.G155D) in Ca2+-binding protein 4(CABP4) in a Chinese pedigree with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Oncotarget, 2017, 8(45): 78940-
- 44 Haeseleer F, Sokal I, Verlinde CLMJ, et al. Five members of a novel Ca²⁺-binding protein (CABP) subfamily with similarity to calmodulin. J Biol Chem, 2000, 275(2): 1247-1260.
- 45 Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. J Mol Biol, 1975, 94(3): 441-448.
- 46 Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chainterminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci USA, 1977, 74(12): 5463-5467
- 47 Fedurco M, Romieu A, Williams S, et al. BTA, a novel reagent for DNA attachment on glass and efficient generation of solid-phase amplified DNA colonies. Nucleic Acids Res, 2006, 34(3): e22.
- 48 Harris TD, Buzby PR, Babcock H, et al. Single-molecule DNA sequencing of a viral genome. Science, 2008, 320(5872): 106-109.
- Jain M, Olsen HE, Paten B, et al. The oxford nanopore minION: delivery of nanopore sequencing to the genomics community. Genome Biol, 2016, 17(1): 239.

结节性硬化症诊断及其相关癫痫的 非手术治疗



丁平,梁树立

解放军总医院 神经外科(北京 100853)

【摘要】 结节性硬化症 (Tuberous sclerosiscomplex, TSC) 是一种罕见的 TSC 基因突变引起的常染色体显性遗传性神经皮肤综合征,可累及皮肤、神经、眼、心肺肾等多器官,临床表现或基因检测可以诊断。颅内病变为皮质结节、室管膜下巨细胞星形细胞瘤和钙化灶,癫痫是其主要的神经系统表现,且与智力损害及神经心理异常密切相关。TSC 相关癫痫的非手术治疗包括哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂、抗癫痫药物和生酮饮食等,但药物难治性癫痫比率超过 50%;其中 TSC 相关的婴儿痉挛症首选氨己烯酸治疗。

【关键词】 结节性硬化症;癫痫;抗癫痫药物;哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

结节性硬化症 (Tuberous sclerosis complex, TSC) 是一种常染色体显性遗传性神经皮肤综合征, 1835 年 Recklinghausen 首次系统描述 TSC 临床症状, 1880 年 Bournevile 首次记录 *TSC* 临床病理特征, 又称 Bourneville 病[1-3]。

1 病因学与流行病学

TSC 致病基因为 TSC-1 和 TSC-2 基因[2,3]。 TSC-1 基因位于 9q34 染色体,编码错构瘤蛋白,约 12% 患者存在突变; TSC-2 基因位于 16p13.3,编码结节蛋白,约 73% 患者存在突变; 也有 15% 的患者,尚未发现 TSC 基因突变,目前已经发现的 TSC 基因突变类型超过 1 600 种,其中 TSC-1 突变以小片段突变为主,而 TSC-2 突变多为大片段缺失、基因重排、小片段突变、错义突变等[4,5]。 TSC-1 或 TSC-2 基因突变后导致 TSC1/TSC2 复合体结构与功能异常,对哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制作用减弱,影响孕 7~20 周的神经前体细胞,导致蛋白合成增加,细胞生长增快,血管生成增多,葡萄糖摄取与代谢异常,细胞的定位和移行障碍,从而出现多器官受累临床表现[56]。

TSC 发病率为 1/6 000 ~ 14 000, 多于儿童期发病, 男性略多于女性患者, 家族性病例约占 1/3, 散发病例约占 2/3。家族性患者中 TSC-1 与 TSC-2 突

变比例相当, 而散发性患者中 TSC-2 突变更常见[4,5]。

2 临床表现

根据受累部位不同,可有不同表现,不同的 TSC 基因突变也有差别,一般认为 TSC-2 基因突变比 TSC-1 基因突变症状严重, TSC-2 散发病例比家 系病例严重, TSC 家系病例中,子代较亲代症状严重 [4,5,7]。另外患者在不同的年龄,其临床表现会有差别,比如心脏横纹肌瘤在胎儿期多见,但在学龄期则基本消失,而面部纤维血管瘤则在学龄期后才逐渐出现。

2.1 皮肤损害

皮肤损害最为常见,主要表现为:①血管纤维瘤,特征是位于口鼻三角区,对称蝶形分布,呈淡红色或红褐色针尖至蚕豆大小的坚硬蜡样丘疹,按之稍褪色,90%在4岁前出现,随年龄增长而增大;②色素脱失斑:85%患者出生后就有长树叶形、卵圆形或不规则形色素脱失斑,在紫外灯下观察尤为明显,见于四肢及躯干;③鲨鱼皮斑:背部腰骶区多,20%在10岁以后出现,略高出正常皮肤,局部皮肤增厚粗糙,呈灰褐色或微棕色斑块;④甲下纤维瘤:13%患者可表现,自指(趾)甲沟处长出,趾甲常见,多见于青春期;⑤其它:咖啡牛奶斑、皮肤纤维瘤等均可见^[3]。

2.2 神经系统损害

脑部的主要病理损害是皮层结节、白质放射状移行线、室管膜下钙化灶和室管膜下巨细胞星形细胞瘤(Subependymal giant-cell astrocytomas, SEGA), 临床症状主要包括癫痫、发育迟滞、精神

DOI: 10.7507/2096-0247.20190022

基金项目: 北京自然科学基金-海淀原始创新联合基金(L182055);癫痫病临床医学研究北京市重点实验室(首都医科大学三博脑科医院)开放课题(2017DXBL01)

通信作者: 梁树立, Email: 301_1sjwk@sina.cn

异常和神经功能缺失, 其中癫痫最为常见[3,8]。

癫痫是 TSC 的主要神经症状, 发病率占 70%~ 90%, 至少 50%~70% 为药物难治性癫痫, 而且在 结节内有广泛的多重耐药蛋白和多重耐药蛋白相 关基因表达[8-11]。可早自婴幼儿期开始,多数在几个 月内起病,发作形式多样,约 45% 自婴儿痉挛症开 始,84%以上可有部分性发作,也可有其它全面性 发作[10]。癫痫总体治疗困难,从婴儿到青少年癫痫 发作呈加重趋势,发作症状加重,频率增加,频繁 而持续的癫痫发作后可继发违拗、固执等癫痫性人 格障碍。以后患者可出现慢的棘慢波脑电图 (EEG)和强直发作等,表现为 Lennox-Gastaut 综合 征,也有一些患者转化为全面性、简单部分性和复 杂部分性发作,频繁发作者多有性格改变^[8]。

智能减退在38%~80%的TSC患者中出现,多 呈进行性加重[7,11]。智能减退者几乎都有癫痫发 作。新生儿癫痫、2岁以内起病、孤独症、癫痫持续 状态、婴儿痉挛、全面性 EEG 放电、药物难治性癫 痫、SEGA、3个以上结节、TSC2基因突变等提示严 重的智能障碍[7,11,12]。其中癫痫及其发病年龄早是关 键影响因素^[2,13]。TSC 相关药物难治性癫痫中, 90% 以上存在认知损害和发育迟滞,通过手术治疗发现 有效控制癫痫发作后, TSC 癫痫患儿的认知水平可 完全或部分恢复,同时晚发性部分性癫痫和一过性 婴儿痉挛发作患者可不出现明显的认识损害[14-16]。 有报道显示有 10 个以上皮层结节者几乎全部存在 智力发育障碍,智力正常的患者多存在较小和较少 的皮层结节,多位于顶叶和中央区,同时癫痫发作 多起病晚且表现为单一的部分性发作。

TSC 相关的神经精神问题 (TSC-associated neuropsychiatric disorders, TAND) 是影响 TSC 患 者生活质量的重要原因,表现为睡眠障碍、情绪不 稳、行为幼稚、易冲动、自伤和思维紊乱等精神症 状[17,18]。睡眠障碍是 TSC 儿童最常见的精神行为问 题。TSC 患者、特别是 TSC-2 基因突变者 (25%) 可 表现为孤独症, 孤独症表现多与婴儿痉挛发作及发 育迟滞相关。少数 TSC 患者可有其它神经系统阳 性体征, 如锥体外系体征或偏瘫、腱反射亢进等。 室管膜下结节阻塞脑脊液循环通路或局部巨大结 节、并发 SEGA 等可引起颅内压增高表现^[8]。

2.3 其他常见症状

50% 患者有视网膜胶质瘤, 称为晶体瘤, 也可 出现小眼球、突眼、青光眼、晶体混浊、白内障和原 发性视神经萎缩[19]。肾血管平滑肌脂肪瘤和肾囊肿 最常见,表现为无痛性血尿、蛋白尿、高血压或腹

部包块等, TSC 死亡者中肾脏疾病占 27.5%, 是第 二大死因[9,20]。47%~67%患者可出现心脏横纹肌 瘤,该肿瘤一般在新生儿期最大,随年龄增大而缩 小至消失, 可引起心力衰竭, 是本病婴儿期最重要 的死因,产前超声最早能在妊娠22周时发现,提示 患 TSC 的可能为 50%[19]。肺淋巴管肌瘤病常见于育 龄期女性患者,是结缔组织、平滑肌及血管过度生 长形成网状结节与多发性小囊性变,可出现气短、 咳嗽等肺心病及自发性气胸的表现^[3]。

2.4 其他少见症状

全身骨骼均可以出现骨质硬化与囊性变及脊 柱裂和多趾(指)畸形等。另外,消化道、甲状腺、 甲状旁腺、子宫、膀胱、肾上腺、乳腺及胸腺等均可 受累[19]。

3 诊断标准

最早 TSC 的诊断标准就是"Vogt 三联征": 癫痫发作、面部血管纤维瘤和智力障碍。但后来发 现一些患者不具备这些症状,甚至完全没有上述症 状。1998年Gomez提出TSC的修改诊断标准。 2012 年国际 TSC 共识小组对 TSC 诊断标准进行了 重新修改,将诊断分为两类即,确定诊断和可能诊 断[19]。确定诊断:至少2项主要指标,或1项主要 指标加 2 项次要指标;可能诊断: 1 项主要指标, 或 2 项次要指标。同时在诊断标准中主要指标为 11个:色素脱失斑(≥3处,直径至少5mm);面 部血管纤维瘤(≥3处)或头部纤维斑块;指(趾) 甲纤维瘤(≥2处); 鲨鱼皮样斑; 多发性视网膜 错构瘤; 脑皮层发育不良(包括皮质结节和白质放 射状移行线);室管膜下结节; SEGA;心脏横纹 肌瘤;淋巴血管肌瘤病(如果和血管平滑肌脂肪瘤 同时存在,则合并为1项主要指标);血管平滑肌 脂肪瘤(≥2处)。次要指标为6个:"斑斓"皮 损; 牙釉质点状凹陷(>3处); 口内纤维瘤(≥2处); 视网膜色素脱失斑; 多发性肾囊肿; 非肾性错构 瘤。并明确了 TSC 基因诊断标准: 致病性突变(已 报道致病突变或功能证实 TSC 基因突变并影响 TSC1/2 复合体的功能) 可作为独立的诊断标准; 但 要注意基因突变检测阴性不足以排除 TSC 诊断, 另 外非致病性突变不能作为独立的诊断标准[1,19]。

结节性硬化症相关癫痫的哺乳动物雷帕 霉素靶蛋白抑制剂治疗

TSC 的致病机制主要是 mTOR 的去抑制, 所以 利用 mTOR 抑制剂是对 TSC 的病因治疗[21-23]。

4.1 西罗莫司

该药目前尚无 TSC 相关癫痫治疗的适应证。 Muncy等^[24]报道1例9岁TSC患儿因反复丛集性癫 痫发作致右上肢持续麻痹,口服西罗莫司逐步加量 到 0.15 mg/(kg·d), 丛集性发作停止, 每天有 1~5次 短暂发作,右上肢恢复正常。邹丽萍等[25]进行的前 瞻性开放自身对照研究共纳入了 52 例 TSC 患儿, 患儿均在原有抗癫痫药物 (AEDs) 治疗基础上加用 西罗莫司 (5~10 ng/mL 的目标浓度)治疗, 24、48 周内癫痫控制有效率为 73% 和 74%, 且治疗 24 周 后 EEG 提示癫痫样放电明显减少, 甚至基本消失, 主要并发症为一过性口腔溃疡, 仅1例因下肢水肿 而停药后消退。西罗莫司有关的不良事件是剂量/ 浓度依赖性的,不良反应的发生率随西罗莫司血药 浓度的升高而升高[26]。Overwater等[27]进行了一项 前瞻性对照研究显示 23 例患者中癫痫发作减少 41%, 而达到目标血药浓度者癫痫发作减少61%。

4.2 依维莫司

西罗莫司的衍生物,是TSC治疗领域经美国食 品药品监督管理局(FDA)批准的 mTOR 抑制剂, 既往用于治疗 TSC 的以下两个表现:需要治疗干 预但不适于手术切除的 SEGA 和肾脏血管平滑肌 瘤。2018年4月FDA已批准依维莫司用于2岁及 以上儿童及成年 TSC 相关癫痫部分性发作的辅助 治疗。Krueger等[28]进行的一项回顾性多中心开放 临床试验中包括了 2 岁以上的 TSC 合并癫痫患者 20 例 (5~15 ng/mL 的目标浓度), 12 例癫痫发作减 少50%以上,8例无效,治疗中无危及生命副作用 及因副作用而停药病例。18 例坚持治疗 48 个月, 17 例癫痫发作减少 50% 以上[29]。依维莫司临床 Ⅲ期有效性和安全性试验 EXIST-3 显示, 依维莫司 在辅助治疗时显着降低了与 TSC 相关的抗治疗性 癫痫发作的频率。服用依维莫司低剂量(29.3%)和 高剂量(39.6%, P<0.001)的患者, 癫痫发作频率的 中位数下降幅度明显大于服用安慰剂患者(14.9%)。 与安慰剂组(15.1%)相比,依维莫司低剂量(28.2%) 和高剂量组(40.0%, P<0.001)的癫痫缓解率(> 50%) 也更高[23]。常见不良事件包括口腔炎、腹泻、 鼻咽炎、上呼吸道感染和发热。

5 结节性硬化症相关癫痫的抗癫痫药物治疗

5.1 抗癫痫治疗原则

目前除 TSC 相关婴儿痉挛症外, 没有专门针对 TSC 相关癫痫的药物治疗方案, 所以其它类型癫痫 的药物治疗仍根据癫痫发作类型和癫痫综合征选 药。由于 TSC 病因的存在, 一旦出现一次无诱因的 癫痫发作,即应当开始治疗。77%的患者用药后可 以有1个月以上的癫痫无发作,但仅有30%的患者 可以达到2年以上无发作,所以对于单药治疗失败 的患者,可以直接进行多药联合治疗,而不是尝试 第二个单药治疗。由于 TSC 病因无法去除且相关 癫痫多为药物难治性,对于药物治疗后无癫痫发作 的患者, 至少应当连续 5 年无发作, 且 EEG 无明确 癫痫样放电才能考虑减停抗癫痫药物^[1]。另外研究 显示对 TSC 合并 EEG 异常的患儿在出现癫痫症状 前应用抗癫痫药物可以减少药物难治性癫痫和精 神发育迟滞出现的比率[30]。

5.2 婴儿痉挛症的治疗

氨已烯酸是 TSC 相关婴儿痉挛症的首选治疗 药物[1,31],有研究显示 95% 的婴儿痉挛症患者使用 后可以停止临床发作,并有约15%的患者 EEG 恢复 正常, 但约 20%~30% 的患者可能出现的不可逆的 视力缺损问题,而且这一并发症与应用时间长短相 关, 所以主张半年内应用后无效或痉挛发作临床得 到控制后可以停用该药物[32]。妥吡酯、丙戊酸、唑 呢沙胺等也可以用于 TSC 相关婴儿痉挛症的治疗[31]。

5.3 药物难治性癫痫及其药物治疗

患者合并部分性发作(特别是1岁前发病)、婴 儿痉挛发作(特别是早期药物治疗不佳者)、2岁以 内起病(特别是新生儿癫痫)、孤独症、癫痫持续状 态、全面性 EEG 放电、3个以上结节等往往提示药 物难治性癫痫可能性大[10,11]。Jennesson等[33]报道 29 例 (72% 有认识损害) TSC 相关药物难治性癫痫 应用氯巴占治疗, 12个月和24个月的保留率分别 为82%和68%,治疗结束后69%患者有效,12个月 时 21% 仍癫痫发作减少 50% 以上, 25% 有效者认 识改善。13 例患者出现镇静及行为问题等副作 用。大麻二酚是一种从大麻植物中提取的非精神 活性化合物, Hess 等[34]报道了 18 例 TSC 相关癫痫 治疗经验, 初始剂量为 5 mg/(kg·d), 然后每周增加 5 mg/(kg·d)至目标剂量 50 mg/(kg·d), 2~12 个月 癫痫有效率为 50%, 合用氯巴占者有效率达到 58.3%, 2/3 的患者出现一种或多种相关副作用, 主 要是嗜睡、共济失调和腹泻。Geffey等[35]报道拉考 酰胺用于 46 例 TSC 相关的药物难治性部分性癫痫 治疗,有效率为48%。

6 结节性硬化症相关癫痫的生酮饮食治疗

生酮饮食的脂肪和低碳水化合物比例为 2~ 4:1, 其抗癫痫机制尚不完全清楚, 可能与改变脑 的能量代谢方式,改变细胞特性,改变神经递质、 突触传递和神经调质的功能,同时改变脑的细胞外 环境,降低兴奋性和同步性有关[1,31]。Kossoff等[36] 报道了 12 例 0.7~18 岁的 TSC 患者生酮饮食平均 治疗 2 年的结果, 显示 92% 癫痫得到有效控制, 75% 癫痫发作减少 90% 以上, 42% 至少有 5 个月的 癫痫无发作期。此外, 生酮饮食还可以在控制 TSC 相关癫痫发作同时,改善认识水平[37]。

TSC 的临床症状多较明显,除个别不典型病例 外,诊断多较容易。TSC 相关癫痫尽管可以应用 mTOR 抑制剂、AEDs 及生酮饮食治疗, 但仍有超 过半数为难治性癫痫,可以进行综合术前评估,进 行神经调控、姑息性或切除性手术治疗。

- 1 Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: updated clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol, 2018, 22(5): 738-748.
- 2 Wang YY, Pang LY, Ma SF, et al. Epilepsy may be the major risk factor of mental retardation in children with tuberous sclerosis: a retrospective cohort study. Epilepsy Behav, 2017, 77: 13-18.
- 3 Roach ES. Applying the lessons of tuberous sclerosis: the 2015 hower award lecture. Pediatr Neurol, 2016, 63: 6-22.
- 4 Yang G, Shi ZN, Meng Y, et al. Phenotypic and genotypic characterization of Chinese children diagnosed with tuberous sclerosis complex. Clin Genet, 2017, 91(5): 764-768.
- 5 van Eeghen AM, Black ME, Pulsifer MB, et al. Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex. Eur J Hum Genet, 2012, 20(5): 510-515.
- 6 Saxena A, Sampson JR. Epilepsy in Tuberous sclerosis: phenotypes, mechanisms, and treatments. Semin Neurol, 2015, 35(3): 269-276.
- 7 Bolton PF, Clifford M, Tye C, et al. Intellectual abilities in tuberous sclerosis complex: risk factors and correlates from the Tuberous Sclerosis 2000 Study. Psychol Med, 2015, 45(11): 2321-2331.
- 8 Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. Lancet Neurol, 2015, 14(7): 733-745.
- 9 Welin KO, Carlqvist P, Svensson A, et al. Epilepsy in tuberous sclerosis patients in Sweden - healthcare utilization, treatment, morbidity, and mortality using national register data. Seizure, 2017, 53: 4-9.
- 10 Jeong A, Nakagawa JA, Wong M. Predictors of drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. J Child Neurol, 2017, 32(14): 1092-1098.
- 11 Gül Mert G, Altunbaşak Ş, Hergüner Ö, et al. Factors affecting epilepsy prognosis in patients with tuberous sclerosis. Childs Nerv Syst, 2019, 35(3): 463-468.
- 12 Benova B, Petrak B, Kyncl M, et al. Early predictors of clinical and mental outcome in tuberous sclerosis complex: a prospective study. Eur J Paediatr Neurol, 2018, 22(4): 632-641.
- 13 Overwater IE, Verhaar BJ, Lingsma HF, et al. Interdependence of clinical factors predicting cognition in children with tuberous sclerosis complex. J Neurol, 2017, 264(1): 161-167.

- 14 Fohlen M, Taussig D, Ferrand-Sorbets S, et al. Refractory epilepsy in preschool children with tuberous sclerosis complex: early surgical treatment and outcome. Seizure, 2018, 60: 71-79.
- 15 Liang S, Li A, Zhao M, et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: emphasis on surgical candidate and neuropsychology. Epilepsia, 2010, 51(11): 2316-2321.
- 16 Liang S, Zhang J, Yang Z, et al. Long-term outcomes of epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex. J Neurol, 2017, 264(6): 1146-1154
- 17 Gipson TT, Johnston MV. New insights into the pathogenesis and prevention of tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders (TAND). F1000Res, 2017, 6: F1000 Faculty Rev-859.
- 18 Wilde L, Eden K, de Vries P, et al. Self-injury and aggression in adults with tuberous sclerosis complex: frequency, associated person characteristics, and implications for assessment. Res Dev Disabil, 2017, 64: 119-130.
- 19 Northrup H, Krueger DA, International tuberous sclerosis complex consensus group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 Iinternational tuberous sclerosis complex consensus conference. Pediatr Neurol, 2013, 49(4): 243-254.
- 20 Amin S, Lux A, Calder N, et al. Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. Dev Med Child Neurol, 2017, 59(6): 612-617.
- 21 Yang G, Yang L, Yang X, et al. Efficacy and safety of a mammalian target of rapamycin inhibitor in pediatric patients with tuberous sclerosis complex: a systematic review and meta-analysis. Exp Ther Med, 2015, 9(2): 626-630.
- 22 Samueli S, Abraham K, Dressler A, et al. Efficacy and safety of Everolimus in children with TSC-associated epilepsy - Pilot data from an open single-center prospective study. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11(1): 145.
- 23 Curatolo P, Franz DN, Lawson JA, et al. Adjunctive everolimus for children and adolescents with treatment-refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex: post-hoc analysis of the phase 3 EXIST-3 trial. Lancet Child Adolesc Health, 2018, 2(7):
- 24 Muncy J, Butler IJ, Koenig MK. Rapamycin reduces seizure frequency in tuberous sclerosis complex. J Child Neurol, 2009, 24(4): 477.
- 25 邹丽萍, 刘玉洁, 庞领玉, 等. 雷帕霉素治疗儿童结节性硬化症合 并癫痫的临床效果及安全性观察. 中华儿科杂志, 2014, 52(11):
- 26 Zou LP, Liu YT. Letter re: sirolimus for epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: A randomized controlled trial. Neurology, 2017, 88(10): 1008.
- Overwater IE, Rietman AB, Bindels-de Heus K, et al. Sirolimus for epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: a randomized controlled trial. Neurology, 2016, 87(10): 1011-1018.
- Krueger D, Wilfong A, Holland-Bouley K, et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. Ann Neurol, 2013, 74(5): 679-687.
- Krueger DA, Wilfong AA, Mays M, et al. Long-term treatment of epilepsy with everolimus in tuberous sclerosis. Neurology, 2016, 87(23): 2408-2415.
- 30 Jóźwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakieła D, et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis

- complex. Eur J Paediatr Neurol, 2011, 15(5): 424-431.
- Tibussek D, Klepper J, Korinthenberg R, et al. Treatment of infantile Spasms: report of the interdisciplinary guideline committee coordinated by the german-speaking society for neuropediatrics. Neuropediatrics, 2016, 47(3): 139-150.
- 32 Elterman RD, Shields WD, Bittman RM, et al. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. J Child Neurol, 2010, 25(11): 1340-1347.
- 33 Jennesson M, van Eeghen AM, Caruso PA, et al. Clobazam therapy of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. Epilepsy Res, 2013, 104(3): 269-274.
- 34 Hess EJ, Moody KA, Geffrey AL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. Epilepsia, 2016, 57(10): 1617-1624.
- 35 Geffrey AL, Belt OD, Paolini JL, et al. Lacosamide use in the treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. Epilepsy Res, 2015, 112: 72-75.
- 36 Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, et al. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. Epilepsia, 2005, 46(10): 1684-1686.
- 37 Park S, Lee EJ, Eom S, et al. Ketogenic diet for the management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex in children. J Epilepsy Res, 2017, 7(1): 45-49.

· 综 述 ·

婴儿痉挛症动物模型研究进展及其评价

刘雨田1, 邹丽萍1,2

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

【摘要】 婴儿痉挛症 (Infantile spasm, IS) 是一种婴幼儿期难治性癫痫性脑病, 临床表现是点头抱团样痉挛发作, 脑电图 (EEG) 呈发作间期高度失律以及精神运动发育落后。大多数患儿促肾上腺皮质激素 (Adrenocorticotropic Hormone, ACTH) 和氨己烯酸 (Vigabatrin, VGB) 治疗有效, 对普通抗癫痫药物效果不佳。婴儿痉挛症的病因有200 多种, 但至今发病机制不明。本文总结了 7 个有关婴儿痉挛症典型的动物模型。ARX 基因突变小鼠模型对雌二醇治疗有效, 且提出了中间神经元致病学说。唐氏综合症小鼠模型由氨基丁酸 B 受体 (GABA_BR) 激动剂诱发痉挛, 对托肽品 Q 治疗有效。N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 可以诱导大、小鼠痉挛发作, 在产前给予倍他米松或是产前游泳模拟产前压力解释了 ACTH 治疗有效性的原理。多重打击大鼠模型模拟大脑皮层受损导致的癫痫,做出了耐药模型。河豚毒大鼠模型是唯一有 EEG 发作间期高度失律的模型,并且和"发作不同步学说"相一致。本文回顾学习 7 个婴儿痉挛症不同动物模型的特点和局限性, 探讨婴儿痉挛症的发病机制, 以及部分模型的新药研究。

【关键词】 癫痫;婴儿痉挛症;动物模型;机制

婴儿痉挛症 (Infantile spasm, IS)是比较常见的灾难性癫痫性脑病,其发病率是 1/3 225。很多文献描述过该疾病的临床表现[1-5],但至今没有文献明确指出其发病机制。患儿发病年龄约在 3~12 月龄,高发年龄是 6 月龄。痉挛有年龄依赖性,之后转为其他难治性癫痫——比如部分性发作或是 Lennox-Gastaut 综合症。IS 临床表现是非常简短的对称性四肢、颈部或躯干屈曲或是外展样的肌肉收缩。痉挛可以单次发作,但是常见的是成串发作,醒睡转换期易发生。

IS 的脑电图 (EEG) 有别于其他形式的癫痫。 发作期 EEG 为广泛的慢波之后电衰减,接着是快速棘波。然而这也是经常变化的,有时候会缺如。 这种情况可以发生在不同患者之间或是同一患者 不同时间段⁶⁰。发作间期 EEG 是高度失律,由非同 步高电压慢波和频繁的多灶棘波组成,在非快速动 眼睡眠易记录到。

IS 明确的病因大概有 200 多种^[5,7]。最新的癫痫病因分为六大类,分别是:①基因突变;②结构异常;③代谢障碍;④免疫性相关;⑤感染后遗症;⑥病因不明^[8]。此分类科学且全面,同样适用于 IS。IS 不同的病因导致一样的临床发作和 EEG

异常,因此患者应该存在一个共同的发病机制^[3]。常见的基因异常是单基因突变、微缺失和微重复,这些基因编码的蛋白质在大脑功能中并不一样,进一步验证了 IS 病因的多样性。

IS 发病机制的另一个潜在线索是其独特的药理反应性。IS 对常规抗癫痫药物 (AEDs) 反应差, Sorel 等^[9]于 1958 年首次报道促肾上腺皮质激素 (ACTH)治疗 IS 有效, 是其一线用药, 约 42%~87% 的患儿接受 ACTH 治疗后临床无发作和 EEG 高度失律消失^[10-13], 但是至今其药理机制依然不明。

IS 的临床表现和 EEG 都非常独特,为了研究 其发病机制,合格的动物模型至关重要。但是发作表现如同人类的幼年动物模型一直没有建立成功。比如,研究多年大量的新生儿缺氧缺血性脑病(Hypoxic-ischemic encephalopaghy, HIE)动物模型发现,尽管有癫痫发作,但是从未有 IS 的临床表现。这样的结果也是可以解释的,因为并不是所有HIE 的患儿都患 IS。基因突变导致的结节性硬化(Tuberous sclerosis, TSC)其患儿发生 IS 有 40%~50%^[14],但是 TSC 的动物模型有严重性癫痫,却没有类似 IS 的临床表现^[15,16]。近几年的研究中,多个实验室做出了类似 IS 的大鼠或是小鼠动物模型。

回顾这几例动物实验之前,非常有必要探讨一下 IS 动物模型的标准。1996年,美国国立卫生研究院国家神经性疾病和卒中研究所(NIH/NINDS)

DOI: 10.7507/2096-0247.20190023

通信作者: 邹丽萍, Email: zouliping21@hotmail.com

工作小组制定了"理想的婴儿痉挛症模型"[17]的标 准:① 出生后早期自发性成串痉挛;② 发作期 EEG(包括电衰减); ③ 发作间期 EEG 高度失律; ④ ACTH 或是氨己烯酸 (VGB) 有效; ⑤ 行为认知 落后。包含上述所有标准的动物模型是非常困难 的,至今未成功,因此这只是个"理想"的动物模 型标准, 但这并未阻止对 IS 发病机制的探索[18]。其 实有效的最低动物标准也是可以探讨的, 低于这个 标准就不是 IS 动物模型。最近提出的一个最低动 物标准是: ① 异常 EEG; ② 出生后自发性癫痫发 作,但不一定是痉挛发作;③认知障碍[19]。还有一 个版本的标准是: ① 婴儿期痫性发作; ② ACTH 治疗有效^[20]。很难想象 IS 动物模型没有要求有痉 挛发作和发作期 EEG, 当然如果婴儿期有痉挛发作 就更好了。不过,检验动物模型是否有效,还是要 看是否能回答 IS 发病的病理生理机制这个问题。

1 基因异常导致婴儿痉挛症的动物模型

1.1 ARX基因敲入小鼠模型

ARX (Aristaless-related homeobox) 基因编码一种在神经元前体和成熟抑制性中间神经元中选择性表达的转录因子,影响细胞迁移,是导致 X-连锁 IS 的主要遗传亚型。ARX 中的 GCG 三联体重复扩增,导致 ARX 蛋白多聚丙氨酸区中增加 7 个丙氨酸,是最常见的遗传错误[21,22]。Olivetti等[23]用 7-Ala 扩增工程改造的基因敲入小鼠,称为 Arx (GCG) 10+7 小鼠。在小鼠出生后早期发育时短暂的进行雌二醇 (Estradiol, E2) 给药可预防婴儿期的痉挛发作和成年期的癫痫发作,并减少 EEG 异常放电。在青春期后或出生后 30 d 给药 E2 则无效。早期皮下注射 E2 治疗改变 ARX 三个下游靶点 (Shox 2, Ebf 3 和 Lgil)的 mRNA 水平,并恢复丢失的中间神经元,而不增加 γ-氨基丁酸 (γ—aminobutyric acid, GABA) 能突触密度。

评价: Arx (GCG) 10+7 小鼠是基因突变的动物模型,表现出与人类类似的 IS,自发性发作时 EEG 具有频繁间歇性尖峰放电,认知和行为障碍,不足之处是 EEG 没有高度失律,未评估 ACTH 的疗效。早期 E2 治疗可能会导致持久的转录变化从而导致持久的疾病修复,并可能潜在地作为遗传性中间神经元病变的疗法。这一模型让大家对中间神经元的缺失对癫痫的病理生理,尤其是 IS 的影响有了更多的了解。

1.2 唐氏综合征小鼠模型

唐氏综合征 (Down syndrome, DS) 是人类 21

号染色体三倍体变异导致的, 是智力障碍最常见的 遗传病因。DS 患儿癫痫发病率高于一般人群,而 且易患 IS^[24, 25]。DS 的 Ts65Dn(Ts)小鼠模型是 16 号染色体末端局部三倍体,其中有132个基因与人 类 21 号染色体类似。Ts 小鼠和人 DS 中共同三倍 体基因之一是 Kcnj6, 是 DS 关键区域的核心基因, 其编码 G 蛋白偶联内向整流钾(K1)通道亚基 2 (Channel subunit 2, GIRK2), 其在突触前和突触 后神经元中与 γ-氨基丁酸 B 受体 (GABA_BR) 功能性 连接。Ts 小鼠对 GABA,R 激动剂诱导的 IS 是非常 敏感的。GABA_BR激动剂诱导痉挛,表现为成串的 伸肌痉挛发作,同期 EEG 有电衰减,发作间期有高 度失律,有学习认知障碍,对 ACTH 及 VGB 治疗 有效。Joshi等[26]研究发现 GABA,R 激动剂(c-Butyrolactone, GBL) 诱导 Ts 小鼠。与 GIRK2 三倍 体 Ts 小鼠比, GIRK2 二倍体 Ts 小鼠海马神经元中 的 Kcnj6 已被从三倍体敲低到二倍体。Ts 小鼠中 Kcnj6 的拷贝数的减少解救了 GBL 诱发的 IS。以 GIRK2 二倍体 Ts 小鼠为标准, GIRK2 三倍体 Ts 小 鼠海马神经元中 GABA,R 介导的 GIRK2 电流增 加。类似地,用GIRK拮抗剂托肽品Q(tertiapin-Q) 药理学敲低 Ts 小鼠脑中的 GIRK2 通道也解救 了 Ts 突变小鼠由 GBL 诱导的 IS。GABA,R 偶联的 GIRK2 通道对于 Ts 小鼠中 GBL 诱导的 IS 是必需 的,并且可以用于 DS 导致的 IS 的新型靶点治疗。

评价: TS 小鼠是基因异常的动物模型,需要GABA_BR 激动剂诱导痉挛,对 GABA_BR 激动剂敏感。表现为成串的伸肌痉挛发作,同期 EEG 有电衰减,有认知障碍,对 ACTH 治疗有效。不足之处是没有痉挛发作年龄的描述及痉挛发作是 GBL 诱导的,没用仔细描述发作间期的高度失律。此动物模型测试了 GIRK2 对于 Ts 中 GABA_BR 激动剂诱发的 IS 所必需的假说,评估了 Ts 脑中 GIRK2 通道遗传学或药理学上敲低对 GABA_BR 激动剂诱导 Ts 小鼠的 IS 的效果。

2 N-甲基-D-天冬氨酸受体诱发癫痫动物模型

2.1 倍他米松-N-甲基-D-天冬氨酸受体诱发癫痫 大鼠模型

孕 15 d 母鼠倍他米松处理, 大鼠出生后从第 10 天 (Postnatal day10, P10)至 P15 腹腔注射 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA)诱发痉挛。这一实验基本原理没有完全阐明, 似乎是试图模仿产前压力, 孕期经过倍他米松处理后的新生大鼠对 NMDA 更敏感。NMDA 可以诱发早期痉

挛发作, NMDA 诱发的癫痫发作类型在大鼠发育 成熟期转变, 大鼠模型有类似人类 IS 的 EEG, 对 ACTH 和 VGB 治疗有效[27,28]。这个模型已经被独立 证实有效[29], 再一次验证了 ACTH 对 IS 治疗的有 效性。因给予 ARX 基因敲入的新生小鼠[Arx (GCG) 10+7] E2 治疗, 可以增加其皮层 GABA 能神 经元数量[30]。借用这个思路, Chachua [31] 在 NMDA 诱发痉挛之前,给予新生大鼠(P3)E2治疗,虽然 未减少 NMDA 诱发的痉挛, 但是其皮层 GABA 能 神经元增加, 且雄性大鼠行为有改善。提示 E2 也 许可以治疗因 GABA 能缺乏导致的 IS 患儿, 但对 其他诱因导致的 IS 无效。

评价: NMDA 是兴奋性神经递质, 可以诱发 新生大鼠痉挛发作, 有类似人 IS 的发作形式和年 龄依赖性,对 ACTH和 VGB治疗有效。孕期给予 大鼠倍他米松模拟产前压力,大鼠对 NMDA 更敏 感。此动物模型不足之处是癫痫不是自发的,是由 NMDA 诱发的,而且 EEG 没有明确描述。

2.2 N-甲基-D-天冬氨酸受体诱发癫痫小鼠模型

由于 IS 的病因有一大类是基因突变, 基因工 程小鼠在以后研究 IS 病因中会越发重要。虽然 NMDA 诱导痉挛症模型大鼠婴儿早已被研究, 但 是 Shi 等[32]首次研究出 IS 的小鼠模型。分别在 C57 和 Balbc 小鼠出生 P11、P12、P13 腹腔注射 NMDA (7、15、30 mg/kg), 发现 C57 小鼠在 P13 注射 NMDA (15 mg/kg) 既能诱导癫痫, 又能低死亡率。小鼠 在注射 NMDA 后有成串的屈曲样痫性发作,而且 有年龄依赖性,提前电极埋入式 EEG 小鼠死亡率 高,未能记录 NMDA 给药时 EEG,给予 NMDA 后 6d(P19)EEG没用高度失律,小鼠记忆力下降、运 动协调受损而且易焦虑, ACTH 治疗减少癫痫发作 次数和幅度。该实验为研究 IS 发病机制增加了一 个新的动物模型。

评价: NMDA 诱发癫痫的小鼠模型, 有成串 的屈曲样痫性发作和年龄依赖性, ACTH 治疗部分 有效,有认知障碍。因幼鼠太小埋入式 EEG 小鼠 死亡率过高未能记录 EEG, 且痉挛是 NMDA 诱发 的。未在孕期给予小鼠倍他米松。此研究拓展了 NMDA 诱导 IS 的动物模型, 为日后基因小鼠模型 做好准备。

2.3 N-甲基-D-天冬氨酸受体诱发癫痫产前压力大 鼠模型

产前压力学说(邹氏学说)是在临床工作中发 现的, Shi 团队[33]使怀孕大鼠从怀孕第一天到生产, 每天在 4℃ 水中游泳 5 min, 新生大鼠 P13 腹腔注 射 NMDA 诱发癫痫。产前游泳的实验组大鼠对 NMDA 更敏感。NMDA 可以诱发屈曲样痉挛发 作,没有 EEG 描述, ACTH 治疗减少痉挛发作和大 鼠死亡率。与对照组比,实验组大鼠血清皮质醇、 血清 ACTH 低, 脑组织中 GABA 减少, 海马、大脑 皮层、下丘脑和脑干中 NMDA 受体 1 (NMDAR1) 和 NMDA 受体 2B (NMDAR2B) 增多, 海马中 NMDA 受体 2A (NMDAR2A) 增多。实验组大鼠 脑组织线粒体肿胀, 嵴减少, 嵴断裂消失。皮质醇 和 ACTH 是下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴 (Hypothalamicpituitary-adrenocortical axis, HPA 轴) 重要的激素, 母体压力导致后代的这些激素减少。此外,这种效 果持续出生后 4 周, 可能的机制是, 母体产生的糖 皮质激素和儿茶酚胺太多会导致子宫胎盘的血液 减少,进一步导致胎儿缺乏营养,从而影响其 HPA 轴[34]。胎儿的糖皮质激素循环能力有限,因此,即 使少量流入胎儿血液的糖皮质激素也会引起糖皮 质激素浓度的显着变化,特别是影响胎儿 HPA 轴 的功能[35]。Brunson等[36]认为与产前应激暴露相关 的过量促肾上腺皮质激素释放激素 (Corticotropinreleasing hormone, CRH)对 IS 的发生至关重要。 此实验组大鼠对 NMDA 诱导癫痫和对 ACTH 的治 疗都更敏感。邹氏学说认为所有 IS 的病因都会导 致 NMDA 受体的过表达, 进而诱发癫痫。脑发育 不良, 遗传性代谢疾病等因素可能导致 NMDA 受 体过度表达, 并根据妊娠期不良事件触发 IS。

评价: NMDA 诱导产前游泳的新生大鼠癫痫 发作,表现为屈曲样痉挛发作,ACTH治疗减少痉 挛发作和死亡率。没有 EEG、癫痫年龄依赖性和认 知障碍的描述。产前游泳使大鼠对 NMDA 更敏 感,模拟产前压力。该动物模型提出了诱导疾病的 机制并建立了一个新模型,可用于解释流行的3个 假说(CRH 假说、NMDA 假说和 5-羟色胺酸假 说)。还为 IS 的发作提供了依据, 并阐明了 ACTH 是该疾病最有效治疗方法的原因。

3 结构异常导致婴儿痉挛症的动物模型

3.1 多重打击大鼠模型

建立大脑皮层和皮层下网络相互异常作用,尤 其是和脑干网络异常作用导致的 IS 的动物模型。 多重打击大鼠是同时导致大鼠大脑皮层和皮层下 病理损伤。给 P3 大鼠脑室内注射多柔比星, 大脑 皮层注射脂多糖。多柔比星是一种蒽环类化学剂, 通过氧化应激损伤和杀死神经元, 而脂多糖是从革 兰氏阴性菌释放的毒素,能够损伤脑白质并在炎症

细胞中活化。2 d 后用对氯苯丙氨酸注射大鼠,通 过阻断色氨酸羟化酶来消耗脑中的 5-羟色胺,增加 神经元的兴奋性诱导痉挛发作。大鼠 P4~P13 d有 成串的屈曲外展样痉挛, P9 d 现边缘系统动作性痫 样发作。同期 EEG 与人类相似, 49% 的痉挛发作 有相关 EEG, 其中 27% 的痉挛发作 EEG 电衰减, 73% 痉挛发作有棘尖波放电。发作间期 EEG 高幅 棘慢波;有学习记忆困难和社交困难;行为呆板类似 孤独症。ACTH 无效, VGB 控制发作只能持续到 P5 d。这些大鼠的脑神经解剖显示右皮质厚度的减 少和胼胝体、纹状体、海马、丘脑以及其他结构中 弥漫性损伤^[37]。Galanopoulou等^[38]研究发现尽管在 别的 IS 动物模型中有效的药物, 比如半胱天冬酶 1 抑制剂 VX-765 (50~200 mg/kg, 腹腔内注射) 和 GABA_BR 抑制剂 CGP35348 (12.5~100 mg/kg, 腹腔内注射)或是 17β-E₂(40 ng/g·d, 皮下注射), 没 有一种治疗表现出对此动物模型痉挛发作有急性 或延迟作用,但都具有良好的耐受性。

评价: 化学损伤大鼠大脑皮层及皮层下组织,临床表现为成串的屈曲外展样痉挛发作,有年龄依赖性,发作期 EEG 有电衰减,发作间期 EEG 没用高度失律,只有棘慢波,有认知障碍,ACTH治疗无效。建立了耐药难治性痉挛动物模型,这和人类有明显病灶的 IS 更耐药的情况相符^[39],可以用于新药的筛选。

3.2 河豚毒大鼠模型

河豚毒 (Tetrodotoxin, TTX) 大鼠模型最初用 于研究神经元电活动在海马发育中的作用, 但是发 现其可诱导癫痫发作,而且很像 IS 的临床表现[40]。 Lee 等^四在大鼠出 P10~P12开始, TTX10 µM 长期 (28 d) 注入其海马或大脑皮层。晚几天,同样的剂量就不 会发生痉挛和癫痫。双脱氧葡萄糖研究显示,以输 注套管尖端为中心产生一个直径为 2.5 cm 的神经 元失活区域。这种处理可能模拟 IS 患者的头颅 PET 报告中的区域性低代谢。大鼠 P21 之前, 其躯 干或前肢短暂屈曲或外展,成串发作,约50次/串, 醒睡转换期多见。痉挛持续2个月,6个月的时候 转为边缘系统动作性癫痫。VEEG 显示有和人类相 似的发作期 EEG, 与人类对比, 发作期 EEG 是大量 慢波后电衰减,随后是大量棘波。此外,发作间期 还有类似人类的高度失律。Frost 等[42]研究发现 VGB 在 TTX 模型中有效抑制痉挛发作和高度失 律。VGB 也似乎优先抑制 EEG 记录中的异常高频 振幅 (High frequency oscillations, HFO) 的产生, HFO 反应了颞叶和新皮层发生局灶癫痫, 从而暗

示新皮层 HFO 在 IS 的地位。

评价:慢性损伤动物模型,有成串的痉挛发作,醒睡转换期多见,发作期 EEG 有电衰减,发作间期 EEG 有高度失律,多在非快速动眼睡眠出现,这是至今唯一的 IS 动物模型中 EEG 有高度失律,对 IS 动物模型 EEG 高度失律的评估做出了重大贡献,不足之处在于没有评估认知障碍和ACTH的疗效。

因此, Frost 等^[3]提出"发展不同步学说": 脑 损伤或对神经元发育重要的基因突变等原因,导致 两个或多个中枢神经系统发育过程中特殊时间不 同步是 IS 发病的主要机制。某些脑系统功能失调 导致发育状态不同, 因此脑组织成熟度不同步。脑 功能失调继发于多种诱因, 这和 IS 患者病因学多 样性相一致。TTX模型的特征与发育不同步的概 念一致, 众所周知, 神经元电活动在神经元网络成 熟正常过程中起重要作用。通过 TTX 在局部大脑 皮层中抑制神经元活性,可以预测该区域中神经元 的成熟将被改变并且可能延迟其在远端位点的突 触配对。因此, TTX 暴露细胞的发育应该与未暴露 细胞不同步。目前尚不清楚不同步如何导致 IS, 但 由不同病因引起不同类型的不同步就不得不融合 在一个"关键系统"上,这将引发导致 IS 共同通 路的病理生理机制。

综上所述,目前 IS 发病基本机制的动物模型还在探索阶段。现有的几种动物模型也验证一些发病机制的假说,近年也有一些新的动物模型(产前压力模型、NMDA小鼠模型),但理想动物模型并未出现,更多是在原有模型上做进一步药物筛选的研究。技术改进对于研究啮齿类动物幼崽的癫痫发作而言是非常重要的,有效的动物模型一旦验证,便有机会研究造成这种灾难性癫痫的发病机制,为其有效治疗提供新途径。

- 1 Riikonen R. Epidemiological data of west syndrome in Finland. Brain Dev, 2001, 23(7): 539-541.
- 2 Shields WD. Infantile spasms: little seizures, BIG consequences. Epilepsy Curr, 2006, 6(3): 63-69.
- 3 Frost JD Jr, Hrachovy RA. Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronization. J Clin Neurophysiol, 2005, 22(1): 25-36.
- 4 Hrachovy RA. West's syndrome (infantile spasms). Clinical description and diagnosis. Adv Exp Med Biol, 2002, 497: 33-50.
- 5 Dulac O, Soufflet C, Chiron C, *et al.* What is West syndrome? Int Rev Neurobiol, 2002, 49: 1-22.
- 6 Kellaway P, Hrachovy RA, Frost JD Jr, et al. Precise characterization and quantification of infantile spasms. Ann Neurol, 1979, 6(3): 214-218.

- 7 Baram TZ. Pathophysiology of massive infantile spasms: perspective on the putative role of the brain adrenal axis. Ann Neurol, 1993, 33(3): 231-236.
- 8 Scheffer IE, 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-
- 9 Sorel L, Dusaucy-Bauloye A. Findings in 21 cases of Gibbs' hypsarrhythmia; spectacular effectiveness of ACTH. Acta Neurol Psychiatr Belg, 1958, 58(2): 130-141.
- 10 Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P, et al. Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms. J Pediatr, 1983, 103(4): 641-645.
- 11 Hrachovy RA, Frost JD Jr, Glaze DG. High-dose, long-duration versus low-dose, short-duration corticotropin therapy for infantile spasms. J Pediatr, 1994, 124(5 Pt 1): 803-836.
- 12 Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, et al. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. Pediatrics, 1996, 97(3): 375-379.
- 13 Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The united kingdom infantile spasms study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet, 2004, 364(9447): 1773-1778.
- 14 Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. Epilepsia, 2010, 51(7):
- 15 Zeng LH, Xu L, Gutmann DH, et al. Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex. Ann Neurol, 2008, 63(4): 444-453.
- 16 Meikle L, Pollizzi K, Egnor A, et al. Response of a neuronal model of tuberous sclerosis to mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors: effects on mTORC1 and Akt signaling lead to improved survival and function. J Neurosci, 2008, 28(21): 5422-5432.
- 17 Stafstrom CE, Moshe SL, Swann JW, et al. Models of pediatric epilepsies: strategies and opportunities. Epilepsia, 2006, 47(8): 1407-1414.
- 18 Stafstrom CE. Infantile spasms: a critical review of emerging animal models. Epilepsy Curr, 2009, 9(3): 75-81.
- 19 Marsh ED, Golden JA. Developing an animal model for infantile spasms: pathogenesis, problems and progress. Dis Model Mech, 2009, 2(7-8): 329-335.
- 20 Stafstrom CE, Holmes GL. Infantile spasms: criteria for an animal model. Int Rev Neurobiol, 2002, 49: 391-411.
- 21 Stromme P, Mangelsdorf ME, Scheffer IE, et al. Infantile spasms, dystonia, and other X-linked phenotypes caused by mutations in Aristaless related homeobox gene, ARX. Brain Dev, 2002, 24(5):
- 22 Stromme P, Mangelsdorf ME, Shaw MA, et al. Mutations in the human ortholog of aristaless cause x-linked mental retardation and epilepsy. Nat Genet, 2002, 30(4): 441-445.
- 23 Olivetti PR, Maheshwari A, Noebels JL. Neonatal estradiol stimulation prevents epilepsy in arx model of x-linked infantile spasms syndrome. Sci Transl Med, 2014, 6(220): 220ra12.
- 24 Stafstrom CE. Epilepsy in Down Syndrome: Clinical Aspects and

- Possible Mechanisms. Am J Ment Retard, 1993, 98(suppl): 12.
- Stafstrom CE, Konkol RJ. Infantile spasms in children with down syndrome. Dev Med Child Neurol, 1994, 36(7): 576-585.
- Joshi K, Shen L, Michaeli A, et al. Infantile spasms in down syndrome: Rescue by knockdown of the GIRK2 channel. Ann Neurol, 2016, 80(4): 511-521.
- 27 Chachua T, Yum MS, Veliskova J, et al. Validation of the rat model of cryptogenic infantile spasms. Epilepsia, 2011, 52(9): 1666-1677.
- Yum MS, Chachua T, Veliskova J, et al. Prenatal stress promotes development of spasms in infant rats. Epilepsia, 2012, 53(3): e46-
- 29 Tsuji M, Takahashi Y, Watabe AM, et al. Enhanced long-term potentiation in mature rats in a model of epileptic spasms with betamethasone-priming and postnatal N-methyl-D-aspartate administration. Epilepsia, 2016, 57(3): 495-505.
- 30 Price MG, Yoo JW, Burgess DL, et al. A triplet repeat expansion genetic mouse model of infantile spasms syndrome, Arx(GCG)10+7, with interneuronopathy, spasms in infancy, persistent seizures, and adult cognitive and behavioral impairment. J Neurosci, 2009, 29(27): 8752-8763.
- 31 Chachua T, Di Grazia P, Chern CR, et al. Estradiol does not affect spasms in the beta methasone-NMDA rat model of infantile spasms. Epilepsia, 2016, 57(8): 1326-1336.
- 32 Shi XY, Yang XF, Tomonoh Y, et al. Development of a mouse model of infantile spasms induced by N-methyl-D-aspartate. Epilepsy Res, 2015, 118: 29-33.
- 33 Shi XY, Ju J, Zou LP, et al. Increased precipitation of spasms in an animal model of infantile spasms by prenatal stress exposure. Life Sci, 2016, 152: 171-177.
- 34 De Weerth C, Buitelaar JK. Physiological stress reactivity in human pregnancy--a review. Neurosci Biobehav Rev, 2005, 29(2): 295-312.
- 35 Murphy BE, Clark SJ, Donald IR, et al. Conversion of maternal cortisol to cortisone during placental transfer to the human fetus. Am J Obstet Gynecol, 1974, 118(4): 538-541.
- Brunson KL, Avishai-Eliner S, Baram TZ. ACTH treatment of infantile spasms: mechanisms of its effects in modulation of neuronal excitability. Int Rev Neurobiol, 2002, 49: 185-197.
- Scantlebury MH, Galanopoulou AS, Chudomelova L, et al. A model of symptomatic infantile spasms syndrome. Neurobiol Dis, 2010, 37(3): 604-612.
- Galanopoulou AS, Mowrey WB, Liu W, et al. Preclinical Screening for treatments for infantile spasms in the multiple hit rat model of infantile spasms: An Update. Neurochem Res, 2017, 42(7): 1949-
- 39 Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. Epilepsia, 2010, 51(10): 2175-2189.
- Galvan CD, Hrachovy RA, Smith KL, et al. Blockade of neuronal activity during hippocampal development produces a chronic focal epilepsy in the rat. J Neurosci, 2000, 20(8): 2904-2916.
- 41 Lee CL, Frost JD Jr, Swann JW, et al. A new animal model of infantile spasms with unprovoked persistent seizures. Epilepsia, 2008, 49(2): 298-307.
- 42 Frost JD Jr, Le JT, Lee CL, et al. Vigabatrin therapy implicates neocortical high frequency oscillations in an animal model of infantile spasms. Neurobiol Dis, 2015, 82: 1-11.

・Epilepsia专栏・

儿童癫痫自我管理的干预措施: 证据等级是什么



Wagner JL, Modi AC, Johnson EK, et al 江欣悦 译,熊维希 慕洁 审

【摘要】 通过对儿科癫痫领域中自我管理的相关文献进行系统评价,以响应(美国)医学研究所提出的提高青少年中癫痫患者自我管理能力的相关措施。纳入标准:出生到18岁期间出现痫性发作或诊断为癫痫的青少年和(或)其照顾者、1985年-2014年以英文发表、在人类发展指数较高的国家进行的研究。摘要和关键词中必须明确提到"Self-care"(1996年以前)和/或"Self-management"(1996年以后)。该系统评价分为以下7个步骤:①确定相关文献的检索标准以及数据库;②评定摘要;③全文回顾;④将最终引用文献整合到发展、干预以及自我管理类别相关的因素中;⑤依照美国神经病学学会的标准对干预性实验进行证据分级(LOE)评定;⑥对包含对照组的 LOE Ⅲ级的文章进行试验报告统一标准(CONSORT)评价;⑦在四种自我管理领域对干预结局进行分类。共有87篇文章符合纳入标准,其中24篇是 LOE等级为Ⅲ或Ⅳ的干预性实验。大多数研究(n=20,80%)为LOE Ⅲ级;然而只有8项研究包含对照组并符合试验报告统一标准(CONSORT)。其他大部分试验忽视了干预因素(比如实施过程和治疗的精准度)、随机化、参与者、缺失数据以及效应值或置信区间。这24项干预性研究报道有意义的影响体现在4个方面:个体(n=13),家庭(n=6),医疗保健系统(n=3)以及社区(n=2)。所有研究其证据等级均未达到Ⅰ或Ⅱ级,也并未完全符合 CONSORT标准。结果描述较好,但自我管理干预的性质(如多病灶,目标技能)和观察到的结果异质性使得各研究之间的比较变得复杂。包括大样本量、干预影响、治疗保真度和功效分析的临床随机对照试验是进一步提高证据基础所必需的。

【关键词】 家庭管理; 行为健康干预; 社会心理干预; 行为心理干预

要点

- •80% 自我管理干预研究的证据等级为Ⅲ级; 其中仅一半有对照组
- 自我管理干预措施对个人、家庭、医疗保健 系统和社区领域产生了重大影响
- 没有研究的证据等级达到 Ⅰ 级或 Ⅱ 级或完全 满足 CONSORT 的要求, 多中心临床随机对照试验 对于检验自我管理干预的影响是必要的

大约 1% 的青少年在过去的 1 年中出现癫痫发作,其中高达 50% 的青少年共患有精神病和(或)认知障碍。即使没有合并其他疾病,癫痫本身仍在影响着青少年的日常功能,包括社交困难、对癫痫发作的担忧和治疗依从性,这就需要自我管理计划来帮助癫痫患者及其家人克服这些挑战。根据2012 年医学研究所(IOM)的报告,自我和家庭管理干预应提供知识和技能来管理癫痫及其共患病,保持健康的生活方式,有效地与医疗服务者合作并

独立生活。一些研究对癫痫患者及其家属进行了 自我管理干预测试,之前的系统评价也证明其有 益。然而这些评价对自我管理的定义各不相同且 模棱两可,将成人和儿童研究混杂在一起,使其难 以对这些文献进行系统化评估。

为落实 IOM 关于改善儿童癫痫自我管理措施的建议,本系统评价利用 Modi 等的儿童自我管理模型来整合帮助癫痫患儿(0~18岁)和其照顾者控制癫痫及共病的干预措施。系统评价的目标如下:①将符合条件的文献分为三类:工具开发、干预或自我管理的影响因素;②使用美国神经病学学会(AAN)证据水平(LOE)分类系统来评估自我管理干预的证据等级;③根据试验报告综合标准(CONSORT)非药物治疗指南来评估自我管理干预的结果;⑤明确指出文献中的不足;⑥为未来的研究和临床实践提出建议。

1 方法

癫痫管理优化网络的儿科癫痫自我管理工作组对现存的儿科癫痫自我管理文献进行了系统评价。

DOI: 10.7507/2096-0247.20190024

通信作者: Wagner JL, Email: wagnerjl@musc.edu



1.1 定义

Modi 等将自我管理定义为"患者和家庭参与 控制慢性疾病的健康行为及相关过程的相互作 用"。他们的模型从个人、家庭、社区和医疗保健 系统水平 4 个方面阐明了通过认知, 情感和实现社 会过程对自我管理行为的影响。根据儿科自我管 理模型,工作组采用了"自我管理"的全面定义, 其中包括以下内容:①可能影响癫痫控制和健康 的因素[例如药物/治疗(依从性)、压力、自我效 能、应对技巧(仅指在自我管理的背景下)];②在 日常生活中预防或处理癫痫及其共病以促进身心 健康的行为或措施(如社会心理干预、依从性、教 育干预、改善生活方式);③护理人员在癫痫管理 中的复杂角色和行为,以及护理人员对癫痫的应对 和护理人员与儿童福祉相联系的动态过程; ④ 在 适应儿童发育的情况下促进或过渡到日益独立的 自我管理; ⑤ 由社会、健康和社区系统的导航;

⑥ 与儿童的医疗保健团队及学校合作。"干预"被定义为包括任何社会心理/心理/精神/教育治疗。该定义认为任何应对或管理癫痫及其共病的措施均为自我/家庭管理干预(如认知-行为干预、依从性干预、应对技能干预)。

评价分 7 个阶段进行:① 确定书目检索标准和数据库,并得出初步检索结果;② 基于评审重点对摘要进行评估;③ 对全文进行合格审查;④ 将最终引用文献分为三类(工具开发、干预或与自我管理的影响因素);⑤ 依照美国神经病学学会的标准对干预性实验进行证据分级(LOE)评定(图 1);⑥ 根据 CONSORT 指南对包含对照组的Ⅲ级干预研究的非药物治疗进行评价;⑦ 对自我管理的所有干预研究结果分别从四个方面进行描述:个人、家庭、医疗保健系统和社区及过程(如满意、可行性)。

在初始阶段,大学参考文献图书管理员协助审查搜索过程并确保包含所有可能的关键词,包括以

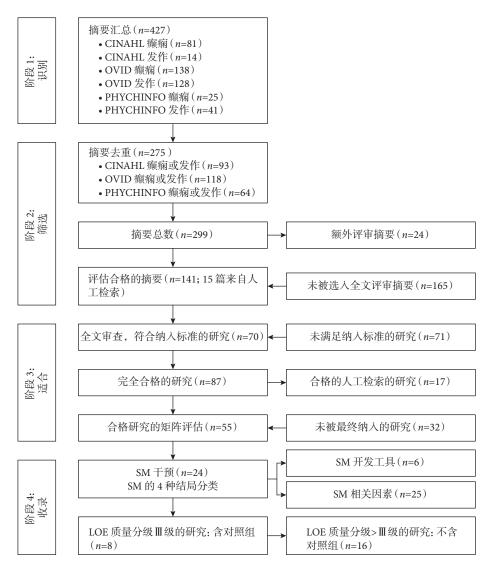


图 1 儿童癫痫自我管理文献审阅

不同方式组合的已识别的 52 个术语(表 1)。在护理和相关健康文献累积索引(CINAHL)、PsycINFO和 OVID MEDLINE 数据库中对所选的关键词进行文献搜索。

1.2 纳入和排除标准

文章的最终纳入标准包括针对有痫性发作或癫痫诊断的 18 岁及以下青少年,发表于 1985 年-2014年,用英语撰写,并且在美国或人类发展指数很高的国家进行研究(由联合国开发计划署评定)。针对 0~18 岁青少年照顾者(父母、监护人)的研究也包括在内。研究摘要和关键词必须明确提及"自我照顾"(1996 年前的研究)和/或"自我管理"(1996 年后的研究)。研究类别包括文献综述,Meta分析和原始实证研究。以特定行为健康症状(例如焦虑或抑郁)作为主要结果的干预研究必须针对自我管理的一方面(如处理和管理癫痫的行为变化等)。未发表的手稿、论文和非英文出版物被排除在外。

1.3 数据收集和编码

在第一阶段,综合搜索策略共产生了 427 次引用,其中 275 项是非重复性研究。由于关键词在计算机数据库中的使用和索引不一致,审阅者将参考列表与初始搜索结果进行交叉引用还识别出其他 24 篇文章。最初测量儿童自我管理中特定因素的所有描述性和实验性研究都包括在第一阶段中。在不同组合中出现率最高的关键词是发作性疾病、癫痫、生活质量、育儿、定性评价、定量评价和健康结果(表1:标有*的检索词)。

在阶段二中,299 篇摘要被分成相等或可比较的亚组并分配给两位独立审稿人,以评估其与儿科癫痫自我管理的相关性。在第三阶段,配对的独立审稿人对141份留用文章进行了全面审查。之后审稿人根据前文所列的纳入和排除标准选择文章。

在第四阶段,审核人员通过矩阵评估最终确定了55项符合条件的研究。我们使用最终矩阵来审查和评估研究,包括参考文献、质量评分、干预等级(如果适用)、样本量和设置、研究设计/方法、使用的调查方法/工具、初级和中级研究结果以及审稿人评论。所选文章共分为三组:①自我管理工具开发;②与自我管理的影响因素;③自我管理干预措施。

最终一组自我管理干预研究被确定下来并纳 人到本研究的评价中。在第五阶段,独立审稿人以 美国神经病学学会 LOE 评估这些研究的优势。因 为 LOE 分类主要是为了评估药物或医学干预(而 不是用于针对心理的自我管理干预),为区分包含

表 1 检索词

Pediatric	Toddler
Epilepsy-required	Preschool
Seizure-required	Child
Seizure disorder-required	Youth
Chronic illness	Tween
Self-determination	Adolescence
Self-management	Adolescents
Self-revelation	Teen
Medication management	Teenager
Family management	Caregiver
Adherence	Parenting*
Psychosocial	Parent
Psychosocial issues	Family
Psychosocial problems	Family systems
Mental health	Family problems
Behavioral health	Psychological intervention
Education	Program
Health care	Group intervention/therapy
Transition	Qualitative evaluation*
Life course	Quantitative evaluation*
Development	Interventions
Self-efficacy	Intervention trials
Coping	Health outcomes*
Quality of life*	Medical home
Infant	Generation plurals
Infancy	Millennium generation

^{*}表示最高引用率的检索词

对照组的研究与没有对照组的研究,工作组在所谓的III级中增加了新的等级。由于评审员评分的不同,工作组组长随后对研究进行了最终评估,并与委员会一起对有争议的条目进行逐一讨论,最终使每个研究的 LOE 评级达成一致[参见图 1 的系统综述和Meta 分析优先报告的条目 (PRISMA)流程图]。通过 AAN 对干预性实验进行证据分级的标准 (AANLOE)、每个委员会配对的独立审查组、配对组间的独立审查以及全委员会审查和讨论,解决了研究评估中的偏移风险。最终完整矩阵得到工作组的所有成员审核和批准。

在第六阶段,根据 CONSORT 指南中非药物治疗实验的评估方法来评价 LOE Ⅲ级且包含对照组的研究在方法学上的科学严谨性。最后在第七阶段,

所有干预研究的结果都归为自我/家庭管理范畴。

1.4 数据分析

该团队以表格的形式总结了核心的研究特点、 LOE 质量评分(表 2)和 CONSORT 指南的要求 (表 3)。此外表 2 还列出了 4 个自我管理影响方面 的干预结果:个人、家庭、医疗保健系统和社区,以 及过程结果(如满意度和可行性)。表 S1(参见原 文链接)中列出了补充的研究特点细节。最终以描 述性表格来表达主要的结果和研究设计的科学严 谨性,并关注结果是显著增加还是减少或没有变化。

2 结果

2.1 检索结果

该研究确定了427篇与儿童癫痫自我管理相关 的文章, 其中有 141 篇摘要需进一步审查。通过对 自我管理决定因素、工具开发和干预措施进行审查 后共有87篇文章符合纳入标准。其中包括24项针 对 0~18 岁的癫痫患者和/或其护理人员、医疗服务 提供者和教育工作者的自我管理干预措施(图1)。 表 S1 (参见原文链接)中列出了所评估的每项干预 研究特点的详细总结。下面将详细介绍这 24 项干 预研究。

2.2 干预研究的系统评价特点

符合纳入标准的 24 项研究为 1991 年-2014 年 的出版物中的代表作(表 2)。大多数出版物自 2008 年 (n=14) 出现, 2013 年逐渐成型 (n=4)。 24 项符合纳入标准的研究的 LOE 评分为Ⅲ级或 8个设置有对照组。

根据 CONSORT 指南进一步评估了这 8 项包 含有对照组的 III 级研究(表 3)。此 8 项研究的干 预后结果均有所改善。多数研究都遵循 CONSORT 指南来描述背景信息、参与者、结局、统计方法以 及包括目标(假设)、基线数据和辅助数据分析。 然而研究在很大程度上忽略了干预的过程(如实施 和严格治疗)、参与者流、样本量的确定(如把握度 分析)、缺失数据的处理(意向性分析)以及效应值 或置信区间。其中6项研究采用随机化方法,但文 章中未包括由谁完成随机化程序、如何进行随机化 以及是否盲法分组的具体信息。没有研究报告不 良事件存在与否。对研究结果的解释在广度和深 度上均有所不同,其中有些文章对研究的局限性和 对基础证据的贡献价值进行了综合讨论。

2.2.1 自我管理成果 总的来说, 24 项干预研究显 示对个体 (n=13) 和家庭 (n=6) 以及在较小程度上 对医疗保健系统 (n=3) 和社区 (n=2) 有显著影响。 每项研究检查了1~11项与自我管理相关的结果, 16 项研究(67%)报道对至少1项检测结果的有显 著影响。13项研究(58%)报道了对自我管理计划 的满意度、可行性、准确性和可接受性有积极影响。 2.2.2 个人结果 对个体结果的影响主要是针对儿 童心理健康和行为问题(n=7)、自我意识和自我效 能 (n=6)、儿童癫痫知识 (n=6)、生活质量 (n=5)、 社交技巧、支持和披露(n=5)。在8项Ⅲ级(含有 对照组)研究中,6项(75%)报告对个体结果产生 了积极影响。其中多数研究结果是针对儿童心理 健康和行为问题 (n=4) 以及社交技能、支持和条件 披露(n=4)。只有 2 项研究发现分别对依从性和发 作情况有显着的积极影响。没有Ⅳ级研究报道对 个体水平结果的影响。

- 2.2.3 家庭结果 对家庭结果产生的影响主要有父 母知识储备(n=5)、家庭功能(n=3)、父母的焦虑和 恐惧(n=3)。在8项Ⅲ级(有对照组)研究中,只有 4项(50%)研究发现对家庭结果有积极影响。其中大 多数研究针对父母知识(n=3)和父母担忧及恐惧(n= 3)。没有Ⅳ级研究报告对家庭结果产生积极影响。 2.2.4 卫生系统结果 对医疗系统结果有重大影响 是联合治疗/合作 (n=1) 和护理信心 (n=1) 。在 3 项 Ⅲ级(包含对照组)研究中,卫生保健服务和合作/ 联合治疗的结果各不相同。
- 2.2.5 社区结果 仅有少数研究描述了对社区结果 的影响(n=3), 仅有1项Ⅲ级(包含对照组)研究发 现对入学率有积极影响。
- 2.2.6 过程结果 多数研究报道了对可接受性,可 行性和满意度有积极的影响(n=15),包括半数 Ⅲ级研究(*n*=4)。满意度是最常见的患者/护理人 员报告的结果。值得注意的是多数Ⅳ级研究仅报 告过程变量。

3 结论

本系统评价描述和评论自我管理(社会心理、 心理、精神或教育)干预措施,以帮助癫痫青少年 患者及其照顾者控制癫痫发作及其合并症。这是 唯一一项提供如此全面且定义明确并将自我管理 概念化的评论。本评论并没有局限于随机对照试 验, 不仅根据 CONSORT 指南评估每篇干预研究, 还系统地整合了不同范围内自我管理影响的多项 研究结果(个人、家庭、医疗保健机构和社区)。鉴 于自我管理干预研究较少,将试点工作纳入该文献 的评估中是非常重要的。

表2 质量等级 || 级 (不含对照组)

				个人结果						家庭结果			#4 El ~		过程相关结果	
文章/质量评分	儿童心理健康和行为	生 演	坚持/自我 管理技巧	自我概念、自 我效能、自信 心、独立性	儿童知识储备	社交技能、 社会支持 和披露	发作情况	%庭功能 /	交 田 力	父母担心和焦虑	父母知识储备	信念/ 功效	医疗保健系统结果	X X	可接受度、 可行性和 满意度	
————————————————————————————————————																
Glueckauf, <i>et al.</i> (2002)	= Beh	+	= 错过预约治 NR 疗和家庭作业	NR	NR	+ 父母报告	NR	+ 患儿与父 1 母报告	NR	NR	NR	NR	+条件下的 联合治疗	NR	NR	
Jantzen, <i>et al</i> (2009)	NR	+	+ 自我管理技巧	+ 独立性	+	+ 披露	II	NR	NR	+ 父母担心 +		NR.	= 医疗保健 的利用	NR	+	
Lewis, <i>et al.</i> (1991)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	= 保护/决策 NR		+ 焦虑	+	Ä	N.	NR	+ 项目优势	
Lewis, <i>et al</i> (1990)	+ Beh	NR	NR	+	+	+社交互动和 技巧;=披露	NR R	NR +	+	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Martinovic, et al. (2006)	+ Dep	+	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR.	NR	NR	NR	
Modi, <i>et al.</i> (2013)	NR	NR	II	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR.	NR	NR	+接受度/ 可行性	
Pfafflin, <i>et al.</i> (2012)	+Anx	NR	+自我管理 能力	=应对/适应力	+	+规则和限制	+	NR	NR	NR	NR	NR.	NR	NR	+满意度	
Tieffenberg, et al. (2000)	+ Anx	NR	NR	+ 控制傾向	NR	NR	+ 发作减 少	+ 允许通宵 1 玩乐	NR	+ 焦虑/害 怕	+	NR R	+ ER 就诊; = 与医生交流	+ 人學 NR 楙	NR	
Austin, et al. (2002)	NR	NR	NR	NR	+	NR	NR	+	NR	NR	+	NR.	NR	NR	+ 满意度	
Blocher, <i>et al.</i> (2013)	+	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR.	NR	NR	+ 满意度	
Buelow, <i>et al.</i> (2013)	II	II	NR	NR	NR	NR	NR	=	NR	NR	NR	NR N	NR	NR	+ 使用率、可行性、满意度	
Carbone, <i>et al.</i> (2014)	+	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR 1	NR	NR	NR	N.	NR	NR	NR	
Conant, <i>et al.</i> (2008)	NR	+	NR	+	NR	NR	NR	NR =	п	NR	NR	NR.	NR	NR	NR	
																_

•	1
+	k
#,	7

** **				◇ 休田						安院灶田	=				田野米田田大
				一人培养						% 促年	*				以任相大培养
文章/质量评分	儿童心理健康和行为	生活 原	坚持/自我管理技巧	自我概念、自 我效能、自信 心、独立性	儿童知识储备	社交技能、 社会支持 和披露	发作情况	家庭功能	父母压力	父母担心和焦虑	父母知识储备	信念/ 功效	医疗保健系统结果	社区	可接受度、 可行性和 满意度
Frizzell, et al. (2011)	Ш	NR	NR	+	+	NR	NR N	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	+ 满意度
Shore, <i>et al.</i> (2008)	+ Dep (儿童)	+	NR	II	II	NR	Ä	NR	NR	II	+	+	II	II	NR
Snead, <i>et al.</i> (2004)	= Dep; = Anx =	= xu	NR	NR	NR	NR	Ä	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	+
Wagner, <i>et al.</i> (2010)	= Dep; = 无望感	NR	NR	+ 发作影响; = 对疾病的 态度	+	+ 寻求支持	N N	NR	II	N R	N R	= 父母; SM 效能	NR	NR	NR
Wagner, <i>et al.</i> (2011)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	N N	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	+ 满意度; +/- 可行性; + 精确度
Austin, <i>et al.</i> (2010)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Ä	NR	NR	NR	NR	NR	+ 护理信任	NR	+ 满意度
Guilfoyle, <i>et al.</i> (2013)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	N N	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	+接受度、可行性、实施
Hoare and Kerley NR (1992)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Σ Σ	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	-可行性/接受 度
Hufford, <i>et al.</i> (1999)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	N R	NR R	NR	NR	NR	NR	= 联合治疗	NR	+接受度; +条件下技术 安慰
Jurasek, <i>et al.</i> (2010)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	N N	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	+ 满意度
Price, et al. (2004)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	N. R	NR	+特殊教育者的 NR 知识储备;+癫 痫发作管理的 自我效能感与	ý NR 顚

NR:未报道或未检测; Anx: 焦虑; Dep: 抑郁; Beh: 行为; Prob: 问题; +:表示结果显著增加; =:表示结果无变化; -:表示结果有显著降低

表 3 非药物治疗研究的 CONSOLT 指南

简介						方法									结果						讨论	
背景 受试者 措施 目的 结果 样本量 <u>随机序</u>	干预 目的 结果 措施	干预 目的 结果 措施	结	结果 样本量 随机序	样本量 列生成 列生成	随机序 列生成	113 157	恐 分 组	外居	直法	统计方法	参者与流	※ 上 瀬 瀬	受试者招募	基线数据	数据分析	结果和 预估	辅助分析	不良 事件	解释	概括	总体证据
* + + + + +	+	+				*		I	ı	I	+	ı	*	*	+	*	*	+	I	*	+	+
* * * + +	+ *	+	+			NA		NA	NA	ı	+	I	*	+	+	ı	+	+	ı	*	+	I
* + + + + +	+	+	+			*		I	ı	I	+	ı	ı	+	+	ı	*	+	I	*	*	*
* + 1 * * *	+	+	+			*		I	ı	ı	+	I	I	*	+	ı	*	+	ı	*	*	*
+ + + + + +	+ + *	+ +	*			+		I	+	I	+	*	I	ı	+	*	*	+	ı	+	*	+
* + + + +						*		I	ı	ı	+	+	+	*	*	*	*	+	ı	+	*	+
* * + + +	+	+	+			NA		NA	NA	1	+	+	+	+	+	*	*	+	ı	+	+	+
* +						*		ı	ı		+	*	+	*	*	*	+	+	ı	*	+	+

NA:不适用;+:表示该文章完全遵照 CONSORT 指南的要求;*;表示部分遵照 CONSORT 指南的要求;-:表示该文章并未遵照 CONSORT 指南的要求

确定的 24 项自我管理干预研究包括试点项 目、随机对照试验和受试者组内设计。当使用 AAN 的证据水平评估研究时, 只有 1/3 (n=8) 的干 预研究符合Ⅲ级标准并设置对照组,没有研究得分 高于Ⅲ级。2/3的研究是试验性研究,样本量较 小,没有对照组和/或采用不如随机对照试验(RCT) 严谨的实验设计。包含对照组的8项Ⅲ级研究遵 循 CONSORT 原则[如背景,纳入/排除标准,目的 (假设),结果]来进行描述并采用常规的统计分析 方法(组间基线数据比较和辅助数据分析)。然而 研究在很大程度上忽略了包括参与者流程图和显 著性分析方法(如治疗意向性分析、功效分析、效 应值或置信区间)。因此我们无法评估研究是否足 以检测组间的真实差异。

值得注意的是,一些研究是样本量极小的试点 研究, 使数据分析受到限制。尽管随机化程序的细 节有限,但应该注意的是,对于在心理干预研究中 提供治疗的人来说,进行盲法分组是不可能的。研 究设计可以允许那些进行岗前评估的人进行盲法 分组,但所审查的文章并不包括这些信息。研究也 没有包括干预的重要信息[如何实施干预措施,谁 传播干预措施,或者治疗者是否遵循干预方案(即 治疗保真度)]。值得注意的是,8项研究中有6项 是在 CONSORT 声明之前发表的, 即当时并没有出 版非药物干预试验的指南。而与这6项研究相比, 以 CONSORT 声明为依据发表的 2 项研究确实有 更强的科学严谨性以及在方法和设计方面的表述 也更为全面。之前的6项研究都没有在任何特定 CONSORT 领域中随着时间而进步的趋势。

Modi 等的儿科自我管理模型框架内组织了干 预类型 (n=24)及其结果。意料之中的是,个人结 果报道未常见。然而这些研究很少包括相同的个 体结果。半数的研究报告了儿童行为健康问题的 结果,其中最常见的是抑郁和焦虑症状。在这些报 道行为健康结果的研究使用各种不同的评估测量 方法(如诊断访谈、行为自评量表)来得到结果。 仅少数研究报道了医疗系统和社区层面的结果,且 24 项干预研究中仅 2 项报告了依从性结果。随着 时间的推移干预研究有采取过程相关测试的趋势, 包括满意度、可行性和可接受性。

实际上调查人员尚未在这 4 个自我管理领域 内使用相同的结果衡量标准。自我管理干预的本 质(多焦点、目标技能)和本评价中观察到的结果 的异质性说明了需要统一结果和数据以及明确干 预对应的特定结果的困境。换句话说,旨在改善抗 癫痫药物依从性的干预措施可能包括评估依从性 作为主要结果的电子监测设备, 而提高应对技能的 干预将包括应对技能自评量表,虽然这不一定是抗 癫痫药物 (AEDs) 依从性的衡量标准。因此比较不 同干预措施的结果很具有挑战性。国家神经系统 疾病和卒中研究所 (NINDS) 根据癫痫发作、认知 和行为结果的现有证据创建了共同数据元素(CDE) 推荐规范。当我们进一步设计多位点随机临床研 究,使用这些包括抑郁症和生活质量的共同数据元 素将势在必行。儿童癫痫研究联盟(PERC; www. pediatricerc.com) 目前致力于通过癫痫门诊识别常 见行为健康结果,并鼓励分享基于美国各门诊的临 床研究。

一些研究 (25%, n=6) 表示 4 个自我管理领域 中的干预后结果没有得到改善。可能原因包括小 样本量所致的较低检验效能,较短的评估时间,结 果选择问题及无效/影响较小的干预策略。进一步 而言, 生活质量等结果可能需要较长时间的干预才 能得到改善,因此必须认真考虑干预和随访评估之 间的时间框架。结果的选择也很重要, 如果研究者 选择的结果不是干预所直接影响(如不是干预的目 标)或者与干预措施中教导的内容或技能没有很强 的间接关系,那么这种结果可能无法随治疗而改善。 研究人员可能因为没有可用的心理测量方法来评 估儿科癫痫的自我管理而选择焦虑或抑郁作为自 我管理干预措施的结果。若开发的是加强日常癫 痫管理的自我管理干预措施,那么我们不希望其主 要改善抑郁症状,尤其当目标参与者不一定患有抑 郁症或有患抑郁症的风险。调查人员应该仔细选 择与干预目标相关的结果以及恰当的评估时间点。

总之,这24项干预研究为儿科癫痫的自我/家 庭管理干预提供了初步的证据基础。鉴于小样本 量和地理因素(如国际地点)以及不同的评估结 果, 研究结果的推广在某种程度上受到限制。然而 试点研究和可行性以及满意度数据为这些干预措 施在未来的发展和传播提供了相关的"经验教训"。 更严谨的 RCT 所报道的干预后改善结果有望证明 该自我/家庭管理干预措施的有效性。然而为了提 高此类干预措施的证据水平, 研究设计、实施过程 和结果报告的严谨性必须提高。

4 本评价的局限性

目前的研究并非没有不足。文章的评分和LOE 的分级本身则存在偏倚; 但是配对的独立评审员 可以减少个人偏倚。当审稿人有不同意见时,工作

组主席则对研究进行评估并对评分做出最终决定。 Meta 分析是文献评价的黄金标准,但由于研究报 告的结果具有高度可变性,我们无法进行 Meta 分析。

5 展望

展望未来,利用清晰简明的自我管理定义和理 论模型来制定自我管理干预措施是非常重要的。 研究人员应该与其他网站合作来获得相应资源, 使 得在 RCT 中可以更好地评估自我管理干预对患有 癫痫的青少年及其照顾者的影响。只有这样,这种 干预研究才能达到Ⅰ级或Ⅱ级研究设计的严格要 求。比如鉴于癫痫青少年的智力残疾率很高,而某 些行为健康干预(认知-行为干预)需要必要的神经 认知功能, 因此多地点设计对于招募足够数量的参 与者进行效能比较分析是必要的。此外,考虑使用 CDE 及其对干预的目标技能/行为的适用性也是必 要的。对于除药物依从性之外的行为/技能的研 究,有必要使用合适的心理测量方法来衡量自我管 理的特定领域中的行为变化。由于缺乏儿科癫痫 自我管理调查或工具,则需要在执行 RCT 之前制 定和验证此类措施。

很少有研究关注行为健康干预措施对医疗保健系统和社区的好处,而纳入干预发展中的自我管理行为的显著影响却是很有价值的。迄今为止,只有2项研究评估了干预对AEDs依从性的影响。鉴于AEDs依从性较差的情况较为普遍并且其负面结果较为显著,进一步制定和实施提高药物依从性的干预措施至关重要。总之,高质量的儿科癫痫自我管理干预研究发展取决于有简洁明确的自我管理定义、RCT的多地点招募、特定自我管理领域中针对特定技能的明确的干预措施、合理使用心理测量方法对干预针对的自我管理技能进行评测(可适用时使用现有的CDE),并根据CONSORT来描述研究方法,数据分析和结果(随机化和治疗意图分析)。

致谢 感谢疾病控制和预防中心癫痫管理优化 (MEW)工作组在组织审查和文章编写中作出的贡献。感谢以下个人对 MEW 儿童自我管理工作组的贡献: Jan Buelow; Sandy Helmers; Jody Kakacek; Rosemarie Kobau; Rebecca Leeb; and Maggie Moore。仅以此文献给 Sandy Helmers 博士以及她在儿科癫痫方面做出的重大贡献

利益冲突 作者宣称没有利益冲突。我们已经 阅读贵刊关于出版道德相关问题的意见并确保本文 符合该要求。

- 1 Jensen F. Epilepsy as a spectrum disorder: implications for clinical and basic neuroscience. Epilepsia, 2011, 52(Suppl 1): 1-6.
- 2 Cui W, Kobau R, Zack M, et al. Seizures in children and adolescents aged 6-17 year- United States, 2010-2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015, 64(43): 1209-1228.
- 3 Epilepsy across the spectrum: promoting health and understanding. England M, Liverman C, Schultz A, Strawbridge L, editors. Washington, DC: Institute of Medicine of the National Academies, National Academies Press, 2012.
- 4 Tang V, Michaelis R, Kwan P. Psychobehavioral therapy for epilepsy. Epilepsy Behav, 2014, 32: 147-155.
- 5 Lewis S, Noyes J, Hastings RP. Systematic review of epilepsy selfmanagment interventions integrated with a synthesis of children and young people's views and experiences. J Adv Nurs, 2014, 71(3): 478-497.
- 6 Lindsay B, Bradley PM. Care delilvery and self-management strategies for children with epilepsy. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 12: 1-17.
- 7 Modi AC, Pai AL, Hommel KA, et al. Pediatric self-management: a framework for research, practice, and policy. Pediatrics, 2012, 129(2): e473-486.
- 8 Gross R, Johnston K. Levels of evidence: taking neurology to the next level. Neurology, 2009, 72(1): 8-10.
- 9 Boutron I, Moher D, Altman D, et al. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. Ann Intern Med, 2008, 148(4): 295-309.
- 10 DiIorio CK, Bamps YA, Edwards AL, *et al.* The prevention research centers' managing epilepsy well network. Epilepsy Behav, 2010, 19(3): 218-224.
- 11 Managing Epilepsy Well. Managing Epilepsy Well[online]. Available at: http://www.managingepilepsywell.org/. Accessed August 23, 2016.
- 12 Gronseth G, French J. Practice parameters and technology assessments: what they are, what they are not, and why you should care. Neurology, 2008, 71(20): 1639-1643.
- 13 United Nations Development Programme. Human development report 2015. New York, NY: United Nations Development Program (UNDP), 2015.
- 14 Pfafflin M, Petermann F, Rau J, *et al.* The psychoeducational program for children with epilepsy and their parents (FAMOSES): results of a controlled pilot study and a survey of parent satisfaction over a fiveyear period. Epilepsy Behav, 2012, 25(1): 11-16.
- 15 Modi AC, Guilfoyle SM, Rausch J. Preliminary feasibility, acceptability, and efficacy of an innovative adherence intervention for children with newly diagnosed epilepsy. J Pediatr Psychol, 2013, 38(6): 605-616.
- 16 Martinovic Z, Simonovic P, Djokic R. Preventing depression in adolescents with epilepsy. Epilepsy Behav, 2006, 9(4): 619-624.
- 17 Fleeman N, Bradley P, Lindsay B. Care delivery and self management strategies for children with epilepsy. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 12: 1-35.
- 18 Loring D, Lowenstein D, Barbara N, et al. Common data elements in epilepsy research: development and implementation of the NINDS epilepsy CDE project. Epilepsia, 2011, 52(6): 1186-1191.
- 19 Modi AC, Rausch JR, Glauser TA. Patterns of non-adherence to

- antiepileptic drug therapy in children with newly diagnosed epilepsy. JAMA, 2011, 305(16): 1669-1676.
- 20 Modi A, Rausch J, Glauser T. Early pediatric antiepileptic drug nonadherence is related to lower long term seizure freedom. Neurology, 2013, 82(8): 671-673.
- 21 Modi A, Wu Y, Rausch J, et al. Antiepileptic drug non-adherence predicts pediatric epilepsy seizure outcomes. Neurology, 2014, 83(22): 2085-2090.
- 22 Glueckauf RL, Fritz SP, Ecklund-Johnson EP, et al. Videoconferencing-based family counseling for rural teenagers with epilepsy: phase 1 findings. Rehabil Psychol, 2002, 47(1): 49-72.
- 23 Jantzen S, Muller-Godeffroy E, Hallfahrt-Krisl T, et al. FLIP&FLAP-a training programme for children and adolescents with epilepsy, and their parents. Seizure, 2009, 18(7): 478-486.
- 24 Lewis MA, Hatton CL, Salas I, et al. Impact of the children's epilepsy program on parents. Epilepsia, 1991, 32(3): 365-374.
- 25 Lewis MA, Salas I, de la Sota A, et al. Randomized trial of a program to enhance the competencies of children with epilepsy. Epilepsia, 1990, 31(1): 101-109.
- 26 Tieffenberg JA, Wood EI, Alonso A, et al. A randomized field trial of ACINDES: a child-centered training model for children with chronic illnesses. J Urban Health, 2000, 77(2): 280-297.
- 27 Austin J, McNelis A, Shore C, et al. A feasibility study of a family seizure management program: 'Be Seizure Smart'. J Neurosci Nurs, 2002, 34: 30-37.
- 28 Blocher JB, Fujikawa M, Sung C, et al. Computer-assisted cognitive behavioral therapy for children with epilepsy and anxiety: a pilot study. Epilepsy Behav, 2013, 27(1): 70-76.
- 29 Buelow JM, Johnson CS, Perkins SM, et al. Creating avenues for parent partnership (CAPP): an intervention for parents of children with epilepsy and learning problems. Epilepsy Behav, 2013, 27(1):
- 30 Carbone L, Zebrack B, Plegue M, et al. Treatment adherence among adolescents with epilepsy: what really matters?. Epilepsy Behav, 2013, 27(1): 59-63.
- 31 Conant KD, Morgan AK, Muzykewica D, et al. A karate program for improving self-concept and quality of life in childhood epilepsy: results of a pilot study. Epilepsy Behav, 2008, 12(1): 61-65.
- 32 Frizzell CK, Connolly AM, Beavis E, et al. Personalised epilepsy

- education intervention for adolescents and impact on knowledge acquisition and psychosocial function. J Paediatr Child Health, 2011, 47(5): 271-275.
- 33 Shore CP, Perkins SM, Austin JK. The seizures and epilepsy education (SEE) program for families of children with epilepsy: a preliminary study. Epilepsy Behav, 2008, 12(1): 157-164.
- 34 Snead K, Ackerson J, Bailey K, et al. Taking charge of epilepsy: the development of a structured psychoeducational group intervention for adolescents with epilepsy and their parents. Epilepsy Behav, 2004, 5(4): 547-556.
- 35 Wagner JL, Smith G, Ferguson PL, et al. Pilot study of an integrated cognitive-behavioral and self-management intervention for youth with epilepsy and caregivers: coping openly and personally with epilepsy (COPE). Epilepsy Behav, 2010, 18(3): 280-285.
- 36 Wagner JL, Smith G, Ferguson PL, et al. Feasibility, accuracy, and satisfaction of an integrated cognitive-behavioral and selfmanagement intervention for youth with epilepsy and caregivers: coping openly and personally with epilepsy (COPE). Seizure, 2011, 20(6): 462-467.
- 37 Austin JK, Kakacek JR, Carr D. Impact of training program on school nurses' confidence levels in managing and supporting students with epilepsy and seizures. J Sch Nurs, 2010, 26(6): 420-
- 38 Guilfoyle S, Follansbee-Junger K, Modi A. Development and preliminary implementation of a psychosocial service into standard medical care for pediatric epilepsy. Clin Pract Pediatr Psychol, 2013, 1: 276-288.
- 39 Hoare P, Kerley S. Helping parents and children with epilepsy cope successfully: the outcome of a group programme for parents. J Psychosom Res, 1992, 36(8): 759-767.
- 40 Hufford B, Glueckauf R, Webb P. Home-based, interactive videoconferencing for adolescents with epilepsy and their families. Rehabil Psychol, 1999, 44(2): 176-193.
- 41 Jurasek L, Ray L, Quigley D. Development and implementation of an adolescent epilepsy transition clinic. J Neurosci Nurs, 2010, 42(4): 181-189.
- 42 Price V, Murphy SO, Cureton VY. Increasing self-efficacy and knowledge through a seizure education program for special education teachers. J Sch Nurs, 2004, 20(1): 43-49.

译自: Wagner JL, Modi AC, Johnson EK, Shegog R, Escoffery C, Bamps Y, Austin JK, Schultz RJ, MapelLentz S, Smith G. Selfmanagement interventions in pediatric epilepsy: What is the level of evidence?. Epilepsia. 2017, 58(5): 743-754. doi: 10.1111/epi.13711. Epub 2017, Feb 24.

Published by John Wiley & Sons Australia, Ltd. The Publisher takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and isnot 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 orby any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyrightowner. To reuse any of the material, please contact John Wiley & Son Australia (E-mail: corporatesaleschina@wiley.com).

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

・Epilepsia专栏・

基于红藻氨酸和劳拉西泮联合给药的新型 人类获得性颞叶癫痫动物模型



Kienzler-Norwood F, Costard L, Sadangi C, et al 李思思 译,熊维希 慕洁 审

【摘要】 红藻氨酸 (Kainic acid, KA) 是一种有效的谷氨酸类似物,用于诱导啮齿动物的神经退行性变和颞叶癫痫 (TLE)。KA 可诱发严重的、持续的癫痫发作,即惊厥性癫痫持续状态 (convulsive Status epilepticus, cSE),没有药物干预的情况下通常是致命的。在过去 30 年里,使用 KA 来建立人类癫痫动物模型毫无疑问被证明是有价值的,但显著的可变性和死亡率一直使结果变得不确定。这些问题很可能是 cSE 导致的,这是一种本质上可变且无法控制的全或无反应。然而,cSE 与人类疾病的相关性尚不确定,因为大多数癫痫患者从未经历过这种情况。该研究试图构建一种简单的、基于 KA 的 TLE 动物模型,以避免 cSE 及其混淆因素。成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠分别接受皮下注射 KA (5 mg) 和劳拉西泮 (0.25 mg),剂量分别约为 15.0 mg/kg 和 0.75 mg/kg。持续的视频脑电图 (VEEG) 被用来监测急性癫痫的发作和检测自发性癫痫发作。免疫细胞化学、Fluoro-Jade B 染色和Timm 染色被用来描述急性和慢性神经病理学改变。急性局灶海马癫痫发作在约 30 min 后开始并在几小时后自行终止。广泛的海马神经变性在 4 d 之后发现。在所有动物中自发性的局灶海马癫痫发作平均 12 d 之后开始。典型的海马硬化和苔藓纤维出芽的形成是长期神经病理学的特征。发病率和死亡率均为 0%。我们发现在联合注射低剂量苯二氮卓类药物时,KA 全身性给药的作用可局限于海马。这意味着劳拉西泮可以阻止痉挛性癫痫发作,而没有真正阻止癫痫电活动。这个创新的、无 cSE 的动物模型,可靠地模拟了获得性颞叶内侧癫痫所定义的特征:海马硬化和在长时间无癫痫发作后自发的海马起源的癫痫发作,并不伴显著的发病率、死亡率或无反应者。

【关键词】 非惊厥性癫痫持续状态; 苯二氮卓; 海马硬化

要点

- 大鼠用红藻氨酸和劳拉西泮联合给药可靠地构建了自发性海马硬化的颞叶癫痫模型
- 在这个模型中, 10~15 d 之后出现自发性海 马癫痫发作
- 劳拉西泮可以阻断惊厥性癫痫持续状态而不能阻断痫样放电

癫痫是一种慢性神经系统疾病,其特点是反复的、无诱因的癫痫发作,是最常见的神经系统疾病,约占世界人口的 1%(约 6 500 万),每年新增240 万例。癫痫发作起源于颞叶的颞叶癫痫(TLE)是最常见的癫痫综合征,通常被认为是由脑损伤引起的难治性癫痫。TLE 的特征是明显的海马萎缩和有限的海马外损伤,以及源自海马和/或临近区域的癫痫发作。

红藻氨酸 (Kainic acid, KA) 是一种用于诱发急性癫痫发作和神经退行性疾病的谷氨酸类似物, 并

DOI: 10.7507/2096-0247.20190025

通信作者: Braxton A, Email: braxton.norwood@gmail.com

在动物身上模拟人类的 TLE 发作的模型, 最常用于 啮齿类动物。KA首先是从热带和亚热带水域发现 的红藻 (Digenea simplex) 中分离出来的, 它通过激 活 KA 受体(一种亲离子型谷氨酸受体), 以及通过 部分激活 AMPA 受体来诱发癫痫。最初的 KA 致 痫模型是由 Ben-Ari 及其同事构建的。最初的研究 中发现, 杏仁核内注射 KA 会导致癫痫样行为及背 侧海马神经退行性病变, 这主要发生在 CA3 区域。 从那以后,一些基于 KA 的癫痫模型被构建出来 (表 1), 这些模型的关键是诱导一段严重的、长时 间的癫痫发作,即惊厥性癫痫持续状态(convulsive Status epilepticus, cSE), 这在没有药物干预的情况 下通常是致命的。已经制定了各种各样的实验方 案,目的是在不预防 cSE 和随后的癫痫发作的情况 下降低变异性和死亡率,例如低剂量重复给药,这 在某种程度上是成功的(表1)。

尽管基于 KA 癫痫模型具有重要价值, 其已经明确地为我们对癫痫的理解做出了很大的贡献, 但其仍存在巨大缺陷: 高死亡率(高至 50%)、多变的神经病理学、自发性癫痫不稳定的潜伏期(在接受相同治疗的年龄匹配的动物中第一次癫痫发作可

能相隔数周)和无反应者(多达50%的幸存的动物 从来没有表现出自发性癫痫发作)。我们从另一角 度来解决这个问题,而非尝试逐步增加 cSE 的可靠 性或存活率。我们的目标是构建一种基于 KA 的简 单可靠的动物模型,对人类疾病高度有效模拟,同 时避免 cSE 及其并发症。在此, 我们阐述了一种全 新方法, 即给成年 Sprague-Dawley 大鼠单次注射 KA, 并联合单剂注射低剂量劳拉西泮(一种苯二氮 卓类药物,为 cSE 的一线用药)。

1 方法

1.1 实验动物

雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (Harlan-Winkelmann,

Borchen, 德国), 体重约 330 g (范围为 318~344 g), 按照欧洲委员会的指导方针(EUVD 86/609/EEC) 进行处理。所有的实验都得到了当地监管机构批 准(Regierungsprasidium Gießen)。大鼠被安置在 一个现场的动物设施中(21~25℃; 31%~47%湿 度)在12:12的光/暗循环下,有充足的食物与水 供给。

1.2 红藻氨酸+劳拉西泮用药

在异氟醚镇静后,单次皮下注射 5 mg(相当于 145~15.7 mg/kg, 取决于动物体重) KA-水化物 (K0250, 10 mg/mL 溶于磷酸盐缓冲盐水中; Sigma, 德国) 和 0.25 ~ 1.5 mg (约 0.75 ~ 4.5 mg/kg) 劳拉西泮(2 mg/mL; 辉瑞,德国)。大鼠被放置在

表 1 常见的红藻氨酸 (KA) 癫痫模型

模型	优点	缺点
颅内注射红藻氨酸		
海马内注射	诱发严重的海马硬化和自发性癫痫	引起持续性癫痫需要药物的终止(如苯二氮卓类药物、氯胺酮)
		海马损伤是可变的;外侧海马大面积破坏
		高无应答率
		高度可变的癫痫发作率
		复杂而昂贵的试验项目
杏仁核内注射	诱发轻度海马硬化和自发性癫痫 较低的非应答率	引起持续性癫痫需要药物的终止(如苯二氮卓类药物、氯胺酮)
		海马损伤是可变的;外侧海马大面积破坏(剂量依赖性)
		致死率±55%
		复杂而昂贵的试验项目
系统性 KA 注射		
腹腔内或皮下注射	无手术过程	无法控制大脑中 KA 的生物可利用性
	没有脑损伤,例如从套管中	不同动物之间的 KA 含量
单注人	高流通量	引起持续性癫痫需要药物的终止(如苯二氮平类药物、氯胺酮)
	低成本(不需要昂贵的实验室设备, 例如立体定位系统)	如果持续性癫痫成功诱发,大量的外海马神经元丧失,以及广泛 的双侧神经胶质瘤、脑水肿和在梨状体、鼻内皮质、嗅球、黑体、 丘脑和中脑的神经元丧失。
	诱发海马硬化和自发性癫痫	神经病理学的高可变性
		死亡率高达 30%
		无反应者: 20% 的幸存动物
腹腔内注射	无手术过程	无法控制大脑中 KA 的生物可利用性
多种小剂量注射	没有脑损伤,例如从套管中	不同动物之间的 KA 含量
	低应答率	注射是在几个小时内进行的,并且需要对每只动物进行量身定制,这需要密切监测
	中间物生产量	致死率±15%
	低成本(不需要昂贵的实验室设备, 例如立体定位系统)	
	诱发海马硬化和自发性癫痫	

一个含有 5% 异氟醚的丙烯酸盒子里,直到镇静状态 (15~30 s),然后将其取出并放置在一干净的桌子上进行注射。如果植入电极和/或脑电图 (EEG) 发射器 (见下文),至少在 4 d 的恢复期后进行注射。在注射后,大鼠被安置在透明的丙烯酸盒子里可供其自由移动和观察。

1.3 癫痫监测(持续的视频脑电图)

EEG 数据通过 ① 安装在齿状回 (大约 2 mm 侧,接近前囟尾部约3mm,距大脑表面约3.5mm) 的记录电极或 ② 大脑表面的螺钉。电极和地脚螺 丝与在动物的侧面皮下移植的微型无线发射器相 连(FT20; 美国国际数据科学公司), 以记录点尾 部及内侧的螺钉位置作为参电极,而非背侧海马。 所有的手术都是在异氟醚麻醉下利用立体定位仪 (David Kopf)进行的(氧气中含 3%~5%的异氟 醚)。如前所述,利用LabChart 7软件(AD仪器, 新西兰) 持续记录(24/7) 自发的电活动, 并每 3 h 以数字方式自动存储。所有的文件都至少被两名 经验丰富的评审检查;至少有一名评审对所作的 处理是不知情的。目测分析电极记录,并分析了振 幅明显大于基线的所有事件。同时使用 Edimax-7110w 红外摄像机(台湾)进行视频监控。视频文 件以 15 帧/s 记录, 并使用 SecuritySpy 监视软件 (Ben Software, 英国)整合 VEEG 的数据并以数字 储存。癫痫发作情况根据 Racine 量表进行评分。

1.4 灌注固定

大鼠注射过量氯胺酮 (>100 mg/kg, 腹腔注射) 和甲苯噻嗪 (10 mg/kg, 腹腔注射), 然后经主动脉注射 0.9% 的生理盐水 90 s, 以去除血管内的血液。之后用 0.1 M PBS 溶解的 4% 多聚甲醛进行主动脉灌注。大脑立即从颅骨内取出放入 4% 多聚甲醛溶液浸泡至少 48 h 再用冷冻切片机切片 (30 um)。

1.5 荧光和光学显微镜

如前所述,通过 Nissl 染色、Fluoro-Jade B 染色、Timm 染色和神经元核抗原 (NeuN) 免疫细胞组化手段分析上述切片。用配备了 DCF360FX 相机(徕卡,德国)的 DMI6000B 显微镜拍照。这些数据经 Photoshop CS6 软件 (Adobe,美国) 优化对比度和亮度,但并未改变图像的内容。

1.6 量化神经退行性病变

利用 Adobe Photoshop CS6 中的 Count Tool 计数,来自背侧海马相应的 Fluoro-Jade B 染色区域 (一只动物 1 个切片) 中 Fluoro-Jade B 阳性的神经细胞数目。

1.7 海马区量化

如前所述, 计算背侧海马 5 个匹配且不相邻的 NeuN 免疫染色或 Nissl-染色区域, 不规则边界的区域 使用 Adobe Photoshop CS6 Extended Measurement 功能测量计算。获取整个海马(不包括海马伞)、齿状回和海马角的值。用 Student's t 检验进行组间比较。

1.8 Timm 染色量化苔藓纤维出芽

5个均匀分布在海马区背部 Timm 染色的切片,使用 Adobe Photoshop CS6 直方图功能进行评估计算出选定区域的平均灰度值。彩色图像被转换成灰度值并反转,记录并计算分子间层的 64 个像素点的平均灰度值。将分子间层的值减去由辐射层的无细胞区计算出来的背景值。用 Student's t 检验进行组间比较。

2 结果

2.1 小剂量劳拉西泮促进海马神经退化

评估使用不同剂量的劳拉西泮(0.25~1.5 mg/只 动物;约 0.75~4.5 mg/kg),同时保持 KA 剂量不 变(5 mg/动物;相当于14.5~15.7 mg/kg,取决于 体重)(每组 $n \ge 4$, 总共 n=33)。 劳拉西泮的使用 剂量远低于在通常用于在啮齿动物身上终止实验 性癫痫持续状态的剂量(6~8 mg/kg)。虽然 1 mg/只 (n=8)和 1.5 mg/只 (n=5)的劳拉西泮的用量下 KA 可以诱发急性海马癫痫发作,但未检测到神经退行 性病变的迹象和之后的自发性癫痫。接受较少剂 量劳拉西泮的动物可观察到更严重的神经退行性 病变, 反之亦然(图1)。通过全身给药时减少劳拉 西泮的剂量, 我们发现最佳剂量为 0.25 mg/只(约 0.75 mg/kg)。KA 5 mg 和劳拉西泮 0.25 mg (n=8) 给药 4 d 后处死实验动物, 在海马区背部检测到平 均值为 565.4 (标准差 43.7) 的 Fluoro-Jade B 阳性神 经元数目,相比之下,给药 KA 5 mg 和劳拉西泮 1.0 mg (n=8) 的动物中其平均值为 0 (标准差 0) 的。进一步观察海马分区, CA1 平均值为 (255.4± 31.7), CA3 为 (273.0 ±29.1), 门区为 (37±7.7)。通 过在 KA 和劳拉西泮给药后 24 h 的连续 VEEG 监 测,任何组别无一动物发生惊厥发作以及 cSE (n=33)。 任何动物在任何时候都没有表现出其他疾病迹 象;存活率为百分之百。

2.2 低剂量的劳拉西泮可阻断红藻氨酸诱导的惊厥发作,但并未抑制海马癫痫电活动

皮下联合注射 KA 5 mg 和劳拉西泮 0.25 mg (n=8)后数分钟内位于齿状回背侧的电极检测到

异常的脑电活动, 30~40 min 后记录到首次海马起 源的癫痫发作。在所有动物中海马颗粒细胞的癫 痫样放电持续至少3h,平均为(3.3±0.4)h。在给药 过程中, 在部分而非全部大鼠中癫痫行为仅限于偶 尔像湿狗一样抖动。由于癫痫发作是自动终止的, 因此没有使用额外的劳拉西泮。在给药 3 d 后, 动 物表现正常。没有出现例如≥10%的体重下降,跳 动,或活动性减低等患病迹象。因此,不需要姑息 治疗。接受 KA 5 mg 和劳拉西泮 1.0 mg 的动物海 马癫痫发作的平均时间为 (12 ± 7) min(n=5)。

2.3 不连续的潜伏期后出现自发海马体癫痫发作

连续的 VEEG 监测显示, 在服用 KA 5 mg 和劳 拉西泮 0.25 mg n = 5)后的平均 12.1 d, 出现第一次 非惊厥性自发的癫痫发作(图 2a)。在所有动物中 都出现自发癫痫发作,通常持续 45~60 s (图 3a), 出现频率约为每只动物每天发生 7.8 次(图 2b)。 72% 的癫痫发作发生在白天(6点~17点59分) (图 2c)。从齿状回获得的颅内记录显示海马参 与, 例如, 颗粒细胞的癫痫样放电(图 3b)。相应 的,视频文件未显示明显的惊厥行为,而只是发抖/ 发呆。随后的自发性癫痫(≥给药后3周)行为表 现还包括, 咀嚼和前爪阵挛, 在 Racine 评价表上对 应 3~5级 [参见原文链接 S1 和 S2 (视频)]。KA 5 mg 和劳拉西泮 1.0 mg (n = 4, 4 周连续的 VEEG 监测)给药大鼠均未发现自发癫痫。

2.4 神经病理学类似(难治性)中央颞叶癫痫与 海马硬化

该模型中的海马神经病理学与颞叶内侧癫痫 中药物难治的癫痫[国际抗癫痫联盟(ILAE)类型 I]相似。事实上, ILAE I 型是最常见的 TLE 病理类 型。值得注意的是 KA 5 mg 和劳拉西泮 0.25 mg 给 药后, CA3 和 CA1 区域的锥体神经元几乎死亡, 以 及大量的齿状门神经元(图 1b)。远期组织学(≥ 2个月)分析显示颞叶内侧癫痫标志,如经典的海 马硬化(图 1d、图 4a)和苔藓纤维出芽的形成(图 1f、 图 4 b)。与对照组相比,在海马整体萎缩[(-40.0± 9.6) % mm²], 特别是海马体的部分[(74.3±7.6) % mm²], 而在 3/4 的样本中齿状回扩大了至少 34% (n's=4, P 值均≤0.01)。尽管颗粒细胞层的厚度相较于对照 组持续增大 124.7%±25.0%, 这是一种被称为"颗粒 分散"的现象,但这种膨胀似乎并没有推动分子层 整体的扩张(图 1d)。

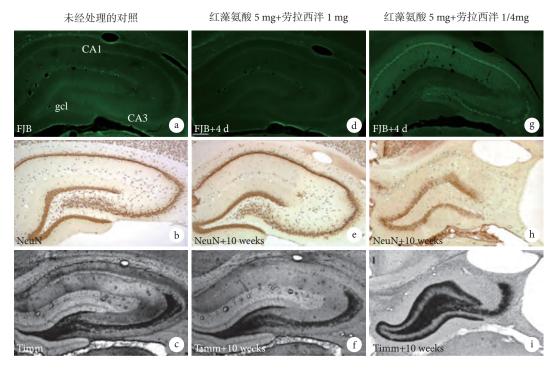


图 1 全身同时注射 KA 5 mg 和劳拉西泮 1 mg 或 1/4 mg 的急性和慢性海马体神经病理学变化(比例尺: 200 μm)

a. Fluoro-Jade B (FJB)染色; b. NeuN 免疫活性; c. 从未经治疗的控制鼠的背侧海马中进行的 Timm 染色, 显示正常的神经解剖学; d. FJB 染色 4 d 后治疗(劳拉西泮 1 mg), 显示没有明显的神经退行性病变; e. NeuN-免疫染色 10 周后治疗(劳拉西泮 1 mg), 显示明显 正常的神经解剖学; f. Timm 染色 10 周后治疗 (劳拉西泮 1 mg), 证实正常的颗粒细胞传出, 即缺乏苔藓纤维出芽的形成; g. FJB 染色 4 d 治疗(劳拉西泮 1/4 mg),显示齿状回门区、CA3 和 CA1 的广泛神经退化; h. 在 10 周的治疗后(劳拉西泮 1/4 mg),齿状回门区、 CA3 和 CA1 中显示大量的神经元丢失, 也就是典型的海马硬化 i. Timm 染色 10 周后的治疗(劳拉西泮 1/4 mg), 显示颗粒细胞轴突的 异常重组,即局部异常神经环路的形成

3 讨论

本研究结果表明, 单剂量 KA 与低剂量劳拉西 泮联合注射用药可靠地在大鼠上模拟了人类获得 性 TLE 的基本特征,同时避免 cSE 及其相关问题, 例如显著的差异性和死亡率。实验步骤简单。动 物接受单次皮下注射 KA 和劳拉西泮, 无需额外的 治疗或照顾,这点与通常需要多次注射和/或大量 姑息治疗的基于 cSE 的模型不同。多次注射是为了 最大化 cSE 发作的动物数量,大量姑息治疗是为了 降低死亡率。目前结果表明, 动物模型的关键不应 该是诱导 cSE, 而应该是延长 EEG 上的癫痫活动, 因为癫痫发作并不总是伴随着明显的行为症状。 事实上,人类癫痫持续状态通常是非惊厥状态。沿 着这些思路,在实验室和临床中终止癫痫持续状态 需要充分的治疗和 EEG 确认癫痫已经停止。我们 在这里展示了"不足"剂量的劳拉西泮可以阻断 cSE, 但不能阻断急性海马痫性发作、神经退行性病 变或癫痫发生。

Williams等提出了重复低剂量 KA 模型并对该模型进行详细的描述,虽然该模型无疑是有力可靠的,但本文提出的模型有一些明显的优点——首先是简单。反复给药需要持续数小时的观察,每只动物都需要个体化的治疗,必须非常小心确保不会给药过量。因为我们的方法是基于对所有动物都有效的 KA 单次给药,所以不需要额外的关注,也没有必要为每只动物计算滴定剂量。这种易用性,加上没有显著的个体差异,能促进在实验性癫痫研究中这一动物模型的应用。

第二个优点是不会发生 cSE, 这实际上是低剂量模型的关键。从本质上讲就是反复 KA 给药直到诱导 cSE 产生并持续 3 h。经受住 cSE 存活下来的动物经常在给药后需要十分细致的照顾。几天的恢复期是很常见的, 在此期间, 动物可能无法正常进食或饮水。目前的模型避免了 cSE 及其带来的副作用, 例如, 发病率和死亡率, 但也可以诱导海马癫痫发作持续 3~4 h。推测因避免了 cSE, 动物不需要任何姑息治疗。

第一次之后的自发性癫痫均表现为痉挛性发作,可能暗示神经网络的重构,例如,苔藓纤维出芽的形成需要数周或数月才能完成。这样的重组通过早期隐蔽的癫痫活动提供一种异常的途径来退出海马体并传播到大脑的其他区域。这也许可以解释尽管所有的癫痫发作都涉及到颗粒细胞的异常放电,但后来的癫痫发作才被普遍化。

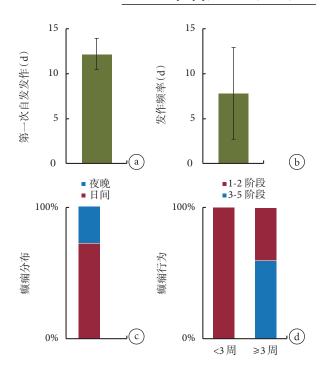


图 2 全身同时进行 KA 5 mg 和劳拉西泮 1/4 mg 联合用药后的自发性癫痫发作的特征

a. 从治疗到第一次自发发作的延迟,这是由连续的 VEEG 记录在背齿状回的电极上进行的,癫痫平均时间为(12.1±1.7)d;b. 自发性癫痫发作的频率。在自发性癫痫发作的前两周内,动物平均每天发作(7.8±5.1)次;c. 白天(6:00~17:59)和夜间(18:00~5:59)的癫痫发作,大多数的癫痫发作(72%)发生在白天;d. 在治疗后的头 2 周内发生的所有自发性癫痫都是非惊厥类的。从第 3 周开始,见惊厥性发作

数据以平均扫描电子显微镜的形式呈现; b 阶段是根据 Racine 尺度, n's=5

最后, 迫切需要实施新的癫痫模型, 以揭示新的和不同的干预靶点和开发基于这些新治疗方法。尽管在治疗癫痫方面新型的 AEDs 具有优势, 如较小副作用或过敏反应, 但在过去的 25 年里, 它们的疗效和耐受性并没有明显改善。因此, 药物治疗对 30% 的癫痫患者没有令人满意的疗效, 这一数字在此期间也没有改善。这个问题持续存在的原因之一是, 除了极少数的例外, 基于同一动物模型的所有药物都已经被发现。因此, 我们建议在药物筛选中加入新的动物模型, 以努力发现靶向新的诱发癫痫机制的物质。本模型特别可用于难治性TLE 的药物研发。虽然该模型中显著的海马硬化只在少数的 TLE 患者中可见, 但这种损伤模式与药物难治性癫痫密切相关。

综上所述,本研究结果表明,单次联合注射 KA与低剂量劳拉西泮可靠地在大鼠上模拟人类获 得性颞叶癫痫的基本特征,同时避免 cSE 及其固有 的问题。"KaL模型"的主要特征是:治疗方案简 单,自行终止的持续 3~4 h 的急性海马癫痫发作, 癲痫杂志 2019年3月第5卷第2期 • 145 •

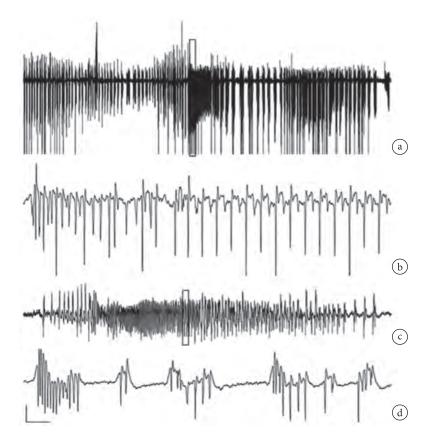


图 3 KA 诱发和自发的海马癫痫样放电,从齿状回中记录到自由活动的 Sprague-Dawley 大鼠

a. 58 s 的活动, 记录了 KA 和劳拉西泮 (分别为 5 mg 和 1/4 mg) 注射后的 44 min; b. 从 a 图提取的 800 ms 的 EEG, 表现出癫痫样的海马 状颗粒细胞的放电; c. 大鼠第一次自发 (集中) 发作 10 d 后 KA (5 mg) 和劳拉西泮 (1/4 mg); d. 从 c 图提取的 800 ms 的 EEG, 显示海 马状颗粒细胞的癫痫放电。在自发性发作期间的行为仅表现为凝视;在 EEG 信号返回到基线后,人们看到了一些轻微的震动。校准: 所有图均为 2 mV;图 a 和 c 为 4 s,图 b 和 d 为 55 msec;采样率 2 kHz

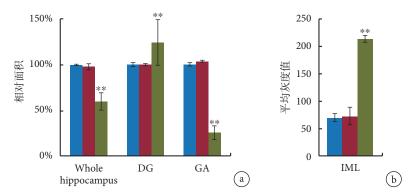


图 4 KA 5 mg 和劳拉西泮 1 mg(红)或 1/4 mg(绿)注射 10 周后海马形态变化与年龄匹配的对照大鼠 (蓝)的比较

a. 海马区, 也被分为 DG 和 CA 子区, 相对于控制, 从方法部分中描述的 NeuN-免疫染色或 Nissl-染色部分获得, 1/4 mg 组的 3/4 的海马体显示了 DG 肥大; b. 方法一节中所描述的, 在 Timm 染色的大脑部分中从 IML 中获得的灰色值, 更大的数字表示更暗的灰色值, 即在 IML 有更多的苔藓纤维出芽的形成, DG, 齿状回; CA, 海马角; IML, 内分子层; 误差线 \pm SEM; Student's t 检验;每一组的 4个大脑取 n=18 ~ 20 个部分计算分析; P 均 ≤ 0.01

大量海马神经退行性变,在 10~15 d 无癫痫期后的 自发性海马起源癫痫,发病率和死亡率不高。由于 该模型的可靠性和易用性,有望在癫痫发生(癫痫 的发展)和癫痫发作(个体、自发癫痫的表现)的机 制研究以及针对难治性癫痫的药物发现方面发挥 作用。

- 1 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia, 2014, 55(4): 475-482.
- 2 Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. N Engl J Med, 2003, 349(13): 1257-1266.
- 3 Margerison JH, Corsellis JA. Epilepsy and the temporal lobes. A

- clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. Brain, 1966, 89(3): 499-530.
- 4 Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, *et al.* Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. Epilepsia, 2011, 52(Suppl 7): 2-26.
- 5 De Lanerolle NC, Kim JH, Williamson A, *et al.* A retrospective analysis of hippocampal pathology in human temporal lobe epilepsy: evidence for distinctive patient subcategories. Epilepsia, 2003, 44(5): 677-687.
- 6 Spencer SS, Spencer DD. Entorhinal-hippocampal interactions in medial temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 1994, 35(4): 721-727.
- 7 Lévesque M, Avoli M. The kainic acid model of temporal lobe epilepsy. Neurosci Biobehav Rev, 2013, 37(10 Pt2): 2887-2899.
- 8 Murakami S, Takemoto T. On the effective principles of digeneasimplex aq. 1. Separation of the effective fraction by liquid chromatography. Yakugaku, 1953.
- 9 Watkins JC, Evans RH. Excitatory amino acid transmitters. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1981, 21: 165-204.
- 10 Ben-Ari Y, Lagowska J. Epileptogenic action of intra-amygdaloid injection of kainic acid. C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D, 1978, 287(8): 813-816.
- 11 Ben-Ari Y, Lagowska J, Tremblay E, *et al.* A new model of focal status epilepticus: intra-amygdaloid application of kainic acid elicits repetitive secondarily generalized convulsive seizures. Brain Res, 1979, 163(1): 176-179.
- 12 Lévesque M, Avoli M, Bernard C. Animal models of temporal lobe epilepsy following systemic chemoconvulsant administration. J Neurosci Methods, 2015, 260: 45-52.
- 13 Hellier JL, Dudek FE. Chemoconvulsant model of chronic spontaneous seizures. Curr Protoc Neurosci, 2005.
- 14 Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-ofhospital status epilepticus. N Engl J Med, 2001, 345(9): 631-637.
- 15 Norwood BA, Bumanglag AV, Osculati F, *et al.* Classic hippocampal sclerosis and hippocampal-onset epilepsy produced by a single "cryptic" episode of focal hippocampal excitation in awake rats. J Comp Neurol, 2010, 518(16): 3381-3407.
- 16 Harvey BD, Sloviter RS. Hippocampal granule cell activity and c-Fos expression during spontaneous seizures in awake, chronically epileptic, pilocarpine-treated rats: implications for hippocampal epileptogenesis. J Comp Neurol, 2005, 488(4): 442-463.
- 17 Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation: III. Motor seizure. Electroencephalogr. Clin Neurophysiol, 1972, 32(3): 281-294.
- 18 Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. Epilepsia, 2013, 54(7): 1315-1329.
- 19 Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, *et al.* A definition and classification of status epilepticus report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia, 2015, 56(10): 1515-1523.
- 20 Williams PA, White AM, Clark S, *et al.* Development of spontaneous recurrent seizures after kainate-induced status epilepticus. J Neurosci, 2009, 29(7): 2103-2112.
- 21 Deller T, Frotscher M, Nitsch R. Morphological evidence for the sprouting of inhibitory commissural fibers in response to the lesion

- of the excitatory entorhinal input to the rat dentate gyrus. J Neurosci, 1995, 15(10): 6868-6878.
- 22 Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. Epilepsy Behav, 2008, 12(4): 501-539.
- 23 Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. Epilepsia, 2011, 52(4): 657-678.
- 24 Arabadzisz D, Antal K, Parpan F, et al. Epileptogenesis and chronic seizures in a mouse model of temporal lobe epilepsy are associated with distinct EEG patterns and selective neurochemical alterations in the contralateral hippocampus. Exp Neurol, 2005, 194(1): 76-90.
- 25 Carriero G, Arcieri S, Cattalini A, et al. A guinea pig model of mesial temporal lobe epilepsy following nonconvulsive status epilepticus induced by unilateral intrahippocampal injection of kainic acid. Epilepsia, 2012, 53(11): 1917-1927.
- 26 Daniels WMU, Jaffer A, Engelbrecht AH, et al. The effect of intrahippocampal injection of kainic acid on corticosterone release in rats. Neurochem Res, 1990, 15(5): 495-499.
- 27 Victor Nadler J, Cuthbertson GJ. Kainic acid neurotoxicity toward hippocampal formation: dependence on specific excitatory pathways. Brain Res, 1980, 195(1): 47-56.
- 28 Raedt R, Van Dycke A, Van Melkebeke D, *et al.* Seizures in the intrahippocampal kainic acid epilepsy model: characterization using long-term video-EEG monitoring in the rat. Acta Neurol Scand, 2009, 119(5): 293-303.
- 29 Araki T, Simon RP, Taki W, *et al.* Characterization of neuronal death induced by focally evoked limbic seizures in the C57BL/6 mouse. J Neurosci Res, 2002, 69(5): 614-621.
- 30 Ben-Ari Y, Tremblay E, Ottersen OP. Injections of kainic acid into the amygdaloid complex of the rat: an electrographic, clinical and histological study in relation to the pathology of epilepsy. Neuroscience, 1980, 5(3): 515-528.
- 31 Cavalheiro EA, Riche DA, Le Gal La Salle G. Long-term effects of intrahippocampal kainic acid injection in rats: a method for inducing spontaneous recurrent seizures. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1982, 53(6): 581-589.
- 32 Dunleavy M, Shinoda S, Schindler C, *et al.* Experimental neonatal status epilepticus and the development of temporal lobe epilepsy with unilateral hippocampal sclerosis. Am J Pathol, 2010, 176(1): 330-342.
- 33 Gurbanova AA, Aker RG, Sirvanci S, *et al.* Intra-amygdaloid injection of kainic acid in rats with genetic absence epilepsy: the relationship of typical absence epilepsy and temporal lobe epilepsy. J Neurosci, 2008, 28(31): 7828-7836.
- 34 Jimenez-Mateos EM, Engel T, Merino-Serrais P, et al. Silencing microRNA-134 produces neuroprotective and prolonged seizuresuppressive effects. Nat Med, 2012, 18: 1087-1094.
- 35 Mouri G, Jimenez-Mateos E, Engel T, et al. Unilateral hippocampal CA3-predominant damage and short latency epileptogenesis after intra-amygdala microinjection of kainic acid in mice. Brain Res, 2008, 1213: 140-151.
- Represa A, Tremblay E, Ben-Ari Y. Kainate binding sites in the hippocampal mossy fibers: localization and plasticity. Neuroscience, 1987, 20(3): 739-748.
- 37 Drexel M, Preidt AP, Sperk G. Sequel of spontaneous seizures after kainic acid-induced status epilepticus and associated neuropathological changes in the subiculum and entorhinal cortex. Neuropharmacology, 2012, 63(5): 806-817.

• 147 • 癫痫杂志 2019年3月第5卷第2期

38 Haas KZ, Sperber EF, Opanashuk LA, et al. Resistance of immature hippocampus to morphologic and physiologic alterations following status epilepticus or kindling. Hippocampus, 2001, 11(6): 615-625.

- 39 Heggli DE, Malthesorenssen D. Systemic injection of kainic acid effect on neurotransmitter markers in piriform cortex, amygdaloid complex and hippocampus and protection by cortical lesioning and anticonvulsants. Neuroscience, 1982, 7(5): 1257-1264.
- 40 Kar S, Seto D, Doré S, et al. Systemic administration of kainic acid induces selective time dependent decrease in[125]insulin-like growth factor I, [125]insulin-like growth factor II and [125I]insulin receptor binding sites in adult rat hippocampal formation. Neuroscience, 1997, 80(4): 1041-1055.
- 41 Sperk G, Lassmann H, Baran H, et al. Kainic acid-induced seizures - dose-relationship of behavioral, neurochemical and histopathological changes. Brain Res, 1985, 338: 289-295.
- 42 Sloviter RS, Damiano BP. Sustained electrical stimulation of the

- perforant path duplicates kainate-induced electrophysiological effects and hippocampal damage in rats. Neurosci Lett, 1981, 24(3):
- 43 Strain SM, Tasker R. Hippocampal damage produced by systemic injections of domoic acid in mice. Neuroscience, 1991, 44(2): 343-
- 44 Suarez LM, Cid E, Gal B, et al. Systemic injection of kainic acid differently affects LTP magnitude depending on its epileptogenic efficiency. PLoS ONE, 2012, 7(10): e48128.
- 45 Zhang X, Cui SS, Wallace AE, et al. Relations between brain pathology and temporal lobe epilepsy. J Neurosci, 2002, 22(14): 6052-6061.
- 46 Hellier JL, Patrylo PR, Buckmaster PS, et al. Recurrent spontaneous motor seizures after repeated low-dose systemic treatment with kainate: assessment of a rat model of temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res, 1998, 31(1): 73-84.

译自: Kienzler-Norwood F, Costard L, Sadangi C, Müller P, Neubert V, Bauer S, Rosenow F, Norwood BA. A novel animal model of acquired human temporal lobe epilepsy based on the simultaneous administration of kainic acid and lorazepam. Epilepsia, 2017, 58(2): 222-230. doi: 10.1111/epi.13579.

Published by John Wiley & Sons Australia, Ltd. The Publisher takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and isnot 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 orby any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyrightowner. To reuse any of the material, please contact John Wiley & Son Australia (E-mail: corporatesaleschina@wiley.com).

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

・病例分析・

癫痫合并支气管源性囊肿一例

林文鑫,梁超,樊森,张霞,郑帼,黄艳军

南京医科大学附属南京市儿童医院 神经内科 (南京 210000)

临床资料 患儿5岁8月龄,因"反复抽搐 2年余"于2018年11月08日入院。患儿2年余前 无发热、无明显诱因下睡醒时首次出现抽搐, 表现 为右小腿抖动, 无意识不清, 无大小便失禁, 持续 约半分钟后自行缓解,缓解后精神反应如常。病程 初期数月发作1次,未予以重视,自2018年8月起 每日均发作1次,表现同前,查常规脑电图(EEG) 示: θ 频段为主功率频段, 双侧枕区为主, 左右差 <50%, 正常脑电图形, 嘱门诊随诊。2018年10月 起患儿抽搐频繁,每日发作数次,多于睡眠时出 现,发作形式同前,视频脑电图(VEEG)示:中线 区(Cz、Pz)(多)棘慢波、棘波发放,睡眠显著,监 测到醒睡期中线区(Cz、Pz)起始局灶性发作2次。 于 2018 年 10 月 26 日起加用奥卡西平 75 mg, 每日 两次,抽搐未能控制。患儿既往史、个人史无异 常, 母孕期体健, 足月剖宫产, 出生体重 3.65 kg, 否 认出生后窒息抢救史。入院查体:心、肺、腹未见 异常, 肌力、肌张力正常, 生理反射存在, 病理反射 未引出,神经系统查体未见异常,生长发育同一般 同龄儿。血、大小便常规, 肝肾功能, 甲状腺功能 七项,血遗传代谢筛查,肌电图,头颅断层扫描



(CT)及核磁共振(MRI)均无明显异常。自身抗 体: ANA 谱-抗 SS-A 抗体 (IgG) 弱阳性, ANA 谱-抗 DNA 抗体 (IgG) 弱阳性。肿瘤四项[甲胎蛋白 (AFP)、癌胚抗原(CEA)、神经元烯醇化酶(NSE)、 CA19-9)]: AFP<0.605 ng/mL, CEA=1.530 ng/mL, NSE=18.600 ng/mL, CA19-9=55.140 U/mL。脑脊液 常规、生化及病理未见明显异常。2018年11月15日 VEEG示:中线(Cz、Pz)区尖波、多(棘)慢波、快 波发放,可波及右侧中央、顶区,睡眠期著;监测 到睡眠期中线(Cz)区起始1次局灶继发强直阵挛 发作;清醒期3次肌阵挛发作(图1)。脊髓 MRI 示: 所及双侧脊柱旁(约 T8~9 水平)见团块、条 索状长 T2 信号, 右侧显著, 邻近椎体、附件未见明 显侵蚀, 右侧病灶较大, 大小为 20 mm×11 mm; 附 见咽后壁小囊性影 5 mm×4 mm。胸部 CT 示:右 后纵隔脊柱旁可见低密度占位, 宽基底, 边界清, 范围约 19 mm×10 mm×20 mm, CT 值约 7 HU, 增 强扫描动脉期部分轻度强化, CT 值约 20 HU, 静脉 期密度降低(图2)。

诊断与治疗 人院后患儿出现反复抽搐,最多 达每日20余次,初表现为右小腿抖动,渐发展为右

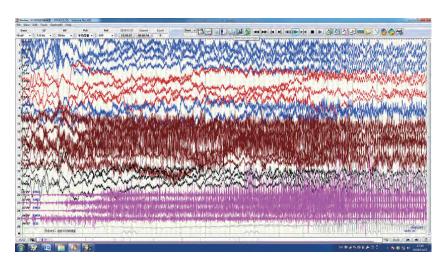
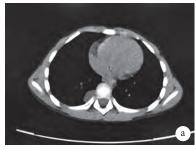


图 1 患儿 2018月11月15日视频脑电图

DOI: 10.7507/2096-0247.20190026

通信作者: 黄艳军, Email: njhuang2013@126.com







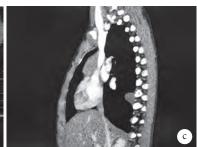


图 2 患儿胸部 CT 示右后纵隔脊柱旁低密度占位

侧肢体抖动,发作时无意识障碍,持续约数十秒至 半分钟缓解, 奥卡西平渐加量至 225 mg, 每日两 次, 联合托吡酯渐加量至 50 mg, 每日两次, 不能控 制癫痫发作。追问病史,发现患儿奥卡西平加量后 抽搐次数较前增加, 予奥卡西平缓慢减量停药, 后 加用丙戊酸钠渐加量至 0.25 mg, 每晨一次, 0.5 mg, 每晚一次,控制效果仍欠佳。入院第7天出现走路 姿势异常, 右下肢跛行, 右侧巴氏征阳性、踝阵挛 阳性, 左侧巴氏征阴性、踝阵挛阴性, 查脊髓 MRI 及胸部增强 CT 提示右后纵膈占位, 考虑副肿瘤综 合征,于2018年12月4日胸腔镜下行右侧胸腔肿 瘤切除术,术后病理示支气管源性囊肿。术后患儿 每日发作次数较前减少,约1~4次,无异常步态, 双侧巴氏征阴性, 踝阵挛未引出, 好转出院, 出院 诊断: 1. 癫痫; 2. 右侧胸腔占位。继续口服丙戊酸 钠、托吡酯、左乙拉西坦抗癫痫治疗。

讨论 癫痫是一种常见的小儿神经系统疾病, 男女之间无明显差异,在世界范围内的发病率约为 1%[1], 我国目前约有 900 万余癫痫患者, 其中有约 30%的患者用药物难以控制癫痫发作,严重影响生 活质量,给家庭带来经济负担和社会负担。癫痫是 由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, 具有发作性、短暂性、重复 性、刻板性的特点[2]。其病因复杂,发病机制尚未 明确,病理改变不具有特异性,发作形式不一,发 作有时会与正常生理活动混淆,不容易区分。同时 患儿往往对发作情况不能表达清楚,无法正确描述 主观感受,家长的叙述常带有主观性,不能客观的 描述病情,常导致漏诊和误诊。

支气管源性囊肿属于先天性发育异常疾病, 发病机制尚不明确, 按发病部位可分为: 肺内型、 纵膈型和异位型[3]。异位型可发生于皮下、心包、 胸腺、颈部等部位[4],各年龄段均可见,好发于儿 童和青少年,临床表现不典型,主要症状与囊肿的 继发感染、出血、破裂和对周围组织的压迫有关。 也有部分患者无临床症状,仅在体检时发现影像

学异常。影像学检查可发现异常,确诊需依靠病 理学检查。治疗以手术切除为主, 预后良好, 不易 复发。

本例患儿以癫痫起病,伴右后纵膈支气管源性 囊肿,病初数月发作一次,仅表现为右小腿抖动, 在数月间病情迅速发展至每日发作十数次,逐渐发 展为右侧的肢体抖动,并出现了右侧巴氏征阳性, 踝阵挛阳性,服用抗癫痫药物治疗效果欠佳。在囊 肿切除术后,癫痫次数较前明显减少,每日仅发作 数次,表现为右小腿抖动。林明友等[5]曾报道一例 以癫痫起病的左额叶支气管源性囊肿, 表现为每月 3~5次的癫痫发作。Stubenvoll等的也报道三例以 癫痫发作为临床表现的颅内支气管源性囊肿,囊肿 切除后癫痫未再发作。本例患儿癫痫的频繁发作 是否与支气管源性囊肿有关,是囊肿的占位效应还 是其他因素引起的癫痫频繁发作, 仍需要进一步 研究。

综上,癫痫是由多种病因导致的,当临床上遇 到癫痫患者时不仅需详细询问病史, 明确有无诱发 因素,了解临床表现与发作频率,还应仔细查体, 尤其是神经系统的体格检查, 以协助临床寻找病 因,避免少查、漏查以及过度检查和治疗,及早进 行 EEG 与相应的神经影像学检查, 有助于早期诊 断和指导治疗,改善预后。

- 1 Kuhlmann L, Lehnertz K, Richardson MP, et al. Seizure prediction ready for a new era. Nat Rev Neurol, 2018, 14(10): 618-630.
- 2 贾建平. 神经病学, 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 349.
- 3 金凯, 陈晓敏, 赵刚. 椎管内支气管源性囊肿的诊断与治疗. 中国 微侵袭神经外科杂志, 2017, 22(10): 469-471.
- 4 郑红, 彭东红. 支气管源性囊肿的研究进展. 国际儿科学杂志, 2016, 43(12): 945-948.
- 5 林明友,曾巨浪,夏四元.左额叶支气管源性囊肿一例.中华放射 学杂志, 2001, 35(1): 23.
- 6 Stubenvoll F, Beschorner R, Danz S, et al. Fronto-laterally located supratentorial bronchogenic cyst: case report and review of the literature. Clin neuropathol, 2006, 25(3): 123-127.

・病例分析・

一例发作症状类似 Panayiopoulos 综合征的 局灶性癫痫诊断治疗



郝茹, 勇彤, 魏才, 胡晓霞, 王易娟, 努尔比亚, 杨俊

新疆军区总医院干部病房老年病科(乌鲁木齐 830000)

Panayiopoulos 综合征是一种与年龄相关的特发性癫痫综合征,表现为局灶性发作,主要是自主神经发作和自主神经癫痫持续状态。自主神经症状是其核心发作症状,并有重要的病理生理、临床和治疗意义。患儿的体格和神经心理发育正常,神经影像学正常。但临床诊疗中常遇到发作症状类似 Panayiopoulos 综合征, 且伴有轻微影像学异常的局灶性癫痫患者,其预后也类似 Panayiopoulos综合征,如果按局灶性癫痫过度的药物治疗并不能让患者获益。现报道我院收治的一例 Panayiopoulos综合征患儿为临床诊治提供参考。

病例介绍 患儿 女,6岁。2018年6月因"发作性腹痛伴呕吐,意识模糊1周"就诊。

2018 年 6 月某日下午游泳后乘车回家途中出现不明原因腹痛、烦躁,40min后到达目的地,呕吐伴头痛,并逐渐出现意识模糊,能听见,但不能应答,脸色发白,逐渐出现眼向右侧凝视,10 min 左右好转,说"别喊了,我要睡觉了",既而入睡,醒后正常。追问病史有反复发作的不明原因腹痛,多在乘坐交通工具时发作,伴烦躁不安,持续时间几十分钟不等,打开车窗或下车后可好转。足月,顺产,有热性惊厥(Febrile convulsion, FC)病史(4岁,39℃),无癫痫家族史。动态脑电图(EEG):醒睡各期多量、多灶性中高波幅尖-慢波散发或连续发放,后头部明显,左侧显著,有时后头部高波幅3~4 Hz 慢波夹杂尖波、尖慢波阵发1~5 s。睁眼、



图 1 患儿发作间期动态脑电图

DOI: 10.7507/2096-0247.20190027 基金项目: 陆军后勤基金 (CLJ6J004)

通信作者:杨俊, Email: junyang0919@163.com



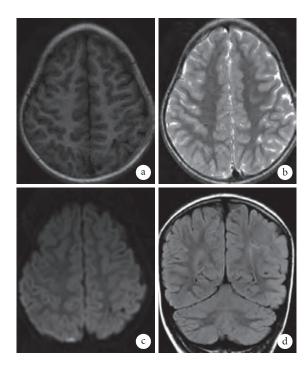


图 2 患儿头颅核磁共振像

闭眼合眼间断性闪光刺激 (IPS) 未见明显相关性异 常波(图 1)。头颅核磁共振(MRI):左侧枕叶异 常改变:皮层轻度萎缩、胶质增生(图 2)。血常 规、血生化等正常。诊断: 局灶性癫痫(自主神经 发作)。权衡利弊后,未启动药物治疗,采取随访 观察, 随访半年内除偶有乘坐交通工具时出现轻微 腹痛、呕吐症状外, 无其他发作。

讨论 本患儿具有以下特点:儿童、FC病史、 自主神经发作、每次发作持续时间长、乘坐交通工 具易诱发;依据上述特点诊断局灶性癫痫、自主神 经发作没有任何异议,但是,应按局灶性癫痫坚持 至少3~5年的抗癫痫治疗,还是观察随访,究竟哪 种选择对患儿有益?

该患儿的症状及特点具备了 Panayiopoulos 综 合征的特点: 自主神经发作、乘坐交通工具易诱 发、持续时间长、枕叶及枕外克隆样棘慢波发放、 发育正常, 如果头颅 MRI 正常, 则符合诊断该综合

征的标准,治疗上应视为良性癫痫动态观察,不应 启动药物治疗[2];尽管有10%~20%的自主神经发 作和自主神经癫痫持续状态可能是由不同原因的 脑病造成的, 但仍然有一些学者将头部影像学有轻 微异常的具有 Panayiopoulos 综合征特点的患儿诊 断为 Panayiopoulos 综合征, 并且长期观察, 预后良好^[3]。 有研究认为 Panayiotopoulos 综合征患儿可能具有 静态 MRI 脑影像改变, 这可能是巧合, 并不影响预后[®]。 近期一项关于该综合征的流行病学及临床特征研 究表明: 有少部分病例(32 例中有 2 例)可存在影 像学异常^[4]。Panayiotopoulos 等亦提出:任何类型 的良性儿童局灶性癫痫都可能偶尔发生在具有神 经认知缺陷或脑扫描异常的儿童中; 在临床实践 中,一个发作不频繁的正常儿童,如果伴有不成比 例地异常显著的尖波活动的 EEG 相, 高度提示这 些良性儿童综合症[5]。

该患儿诊断为 Panayiotopoulos 综合征疑似病 例,未按局灶性癫痫启动药物治疗,采取随访观 察,目前已随访半年,除偶有乘坐交通工具时出现 轻微腹痛、呕吐症状外, 无其他发作。提示临床对 Panayiotopoulos 综合征的诊断需要深思熟虑, 而不 能仅仅依靠轻微影像学的异常而否定该综合征的 诊断,对患儿启动不必要的药物治疗。

- 1 Parisi P, Villa MP, Pelliccia A, et al. Panayiotopoulos syndrome: diagnosis and management. Neurol Sci, 2007, 28(2): 72-79.
- 2 Panayiotopoulos CP. 癫痫综合征及临床治疗, 第二版(秦兵 译). 北 京: 人民卫生出版社, 2002: 301-309.
- 3 Yalçin AD, Toydemir HE, Celebi LG, et al. Panayiotopoulos syndrome with coincidental brain lesions. Epileptic Disord, 2009, 11(3): 270-276.
- 4 Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-victorianof. Panayiotopoulos syndrome: epidemiological and clinical characteristics and outcome. Eur J Neurol, 2008, 15(4): 336-341.
- 5 Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, et al. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. Brain, 2008, 131(Pt 9): 2264-2286.

・世界舞台 中国好声音・

匹罗卡品癫痫大鼠的海马功能网络异常及其 相关记忆损伤

姜胤1,韩春雷1,刘焕光2,王秀2,张鑫1,孟凡刚1,张建国1,2

- 1. 北京市神经外科研究所(北京 100050)
- 2. 首都医科大学附属北京天坛医院 神经外科(北京 100050)

背景 颞叶癫痫(TLE)患者常伴有学习记忆 障碍为表现的认知能力损伤,患者病理表现除典型 的海马硬化外,还涉及内嗅皮层、杏仁核以及其他 颞叶皮层损伤,这说明 TLE 患者存在多脑区网络损 伤。现在, 越来越多的研究开始关注 TLE 患者的结 构及功能脑网络异常, 且普遍认为 TLE 患者的异常 脑连接表现为结构及功能连接度减弱。虽然已有 一些研究围绕 TLE 患者脑网络展开, 考虑到医学伦 理因素,为进一步深入的探索疾病机制及新的治疗 手段,基于实验动物的脑网络研究亟需开展。匹罗 卡品(LIP)癫痫大鼠是最常用的 TLE 动物模型之 一, 它可以较好的模拟 TLE 患者的临床和神经病理 特点。通过结构核磁共振 (MRI) 观察, 可见 LIP-TLE 大鼠海马、杏仁核及梨状皮层区域灰质体积显 著减少, 且随造模时间延长, 海马齿状回及 CA3 区 域的白质纤维束连接呈进展性异常。这提示我们 TLE 大鼠灰质及白质纤维束均存在结构异常。然 而,目前仍缺乏针对TLE 大鼠脑功能网络异常的研 究,对其学习记忆功能的探索,也多集中在空间记 忆。由此,本研究通过观察 LIP-TLE 大鼠在疾病慢 性期的静息状态海马相关功能网络异常, 及其空 间、位置及情景学习记忆能力,探索 TLE 大鼠的海 马功能网络异常特点及其与学习记忆损伤的关系。

方法 将 SD 大鼠随机分为两组, 一组进行氯 化锂-LIP 腹腔注射造模,一组腹腔注射生理盐水作 为对照。造模后 4~6 周观察大鼠癫痫发作, 出现 自发发作的大鼠进入后期实验。造模8周后对大 鼠进行行为学测试,采用新物体识别、新位置识 别、情景记忆测试行为模型,三种行为测试顺序在 大鼠间随机安排,每两种行为测试间隔不少于 48 h。 行为学测试采用 50 cm×50 cm×45 cm 的行为测试 箱,每种行为学任务应用不同的视觉线索和测试物 体。每种行为任务包含训练和测试两个阶段,大鼠 接受 10 min 的训练, 1 d 后进行测试, 观察大鼠对 新旧物体、新旧位置物体, 及情景记忆中各物体的 探索时间,并进行组内及组间对比。行为测试后, 对大鼠进行 2% 的异氟烷麻醉, 并在 7T MRI 下完 成 T2 结构像及血氧水平依赖性 (BOLD) 功能像扫 描。对结构像数据应用 ImageJ 软件分析海马体积, 依据 Paxinos and Watson 图谱, 在 Bregma -2 mm 至-6 mm 截面计算海马灰质体积, Bregma-2 mm 至-4 mm 截面计算背侧海马体积, Bregma-4 mm 至-6 mm 计算腹侧海马体积, 并进行组间对比。 对功能像数据, 先应用 SPM8 软件进行头动校正、 配准及、标准模板匹配及滤波(0.01~0.1 Hz)的预 处理, 随后, 应用 ICA 软件对数据进行独立成分分 析, 提取与海马结构模板空间匹配度最高的成分作 为海马功能网络成分,进行组间比较。进一步对组 间比较差异显著的区域作为感兴趣区, 提取区域内 连接度平均值,与行为测试进行相关分析,观察不 同区域功能连接与不同种类学习记忆功能的相关 性。行为学、海马灰质体积组内、组间对比采用t 检验或 ANOVA, 统计阈限为 P<0.05; 功能成分组 间对比采用双样本 t 检验, 统计阈限为 FDR 校正后 P<0.05; 相关分析采用 Pearson 线性相关分析, 统 计阈限为 P<0.05。

结果 共19 只大鼠进入后期数据分析 (TLE n= 10, control n=9), 行为学结果可见, 对照组大鼠对 新物体、新位置的探索时间显著长于旧物体、旧位 置,而在情景记忆中,对旧物体旧位置探索时间明 显长于新物体旧位置,对新物体新位置的探索时间 明显长于新物体旧位置。而 TLE 大鼠对新物体、新 位置的探索时间均短于对照组大鼠,且 TLE 组大鼠 在情景记忆测试中新旧物体新旧位置上的探索时 间总体差异无统计学意义, 其在空间因素的辨别能 力与对照组相比有减弱趋势。海马灰质体积比较 可见, TLE 大鼠的海马灰质总体积、背侧海马体积 较对照组显著减少, 腹侧海马亦存在海马体积减少

癫痫杂志 2019年3月第5卷第2期 • 153 •

趋势。对比两组间海马功能网络连接,观察到 TLE 大鼠海马内部联系减弱,且海马网络与体感皮层、 运动皮层、杏仁核及丘脑功能连接减弱; 另一方 面, TLE 大鼠海马网络与视觉皮层、中脑及岛叶功 能联系较对照组增强。相关性分析发现,大鼠空间 识别相关的测试成绩与海马内部、海马网络与杏 仁、丘脑、体感、运动及岛叶皮层的连接密切相关; 而大鼠物体识别相关的测试成绩与海马网络和杏 仁核、中脑、运动、体感、视觉和岛叶皮层相关。

结论 本研究首次应用 7T MRI 观察 LIP-TLE 大鼠海马功能网络异常及其相关记忆损伤。结果 提示TLE大鼠在空间记忆、物体记忆及情景记忆均 存在损伤。海马功能网络异常主要表现为功能连 接减弱的趋势,海马功能网络内部的功能减弱与空 间位置记忆损伤密切相关,而海马网络与其他功能 网络的连接度异常与空间及物体记忆均有相关 性。此外, 研究结果与 TLE 患者研究较为一致, 提 示 LIP-TLE 模型大鼠可进一步在 TLE 疾病机制及 临床治疗的脑功能成像研究中应用。

摘译自: Jiang Y, Han CL, Liu HG, et al. Abnormal hippocampal functional network and related memory impairment in pilocarpine-treated rats. Epilepsia, 2018, 59(9): 1785-1795.