

癫痫杂志

DIANXIAN ZAZHI

双月刊

2015 年 7 月创刊

第 5 卷 第 6 期

2019 年 11 月出版 (卷终)

主 管

中华人民共和国教育部

主 办

四川大学

编 辑

癫痫杂志编辑委员会

编委会主任委员

李世绰

主 编

周东

编辑部主任

杜亮

出 版

四川大学出版社

四川省成都市武侯区科华北路

141 号附 3 号, 610041

电话 (传真): (028) 85421227

E-mail: Journalofepilepsy@163.com

http://www.journalep.com

印 刷

成都市富生实业有限公司

国内外公开发售

订 购

全国各地邮政局

邮发代号: 62-604

邮 购

四川大学出版社

四川省成都市武侯区科华北路

141 号附 3 号, 610041

电话 (传真): (028) 85422060

定 价

每期 25.00 元, 全年 150.00 元

中国标准连续出版物号

ISSN 2096-0247

CN 51-1762/R

2019 年版权归四川大学所有,
除非特别声明, 本刊刊出的所有文章
不代表本刊编辑部的观点。如有印刷
装帧质量问题, 请向编辑部调换。

目 次

专家共识

癫痫共患睡眠障碍诊断治疗的中国专家共识

..... 中国抗癫痫协会共患病专业委员会 417

论 著

成年人枕叶癫痫与颞叶癫痫临床特征比较及对情绪与认知影响

..... 李楠, 林卫红 424

发作期头皮电极脑电图在局灶性癫痫诊断中的价值

..... 金洋, 张玮, 徐斌, 等 431

DNA A3243G 突变相关 MELAS 综合征 4 例临床特点及治疗

..... 冯杰, 高丽, 任纯明, 等 440

西藏地区心因性非癫痫性发作的临床特征分析

..... 何世华, 卓玛, 赵玉华, 等 445

综 述

DEPDC5 基因突变与癫痫

..... 魏子涵, 乔晓枝, 邓艳春 450

难治性癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停的研究进展

..... 王璐, 陈阳美 454

耐药性癫痫及其分子遗传学机制研究

..... 吴华敏, 续蕾 458

迷走神经刺激术治疗儿童药物难治性癫痫的研究进展

..... 张桐, 汤继宏 463

Epilepsia 专栏

癫痫的一级预防: 一项来自国际抗癫痫联盟预防工作组的报告

..... David J Thurman, Charles E Begley, Arturo Carpio, et al 467

大麻二酚在儿童和成人耐药性癫痫的长期安全性和治疗效果评

价: 基于扩大受试试验的结果

..... Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, et al 475

病例分析

依托咪酯相关的语言及记忆试验一例并文献复习

.....黎思娴, 姚晨, 陈志聪, 等 482

一例酷似瑞氏综合征的急性坏死性脑病

.....孙明霞, 诸澎伟, 华颖, 等 487

世界舞台 中国好声音

GABRB3 突变引发 GABA_A 受体突触聚集差异化导致轻重不一的癫痫综合征

.....石奕武, 张琦, 汪洁, 等 492

纪 要

克利夫兰医学中心神经病学研究所 2019 年局灶性皮质发育不良峰会纪要

.....王韦, 王雅杰, 朴月善, 等 493

第八届中国抗癫痫协会国际癫痫论坛纪要

..... 496

作者·读者·编者

《癫痫杂志》2020 年度刊期报道计划

..... 497

消 息

全国首批“CAAE 综合癫痫中心”隆重授牌

..... 498

2019—2020 年度《癫痫杂志》全国有奖征文启事

..... 499

2019 年第 5 卷文题索引 500

协会简介

安徽省抗癫痫协会 扉 4

JOURNAL OF EPILEPSY

Bimonthly

Established in July 2015

Volume 5, Number 6

November, 2019

Responsible Institution

Administration of Education,
People's Republic of
China

Sponsor

Sichuan University

Editor

Editorial Board of Journal of Epilepsy

Chairman, Editorial Board

Li Shi-chuo (李世绰)

Editor-in-Chief

Zhou Dong (周东)

Managing Director

Du Liang (杜亮)

Publisher

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

Printing

Chengdu Fusheng Industrial Co., Ltd.

Domestic Distributor

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

CSSN

ISSN 2096-0247
CN 51-1762/R

Copyright© 2019 by the represent the Editorial
Department of Journal of Epilepsy All articles
published represent the opinions of the
authors, do not reflect the official policy of the
editorial board, unless this is clearly specified

CONTENTS IN BRIEF

Consensus

Expert consensus on the diagnosis and treatment of epilepsy with sleep disorder

Commission on Epilepsy Comorbidity of China Association Against Epilepsy 417

Article

Comparison of clinical manifestation between occipital lobe epilepsy and temporal lobe epilepsy and their influences on emotion and cognition in adults

LI Nan, LIN Weihong 424

The Lateralization of Ictal Scalp EEG in Focal Epilepsy

JIN Yang, ZHANG Wei, XU Bin, et al 431

Clinical features and literature review of 4 cases of DNA A3243G mutation-related MELAS syndrome

FENG Jie, GAO LI, REN Chunming, et al 440

Analysis of clinical features of non-epileptic psychotic seizures in Tibetan population

HE Shihua, ZHUO Ma, ZHAO Yuhua, et al 445

· 协会简介 ·

安徽省抗癫痫协会

成立时间：2007 年

本届会长：傅先明

本届副会长：陈齐鸣、储照虎、冯春国、高宗良、何龙泉、潘家华、任明山、杨文明

本届秘书长：钱若兵

本届副秘书长：周浩泉、姚阳

本届理事人数：213 名

简介

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

安徽省抗癫痫协会通过癫痫继续教育学习班、癫痫学术会议、“NEW”项目等形式，每年培训基层卫生人员 150 名以上，参加各地抗癫痫项目的督察和随访。协会依托安徽省立医院的设备和技术力量，组织和培训全省的癫痫临床和脑电图医师，以实际行动推广和实施《癫痫诊疗指南》。协会成立以后，在各位常务理事、理事和会员的共同努力下，已经在蚌埠、安庆、淮北、淮南、铜陵等地成立了市级抗癫痫协会，多家医院先后开展癫痫专科门诊工作，安徽省立医院、安徽医科大学第一附属医院等成立了癫痫病友会，定期举办癫痫科普讲座，免费赠送癫痫防治手册，深受广大癫痫患者和家属的欢迎。安徽省抗癫痫协会还在安徽省立医院成立了安徽省癫痫诊疗中心及癫痫的多学科综合治疗团队，对全省难治性癫痫患者进行规范化诊疗。

本协会自成立以来，在 CAAE 和各级领导的关怀和指导下，忠实履行协会章程，积极开展各项工作，取得显著成绩；会员由最初的 500 余名增加至目前的 1 000 余名，理事会成员也有上届的 117 名扩大至 213 名；协会全体会员在理事会的领导下，将继续努力工作，为广大癫痫患者服务，为提高人民健康水平、构建和谐社会做出贡献！

安徽省抗癫痫协会

2019 年 10 月

癫痫共患睡眠障碍诊断治疗的中国专家共识



中国抗癫痫协会共患病专业委员会

执笔（按姓名笔画排序，排名不分前后）

复旦大学华山医院（丁玓、洪震），浙江大学医学院附属第二医院（丁美萍、郭谊），华中科技大学同济医学院附属协和医院（王涛），北京天坛医院（王群），山西医科大学第二医院（王荔），吉林大学白求恩第一医院（王赞），山西医科大学第二医院（王蓓），四川大学华西医院（李劲梅、周东），首都医科大学宣武医院（李宁、詹素琴），上海交通大学医学院附属瑞金医院（李庆云），贵州省人民医院（李晓裔），海南医学院附属医院（李其富），海军军医大学长征医院（赵忠新），北京大学第六医院（孙洪强），山西医科大学第一医院（孙美珍），湖南省儿童医院（张洁），江西省儿童医院（钟建民），天津医科大学总医院（薛蓉）

睡眠障碍是癫痫患者常见的共患病之一，癫痫与睡眠障碍均会严重影响患者的生活质量，两者共患会加重癫痫发作和焦虑抑郁症状，对于癫痫患儿还会影响其生长发育，临床中应予以重视。

1 概述

1.1 流行病学

健康成年人中睡眠障碍的患病率约为 10% ~ 18%，而成年癫痫患者的患病率是其 1.4 ~ 3.0 倍^[1,2]。健康儿童与癫痫患儿睡眠障碍的患病率分别为 25% ~ 40% 和 75%^[3,4]。成年与儿童癫痫患者共病失眠的患病率分别为 28.9% ~ 74.4% 和 11% ~ 31.5%^[5]，成年与儿童癫痫患者的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征（Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAS）患病率分别为 33% ~ 80% 和 20% ~ 80%^[2,6]；成年癫痫患者共患不宁腿综合征（Restless legs syndrome, RLS）为 18% ~ 35%，成年与儿童癫痫患者共患周期性肢体运动障碍（Periodic limb movements during sleep, PLMs）分别为 15% ~ 17% 和 5% ~ 10%^[7]；癫痫共患发作性睡病患病率约为 0.91% ~ 1.51%^[8]。

1.2 危害

睡眠障碍与癫痫可相互影响。一方面，睡眠障碍可增加癫痫发作频率，加重癫痫症状及影响认知功能；另一方面，癫痫会影响睡眠结构，癫痫患者更易出现噩梦、睡眠片段化、失眠、觉醒后疲倦与异态睡眠等^[5,9]。

癫痫猝死（Sudden unexpected death in

epilepsy, SUDEP）患者既往经常出现癫痫相关的呼吸暂停和发作后呼吸抑制^[6,10]。癫痫患者睡眠质量差与自杀观念产生有关^[11]。

2 发病机制

2.1 癫痫对睡眠的影响

癫痫患者浅睡期延长，深睡期和快速动眼期（Rapid eye movement, REM）时间缩短，REM 睡眠潜伏期延长。癫痫患者夜间觉醒时间增加、总睡眠时间减少、睡眠效率降低、睡眠周期转换频率明显增加^[12,13]。癫痫对睡眠产生影响的相关因素较复杂，受癫痫的类型、发作起源部位、发作时间及抗癫痫药物（AEDs）作用等因素影响。癫痫患者睡眠质量、睡眠结构与正常生物节律易受癫痫发作异常放电影响，导致患者白天嗜睡、疲乏无力、认知功能及行为异常。同时，睡眠结构的改变也会影响癫痫发作的频率，形成恶性循环^[14]。

2.2 睡眠障碍对癫痫的影响

睡眠障碍患者罹患癫痫的风险明显增高^[6]。对共患 OSAS 的癫痫患者给予持续正压通气（Continuous positive airway pressure, CPAP）则有助于控制癫痫^[15]。失眠症合并癫痫的患者给予褪黑素治疗后癫痫发作减少^[16]。上述研究均从治疗角度证实了睡眠障碍对癫痫的影响。

睡眠障碍引发癫痫的机制尚未充分阐明，睡眠减少和低氧可能诱发癫痫或恶化癫痫症状^[17]。OSAS 也与自主神经紊乱有关，可对心率以及交感神经-迷走神经平衡产生干扰，可能是癫痫合并睡眠障碍者发生 SUDEP 的部分原因^[10]。

2.3 专家共识意见一

癫痫与睡眠障碍共患率高、危害大，应引起临床重视。



3 评估

在儿童和成年患者中针对癫痫共患睡眠障碍的评估方式如下。

3.1 儿童癫痫共患睡眠障碍的评估

3.1.1 临床病史及体格检查 详尽可靠的临床病史,全面的体格检查。儿童,特别是婴幼儿,无法自己描述病史,需要其监护人描述亲眼目睹的发作表现或提供视频录像。

3.1.2 睡眠日记 主要由患儿监护人或青少年自行记录睡眠觉醒活动,包括:上床时间、入睡时间、夜间睡眠状况(觉醒时间、觉醒次数、有无发作性异常)早上早醒时间、起床时间、白天活动情况(包括精神状态、有无困倦、小睡时间)等,建议睡眠日记至少记录2~4周以上。

3.1.3 问卷或量表评估 临床常用的儿童睡眠障碍筛查问卷量表有:简明婴幼儿睡眠问卷、小熊睡眠筛查问卷、儿童睡眠习惯问卷(Children's sleep habits questionnaire, CSHQ)、睡眠紊乱量表、青少年睡眠卫生习惯量表、匹兹堡睡眠质量指数量表。其中CSHQ是目前儿童睡眠研究应用最广泛的评估工具之一(中文版已在我国学龄儿童中进行可行性分析,显示了良好的信度和效度)。

3.1.4 睡眠记录仪 便携式睡眠记录仪及临床发作记录仪(如儿童睡眠手环、手表、儿童癫痫发作监测手环、手表);体动记录仪(用于连续性的家庭自然环境状态下的睡眠及临床发作情况观察。通过记录受试者活动量来评估患者夜间总睡眠时间、睡眠效率和睡眠模式,行为活动,进行睡眠状态客观评估);微动敏感床垫睡眠监测系统(采用床垫式睡眠监测技术,通过监测心率变化,将其用于判别睡眠与清醒状态)。

3.1.5 视频脑电图 视频脑电图(VEEG)是目前国际公认的儿童癫痫与其他发作性疾病诊断及鉴别诊断的金标准。应用32-128导联的录像监测脑电图仪,进行儿童癫痫发作与睡眠障碍发作的整夜睡眠监测,必要时24h~数天连续长时程监测。

3.1.6 多导睡眠监测 多导睡眠监测(PSG)是国际公认的睡眠客观评估的金标准。多导生理参数睡眠监测能够对睡眠障碍临床表现进行全面客观评估。

在有条件的医院睡眠中心及癫痫中心,推荐PSG+VEEG联合监测,是目前进行儿童癫痫与睡眠障碍的诊断及鉴别诊断的最佳监测方法。

3.1.7 影像检查 建议有条件的医院,进行头颅核磁共振(MRI)检查。

3.1.8 神经心理学评估 可用于合并心理行为障碍的儿童癫痫共患睡眠障碍的诊断与鉴别诊断。适用于3~18岁儿童

3.2 成人癫痫共患睡眠障碍的评估

3.2.1 病史 睡眠障碍发生的时间,与癫痫发作的关系,与AEDs应用的相关性。

3.2.2 睡前状况 入睡前的行为模式和心理活动,睡眠环境,包括卧室的温度、湿度、光照(自然光和灯光)条件,床的面积、硬度,卧室的外界环境特别是噪音、强光、空气污染等。

3.2.3 睡醒节律 了解患者日常作息习惯,初步评估睡眠-觉醒规律,排除各种睡眠节律紊乱,

3.2.4 夜间症状 指从入睡到清晨睡醒的过程中,所可能出现的与睡眠相关的症状,包括:①入睡困难、睡眠维持困难或早醒,感觉睡眠浅或多梦;②鼾症,是否伴有呼吸暂停或憋醒;③肢体异常的简单刻板动作,入睡前的肢体不适感;④睡眠中较复杂的动作(如突然坐起、挥臂、击打、扑打、踢打、跨跳)、声音(从模糊呓语到高声喊叫,从只言片语、含糊其辞到表达出一定意思的吐字清晰的完整句子,惊叫)、行为(如坐起下床穿衣走动,甚至走出房间或乘交通工具到数公里外的地方),伴有或不伴有自主神经系统的症状(如心跳呼吸加快、出汗、皮肤潮红)和认知活动的异常(如短暂性定向障碍、记忆错误)等。

3.2.5 日间活动和功能 白天是否嗜睡、口干、头痛,白天的警觉状态、情绪状态、认知功能等。

3.2.6 问卷或量表评估 包括评估失眠的量表如匹兹堡睡眠质量指数(PSQI),失眠严重程度指数(ISI)等;评估白天思睡程度的量表,如Epworth思睡量表(ESS);评估昼夜节律的量表,如清晨型与夜晚型量表(MEQ);评估睡眠行为障碍及不宁腿综合征也有相应的量表。

3.2.7 客观测评工具 PSG、多次睡眠潜伏时间试验(Multiple sleep latency test, MSLT)、清醒维持试验(Maintenance of wakefulness test, MWT)、暗示性制动试验(Suggested immobilization test, SIT)等。

3.2.8 影像检查 同上述儿童影像检查的内容。

3.2.9 神经心理学评估 在考虑癫痫共患睡眠障碍同时合并神经心理问题,应同时进行恰当的评估。

3.3 专家共识二

对癫痫患者共患睡眠相关障碍的筛查,儿童期推荐使用儿童睡眠习惯问卷,青少年与成年患者推荐使用PSQI量表。推荐使用VEEG与PSG结合评估。

4 临床要点与诊断

4.1 睡眠障碍的临床要点

睡眠障碍的临床要点见表 1^[18, 19]。

4.2 癫痫共患睡眠障碍的诊断

癫痫共患睡眠障碍诊治中癫痫诊断依据相关指南。睡眠障碍的诊断可参考国际睡眠障碍分类第 3 版 (ICSD-3, 见附录)^[20]。

4.3 鉴别诊断

癫痫和睡眠障碍的症状可能存在重叠, 与睡眠相关的癫痫包括: 伴有中央颞区棘波的儿童良性癫痫、Landau-Kleffner 综合征、Lennox-Gastaut 综合征、青少年肌阵挛癫痫、常染色体显性遗传性夜间额叶癫痫与夜间颞叶癫痫^[21, 22]。睡眠期间的动作或行为, 包括呼吸紊乱、异态睡眠应与睡眠相关癫痫鉴别。

癫痫应与各种类似癫痫发作的睡眠障碍相鉴别^[17]。睡眠中发作的额颞叶癫痫属于局灶性癫痫, 其发作具有高度刻板性、短暂性、夜间频繁或聚集性发作, 需要与非快速动眼期 (NREM) 异态睡眠 (睡行、睡惊及梦魇等) 与 REM 异态睡眠 (如梦魇、睡眠瘫痪及 RBD) 进行鉴别。此外, 发作性睡病的

猝倒应与失张力发作、晕厥、前庭疾病、短暂性脑缺血发作和姿势性张力缺失进行鉴别。VEEG 和 PSG 是鉴别诊断的重要措施。

4.4 专家共识三

癫痫共患睡眠障碍中睡眠障碍诊断建议采用 ICSD-3。夜间发作的癫痫与睡眠障碍鉴别应结合临床特征、VEEG 及 PSG 等进行鉴别诊断。

5 治疗

5.1 药物治疗

癫痫共患睡眠障碍的药物治疗目标应为控制癫痫发作兼顾改善睡眠质量。

5.1.1 抗癫痫药物选择 癫痫共患睡眠障碍患者首先根据癫痫治疗指南, 同时兼顾不加重睡眠障碍选用 AEDs。常用 AEDs 对睡眠结构的影响可参考表 2^[13, 16, 23-26]。

5.1.2 睡眠障碍的药物治疗 在抗癫痫治疗的基础上, 针对不同类型的睡眠障碍应采用去除病因和诱因的治疗, 主要推荐治疗手段见表 3^[18, 27-31], 并辅以睡眠卫生建议等综合性治疗方案。

5.2 专家共识四

对于癫痫共患睡眠障碍的患者, 选择 AEDs 应

表 1 常见的癫痫共患睡眠障碍的临床要点

疾病	临床要点
失眠	难以入睡或保持睡眠, 白天嗜睡但无法小憩, 日间功能受损 (例如记忆障碍、注意力不集中、睡眠焦虑、情绪障碍、烦躁)
发作性睡病	白天过度嗜睡、猝倒、睡前或醒后幻觉、睡眠瘫痪
OSA	鼾症, 可观察到呼吸暂停、喘气或窒息, 白天过度嗜睡
RBD	睡眠期间运动增加, 梦境扮演, PSG 显示肌张力增加
RLSPLMs	双腿感觉异常 (如“爬虫感”, “疼痛”), 晚上加重, 走路或伸展等运动缓解刻板、重复的动作, 表现为突然脚趾或踝部为主的背屈, 严重可伴膝或髋部的背屈, 偶可累及上肢; PSG 显示发作持续时间 0.5 ~ 10.0 s, 每隔 5 ~ 90 s 周期性重复出现

注: OSA, 阻塞型呼吸暂停综合征; RBD, 快速动眼睡眠行为障碍; RLS, 不宁腿综合征; PLMs, 周期性肢体运动障碍; PSG, 多导睡眠检测

表 2 常用抗癫痫药物对睡眠结构影响

抗癫痫药物	SL	SE	觉醒	N1	N2	N3	REM	日间思睡
苯妥英钠	↓	↓	↓/—	↓/↑	↓	↓/↑	↓	↑
苯巴比妥	↓	↓	↓	↑	↑	—	↓	↑
卡马西平	↓/—	↓/↑	↓/↑	↓/—	—	↑/—	—	—
丙戊酸钠	—	—	↓/—	—	—	—	↑/—	↑/—
拉莫三嗪	—	—	—	—	—	↓/—	↑/—	—
加巴喷丁	↓	↑	↓	↓	—	↑	↑	↑
普瑞巴林	↓	↑	↓	↓	↓	↑	↓/—	↑
左乙拉西坦	—	↑	↓	—	↑	↓	↓	—/↑
托吡酯	—	—	—	—	—	—	—	—

注: SL: 睡眠潜伏期; SE: 睡眠效率; N1, N2, N3: NREM 1, 2, 3 期; ↓: 减少; ↑: 增加; —: 不变

表 3 临床常见不同类型睡眠障碍的推荐治疗方案

睡眠障碍类型	主要推荐治疗手段
慢性失眠	睡眠卫生+CBT 的远期疗效优于药物治疗, 药物推荐短期间歇用非苯二氮卓类受体激动剂(如右佐匹克隆、唑吡坦等), 也可短期应用苯二氮卓类药物 ^[18]
日间嗜睡	疑似 AEDs 导致的不良反应: 减少药物的白天剂量、停药或更换为镇静作用较小的药物, 在睡眠期接受较高剂量的药物 ^[27] ; 非 AEDs 所致者查明病因先针对病因治疗, 发作性嗜睡推荐用药: SSRIs, 莫达非尼或兴奋剂(如利他林) ^[18] , 但应考虑可能会增加癫痫发作的风险
OSAS	应遵循 OSAS 治疗指南处理, CPAP 最有效, 合并减肥、减重手术等综合治疗 ^[18] , 慎用有增加体重风险的 AEDs, 避免使用加重 OSAS 药物(如苯二氮卓类)
PLMs	循证证据少, PLMs 治疗用药与 RLS 部分一致(多巴胺受体激动剂普拉克索、加巴喷丁、普瑞巴林有效) ^[28]
RBD	首先要建立安全的睡眠环境, 药物治疗可选择氯硝西泮, 褪黑素, 多巴胺受体激动剂普拉克索 ^[29]
RLS	多巴或多巴胺受体激动剂是治疗 RLS 的一线药物, 可以与 AEDs 联合使用; 部分 AEDs 对 RLS 有效并获得欧洲指南推荐(如加巴喷丁或普瑞巴林) ^[30] , 补充铁与氯硝西泮也有效 ^[31]

注: OSA, 阻塞型呼吸暂停综合征; RBD, 快速动眼睡眠行为障碍; RLS, 不宁腿综合征; PLMs, 周期性肢体运动障碍; CBT, 认知行为疗法; CPAP, 持续正压通气

兼顾两种疾病的治疗。对癫痫共患各种睡眠障碍采用针对的治疗措施。

5.3 非药物治疗

5.3.1 睡眠卫生 睡眠卫生差是癫痫患者中睡眠障碍的常见原因之一, 睡眠卫生原则有助于促进良好的睡眠^[14], 应建议患者保持定期运动和规律进餐, 睡前 4 h 避免使用含咖啡因食物与饮料、烟草及饮酒, 营造舒适的睡眠环境等^[32]。

5.3.2 认知行为疗法 认知行为疗法(Cognitive behavioral therapy, CBT)改变患者对于睡眠的错误想法、信念或知识, 建立正确的与睡眠相关的知识、情绪和行为。对于儿童癫痫伴睡眠障碍, CBT 是目前唯一有循证医学依据的治疗方法, 适用于轻中度睡眠障碍。在儿童失眠中, CBT 能显著改善患儿睡眠^[33,34]。对于癫痫患儿应针对患儿及其父母进行相关知识教育和行为指导, 如从小培养孩子良好习惯, 鼓励乐观看待治疗^[14]。

CBT 包括限制白天睡眠以促进夜间睡眠, 并逐渐建立规律的就寝时间。部分研究证明, CBT 对失眠以及共患癫痫和发育障碍的患儿有效^[35]。

5.3.3 CPAP 治疗 可用于癫痫合并 OSAS 治疗, 在相同 AEDs 剂量下, CPAP 可减少癫痫发作, 改善其睡眠、认知功能和生活质量^[10]。CPAP 治疗后可能有短暂的痫样放电增加, 数月后恢复^[36]。

5.4 专家共识五

睡眠障碍的非药物治疗推荐睡眠卫生教育与 CBT。癫痫合并 OSAS, 建议应用 CPAP。

参考文献

- Yoshizawa M, Chiba S. Complications and diagnosis of sleep

disorders in patients with epilepsy. Japanese Journal of General Hospital Psychiatry, 2014, 26: 48-57.

- van Golde EG, Gutter T, de Weerd AW. Sleep disturbances in people with epilepsy; prevalence, impact and treatment. Sleep Medicine Review, 2011, 15(6): 357-368.
- Mindell JA, Meltzer LJ. Behavioral sleep disorders in children and adolescents. Sleep Medicine Clinics, 2008, 3(2): 269-279.
- Tolaymat A, Liu Z. Sleep disorders in childhood neurological diseases. Children, 2017, 4(10): 84.
- Macedo PJOM, Oliveira PS, Schaefer NF, et al. Insomnia in people with epilepsy: a review of insomnia prevalence, risk factors and associations with epilepsy-related factors. Epilepsy Res, 2017, 135(9): 158-167.
- Gogou M, Haidopoulou K, Eboriadou M, et al. Sleep apneas and epilepsy comorbidity in childhood: a systematic review of the literature. Sleep & Breathing, 2015, 19(2): 421-432.
- Jain S V, Kothare S V. Sleep and epilepsy. Seminars in Pediatric Neurology, 2015, 22(2): 86-92.
- Baiardi S, Vandi S, Pizza F, et al. Narcolepsy type 1 and idiopathic generalized epilepsy: diagnostic and therapeutic challenges in dual cases. J Clin Sleep Med, 2015, 11(11): 1257-1262.
- Wei SH, Lee WT. Comorbidity of childhood epilepsy. J Formos Med Assoc, 2015, 114(11): 1031-1038.
- Liu F, Wang X. Diagnosis and treatment of epilepsy and sleep apnea comorbidity. Expert Review of Neurotherapeutics, 2016, 17(5): 1-11.
- Wigg CM, Filgueiras A, Gomes Mda M. The relationship between sleep quality, depression, and anxiety in patients with epilepsy and suicidal ideation. Arq Neuropsiquiatr, 2014, 72(5): 344-348.
- Zanznera P, Shukla G, Gupta A, et al. Markedly disturbed sleep in medically refractory compared to controlled epilepsy-a clinical and polysomnography study. Seizure, 2012, 21(7): 487-490.
- Nayak CS, Sinha S, Nagappa M, et al. Effect of carbamazepine on the sleep microstructure of temporal lobe epilepsy patients: a cyclic alternating pattern-based study. Sleep Medicine, 2016, 27-28: 80-85.
- Stores G. Sleep disturbance in childhood epilepsy: clinical implications, assessment and treatment. Archives of Disease in Childhood, 2013, 98(7): 548-551.



- 15 Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. *Epilepsy Res*, 2010, 90: 171-177.
- 16 Goldberg-Stern H, Oren H, Peled N, *et al*. Effect of melatonin on seizure frequency in intractable epilepsy: a pilot study. *Journal of Child Neurology*, 2012, 27(12): 1524-1528.
- 17 Kothare SV, Kaleyias J. Sleep and epilepsy in children and adolescents. *Sleep Medicine*, 2010, 11(7): 674-685.
- 18 Ramar K, Olson E J. Management of common sleep disorders. *American Family Physician*, 2013, 88(4): 231-238.
- 19 Iranzo Alex. Parasomnias and sleep-related movement disorders in older adults. *Sleep Med Clin*, 2018, 13(1): 51-61.
- 20 Sateia MJ. International Classification of sleep disorders-third edition. *Chest*, 2014, 146(5): 1387-1394.
- 21 St Louis EK. Sleep and Epilepsy: strange bedfellows no more. *Minerva Pneumol*, 2011, 50(3): 159-176.
- 22 中国抗癫痫协会编. 癫痫诊治指南, 北京: 人民卫生出版社出版, 2015: 35-45.
- 23 刘晨慧, 宿长军. 睡眠障碍与癫痫. *中国临床医生杂志*, 2018, (2): 134-137.
- 24 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(1): 26-37.
- 25 Nayak CS, Sinha S, Nagappa M, *et al*. Effect of Valproate on the sleep microstructure of juvenile myoclonic epilepsy patients-a cross-sectional CAP based study. *Sleep Medicine*, 2016, 17: 129-133.
- 26 Romigi A, Izzi F, Marcianni MG, *et al*. Pregabalin as add-on therapy induces REM sleep enhancement in partial epilepsy: a polysomnographic study. *European Journal of Neurology*, 2009, 16(1): 70-75.
- 27 孙晴晴, 李佳, 王萍悦, 等. 睡眠与癫痫. *神经疾病与精神卫生*, 2015, (4): 346-349.
- 28 David BR, Lynn MT. Restless legs syndrome and periodic leg movements of sleep. *Neurol Clin*, 2012, 30(4): 1137-1166.
- 29 Kiran M, Judith O. Pediatric sleep disorders. *Continuum (Minneapolis)*, 2018, 24(1): 210-227.
- 30 Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, *et al*. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European federation of neurological societies, the European neurological society and the European sleep research society. *Eur J Neurol*, 2012, 19(11): 1385-1396.
- 31 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国快速眼动睡眠期行为障碍诊断与治疗专家共识. *中华神经科杂志*, 2017, 50(8): 567-571.
- 32 Suzuki K, Miyamoto M, Hirata K. Sleep disorders in the elderly: diagnosis and management. *Journal of General and Family Medicine*, 2017, 18(2): 61.
- 33 Dewald-Kaufmann J, de Bruin E, Michael G. Cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-i) in school-aged children and adolescents. *Sleep Medicine Clinics*, 2019, 14(2): 155-165.
- 34 Gillies D, Maiocchi L, Bhandari AP, *et al*. Psychological therapies for children and adolescents exposed to trauma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, 10: CD012371.
- 35 Wiggs L. Behavioural aspects of children's sleep. *Arch Dis Child*, 2009, 94(1): 59-62.
- 36 Hitomi T, Oga T, Tsuboi T, *et al*. Transient increase in epileptiform discharges after the introduction of nasal continuous positive airway pressure in a patient with obstructive sleep apnea and epilepsy. *Intern Med*, 2012, 51(17): 2453-2456.

附录 国际睡眠障碍分类第3版 (ICSD-3)

1 失眠

1.1 慢性失眠

诊断标准：① 主诉入睡困难或维持困难；② 有充足的睡眠时间和合适的睡眠环境；③ 日间功能受损。时长标准 3 个月，至少每周 3 次作为频率标准。

1.2 短期失眠

1.3 其他失眠

2 睡眠相关呼吸障碍

① OSAS；② 中枢性睡眠呼吸暂停综合征 (CSAS)；③ 睡眠相关低通气；④ 睡眠相关低氧血症

3 中枢性睡眠增多

4 昼夜节律睡眠觉醒障碍

5 异态睡眠

① 非快速动眼相关的异态睡眠；② 快速动眼相关的异常睡眠 (RBD)；③ 其他异态睡眠

6 睡眠相关运动障碍

① 不宁腿综合征；② 周期性肢体运动障碍；③ 睡眠相关腿痉挛；④ 睡眠相关性磨牙；⑤ 睡眠相关性节律运动障碍；⑥ 婴儿良性睡眠肌阵挛；⑦ 入睡期脊髓固有肌阵挛

7 孤立症候群、正常变异及尚未明确的问题

8 其他睡眠障碍

附件

中国抗癫痫协会共患病专业委员会

主委：2 名

周东	四川大学华西医院 神经内科
于欣	北京大学第六医院 精神科

顾问：4 名

李世绰	中国抗癫痫协会
洪震	中国抗癫痫协会
蔡焯基	首都医科大学附属北京安定医院 精神科
吉中孚	北京回龙观医院 精神科

副主任委员：11 名

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

秘书：1 名

李劲梅	四川大学华西医院 神经内科
-----	---------------

委员：56 名

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



况利	重庆医科大学附属第一医院 精神科
李荔	北京大学第六医院 精神科
李其富	海南医学院第一附属医院 神经内科
李晓裔	贵州省人民医院 神经电生理
连亚军	郑州大学第一附属医院 神经内科
刘洁	四川省人民医院 神经内科
刘永红	空军军医大学西京医院 神经内科
刘智胜	武汉市儿童医院 神经内科
马现仓	西安交通大学第一附属医院 心身科
潘集阳	广州华侨医院 精神心理科
潘松青	武汉大学人民医院 神经科
宋凡	大连医科大学附属第一医院 神经内科
宋毅军	天津医科大学总医院 神经内科
宋治	中南大学湘雅三医院 神经内科
孙伯民	上海交通大学医学院附属瑞金医院 功能神外
孙美珍	山西医科大学第一医院 神经内科
王爱华	山东省千佛山医院 神经内科
王长明	北京安定医院 精神科
王惠玲	武汉大学人民医院 精神科
王群	北京天坛医院 癫痫科
王天成	兰州大学第二医院 癫痫科
王维平	河北医科大学第二医院 神经内科
王湘庆	解放军总医院 神经内科
邬素萍	哈尔滨医科大学附属第一医院 精神科
肖农	重庆医科大学附属儿童医院 康复科
徐惠琴	温州医科大学附属第一医院 神经内科
徐江涛	乌鲁木齐兰州军区总医院 神经内科
姚丽芬	哈尔滨医科大学附属第一医院 神经内科
尹飞	中南大学湘雅医院 神经内科
虞培敏	复旦大学附属华山医院 神经内科
袁勇贵	东南大学附属中大医院 心理精神科
翟琼香	广东省人民医院 儿科
张晖	包头市中心医院 神经内科
张岚	四川大学华西医院 心理卫生中心
张明	南昌大学第二附属医院 神经内科
张庆	宁夏医科大学总医院 神经内科
张燕	中南大学湘雅二医院 精神科
钟建民	江西省儿童医院 神经内科
周农	安徽医科大学第一附属医院 神经内科
周新雨	重庆医科大学附属第一医院 精神科

• 论 著 •

成年人枕叶癫痫与颞叶癫痫临床特征比较及对情绪与认知影响



李楠, 林卫红

吉林大学第一医院 神经内科 (长春 130021)

【摘要】 目的 比较枕叶癫痫 (Occipital lobe epilepsy, OLE) 与颞叶癫痫 (Temporal lobe epilepsy, TLE) 两者临床特点, 并比较其对情绪、认知的影响和抗癫痫药物 (AEDs) 治疗反应, 并分析原因。方法 收集 2016 年 1 月—2018 年 5 月于吉林大学第一医院神经内科门诊或住院诊治的 37 例 OLE 和 67 例 TLE 成年患者的临床资料, 对患者行蒙特利尔认知评估量表 (MoCA)、听觉词语记忆测试 (AVMT)、焦虑症筛查量表 (GAD-7)、抑郁症筛查量表 (PHQ-9)、癫痫抑郁量表 (c-NDDI-E) 测定, 并随访 1 年, 复查量表, 采用 SPSS 18.0 进行统计学分析。结果 ① 随访 1 年, OLE 组和 TLE 组发作频率较初次就诊时均下降 ($Z=3.734$, $P=0.000$), TLE 组发作频率减少程度同 OLE 组相似 ($Z=-0.290$, $P=0.772$)。OLE 组出现枕叶先兆 17 例 (45.9%), 颞叶先兆 14 例 (37.8%); TLE 组出现颞叶先兆 33 例 (49.3%), 枕叶先兆 5 例 (7.5%)。OLE 组发作后头痛 17 例 (45.9%), TLE 组发作后头痛 15 例 (22.4%), OLE 组发作后头痛较 TLE 多 ($\chi^2=6.210$, $P=0.013$); ② OLE 组发作间期痫样放电累及枕后颞叶外 30 例 (81.1%), 其中 4 例存在全导广泛痫样放电, TLE 组发作间期痫样放电累及颞叶外 19 例 (28.4%), 两组间差异具有统计学意义 ($\chi^2=26.592$, $P=0.000$)。③ 按病程分别划分为 A 组 (<3 年) 和 B 组 (≥ 3 年): OLE-A 组与 OLE-B 组及 TLE-A 组与 TLE-B 组相比, MoCA、AVMT 评分无统计学差异; AVMT 量表 OLE-A 组较 TLE-A 组 ($t=3.193$, $P=0.002$)、OLE-B 较 TLE-B 组 ($t=2.264$, $P=0.029$) 得分高; GAD-7、PHQ-9、c-NDDI-E 量表各组无统计学差异 ($P>0.05$)。随访 1 年与其首次测量量表对比, GAD-7 ($Z=-2.561$, $P=0.010$)、PHQ-9 ($Z=-2.053$, $P=0.040$)、c-NDDI-E ($Z=-2.493$, $P=0.013$) 量表评分均下降。GAD-7 ($r=0.281$, $P=0.021$)、c-NDDI-E ($r=0.456$, $P=0.000$) 量表评分下降与发作频率下降呈正相关; ④ OLE 组与 TLE 组在卡马西平或奥卡西平组 ($\chi^2=1.033$, $P=0.310$)、左乙拉西坦组 ($\chi^2=0.356$, $P=0.551$) 疗效差异均无显著性。经随访 1 年, OLE 组新增 5 例 (13.51%) 诊断为难治性癫痫, TLE 组新增 6 例, 无统计学差异 ($\chi^2=0.524$, $P=0.469$)。结论 枕叶先兆及发作后头痛对 OLE 具特异性, 可作为支持 OLE 诊断依据之一; OLE 痫样放电更易扩布至多脑叶, 而 TLE 痫样放电局限于颞叶及颞叶附近的区域; OLE 与 TLE 对认知影响的大小与病程无关; 两者对情绪影响相同, 抑郁程度与发作频率呈正相关; OLE 与 TLE 对 AEDs 反应相似。

【关键词】 枕叶癫痫; 颞叶癫痫; 认知障碍; 焦虑抑郁; 比较

Comparison of clinical manifestation between occipital lobe epilepsy and temporal lobe epilepsy and their influences on emotion and cognition in adults

LI Nan, LIN Weihong

Department of Neurology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: LIN Weihong, Email: linwh321@sina.com

【Abstract】 Objectives To compare the clinical features and the effects on cognition, emotion, and prognosis of antiepileptic drugs (AEDs) between occipital lobe epilepsy (OLE) and temporal lobe epilepsy (TLE). **Methods** We collected the clinical data of the patients with OLE and TLE from the Department of Neurology, the First Hospital of Jilin University from January 2016 to May 2018. We measured the patients with Mini-mental state examination (MMSE), Montreal cognitive assessment (MoCA), digital span, Auditory verbal memory test (AVMT), Generalized anxiety disorder (GAD-7), Patient health questionnaire-9 (PHQ-9) and Chinese version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (c-NDDI-E) and followed up for 1 year. **Results** ① After 1 year's follow-up, the frequency of the two groups decreased compared with the first visit ($Z=3.734$, $P=0.000$) and the extent was similar ($Z=-0.290$, $P=0.772$). In

DOI: 10.7507/2096-0247.20190068

基金项目: 吉林大学第一医院临床研究培育基金 (编号: lcpjyj2017006)

通信作者: 林卫红, Email: linwh321@sina.com



group OLE, occipital aura was 45.9% (17 cases) and temporal aura was 37.8% (14 cases). In TLE group, temporal aura was 49.3% (33 cases) and occipital aura 7.5% (5 cases). In OLE group, post-seizure headache was found in 17 cases (45.9%), which was more than the 15 cases (22.4%) in TLE group ($\chi^2=6.210$, $P=0.013$). ② 30 cases (81.1%) in OLE group interictal discharge involved lobes outside occipitotemporal lobe, 4 of which had a wide-lead-involved discharge, and 19 cases (28.4%) in TLE group involved lobes outside temporal lobe, and there was a significant difference between the two groups ($\chi^2=26.592$, $P=0.000$). ③ There was no significant difference in the score of MOCA and AVMT in the group of OLE-A and OLE-B, either the group of TLE-A and TLE-B. The score of AVMT in group OLE-A was higher than that in group TLE-A ($t=3.193$, $P=0.002$), and that in group OLE-B was higher than that in group TLE-B ($t=2.264$, $P=0.029$). There was no significant difference in GAD-7, PHQ-9, and c-NDDI-E ($P>0.05$). After follow-up for 1 year, the scores were compared with its initial scales. The score of GAD-7 ($Z=-2.561$, $P=0.010$), PHQ-9 ($Z=-2.053$, $P=0.040$) and c-NDDI-E ($Z=-2.493$, $P=0.013$) all decreased. The score of GAD-7 ($r=0.281$, $P=0.021$) and c-NDDI-E ($r=0.456$, $P=0.000$) have a positive correlation with the frequency of seizure. Therapeutic effect: In OLE group, the efficiency of carbamazepine or oxcarbazepine group was 58.82% and of levetiracetam group was 83.33%. in TLE group, the efficiency of carbamazepine or oxcarbazepine was 72.50% and of levetiracetam group was 70.00%. There was no significant difference between group OLE and group TLE in the curative effect of carbamazepine or oxcarbazepine group ($\chi^2=1.033$, $P=0.310$) or levetiracetam group ($\chi^2=0.356$, $P=0.551$). After 1 year's follow-up, the frequency of OLE group was 0.00 (0.000, 2.750) times per month, and the TLE group was 0.00 (0.000, 1.500) times per month. There was no significant difference between the two groups ($Z=-0.226$, $P=0.822$). At the follow-up, the frequency of seizure in the two groups was lower than that at the first visit ($P=0.000$). The frequency of seizure in TLE group was similar to that in OLE group ($Z=-0.648$, $P=0.517$). After 1 year, 5 patients (13.51%) in OLE group were newly diagnosed as refractory epilepsy and 6 patients (9.00%) in TLE group. There was no significant difference in the rate of the newly diagnosed refractory epilepsy between the two groups ($Z=0.524$, $P=0.469$). **Conclusion** Occipital aura and post-seizure headache are specific to OLE, which can be used as one of the basis for diagnosis of OLE. Epileptiform discharge in OLE is more likely to spread out in multiple cerebral lobes, while epileptiform discharge in TLE is confined to temporal lobe and the area near it. The cognitive impairment in OLE or TLE is not related to the duration of the disease. The degree of depression is positively correlated with the frequency of seizure. The responses to AEDs of OLE and TLE are similar.

【Key words】 Occipital lobe epilepsy; Temporal lobe epilepsy; Cognitive impairment; Anxiety and depression; Comparison

枕叶癫痫 (Occipital lobe epilepsy, OLE) 作为一种少见的癫痫综合征, 发病率约为 2% ~ 13%, 其发作以视觉先兆为特点, 包括形象幻觉、盲点、黑朦、彩色光点、视力模糊、视野缺损等, 但仅有 42% ~ 50% OLE 患者存在视觉先兆, 其他临床表现例如恶心呕吐、困倦感等可能因异常放电扩布至其他脑叶所致, 缺乏特异性, 而核磁共振 (MRI)、去氧葡萄糖正子断层造影 (FDG-PET)、单光子发射计算机化断层显像 (SPECT)、视频脑电图 (VEEG) 等无创检查也可能无法准确定位脑内异常放电起源, 导致诊断困难^[1, 2]。相比较而言, 颞叶癫痫 (Temporal lobe epilepsy, TLE) 在临床上较为常见, 诊断也相对容易, 其发作特点包括胃气上升感、似曾相识感、恐惧、耳鸣、口中金属味、嗅觉幻觉等先兆, 常继发意识丧失和自动症, VEEG 多可直接定位于颞叶以明确诊断。由于枕颞叶位置相近, 胚胎发育起源相同, 两者间存在大量联络纤维, 所以枕叶异常放电易扩布至颞叶, 在不进行颅内电极 EEG 检查的情况下, OLE 易误诊为 TLE 或不能明确起源, 导致目

前报道 OLE 发病率变异较大。且因 OLE 可广泛累及多脑叶, 猜测其对认知的影响较 TLE 严重; 同时 OLE 可通过累及多脑叶加重脑内结构、功能异常而加重焦虑抑郁, 而 TLE 易发展为难治性癫痫而加重焦虑抑郁, 因此两者均可对情绪产生影响。

为进一步加强对 OLE 与 TLE 临床特点比较及对情绪与认知影响的认识, 本研究收集了 2016 年 1 月—2018 年 5 月于吉林大学第一医院神经内科门诊或住院诊治的成年 OLE、TLE 患者的临床资料, 对患者情绪、认知相关量表测定并随访 1 年, 进一步对比分析, 以期总结两种癫痫发作类型的临床特点并研究其对于情绪、认知的影响, 提高相关疾病的认识并评估患者预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2016 年 1 月—2018 年 5 月于吉林大学第一医院神经内科门诊就诊或住院的 OLE 成年患者 37 例和 TLE 患者 67 例。

1.2 方法

按病程将 OLE 和 TLE 患者划分为: OLE-A、TLE-A 组(病程<3 年); OLE-B、TLE-B 组(病程≥3 年)。对患者行简易智能量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、数字广度、听觉词语记忆测试(AVMT)、焦虑症筛查量表(GAD-7)、抑郁症筛查量表(PHQ-9)、癫痫抑郁量表(c-NDDI-E)测定,并随访 1 年,复查上述量表。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者在性别、年龄、发病年龄、初诊年龄以及学历等方面差异无统计学意义(P 均>0.05),见表 1。

2.2 发作先兆

分析患者发作先兆,将先兆按照其发作特点定位,并进行归类:①枕叶先兆:盲点、偏盲或黑朦等阴性视觉症状,火花、闪光、不同色彩几何形状的闪现等阳性视觉症状,物体大小、距离或形状变化甚至更复杂的视幻觉;②颞叶先兆:恶心、呕吐、胃气上升感、心慌胸闷、似曾相识感、恐惧、耳鸣、口中金属味、嗅幻觉等;③其他先兆:皮肤异样感觉、空间感变化、不认识字、脑内空白感、头

晕、头痛、困倦等。

枕叶先兆在 OLE 组发生率为 45.9%,在 TLE 组发生率为 7.5%,差异具有统计学意义($\chi^2=21.165$, $P=0.000$);而颞叶先兆在 OLE 组发生率为 37.8%,在 TLE 组发生率为 49.3%,差异无统计学意义($\chi^2=1.254$, $P=0.263$)。因此,可以认为枕叶先兆(即视觉先兆)在鉴别诊断 OLE 与 TLE 中更有意义。详细视觉先兆分型见表 2。

2.3 发作形式及发作频率

OLE 组初次就诊发作频率约为 0.67 次/月, TLE 组初次就诊发作频率约为 1.50 次/月, TLE 组发作频率高于 OLE 组,差异具有统计学意义($Z=-2.728$, $P=0.006$)。两组发作形式见表 3。

2.4 脑电图监测结果

OLE 组发作间期痫样放电累及枕后颞叶外 30 例(81.1%),其中 4 例存在全导广泛痫样放电, TLE 组发作间期痫样放电累及颞叶外 19 例(28.4%),两组间差异具有统计学意义($\chi^2=26.592$, $P=0.000$),表明 OLE 较 TLE 更易广泛累及多脑叶。两组在发作间期不同部位痫样放电具体情况见表 4。

2.5 认知功能评价

按照病程将 OLE 与 TLE 分为 A、B 亚组。比较

表 1 两组患者一般资料比较(例, %)

Tab.1 Clinical features of the two groups (n, %)

	OLE 组	TLE 组
人数 Cases	37	67
性别 Gender		
男 Male	20 (54.1)	38 (56.7)
女 Female	117 (45.9)	229 (43.3)
发病年龄(岁) Onset age (Years)	17.00 (10.50, 28.00)	34.07±18.29
初次就诊年龄(岁) First visit age (Years)	22.00 (18.00, 36.00)	40.22±16.12
病程(月) Course (Month)	39.00 (8.00, 164.00)	22.00 (7.00, 83.00)
文化程度 Education statue		
初中及以下学历 Junior high school and below	13 (35.2)	39 (58.2)
高中学历 High school diploma	114 (37.8)	8 (11.9)
大学及以上学历 University degree or above	10 (27.0)	20 (29.9)

表 2 两组患者视觉先兆分型比较(例, %)

Tab.2 Visual aura of the two groups (n, %)

	阳性基本视幻觉 Basic positive visual aura	阳性复杂幻觉 Complex positive visual aura	阴性视野缺损 Negative visual field defect	阴性失明 Negative blindness	合并多种 Multiple aura
OLE 组	5 (13.5)	3 (8.1)	4 (10.8)	1 (2.7)	4 (10.8)
TLE 组	0 (0.0)	1 (1.5)	3 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
合计	5 (4.8)	4 (3.8)	7 (6.7)	1 (1.0)	5 (4.8)

OLE-A 组与 OLE-B 组 MoCA 评分 ($Z=-0.339$, $P=0.735$)、TLE-A 组与 TLE-B 组 MoCA 评分 ($Z=-0.271$, $P=0.786$)、OLE-A 组与 OLE-B 组 AVMT 评分 ($t=0.382$, $P=0.705$)、TLE-A 组与 TLE-B 组 AVMT 评分 ($t=0.047$, $P=0.963$), 差异均无统计学意义, 表明病程长短对认知影响不大。各亚组认知量表得分见表 5。

2.6 焦虑抑郁量表

经相关性检验, GAD-7 ($r=0.141$, $P>0.05$)、PHQ-9 与发作频率无明显相关 ($r=0.141$, $P>0.05$)、c-NDDI-E 与发作频率正相关 ($r=0.240$, $P<0.05$)。各组焦虑抑郁量表得分见表 6。

2.7 用药情况

使用卡马西平 (CBZ) 或奥卡西平 (OXC) OLE 组 17 例 (47.2%)、TLE 组 40 例 (60.6%); 使用左乙拉西坦 (LEV) OLE 组 6 例 (16.7%)、TLE 组 10 例 (15.2%); 使用托吡酯 OLE 组 4 (11.1%)、TLE 组 1 (1.5%); 使用丙戊酸钠 OLE 组 3 (8.3%)、TLE 组无; 使用拉莫三嗪 OLE 组无、TLE 组 2 (3.0%); 多药联合治疗 OLE 组 5 (13.9%)、TLE 组 12 (18.2%); 此外 OLE 组使用中药治疗 1 例 (1.5%), TLE 组使用治痫灵 1 例 (1.5%)。

2.8 随访预后

所有患者在我院癫痫中心指导下规范用药。1 年随访时, OXC 或 CBZ 及 LEV 疗效见表 7 和图 1。其余 AEDs 因病例极少未予统计。

经随访 1 年, OLE 组发作频率与 TLE 组无统计学差异 ($Z=-0.226$, $P=0.822$); 两组发作频率较初次就诊时对比均下降, TLE 组发作频率减少程度较 OLE 组相似 ($Z=-0.648$, $P=0.517$)。随访 1 年 OLE 组新增 5 例 (13.5%) 诊断为难治性癫痫, TLE 组新增 6 例 (9.0%), 两组患者新诊断难治性癫痫率即难治性癫痫发病率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.524$, $P=0.469$)。

67 例患者随访时复测焦虑抑郁量表, 与其首次测量量表对比, GAD-7 ($Z=-2.561$, $P=0.010$)、PHQ-9 ($Z=-2.053$, $P=0.040$)、c-NDDI-E ($Z=-2.493$,

表 3 两组发作形式比较 (例, %)

Tab.3 Seizure manifestation of the two groups (n, %)

发作形式 Seizure type	OLE 组	TLE 组
意识障碍 Impaired awareness	33 (89.2)	66 (98.5)
强直阵挛发作 Tonic-clonic seizure	18 (48.6)	37 (55.2)
强直发作 Tonic seizure	7 (18.9)	8 (11.9)
阵挛发作 Clonic seizure	1 (2.7)	0 (0.0)
失神 Absence	6 (16.2)	24 (35.8)
自动症 Automatism seizure	7 (18.9)	28 (41.8)
肌阵挛 Myoclonic seizure	2 (5.4)	2 (3.0)
失张力 Atonic	1 (2.7)	0 (0.0)
偏转发作 Versive seizure	12 (32.4)	10 (14.9)
发作后头痛 Post-seizure headache	17 (45.9)	15 (22.4)

表 4 两组发作间期痫样放电比较 (例, %)

Tab.4 Interictal epileptic discharge of the two groups (n, %)

		分组 Group	
		OLE 组	TLE 组
枕区痫样放电 Occipital epileptic discharge	单侧	7 (18.9)	0 (0.0)
	双侧	10 (27.0)	0 (0.0)
枕后颞区痫样放电 Occipitotemporal epileptic discharge	单侧	10 (27.0)	1 (1.5)
	双侧	8 (21.6)	0 (0.0)
顶枕区痫样放电 Occipitoparietal epileptic discharge	单侧	1 (2.7)	0 (0.0)
	双侧	1 (2.7)	0 (0.0)
颞区痫样放电 Temporal epileptic discharge	单侧	8 (21.6)	30 (44.8)
	双侧	7 (18.9)	27 (40.3)
额区痫样放电 Frontal epileptic discharge	单侧	5 (13.5)	5 (7.5)
	双侧	1 (2.7)	5 (7.5)
额颞区痫样放电 Frontotemporal epileptic discharge	单侧	0 (0.0)	5 (7.5)
	双侧	0 (0.0)	3 (4.5)
兼有全导广泛痫样放电 Wide-lead-involved discharge		4 (10.8)	0 (0.0)



$P=0.013$) 量表评分均下降, 焦虑抑郁状态得到控制。OLE 组与 TLE 组对比, 均无统计学差异 ($P>0.05$)。GAD-7 ($r=0.281$, $P=0.021$)、c-NDDI-E ($r=0.456$, $P=0.000$) 量表评分下降与发作频率下降呈正相关。

3 讨论

由于枕叶内侧面及底面位置较深, 头皮 EEG 捕捉其电信号较为困难, 且放电迅速扩布至其他部位导致继发放电, 临床不易识别, 极易误诊为其他部位癫痫, 因此诊断率较低。既往研究多侧重于 OLE 患儿的研究, 尤其是遗传性 OLE 患儿, 对 OLE 成年患者研究较少。而 TLE 由于特点鲜明、位置表浅、放电局限等特点, 因而易于明确诊断。OLE 与 TLE 因其痫样放电起源不同, 所出现的临床表现、EEG 特点及 AEDs 治疗反应有所差异。本研究希望通过总结 OLE 与 TLE 的特点, 以求在不进行皮层 EEG 或颅内电极检查等有创检查的情况下, 提高 OLE 的诊断正确率, 并估计其预后。

3.1 成人枕叶癫痫与颞叶癫痫临床比较

3.1.1 一般资料 本研究对入组患者的首次发病时间进行统计, 发现 OLE 发病时间明显早于 TLE, 但暂无其他大样本研究支持本结论。在一项针对儿童 Panayiotopoulos 综合征和症状性 OLE 的研究发现, 症状性 OLE 患儿的发病年龄明显低于 Panayiotopoulos 综合征患儿, 可能说明结构-代谢型癫痫是导致疾

病早发因素之一^[1]。因本研究中 OLE 组结构-代谢型癫痫比例较 TLE 组多, 且 OLE 组患者病因中存在围产期损伤及先天性脑发育不良者占 10.8%, 导致其平均发病年龄低于 TLE。

3.1.2 发作表现 两组患者发作诱因及发作常见时间无明显差别, 因而无法作为鉴别点。

对于局灶性癫痫患者, 发作先兆可以作为癫痫起源点的定位依据。枕叶先兆即视觉先兆, 包括盲点、偏盲或黑朦、视物模糊、管状视野等阴性视觉症状, 火花、闪光、不同色彩几何形状的闪现等阳性视觉症状, 物体大小、距离或形状变化甚至更复杂的视幻觉, 例如视觉失衡、自体幻视、或具有主观情绪的复杂幻觉; 颞叶先兆包括恶心、腹痛、难以描述的不适感上升至胸部甚至喉部等腹部先兆^[2], 似曾相识感、恐惧感等、幻嗅、口中金属味等。虽然先兆可能是癫痫起源点解剖位置对应功能异常, 但可能存在非功能区起源放电扩布至相邻功能区的情况, 先兆仅可作为支持表现而无法作为诊断标

表 5 两组认知量表评分比较 (分)

Tab.5 Cognition scales of the two groups

	MoCA M (D_R)	AVMT ($\bar{x} \pm s$)
OLE-A	27.00 (4)	33.73 $\pm$ 10.484
TLE-A	24.00 (5)	24.26 $\pm$ 9.237
OLE-B	27.00 (2)	32.14 $\pm$ 11.922
TLE-B	26.00 (7)	24.14 $\pm$ 10.212

表 6 两组焦虑抑郁量表评分比较 (分)

Tab.6 Anxiety and depression scales of the two groups

	GAD-7		PHQ-9		c-NDDI-E	
	初次就诊 First visit	随访 Follow -up	初次就诊 First visit	随访 Follow -up	初次就诊 First visit	随访 Follow -up
OLE-A	3.00 (3)	2.00 (4)	3.50 (3)	2.50 (4)	7.00 (3)	6.50 (3)
TLE-A	3.00 (9)	1.00 (7)	5.00 (9)	2.00 (8)	8.00 (5)	6.00 (4)
OLE-B	3.00 (5)	2.00 (9)	2.00 (4)	3.00 (5)	7.00 (2)	6.00 (2)
TLE-B	4.00 (9)	3.00 (6)	6.00 (6)	2.00 (6)	8.00 (4)	8.00 (3)

表 7 两组不同药物治疗有效性比较 (例, %)

Tab.7 Efficiency of AEDs of the two groups (n, %)

		完全控制 Under control	显效 Excellent efficiency	有效 Efficiency	无效 no Effect	加重 Deterioration	有效率 (%) Effective rate
OLE 组	奥卡西平或卡马西平组 Oxcarbazepine or carbamazepine	9 (52.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	4 (23.5)	3 (17.6)	58.82
	左乙拉西坦组 Levetiracetam	4 (66.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	83.33
TLE 组	奥卡西平或卡马西平组 Oxcarbazepine or carbamazepine	22 (55.0)	6 (15.0)	1 (2.5)	3 (7.5)	8 (20.0)	72.50
	左乙拉西坦组 Levetiracetam	5 (50.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	70.00

准。通过分析本研究患者发作先兆,发现视觉先兆相对于其他先兆更具有特异性,OLE 更容易出现视觉先兆,即在患者诉有视觉先兆病史时,应先考虑 OLE 可能性。TLE 患者也存在视觉先兆,但可能是后颞叶非功能区起源异常放电扩布至邻近枕叶引起。TLE 以颞叶先兆为主,OLE 也可出现颞叶先兆,可能与 OLE 异常放电迅速扩布至颞叶有关。OLE 组中痫样放电扩布出现颞叶先兆及其他先兆的比例为 59.46%,TLE 组中痫样放电扩布出现枕叶先兆及其他先兆的比例为 31.34%,也可发现 OLE 易于扩布的特点。

头痛与癫痫发作都是由于兴奋性神经递质与抑制性神经递质失衡所致,都涉及皮层和皮层下结构的参与,虽然二者间的关系尚未明确,但常以共患病的形式出现,并有时具有时间相关性,即癫痫诱发的头痛。发作后头痛是癫痫发作相关头痛最常见的形式,可能具有偏头痛特征,有时对曲普坦治疗有效^[3]。在本研究中,OLE 发作后头痛患者(45.9%)较 TLE (22.4%)多,并高于癫痫相关头痛发病率(23.7~34.0%)^[4,5],同时也高于儿童癫痫发作相关头痛(34.7%)^[6],说明发作后头痛为 OLE 特点之一。在 OLE 组中,结构-代谢型癫痫患者中发作后头痛发生率 41.7% (5 例),略低于 Panayiotopoulos 研究得出的结论(2/3)^[7]。

发作时 TLE 更易出现知觉障碍及自动症,这与影响颞叶内侧有关。OLE 更易出现偏转发作,可能与其异常放电扩布至同侧额叶运动中枢有关。颞叶较枕叶位置更接近额叶,但 OLE 的头眼偏转却多于 TLE,这同样可以说明 OLE 易于扩布的特点。

3.1.3 脑电图监测结果 OLE 脑电特点为发作间期痫样放电易扩布至多脑叶^[8];TLE 脑电特点为致痫灶可位于颞叶及颞叶附近的广泛区域,例如颞极、眶颞部皮质、岛叶、扣带回、枕后颞部等解剖位置较深或病因学沉默区域^[9]。在本研究 EEG 检查发现,发作间期 OLE 局限于单侧或双侧枕叶者较少,且易累及多脑叶甚至引起全导广泛放电,额叶、颞叶、顶叶均可见受累;而 TLE 更易通过发作间期痫样放电直接定位于颞叶,多脑叶扩布也较少,额颞部及枕后颞部放电可能为 TLE 致痫灶分布范围超过颞叶所致。因此,当 EEG 提示发作间期多脑叶受累及时,应考虑 OLE 可能性。

3.1.4 治疗 难治性癫痫中最为常见的是 TLE^[10],可见 TLE 的 AEDs 治疗效果相对较差,尤其是颞叶内侧癫痫^[11]。随访 1 年时,两组患者发作频率均下降,且无差异,即两者对 AEDs 治疗效果相似。这

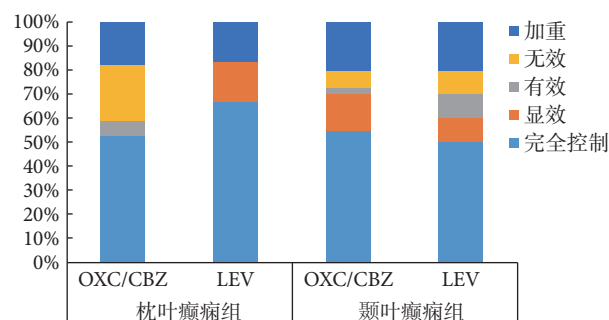


图1 OLE 组与 TLE 组不同药物治疗有效性比较

Fig.1 Comparison of the effectiveness of different medications between OLE and TLE groups

可能与 OLE 本身对 AEDs 反应较差的特性有关,也可能因 OLE 组中结构-代谢型癫痫比例较高,增加其对药物反应不佳的比例。因 OLE 发病率和诊断率较低,导致难治性 OLE 也较为少见,但本研究证实 OLE 的 AEDs 治疗效果同 TLE 相似,应引起注意,及时调整药物治疗方案,并在必要时进行术前评估寻求手术治疗。

在本研究中,(OXC)或(CBZ)和(LEV)在两组中的疗效无统计学差异,均超过 50%。LEV 在 OLE 组中疗效偏高,可能因 OLE 组服用 LEV 患者数量较少,偏差较大所致。

3.2 枕叶癫痫与颞叶癫痫的情绪与认知

3.2.1 认知功能评价 既往有许多针对 TLE 认知改变的研究,例如 TLE 会影响患者的学习和回忆^[12],出现注意力控制障碍^[13]、注意力转移障碍等^[14],但很少有研究关注评价 OLE 患者的认知障碍,这可能与 OLE 相对于 TLE 发病率低有关。通过对比 OLE 组及 TLE 组内部不同病程亚组认知量表得分,可知癫痫病程长短对认知水平改变影响有限,这可能说明癫痫对于认知的影响是持续存在而非长期反复损伤累积形成,间期的异常痫样放电可能为影响认知的原因。因此,在 1 年随访时并未复测认知量表。在 OLE 组文化程度较 TLE 组稍低的前提下,发病<3 年 OLE 组 MMSE 和 MoCA 得分较高(MMSE 稍高),这可能与 OLE 采集信息时年龄较小,相同病程 OLE 组患者年龄较小,综合认知水平较好有关。但因两组间首访年龄分布不一致,分层样本量较小,无法进行进一步析因分析,有待扩大样本量进一步研究。病程≥3 年 MMSE、MoCA 得分两组差异不显著,这与 Appel 等^[8]研究结果不一致,不排除与样本量小有关,若对同一批患者进行随访进而自身对照,可能得出不同结论。数字广度量表中病程≥3 年 OLE 患者表现好于 TLE 患者,证

明 TLE 对于专注力、理解能力影响较大,这可能与颞叶内侧边缘叶系统受累有关。AVMT 测验中 OLE 组得分高于 TLE 组,说明 TLE 对于记忆力损害相对较大,这与 Santangelo 等^[15]结论一致。OLE 通过引起持续的视觉相关功能障碍,尤其是引起视觉构造、语言技能和执行功能异常^[16],从而影响患者认知量表得分,但本研究并未针对视觉空间能力进行进一步测试,有待进一步完善。Knopman 等^[17]通过对 OLE 患者行 PET-CT 及智商测试,发现 OLE 语言记忆障碍的出现与左颞叶低代谢相关,因而不除外 OLE 患者出现的记忆力损失与异常放电扩布至左侧颞叶导致。

3.2.2 焦虑抑郁状态评估 既往研究中,鲜有研究关注 OLE 患者的焦虑抑郁状态。在本研究的焦虑抑郁量表检测中,TLE 出现焦虑抑郁评分稍高于 OLE,但并无统计学意义,因此两组对于患者情绪影响程度类似,这可能与 OLE 可广泛累及多脑叶以影响神经递质释放,而 TLE 可累及颞叶内侧从而影响情绪。既往报道难治性癫痫抑郁发病率约为 44%~88%^[18],但本研究中两组难治性癫痫发病率相似,因此难治性癫痫因素对于情绪影响相同。通过相关性分析,发现 c-NDDI-E 量表评分与发作频率呈正相关,即随着发作频率增加,抑郁程度随之增加,这可能与频繁发作严重影响患者生活工作质量有关,也可能与频繁发作加重脑功能异常有关。通过对比随访后量表,两组患者焦虑抑郁量表评分均下降,与发作频率下降呈正相关,说明经我中心规律治疗后,患者情绪状态好转,这与定期随访调整药物使发作得到控制及进行科学生活指导有关。本研究并未针对不同 AEDs 对焦虑抑郁影响进行分析,因样本量较少,有待进一步完善。

本研究发现:①枕叶先兆及发作后头痛对 OLE 具特异性,可作为支持 OLE 诊断之依据;②OLE 痫样放电更易扩布至多脑叶,而 TLE 痫样放电局限于颞叶及颞叶附近的区域;③OLE 与 TLE 对认知影响的程度与病程长短无关;两者对情绪影响相同,抑郁程度与发作频率呈正相关;④OLE 与 TLE 对 AEDs 反应相似。但本研究样本量较小,无法进一步分层分析,尤其是在病程分层后无法再进行年龄分层,所以无法排除年龄因素对于认知水平的影响。但随访时间较短,若能对同一组患者进行长期随访并自身对照,可减少患者异质性引起的误差。且本研究未针对患者视觉空间能力进一步测试,也未对认知量表内容进行进一步细化,导致未

能验证枕叶癫痫对视觉空间能力的影响,有待进一步研究。

综上,本研究通过对比 OLE 与 TLE 患者的病史、临床表现、EEG 结果、认知量表与焦虑抑郁量表评分,分析 OLE 与 TLE 差异,为鉴别两者提供依据,以期在进行进一步有创检查前,提高诊断正确率,并帮助估计预后。

参考文献

- 1 Tata G, Guveli BT, Dortcan N, *et al.* Panayiotopoulos syndrome and symptomatic occipital lobe epilepsy of childhood: a clinical and EEG study. *Epileptic Disord*, 2014, 16(2): 197-202.
- 2 Asadi-Pooya AA, Nei M, Sharan A. Auras in patients with temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *J Neurol Sci*, 2016, 364(4): 24-26.
- 3 Fanella M, Morano A, Fattouch J, *et al.* Ictal epileptic headache in occipital symptomatic epilepsy: not only a matter of cortex. *Headache*, 2017, 57(6): 956-961.
- 4 Mainieri G, Cevoli S, Giannini G, *et al.* Headache in epilepsy: prevalence and clinical features. *J Headache Pain*, 2015, 16(3): 556.
- 5 Leniger T, Isbruch K, von den Driesch S, *et al.* Seizure-associated headache in epilepsy. *Epilepsia*, 2001, 42(9): 1176-1179.
- 6 Kanemura H, Sano F, Ishii S, *et al.* Characteristics of headache in children with epilepsy. *Seizure*, 2013, 22(8): 647-650.
- 7 Panayiotopoulos CP. Visual phenomena and headache in occipital epilepsy: a review, a systematic study and differentiation from migraine. *Epileptic Disord*, 1999, 1(4): 205-216.
- 8 Appel S, Sharan AD, Tracy JL, *et al.* A comparison of occipital and temporal lobe epilepsies. *Acta Neurol Scand*, 2015, 132(4): 284-290.
- 9 Suresh S, Sweet J, Fastenau PS, *et al.* Temporal lobe epilepsy in patients with nonlesional MRI and normal memory: an SEEG study. *J Neurosurg*, 2015, 123(6): 1368-1374.
- 10 Doležalová I, Brázdil M, Kahane P. Temporal lobe epilepsy? Things are not always what they seem. *Epileptic Disord*, 2017, 19(1): 59-66.
- 11 AlQassmi A, Burneo JG, McLachlan RS, *et al.* Benign mesial temporal lobe epilepsy: A clinical cohort and literature review. *Epilepsy Behav*, 2016, 65: 60-64.
- 12 Saling MM. Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. *Brain*, 2009, 132(3): 570-582.
- 13 Hudson JM, Flowers KA, Walster KL. Attentional control in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neuropsychol*, 2014, 8(1): 140-146.
- 14 Stretton J, Thompson PJ. Frontal lobe function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2011, 98: 1-13.
- 15 Santangelo, Trojano, Vitale C, *et al.* Cognitive dysfunctions in occipital lobe epilepsy compared to temporal lobe epilepsy. *J Neuropsychol*, 2017, 11(2): 277-290.
- 16 Traianou A, Patrikelis P, Kosmidis MH, *et al.* The neuropsychological profile of parietal and occipital lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2019, 94(3): 137-143.
- 17 Knopman AA, Wong CH, Stevenson RJ, *et al.* The cognitive profile of occipital lobe epilepsy and the selective association of left temporal lobe hypometabolism with verbal memory impairment. *Epilepsia*, 2014, 55(8): e80-84.
- 18 Gonçalves EB, de Oliveira Cardoso TAM, Yasuda CL. Depressive disorders in patients with pharmaco-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *J Int Med Res*, 2018, 46(2): 752-760.

发作期头皮电极脑电图在局灶性癫痫诊断中的价值



金洋¹, 张玮², 徐斌³, 胡湘蜀¹, 刘兴洲²

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 200333)

3. 北京复兴医院 神经内科(北京 100045)

【摘要】 目的 研究不同时段的发作期头皮电极脑电图(EEG)在局灶性癫痫侧向性诊断中的作用。**方法** 收集2010年7月–2016年10月就诊于北京三博脑科医院和广州三九脑科医院行癫痫手术的41例局灶性癫痫患者资料,回顾性分析起源于不同脑叶/区(额叶内侧面、额叶外侧面、颞叶内侧面、颞叶新皮层、后头部和岛叶)的共计356次发作,将每次发作期的头皮电极EEG分为十等段(E1-E10),分析每等段EEG的侧向性,再将十段EEG合并成E1-E3、E4-E6和E7-E10三个时段,分析三个时段EEG的侧向性诊断正确率、错误率和无侧向性率。颅内电极EEG明确癫痫发作的起始脑区,癫痫术后发作消失/减少最终判定致痫区。**结果** 所有脑叶/区的癫痫中,62%(219/356)发作期头皮电极EEG具有定侧价值。近80%的颞叶癫痫各时段发作期头皮电极EEG具有侧向性。颞叶内侧型癫痫在发作期头皮电极EEG的E4-E6段侧向性诊断正确率最高89%,而在E1-E3段错误率最高,达30%;颞叶新皮层癫痫有95%的发作在E1-E3段侧向性诊断正确率最高。额叶癫痫各时段的发作期头皮电极EEG无侧向性诊断率明显高于正确率。额叶内侧型癫痫在E1-E3段侧向性诊断正确率最高,但仅为24%;额叶外侧型癫痫各时段发作期头皮电极EEG无侧向性诊断错误,E1-E3段侧向性诊断正确率最高为83%。后头部癫痫在E1-E3段可提供93%的侧向性诊断正确率。岛叶癫痫各时段的发作期头皮电极EEG侧向性诊断正确率均很低。**结论** E1-E3段头皮电极EEG在所有脑叶/区癫痫的侧向性诊断中均有一定价值,尤其对额叶外侧型、颞叶新皮层、后头部癫痫侧向性价值更高。而E4-E6及E7-10段对颞叶内侧型癫痫发作侧向性诊断价值仍然较大。

【关键词】 发作期; 头皮电极脑电图; 局灶性癫痫侧向性; 诊断

The Lateralization of Ictal Scalp EEG in Focal Epilepsy

JIN Yang¹, ZHANG Wei², XU Bin³, HU Xiangshu¹, LIU Xingzhou²

1. Epilepsy centre, Guangdong Sanjiu Brain Hospital, Guangzhou 510510, China

2. Epilepsy centre, Shanghai Deji Hospital, Shanghai 200333, China

3. Department of Neurology, Beijing Fuxing Hospital, Beijing 100045, China

Corresponding author: LIU Xingzhou, Email: sinclair_liu_vip@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the lateralization of ictal scalp EEG in different times in focal epilepsy. **Methods** 356 surface ictal EEG of 41 patients were reviewed retrospectively in focal epilepsy arising from the mesial frontal, lateralfrontal, mesialtemporal, neocorticaltemporal, insular lobes and posterior cortex from July, 2010 to at, 2016. Each ictal scalp EEG was subdivided into ten epoches (E1-E10), then the lateralization of every epoch was analyzed. Ten epochs EEG were merged into three times as E1-E3, E4-E6 and E7-E10. The ratio of lateralization, mislateralization and non-lateralization of each time EEG were studied. Ictal onset zone (IOZ) were precise localized by intracranial EEG. The results of epileptogenic zone corresponded with surgical outcomes as seizure free or decreased. **Results** 62% seizures were lateralized by surface ictal EEG in all epilepsies. Lateralized ictal scalp EEG were seen in nearly 80% of seizures in all times in temporal lobe epilepsy (TLE). The highest lateralization of 89% occurred in E4-E6 and false lateralization up to 30% in E1-E3 in mesial temporal lobe epilepsy (MTLE), whereas 95% lateralized seizures emerged in E1-E3 in neocortical temporal lobe epilepsy (NTLE). Apparent non-lateralization in all times were higher than lateralization in frontal lobe epilepsy (FLE), especially in mesial frontal lobe epilepsy (MFLE). Lateralization in E1-E3 was only 24% higher than other



times. In addition, False lateralization never occurred in all times in lateral frontal lobe epilepsy (LFLE). There were maximum of 83% lateralized seizures in E1-E3 in LFLE and 93% in E1-E3 in posterior cortex epilepsy (PCE). Seizures arising from insular lobe epilepsy (ILE) tended to predict less lateralization in all times. **Conclusions** Ictal scalp EEG of E1-E3 are valuable in the lateralization in all epilepsies particularly in LFLE, NTLLE and PCE. Lateralized E4-E6 and E7-10 are very useful in MTLE.

【Key words】 Ictal; Scalp EEG; Lateralization focal epilepsy; Diagnosis

发作期脑电图 (EEG) 对癫痫的诊断、发作分类和致病区的定位、定侧诊断具有重要意义^[1]。与发作间期相比, 发作期 EEG 在致病区定侧诊断中能提供更为准确的侧向性信息。尤其是发作期 EEG 的长程监测记录惯常发作, 为术前评估提供了重要依据。然而头皮电极 EEG 记录会受肌电活动和伪差的干扰, 给发作期头皮电极 EEG 的波形辨别带来一定的困扰, 部分发作期的头皮电极 EEG 往往记录到的电位是正扩散电位, 会对致病区的侧向性判定造成困扰。目前除颞叶癫痫 (TLE) 外, 其它脑叶的头皮 EEG 并没有得到深入的研究, 且关于 TLE 的头皮电极 EEG 研究发现: 颞叶内侧型癫痫 (MTLE) 与颞叶新皮层癫痫 (NTLE) 发作期的头皮电极 EEG 均有可能出现错误的侧向性信息^[2, 3]。因此, 研究发作期 EEG 的侧向性信息可为进一步放置颅内电极, 精确定位致病灶提供了重要的参考价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集来自于 2010 年 7 月-2016 年 10 月就诊于北京三博脑科医院和广州三九脑科医院行癫痫手术的 41 例患者的临床资料进行回顾性分析。男 26 例 (63%), 女 15 例 (37%), 年龄 6~39 岁, 平均 20.7 岁。病程 1.5~30 年, 平均 12.6 年。术后随访 47~79 个月, 平均随访 64 个月。

1.1.1 入选标准 本研究入选的局灶性癫痫入选标准为: ① 颅内电极 EEG 证实致病区部位局限于一个脑叶/区; ② 外科手术切除范围局限于相同脑叶/区; ③ 随访 36 个月以上未再出现癫痫发作。

1.1.2 排除标准 ① 既往存在可能导致大面积皮层破坏性病变的疾病史: 病毒性脑炎、重度颅内感染、蛛网膜下腔出血、重症颅脑外伤等; ② 头部核磁共振或断层扫描 (MRI/CT) 显示大脑皮层存在大面积破坏性病变, 超过一个脑叶/区, 如大面积软化灶、大范围血管畸形、大范围灰白质信号异常等。

1.2 研究方法

1.2.1 仪器 头皮电极 EEG 记录采用美国 Nicolet

公司 (c64/c64) 和日本光电公司 (EEG-1200c) 的 64 导视频脑电图仪, 颅内电极 EEG 记录则采用 128 导以上的视频脑电图仪进行监测, 记录发作完成后进行回放分析 EEG。

1.2.2 电生理检查及分析方法 头皮电极的安装采用国际 10-20 系统电极安放法, EEG 采集设定高频滤波为 70 Hz, 低频滤波为 1.0 Hz。全部患者均接受头皮 VEEG 监测, 记录间歇期及发作期 EEG (监测时长 16 h~7 d)。对于临床上发作频率低的患者可采取剥夺睡眠的方法诱发发作, 必要时可减或停抗癫痫药物 (AEDs), 监测以记录到患者的惯常发作 2~5 次 (至少 2 次) 后停止记录, 个别患者发作频率高, 记录多于 5 次发作。所有患者均进行颅内电极植入, 并根据颅内电极 EEG、神经影像学等资料设计外科手术切除方案。

本研究为回顾性病例分析。头皮电极 EEG 分析由长期从事癫痫 EEG 分析的医师在不知情临床资料的情况下, 采用双极导联、单极导联回放分析方法, 独立完成发作期头皮电极 EEG 的侧向性诊断。

1.2.3 局灶性癫痫定位诊断分类 按照致病区及外科切除脑组织范围, 本研究采用如下局灶性癫痫分类方法, 并将患者进行分组: ① 额叶外侧面癫痫 (LFLE): 颅内电极定义的致病区以及外科手术切除范围局限于额叶外侧面, 即后界为中央沟, 下界为外侧裂, 前界为额极, 上界为纵裂; ② 额叶内侧面癫痫 (MFLE) (含前-中扣带回): 颅内电极定义的致病区以及外科手术切除范围局限于额叶内侧面, 即后界为中央沟、前界为额极、下界为胼胝体沟, 外侧界为额上沟; ③ 颞叶内侧型癫痫 (MTLE): 颅内电极定义的致病区以及外科手术切除范围局限于颞叶内侧结构 (颞极内侧、杏仁核、海马、海马旁回); ④ 颞叶新皮层癫痫 (NTLE): 颅内电极定义的致病区以及外科手术切除范围局限于颞叶新皮层, 即颞上回、颞中回、颞下回、梭状回; ⑤ 后头部癫痫 (PCE): 颅内电极定义的致病区以及外科手术切除范围局限于顶-枕叶; ⑥ 岛叶癫痫 (ILE): 颅内电极定义的致病区以及外科手术切除范围局限于岛叶。

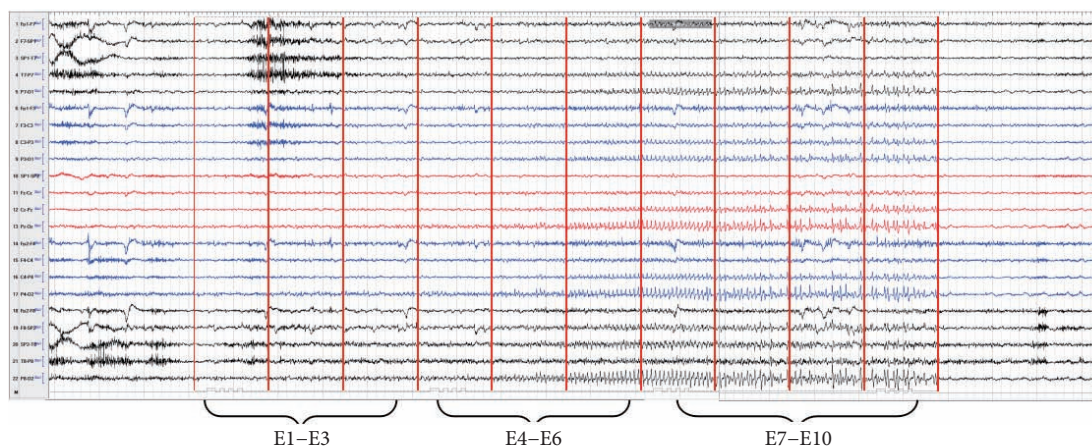


图 1 一次发作期头皮脑电图被十等分后合并图

Fig.1 Ictal scalp EEG was subdivided as above

1.3 发作期脑电图的判定方法

1.3.1 发作起始期脑电图的定义 ① 背景活动的减弱或间歇期放电的消失；② “新的” EEG 电位的产生；③ “新的”电位的节律性现象；④ 持续性演变(>3 秒)^[4]。

1.3.2 发作期结束期脑电图的定义 节律性活动完全消失演变成：① 慢波；② 背景活动减低；③ 紊乱的波形；④ 无阵发性的癫痫样放电^[5]。

1.3.3 发作期头皮电极脑电图波形 ① 电位低减；② 间歇期放电的消失；③ 重复性癫痫样放电：连续出现>3 个癫痫样放电；④ 节律性活动： δ (<4 Hz), θ (4 ~ 7 Hz), α (8 ~ 13 Hz), β (>13 Hz)^[6]。

1.3.4 发作期头皮电极脑电图的侧向性分析方法 用马克键标记在一次发作期头皮电极 EEG 开始和结束位置，再将一次发作期 EEG 进行分段处理方案，平均分为十等分，获取 10 段 EEG，分别标记为 E1-E10 (图 1)；发作期 EEG 可能的侧向性判定依据为：E1：① 单侧性“最后的间歇期放电”；② 单侧性电位低减，对侧为 EEG 背景活动，定为电位低减同侧；③ 单侧性节律性放电，对侧为 EEG 背景活动或电位低减，定为节律性放电同侧。④ 双侧节律性放电，定为频率更高的一侧；⑤ 双侧放电节律相同时，定为波幅更高的一侧。E2-10：① 单侧性电位低减，对侧为 EEG 背景活动，定为电位低减同侧；② 单侧性节律性放电，对侧为 EEG 背景活动或电位低减，定为节律性放电同侧；③ 双侧节律性放电，定为频率更高的一侧。其余情况定为无侧向性；④ 双侧放电节律相同时，定为波幅更高的一侧。

1.3.5 分段脑电图进行合并后侧向性诊断的原则

① 当无侧向性 EEG 与侧向性正确的 EEG 合并时，定为侧向性诊断正确；② 当无侧向性 EEG 与侧向

性错误的 EEG 合并时，定为侧向性诊断错误；③ 当无侧向性 EEG 与无侧向性的 EEG 合并时，定为无侧向性；④ 当侧向性正确 EEG 的与侧向性错误的 EEG 合并时，定为侧向性诊断错误；⑤ 当侧向性正确的 EEG 与侧向性正确的 EEG 合并时，定为侧向性诊断正确。

1.3.6 确定致病区的分析方法 用颅内电极 EEG 分析明确癫痫发作的起始脑区。结合颅脑 MRI、PET-CT 检查及癫痫外科手术，术后随访发作减少/消失等最终决定致病区所处脑区。

1.3.7 结果分析 由两名独立分析者共同完成，一名分析者分析头皮电极 EEG 发作起始及演变过程中的波形、频率来确定 EEG 的侧向性；另一名分析者分析颅内电极 EEG、影像学、外科术后随访结果明确致病区。

1.4 实验分组

根据癫痫发作时临床表现和发作期 EEG 的特征，以及癫痫网络的传导途径不同等特点，将发作期 EEG 按不同脑叶/区进行分组。A 组 (额叶内侧面)、B 组 (额叶外侧面)、C 组 (颞叶内侧面)、D 组 (颞叶新皮层)、E 组 (后头部主要包括顶叶及枕叶)、F 组 (岛叶)。

1.5 手术及术后随访

试验纳入的所有患者均置入颅内电极精确定位致病区，其中 39 例行精细切除致病区并且手术切除范围局限于一个脑叶/区内，2 例行热灼术治疗。术后随访 47 ~ 79 个月，平均随访 64 个月。其中 40 例患者癫痫发作终止，1 例患者致病区在功能区，行热灼术治疗后患者发作明显减少。

1.6 术后病理结果

41 例患者中有 36 例患者术后病理结果为局灶

性皮层发育不良 (FCD), 1 例海绵状血管瘤, 1 例海马硬化, 2 例患者为热灼术后无病理取材, 有 1 例病理结果正常。36 例 FCD 中 21 例为 FCDII 型, 13 例为 FCDI 型, 2 例为 FCDIII 型。

1.7 资料的统计学分析

将临床资料数据、EEG 分析数据及影像学数据录入数据库。运用 IBM SPSS Statistics 21.0 软件进行数据分析。根据数据的性质、类别选择相应的统计学方法。睡眠(清醒)发作频率、发作年龄、发作期 EEG 的侧向性诊断正确率、错误率采用例/频数进行描述, 计数资料的分析应用 χ^2 检验、秩和检验, 当病例数 ≤ 5 时做连续校正 χ^2 检验。发作持续时间、发作频率等计量资料采用均数 $\pm$ 标准差进行描述, 独立样本 t 检验、方差齐性检验分析正态分布的计量资料。所有检验均为双侧检验, 以 P 值 <0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组脑叶/区癫痫发作情况

本研究将入组患者分为 6 组, 即 LFLE、MFLE、MTLE、NTLE、PCE、ILE。各组患者癫痫发作起始年龄无统计学差异 ($P>0.05$)。

在癫痫发作持续时间比较中, MFLE、NTLE、PCE、ILE 分别与其余各组间有统计学差异 ($P<0.001$); 但 LFLE 与 MTLE 之间比较无统计学差异 ($P=1.00$)。在癫痫发作频率比较中, 因 MTLE 发作频率过低, 无法进行统计学分析。MFLE 发作频率与其余各组间比较均有统计学差异 ($P<0.001$); 而 NTLE、PCE、ILE、LFLE 组间比较无统计学差异 ($P>0.05$)。在清醒/睡眠期发作所占比例比较中, MTLE 与其余各组间均有统计学差异 ($P<0.008$); 余组间比较未见统计学差异 ($P>0.05$)。

MTLE 发作持续时间最长, 平均发作持续时间为 78.4 s, 81% 在清醒中发生; MFLE 在所有脑叶/区中发作频数最高, 发作持续时间最短, 平均发作持续时间为 22.5 s。清醒/睡眠发作所占比例会受记录时剥夺睡眠或是减停药物影响, 而出现与平素发作清醒/睡眠期比例不相符的可能性。详见表 1。

2.2 各时段发作期头皮电极脑电图侧向性诊断

额叶癫痫 (FLE) 共计发作 202 次, MFLE 共计 172 次, LFLE 共计 30 次。E1-E3 段侧向性诊断正确 67 次 (33%), 错误 2 次 (1%), 无侧向性 133 次 (66%); E4-E6 段侧向性诊断正确 38 次 (19%), 错误 4 次 (2%), 无侧向性 160 次 (79%); E7-E10 段侧向性诊断正确 46 次 (23%), 错误 4 次 (2%), 无

侧向性 152 次 (75%)。MFLE (172 次) 中 E1-E3 段侧向性诊断正确 42 次 (24%), 错误 2 次 (1%), 无侧向性 128 次 (75%); E4-E6 段侧向性诊断正确 22 次 (13%), 错误 4 次 (2%), 无侧向性 146 次 (85%); E7-E10 段侧向性诊断正确 30 次 (17%), 错误 4 次 (2%), 无侧向性 138 次 (81%)。LFLE (30 次) 中 E1-E3 段侧向性诊断正确 25 次 (83%), 无侧向性 5 次 (17%); E4-E6 段侧向性诊断正确 16 次 (53%), 无侧向性 14 次 (47%); E7-E10 段侧向性诊断正确 16 次 (53%), 无侧向性 14 次 (47%)。30 次发作在 EEG 的各时段均无侧向性诊断错误的情况出现。MFLE 发作组的 E1-E3 段正确率最高 (24%), 与该组 E4-E6 比较有统计学差异 ($P<0.006$); 而 E1-E3 与 E7-E10、E4-E6 与 E7-E10 之间比较则无统计学差异 ($P>0.10$)。LFLE 发作组的 E1-E3 段正确率最高 (83%), 与 E4-E6/E7-E10 段之间比较有统计学差异 ($P<0.012$);

TLE 共计发作 58 次, MTLE 共计 37 次, LTLE 共计 21 次。E1-E3 段侧向性诊断正确 46 次 (79%), 错误 12 次 (21%); E4-E6 段侧向性诊断正确 46 次 (79%), 错误 4 次 (7%), 无侧向性 8 次 (14%); E7-E10 段侧向性诊断正确 46 次 (79%), 错误 2 次 (4%), 无侧向性 10 次 (17%)。MTLE (37 次) 中, E1-E3 段侧向性诊断正确 26 次 (70%), 错误 11 次 (30%); E4-E6 段侧向性诊断正确 33 次 (89%), 错误 3 次 (8%), 无侧向性 1 次 (3%); E7-E10 段侧向性诊断正确 31 次 (84%), 错误 2 次 (5%), 无侧向性 4 次 (11%)。LTLE (21 次) 中 E1-E3 段侧向性诊断正确 20 次 (95%), 侧向性诊断错误 1 次 (5%); E4-E6 段侧向性诊断正确 13 次 (62%), 错误 1 次 (5%), 无侧向性 7 次 (33%); E7-E10 段侧向性诊断正确 15 次 (71%), 无侧向性 6 次 (29%)。MTLE 的 E4-E6 正确率最高 (89%), 但与各段 EEG 之间的正确率比较无统计学差异 ($P=0.101$); NTLE 发作组的 E1-E3 段正确率为 95%, 与 E4-E6/E7-E10 段之间比较有统计学差异 ($P<0.012$); MTLE 的 E1-E3 段 EEG 错误率为 30%, 高于 E4-E6 及 E7-E10 段 EEG 的错误率, 有统计学差异 ($P<0.018$)。NTLE 在 E1-E3 段与 E4-E6 段 EEG 的错误率为 5%。

PCE 发作组共计发作 80 次, E1-E3 段侧向性诊断正确 74 次 (93%), 错误 4 次 (5%); E4-E6 段侧向性诊断正确 60 次 (75%), 错误 4 次 (5%), 无侧向性 16 次 (20%); E7-E10 段侧向性诊断正确 48 次 (60%), 错误 5 次 (6%), 无侧向性 27 次 (34%)。

表1 各组脑叶/区癫痫发作基本情况

Tab.1 Basic clinical data of each group

基本特征 Basic features	MFLE (n=11)	LFLE (n=5)	MTLE (n=8)	NTLE (n=4)	PCE (n=10)	ILE (n=3)	总计 Total (n=41)
发作起始年龄(岁) Onset age	9.2 (4 ~ 14)	6.1 (1.5 ~ 12)	10 (0.7 ~ 23)	9 (3 ~ 18)	7.2 (2 ~ 15)	6.7 (3 ~ 13)	8.3 (0.7 ~ 23)
总发作次数(次) Seizures	172	30	37	21	80	16	356
睡眠 Sleep	126	23	7	11	48	11	231
清醒 Awake	46	7	30	10	32	5	125
持续时间(s) Duration	22.5 (9.4 ~ 108)	38.9 (12 ~ 228)	78.4 (21 ~ 156)	60.5 (18 ~ 240)	44.5 (9 ~ 110)	35.8 (16 ~ 52)	46.7 (9 ~ 240)
术前发作率(次/d) Frequency	5.9 (0.36 ~ 20)	2.2 (0.3 ~ 5.5)	0.1 (0.01 ~ 0.4)	1.6 (0.06 ~ 4)	0.9 (0.03 ~ 2.5)	1.2 (0.2 ~ 3)	1.98 (0.01 ~ 20)
随访时间(月) Follow up	71.6 (51 ~ 94)	70 (51 ~ 79)	60.3 (51 ~ 79)	77.8 (66 ~ 102)	47.2 (54 ~ 94)	59.7 (52 ~ 70)	64.4 (51 ~ 102)
术后发作率(次/d) Frequency	0	0	0	0	0.060 (0 ~ 0.29)	0	0.009 (0 ~ 0.29)
异常 MRI (%) Abnormal MRI	82	100	100	75	100	100	92
异常 PET (%) Abnormal PET	45	60	88	100	80	0	62
病理结果 Pathology							
皮层发育不良 FCD	10	5	6	4	9	2	36
未见异常 Normal	1	0	0	0	0	0	1
其它 Others	0	0	2	0	0	0	2

注: MTLE=颞叶内侧型癫痫; NTLE=颞叶外侧型癫痫; MFLE=额叶内侧型癫痫; LFLE=额叶外侧型癫痫; PCE=后头部癫痫(主要包括顶叶、枕叶癫痫); ILE=岛叶癫痫; 其它包括海绵状血管瘤1例, 海马硬化1例

PCE 发作组的 E1-E3 段正确率为 93%, 与 E4-E6 和 E7-E10 段之间比较有统计学差异 ($P<0.001$)。PCE 在各段 EEG 的错误率均小于 6%。

ILE 发作组共计发作 16 次, E1-E3 段侧向性诊断正确 3 次 (19%), 无侧向性 13 次 (81%); E4-E6 段侧向性诊断正确 3 次 (19%), 无侧向性 13 次 (81%); E7-E10 段侧向性诊断正确 5 次 (31%), 无侧向性 11 次 (69%)。该组未出现侧向性诊断错误。ILE 的 E7-E10 段正确率为 31%, 但与各段 EEG 之间的正确率比较无统计学差异 ($P=0.754$)。

在对各发作期头皮电极 EEG 时段比较中发现, E1-E3 在 NTLE 中的侧向性诊断正确率为 95%, 但与 MTLE、LFLE 无统计学差异; ILE 的侧向性诊断正确率最低为 19%, 与 MFLE 无差异 ($P<0.005$)。在 E4-E6 段 EEG 中, MTLE 的侧向性诊断正确率最高为 89%, 与 NTLE、PCE 无统计学差异 ($P<0.005$); MFLE 的侧向性诊断正确率最低为 13%, 与 ILE 无统计学差异 ($P<0.005$)。在 E7-E10 段 EEG 中,

MTLE 的侧向性诊断正确率最高为 84%, 与 NTLE 无统计学差异 ($P<0.005$); MFLE 的侧向性诊断正确率最低为 17%, 与 ILE 无统计学差异 ($P<0.005$)。各时段发作期头皮电极 EEG 侧向性诊断及正确率比较见表 2、3。

3 讨论

发作期头皮电极 EEG 在难治性癫痫的术前评估中起了重要的作用, 尤其是发作期 EEG 的长程监测记录患者惯常发作, 为局灶性癫痫的定位、定侧诊断提供了重要价值^[7, 8]。发作期的头皮电极 EEG 可分为发作起始期、扩散期和结束期, 不同时间段的 EEG 对致痫区的定位、定侧均具有重要的意义^[5, 9]。然而除发作起始期外, 扩散期和结束期的 EEG 定侧诊断却并没有得到广泛的研究, 且除 TLE 外, 其它脑叶/区的不同时间段的发作期头皮电极 EEG 侧向性诊断更是鲜有报道^[4, 10, 11]。本研究首次将发作期头皮电极 EEG 按时程进行分段, 研究其

侧向性诊断价值。

TLE 是成人局灶性癫痫中最常见的一种。本研究数据显示, TLE 各时段发作期 EEG 侧向性正确率均可接近 80%, 错误率和无侧向性概率基本 $\leq 20\%$, 提示完整的发作期头皮电极 EEG 可对 TLE 提供较为准确的侧向性诊断信息。E1-E3 错误率明显高于 E4-E6 与 E7-E10, 也提示完整阅读发作期头皮电极 EEG 对侧向性诊断极为重要。

MTLE 发作期头皮 EEG 主要有两种形式, 即单侧脑区性/半球性、无侧向性^[12, 13]。发作起始期的颞区节律性 θ 活动是 TLE 发作期相对特征性的表现^[8]。颞区节律性 θ/α 活动是海马硬化型 TLE 最常见的波形^[14, 15], 对 MTLE 发作有较高的定位诊断价值。有小部分 MTLE 的发作也表现为发作起始期的电位低减活动^[8]。然而随后出现的节律性 δ 活动却可能提供错误的侧向性诊断, 较多文献中均有报道^[16, 17]。原因可能是单侧海马起始的发作, 会在早期扩散至同侧皮质之前先扩散到对侧海马。本研究中, MTLE 组各时段发作期头皮电极 EEG 侧向性诊断正确率均达到或者超过 70%, E4-E6 段正确率最高 (但与其他各时段比较无统计学差异); 而 E1-E3 错误率最高, 与文献报道一致。另有研究报道, 除发作起始期外, 头皮 EEG 的发作结束期对 MTLE 致痫区侧向性诊断也同样有价值^[6]。本研究中 MTLE 组中, E4-E6 段及 E7-E10 错误率偏低, 但 E7-E10 段 EEG 无侧向性诊断概率增高。综合分析认为, MTLE 发作期中段 EEG 对侧向性诊断最有价值 (正确率高, 错误率和无侧向性概率低)。

发作起始期的节律性癫痫样放电高度提示新皮层的发作, NTLE 发作常常表现为频率 ≤ 5 Hz 不规则异常放电^[18]。标志着发作起始的一过性尖波 (类似于间歇期放电或是尖波) 高度提示为颞叶新皮层发作, 而并非是海马起始的发作, 故能够更准确的定位及定侧^[19]。虽然 NTLE 很少会出现错误的定侧, 仍有个别病例报道 NTLE 在发作的起始期就扩散至对侧。其扩散途径是通过海马联合先扩散至对侧海马及边缘结构, 而并非首先扩散至对侧颞

叶新皮层^[2]。本研究中, NTLE 组 E1-E3 段头皮电极 EEG 侧向性正确诊断率最高, E4-E6 段正确率偏低; E1-E3 段与 E4-E6 段均可能出现侧向性错误诊断率, 但 E7-E10 段则无侧向性诊断错误发生; E4-E6 及 E7-E10 无侧向性概率偏高。可见由于颞叶新皮层位于颞叶凸面和底面, 癫痫放电容易被头皮电极采集, 故发作起始段 EEG 对侧向性诊断意义最大; 随着发作期癫痫电位的扩散, 中后期 EEG 可出现一定的错误和无侧向性概率。

PLE 比较常见, 近 30% 需外科手术治疗^[20], 但额叶的面积较大, 头皮电极很难覆盖全面; 额叶间的广泛纤维联络使癫痫样放电迅速扩散及发作期

表 2 各时段发作期头皮电极脑电图侧向性诊断 (例)

Tab.2 The lateralization datasineach time (n)

脑叶 Lobe	脑区 region	侧向性诊断 Accuracy	E1-E3 (%)	E4-E6 (%)	E7-E10 (%)
FLE	MFLE	正确判定	42 (24)	22 (13)	30 (17)
		错误判定	2 (1)	4 (2)	4 (2)
		无法判定	128 (75)	146 (85)	138 (81)
	LFLE	正确判定	25 (83)	16 (53)	16 (53)
		错误判定	0	0	0
		无法判定	5 (17)	14 (47)	14 (47)
TLE					
PCE	MTLE	正确判定	26 (70)	33 (89)	31 (84)
		错误判定	11 (30)	3 (8)	2 (5)
		无法判定	0	1 (3)	4 (11)
	NTLE	正确判定	20 (95)	13 (62)	15 (71)
		错误判定	1 (5)	1 (5)	0
		无法判定	0	7 (33)	6 (29)
ILE		正确判定	74 (93)	60 (75)	48 (60)
		错误判定	4 (5)	4 (5)	5 (6)
		无法判定	2 (2)	16 (20)	27 (34)
		正确判定	3 (19)	3 (19)	5 (31)
		错误判定	0	0	0
		无法判定	13 (81)	13 (81)	11 (69)

表 3 不同时段脑电图侧向性诊断正确率比较

Tab.3 Accuracy in different times

脑电图时段 Time	正确率最高的组别 Highest	正确率 Accuracy	正确率最低的组别 Lowest	正确率 Accuracy
E1-E3	NTLE	95 (20/21)	ILE	19 (3/16)
E4-E6	MTLE	89 (33/37)	MFLE	13 (22/172)
E7-E10	MTLE	84 (31/37)	MFLE	17 (30/172)

EEG 受肌电干扰等均对头皮电极 EEG 评估致痫区造成困扰^[21]。当致痫区位于额叶基底部或额叶内侧皮层时发作期的头皮电极 EEG 很难提供定位、定侧信息^[22, 23]。虽然颅内电极的置入对致痫区的精确评估提供了重要的依据,但头皮 EEG 仍在致痫区的侧向性诊断中起了重要的作用。由数据可知,PLE 发作期 EEG 各时段均有侧向性正确诊断和无侧向性诊断概率,无侧向性的诊断率高于正确诊断率,错误诊断率极低,类似情况在 MFLE 发作中较为明显。而 LFLE,各时段发作期头皮电极 EEG 侧向性诊断正确率均 $\geq 50\%$,E1-E3 段正确率可达 80% 以上,无侧向性率较低,且无错误诊断。由此可知,FLE 的发作,特别是 LFLE,发作期头皮电极 EEG 存在侧向性征象的可信度较高,不易出现错误诊断的情况;MFLE 有侧向性信息的发作期 EEG 概率低。LFLE 发作期头皮电极 EEG 具有更高的侧向性诊断价值。

阵发性节律性 α/β 活动或全部性电位低减是 MFLE 发作期头皮电极 EEG 比较常见的波形^[24, 25]。与以往的文献报道结论一致:本研究中未分段处理的 MFLE 有 61% (104/172) 的发作在发作期头皮 EEG 无法进行侧向性诊断,37% (64/172) 的发作具有侧向性。对发作期 EEG 进行分段处理后发现 E1-E3 段、E4-E6 段与 E7-E10 侧向性诊断正确率均 $\leq 25\%$,无侧向性概率均 $\geq 75\%$ 。E1-E3 侧向性诊断价值高于 E4-E6,但仅为 24%。而 E4-E6 与 E7-10 侧向性诊断正确率均 $\leq 20\%$ 且无差别,但无侧向性率均 $\geq 80\%$ 。由此可见 MFLE 发作期 EEG 侧向性诊断价值不高,且正确的侧向性信息最有可能出现在 E1-E3。

典型的 LFLE 发作期头皮电极 EEG 特点为节律性快活动和其它形式的节律性癫痫样放电^[24]。本研究中,LFLE 的发作期 EEG 无错误侧向性诊断出现,与以往文献中的所报道的结论相符^[8]。在 E1-E3 段 EEG 侧向性诊断正确率与未分段处理的 EEG 一致,83% 的正确侧向性诊断概率高于 E4-E6 与 E7-E10。本研究认为,LFLE 发作期头皮电极 EEG 具有极高的侧向性诊断价值,特别是 E1-E3。

起源于后头部的癫痫会随着扩散通路的改变而改变。PCE 因发作期异常放电会快速扩散到其它脑叶或是对侧脑叶,故发作期 EEG 可能出现错误的侧向性诊断^[26]。研究认为起源于枕叶的癫痫,发作期头皮电极 EEG 会以全部性癫痫样放电起始,只有 21% 的发作起始期 EEG 可以定位到枕区,且具有定位信息的时间出现的也比其它脑叶/

区晚^[8]。Jobst 等^[27]研究发现仅 57% 头皮电极 EEG 会有后头部的改变。但也有研究认为,虽然枕叶内侧型与枕叶外侧型癫痫发作期的头皮 EEG 特征并没有差异,但发作期的 EEG 的异常放电对于侧向性诊断具有较高的价值^[28]。Blume 等^[28]研究枕叶癫痫的发作期头皮 EEG 发现:在一侧的枕区及后颞区出现的棘波更常见在同侧扩散,在前颞区出现的棘波会有 27% 的机率扩散至对侧,但仍少于一侧半球内的扩散。顶叶癫痫的头皮电极 EEG 经常没有定位价值,即使是发作期的 EEG 也很难定位,但几乎所有的顶叶发作头皮电极 EEG 都会有侧向征象,但会出现侧向性诊断错误的可能。Foldvary 等^[8]在文献中即有报道:有 28% 枕叶和 16% 顶叶癫痫会出现错误的定位、定侧诊断。65% 的顶叶癫痫患者需要颅内电极明确致痫区。

本研究中,PCE 共 10 例,枕叶、顶叶癫痫各 5 例。本研究结果显示,各时段头皮电极 EEG 正确侧向性诊断概率均在 50% 以上,特别是 E1-E3 段 EEG,93% 的 PCE 发作可提供正确侧向性信息。5 例枕叶癫痫中 3 例为枕叶外侧面癫痫,其发作期头皮电极 EEG 起始段表现为后头部快节律,EEG 侧向性明确;2 例枕叶内侧面癫痫发作在起始 E1-E3 段 EEG 可部分表现为无侧向性。故本研究推断对于枕叶外侧面癫痫,发作期 EEG 侧向性诊断价值依然较大。

岛叶是唯一被其它脑叶覆盖在脑组织深部的皮质部分,岛叶皮层的发作期癫痫电位很难被头皮电极 EEG 记录到,岛叶复杂的皮层构筑和纤维联系导致其发作期电位扩散方式多样,故发作期的头皮电极 EEG 很难做出准确的定位诊断和侧向性诊断。目前少有关于 ILE 的发作期头皮电极 EEG 报道,梅珊珊发现了 3 例 ILE 的发作期头皮电极 EEG 表现为起始于中后颞区放电,这种独特的表现可能会提示 ILE^[29],未有其他研究验证该结论。按照本研究较为严格的入组标准,本次研究收集的 ILE 仅 3 例,共计 16 次癫痫发作。虽然 16 次癫痫发作期 EEG 不存在错误的侧向性诊断,但因各时段正确侧向性诊断概率基本在 30% 及以下,且无统计学差异。故初步推断,ILE 各时段发作期头皮电极 EEG 侧向性诊断价值较低。

本实验记录到的 356 次癫痫发作中,62% 的发作期头皮电极 EEG 具有侧向性。本研究将发作期 EEG 进行十等分的细分,目的在于更详细了解头皮电极 EEG 在发作期的不同时间段的侧向性,为致痫区侧向性诊断提供更多的依据和规律。发作期头皮电极 EEG 分段处理后认为:E1-E3 时段 EEG 对

NTLE、LFLE、MTLE 侧向性诊断贡献最大,但对于 MFLE 与 ILE 贡献较低。E4-E6 时段 EEG 对 MTLE 侧向性诊断意义最大,对 NTLE 和 PCE 侧向性诊断也有较大贡献。E7-E10 时段 EEG 仅对 TLE (内侧型及新皮层型)侧向性诊断存在价值,对 LFLE 发作侧向性诊断价值有限。MFLE、ILE 头皮电极 EEG 各时段的侧向性诊断意义都较为有限。

组织病理学的结果与癫痫的外科预后有关。本研究中有 36 例病理结果为局灶性皮层发育不良 (FCD)。由局灶性皮层发育不良引起的癫痫,手术切除是发作终止最有效的选择,完全切除 FCD 的病变可使 80% 的患者癫痫发作终止^[30,31]。目前 FCD 的致病机制尚不明确,但有文献报道手术切除 FCDII 型的致病区可以很好的控制癫痫发作^[32]。本研究中术后癫痫发作控制终止或减少,分析原因与病理中 88% 为皮层发育不良有关,并且 36 例 FCD 患者中有 58% 为 FCD II 型。然而癫痫的外科预后除与病理有关外,还与致病区的部位、致病区的范围、病变是否完全切除及年龄有关^[31]。文献报道:FCD 伴有颞叶硬化的 MTLE 外科预后好^[30]。而据 Jaha 等^[33]报道额叶 FCD 的癫痫患者在术后的前半年有 56% 发作终止,随后 4~5 年内则只有 50% 左右发作终止。FCD 的患者手术年龄越小,预后的效果越好^[34]。

4 结语

FLE 中,LFLE 发作期 EEG 侧向性诊断价值远高于额叶内侧型。TLE 发作期头皮电极 EEG 侧向性诊断价值较高。发作期头皮电极 EEG,特别是发作起始段可能对 PCE 发作定位诊断存在较大价值。ILE 发作侧向性诊断不能依赖头皮电极发作期 EEG。E1-E3 段头皮电极 EEG 在所有脑叶/区癫痫的侧向性诊断中均有一定价值,尤其对 LFLE、NTLE、PCE 侧向性价值更高。而 E4-E6 及 E7-10 段对 MTLE 发作侧向性诊断价值仍然较大。

参考文献

- 王玉平. 脑电图检查在癫痫诊断中的应用. 诊断学理论与实践, 2004, (2): 73-76.
- Adamolekun B, Afra P, Boop FA. False lateralization of seizure onset by scalp EEG in neocortical temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 2011, 20(6): 494-499.
- Kagawa K, Iida K, Katagiri M, *et al.* Successful treatment of mesial temporal lobe epilepsy with bilateral hippocampal atrophy and false temporal scalp ictal onset: a case report. *Hiroshima J Med Sci*, 2012, 61(2): 37-41.
- Napolitano CE, Orriols M. Two types of remote propagation in mesial temporal epilepsy: analysis with scalp ictal EEG. *J Clin Neurophysiol*, 2008, 25(2): 69-76.
- Spencer SS, Spencer DD. Implications of seizure termination location in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 1996, 37(5): 455-458.
- Sirin NG, Gurses C, Bebek N, *et al.* A quadruple examination of ictal EEG patterns in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: onset, propagation, later significant pattern, and termination. *J Clin Neurophysiol*, 2013, 30(4): 329-338.
- Javidan M. Electroencephalography in mesial temporal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy Res Treat*, 2012, 9: 637430.
- Foldvary N, Klem G, Hammel J, *et al.* The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology*, 2001, 57(11): 2022-2028.
- Schulz R, Lüders HO, Hoppe M, *et al.* Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2000, 41(5): 564-570.
- Adam C, Hasboun D, Clemenceau S, *et al.* Fast contralateral propagation of after-discharges induced by stimulation of medial temporal lobe. *J Clin Neurophysiol*, 2004, 21(6): 399-403.
- Napolitano CE, Orriols MA. Graduated and sequential propagation in mesial temporal epilepsy: analysis with scalp ictal EEG. *J Clin Neurophysiol*, 2010, 27(4): 285-291.
- Wieser HG, ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 2004, 45(6): 695-714.
- Serles W, Caramanos Z, Lindinger G, *et al.* Combining ictal surface-electroencephalography and seizure semiology improves patient lateralization in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2000, 41(12): 1567-1573.
- Caboclo LO, Garzon E, Oliveira PA, *et al.* Correlation between temporal pole MRI abnormalities and surface ictal EEG patterns in patients with unilateral mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 2007, 16(1): 8-16.
- Giagante B, Oddo S, Silva W, *et al.* Clinical-electroencephalogram patterns at seizure onset in patients with hippocampal sclerosis. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114(12): 2286-2293.
- Sammaritano M, de Lotbinière A, Andermann F, *et al.* False lateralization by surface EEG of seizure onset in patients with temporal lobe epilepsy and gross focal cerebral lesions. *Ann Neurol*, 1987, 21(4): 361-369.
- Tezer FI, Dericioglu N, Bozkurt G, *et al.* Epilepsy surgery in patients with unilateral mesial temporal sclerosis and contralateral scalp ictal onset. *Turk Neurosurg*, 2011, 21(4): 549-554.
- Ebersole JS, Pacia SV. Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns. *Epilepsia*, 1996, 37(4): 386-399.
- Azar NJ, Lagrange AH, Abou-Khalil BW. Transitional sharp waves at ictal onset—a neocortical ictal pattern. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120(4): 665-672.
- Baumgartner C. Presurgical diagnosis of epilepsy and surgical epilepsy treatment. *Wien Klin Wochenschr*, 1997, 109(6): 180-191.
- Bonelli SB, Lurger S, Zimprich F, *et al.* Clinical seizure lateralization in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2007, 48(3): 517-523.
- Provini F, *et al.* Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain*, 1999, 122(Pt 6): 1017-31.
- Nobili L, Francione S, Mai R, *et al.* Nocturnal frontal lobe epilepsy: intracerebral recordings of paroxysmal motor attacks with increasing complexity. *Sleep*, 2003, 26(7): 883-886.

- 24 Bautista RE, Spencer DD, Spencer SS. EEG findings in frontal lobe epilepsies. *Neurology*, 1998, 50(6): 1765-1771.
- 25 Jobst BC, Williamson PD. Frontal lobe seizures. *Psychiatr Clin North Am*, 2005, 28(3): 635-651.
- 26 Yu T, Wang Y, Zhang G, *et al*. Posterior cortex epilepsy: diagnostic considerations and surgical outcome. *Seizure*, 2009, 18(4): 288-292.
- 27 Jobst BC. Intractable occipital lobe epilepsy: clinical characteristics and surgical treatment. *Epilepsia*, 2010, 51(11): 2334-1337.
- 28 Blume WT, Wiebe S, Tapsell LM. Occipital epilepsy: lateral versus mesial. *Brain*, 2005, 128(Pt 5): 1209-1225.
- 29 梅珊珊. 岛叶癫痫的头皮脑电图和皮层脑电图对比分析. 第五届 CAAE国际癫痫论坛, 2013: 1.
- 30 Giulioni M, Marucci G, Martinoni M, *et al*. Seizure outcome in surgically treated drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy based on the recent histopathological classifications. *J Neurosurg*, 2013, 119(1): 37-47.
- 31 Fauser S. Long-term seizure outcome in 211 patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 2015, 56(1): 66-76.
- 32 Varotto G, Tassi L, Franceschetti S, *et al*. Epileptogenic networks of type II focal cortical dysplasia: a stereo-EEG study. *Neuroimage*, 2012, 61(3): 591-598.
- 33 Jeha LE, Najm I, Bingaman W, *et al*. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain*, 2007, 130(Pt 2): 574-584.
- 34 Simasathien T, Vadera S, Najm I, *et al*. Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 2013, 73(5): 646-654.

• 论 著 •

DNA A3243G 突变相关 MELAS 综合征 4 例临床特点及治疗



冯杰, 高丽, 任纯明, 殷小静, 李岩, 范宏业, 齐晖, 杨柳

河南省人民医院 儿科(郑州 450003)

【摘要】 目的 探讨 DNA A3243G 突变相关的线粒体脑肌病伴乳酸血症与卒中样发作综合征 (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS) 的临床特点及基因学表型, 提高临床医生对该病的认识及诊断。**方法** 回顾性分析 2017 年 6 月—2018 年 6 月于河南省人民医院小儿神经内科门诊及住院诊治的 4 例 DNA A3243G 突变相关 MELAS 综合征患儿的临床资料及影像学特征, 并复习相关文献。**结果** 4 例患儿中 3 例因抽搐、1 例因头晕起病, 经基因检测证实均为线粒体 DNA A3243G 突变引起的 MELAS 综合征, 予以抗癫痫治疗, 随访 1 年, 4 例患者中 2 例患儿病情稳定, 1 例患儿仍有发作, 1 例患儿病情无好转。**结论** DNA A3243G 突变相关 MELAS 综合征患者的临床表型异质性多因 DNA 突变的“异质性”和“阈效应”所致, DNA A3243G 突变率高达 80%, 在提倡精准医疗的时代, 基因检查有助于 MELAS 综合征的早期确诊和治疗, 提高患者的生活质量, 改善预后。

【关键词】 MELAS 综合征; 临床特点; DNA 3243G 突变; 基因型分析治疗

Clinical features and literature review of 4 cases of DNA A3243G mutation-related MELAS syndrome

FENG Jie, GAO LI, REN Chunming, YIN Xiaojing, LI Yan, FAN HONG Ye, QI Hui, YANG Liu

Department of Neurology, General Hospital of Henan Province, Zhengzhou 4530003, China

Corresponding author: GAO LI, Email: 1879872583@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics and genetic phenotype of mitochondrial myopathy associated with lactic acidemia and stroke-like seizure syndrome (MELAS) in DNA A3243G mutation, and to improve the clinical understanding and diagnosis. **Methods** The clinical data and imaging characteristics of 4 patients with DNA A3243G mutation-related MELAS syndrome who were diagnosed and treated in the Department of Pediatric Neurology, Henan Provincial People's Hospital from June 2017 to June 2018 were retrospectively reviewed. **Results** Of the 4 patients, 3 were caused by convulsions, 1 was caused by dizziness, and the MELAS syndrome caused by mitochondrial DNA A3243G mutation was confirmed by genetic testing. The patients were treated with anti-epilepsy drugs. The patients were followed up for at least 1 year, and 2 of 4 patients were stable, 1 patient still had seizures, and 1 patient did not improved. **Conclusions** The clinical phenotypic heterogeneity of patients with DNA A3243G mutation-related MELAS syndrome is caused by the “heterogeneity” and “threshold effect” of DNA mutation. The mutation rate of DNA A3243G is as high as 80%. In the era of promoting precision medicine, genes examination can help early diagnosis and early treatment of MELAS syndrome as well as improve the quality of life of patients and improve the prognosis.

【Key words】 MELAS syndrome; clinical features; DNA A3243G mutation; Genetics analysis therapy

线粒体是真核细胞的重要细胞器, 通过氧化磷酸化 (OXPHOS) 系统产生三磷酸腺苷 (ATP), 为细胞、组织、器官提高能量来源, 其在多种代谢途径、细胞信号和凋亡中也发挥重要作用^[1]。编码

OXPHOS 基因的线粒体 DNA (mtDNA) 或核 DNA (nDNA) 的基因突变会破坏 ATP 的产生, 从而导致线粒体功能紊乱, 造成线粒体脑肌病 (Mitochondrial encephalomyopathy, ME)。ME 是由遗传基因异常引起线粒体功能障碍的一种非常罕见的多系统疾病, 由于线粒体的双重遗传控制, mtDNA 或 nDNA 突变均可导致 OXPHOS 缺乏症,

其临床表现极为多变,从单感染组织到多系统综合征,从轻微到迅速致命的结局^[2-4]。ME 根据临床表现不同以及基因突变比例和位置的不同分为线粒体脑肌病伴高乳酸血症和脑卒中样发作综合征 (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS)、慢性进行性眼外肌瘫痪 (Chronic progressive external ophthalmoplegia, CEPO)、Kearns-Sayre 综合征 (Kearns-Sayre syndrome, KSS)、肌阵挛性癫痫伴蓬毛样红纤维 (Myoclonus epilepsy with regged-red-fiber, MERRF), 其中 MELAS 是 ME 中最为常见的亚型^[5], 最常见的原因是线粒体 DNA (mtDNA) 中 tRNA LEU 基因 A3243G 位点突变影响线粒体蛋白合成和营养代谢, 进一步影响到高度依赖线粒体氧化所产生能量的器官, 如中枢神经系统、心脏和肌

肉^[6]。本文通过回顾性分析 2017 年 6 月—2018 年 6 月于河南省人民医院小儿神经内科门诊及住院诊治的 4 例 DNA 3243G 突变相关 MELAS 综合征患儿的临床资料及影像学特征, 并复习相关文献, 以提高临床医师对于该类疾病的认识, 做到早诊断、早治疗。

1 临床资料

例 1 男(兄), 16 岁起病。(2017 年 6 月)患儿剧烈运动后出现频繁呕吐, 随后出现抽搐, 发作时双眼向右侧斜视, 口吐分泌物, 口唇发绀, 双手握拳, 四肢抽搐, 意识丧失, 持续约 40 s, 抽搐 5~6 次/d。6 个月内共发作 6 次, 每次发作表现相同, 持续约 1 min。辅助检查见表 1。给予拉莫三嗪 (LTG) 250 mg, 每日两次, 2 个月后因发作未控制,

表 1 4 例患儿一般情况
Tab.1 Clinical features of the four children with MELAS

	例 1 Case 1	例 2 Case 2	例 3 Case 3	例 4 Case 4
性别 Gender	男	男	女	男
年龄 (岁) Age (Years)	16	9	7	8
临床特点 Clinical features	呕吐、抽搐、视力模糊, 语言障碍	抽搐	呕吐、眼前出现闪光点、吞咽动作、头疼、头晕、抽搐	反应迟钝、乏力、间断头晕、身材矮小
诱因 Incentive	剧烈运动	无	劳累	劳累、剧烈运动
发作类型 Seizure type	阵挛性发作	阵挛-强直性发作	阵挛发作、局灶性发作	无
脑电图特点 EEG features	全导可见高幅 θ 波、 δ 波发放	全导可见高幅 θ 波、 δ 波发放	双侧顶、枕、颞区痫样放电	双侧颞区痫样放电
头部核磁共振表现 MRI	左侧额颞枕顶叶皮层下、左侧丘脑、右枕叶见大片状、斑片长 T1 长 T2 信号影, FLAIR 呈高信号, 以枕叶为主, 左侧脑室轻度受压, 左侧相应脑沟变浅 (图 1a)	左侧灰白质对欠自然, 左侧扣带回、枕顶叶皮层及皮层下、左侧丘脑见大片状、斑片长 T1 长 T2 信号影, FLAIR 呈高信号, 以枕叶为主, 左侧脑室轻度受压, 左侧相应脑沟变浅 (图 1b)	颅脑 MRI 平扫未见明显异常	双侧大脑半球对称, 灰白质对比自然, 双侧侧脑室旁及豆状核区可见斑片状稍长 T1 稍长 T2 信号影, FLAIR 呈高信号, DWI 呈高信号, ADC 呈稍高信号。余脑实质内未见异常信号。双侧侧脑室旁及豆状核区异常信号, 考虑代谢性脑疾病可能 (图 1c)
全血乳酸 Lactate level of whole blood	全血乳酸: 5.1 mmol/L	全血乳酸: 6.3 mmol/L	全血乳酸: 2.9 mmol/L	全血乳酸: 4.54 mmol/L
家族史 Family history	其弟抽搐病史	其兄有抽搐病史	母亲 31 岁出现抽搐	无
基因结果 Gene results	mtDNA A3242G 突变	mtDNA A3242G 突变	mtDNA A3242G 突变	mtDNA A3242G 突变
使用药物情况 Drug therapy	LTG 换用 LEV	VPA 换用 LEV	LEV、TPM、艾迪苯醌、水溶维生素、三磷酸腺苷二钠氯化精氨酸	镁、左卡尼汀
现病情 Current condition	6 个月未发作	10 个月未发作	现仍有发作, 1~2 次/月	无

注: LTG, 拉莫三嗪; LEV, 左乙拉西坦; VPA, 丙戊酸钠

Notes: LTG, Lamotrigine; LEV, Levetiracetam; VPA, Sodium valproate

换用左乙拉西坦(LEV)500 mg,每日两次。期间因反复呕吐、发热先后出现视力模糊,语言障碍,未行特殊治疗,但未出现抽搐,门诊随访至今6个月未发作。家族史:1胞弟,9岁时出现抽搐病史,余未见异常。

例2 男(弟),9岁起病。(2017年8月)患儿无明显诱因出现抽搐,发作时双眼向右侧斜视、口吐分泌物、口唇发绀、双手握拳、四肢抽搐、意识丧失,持续约40 s。辅助检查见表1。该患儿1年前在外院给与丙戊酸钠(VPA)因发作未控制停用,换用LEV。现用LEV 500 mg,每日两次,饮食较前减少;门诊随访10个月未发作。家族史:1胞兄,16岁出现抽搐病史,余未见异常。

例3 女,7岁起病。因劳累后夜间出现呕吐,随后出现抽搐,发作时双眼向右侧斜视、牙关紧闭、双手握拳、双上肢抽搐、伴意识障碍,持续约1~2 min自行缓解。辅助检查见表1。给予LEV500 mg,每日两次,仍有发作,发作形式多样;家长于当地医行“精氨酸”输液治疗,家长诉输液后患儿发作有所好转,后逐渐停用LEV,加用艾地苯醌30 mg,每日两次,托吡酯(TPM)早50 mg、晚75 mg。门诊随访12个月患儿仍有发作,表现为呕吐、眼前出现闪光点、吞咽动作、头疼、头晕等症状,1~2次/月。家族史:母亲31岁出现抽搐,外院诊断为“癫痫”,一直口服“TPM、氯硝西泮

(CZP)”抗癫痫治疗,余未见异常。

例4 男,6岁起病。因间断头晕、乏力2年来我院就诊。近2年来发现学习成绩差,反应迟钝,伴发懒,不爱活动,表情自如,四肢活动可,言语流利;夏天剧烈活动时出现头晕,持续数十分钟到数小时不等,症状间断发作。辅助检测见表1。考虑患儿临床无抽搐病史,未行特殊治疗,暂给予维生素、三磷酸腺苷二氯化镁补充营养及能量,及左卡尼汀促进代谢等治疗,效果欠佳。

2 结果

为明确病因,4例家系均行基因检查(图1)及核磁共振检查(图2)。

例1、例2患者为兄弟家系基因检测结果:父

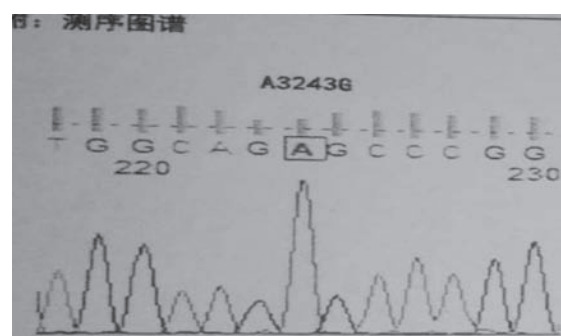


图1 mt DNA A3243G 突变位点

Fig.1 mt DNA A3243G mutation site

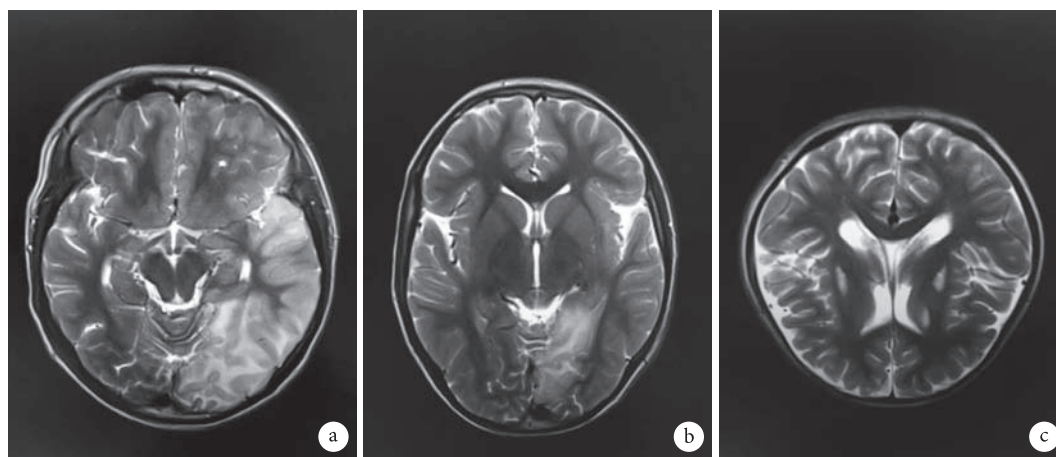


图2 患儿头部核磁共振特征

Fig.2 Head nuclear magnetic characteristics of MELAS children

a. 例1 左侧额颞枕顶叶皮层下、左侧丘脑、右枕叶见大片状、斑片长 T1 长 T2 信号影; b. 例2 左侧灰白质对欠自然, 左侧扣带回、枕顶叶皮层及皮层下、左侧丘脑见大片状、斑片长 T1 长 T2 信号影; c. 例4 双侧大脑半球对称, 灰白质对比自然, 双侧侧脑室旁及豆状核区可见斑片状稍长 T1 稍长 T2 信号影

a. Case 1 left frontal occipital occipital parietal cortex, left thalamus, right occipital lobe see large piece, patch length T1 long T2 signal shadow; b. Case 2 left gray matter is less natural, left button Bring back, occipital cortex and subcortical, left thalamus see large lobes, patch length T1 long T2 signal shadow; c. Case 4 bilateral cerebral hemisphere symmetry, gray matter contrast natural, bilateral lateral ventricle and bean, the nucleus area can be seen as a patchy slightly longer T1 slightly longer T2 signal

亲：未检测到 A3243G 位点发生突变。母亲：*mt DNA* A3243G 突变，该突变是 MELAS 综合征最常见的突变。兄（16 岁）：*mt DNA* A3243G 突变，该突变是 MELAS 综合征最常见的突变。弟（9 岁）：*mt DNA* A3243G 突变，该突变是 MELAS 综合征最常见的突变。

例 3 基因结果：因母亲先发病，以患儿母亲为先证者，母亲：线粒体基因组检测到 *mt.3243A>G* 杂合性变异，变异频率约为 28%。女（7 岁）：线粒体基因组检测到 *mt.3243A>G* 杂合性变异。

例 4 基因结果：线粒体 DNA 高敏感测序分析：TRNL1, tRNA 3243A>G, 该变异在样本中的突变率为 73.79%。

3 讨论

MELAS 综合征并不完全是一种大脑疾病，而是一种涉及其他器官/组织的多系统疾病，如肌肉、神经、内分泌器官、心脏、眼睛、耳朵、胃肠道、肾脏、皮肤和骨髓以及潜在的其他器官^[7]。该 4 例患儿都出现不同程度的运动耐受力下、乏力，但临床表现又各有差异。在 MELAS 患者中约 2/3 可出现癫痫^[8]，而本研究 4 例患儿中 3 例诊断为癫痫，其中 1 例病情较重，智力呈逐渐下降趋势，1 例自幼智力落后于同龄儿，身材瘦小，饮食差，从未出现过抽搐。MELAS 综合征在影像学上也有其特点，病灶好发于枕叶、顶叶和颞叶，少数累积额叶、小脑、脑干和基底节、丘脑，一般局限于皮质和皮质下白质区，深部白质较少受累，皮质和皮质下白质病变通过阻断白质通路和干扰神经递质调节的平衡^[9-11]。Aurangzeb 等^[12]发现，30%~70% 的 MELAS 综合征患者的头颅断层扫描 (CT) 平时可见基底节对称性钙化，因此基底节区对称性钙化可能是 MELAS 综合征的早期征象。该 4 例患儿中 3 例头部 MRI 表现与研究报道一致^[13]。MELAS 综合征有 3 种遗传方式，即：母系遗传（为线粒体基因突变所致）、常染色体隐性遗传和 X 连锁遗传（为核基因突变遗传）^[14]，75% 的病例中 *mtDNA* 变异是由母亲遗传而来的，4 例患儿均进行了基因检测，均携带母系突变基因。因线粒体 3243A>G tRNA^{Leu} (UUR) (*m.3243A>G*) 异质（即野生型和突变型 *mtDNA* 共存）突变所致，4 例患儿的病情严重程度及临床表现各异。*mtDNA* 异质性超过临界阈值（典型为 > 85%）导致 MELAS 综合征^[15]，而低 *mtDNA* 异质性（典型为 < 45%）可导致母亲遗传性糖尿病和耳聋（Maternally inherited diabetes and deafness,

MIDD)^[16, 17]。在细胞有丝分裂过程中，突变的 *mtDNA* 和正常的 *mtDNA* 的分裂并不一定都在子细胞之间平均分配，这使得在每一代细胞中，子细胞内的异质程度都可能发生变化。因“异质性”（在不同的组织和不同的时间 *mtDNA* 突变的比率不同）和“阈效应”（突变达到一定的水平才能出现临床症状）导致临床表型在同一母亲的子女之间亦有很大的不同^[18, 19]，这可能因为母系亲属由于携带缺陷 *mtDNA* 的比例较低而症状会轻于先证者。*mtDNA* 突变的异质性与轻重不一的临床表现有关，由于显著的异质性，这种突变可以导致从无症状到严重影响患者的各种表型^[20]。野生型 *mtDNA* 的绝对数量、*nDNA* 的背景、表观遗传和外部因素也会对表型产生影响^[21]。所以患儿母亲、患儿自身可存在相同基因变异而无相应临床表现。MELAS 综合征主要是 *mt DNA*（少数是 *n DNA*）发生突变，如点突变、缺失、重复和丢失，80% 的 MELAS 综合征是由 *mtDNA* 上第 3243 位编码 tRNA^{Leu} (UUR) 的碱基发生腺嘌呤 (A) 到鸟嘌呤 (G) 的点突变 (A3243G) 引起^[22]。本文涉及的家族中的 MELAS 综合征基因突变，均为 *mtDNA* A3243G 点突变，该突变改变了 tRNA 亮氨酸基因的结构，导致不能产生正常类型和数量的 rRNA，影响了线粒体蛋白质的合成及体内正常能量代谢而导致致命或严重的多系统疾病^[23]。目前，对于 MELAS 综合征的治疗尚无特效药物^[24]，治疗措施主要包括饮食、代谢治疗、改善临床症状、预防卒中样发作及控制癫痫发作。控制癫痫发作是重要的治疗，在抗癫痫药物 (AEDs) 治疗中应避免使用干扰呼吸链药物如 VPA、巴比妥类、四环素、氯霉素等以及致乳酸酸中毒有重叠作用的二甲双胍^[25]，LEV 因无线粒体毒性，可作为该类患者的首先 AEDs。目前最常见的治疗药物包括泛癸利酮（辅酶 Q10、辅酶 Q）、艾地苯醌、依达拉奉、L-精氨酸、复合维生素 B、维生素 C、维生素 E、左卡尼汀 (L-肉碱)^[26]。例 3 患儿使用精氨酸病情好转，可能与 L-精氨酸可改善线粒体能量状态及细胞活力，内皮功能，降低患儿卒中样发作的复发有关，发作程度、频率等不同程度减少^[27]。研究表明生酮饮食（低血糖、高脂肪含量）对 MELAS 患者有益。生酮饮食增加酮体的产生，其可能的不良反应是代谢性酸中毒，后者又会增加癫痫发作的可能性。然而，通过监测蛋白质的摄入量和最大限度地食用富含碱性矿物质、低碳水化合物的绿色蔬菜来改变饮食结构，代谢性酸中毒是可以避免的^[28, 29]。生酮饮食成为 MELAS 综合征患者辅

助治疗的选择之一。MELAS 综合征的临床表现缺乏特异性, 通过本文对其的认识提高对该病的诊断与治疗, 减少误诊率。基因检测价格昂贵, 尚不能成为 MELAS 综合征的普查项目, 对于可以接受的家庭仍建议基因检测, 提高诊断率。虽然 MELAS 缺乏具针对性的药物治疗, 但早期诊断可改善患者预后。已有报道线粒体移植可能会成为治疗 MELAS 综合症的有效治疗手段^[30], 相信在不久的将来, 随着分子生物学技术的发展, MELAS 综合征最终会成为可以治愈的疾病。

参考文献

- Chandel NS. Mitochondria as signaling organelles. *BMC Biol*, 2014, 27(12): 34.
- Rötig, A. Human diseases with impaired mitochondrial protein synthesis. *BiochimBiophys Acta*, 2011, 1807(9): 1198-205.
- DiMauro S, Schon EA, Carelli V. The clinical maze of mitochondrial eurology. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(8): 28-44.
- Boczonadi V, Horvath R. Mitochondria: impaired mitochondrial translation in human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 48: 77-84.
- Pavakis SG, hillips PC, DiMauro S. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol*, 1984, 16(4): 481-488.
- Pankuweit S, Richter A. Mitochondrial disorders with cardiac dysfunction: an under-reported aetiology with phenotypic heterogeneity. *Eur Heart J*, 2015, 36(42): 2894-2897.
- El-Hattab AW, Almannai M, Scaglia F. MELAS. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
- Li X, Wang Y, Wang Z. Comparison of magnetic resonance spectroscopy (MRS) with arterial spin labeling (ASL) in the differentiation between mitochondrial encephalomyopathy, lactic Acidosis, plus stroke-like episodes (MELAS) and acute ischemic stroke (AIS). *J Clin Neurosci*, 2018, 55: 65-70.
- Yeo BT, Eickhoff SB. Systems neuroscience: a modern map of the human cerebral cortex. *Nature*, 2016, 536(7615): 15215-15224.
- Glasser MF, Coalson TS, Robinson EC, *et al.* A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature*, 2016, 536(7615): 171-178.
- Bellani M, Boschello F, Delvecchio G, *et al.* DTI and myelin plasticity in bipolar disorder: integrating neuroimaging and neuropathological findings. *Front Psychiatry*, 2016, 7(1): 21.
- Aurangzeds, Vale T, Tofairs G. Mitochondrial encephalomyopathy with acidosis and stoke-like episodes (MELAS) in the oder adult. *Pract Neurol*, 2014, 14(6): 432-436.
- 修建军, 李传福, 张金山, 等. MELAS 综合征的 MRI 表现. *实用放射学杂志*, 2008, 24(10): 1317-1319.
- Nishigaki Y, Fuku N, Tanaka M. Mitochondrial dysfunctions and age-associated diseases. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, 2006, 43(3): 274-282.
- Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature*, 1990, 348(6302): 651-653.
- Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, *et al.* A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med*, 1994, 330(14): 962-968.
- van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, *et al.* Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet*, 1992, 1(5): 368-371.
- Finsterer J. Genetic, pathogenetic, and phenotypic implications of the mitochondrial A3243G tRNA^{Leu}(UUR) mutation. *Acta Neurol Scand*, 2007, 116(1): 1-14.
- Goodfellow JA, Dani K, Stewart W, *et al.* Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: an important cause of stroke in young people. *Postgrad Med J*, 2012, 88(1040): 326-334.
- Uusimaa J, Moilanen JS, Vainionpää L, *et al.* Prevalence, segregation, and phenotype of the mitochondrial DNA 3243A>G mutation in children. *Ann Neurol*, 2007, 62(3): 278-287.
- Jiang TES, Kauppila E, Motori M, *et al.* Increased Total mtDNA copy number cures male infertility despite unaltered mtDNA mutation load. *Cell Metab*, 2017, 26(2): 429-436.
- DiFrancesco JC, Cooper JM, Lam A, *et al.* MELAS mitochondrial DNA mutation A3243G reduces glutamate transport in cybrids cell lines. *Exp Neurol*, 2008, 212(1): 152-153.
- 万方, 马伟楠, 王晓慧, 等. 线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作综合征的临床特征及遗传学研究. *中国循证儿科杂志*, 2008, 5(3): 169-172.
- Ma H, Folmes CD, Wu J, *et al.* Metabolic rescue in pluripotent cells from patients with mtDNA disease. *Nature*, 2015, 524(7564): 234-238.
- 吴洵昉, 朱国行, 王晋扬, 等. 以癫痫持续状态起病的线粒体脑病合并乳酸血症与脑卒中样发作的临床特征分析. *中国临床神经科学*, 2012, 20(1): 37-42.
- Finsterer J. Stroke and Stroke-like episodes in muscle disease. *Open Neurol J*, 2012, 6(2): 26-36.
- Koga Y, Akita Y, Junko N, *et al.* Endothelial dysfunction in MELAS improved by Larginine supplementation. *Neurology*, 2006, 66(11): 1766-1769.
- Finsterer J, Wakil SM. Stroke-like episodes, peri-episodic seizures, and MELAS mutations. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(6): 824-829.
- Yuen AWC, Walcutt IA, Sander JW. An acidosis-sparing ketogenic (ASK) diet to improve efficacy and reduce adverse effects in the treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2017, 74(9): 15-21.
- Craven L, Tuppen HA, Gregains GD, *et al.* Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. *Nature*, 2010, 465(7294): 82-85.

西藏地区心因性非癫痫性发作的临床特征分析



何世华^{1,2}, 卓玛², 赵玉华^{1,2}, 丁志杰², 郝渝²

1. 西藏大学医学院(拉萨 850000)

2. 西藏自治区人民医院 神经内科(拉萨 850000)

【摘要】 目的 分析西藏地区部分心因性非癫痫性发作(Psychogenic nonepileptic seizures, PNES)患者的临床特征,以助于临床医师对疾病鉴别诊断。**方法** 回顾性分析2016年6月—2018年12月就诊于西藏自治区人民医院神经内科的PNES患者的临床特征,计量资料采用student's *t* 检验、计数资料采用 χ^2 检验比较组间差异。**结果** 一般临床资料中,视频脑电图监测并记录到的PNES在性别中存在统计学差异($P<0.05$);患者在平均年龄、平均发作时间、有无家族癫痫病史、有无头颅损伤史及婚姻状况等方面无统计学差异($P>0.05$)。通过对比不同性别患者发作时症状特征发现,其发作时表现在男女性别中无统计学差异($P>0.05$),但在不同年龄段之间有差异($P<0.05$)。在发病年龄对比中,该病好发于青年女性,但PNES在各年龄组中发作均无统计学差异。**结论** 西藏地区PNES患者在性别方面有统计学差异,但发作时间、是否结婚、有无癫痫家族史等方面则无。西藏地区PNES患者在不同年龄段内,发作时的临床表现有一定差异。

【关键词】 西藏地区; 心因性非癫痫性发作; 临床特征

Analysis of clinical features of non-epileptic psychotic seizures in Tibetan population

HE Shihua^{1,2}, ZHUO Ma², ZHAO Yuhua^{1,2}, DING Zhijie², HAO Yu²

1. School of Medicine, Tibet University, Lhasa 850000, China

2. Department of Neurology, the People's Hospital of Tibet Autonomous Region (TAR), Lhasa, Lhasa 850000, China

Corresponding author: ZHAO Yuhua, Email: drolyang@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical features of psychogenic non-epileptic seizures (Psychogenic nonepileptic seizures, PNES) in Tibetan population in Tibet, so as to help clinicians identify the disease. **Methods** Retrospective analyzed the clinical data of patients with PNES in the Department of Neurology, People's Hospital of Tibet Autonomous Region from June 2016 to December 2018. **Results** In general clinical data, there were significant differences between male and female patients in the results of video electroencephalogram (EEG) monitoring the non-epileptic seizures ($P<0.05$). There were no significant differences in mean age, mean onset time, family history of epilepsy, head injury and marital status between male and female patients ($P>0.05$). There was no significant difference in symptoms between male and female, but there were differences among different age groups ($P>0.05$). In the onset age, the main manifestation was young women, but there was no significant difference in the onset of PNES among different age groups. **Conclusions** There was significant differences between male and female PNES patients, but no significant differences in onset time, marriage and family history of epilepsy between the male and female patients with PNES in Tibet. The clinical manifestations of PNES were different in different ages of patients in Tibet.

【Key words】 Tibet; Psychogenic non-epileptic seizures; Clinical features

心因性非癫痫性发作(Psychogenic nonepileptic seizures, PNES)又被称为假性发作、精神源性非癫痫性发作^[1-3],是一种与心理学、生物学及社会因素

相关的心理性疾病,在发作时不能监测到异常的脑电信号^[4-6]。PNES的发病率约为4.9/10(万·年)^[7],男女比例为1:3^[8]。PNES发作时症状和癫痫发作相似,也被认为是最常见的非癫痫性发作性事件,约有20%~30%的PNES患者在癫痫中心确诊^[9],因此很容易将PNES诊断为癫痫,从而进行抗癫痫治



疗^[9-12]。在西藏地区尚未对当地人群中 PNES 患者发作时的临床特征进行分析研究,本研究就 2016 年 6 月-2018 年 12 月就诊于西藏自治区人民医院的 86 例确诊的 PNES 患者,分析其临床特征,通过发作时的症状学特征^[13],对比不同性别中临床表现的差异,以了解该地区患者 PNES 发作时症状学特征。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2016 年 6 月-2018 年 12 月于西藏自治区人民医院神经内科住院治疗的 86 例 PNES 患者(男 18 例,女 68 例)。年龄 10~55 岁,平均(24.81±10.00)岁;病程 1 h~18 年不等;发作频率少则 1 年发作 3 次,多则每日发作 10 余次不等。发作时间最短持续 1 min,最长可持续 1 d。

1.2 方法

回顾性分析 86 例 PNES 患者的年龄、性别等一般资料及发作时的临床特征,所有患者均进行视频脑电图(VEEG)监测。按照 Asadi-Pooya 和 Magaouda 对 PNES 患者发作时的症状分类^[6,13],可分为四大类:全身性运动性发作、无症状性发作、局灶性运动性发作和有主观症状的癫痫。这些分类的定义如下:①全身性运动发作:以强直性、阵挛性或强直性全身运动为主要特征的癫痫发作;震颤;类似僵硬的运动;全身僵硬;盆腔推进;踏步;和/或侧对侧的头部运动;②无运动症状性发作:发作主要表现为反应迟钝和运动不动;允许肢体远端轻微震颤;③有主观症状的癫痫样发作:发作主要以患者报告的经验现象为特征。允许眼睑肌阵挛和远端肢体轻微震颤;④局灶性运动性发作:伴有局灶性运动的癫痫样发作。

1.3 诊断标准

PNES 的诊断目前仍然以 VEEG 监测为诊断金标准,即 VEEG 未监测到癫痫样异常放电^[14]。诊断 PNES 发作的方法如下^[15]:①常由环境压力所诱发,对暗示有反应;②在人群中和清醒时的情况下发生;③缺乏固定的发作形式;④“惊厥”的表现包括非对称性,波动性的惊厥发作样运动表现,常伴有躯体震颤或扭动等,有眼球躲避现象;⑤发作过程中意识状态保留或者有明显的波动;⑥缺乏发作后的意识浑浊期,患者可以在心因性发作后出现情感表现和哭泣;⑦对于抗癫痫药物(AEDs)治疗无反应。

1.4 纳入和排除标准

1.4.1 纳入标准 ①符合国际抗癫痫联盟(ILAE)

提出的 PNES 诊断的确定性水平^[14];②至少有一次发作被亲属、朋友或者医务人员观察到的且能被详细描述;③所有纳入病例均进行 VEEG 监测,在 VEEG 监测中无癫痫样放电。

1.4.2 排除标准 ①发作时无目击者;②不配合或不接受 VEEG 检查者;③由药物、酒精中毒、代谢性疾病所致的类似发作者,或者合并癫痫发作者。

1.5 统计学方法

所有数据采用 SPSS 20.0 统计软件分析。计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 *P* 值<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 心因性非癫痫性发作患者临床资料的差异

本研究中,女性占 79.1%(68/86),男性 20.9%(18/86)。患者在性别的平均发病年龄差异无统计学意义[(23.76±7.68) vs. (25.12±10.56), *P*>0.05]。在发作时间、有无癫痫家族史、婚姻状况、有无颅脑损伤史等方面,性别差异均无统计学意义(*P*>0.05)。然而,在行 VEEG 监测期间,监测并记录到临床发作 10 例(11.6%),男性和女性患者间差异具有统计学意义(*P*<0.05),在男性中更易监测到临床发作(表 1)。

2.2 心因性非癫痫性发作的症状学特征

最常见的症状为肢体抖动,男性为 61.1%(11/18),女性为 55.9%(38/68)(*P*=0.792);其次常见的症状为眼部表现,男性为 50.0%(9/18),女性为 47.1%(32/68)(*P*=1.000)。在所有症状学特征中,男女表现均无显著差异(*P*>0.05),虽然差异无统计学意义,但仅男性在头部运动和尿便失禁两种表现中各出现 1 例,(*P*=0.209);仅有 2 例女性表现为发作性干呕(*P*=1.000)(表 2)。

将各种症状学特征分类后,最常见的类型表现为全身性运动发作,男性为 55.6%(10/18),女性为 55.9%(38/68)(*P*=1.000),虽然在男女性别之间无差异性,但在症状学特征中的肢体抖动症状属于全身性运动发作,两者表现是一致的(表 3)。

按照发作分类,全身性运动发作、无症状发作在不同年龄段中表现差异具有统计学意义(*P*<0.05);而在有主观症状的癫痫发作、局灶性运动发作在不同年龄段中表现无明显差异(*P*>0.05)(表 4)。

2.3 心因性非癫痫性发作在男女不同年龄中的特征

PNES 在男女各年龄组中发病均无统计学差异(*P*>0.05),但是在青年组中所占构成比最高,男性

表 1 PNES 患者按性别分类的一般临床资料特征 ($\bar{x} \pm s$, 例, %)

Tab.1 General clinical data characteristics of PNES patients in different genders ($\bar{x} \pm s$, n , %)

类别 Classification	男性 ($n=18$) Male ($n=18$)	女性 ($n=68$) Female ($n=68$)	合计 ($n=86$) Total ($n=86$)	t 值或 χ^2 值 t or χ^2 value	P 值 P value
平均年龄 (年) Average age (Years)	23.76 $\pm$ 7.68	25.12 $\pm$ 10.56	24.81 $\pm$ 10.00	-0.545	0.587
平均发作时间 (h) Average onset time	1.52 $\pm$ 2.12	3.97 $\pm$ 11.28	3.46 $\pm$ 10.11	-0.912	0.364
癫痫家族史 Seizure history	1 (5.6)	5 (7.4)	6 (7.0)	0.071	1.000
婚姻状况, 已婚 Marital status	7 (38.9)	28 (41.2)	35 (40.7)	0.031	1.000
颅脑损伤史 History of brain injury	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (3.5)	0.823	1.000
VEEG 监测发作 VEEG monitoring seizures	5 (27.8)	5 (7.4)	10 (11.6)	5.778	0.030*

注: *表示差异具有统计学意义

表 2 PNES 患者的符号学特征 (例, %)

Tab.2 Semiotic characteristics of PNES patients (n , %)

表现症状 Manifestation symptom	男性 ($n=18$) Male ($n=18$)	女性 ($n=68$) Female ($n=68$)	合计 ($n=86$) Total ($n=86$)	χ^2 值 χ^2 value	P 值 P value
肢体抖动 Limb jitter	11 (61.1)	38 (55.9)	49 (56.9)	0.159	0.792
明显眼部表现 Obvious ocular manifestation	9 (50.0)	32 (47.1)	41 (47.7)	0.049	1.000
情绪诱因 Emotional inducement	4 (22.2)	24 (35.3)	28 (32.6)	1.108	0.400
头部运动 Head movement	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	3.822	0.209
牙关紧闭 Gnathospasmus	5 (27.8)	7 (10.3)	12 (13.9)	3.624	0.118
嘴部运动 Mouth movement	3 (16.7)	3 (4.4)	6 (7.0)	3.294	0.103
咬舌 Odaxesmus	1 (5.6)	4 (5.9)	5 (5.8)	0.003	1.000
感觉异常 Abnormal sensation	3 (16.7)	3 (4.4)	6 (7.0)	3.294	0.103
发声 Sound production	1 (5.6)	3 (4.4)	4 (4.7)	0.042	1.000
握拳 Make a fist	2 (11.1)	5 (7.4)	7 (8.1)	0.269	0.633
过度换气 Overventilation	3 (16.7)	3 (4.4)	6 (7.0)	3.294	0.103
无明显表现 No obvious performance	2 (11.1)	11 (16.2)	13 (15.1)	0.285	0.727
尿便失禁 Urinary incontinence	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	3.822	0.209
发作性干呕 Narcoleptic dry-retching	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.3)	0.542	1.000
发作前先兆 Pre-onset premonitory	5 (27.8)	12 (17.6)	17 (19.8)	0.921	0.336

表 3 PNES 四大分类在男女中的差异 (例, %)

Tab.3 The difference between the four categories of PNES in men and women (n , %)

分类 Classification	男性 ($n=18$) Male ($n=18$)	女性 ($n=68$) Female ($n=68$)	合计 ($n=86$) Total ($n=86$)	χ^2 值 χ^2 value	P 值 P value
全身性运动发作 Systemic motor attack	10 (55.6)	38 (55.9)	48 (55.8)	0.001	1.000
无症状性发作 Asymptomatic seizures	2 (11.1)	16 (23.5)	18 (20.9)	1.326	0.339
有主观症状的癫痫样发作 Epileptic seizures with subjective symptoms	3 (16.7)	11 (16.2)	14 (16.3)	0.003	1.000
局灶性运动发作 Focal motion	3 (16.7)	3 (4.4)	6 (7.0)	3.294	0.103



表 4 PNES 发作时症状在不同年龄中差异 (例, %)

Tab.4 The symptoms of PNES attack were different among different ages (n, %)

类型 Type	未成年组 (n=24) Juvenile group (n=24)	青年组 (n=57) Youth group (n=57)	中年组 (n=5) Middle-aged group (n=5)	χ^2 值 χ^2 value	P 值 P value
全身性运动发作 Systemic motor attack	13 (54.2)	35 (61.4)	0 (0.0)	7.064	0.029*
无症状性发作 Asymptomatic seizures	6 (25.0)	8 (14.0)	4 (80.0)	12.420	0.002*
有主观症状的癫痫样发作 Epileptic seizures with subjective symptoms	4 (16.7)	9 (15.8)	1 (20.0)	0.063	0.969
局灶性运动发作 Focal motion	1 (4.2)	5 (8.8)	0 (0.0)	0.950	0.622

注: *表示差异具有统计学意义

表 5 PNES 在性别中年龄分布特征 (例, %)

Tab.5 Age distribution characteristics of PNES in men and women (n, %)

年龄 Age	男性 (n=18) Male (n=18)	女性 (n=68) Female (n=68)	合计 (n=86) Tote (n=86)	χ^2 值 χ^2 value	P 值 P value
未成年组 (10 ~ 17 岁) Juvenile group (10 ~ 17 Years)	5 (27.8)	19 (27.9)	24 (27.9)	0.000	1.000
青年组 (18 ~ 45 岁) Youth group (18 ~ 45 Years)	13 (72.2)	44 (64.7)	57 (66.3)	0.360	0.780
中年组 (46 ~ 55 岁) Middle-aged group (46 ~ 55 Years)	0 (0.0)	5 (7.4)	5 (5.8)	1.405	0.579

为 72.2% (13/18), 女性为 64.7% (44/68), 在所有 PNES 患者中, 青年女性占 51.2% (44/86), 为主要构成年龄组别 (表 5)。

3 讨论

PNES 并非为一独立性疾病, 约 22% 的 PNES 患者合并有癫痫发作^[11]。国外一项对 PNES 患者长期随访的研究表明, 未经治疗的 PNES 患者, 56% 在 1 ~ 10 年的随访中出现残疾, 71% 可出现长期精神性癫痫发作^[12], 因此, 准确辨别癫痫发作和 PNES 对患者的治疗及预后具有重要的意义。

PNES 患者约 1/3 就诊于癫痫中心而被确诊^[9], 本研究中 PNES 好发于女性, 与国外研究中显示的男女比例约为 1 : 3 相近^[8, 16, 17], 但国内多数对 PNES 研究中显示, 男女比例相近^[18-20]。在发病年龄上, 国外多数研究中心报道显示男性发病年龄早于女性^[21, 22], 且发病往往始于青春期末及成年期初期^[23-25]。在本研究中, 男性和女性患者发病年龄无明显差异, 但初次发病表现在未成年期及青年期, 这是和国内外大多数研究相似的。一项对青少年和成年 PNES 患者的研究显示, 发病年龄与临床表现无关^[26], 但本研究发现在不同年龄段中 PNES 的临床表现有一定差异。

在 PNES 发作时临床表现上, 每次发作时的表现都可能存在差异, 本研究与国内外关于 PNES 的研究也存在一些差异, 例如本研究中出现的双便失

禁和以肢体抖动占主要发作类型, 国外多数研究则显示其未观察到尿失禁, 其常见症状为强迫性闭眼^[16, 27], 而在本研究中以肢体抖动为主, 且发作类型在各年龄组中并非无差异^[26-27]。

本研究主要针对西藏地区人群, 其发作时表现可能和当地文化及宗教信仰有一定关系, 但我们未做相关文化或者宗教信仰调查, 故不予分析。但目前国内对 PNES 发作时的诊断学研究较少, 我们研究仅对发作时症状学分类参照国外多数研究的标准进行初步分析。

综上, 本研究发现, 西藏地区 PNES 患者在非痫性发作时有一定的临床特征, 即以青年女性居多, 发作持续时间较长, 发作年龄在不同性别之间无统计学差异, 在不同年龄中发作时表现有一定差异。在诊断时通过 VEEG 监测结合目击者的描述和患者主观感受能提高 PENS 诊断的准确性, 有助于临床上对于 PNES 做到尽可能早诊断、早治疗。

参考文献

- 1 Pourkalbassi D, Patel P. Conversion disorder: The brain's way of dealing with psychological conflicts case report of a patient with non-epileptic seizures. *Cureus*, 2019, 11(1): e3902.
- 2 Benbadis SR. Psychogenic nonepileptic seizures, conversion, and somatic symptom disorders. *Neurology*, 2019, 92(7): 1-2.
- 3 Auxéméry Y, Hubsch C. Psychogenic non epileptic seizures: a review. *Encephale*, 2011, 37(2): 153-158.
- 4 Bodde NM, Brooks JL, Baker GA, et al. Psychogenic non-epileptic seizures—definition, etiology, treatment and prognostic issues: a

- critical review. *Seizure*, 2009, 18(8): 543-553.
- 5 Indranada AM, Mullen SA, Wong MJ, *et al.* Preictal autonomic dynamics in psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*, 2019, 92: 206-212.
- 6 Magaúda A, Laganà A, Calamuneri A, *et al.* Validation of a novel classification model of psychogenic nonepileptic seizures by video-EEG analysis and a machine learning approach. *Epilepsy Behav*, 2016, 60: 197-201.
- 7 Duncan R, Razvi S, Mulhern S. Newly presenting psychogenic nonepileptic seizures: incidence, population characteristics, and early outcome from a prospective audit of a first seizure clinic. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(2): 308-311.
- 8 Reif PS, Willems LM, Strzelczyk A, *et al.* Psychogenic non epileptic seizures : differential diagnostic features. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2018, 29: 155-160.
- 9 Méndez-Ruiz JM, Martínez-Taboas A, Valdez-Pimentel YM, *et al.* Clinical profile of patients with psychogenic non-epileptic seizures in Puerto Rico. *P R Health Sci J*, 2017, 36(3): 212-217.
- 10 赵永青, 丁成赞, 李志梅, 等. 心因性发作 32 例临床分析. *中风与神经疾病杂志*, 2007, 24(3): 326-328.
- 11 Kutlubaev MA, Xu Y, Hackett ML. Dual diagnosis of epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures: systematic review and meta-analysis of frequency, correlates, and outcomes. *Epilepsy Behav*, 2018, 89: 70-78.
- 12 Tolchin B, Dworetzky BA. Long-term adherence with psychiatric treatment among patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*, 2018, 59(1): 18-22.
- 13 Asadi-Pooya AA, Tinker J. Semiological classification of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*, 2016, 64: 1-3.
- 14 Milán-Tomás Á, Persyko M, Del Campo M, *et al.* An overview of psychogenic non-epileptic seizures: etiology, diagnosis and management. *Can J Neurol Sci*, 2018, 45(1): 130-136.
- 15 吴立文 主审, 任连坤 主译. 癫痫发作和综合征的诊断与治疗(第 1 版). 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 4-5.
- 16 Reif PS, Willems LM, Strzelczyk A, *et al.* Psychogenic non epileptic seizures : differential diagnostic features. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*, 2018, 29(2): 155-160.
- 17 Chen DK, Sharma E. Psychogenic non-epileptic seizures. *Current neurology and neuroscience reports*, 2017, 17(9): 71.
- 18 陈波, 周东, 徐鸿儒, 等. 心因性非癫痫性发作时的症状学研究. *四川大学学报 (医学版)*, 2007, (4): 748-749+752.
- 19 张国珏. 综合医院 257 例急诊癔症的临床分析. *中国现代药物应用*, 2008, (24): 113-114.
- 20 梅桂森. 转换障碍 87 例临床分析. 中国中西医结合学会精神疾病专业委员会第十届学术会议论文集. 中国中西医结合学会精神疾病专业委员会: 中国中西医结合学会, 2010: 3.
- 21 Dworetzky BA. Psychogenic nonepileptic seizures in women. *Semin Neurol*, 2017, 37: 624-631.
- 22 Kerr WT, Janio EA, Braesch CT, *et al.* An objective score to identify psychogenic seizures based on age of onset and history. *Epilepsy Behav*, 2018, 80: 75-83.
- 23 Brown RJ, Reuber M. Towards an integrative theory of psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Clin Psychol Rev*, 2016, 47(7): 55-70.
- 24 Reuber M. Understanding psychogenic nonepileptic seizures-Phenomenology, semiology and the Integrative Cognitive Model. *Seizure*, 2017, 44(5): 199-205.
- 25 Asadi-Pooya AA, Tinker J. How variable are psychogenic nonepileptic seizures?. A retrospective semiological study. *J Neurol Sci*, 2017, 377(4): 85-87.
- 26 Asadi-Pooya AA, AlBaradie R, Sawchuk T, *et al.* Psychogenic nonepileptic seizures in children and adolescents: an international cross-cultural study. *Epilepsy Behav*, 2019, 90: 90-92.
- 27 Korucuk M, Gazioglu S, Yildirim A, *et al.* Semiological characteristics of patients with psychogenic nonepileptic seizures: gender-related differences. *Epilepsy Behav*, 2018, 89: 130-134.

• 综述 •

DEPDC5 基因突变与癫痫

魏子涵, 乔晓枝, 邓艳春

空军军医大学西京医院 神经内科 (西安 710032)



【摘要】 mTOR 通路对于神经元活性和大脑发育有重要作用, 其活性异常与癫痫发生有很大的相关性。DEPDC5 是 mTOR 通路的重要组成部分之一, 其最早发现是家族性可变灶局灶性癫痫的主要病因, 随着基因测序技术的发展, 常染色体显性夜间额叶癫痫和家族性额叶癫痫等家族性局灶性癫痫、Rolandic 癫痫以及散发性局灶性癫痫也被发现与 DEPDC5 突变相关。近期发现 DEPDC5 也可能与全面性癫痫相关。文献报道 DEPDC5 相关癫痫较为难治, 部分患者伴有局灶性皮质发育不良、半侧巨脑畸形, 但具体机制尚不明确。DEPDC5 突变可能增加癫痫意外猝死的发生率。体内实验发现 DEPDC5 的功能对于胚胎生长和大脑的发育具有重要的作用。体内外研究表明 DEPDC5 突变是通过增加 mTOR 通路的活性影响神经元形态及活性导致癫痫发生的。mTOR 通路抑制剂西罗莫司和依维莫司以及 DEPDC5 结构类似物或 DEPDC5 功能增效剂可能会改善 DEPDC5 相关癫痫的预后。此外, 生酮饮食能降低 mTORC1 活性, 可能对于 DEPDC5 相关癫痫的治疗有较好的效果。文章将总结 DEPDC5 相关癫痫的表型, 分析其致病机制并探讨可能的有效治疗。

【关键词】 DEPDC5; 癫痫; mTOR 通路; 治疗

约 70% 的癫痫可能与基因突变有关, 现已发现近 1000 种癫痫相关基因, 包括离子通道、递质受体以及非离子通道基因^[1, 2]。随着 DEPDC5 突变在家族性可变灶局灶性癫痫 (Familial focal epilepsy with variable foci, FFEVF) 的发现, 在其他类型的癫痫中也陆续检测到了 DEPDC5 突变, 并成为当今的研究热点。

DEPDC5 基因位于第 22 号常染色体 q12.2-12.3 的位置。包含 43 个外显子, 编码氨基酸长度为 1603, 且与离子通道蛋白没有同源性。DEPDC5 在人类大脑发育及成年人脑内表达稳定, 对维持大脑功能具有重要的作用。DEPDC5 相关癫痫表型众多且较难治, 本文将总结 DEPDC5 突变相关癫痫的表型特征, 通过回顾既往文献, 分析 DEPDC5 突变引起癫痫的可能机制, 并收集现有的临床报道, 为寻找合适的药物治疗方法提供参考。

1 DEPDC5 突变相关癫痫表型

1.1 DEPDC5 与家族性可变灶癫痫

FFEVF 的特征是家族内的各成员发作起源于大脑不同区域, 多在额叶、颞叶和额颞少数在顶叶和枕叶, 也可是多灶点发作。早在 1999 年, Xiong 等^[3]发现 FFEVF 与染色体 22q11-12 位置的突变有

关, 但突变基因未知。直至 2012 年, 两个团队在澳大利亚、荷兰和法国的 FFEVF 家族鉴定出突变基因为 DEPDC5, 且突变为不完全显性遗传, 外显率为 45% ~ 66%^[4, 5]。Dibbens 等^[4]在 3 个法国-加拿大裔 FFEVF 家庭均检测到 DEPDC5 突变为 c.488_490delTGT (p.Phe164del), 经单倍型分析认为他们有共同的血缘。Martin 等^[6]在一个法国-加拿大裔 FFEVF 家庭检测到 DEPDC5 突变 c.2527C>T (p.Arg843*), 此突变也存在于另外两个法国-加拿大裔局灶性癫痫家庭中, 经单倍型分析发现他们有共同的祖先, 推测此突变为创始者突变。近期, 我国台湾 1 个 FFEVF 家族内也检测到了 DEPDC5 突变, 受累个体的突变率达 71.4%, 该家族内患者有不同的癫痫表型是 DEPDC5 突变的特征, DEPDC5 突变是 FFEVF 的重要病因^[7]。

1.2 DEPDC5 与常染色体夜间额叶癫痫

常染色体夜间额叶癫痫 (Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, ADNFLE) 现称睡眠相关过度运动癫痫 (Sleep-related hypermotor epilepsy, SHE), 专一性地在睡眠时发作, 白天偶见。ADNFLE 是最早提出的基因相关癫痫, 其中 10% ~ 15% 是由烟碱乙酰胆碱受体亚单位基因 CHRNA2, CHRNA4 和 CHRN2 以及钾离子通道亚单位基因 KCNT1 突变造成的^[8]。Ishida S 等^[5]初次在 ADNFLE 家族 1 例患者体内检测到 DEPDC5 突变 c.4567C>T (p.Gln1523*), 但可能不具致病性。

Picard 等^[9]对 30 个 ADNFLE 家族进行基因检测发现, 其中 29 个家庭均没有 *CHRNA2*、*CHRNA4* 和 *CHRNA2* 突变, 而 4 个家庭 (13%) 共有 9 例受累者为 *DEPDC5* 突变, 其中 78% 的患者使用抗癫痫药物 (AEDs) 预后不佳, 远高于其他原因相关的 ADNFLE, 表明 *DEPDC5* 突变是引起 ADNFLE 的重要原因之一, 寻找有效的治疗方法也越发紧要。

1.3 *DEPDC5* 与家族性颞叶癫痫

家族性颞叶癫痫 (Family temporal lobe epilepsy, FTLE) 包括常染色体显性颞叶外侧癫痫 (Autosomal dominant lateral temporal epilepsy, ADLTE) 和家族性内侧颞叶癫痫 (Family mesial temporal lobe epilepsy, FMTLE)。*DEPDC5* 在 FTLE 中的发生率较低, 近一半的 ADLTE 为 *LGI1* 突变引起的, 排除 *LGI1* 突变后, 对来自 15 个不同 ADLTE 家族的患者进行基因检测, 发现 2 个 (13%) *DEPDC5* 失功能突变^[10, 11]。在另一报道中, 对 4 个 FTLE 家庭的 *DEPDC5* 测序, 其突变率为 2/4^[5]。表明 FTLE 与 *DEPDC5* 突变相关。

1.4 *DEPDC5* 与 Rolandic 癫痫

Rolandic 癫痫又称伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫 (Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes, BECTS), 其脑电图特征是在中央-颞区频繁棘慢波发放。发作年龄在 3 ~ 13 岁, 伴一侧口颊麻木或一侧脸面刺痛, 通常发作时意识清楚。Rolandic 癫痫占儿童癫痫的 10% ~ 20%, 一直被认为与基因相关, 其遗传规律比较复杂, 并涉及多种基因突变, 包括 *BDNF*、*KCNQ2*、*KCNQ3*、*DEPDC5*、*RBFOX1/3* 及 *GABAA-R* 等^[12]。Lal 等^[12]在 207 例 Rolandic 癫痫患者中共检测到 5 种 *DEPDC5* 突变。此外, 在未分类的儿童基因型局灶性癫痫中 *DEPDC5* 的突变率为 2.4%, 其中一些患者表现为发育迟缓且对 AEDs 呈耐药性, 成年后仍有发作^[13]。

1.5 *DEPDC5* 与散发性局灶性癫痫

在一些散发性局灶性癫痫中, 也有 *DEPDC5* 突变存在, 可能遗传自无表型的父母, 也可能是新生突变。患者表型各异, 包括额颞叶癫痫、颞叶癫痫、Rolandic 癫痫、癫痫性痉挛或癫痫脑病, 可能伴有脑皮质发育畸形^[13, 14]。提醒我们 *DEPDC5* 突变对个别无家族史的患者影响可能会被低估, 且基因检测对于癫痫的诊断意义重大。

1.6 *DEPDC5* 与全面性癫痫

DEPDC5 多与局灶性癫痫相关, 近期有研究在 63 例携带 *DEPDC5* 突变的癫痫患者中发现, 3 例为全面性癫痫, 其中 1 例为难治性癫痫, 表现为肌阵

挛、强直、局灶性发作等多种发作类型。另两例分别为失神眼睑肌阵挛发作和夜间强直阵挛发作^[14]。

1.7 *DEPDC5* 与脑皮质发育畸形

既往研究普遍认为 *DEPDC5* 突变引起的局灶性癫痫为无损癫痫。现在, 越来越多的研究发现, 部分 *DEPDC5* 相关癫痫可见大脑灰白质分界不清、巨脑回、皮质增厚和脑室增大等损伤^[15]。在以 *DEPDC5* 突变为病因的局灶性癫痫家庭中, 携带突变的癫痫患者出现脑损伤的占 20% ~ 50%^[15-17]。*DEPDC5* 突变散发性局灶性癫痫患者中发生脑损伤的有 11% ~ 25%^[18-20]。*DEPDC5* 突变解释了 10% ~ 14% 的局灶性皮质发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 和 8% 的半侧巨脑畸形 (Hemimegalencephaly, HME)^[21, 22]。表明了 *DEPDC5* 突变可能是皮质发育畸形的原因之一。但是 *DEPDC5* 突变只引起少数的患者发生损伤, 且损伤是局灶性的。一些 FCD I 以及 FCDIIa 患者除了携带生殖性 *DEPDC5* 突变外, 还有仅存在于病灶区的第二种突变^[16, 22]。此外, 有研究发现例 FCD II a 局灶性癫痫患者遗传了来自父亲的 *DEPDC5* 突变和 *DEPTOR* 突变, 以及来自母亲的 *NF1* 突变, *DEPDC5*、*DEPTOR* 和 *NF1* 均是 mTOR 通路中的基因^[18]。意味着局灶性癫痫伴皮质损伤可能是 *DEPDC5* 或 mTOR 通路基因 2-hit 机制。

1.8 *DEPDC5* 与癫痫猝死

癫痫猝死 (Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) 为无结构性原因的死亡, 其发生机制和条件具有多样性。可能的原因是心脏停搏、呼吸抑制或自主神经功能障碍等。癫痫患者中发生 SUDEP 的发生率是普通人的 2.6 倍, 除了心律基因 *KCNH2*、*KCNQ1* 和 *SCN5A* 及呼吸基因 *HTR2C* 外, 癫痫基因 *KCNA1* 和 *SCN1A* 也被认为与 SUDEP 相关^[23, 24]。近期, 有研究在 SUDEP 患者中检测到 6/61 的 *DEPDC5* 突变, 且在 *DEPDC5* 突变的家族内有较高的 SUDEP 发生率 (2/9), *DEPDC5* 突变可能会增加 SUDEP 的风险^[25, 26]。

2 *DEPDC5* 突变引起癫痫的机制

在体内, *DEPDC5* 通过与 *NPRL2* 及 *NPRL3* 形成 GATOR1 复合体, 感应细胞内的氨基酸等营养物质的不足, 抑制 Rag A/B 和 Rag C/D 介导的 mTORC1 在溶酶体的聚集活化, 抑制 mTOR 通路活性^[27]。mTOR 通路过度活化是多种癫痫的发病机制^[28, 29]。*DEPDC5* 突变产物由 NMD 介导降解, 致单倍剂量不足, 可能是 *DEPDC5* 突变诱发癫痫的原因^[10]。

Van 等^[29]在体外构建 *DEPDC5* 致病突变,引起细胞内 p-S6K 活性增强,初步表明 *DEPDC5* 突变能够使 mTOR 通路活化。还有研究发现在携 *DEPDC5* 突变的局灶性癫痫患者病灶组织内 pS6 (Ser235/236) 或 p70S6K (Thr422) 表达增加, mTORC1 活化^[6, 21, 30]。此外,在 *NPRL2* 及 *NPRL3* 突变癫痫患者组织内均检测到 pS6 (Ser235/236) 表达增加,意味着 GATOR1 复合体的活性对 mTOR 通路以及癫痫发生有重要的作用^[19]。

敲除神经细胞内的 *DEPDC5*,可见细胞胞体增大,突起增多,且即使是在无氨基酸的条件下,也使细胞内的 pS6 表达增多,同时 mTORC1 在溶酶体的聚集增加,这些异常均可被雷帕霉素消除^[31]。由此可知,神经细胞内 *DEPDC5* 失功能突变可引起 mTORC1 活化和细胞形态异常。近期研究发现,大鼠胚胎脑区细胞内 mTORC1 的活性与 *DEPDC5* 的基因表达量有剂量相关性^[32]。

为了探究 *DEPDC5* 突变与癫痫发生之间的相关性,目前已有一些相关动物模型报道。研究发现,杂合性 *DEPDC5* 敲除的大鼠 (*DEPDC5*^{+/-}) 锥体神经元兴奋性改变^[32]。神经细胞 *DEPDC5* 特异性敲除的小鼠 (*DEPDC5*^{cc+}),有后肢拉紧的神经失功能表现,且癫痫诱发剂戊四唑 (PTZ) 作用于 *DEPDC5*^{cc+} 小鼠,癫痫发作阈降低,并有 SUDEP 的事件发生^[33]。*DEPDC5* 双等位基因敲除小鼠 (*DEPDC5*^{ko}),癫痫发生率为 30%,且其中有 3 例 SUDEP 事件^[22],表明 *DEPDC5* 失功能突变能够影响大脑神经元的兴奋性而诱发癫痫,且能够增加 SUDEP 的风险。斑马鱼敲除 *DEPDC5* 后表现为运动亢进,且能被雷帕霉素缓解,进一步表明 *DEPDC5* 失功能突变能够诱发癫痫^[34]。

mTOR 通路基因 *AKT*、*PI3K*、*MTOR* 等突变是脑皮质畸形和癫痫发作的重要原因,但是仅少部分携带 *DEPDC5* 突变的患者出现脑损伤,且可能是 2-hit 机制^[16, 18, 22]。实验发现, *DEPDC5* 单倍剂量不足可损伤大鼠神经细胞形态,促进气球样细胞和巨细胞畸形神经元的形成以及神经元异常迁移,且雷帕霉素作用于孕鼠可使子代胚胎存活率增加并使脑细胞形态正常^[33]。特异性敲除小鼠神经元内 *DEPDC5*,可见小鼠大脑皮质增厚,深层皮质 (IV, V, VI) 细胞密度降低,胞体增大和胶质增生^[33]。近期,由双等位基因突变小鼠 (*DEPDC5*^{ko}) 来模拟 2-hit 机制,可见大脑神经元迁移异常,细胞气球样形态出现 FCD II 的特征,锥体神经元树突和神经棘形态异常^[22],表明 *DEPDC5* 对神经元形态和大脑发育有重要的

作用,突变能够引起大脑发育不良。

3 *DEPDC5* 相关癫痫的治疗

在所有的癫痫患者中,约 1/3 是药物难治性癫痫,而 *DEPDC5* 相关癫痫的难治性高达 52.46%^[14]。*DEPDC5* 突变导致 mTOR 通路活化是 *DEPDC5* 相关癫痫的机制,所以 mTOR 通路抑制剂雷帕霉素及其类似物可能对此种癫痫有较好的治疗作用^[35]。现有报道发现,雷帕霉素 (西罗莫司) 能够减少羊水过多巨颅症状性癫痫综合征患者的癫痫发作次数,提高患者的语言接收能力,也能够减少结节性硬化症患者癫痫发作次数^[36]。依维莫司能够减少 TSC 患者的室管膜下巨细胞星形细胞瘤和肾错构瘤,减轻皮肤损伤以及减少癫痫发作^[37]。雷帕霉素对 mTOR 通路的抑制能够引起免疫抑制不良反应,且有较强的戒断症状,有学者认为,可以考虑开发使用 *DEPDC5* 结构类似物或 *DEPDC5* 功能增效剂来治疗 *DEPDC5* 突变相关癫痫^[38]。值得注意的是, *DEPDC5* 增强剂可提高 mTORC1 对机体氨基酸等营养物质水平的感应,而生酮饮食能降低 mTORC1 活性,这两种方法联合使用可能会有较好的抗癫痫效果^[39]。此外,氨己烯酸能够改善 mTOR 突变引起的局灶性癫痫,故也可评估其对 *DEPDC5* 相关癫痫的有效性^[39]。

4 总结与展望

DEPDC5 突变是 FFEVF 的主要致病原因,也可引起其他家族性局灶性癫痫、散发性局灶性癫痫以及全面性癫痫。少数的患者有大脑结构损伤。*DEPDC5* 突变相关癫痫为不完全显性遗传,加之环境的影响而使得患者表型各异。*DEPDC5* 突变表型变异可能是基因相关癫痫的一个特征。大量体内外实验以及临床检测结果显示, *DEPDC5* 失功能突变可能使神经元 mTOR 通路活化进而引发癫痫,同时另外的 *DEPDC5* 或者 mTOR 通路其他基因的突变可引起皮质发育畸形。*DEPDC5* 相关癫痫药物难治,因此基因诊断并选择合适的治疗方法至关重要。现已有大量的报道显示 mTOR 通路抑制剂能够减少 TSC 患者的癫痫发作次数,但该类药物治疗对其他癫痫的疗效尚不明确,实现 *DEPDC5* 相关癫痫的精准治疗仍需更大样本量,更深入的研究。

参考文献

- 1 Striano P, Zara F. Epilepsy: Common and rare epilepsies share genetic determinants. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(4): 200-201.

- 2 Demarest ST, Brooks-Kayal A. From molecules to medicines: the dawn of targeted therapies for genetic epilepsies. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(12): 735-745.
- 3 Xiong L, Labuda M, Li DS, *et al*. Mapping of a gene determining familial partial epilepsy with variable foci to chromosome 22q11-q12. *Am J Hum Genet*, 1999, 65(6): 1698-1710.
- 4 Dibbens LM, de Vries B, Donatello S, *et al*. Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nat Genet*, 2013, 45(5): 546-551.
- 5 Ishida S, Picard F, Rudolf G, *et al*. Mutations of DEPDC5 cause autosomal dominant focal epilepsies. *Nat Genet*, 2013, 45(5): 552-555.
- 6 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.
- 7 Tsai MH, Chan CK, Chang YC, *et al*. DEPDC5 mutations in familial and sporadic focal epilepsy. *Clin Genet*, 2017, 92(4): 397-404.
- 8 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.
- 9 Picard S, Serioli E, Santulli L, *et al*. DEPDC5 mutations are not a frequent cause of familial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56(10): e168-e171.
- 10 Pippucci T, Licchetta L, Baldassari S, *et al*. Epilepsy with auditory features: A heterogeneous clinico-molecular disease. *Neurol Genet*, 2015, 1(1): e5.
- 11 Xiong W, Zhou D. Progress in unraveling the genetic etiology of rolandic epilepsy. *Seizure*, 2017, 47: 99-104.
- 12 Lal D, Reinthaler EM, Schubert J, *et al*. DEPDC5 mutations in genetic focal epilepsies of childhood. *Ann Neurol*, 2014, 75(5): 788-792.
- 13 Baldassari S, Picard F, Verbeek NE, *et al*. The landscape of epilepsy-related GATOR1 variants. *Genetics in medicine*, 2019, 21(2): 398-408.
- 14 Cen Z, Guo Y, Lou Y, *et al*. De novo mutation in DEPDC5 associated with unilateral pachygyria and intractable epilepsy. *Seizure*, 2017, 50: 1-3.
- 15 Baulac S, Ishida S, Marsan E, *et al*. Familial focal epilepsy with focal cortical dysplasia due to DEPDC5 mutations. *Ann Neurol*, 2015, 77(4): 675-683.
- 16 Scheffer IE, Heron SE, Regan BM, *et al*. Mutations in mammalian target of rapamycin regulator DEPDC5 cause focal epilepsy with brain malformations. *Ann Neurol*, 2014, 75(5): 782-787.
- 17 Scerri T, Riseley JR, Gillies G, *et al*. Familial cortical dysplasia type IIA caused by a germline mutation in DEPDC5. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015, 2(5): 575-580.
- 18 Ricos MG, Hodgson BL, Pippucci T, *et al*. Mutations in the mammalian target of rapamycin pathway regulators NPRL2 and NPRL3 cause focal epilepsy. *Ann Neurol*, 2016, 79(1): 120-131.
- 19 Weckhuysen S, Marsan E, Lambrecq V, *et al*. Involvement of GATOR complex genes in familial focal epilepsies and focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 2016, 57(6): 994-1003.
- 20 Mirzaa GM, Campbell CD, Solovieff N, *et al*. Association of MTOR Mutations With Developmental Brain Disorders, Including Megalencephaly, Focal Cortical Dysplasia, and Pigmentary Mosaicism. *JAMA Neurol*, 2016, 73(7): 836-845.
- 21 Ribierre T, Deleuze C, Bacq A, *et al*. Second-hit mosaic mutation in mTORC1 repressor DEPDC5 causes focal cortical dysplasia-associated epilepsy. *J Clin Invest*, 2018, 128(6): 2452-2458.
- 22 Neligan A, Bell GS, Johnson AL, *et al*. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain*, 2011, 134(Pt 2): 388-395.
- 23 Goldman AM, Behr ER, Semsarian C, *et al*. Sudden unexpected death in epilepsy genetics: Molecular diagnostics and prevention. *Epilepsia*, 2016, 57(Suppl 1): 17-25.
- 24 Nascimento FA, Borlot F, Cossette P, *et al*. Two definite cases of sudden unexpected death in epilepsy in a family with a DEPDC5 mutation. *Neurol Genet*, 2015, 1(4): e28.
- 25 Bagnall RD, Crompton DE, Petrovski S, *et al*. Exome-based analysis of cardiac arrhythmia, respiratory control, and epilepsy genes in sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol*, 2016, 79(4): 522-534.
- 26 Shen K, Huang RK, Brignole EJ, *et al*. Architecture of the human GATOR1 and GATOR1-Rag GTPases complexes. *Nature*, 2018, 556(7699): 64-69.
- 27 Baulac S. mTOR signaling pathway genes in focal epilepsies. *Prog Brain Res*, 2016, 226: 61-79.
- 28 Francesca L C, Nathaniel H. Role of mTOR Complexes in Neurogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(5): 1544-1559.
- 29 van Kranenburg M, Hoogeveen-Westerveld M, Nellist M. Preliminary functional assessment and classification of DEPDC5 variants associated with focal epilepsy. *Hum Mutat*, 2015, 36(2): 200-209.
- 30 Iffland PH 2nd, Baybis M, Barnes AE, *et al*. DEPDC5 and NPRL3 modulate cell size, filopodial outgrowth, and localization of mTOR in neural progenitor cells and neurons. *Neurobiol Dis*, 2018, 114: 184-193.
- 31 Marsan E, Ishida S, Schramm A, *et al*. Depdc5 knockout rat: A novel model of mTORopathy. *Neurobiol Dis*, 2016, 89: 180-189.
- 32 Yuskaitis CJ, Jones BM, Wolfson RL, *et al*. A mouse model of DEPDC5-related epilepsy: Neuronal loss of Depdc5 causes dysplastic and ectopic neurons, increased mTOR signaling, and seizure susceptibility. *Neurobiol Dis*, 2018, 111: 91-101.
- 33 de Calbiac H, Dabacan A, Marsan E, *et al*. Depdc5 knockdown causes mTOR-dependent motor hyperactivity in zebrafish. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5(5): 510-523.
- 34 Drion CM, van Scheppingen J, Arena A, *et al*. Effects of rapamycin and curcumin on inflammation and oxidative stress in vitro and in vivo - in search of potential anti-epileptogenic strategies for temporal lobe epilepsy. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 212.
- 35 Parker WE, Orlova KA, Parker WH, *et al*. Rapamycin prevents seizures after depletion of STRADA in a rare neurodevelopmental disorder. *Sci Transl Med*, 2013, 5(182): 182ra53.
- 36 Wheless JW. Use of the mTOR inhibitor everolimus in a patient with multiple manifestations of tuberous sclerosis complex including epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2015, 4: 63-66.
- 37 Myers KA, Scheffer IE. DEPDC5 as a potential therapeutic target for epilepsy. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(6): 591-600.
- 38 McDaniel SS, Rensing NR, Thio LL, *et al*. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *Epilepsia*, 2011, 52(3): e7-e11.
- 39 Curatolo P, Moavero R. mTOR inhibitors as a new therapeutic option for epilepsy. *Expert Rev Neurother*, 2013, 13(6): 627-638.

• 综述 •

难治性癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停的研究进展



王璐, 陈阳美

重庆医科大学附属第二医院 神经内科 (重庆 400010)

【摘要】 癫痫是神经系统的常见疾病, 其中约 20%~40% 的癫痫患者为难治性癫痫, 严重影响着患者的生活质量及生命安全。既往研究已发现, 阻塞性睡眠呼吸暂停 (Obstructive sleep apnea, OSA) 是难治性癫痫的常见共患病, 二者相互影响, 加重患者病情。相关研究表明, 控制 OSA 症状不仅可以降低癫痫发作频率, 还可有效改善患者白天嗜睡、提高患者生活质量, 早期识别并治疗 OSA 可以改善癫痫患者预后并降低癫痫患者死亡率。现将难治性癫痫及 OSA 的流行病学、病理生理基础、评估及治疗的相关进展作一综述, 为临床相关疾病的诊治提供一定参考。

【关键词】 难治性癫痫; 阻塞性睡眠呼吸暂停; 危险因素

癫痫是一种神经系统常见疾病, 全球约有将近 7 000 万的癫痫患者。与发达国家相比, 发展中国家的癫痫患者有更重的生活与医疗负担^[1,2]。在中国, 癫痫患者被禁止开车, 在学习、工作及婚姻上受到不同程度的影响^[1]。经过规范化的抗癫痫治疗后, 仍有 20%~40% 的癫痫患者癫痫发作仍难以得到控制^[3]。中枢性睡眠呼吸暂停与癫痫猝死 (Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) 密切相关, 也是严重夜间癫痫发作的诱因, 其引起的癫痫发作的机制尚不清楚, 可能涉及觉醒波动和循环交替模式^[4]。阻塞性睡眠呼吸暂停 (Obstructive sleep apnea, OSA) 是难治性癫痫的常见共患病^[5]。在既往的研究中, 已经注意到 OSA 与难治性癫痫的关系, 积极治疗 OSA 不仅可以降低癫痫发作频率, 而且可改善患者白天嗜睡情况, 提高患者生活质量^[6]。癫痫相关的呼吸暂停可能是 SUDEP 的危险因素, 早期识别并治疗 OSA 可以改善癫痫患者预后并降低癫痫患者死亡率^[5]。

1 阻塞性睡眠呼吸暂停定义和流行病学

OSA 是一种常见疾病, 临床表现为由于上呼吸道反复塌陷而导致的睡眠破碎、低氧血症、高碳酸血症、胸腔内压力波动, 以及交感神经兴奋。临床上, OSA 被定义为白天嗜睡, 夜间大声打鼾, 每小时至少有 5 次阻塞性呼吸事件 (呼吸暂停、呼吸不

足或呼吸相关觉醒)。在无睡眠相关症状的情况下, 每小时睡眠中存在 15 次或更多次阻塞性呼吸事件也可以诊断 OSA^[7-9]。多导睡眠图和便携式监护仪结果都可以作为 OSA 的诊断依据^[7]。

OSA 的发病率为 2%~4%^[7], 与普通人群相比, 癫痫患者有更高的 OSA 患病率^[10], 约有 15.2%~35% 的癫痫患者患有 OSA^[6,10], 其中大部分是既往未诊断 OSA 的患者。13% 的癫痫患者存在中-重度的低氧血症, 需要呼吸机辅助通气^[6]。而在不同类型的癫痫中, 颞叶癫痫常存在较高的 OSA 风险^[11]。一项对 39 例耐药性颞叶癫痫患者的调查报告显示, 13 例 (33%) 患者的呼吸紊乱指数 (Respiratory disturbance index, RDI) ≥ 5 , 中度至重度 (RDI ≥ 20) 5 例 (13%)^[12]。在癫痫患儿中难治性癫痫的 OSA 患病率更高, 并且多药治疗的癫痫患儿合并 OSA 比单药治疗的癫痫患儿更多^[13]。

2 病理生理基础

癫痫与 OSA 的关系是复杂的, 其明确的病理生理学机制尚不清楚。Bateman 等^[14]发现约有 1/3 的局灶性癫痫在发作期可伴有低于 90% 的血氧饱和度。在动物模型中发现癫痫发作可以通过影响喉神经引起喉痉挛及气道阻塞, 出现阻塞性的呼吸障碍^[15]。部分抗癫痫药物 (AEDs) 的使用, 如丙戊酸钠等, 会导致体重增加, 增加患者的 OSA 患病风险。苯二氮卓类药物会降低上呼吸道肌张力和肺通气对缺氧的反应, 增加和延长呼吸暂停事件, 加重 OSA 的病情, OSA 会扰乱正常的睡眠结构并导

致交感神经激活、缺氧、高碳酸血症^[16]。而 OSA 引起的低氧血症、睡眠破碎、睡眠剥夺会导致癫痫频繁发作,甚至难治性癫痫^[17]。与 OSA 有关慢性缺氧可能直接导致神经元过度兴奋,神经元网络破坏和癫痫发生^[18]。

3 危害

OSA 影响超过 30% 的癫痫患者^[5, 13]。OSA 患者多伴有有认知功能障碍,认知功能障碍在癫痫患者中的发病率明显升高,OSA 在癫痫患者中的发生可能加剧与癫痫相关的认知功能障碍。Latreille V 等^[19]研究发现,未经治疗的 OSA 可以导致注意力、执行功能、记忆、处理速度的下降,对患者的生活与工作均造成严重的影响。OSA 可以增加癫痫发作频率,从而导致癫痫患者的癫痫发作控制不佳以及促进夜间癫痫发作,进而导致患者 AEDs 剂量增加或者形成难治性癫痫,同时还可以增加肥胖、呼吸抑制、夜间觉醒等不良反应的发生,进一步加重癫痫发作及 OSA 症状,形成恶性循环^[20, 21]。值得注意的是,OSA 不仅可以增加心血管疾病的患病率,还与 SUDEP 密切相关^[5, 22]。OSA 会引起夜间呼吸暂停,并增加患者的夜间癫痫发作频率及程度,而发作期的呼吸暂停被认为是 SUDEP 的主要因素^[22]。

4 评估

4.1 病史与危险因素

OSA 患者不仅有打鼾、夜间觉醒、睡眠破碎、白天嗜睡,而且导致患者的认知障碍、情绪障碍的风险明显增加,并且心血管疾病发病率和死亡率升高、生活质量下降,甚至会导致难以控制的癫痫发作^[11]。高睡眠疾病相关睡眠暂停问卷 (Sleep apnea scale of the sleep disorders questionnaire, SA/SDQ) 得分、男性、高龄、多次的夜间癫痫发作是癫痫患者合并 OSA 的重要相关因素^[6, 23, 24]。当患者出现上述情况时需特别注意癫痫共患病 OSA 的情况。癫痫的每月发作频率、癫痫的类型与 OSA 无明显相关^[6, 12]。在难治性癫痫中,患有糖尿病的患者更可能患有 OSA^[10]。McCarter AR 等^[5]对 49 例难治性癫痫患者的研究发现,难治性癫痫患者的 OSA 患病率较高,相比无 OSA 的患者,合并 OSA 的患者年龄较大、体重较重、睡眠呼吸暂停的筛查症状较多、局灶性癫痫发作频率较高、癫痫持续时间较长。对于使用迷走神经电刺激 (Vagus nerve stimulators, VNS) 治疗难治性癫痫的患者,更需警惕 OSA,相关研究表明,VNS 可能引起 OSA,并使已经存在的睡眠呼吸

障碍加重^[25-27]。既往研究表明约有 27.8% 的患者在 VNS 术后出现或加重 OSA^[27]。因此,难治性癫痫患者在接受 VNS 手术前后需完善多导睡眠监测,筛查 OSA^[28]。

4.2 睡眠监测

癫痫患者中有相当多的未诊断的 OSA 患者,住院期间的多导睡眠监测可以帮助发现此类患者^[11]。睡眠对癫痫的影响是具有睡眠阶段特异性的,间歇性和发作性放电主要集中在非快速眼动睡眠 (Non-rapid eye movement, NREM) 期间,并且在快速眼动 (Rapid eye movement, REM) 睡眠期间被抑制,睡眠中断会增加复发性癫痫发作的可能性^[29]。夜间的呼吸暂停事件可以导致皮质或皮质下觉醒,导致 NREM 期延长,从而增加癫痫的发作频率^[21]。这些类似睡眠剥夺的改变,会进一步影响患者的神经-体液调节,降低癫痫发作的阈值,增加癫痫发作的频率。Carotenuto M 等^[30]对 22 例难治性癫痫患儿的研究表现,相对于健康对照组,难治性癫痫患儿所有与睡眠时间相关的睡眠监测参数明显下降,包括总睡眠时间、睡眠百分比和 REM 潜伏期,并且出现呼吸参数的显著差异和更高的周期性肢体运动率。

4.3 抗癫痫药物的使用

AEDs 常有白日嗜睡、体重增加、认知障碍、情绪改变等不良反应,临床上与 OSA 症状相重合,从而掩盖 OSA 的病情,导致漏诊。多数 AEDs 可能会导致患者体重增加,如丙戊酸钠、普瑞巴林、加巴喷丁等,因而有增加 OSA 发生甚至加重的风险^[16]。AEDs 剂量的增加可能会增加 OSA 的风险,大剂量的苯二氮卓类药物使用甚至能引起呼吸抑制^[20]。除此之外,AEDs 的使用也会影响睡眠结构,出现入睡困难、白天嗜睡等症状,加重 OSA^[31]。对于难治性癫痫患者来说,使用 AEDs 的剂量及种类都较癫痫患者多,既往研究已表明,多药治疗的癫痫患者合并 OSA 的几率高于单药治疗的癫痫患者^[13]。

4.4 量表评估

SA-SDQ 具有较高的灵敏度及特异性,包括 12 个睡眠相关问题,在癫痫患者中,其评分的分界值较普通人群更低 (男性 29, 女性 26)^[32]。较高的改良的癫痫猝死风险评分 (revised SUDEP, rSUDEP-7) 评分 (rSUDEP-7 ≥ 5) 与可能的 OSA 相关,其包括全身性强直-阵挛性发作频率,近 1 年每月癫痫发作频率、AEDs 数量、癫痫持续时间和认知障碍^[5]。除此之外,柏林量表、STOP-BANG 量表及爱泼沃斯嗜睡量表 (Epworth sleepiness scale, ESS) 也可用

于筛查 OSA 患者^[33], ESS 评分 ≥ 9 分时, 需考虑 OSA 可能^[9, 17]。

5 治疗

5.1 持续正压通气治疗

持续正压通气 (Continue positive airway pressure, CPAP) CPAP 是 OSA 的首选、常规治疗方案, 可以帮助患者明显改善夜间低氧血症、睡眠破碎、白日嗜睡等症状。既往多项研究表明 CPAP 会降低癫痫发作频率。其中最大的一项纳入 132 例患者的回顾性研究中, 将患者分为: 非 OSA 组、非 CPAP 治疗的 OSA 组、CPAP 治疗的 OSA 组, 该研究将癫痫发作较基线减少 $\geq 50\%$ 或随访期无发作为有效, 三组的有效比分别为 39.4%、53.6% 和 83.7%, 提示 CPAP 可以有效地治疗癫痫患者的 OSA, 并降低癫痫发作^[34]。最近的一项 Meta 分析得出结论, 使用 CPAP 可以降低伴有 OSA 的癫痫患者的癫痫发作频率 $[(OR=6.12, 95\%CI(0.74, 50.5), P=0.09)]$ ^[6]。一项 15 例患者小样本的研究发现, 6 例难治性癫痫患者在经过规范的 CPAP 治疗后, 癫痫发作都得到明显改善^[10]。但 CPAP 对难治性癫痫的疗效尚需通过更多的高质量研究来进一步探讨。

5.2 一般治疗

高体重指数 (Body mass index, BMI) 是发生 OSA 的重要危险因素, 对于癫痫患者控制体重可降低 OSA 风险^[16]。而戒烟戒酒、避免咖啡浓茶等生活方式的改变不仅利于控制癫痫, 也可以改善 OSA。

5.3 药物治疗

癫痫合并 OSA 的患者应避免使用苯二氮卓类影响, 或者影响呼吸的 AEDs 药物, 高 BMI 指数的患者不仅需避免使用引起体重增加的 AEDs, 并且还需要注意控制体重, 使用一些对呼吸、体重影响较小的药物。托吡酯和唑尼沙胺等 AEDs 可抑制碳酸酐酶并促进体重减轻, 从而显著减轻 OSA, 兼具抗癫痫及减肥作用, 是治疗癫痫合并 OSA 的理想选择^[35]。既往研究已证实含有碳酸酐酶抑制特性的化合物不仅可以通过减轻体重而减少 OSA 症状, 而且可以使酸碱平衡向更酸性状态的转变, 从而刺激呼吸、减少中枢性呼吸暂停事件和 OSA^[35, 36]。

5.4 手术治疗

对于存在明显呼吸道问题的患者, 需尽早行手术治疗。尤其对于儿童患者, 手术切除肥大的腺样体等可以明显改善 OSA, 并减少癫痫发作^[37]。Zanzmera 等^[38]通过对 13 例难治性癫痫患者的研究发现, 成功的癫痫手术在降低癫痫发作频率的同

时, 也改善患者的睡眠质量、睡眠结构和阻塞性睡眠呼吸暂停。

6 结语

OSA 是重要的难治性癫痫的共患病, 其白日嗜睡、认知障碍等临床表现常被误认为是 AEDs 的不良反应而漏诊。目前, 对于难治性癫痫合并 OSA 的相关研究较少, 尚无大型队列研究, 且其患病率、危险因素、癫痫类型、相互作用等仍无一致的观点, 需要进一步的研究探讨。积极治疗 OSA 可以减少癫痫发作, 并可降低 SUDEP 风险, 积极控制并治疗 OSA 对改善患者生活质量及预后十分重要, 但目前临床上对癫痫合并 OSA 的重视度不足, 尚有大量合并 OSA 的癫痫患者未得到有效治疗。由于患者的自身情况, 部分 OSA 的治疗效果并不理想, 临床上需根据患者情况调整治疗方案。

参考文献

- 1 Trink A, Kwan P, Lee B, *et al.* Epilepsy in Asia: disease burden, management barriers, and challenges. *Epilepsia*, 2019, 60(Suppl 1): 7-21.
- 2 Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol*, 2012, 107(1): 113-133.
- 3 Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 919-926.
- 4 Khachatryan SG, Prosperetti C, Rossinelli A, *et al.* Sleep-onset central apneas as triggers of severe nocturnal seizures. *Sleep Med*, 2015, 16(8): 1017-1019.
- 5 McCarter AR, Timm PC, Shepard PW, *et al.* Obstructive sleep apnea in refractory epilepsy: a pilot study investigating frequency, clinical features, and association with risk of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*, 2018, 59(10): 1973-1981.
- 6 Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Sleep Breath*, 2017, 21(2): 263-270.
- 7 Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, *et al.* Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*, 2009, 5(3): 263-276.
- 8 De Backer W. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Panminerva Med*, 2013, 55(2): 191-195.
- 9 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版). *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(1): 9-12.
- 10 Li P, Ghadersohi S, Jafari B, *et al.* Characteristics of refractory vs. medically controlled epilepsy patients with obstructive sleep apnea and their response to CPAP treatment. *Seizure*, 2012, 21(9): 717-721.
- 11 Yildiz FG, Tezer FI, Saygi S. Temporal lobe epilepsy is a predisposing factor for sleep apnea: a questionnaire study in video-EEG monitoring unit. *Epilepsy Behav*, 2015, 48(4): 1-3.
- 12 Malow BA, Levy K, Maturen K, *et al.* Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology*, 2000, 55(7): 1002-1007.

- 13 Jain SV, Simakajornboon S, Shapiro SM, *et al.* Obstructive sleep apnea in children with epilepsy: prospective pilot trial. *Acta Neurol Scand*, 2012, 125(1): e3-6.
- 14 Bateman LM, Li CS, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. *Brain*, 2008, 131(Pt 12): 3239-3245.
- 15 Nakase K, Kollmar R, Lazar J, *et al.* Laryngospasm, central and obstructive apnea during seizures: defining pathophysiology for sudden death in a rat model. *Epilepsy Res*, 2016, 128: 126-139.
- 16 Sivathamboo S, Perucca P, Velakoulis D, *et al.* Sleep-disordered breathing in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Sleep*, 2018, 41(4): 1-15.
- 17 Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, *et al.* Markedly disturbed sleep in medically refractory compared to controlled epilepsy—a clinical and polysomnography study. *Seizure*, 2012, 21(7): 487-490.
- 18 Vendrame M, Auerbach S, Loddenkemper T, *et al.* Effect of continuous positive airway pressure treatment on seizure control in patients with obstructive sleep apnea and epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(11): e168-171.
- 19 Latreille V, Willment KC, Sarkis RA, *et al.* Neuropsychological correlates of obstructive sleep apnea severity in patients with epilepsy. *Epileptic Disord*, 2019, 21(1): 78-86.
- 20 Foldvary-Schaefer N, Andrews ND, Pornsriniyom D, *et al.* Sleep apnea and epilepsy: who's at risk? *Epilepsy Behav*, 2012, 25(3): 363-367.
- 21 Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, *et al.* Obstructive sleep apnea and primary snoring in children with epilepsy. *J Child Neurol*, 2013, 28(1): 77-82.
- 22 Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, *et al.* Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol*, 2016, 15(10): 1075-1088.
- 23 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.
- 24 Malow BA, Foldvary-Schaefer N, Vaughn BV, *et al.* Treating obstructive sleep apnea in adults with epilepsy: a randomized pilot trial. *Neurology*, 2008, 71(8): 572-577.
- 25 Upadhyay H, Bhat S, Gupta D, *et al.* The therapeutic dilemma of vagus nerve stimulator-induced sleep disordered breathing. *Ann Thorac Med*, 2016, 11(2): 151-154.
- 26 Zambrelli E, Saibene AM, Furia F, *et al.* Laryngeal motility alteration: a missing link between sleep apnea and vagus nerve stimulation for epilepsy. *Epilepsia*, 2016, 57(1): e24-27.
- 27 Salvade A, Ryvlin P, Rossetti AO. Impact of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing disorders in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2018, 79(2): 126-129.
- 28 Parhizgar F, Nugent K, Raj R. Obstructive sleep apnea and respiratory complications associated with vagus nerve stimulators. *J Clin Sleep Med*, 2011, 7(4): 401-407.
- 29 Kataria L, Vaughn BV. Sleep and Epilepsy. *Sleep Med Clin*, 2016, 11(1): 25-38.
- 30 Carotenuto M, Parisi P, Esposito M, *et al.* Sleep alterations in children with refractory epileptic encephalopathies: a polysomnographic study. *Epilepsy Behav*, 2014, 35(1): 50-53.
- 31 Foldvary-Schaefer N. Sleep complaints and epilepsy: the role of seizures, antiepileptic drugs and sleep disorders. *J Clin Neurophysiol*, 2002, 19(6): 514-521.
- 32 Weatherwax KJ, Lin X, Marzec ML, *et al.* Obstructive sleep apnea in epilepsy patients: the Sleep Apnea scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ) is a useful screening instrument for obstructive sleep apnea in a disease-specific population. *Sleep Med*, 2003, 4(6): 517-521.
- 33 Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, *et al.* Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: a bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 2017, 36(3): 57-70.
- 34 Pornsriniyom D, Kim H, Bena J, *et al.* Effect of positive airway pressure therapy on seizure control in patients with epilepsy and obstructive sleep apnea. *Epilepsy Behav*, 2014, 37(1): 270-275.
- 35 Winslow DH, Bowden CH, DiDonato KP, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of an oral, extended-release formulation of phentermine/ topiramate for the treatment of obstructive sleep apnea in obese adults. *Sleep*, 2012, 35(11): 1529-1539.
- 36 Eskandari D, Zou D, Karimi M, *et al.* Zonisamide reduces obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled study. *Eur Respir J*, 2014, 44(1): 140-149.
- 37 Segal E, Vendrame M, Gregas M, *et al.* Effect of treatment of obstructive sleep apnea on seizure outcomes in children with epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2012, 46(6): 359-362.
- 38 Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, *et al.* Effect of successful epilepsy surgery on subjective and objective sleep parameters—a prospective study. *Sleep Med*, 2013, 14(4): 333-338.

• 综 述 •

耐药性癫痫及其分子遗传学机制研究

吴华敏¹, 续蕾²

1. 武汉体育学院医院 内科 (武汉 430079)

2. 襄阳市中心医院 神经内科 (襄阳 441000)



【摘要】 尽管近年来,大量新型抗癫痫药物涌现,但仍有超过 1/3 的癫痫患者症状没有得到有效控制,发展成为耐药性癫痫。未经控制的癫痫可导致多种行为和精神障碍,造成患者的死亡率升高和生活质量降低。针对耐药性癫痫的特定生物学机制进行精准医疗,能够有效提高抗癫痫药物的有效性和耐受度。文章主要从分子遗传学的角度,对耐药性癫痫的研究进展作一综述。

【关键词】 耐药性癫痫; 分子遗传学; 药物转运蛋白; 离子通道; 药物代谢酶

全球有超过 6 500 万的癫痫患者,每年癫痫的发病率约为 50/10 万,而患病率约为 700/10 万^[1,2]。尽管在过去 20 年中,有许多新型抗癫痫药物(AEDs)的出现,但仍有超过 1/3 的癫痫患者症状没有得到有效控制,耐药性癫痫的发生率也未下降^[3]。未经控制的癫痫可引发许多共病,导致行为和精神障碍,耐药性癫痫患者的死亡率是一般人群的 5 倍,造成巨大的社会负担^[4]。目前对耐药性癫痫的定义和分类仍需规范,对 AEDs 的耐药机制仍不明确。本文主要从分子遗传学的角度,对耐药性癫痫的研究进展作一综述。

1 耐药性癫痫的定义

国际抗癫痫联盟(ILAE)对耐药性癫痫的核心定义为:按标准化治疗,应用两种或两种以上抗癫痫药物(AEDs)治疗(不论是单药还是多药),12 个月内仍有癫痫发作。

在标准化应用 AEDs 后,癫痫患者的结局可分为三类:“无癫痫发作”、“治疗失败”和“疗效未知”。① 没有任何形式的癫痫发作(包括先兆),持续 1 年时间或 3 倍于治疗之前的最长缓解时间(95% 不会复发),则可分类为“无癫痫发作”;② 12 个月内任何时候复发(接近 12 个月),则分类为“治疗失败”;③ 若 3 倍的最长缓解时间<12 个月,则分类为“未定”。标准化的治疗是指采用高质量临床试验验证有效的药物治疗方案,并且达到食品及药品监督管理局(FDA)推荐的最大剂量或世界卫生组织的限定日剂量,并持续合适

的治疗时间。若未采用标准化治疗,即使两种治疗方案无效,也不能定义为“治疗失败”,应分类为“疗效未知”。而按标准化治疗后,癫痫缓解超过 12 个月,或超过三倍用药前癫痫缓解间隔时间,则为药物反应性癫痫^[5]。Brodie 等^[6]在一项持续 26 年,包含 1 098 例新诊断癫痫患者的队列研究发现,首次抗癫痫治疗失败后,13.3% 的患者能在第二次抗癫痫治疗后得到控制,而仅有 3.7% 的患者能在第三次抗癫痫治疗后控制,而持续无癫痫发作 1 年时间或三倍于治疗之前的最长缓解时间的患者,95% 不会复发,耐药性癫痫的定义据此得出。然而,目前仅有 12% 的临床试验应用了标准的耐药性癫痫定义,严重限制了耐药性癫痫相关的科研进展^[7]。开展 ILAE 标准的耐药性癫痫临床试验是获得准确可靠结论的必要条件。

2 病因及发病机制

目前认为,原发性癫痫的发病机制是受体或离子通道蛋白的基因结构改变;继发性癫痫则是初始条件和二次打击的共同作用。脑部损伤如外伤、缺血性卒中、癫痫持续状态发生后,仅一部分人发生癫痫,这部分人中很可能存在如基因变异、调节因子失衡、共患病等的二次打击因素。目前关于耐药性的产生有以下假说:

2.1 转运蛋白假说

该假说认为耐药性可能是由多重耐药外向转运蛋白过表达所致。最具有代表性的是 P-糖蛋白(P-glycoprotein, PG),由 MDR1 基因编码,两个同源二聚体组成,每个同源二聚体包含 6 个疏水跨膜结构域和 1 个相对亲水的胞质内 ATP 结合位点,是 ATP 结合盒蛋白亚家族的成员,因此它的功能

严格受到能量代谢和 ATP 水平的调控。在生理状态下, PG 分布于大脑的毛细血管内皮细胞中, 将外源性物质从细胞内空间泵入毛细血管腔, 从而维持血脑屏障的完整性, 降低脑内的药物浓度^[8]。在大鼠颞叶癫痫 (TLE) 模型中, 发现相对于苯巴比妥治疗有效的大鼠, 苯巴比妥抵抗的大鼠大脑毛细血管内皮细胞中 PG 过表达^[9]。在 MDR1 基因敲除的小鼠中, 发现抗惊厥药物烯胺酮浓度增高^[10]。在经手术切除的耐药性癫痫患者的脑标本中, 也可以观察到 PG 和其他外排转运蛋白在毛细血管中的上调^[11]。但目前关于转运蛋白假说的临床相关性仍然缺乏令人信服的证据。

2.2 药物靶向改变假设

AEDs 细胞靶点 (如电压门控离子通道和神经递质受体) 组成的改变, 导致药物的敏感性降低。一项研究表明, 在耐药性 TLE 患者手术切除的海马中, 卡马西平对海马齿状颗粒细胞中的快速钠电流的依赖阻断作用消失^[11], 但在应用丙戊酸钠和拉莫三嗪时未观察到类似现象。在 TLE 患者中, 拉莫三嗪的结合位点——突触小泡糖蛋白 2A (SV2A) 表达减少^[12]。除此之外, 耐药性 TLE 的海马齿状颗粒细胞中 γ -氨基丁酸 A (GABAA) 受体亚基构成发生改变, 对锌离子的敏感度上升, 可能导致 TLE 的边缘兴奋性亢进^[13]。然而大多数难治性癫痫患者对多个作用于不同治疗靶点的 AEDs 具有耐药性, 不支持靶点假说的一般应用, 并说明耐药机制并非针对单个 AEDs。

2.3 网络假说

无论是原发性癫痫还是继发性癫痫, 在病因存在与临床发作之间都有一段潜伏期, 该假说认为病因的持续存在能使非癫痫性大脑转变为癫痫性大脑^[14]。病因和癫痫发作可能引起小胶质细胞激活, 细胞因子损伤血脑屏障; 星型胶质细胞的水通道 AQP4、内向整流钾通道 KIR4.1 和 mGLURs 表达和亚细胞定位发生改变, 钾离子、水失衡, 细胞外间隙增大。造成神经元过兴奋、神经元丢失, 胶质增生等脑部改变, 如改变持续进展不能被药物控制, 则发展为耐药性癫痫。在耐药性 TLE 患者的脑部能观察到苔藓纤维芽生, 齿状回的颗粒细胞弥散增宽, 海马 CA1 区、CA 区神经元凋亡等改变。

2.4 氧化应激

癫痫发生时, 神经元的兴奋增加了大脑活性氧簇 (Reactive oxygen species, ROS) 分子的产生, 导致氧化应激这种氧化应激通过激活不同的信号分子 Nrf2, NF-Kappa α 的激活, 调控血脑屏障 ATP

结合盒 (ATP-binding cassette, ABC) 外排转运蛋白, 增加了 AEDs 的外排, 抗氧化剂与 AEDs 和生酮饮食一起作为辅助治疗有望成为有效的神经保护剂^[15]。

2.5 胶质细胞的电耦合缝隙连接

TLE 中神经元的缺失与广泛的胶质细胞增生或转化有关, 还与参与离子、水稳态以及神经元代谢的多种蛋白表达模式相关。不同连接素在星形胶质细胞的表达量和亚细胞定位的改变, 会导致神经胶质、血管和细胞外间隙中钾离子缓冲作用改变^[16]。虽然这些机制中有许多具有潜在的致病性, 但每种机制对 AEDs 耐药的实验证据还远非结论性的。

2.6 其他假说

有推论认为神经元缝隙连接、线粒体功能异常、转运体的自身抗体、药物代谢酶 CYP3A5 和穹窿体主蛋白 (Major vault protein, MVP) 等多种因素与癫痫耐药相关。研究发现, 耐药性癫痫患者, 脑内细胞间隙药物浓度正常, 药代动力学正常, 药物作用受体数量可能不改变或下降, 受体的最大结合力也不改变。以上假说难以解释一种 AEDs 耐药, 但可解释多种 AEDs 耐药的现象。

3 分子遗传学研究进展

随着基因测序技术的进步, 大量变异位点被发现与癫痫耐药性相关。药物基因组学研究探讨基因变异在药物反应中的作用, 以提高药物治疗的有效性。近年来的研究主要集中在可能影响耐药的遗传因素上, 认为遗传多态性可以改变 AEDs 药理学和药效学机制的假说越来越可靠。目前基因变异假说认为, AEDs 药理学和药效学中涉及的蛋白质发生的遗传变异导致了多种 AEDs 耐药的固有的耐药性。目前癫痫耐药性相关的基因可分为三类: 药物转运蛋白、药物靶点、药物代谢酶。

3.1 药物转运蛋白

最主要的假设是, 由于血脑屏障上存在的 AEDs 射流泵降低了特定受体位置的 AEDs 浓度, 从而导致耐药性癫痫的发生。最常见的药物转运蛋白是 ABC 蛋白, 其中 ABC 亚家族 B 成员 1 (ABCB1) 和 C 成员 2 (ABCC2), 被称为多药耐药蛋白 1 (MDR1) 和多药耐药蛋白 2 (MDR2)。研究发现, 在 ABCC2 的基因多态性 rs2273697 上, 与基因型 GG 相比, 基因型 AA+AG 与卡马西平或奥卡西平治疗癫痫患者的神经系统不良药物反应风险增加有关^[17]; rs3740066 上, 与基因型 CC 相比, 基因型 CT+TT 与男性癫痫患者卡马西平代谢降低有

关,但在后续实验未被证实^[18]; rs717620 上,与基因型 CC 相比,基因型 CT+TT 与癫痫患者 AEDs 耐药性增加有关^[19]; rs4148386 上,与基因型 GG 相比,基因型 AA+AG 与癫痫患者卡马西平清除增加有关^[18]; rs1045642 (ABCB1) 上与 G 等位基因相比, A 等位基因与癫痫患者使用 AEDs 和卡马西平、苯巴比妥治疗时出现耐药性的可能性增加有关,但结果无重复性^[20]; rs1128503 等位基因 A 与癫痫患者在接受 AEDs 治疗时出现耐药性的风险增加有关,且会增加非洲人种的卡马西平清除率^[18,21]; rs2032582 与 C 等位基因相比,卡马西平、苯妥英钠 (PHT) 或丙戊酸钠治疗癫痫患者的 T 等位基因与耐药表型有关^[22]; rs3789243 等位基因 G 与男性癫痫患者服用 AEDs 后出现耐药性的风险增加有关,但在大型荟萃分析中未被证实^[23]; rs4148739、rs4148740 与基因型 CT 相比,基因型 TT 与癫痫患者卡马西平代谢降低有关^[18]。

3.2 药物靶点

此类基因编码中枢神经系统的离子通道,是 AEDs 的作用靶点,其中研究最多的是分别编码电压门控钠离子通道 $\alpha 1$ 和电压门控钠离子通道 $\alpha 2$ 的 SCN1A 和 SCN2A。在全面性癫痫伴热性惊厥附加症、热性惊厥、Dravet 综合征、散发性癫痫中均发现了 SCN1A 基因的变异。SCN1A 的基因多态性 rs3812718 中发现,与 CC 基因型相比,基因型 TT+CT 与癫痫患者可能须增加 PHT 及卡马西平应用的剂量以达到药效^[24,25]。rs2298771 的与 T 等位基因相比, C 等位基因与癫痫患儿对卡马西平、氯巴占、乙琥胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平或丙戊酸钠的反应增加有关,但未在其他实验中证实^[26]; SCN1A 基因多态性 rs3812718 中发现,与基因型 CC 相比,基因型 TT+CT 与癫痫患者苯妥英 PHT 增加剂量有关^[27]。通过回顾性分析患者对卡马西平的耐受度和反应率发现, SCN1A 基因多态性 rs2290732 位点上,与基因型 GG 相比,基因型 AA+AG 对癫痫患者卡马西平反应增加^[28]。SCN2A 基因多态性 rs2304016 位点上,与 GG 基因型患者相比, AA 基因型患者和使用 AEDs (如卡马西平、拉莫三嗪、奥卡西平、苯妥英钠、托吡酯) 治疗的癫痫患者可能有更高的耐药风险,但在汉族人群中未有相关发现^[29]。SCN2A 的多态性 rs17183814 位点上,与 GG 基因型相比, AA 基因型癫痫患者对 AEDs 的反应可能较低,但在大型荟萃分析中证实与耐药性无关^[30]。GABRA1 基因编码 GABAA 受体 $\alpha 1$ 亚基,其基因多态性 rs2279020 与基因型 AA 相

比,基因型 GG 与癫痫患者卡马西平、PHT 或丙戊酸钠治疗时的耐药表型相关^[31]。GRIN2B 基因编码的离子型谷氨酸 NMDA 受体, rs1019385 与基因型 AA+AC 相比,基因型 CC 与癫痫患者丙戊酸钠剂量降低有关^[22]。

3.3 药物代谢酶

此类基因主要由编码细胞色素 P450 氧化酶家族和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶组成。90% 的 PHT 由细胞色素 P450 (CYP) 2C9 酶清除。CYP2C 基因变异,包括 CYP2C9 *3, 已知可导致 PHT 清除率降低 93% ~ 95%^[32]。CYP2C9 *3 能够增加 PHT 治疗中的神经毒性症和严重皮肤不良反应的风险^[33]。2013 年有文献报道一例两岁患儿因全身性癫痫持续状态接受 PHT [15 mg/(kg·d)] 治疗,随后出现 PHT 神经毒性症状。研究发现该患儿携带的 CYP2C9 和 CYP2C19 基因多态性与高血浆浓度导致的 PHT 毒性风险增加之间直接的关系^[34]。CYP2C9 基因多态性 rs1057910 等位基因 C 相对与等位基因 A, PHT 代谢率下降且具有更高的药物毒性^[35]。CYP2C9 基因多态性 rs12782374 的 AA 基因型可能降低 CYP2C9 表达,因此 AA 基因型的癫痫患者可能需要减少 PHT 的剂量, GG 则需要增加 PHT 的用量,基因型 AG 介于两者中间^[33]。CYP2C9 基因多态性 rs1934969 研究发现,与 AA 基因型相比, AT 和 TT 基因型的患者平均有 1.7 倍高的剂量校正 PHT 浓度^[36]。尽管 CYP2C9 也参与丙戊酸钠的代谢,但 CYP2C9/2C19 基因型不影响丙戊酸钠的血清浓度^[37]。新型 AEDs 氯巴占,可通过其代谢产物 N-去甲基氯巴占发挥作用和引起不良反应,在 CYP 氧化酶家族中的 CYP2C19 变异中, *1/*1 基因型和癫痫患者与 *1/*2、*1/*3、*2/*2、*2/*3 或 *3/*3 基因型患者相比,代谢 N-去甲基氯巴占的能力更强,这种新陈代谢的增加可能会降低不良反应的风险,但也可能会引起耐药^[38]。CYP2C19 基因多态性也被发现可能与丙戊酸钠诱导的女性癫痫患者体重增加相关。此外,还发现 CYP1A2 基因多态性 rs762551 AA 基因型可能增加卡马西平的清除率; CYP3A4 基因多态性 rs2242480 CC 基因型、CYP3A5 基因多态性 rs15524 AA 基因型可能增加卡马西平浓度;但均需重复大样本量的实验证实^[39]。CYP1A1 基因多态性 rs2606345 AA 基因型能减少女性患者对 AEDs 的反应,可能与雌激素代谢有关^[40]。UGT1A4 基因编码尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 1a4, 基因多态性 rs6755571 TT 基因型患者与基因型 GG+GT 相比,对拉莫三嗪反应增加有关,且血药

浓度升高^[41]。UGT2B7 基因多态性 rs28365063 中与基因型 AG+GG 相比, 基因型 AA 与癫痫患者卡马西平和拉莫三嗪清除率降低有关^[18, 42], rs7668258 基因型 CC+CT 与基因型 TT 相比, 与癫痫患者丙戊酸钠浓度升高相关^[43]。rs1105879 (UGT1A6), 与基因型 AA+AC 相比, 基因型 CC 与癫痫患者丙戊酸钠剂量增加有关^[22]。rs7439366 C 等位基因与 T 等位基因相比, 与癫痫患者奥卡西平、丙戊酸钠剂量增加有关, *1a/*1a 基因型的患儿丙戊酸钠代谢可能下降, 可能需要减少丙戊酸钠的剂量^[44]。UGT1A10 rs6759892 等位基因 G 与丙戊酸钠的糖醛酸化增加有关, 可能需要增加丙戊酸钠的用量^[45]。rs28898617 等位基因 G 与等位基因 A 相比, 与癫痫患儿丙戊酸钠浓度升高有关^[46]。rs2070959 等位基因 G 与丙戊酸钠的糖醛酸化增加有关^[45]。

4 结语

尽管目前市场上有多种 AEDs, 但约 1/3 的患者癫痫仍未控制, 往往导致严重的医学和社会问题。现有研究表明, 患者对不同 AEDs 的反应具有异质性, 并受到遗传因素的影响。大量研究发现, 罕见的基因变异可能会影响 AEDs 的疗效, 增加药物不良反应的发生率。若能够发展针对不同患者引起癫痫的特定生物学机制的精准医疗, 可能会显著提高当前癫痫治疗的有效性和耐受度。AEDs 的异质性可能来自一系列基因的遗传变异, 不仅包括药动学或药效学的基因, 还包括癫痫致病相关的基因。目前大多数关于 AEDs 基因组学研究仍存在问题, 包括缺乏对耐药性癫痫的统一定义、样本量小、存在多种潜在的混杂因素, 如种族、合并症和伴随药物。虽然目前缺乏系统的实验证据, 但分子遗传机制为癫痫患者个体化治疗提供了一定的参考。

参考文献

- 1 Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, *et al.* Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(Suppl 7): 2-26.
- 2 Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, *et al.* How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*, 2007, 68(5): 326-337.
- 3 Chen Z, Brodie MJ, Liew D, *et al.* Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*, 2018, 75(3): 279-286.
- 4 Nickels KC, Zaccariello MJ, Haniwka LD, *et al.* Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(8): 465-476.
- 5 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on therapeutic strategies. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- 6 Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, *et al.* Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 2012, 78(20): 1548-1554.
- 7 Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, *et al.* The epidemiology of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2018, 59(12): 2179-2193.
- 8 Wang GX, Wang DW, Liu Y, *et al.* Intractable epilepsy and the P-glycoprotein hypothesis. *Int J Neurosci*, 2016, 126(5): 385-392.
- 9 Volk HA, Loscher W. Multidrug resistance in epilepsy: rats with drug-resistant seizures exhibit enhanced brain expression of P-glycoprotein compared with rats with drug-responsive seizures. *Brain*, 2005, 128(Pt 6): 1358-1368.
- 10 Cox DS, Scott KR, Gao H, *et al.* Effect of P-glycoprotein on the pharmacokinetics and tissue distribution of enaminone anticonvulsants: analysis by population and physiological approaches. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302(3): 1096-1104.
- 11 Aronica E, Gorter JA, Ramkema M, *et al.* Expression and cellular distribution of multidrug resistance-related proteins in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2004, 45(5): 441-451.
- 12 Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, *et al.* The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(26): 9861-9866.
- 13 Coulter DA. Mossy fiber zinc and temporal lobe epilepsy: pathological association with altered "epileptic" gamma-aminobutyric acid receptors in dentate granule cells. *Epilepsia*, 2000, 41(Suppl 6): 96-99.
- 14 Loscher W, Brandt C. Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimental approaches and translational research. *Pharmacol Rev*, 2010, 62(4): 668-700.
- 15 Grewal GK, Kukal S, Kanojia N, *et al.* Effect of oxidative stress on ABC transporters: contribution to epilepsy pharmacoresistance. *Molecules*, 2017, 22(3): E365.
- 16 Garbelli R, Frassoni C, Condorelli DF, *et al.* Expression of connexin 43 in the human epileptic and drug-resistant cerebral cortex. *Neurology*, 2011, 76(10): 895-902.
- 17 Kim WJ, Lee JH, Yi J, *et al.* A nonsynonymous variation in MRP2/ABCC2 is associated with neurological adverse drug reactions of carbamazepine in patients with epilepsy. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20(4): 249-256.
- 18 Puranik YG, Birnbaum AK, Marino SE, *et al.* Association of carbamazepine major metabolism and transport pathway gene polymorphisms and pharmacokinetics in patients with epilepsy. *Pharmacogenomics*, 2013, 14(1): 35-45.
- 19 Qu J, Zhou BT, Yin JY, *et al.* ABCC2 polymorphisms and haplotype are associated with drug resistance in Chinese epileptic patients. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18(8): 647-651.
- 20 Seo T, Ishitsu T, Ueda N, *et al.* ABCB1 polymorphisms influence the response to antiepileptic drugs in Japanese epilepsy patients. *Pharmacogenomics*, 2006, 7(4): 551-561.
- 21 Kwan P, Wong V, Ng PW, *et al.* Gene-wide tagging study of association between ABCB1 polymorphisms and multidrug resistance in epilepsy in Han Chinese. *Pharmacogenomics*, 2009, 10(5): 723-732.



- 22 Hung CC, Ho JL, Chang WL, *et al.* Association of genetic variants in six candidate genes with valproic acid therapy optimization. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(8): 1107-1117.
- 23 Shahwan A, Murphy K, Doherty C, *et al.* The controversial association of ABCB1 polymorphisms in refractory epilepsy: an analysis of multiple SNPs in an Irish population. *Epilepsy Res*, 2007, 73(2): 192-198.
- 24 Tate SK, Depondt C, Sisodiya SM, *et al.* Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(15): 5507-5512.
- 25 Daci A, Beretta G, Vllasaliu D, *et al.* Polymorphic variants of SCN1A and EPHX1 influence plasma carbamazepine concentration, metabolism and pharmacoresistance in a population of kosovar albanian epileptic patients. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142408.
- 26 Bertok S, Dolzan V, Goricar K, *et al.* The association of SCN1A p. Thr1067Ala polymorphism with epilepsy risk and the response to antiepileptic drugs in slovenian children and adolescents with epilepsy. *Seizure*, 2017, 51: 9-13.
- 27 Tate SK, Singh R, Hung CC, *et al.* A common polymorphism in the SCN1A gene associates with phenytoin serum levels at maintenance dose. *Pharmacogenet Genomics*, 2006, 16(10): 721-726.
- 28 Zhou BT, Zhou QH, Yin JY, *et al.* Effects of SCN1A and GABA receptor genetic polymorphisms on carbamazepine tolerability and efficacy in Chinese patients with partial seizures: 2-year longitudinal clinical follow-up. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18(7): 566-572.
- 29 Ma CL, Wu XY, Zheng J, *et al.* Association of SCN1A, SCN2A and ABCC2 gene polymorphisms with the response to antiepileptic drugs in Chinese han patients with epilepsy. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(10): 1323-1336.
- 30 Haerian BS, Baum L, Kwan P, *et al.* SCN1A, SCN2A and SCN3A gene polymorphisms and responsiveness to antiepileptic drugs: a multicenter cohort study and meta-analysis. *Pharmacogenomics*, 2013, 14(10): 1153-1166.
- 31 Kumari R, Lakhan R, Garg RK, *et al.* Pharmacogenomic association study on the role of drug metabolizing, drug transporters and drug target gene polymorphisms in drug-resistant epilepsy in a north Indian population. *Indian J Hum Genet*, 2011, 17(Suppl 1): 32-40.
- 32 Thorn CF, Whirl-Carrillo M, Leeder JS, *et al.* PharmGKB summary: phenytoin pathway. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, 22(6): 466-470.
- 33 Chung WH, Chang WC, Lee YS, *et al.* Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA*, 2014, 312(5): 525-534.
- 34 Dorado P, Lopez-Torres E, Penas-Lledo EM, *et al.* Neurological toxicity after phenytoin infusion in a pediatric patient with epilepsy: influence of CYP2C9, CYP2C19 and ABCB1 genetic polymorphisms. *Pharmacogenomics J*, 2013, 13(4): 359-361.
- 35 Argikar UA, Cloyd JC, Birnbaum AK, *et al.* Paradoxical urinary phenytoin metabolite (S)/(R) ratios in CYP2C19 $\ast$ 1/ $\ast$ 2 patients. *Epilepsy Res*, 2006, 71(1): 54-63.
- 36 Ortega-Vazquez A, Dorado P, Fricke-Galindo I, *et al.* CYP2C9, CYP2C19, ABCB1 genetic polymorphisms and phenytoin plasma concentrations in Mexican-Mestizo patients with epilepsy. *Pharmacogenomics J*, 2016, 16(3): 286-292.
- 37 Smith RL, Haslemo T, Refsum H, *et al.* Impact of age, gender and CYP2C9/2C19 genotypes on dose-adjusted steady-state serum concentrations of valproic acid-a large-scale study based on naturalistic therapeutic drug monitoring data. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(9): 1099-1104.
- 38 Kosaki K, Tamura K, Sato R, *et al.* A major influence of CYP2C19 genotype on the steady-state concentration of n-desmethyl clobazam. *Brain Dev*, 2004, 26(8): 530-534.
- 39 Wang P, Yin T, Ma HY, *et al.* Effects of CYP3A4/5 and ABCB1 genetic polymorphisms on carbamazepine metabolism and transport in Chinese patients with epilepsy treated with carbamazepine in monotherapy and bitherapy. *Epilepsy Res*, 2015, 117: 52-57.
- 40 Talwar P, Kanojia N, Mahendru S, *et al.* Genetic contribution of CYP1A1 variant on treatment outcome in epilepsy patients: a functional and interethnic perspective. *Pharmacogenomics J*, 2017, 17(3): 242-251.
- 41 Chang Y, Yang LY, Zhang MC, *et al.* Correlation of the UGT1A4 gene polymorphism with serum concentration and therapeutic efficacy of lamotrigine in Han Chinese of northern china. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(8): 941-946.
- 42 Miloshevska D, Lorber B, Vovk T, *et al.* Pharmacokinetics of lamotrigine and its metabolite N-2-glucuronide: influence of polymorphism of UDP-glucuronosyl transferases and drug transporters. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(2): 399-411.
- 43 Wen ZP, Fan SS, Du C, *et al.* Influence of acylpeptide hydrolase polymorphisms on valproic acid level in Chinese epilepsy patients. *Pharmacogenomics*, 2016, 17(11): 1219-1225.
- 44 Guo Y, Hu C, He X, *et al.* Effects of UGT1A6, UGT2B7, and CYP2C9 genotypes on plasma concentrations of valproic acid in Chinese children with epilepsy. *Drug Metab Pharmacokine*, 2012, 27(5): 536-542.
- 45 Krishnaswamy S, Hao Q, Al-Rohaimi A, *et al.* UDP glucuronosyl transferase (UGT) 1A6 pharmacogenetics: II. functional impact of the three most common nonsynonymous UGT1A6 polymorphisms (S7A, T181A, and R184S). *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 313(3): 1340-1346.
- 46 Mei S, Feng W, Zhu L, *et al.* Genetic polymorphisms and valproic acid plasma concentration in children with epilepsy on valproic acid monotherapy. *Seizure*, 2017, 51: 22-26.

迷走神经刺激术治疗儿童药物难治性癫痫的研究进展



张桐^{1,2}, 汤继宏¹

1. 苏州大学附属儿童医院 神经内科 (苏州 215025)

2. 徐州儿童医院 神经内科 (徐州 221006)

【摘要】 癫痫患儿中约有 30% 为药物难治性癫痫, 迷走神经刺激术 (Vagus nerve stimulation, VNS) 是药物难治性癫痫患儿无手术治疗指征时的一个选择。VNS 治疗癫痫的具体机制尚不明确, 但长期大量的临床应用已证实其有效性和安全性, 尤其是癫痫综合征, 如 Lennox-Gastaut 综合征、Dravet 综合征, 或难治性局灶性、多灶性癫痫均是有很好的适应证。同时, 临床应用 VNS 治疗难治性癫痫发现其对患儿的认知功能等方面亦有明显改善。文章从 VNS 治疗儿童药物难治性癫痫的发展史、参数设置、适应证、可能机制、临床应用, 以及局限性和未来发展等方面进行综述, 以期对相关临床应用提供一定参考。

【关键词】 迷走神经刺激术; 癫痫; 难治性癫痫; 癫痫综合征; 儿童

癫痫是小儿神经内科最常见的疾病之一, 目前国内癫痫患病率约为 0.4% ~ 0.7%, 每年还有许多新发病例, 且癫痫病程长、治愈困难, 一部分患者经正规治疗, 癫痫发作并不能有效控制, 因此国际抗癫痫联盟 (ILAE) 将药物难治性癫痫定义为正确选择且能耐受的两种抗癫痫药物 (AEDs) 单药或联合用药, 仍未能达到持续无发作^[1]。药物难治性癫痫的患者比例约为 30%, 这些患者的生活质量、认知、学习及生长发育等均受到严重影响^[1]。目前药物难治性癫痫的治疗手段除了传统 AEDs 和新型 AEDs 治疗外, 还有包括: ① 外科手术治疗, 对于有明确的癫痫病灶且有手术切除指证的应尽早考虑切除性手术; 此外, 胼胝体离断术、软膜下横切等姑息性手术治疗, 通过阻断痫样放电的传导也能达到减轻癫痫发作的程度或减少癫痫发作的次数的目的; ② 免疫疗法, 静脉使用丙种球蛋白或皮质类固醇激素等; ③ 生酮饮食疗法; ④ 神经调控技术, 包括迷走神经刺激术 (Vagus nerve stimulation, VNS)、脑深部电刺激 (Deep brain stimulation, DBS) 等^[1]。本文主要介绍 VNS 作为药物难治性癫痫患者添加治疗手段时的操作、作用机制、安全性、耐受性和治疗效果等, 以提高临床医生对 VNS 的认识, 有利于临床应用的开展。

1 迷走神经刺激术发展史

1938 年, 经动物研究发现刺激迷走神经可以对脑电图 (EEG) 产生影响。到 20 世纪 70 年代初, 首次开展了神经刺激治疗癫痫的研究, 之后逐渐发现刺激迷走神经有抗惊厥的作用, 推测的机制是通过刺激迷走神经对中枢神经系统产生影响。1985 年, 首次提出 VNS 可以作为药物难治性癫痫的治疗方法, 之后的第 3 年, VNS 成功应用于第一例癫痫患者, 并且取得了良好效果。1995 年—1997 年, 在欧美国家经过前期的临床试验, VNS 的安全性和有效性得到了临床验证, 随后美国食品药品监督管理局批准 VNS 治疗 12 岁以上的局灶性癫痫患者^[2]。目前很多 <12 岁的 VNS 应用病例被报道^[3]。

2 迷走神经刺激装置介绍

VNS 是通过间歇性微弱脉冲电刺激迷走神经达到控制癫痫发作的目的。VNS 装置植入位置选择左侧胸部皮下, 通过刺激电极缠绕连接左侧迷走神经, 开机后在设定的时间间隔下发出脉冲电流刺激迷走神经。VNS 可调整的刺激参数包括刺激电流, 调整范围 1 ~ 3 mA; 刺激频率, 每个刺激时间内, VNS 装置产生刺激的次数为频率, 调整范围 20 ~ 30 Hz; 脉宽为每次的刺激持续的时间, 调整范围 130 ~ 500 ms; 占空比参数为每 3 ~ 5 min 自动开机刺激 30 s。VNS 装置一般在植入手术结束后 2 ~ 4 周开机, 开机后一般先从较低的刺激参数

DOI: 10.7507/2096-0247.20190075

基金项目: 苏州市科技计划 (民生科技) (SS201866); 江苏省卫生健康委科研课题 (H2018010)

通信作者: 汤继宏, Email: tjzhsh@126.com



(0.25 ~ 0.75 mA) 来适应 VNS, 之后每间隔 2 周左右增加刺激参数, 包括电流、脉宽等, 如患者反应比较明显, 如疼痛或咳嗽发作, 表明刺激电流、脉宽等参数超过最大耐受限度, 大多可逐渐耐受或降低参数来缓解。美国食品药品监督管理局批准 VNS 治疗癫痫的刺激频率为 20 ~ 30 Hz, 占空比为刺激 30 s, 间歇 5 min。刺激器电池寿命主要取决于刺激参数高低, 常规参数使用一般可以持续 5 ~ 10 年^[4]。

3 迷走神经刺激术的参数设置和适应证

随着 VNS 应用越来越成熟, 植入后的有效率、发作减少率均逐渐提高, 至 2017 年, 方铁等^[5]报道 VNS 治疗癫痫 12 个月的平均发作减少率、有效率均达 60% 以上, 具体参数设置及适应证分析如下。

3.1 技术参数的调节

技术参数的调节越来越成熟, 以下提供两个有效率较高的参数设置供参考。

3.1.1 参数调节方法一 初始参数设置为刺激电流 0.25 mA, 频率 30 Hz, 脉宽 250 ms, 占空比: 开启 30 s, 关闭 5 min。有癫痫发作先兆或发作时, 可以用磁铁激活磁铁模式, 磁铁模式刺激电流为 0.5 mA, 刺激时间 60 s, 脉宽 500 ms。根据患者的耐受性, 每间隔 2 周 ~ 1 个月按 0.25 mA/次的频率逐渐将刺激电流增加至 0.75 mA 或 1 mA, 磁铁模式的刺激电流比普通模式高 0.25 mA, 最大电流强度不超过 3 mA, 参数稳定之后每 1 ~ 3 个月根据不同情况对参数进行调整^[5]。

3.1.2 参数调节方法二 输出电流范围 0 ~ 3.5 mA, 起始剂量 0.25 ~ 0.5 mA 开始, 然后每月逐渐增加至 1.75 ~ 2 mA。频率设置: 刺激频率太低 (<20 Hz) 对控制癫痫发作效果差, 高频率 (>50 Hz) 的刺激可能会对迷走神经产生不可逆性的损伤, 所以范围是 20 ~ 30 Hz。占空比: 一般开启 30 s, 关闭 3 ~ 5 min, 更短的关闭时间可能会带来更好的效果, 但同时也会增加更高的耗电量和相关不良反应的风险^[6]。

3.2 迷走神经刺激术适应证

随着 VNS 使用越来越多, 其适应证的把握越来越准确。Saneto 等^[7]认为 VNS 对患有全面性、局灶性和混合性癫痫发作类型的儿童药物难治性癫痫是有效的。还指出癫痫病程越长, 对 VNS 的反应性可能越差。Chrastina 等^[8]在成年患者中发现, 年龄大和癫痫病程长并不是影响 VNS 效果的主要因素, 而在小年龄组的患儿中由于迷走神经及中枢神经系统均处于发育期, 可能与成年患者不同。Uthman 等^[9]认为 VNS 对 Lennox-Gastaut 综合征

(LGS) 反应性最好。Gurbani 等^[10]发现 VNS 治疗可以使脑发育不全、结节性硬化症、LGS、脑炎等患儿的癫痫发作频率减少 50% 以上。对于一些原发性全面性强直-阵挛性发作和原发性全面性癫痫伴有不典型失神发作的患者反应良好。Ji 等^[11]研究认为, 除了 LGS, VNS 对 Dravet 综合征的治疗效果也很好, 同时还认为年龄是一个重要的影响因素, 3 ~ 6 岁为儿童重要的发育阶段, 并且我国食品药品监督管理局已经把 VNS 的适应年龄放宽到 6 岁, 且 VNS 对认知和社会行为能力未产生不良反应甚至有改善作用。Wang 等^[12]认为症状性癫痫比原发性 (遗传性) 癫痫对 VNS 反应好, EEG 一侧发作间期放电的或多灶性放电可能对 VNS 反应好。

综上, 对于任何病因的药物难治性癫痫均可以选择 VNS, 以下选择建议供参考: ① 发病早、癫痫病程短可能比癫痫病程长的效果更好; ② 局灶性、多灶性可能比全面性癫痫的效果更好; ③ 对一些年龄依赖性癫痫综合征比如 LGS、Dravet 综合征等效果可能好; ④ 对 EEG 发作间期一侧放电的或多灶性放电的比广泛性放电的效果可能好; ⑤ 对于一些适合切除性癫痫手术的, 如颞叶内侧硬化/海马硬化、皮层发育不良等, 仍优先选择手术治疗, 若患儿监护人不接受颅内手术的也可以尝试 VNS 治疗。

4 迷走神经刺激术的作用机制

VNS 的抗癫痫的作用具体机制尚不清楚, 可能的作用机制如下。

4.1 直接结构性的物理刺激

迷走神经是一种混合神经, 约 80% 的纤维是感觉神经。结状神经节发出传入纤维, 依次经过下丘脑、丘脑、杏仁核投射至海马及其内侧的网状系统, 从而通过电流刺激迷走神经可以影响中枢神经系统^[3, 13]。

4.2 中枢神经系统神经递质的变化

通过增加迷走神经的刺激强度, 可以使早期反应蛋白 (c-fos) 在杏仁核、下丘脑核团等处的表达增加, 作用于 5-羟色胺 (5-HT) 能神经和去甲肾上腺素能神经, 影响 5-HT 和多巴胺的活性, 从而增加了抑制性神经递质 γ -氨基丁酸等在脑脊液中的分泌, 这些都对癫痫发作具有改善作用^[3, 13]。

4.3 脑血流的改变

颅脑的功能成像研究发现, 刺激迷走神经时, 大脑不同区域的血流变化影响神经突触活性, 可以提高惊厥阈值, 从而反映出刺激迷走神经可以有抗

惊厥的作用^[3, 13-14]。

此外,近年来关于 VNS 的神经免疫调节作用也在逐渐被研究。

5 迷走神经刺激术的安全性和耐受性

Morace 等^[15]研究表明患儿对于 VNS 耐受性良好,即使有少数的病例发生感染、声音改变等不良反应,但并未发现因为这些不良反应而结束 VNS 治疗的。VNS 常见的不良反应如下。

5.1 与手术相关的不良反应

感染、声带麻痹和面瘫为最常见的围手术期并发症,但随着植入技术的提高,这些手术并发症发生率已大大降低。

5.2 与迷走神经刺激相关的不良反应

主要是声音变化、咳嗽、呼吸困难、喉部异常感觉、头痛等,大多为一过性,逐渐可以耐受,如果耐受不了可以通过降低刺激强度(主要是刺激电流和脉宽)来缓解,所以一般高频刺激带来不良反应的发生率更高一些,VNS 最严重的潜在风险是心律失常,而右侧迷走神经刺激更容易引起心律失常,因此一般选择左侧迷走神经作为植入侧^[14]。

6 迷走神经刺激术对儿童药物难治性癫痫的治疗

使用 VNS 治疗并非能完全达到癫痫无发作,VNS 作为一种对药物反应差同时不能耐受手术的药物难治性癫痫患儿的姑息治疗,若作为很多新发确诊癫痫的一线治疗,也许有效率会非常高,但由于其价格高昂且具有创性,不太适合作为首选治疗。目前,仅通过 VNS 获得一定的治疗效果。

6.1 降低癫痫发作频率

早期,George 等^[16]研究表明 VNS 高频刺激组使癫痫发作频率降低 24.5%,低频刺激组使癫痫发作频率减少 6.1%。Handforth 等^[17]对一组平均癫痫病程 22 年的研究发现,高频刺激组癫痫发作平均减少率为 27.85%,而低频组为 15.26%。以上两组研究并未按年龄将成年患者和患儿区分开。2013 年,Chambers 等^[18]针对成年患者的大样本研究发现,高刺激组癫痫发作减少 50%,低刺激组为 8%,而在患儿组应用 VNS,刺激频率的高低与减少癫痫发作频率的关系尚不明确,原因可能为:①由于患儿的样本量远不及成年患者,尚不足以发现剂量-效应关系;②儿童神经发育不是十分成熟,由于 VNS 刺激的未成熟的迷走神经,因此,患儿在 VNS 治疗中与成年患者反应不同。2016 年,

Gurbani 等^[10]报道,VNS 治疗癫痫患儿 2 年后,某些发作类型或癫痫综合征的发作减少率能达到 50% 以上。2017 年,方铁等^[5]通过 VNS 治疗儿童药物难治性癫痫,随访 1 年结果显示,VNS 可使 77.78% 的患儿发作减少 66.62%,证实了 VNS 治疗儿童药物难治性癫痫的有效性,同时对比发现治疗 1 个月的发作减少率 8.79%,治疗 1 年时的发作减少率 56.62%,有效率从治疗 1 个月时的 20% 增加至治疗 1 年时的 78%,提示 VNS 治疗时间越长,对癫痫的控制效果越好,具有时间累积效应。由于 1 年的随访时间中,VNS 的参数调整可能只是针对个体达到最佳有效参数,因此,其对于时间累积效应的判定可能尚且不够。Galbarriatu 等^[19]报道 VNS 治疗时间 3 个月~15 年,VNS 疗效并未随着时间累积而更好。以上研究均提示 VNS 在儿童药物难治性癫痫的治疗中具有确切的有效性。Uthman 等^[9]研究认为 VNS 可以将癫痫发作的频率降低到与某些新型 AEDs 相同或更大程度,疗效和新型 AEDs 类似甚至更好。

6.2 改善认知,提高生活质量

VNS 相对于药物治疗,虽然费用高昂且具有手术风险,但其对患儿的治疗大有裨益。Chambers 等^[18]对美国医疗补助计划行政数据的回顾性研究显示,接受 VNS 治疗的患儿和成年患者,VNS 植入后 3 个月与 VNS 术前的 6 个月相比,住院率和急诊就诊次数均显著减少。Fernandez 等^[20]的回顾分析也表明,VNS 使患儿的癫痫持续状态发作次数减少。Majkowska 等^[21]研究认为 VNS 能够明显降低癫痫猝死的风险。Klinkenberg 等^[22]认为,与 AEDs 相反,VNS 在治疗中不论癫痫发作频率的减少与否,对认知均无负面影响甚至有改善的作用,对患儿情绪也有改善。Oliveira 等^[6]通过生活质量评分量表调查 VNS 植入前后对癫痫患儿记忆、身体、情绪健康、抑郁和功能等方面改变,发现无论癫痫发作减少与否,VNS 术后得分均显著改善。因此,在决定是否对患儿开始或继续 VNS 治疗时,应考虑 VNS 带来的益处。

7 迷走神经刺激术尚存的局限性

VNS 的作用机制尚不明确,了解具体作用机制可以更精确的掌握适应证。而且对于不同的年龄组、不同的发作类型,也尚无具体的参数设置数值。植入性操作及手术带来相关并发症的风险、高昂的费用,电池供电需要更换电池等操作复杂且费用高昂。

8 结语

VNS 的安全性、有效性已经得到认可,尤其是在儿童药物难治性癫痫的局灶性发作或 LGS 等癫痫综合征的有效率均得到验证。即便部分患儿对 VNS 反应性较差,但 VNS 术后对记忆、情绪等功能的改善能明显提高患儿的生活质量,我们可以开展更大样本的研究来优化 VNS 针对不同年龄、不同癫痫分类的具体参数设置,以提高疗效。进一步探讨 VNS 的治疗机制,开展更多的关于 VNS 作用机制的研究,比如 VNS 效果与癫痫发作年龄、癫痫发作类型、EEG 等联系起来,可以更精确的使临床医生掌握 VNS 的适应证。由于 VNS 具有有创性、费用高昂等缺点,广泛应用尚困难,目前经皮迷走神经刺激已经有所开展,效果有待观察,但其克服了传统植入性 VNS 的缺陷,加强经皮迷走神经刺激的发展可能是未来的研究方向。

参考文献

- 1 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南·癫痫病分册 (2015 修订版). 北京: 人民卫生出版社, 2015, 6: 11-30
- 2 吕彦恩, 栾国明. 迷走神经刺激治疗癫痫研究进展. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2005, 18(5): 310-312.
- 3 González HFJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurosurgery Clinics*, 2019, 30(2): 219-230.
- 4 赖其伦, 丁美萍. 迷走神经刺激治疗难治性癫痫的研究进展. 现代实用医学, 2017, 29(4): 9-10.
- 5 方铁, 方方, 张杰, 等. 迷走神经刺激治疗儿童难治性癫痫的初步疗效分析. 中华神经外科疾病研究杂志, 2017, 16(5): 407-411.
- 6 Oliveira TVHF, Francisco AN, Demartini Junior Z, *et al.* The role of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 2017, 75(9): 657-666.
- 7 Saneto RP, de Menezes MAS, Ojemann JG, *et al.* Vagus nerve stimulation for intractable seizures in children. *Pediatric neurology*, 2006, 35(5): 323-326.
- 8 Chrastina J, Kocvarova J, Novak Z, *et al.* Older age and longer epilepsy duration do not predict worse seizure reduction outcome after vagus nerve stimulation. *Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery*, 2018, 79(2): 152-158.
- 9 Uthman BM. Vagus nerve stimulation for seizures. *Archives of medical research*, 2000, 31(3): 300-303.
- 10 Gurbani S, Chayasirisobhon S, Cahan L, *et al.* Neuromodulation therapy with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: a 2-year efficacy analysis study in patients under 12 years of age. *Epilepsy Res Treat*, 2016, 2: 9709056.
- 11 Ji T, Yang Z, Liu Q, *et al.* Vagus nerve stimulation for pediatric patients with intractable epilepsy between 3 and 6 years of age: study protocol for a double-blind, randomized control trial. *Trials*, 2019, 20(1): 44.
- 12 Wang H, Tan G, Zhu L, *et al.* Predictors of seizure reduction outcome after vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. *Seizure*, 2019, 66: 53-60.
- 13 Johnson RL, Wilson CG. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. *Journal of inflammation research*, 2018, 11(5): 203.
- 14 Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Cetin I, *et al.* Effects of vagus nerve stimulation on heart rate variability in children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 81: 33-40.
- 15 Morace R, Di Gennaro G, Quarato PP, *et al.* Vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: adverse events and outcome in a series of patients with long-term follow-up. // *Trends in Reconstructive Neurosurgery*, Springer, Cham, 2017: 49-52.
- 16 George R, Sonnen A, Upton A, *et al.* A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology*, 1995, 45(2): 224-230.
- 17 Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, *et al.* Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*, 1998, 51(1): 48-55.
- 18 Chambers A, Bowen JM. Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis. *Ontario health technology assessment series*, 2013, 13(18): 1-37.
- 19 Galbarriatu L, Pomposo I, Aurrecochea J, *et al.* Vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant epilepsy: a 15-year experience at a single institution. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2015, 137(4): 89-93.
- 20 Fernandez L, Gedela S, Tamber M, *et al.* Vagus nerve stimulation in children less than 3 years with medically intractable epilepsy. *Epilepsy research*, 2015, 112(3): 37-42.
- 21 Majkowska ZB, Zwoliński P, Roszkowski M, *et al.* Long-term results of vagus nerve stimulation in children and adolescents with drug-resistant epilepsy. *Child's Nervous System*, 2012, 28(4): 621-628.
- 22 Klinkenberg S, van den Bosch CNCJ, Majoie HJM, *et al.* Behavioural and cognitive effects during vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy—a randomized controlled trial. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2013, 17(1): 82-90.

癫痫的一级预防：一项来自国际抗癫痫联盟预防工作组的报告



David J Thurman, Charles E Begley, Arturo Carpio, *et al*

张颖颖 译, 童馨 慕洁 审

【摘要】 目前导致癫痫的病因中,有些是可以预防的。该综述总结了由此类可预防病因所造成的癫痫的公共卫生负担,并提出了癫痫一级预防的重要性。系统性回顾针对癫痫的4种可预防病因的流行病学研究,这些可预防病因分别是围产期损伤、脑外伤、中枢神经系统感染和卒中。通过使用统一的标准,对每项研究进行质量评估,并从满足质量评级标准的研究中提取了相关风险度量的数据,并将这些结果以中位数和四分位数的方式汇总。高质量的基于人群的研究结果显示,在中低收入国家中,所有年龄段的癫痫患病率约为1.11%,而在高收入国家中约为0.7%。围产期脑损伤是儿童癫痫中最常见的可预防病因,在中低收入国家中占17%,在高收入国家中占15%。在中低收入和高收入国家中,卒中均是老年癫痫患者中最常见的可预防病因,占有新发癫痫病例的半数及以上,在高收入和中低收入国家中约5%癫痫是由卒中造成的。在中低收入国家,中枢神经系统感染是较常见的癫痫病因,约占所有癫痫病例的5%。在一些低收入农村地区和中等收入国家社区中,地方性神经囊虫病所致癫痫占有所有癫痫病例的34%。可预防的病因所致癫痫占癫痫的总体公共卫生负担的很大一部分。在中低收入和高收入国家中,围产期损伤、感染、脑外伤和卒中所致癫痫占有所有癫痫的25%。母婴保健、免疫接种、公共卫生、预防脑损伤和卒中这些公共卫生干预措施有可能会显著减少癫痫负担。

【关键词】 中枢神经系统感染;流行病学;病因学;围产期脑损伤;预防;卒中;脑外伤

全球约有5 000~7 000万人患有癫痫,其中每年大约有460万人诊断为癫痫。而这些全球负担更多地发生在中低收入国家人口上,在这些国家中,癫痫的年发生率(139/10万)远高于高收入国家(49/10万)。

不考虑国家收入,癫痫的公共卫生负担主要体现在所带来的高风险残疾、社会孤立、经济损失以及猝死。因此,世界卫生组织(WTO)将这种现状确定为优先事项,呼吁制定用于癫痫管理的国家卫生保健行动计划,不仅要确保提供有效的保健,而且要预防其病因。

预防可以分为三个阶段:一级预防通常通过减少或消除潜在原因和风险因素来避免疾病的发生;二级预防包括及早发现或采取干预措施,以阻止或尽可能减慢疾病的发展;三级预防通过适当的治疗和康复改善现有疾病及其预后。在这种范例下,癫痫社区的大多数注意力(研究人员、护理提供者、患者和倡导者)都聚集于三级预防:抗癫痫药物(AEDs)和其他疗法的研究以及这些疗法在临床护理中的使用。有限的一些癫痫相关研究聚

焦于二级预防上:早期治疗干预,以及试图找到可能会终止癫痫发作的脑部受伤(如创伤性脑损伤)的媒介。我们不能低估二级、三级预防的重要性。但是,在癫痫研究领域中对一级预防的关注较少:消除(在可能的情况下)或减少癫痫的根本原因和危险因素。

癫痫的原因多种多样。国际抗癫痫联盟(ILAE)分类和术语委员会已将病因大致归类为结构、遗传、传染性、代谢性、免疫性和未知性。这些类别中的特定病因在一级预防中的潜力各不相同。对于结构性和感染性,则有特定的病因,尤其是出生损伤、中枢系统(中枢神经系统)感染、脑外伤以及可预防的脑卒中。与高收入国家相比,这些特定病因中的前三种可能在很大程度上决定了低中等收入国家中癫痫的发病率比高收入国家更高。

该综述目的是总结由这些特定原因所导致的癫痫的公共卫生负担,从而证明一级预防在癫痫中的重要性。

1 方法

系统评价总结了描述可预防原因所致癫痫负担的报告,并采用系统评价和荟萃分析中“优选报告项目”中推荐的方法。我们检索了MEDLINE



(Ovid), Embase 和 PsycINFO 在线出版物数据库, 搜索 1990 年 (该年 ILAE 在流行病学研究中引入癫痫的定义) 以来的报告。主要搜索词包括癫痫组合病因、病因学、危险因素或预防措施, 另外还组合了流行病学、发病率、患病率或基于人群。在检索到的文献中, 我们需要提及一些术语和同义词, 列出任何脑部创伤、卒中、感染、寄生虫或产前或围产期损伤。详细的检索策略参见原文链接表 S1。

浏览所检索到的文献题目以及摘要, 以鉴定符合要求的文献, 即代表癫痫人群原始流行病学研究或代表癫痫患者样本的文献, 且这些文献针对四种可预防的癫痫病因 (产前或围产期损伤、脑外伤、中枢神经系统感染或中风) 中的任何一种进行了标明可比较风险的任何度量 (例如相对比例、应占分数、相对风险、优势比)。

检索满足这些标准文献的全文, 每篇文献均分别由 2 名审阅者对文献质量进行独立评估: 参考以下标准进行评级: 1 (最佳) ~ 4 (最差) (参见原文链接表 S2): ① 以人群为基础发现癫痫病例的敏感性; ② 诊断癫痫的准确性; ③ 癫痫敏感性或完整性的原因确定; ④ 确定癫痫病因的准确性; ⑤ 研究人群的代表性, 其中以人群为基础发病率研究的文章代表性最高, 其次是人群患病率研究, 然后是转诊诊所人群或癫痫患者的特殊人群。有争议的质量评级最终由审阅者通过共识来解决。

从评级为 3 或更高的文献中提取了数据, 包括研究人群的来源描述、人口统计数据、病因学分类比例和比较风险度量。研究结果汇总为中位数和四分位间距 (IQR)。针对研究分析中所使用的癫痫病因学分类, 有必要对其进行广义定义, 以接受所审查的文献中使用不精确和多变术语 (通常未进一步定义)。产前和围产期损伤用一般的同义词来表示, 如分娩过程中或分娩时产伤或并发症。如果研究详细列出 (例如胎儿窘迫或窒息、早产、脑瘫和新生儿感染) 多个产前或围产期损伤的具体数目, 则视为互斥, 将其直接相加。脑外伤几乎由同义术语表示, 如头部受伤或其他病史。很少有研究指出可用于定义脑外伤的严重程度阈值或其他更精确的标准 (例如意识丧失、住院或特定的颅脑创伤)。脑膜炎或脑炎的病史则表示有中枢神经系统感染, 无需具体指明细菌、病毒、寄生虫或真菌等病原体。如果研究分别列出了这些具体感染类型的病例数, 则相加。检索未发现文章提供特定细菌或病毒种类分布的具体信息。如果有研究针对特定的寄生虫病 (如钩丝虫) 时, 则将其分开处理。

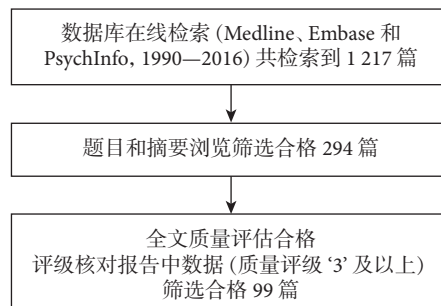


图 1 文献检索与筛选流程图

最后, 将描述为脑梗死或出血的术语归类为卒中病例类别, 如果后者的分类包含在同一项研究中, 则对病例进行汇总。

2 结果

检索截止 2016 年 10 月的文献 1 217 篇。其中筛查标题和摘要后, 有 294 篇文献, 检阅全文后, 99 篇文献包含研究所需要的信息, 其中质量等级 ≥ 3 的, 有代表高收入国家的 53 篇和代表低收入国家的 46 篇 (图 1)。从这些文献中获得的质量评级和证据详见原文链接表 S3, 其完整文献参考列于原文链接表 S4。

文献质量评级 ≥ 2 的人群研究显示中低收入国家所有年龄段的活动性癫痫患病率的中位数为 11.1/1 000 (IQR= 7.8 ~ 16.8/1 000), 高收入国家为 7.0/1 000 (IQR= 6.6 ~ 8.1)。2016 年世界银行人口预估数中低收入国家为 62 亿和高收入国家为 12 亿, 这意味着癫痫的公共卫生负担影响了 6 800 万中低收入国家和 840 万高收入国家人口。

2.1 产前和围产期脑损伤

在癫痫患儿中, 产前和围产期脑部感染在可预防病因中占比最大, 在中低收入国家和高收入国家的中位数估计为 17.4% (表 1)。在所有年龄段或所有成年人的中低收入国家人群中, 产前和围产期脑损伤也占比最大 (中位数= 11.4%)。在 3 篇中低收入国家的相关文献中, 表明有产前和围产期疾病史的人群比无该病史的人群罹患癫痫的风险增加 3.0 ~ 5.9 倍 (表 2)。

尽管多数文献提供了很少的细节来定义特定围产期危险因素 (比较文献除外, 见表 2)。4 篇报道早产儿和足月儿患癫痫风险的比率分别为 1.9 和 4.1, 优势比为 1.6 和 2.0。分娩后 5 min 婴儿 Apgar 评分 < 7 的患癫痫风险增高 4.3 ~ 5.6 倍。对患有子痫母亲的孩子进行癫痫风险研究结果不一致, 比率分别为 14.2 和 1.4。有 1 篇针对新生儿感染的文献

发现,患儿罹患癫痫较正常人风险增加 1.6 倍。

2.2 卒中

在高收入国家中,卒中是所有年龄段或所有成年人中最常见的可预防癫痫病因,中位数估计为 11.9% (表 1)。在中低收入和高收入水平的国家中,患癫痫的老年人中,卒中导致癫痫的老年人占所有患癫痫为 19%~24%,而占新发老年人癫痫的半数或以上。

据文献报道,诊断为卒中或脑血管疾病的人群比起那些未诊断的患癫痫的危险性增加 3.1、3.5、2.3 或 9.3 倍 (表 2)。

2.3 脑外伤

与高收入国家相比,中低收入国家癫痫患儿病因为脑外伤的比例估计值稍高,分别为 6.6% 和 2.6%。相反,针对所有年龄段或成年人群的脑外伤所致癫痫患者,高收入国家比例较中低收入国家更高,分别为 5.3% 和 4.2% (表 1)。

据文献报道,诊断为脑外伤的人群比无脑外伤既往史的人群患癫痫或无意发作的风险高 3.1 倍,或比值比为 9.2、1.6 和 2.1 (表 2)。

2.4 中枢神经系统感染

在中低收入国家中,儿童和所有年龄段由中枢神经系统感染 (有时定义为脑膜炎和脑炎) 所致癫痫比例中位数为 5%,相比之下,在高收入国家中,相应的中位数估计值较低,儿童为 3.8%,所有年龄段则约为 2.4% (表 1)。与无中枢神经系统感染史的人群相比,有中枢神经系统感染史患癫痫风险增加,优势比为 2.6 和 5.1 (表 2)。

2.5 中枢神经系统寄生虫感染

在中低收入国家中,基于农村社区的一些文献显示脑囊虫病所致癫痫的病例中位数为 34.4% (表 1)。血清阳性和阴性的 *T. solium* 抗体人群相比,患癫痫的概率分别为 2.0 和 2.8 (表 2)。两篇文

献比较了有无脑疟疾患者患癫痫风险,住院疟疾比值比为 2.39,诊断为脑疟疾的比值比为 4.4 和 3.4 (表 2)。在 1 篇关于 *Onchocerca volvulus* 抗体血清阳性的研究 (比值比=2.2) 和比较地方性和非地方性地区 (比率=2.9) 的研究中评估了与盘尾丝虫病相关的癫痫风险。在 1 篇有关盘尾丝虫抗体血清阳性的患者患癫痫比值比为 2.2。另 1 篇比较地方性和非地方性地区的文献中评估了与盘尾丝虫病相关的癫痫风险的比率为 2.9。

3 讨论

癫痫总体公共卫生负担的很大一部分来源于那些可预防病因。在癫痫患儿中,我们发现在中低收入和高收入国家由于产前和围产期感染、脑外伤所造成儿童癫痫分别占所有儿童癫痫的 29% 和 21%。而在中低收入和高收入国家由产前或围产期感染、感染、脑外伤和卒中所致癫痫占所有年龄段或成年癫痫分别为 24% 和 25%。这些估计是不准确的。我们认为他们可能低估了某些病因学分数,特别是在中低收入中,癫痫的总发病率最高。尽管如此,这些可预防病因的癫痫所造成的负担为癫痫一级预防计划提供了巨大的潜在价值证据。

引起癫痫的最重要原因是产前和围产期脑部损伤。原则上,确保适当的产前和产时护理的公共卫生计划可以预防由这些原因导致的癫痫。甚至在高收入国家中,获得产前护理方面仍然存在一些差距,需要对这些计划进一步改进。但在中低收入国家,对此类计划的需求缺口最大,由于人口占世界总人口 80% 以上,而且国家内部和国家之间的卫生保健资源分配存在明显的不平衡现象。我们研究预估结果表明,在撒哈拉以南的非洲,2010 年新生儿脑病的发病率为每千名活产婴儿中有 14.9 例,在南亚为每千名活产婴儿有 10.4 例,而在高收入国

表 1 依照国家收入分组的癫痫患者病因学百分比

	病因学分类									
	产前和围产期损伤		中枢神经系统感染		创伤性脑损伤		卒中		脑囊虫病	
	中位数 (IQR)	<i>n</i>	中位数 (IQR)	<i>n</i>	中位数 (IQR)	<i>n</i>	中位数 (IQR)	<i>n</i>	中位数 (IQR)	<i>n</i>
儿童										
高收入国家	14.8 (9.1~19.4)	13	3.8 (2.7~6.1)	12	2.6 (1.4~3.4)	9	0.5 (0.4~5.2)	3	—	—
低收入国家	17.4 (14.7~18.9)	6	5.3 (4.7~6.0)	5	6.6 (6.1~7.4)	4	—	—	—	—
所有年龄段或成年人为主										
高收入国家	5.4 (4.4~6.2)	9	2.4 (1.6~3.4)	17	5.3 (4.6~8.9)	22	11.9 (7.8~16.3)	22	—	—
低收入国家	11.4 (7.8~15.4)	13	5.2 (2.8~9.7)	13	4.2 (3.3~7.0)	17	2.7 (2.1~5.2)	12	34.4 (20.1~38.0)	14



表2 可预防原因引起癫痫的比较风险

作者	质量 评级	地区	样本量	年龄 (岁)	风险评估	测量 指标	95%CI
产前和围产期脑损伤—总体							
Cansu (2007)	3	Ankara, Turkey	805	<17	Pre-/perinatal insult	ORadj	4.2 (2.7, 6.5)
Kannoth (2009)	1	Kerala, India	362	All	Pre-/perinatal insult	OR	3.02 (1.99, 4.59)
Wagner (2014)	3	Agincourt, South Africa	292	All	Pre-/perinatal insult	OR	5.93 (1.18, 24.58)
产前和围产期脑损伤—特殊							
Ehrenstein (2006)	2	North Jutland, Denmark	815	<13	Apgar < 7	RR	4.9 (2.0, 12.3)
Sun (2006)	2	Denmark	16 455	<24	Apgar < 7	IRR	4.26 (3.88, 4.67)
Vestergaard (2007)	2	Denmark	16 481	<26	Apgar < 7	IRR	4.54 (4.12, 5.01)
Whitehead (2006)	1	Nova Scotia, Canada	648	<16	Apgar < 7	RR	5.6 (4.0, 7.7)
Hesdorffer (2004)	1	Iceland	109	<16	Prematurity	OR	1.59 (0.58, 4.40)
Murphy (2004)	2	Dundee, UK	603	<54	Prematurity	ORadj	1.95 (1.19, 3.19)
Vestergaard (2007)	2	Denmark	16 481	<26	Premature, <37 wk	IRR	1.94 (1.84, 2.05)
Whitehead (2006)	1	Nova Scotia, Canada	648	<16	Premature, <34 wk	RR	4.1 (2.9, 5.9)
Vestergaard (2007)	2	Denmark	16 481	<26	Birth weight < 2500 g	IRR	2.05 (1.95, 2.16)
Ehrenstein (2007)	3	Denmark	657	<13	Gestation ≥ 43 wk	IRR	2.0 (1.2, 3.5)
Whitehead (2006)	1	Nova Scotia, Canada	648	<16	Eclampsia	RRadj	14.2 (3.5, 57.3)
Wu (2008)	2	Denmark	20 260	<28	Eclampsia	IRR	1.35 (0.81, 2.24)
中枢神经系统感染—总体							
Cansu (2007)	3	Ankara, Turkey	805	<17	CNS infection	ORadj	2.6 (1.0, 6.7)
Kannoth (2009)	1	Kerala, India	362	All	CNS infection	OR	5.06 (0.59, 43.49)
神经囊尾蚴幼病							
Ngugi (2013)	2	Kenya, South Africa, Uganda, Tanzania, Ghana	1 711	All	T. solium seropositivity	OR	1.98 (0.72, 5.43)
Singh (2012)	3	Punjab, India	106	All	T. solium seropositivity	OR	2.8 (1.2, 6.8)
盘尾丝虫病							
Kaiser (1998)	2	West Uganda	40	All	Onchocerciasis endemicity	RR	2.9
Ngugi (2013)	2	Kenya, South Africa, Uganda, Tanzania, Ghana	1 711	All	O. volvulus seropositivity	OR	2.23 (1.56, 3.19)
疟疾							
Carter (2004)	3	Kilifi, Kenya	36	6 ~ 9	Malaria, cerebral	OR	4.4 (1.4, 13.7)
Ngugi (2013)	2	Kenya, South Africa, Uganda, Tanzania, Ghana	1 711	All	Malaria hospitalization	OR	2.28 (1.06, 4.92)
Ngougou (2006)	3	Libreville, Gabon	296	<26	Malaria, cerebral	OR	3.4 (1.6, 7.4)
创伤性脑损伤							
Annegers&Coan (2000)	1	Minnesota, USA	75	All	TBI	RR	3.1 (2.5, 3.8)
Pugh (2009)	3	USA	1 843	>66	TBI	OR	2.11 (1.41, 3.14)
Cansu (2007)	3	Ankara, Turkey	805	<17	TBI	ORadj	9.2 (4.5, 2 420.7)
Wagner (2014)	3	Agincourt, South Africa	292	All	TBI	OR	1.57 (0.82, 2.99)
中风和脑血管疾病							
Li (1997)	2	Rotterdam, The Netherlands	104	>55	Stroke	OR	3.1 (0.9, 10.6)
Pugh (2009)	3	USA	1 843	>66	Cerebrovascular disease	OR	3.50 (3.13, 3.91)
Chung (2013)	3	Taiwan	473	>20	Hypertensive encephalopathy	RR	2.26
Imfeld (2013)	3	UK	55	>65	Vascular dementia	IRR	9.3 (5.3, 16.5)

家中则为每千名婴儿有 1.5 例。

很少有研究评估与癫痫有关的围产期问题的人群归因分数 (PAF)。其中在撒哈拉以南非洲地区的 5 个国家/地区 1 篇文献研究表示, 儿童活动性惊厥性癫痫的产前和围产期问题的 PAF 为 0.33 [95%CI (0.21, 0.43)], 而成人 0.06 [95%CI (0.04, 0.08)]。

以疟疾、脑囊虫病、脑膜炎和脑炎为主的中枢神经系统感染是引起癫痫的重要原因。根据我们得出的结果以及有关癫痫全球疾病负担的其他研究结果显示, 将中枢神经系统感染的伤残调整生命年考虑在内, 中低收入国家的负担更大。预防策略可能包括改善医疗保健基础设施以实现早期诊断和治疗, 改变环境以减少暴露以及免疫接种。其中弱势人群的免疫计划应特别强调。1990 年—2015 年, 全球脑膜炎和脑炎负担明显减少, 这与增加针对细菌和病毒性疾病的疫苗接种相关。

在一些中低收入国家中, 近 1/3 的癫痫病例由脑囊虫病造成。由于这些文献大多数只筛查了癫痫的流行病例, 而在这些病例中无法确定 NCC 感染与癫痫发作之间的时间关系。加上在调研的社区中无法诊断到其他原因引起的癫痫, 这些局限性可能导致归因于 NCC 的部分癫痫病例分类错误。因此, 我们应当谨慎地解释这一高比例数据。通过一些相对简单的措施, 如公共卫生、卫生工程以及人类和兽医学方面的专业人员合作, 将其彻底根除。在洪都拉斯社区, 一项始于 1997 年的公共卫生干预措施中断了绦虫的传播, 这些措施包括教育和媒体计划、对养猪场的农民进行畜牧业培训、改善污水处理、使用阿苯达唑对小学生进行驱虫和监测人粪便中的绦虫, 使 NCC 造成的癫痫患者的比例从干预前诊断的 37% 降至干预后诊断的 14% ($P=0.02$)。最近, 秘鲁的一项研究表明, 尽管猪绦虫囊明显减少, 但尚无足够的时间来证明患癫痫的人数有所减少。在非洲, 以社区为导向的伊维菌素计划显著减少了黑蝇传播的肠弯曲杆菌的传播, 但对癫痫发病率或患病率的并无影响。通过采用经杀虫剂处理的蚊帐和防止传播的抗疟疾剂, 目前疟疾已大大减少, 在撒哈拉以南非洲地区, 儿童死亡率降低了 57%。这些研究表明, 现有的公共卫生干预措施能够减少寄生虫原因导致癫痫危险因素, 从而减少癫痫发病率, 这应当得到卫生部和其他公共卫生机构的高度重视。

脑外伤同样占据导致癫痫可预防病因中的绝大部分, 在中低收入国家, 其带来的负担至少在儿

童中似乎更高。其他研究结果表明, 如果不考虑随后癫痫的发生, 脑外伤的发生率在中低收入国家中更高, 并且最常见的原因是交通损伤或跌倒。在脑外伤的众多不良后果中, 包括死亡和残疾, 所致癫痫为加强预防策略和计划增加了更多证据。改善车辆和交通安全的多方面计划已大大减少了其高收入国家的伤害率, 因此迫切需要在中低收入国家中调整和实施类似措施。同样, 还需要进一步制定和实施预防跌倒的方案, 以解决幼儿、老年人和特殊职业中的特定风险。

关于卒中作为导致癫痫的一种可预防病因。我们分析发现, 高收入国家的负担相对较大, 其中部分原因是高收入国家人口中老年人比例较高。其他分析表明, 在延髓外侧梗死 (LMI), 卒中的比例正在显著增加。因此, 应对心血管危险因素 (吸烟、高血压、高脂血症和代谢综合征) 的一级预防计划应在高收入国家中以及越来越多的中低收入国家中得到进一步强调。继发性卒中的预防 (可改善急性卒中和脑缺血的早期溶栓或再灌注疗法的获取途径) 也应在资源允许的情况下得到更多的重视, 尽管尚未有研究报道这些手术对随后癫痫发作的影响。

对一般性二级预防干预措施, 尤其是早期治疗措施提高了挽救卒中、脑外伤、出生受伤或中枢神经系统感染的重症患者生命的机会, 可能会导致之后患癫痫风险的幸存者人数增加。这些更加证实了前述所强调加快一级预防措施, 以及加强中断癫痫发生制定二级预防措施的紧迫性。

该综述的结论存在一些局限性。通常对病类别定义不准确, 广义分类不只表现在产前或围产期脑损伤, 还有脑外伤、中枢神经系统感染和卒中。同样, 定义应用的潜在不一致可能会限制研究结果的准确性。

我们回顾了大量早期文献研究以及针对中低收入国家的研究, 都缺少有限的工具来深入探究癫痫的病因。这可能导致病因分类分数估算不准确。且多数文献研究仅针对流行性癫痫人群, 而对于病程较长的癫痫病例, 其病因学信息较少 (无论是从临床记录还是在回访中)。同样, 这也可能导致病因分类错误和估计不准确。在中低收入国家中更是如此, 我们怀疑数据收集中的这些挑战可能导致对可预防病因的真正负担的估计不足。

我们审查的研究的文献代表性值得进一步讨论。很少具有代表全国流行性的研究; 大多数研究仅代表了当地社区或有限的地区。为了描述病

因,我们主要考虑了以人群为基础的研究,也包括了一些临床人群,尽管评估者认为这些临床人群中大多数的癫痫患者在社区内进行诊断和治疗。我们总结的癫痫发生率、病因分数和风险方面均存在很大差异,甚至是高收入国家或中低收入国家的分组研究。尽管某些差异可能由于研究设计和方法的不同所造成,但很大的可能是由于不同国家和社区之间导致癫痫发生的病因的真正不同。此外,许多研究都是在风险或假定原因发生率高或癫痫发生率高的地区进行的。因此,我们应当谨慎看待从这些文献研究所得出的结论。

针对可预防的癫痫病因需要进行更多采用一致的定义进行描述这些病因和更加准确的子分类研究。尤其适用于占据仍然很少进行研究的地区,且医疗基础设施、经济、文化和技术存在很大差异的中低收入国家。而从这些研究中所获得的信息可以帮助确定社区卫生系统中一、二、三级预防计划的优先级,并根据当地的需求和条件确定一级预防目标的优先顺序:改善产前、产科和婴儿护理、减少头部受伤的方案风险、减少中枢神经系统感染和寄生虫感染风险,以及降低心血管疾病风险。

即使已发表研究存在局限性,且需要进一步研究,本研究仍表明,癫痫病因的很大一部分是可以预防的。因此,癫痫的一级预防值得癫痫治疗提供者、研究者、倡导者和政策制定者社区、卫生部以及其他公共卫生组织的关注并采取行动。

参考文献

- Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, *et al.* Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 883-890.
- Choong CJ, Baba K, Mochizuki H. Gene therapy for neurological disorders. *Expert Opin Biol Ther*, 2016, 16(2): 143-159.
- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 2017, 88: 296-303.
- Covanis A, Guekht A, Li S, *et al.* From global campaign to global commitment: The World Health Assembly's Resolution on epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56(11): 1651-1657.
- Smith BJ, Tang KC, Nutbeam D. WHO health promotion glossary: new terms. *Health Promot Int*, 2006, 21(4): 340-345.
- Mani R, Pollard J, Dichter MA. Human clinical trials in antiepileptogenesis. *Neurosci Lett*, 2011, 497(3): 251-256.
- Thompson K, Pohlmann-Eden B, Campbell LA, *et al.* Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 211(8): CD009900.
- 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.
- Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, *et al.* Prevalence of active convulsive epilepsy in sub-Saharan Africa and associated risk factors: cross-sectional and case-control studies. *Lancet Neurol*, 2013, 12(3): 253-263.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*, 2009, 151(5): 264-269, W264.
- Cruz ME, Schantz PM, Cruz I, *et al.* Epilepsy and neurocysticercosis in an Andean community. *Int J Epidemiol*, 1999, 28(4): 799-803.
- Del Brutto OH, Santibáñez R, Idrovo L, *et al.* Epilepsy and neurocysticercosis in Atahualpa: a door-to-door survey in rural coastal Ecuador. *Epilepsia*, 2005, 46(4): 583-587.
- Goel D, Dhanai JS, Agarwal A, *et al.* Neurocysticercosis and its impact on crude prevalence rate of epilepsy in an Indian community. *Neurol India*, 2011, 59(1): 37-40.
- Guekht A, Hauser WA, Milchakova L, *et al.* The epidemiology of epilepsy in the Russian federation. *Epilepsy Res*, 2010, 92(2-3): 209-218.
- Khedr EM, Shawky OA, Ahmed MA, *et al.* A community based epidemiological study of epilepsy in Assiut Governorate/Egypt. *Epilepsy Res*, 2013, 103(2-3): 294-302.
- Ma GY, Li ZQ, Lu S, *et al.* Survey of etiological factors of epilepsy in Mudanjiang rural population by randomly cluster sampling. *Chin J Clin Rehab*, 2004, 8(1): 3178-3179.
- Matuja WB, Kilonzo G, Mbena P, *et al.* Risk factors for epilepsy in a rural area in Tanzania: a community-based case-control study. *Neuroepidemiology*, 2001, 20(4): 242-247.
- Medina MT, Durón RM, Martínez L, *et al.* Prevalence, incidence, and etiology of epilepsies in rural Honduras: the Salamá Study. *Epilepsia*, 2005, 46(1): 124-131.
- Moyano LM, Saito M, Montano SM, *et al.* Neurocysticercosis as a cause of epilepsy and seizures in two community-based studies in a cysticercosis-endemic region in Peru. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8(2): e2692.
- Mwape KE, Blocher J, Wiefek J, *et al.* Prevalence of neurocysticercosis in people with epilepsy in the Eastern Province of Zambia. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9(8): e0003972.
- Njamnshi AK, Sini V, Djientcheu VDP, *et al.* Risk factors associated with epilepsy in a rural area in Cameroon: a preliminary study. *Afr J Neurol Sci*, 200, 26(3): 18-26.
- Rajshekhar V, Raghava MV, Prabhakaran V, *et al.* Active epilepsy as an index of burden of neurocysticercosis in Vellore district, India. *Neurology*, 2006, 67(12): 2135-2139.
- Ablah E, Hesdorffer DC, Liu Y, *et al.* Prevalence of epilepsy in rural Kansas. *Epilepsy Res*, 2014, 108(4): 792-801.
- Fernández-Suárez E, Villa-Estébanez R, García-Martínez A, *et al.* Prevalence, type of epilepsy and use of antiepileptic drugs in primary care. *Rev Neurol*, 2015, 60(12): 535-542.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*, 1991, 32(4): 429-445.
- Josipovic-Jelic Z, Sonicki Z, Soljan I, *et al.* Prevalence and socioeconomic aspects of epilepsy in the Croatian county of Sibenik-Knin: community-based survey. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(4): 686-690.
- Syvrtsen M, Nakken KO, Edland A, *et al.* Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county—a population based study. *Epilepsia*, 2015, 56(5): 699-706.



- 28 Wright J, Pickard N, Whitfield A, *et al.* A population-based study of the prevalence, clinical characteristics and effect of ethnicity in epilepsy. *Seizure*, 2000, 9(5): 309-313.
- 29 Cansu A, Serdaroğlu A, Yüksel D, *et al.* Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. *Seizure*, 2007, 16(4): 338-344.
- 30 Kannoth S, Unnikrishnan JP, Santhosh Kumar T, *et al.* Risk factors for epilepsy: a population-based case-control study in Kerala, southern India. *Epilepsy Behav*, 2009, 16(1): 58-63.
- 31 Wagner RG, Ngugi AK, Twine R, *et al.* Prevalence and risk factors for active convulsive epilepsy in rural northeast South Africa. *Epilepsy Res*, 2014, 108(4): 782-791.
- 32 Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, *et al.* The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *Am J Epidemiol*, 2007, 165(8): 911-918.
- 33 Whitehead E, Dodds L, Joseph KS, *et al.* Relation of pregnancy and neonatal factors to subsequent development of childhood epilepsy: a population-based cohort study. *Pediatrics*, 2006, 117(4): 1298-1306.
- 34 Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, *et al.* ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(7): 731-736.
- 35 Murphy DJ, Libby G, Chien P, *et al.* Cohort study of forceps delivery and the risk of epilepsy in adulthood. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 191(2): 392-397.
- 36 Ehrenstein V, Sørensen HT, Pedersen L, *et al.* Apgar score and hospitalization for epilepsy in childhood: a registry-based cohort study. *BMC Public Health*, 2006, 6: 23.
- 37 Sun Y, Vestergaard M, Pedersen CB, *et al.* Apgar scores and long-term risk of epilepsy. *Epidemiology*, 2006, 17(3): 296-301.
- 38 Wu CS, Sun Y, Vestergaard M, *et al.* Preeclampsia and risk for epilepsy in offspring. *Pediatrics*, 2008, 122(5): 1072-1078.
- 39 Hussain SA, Haut SR, Lipton RB, *et al.* Incidence of epilepsy in a racially diverse, community-dwelling, elderly cohort: results from the Einstein aging study. *Epilepsy Res*, 2006, 71(2-3): 195-205.
- 40 Su CL, Chang SF, Chen ZY, *et al.* Neuroepidemiological survey in Ilan, Taiwan (NESIT): prevalence of epilepsy. *Acta Neurol Taiwan*, 1998, 7(1): 75-84.
- 41 Tabatabaei SS, Delbari A, Salman-Roghani R, *et al.* Seizures and epilepsy in elderly patients of an urban area of Iran: clinical manifestation, differential diagnosis, etiology, and epilepsy subtypes. *Neurol Sci*, 2013, 34(8): 1441-1446.
- 42 Martin RC, Faught E, Richman J, *et al.* Psychiatric and neurologic risk factors for incident cases of new-onset epilepsy in older adults: data from U.S. Medicare beneficiaries. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 1120-1127.
- 43 Tchalla AE, Marin B, Mignard C, *et al.* Newly diagnosed epileptic seizures: focus on an elderly population on the French island of Réunion in the Southern Indian Ocean. *Epilepsia*, 2011, 52(12): 2203-2208.
- 44 Li X, Breteler MM, de Bruyne MC, *et al.* Vascular determinants of epilepsy: the Rotterdam Study. *Epilepsia*, 1997, 38(11): 1216-1220.
- 45 Pugh MJ, Knoefel JE, Mortensen EM, *et al.* New-onset epilepsy risk factors in older veterans. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57(2): 237-242.
- 46 Chung TT, Lin CY, Huang WY, *et al.* Risks of subsequent epilepsy among patients with hypertensive encephalopathy: a nationwide population-based study. *Epilepsy Behav*, 2013, 29(2): 374-378.
- 47 Imfeld P, Bodmer M, Schuerch M, *et al.* Seizures in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia: a population-based nested case-control analysis. *Epilepsia*, 2013, 54(4): 700-707.
- 48 Annegers JF, Coan SP. The risks of epilepsy after traumatic brain injury. *Seizure*, 2000, 9(7): 453-457.
- 49 Singh G, Bawa J, Chinna D, *et al.* Association between epilepsy and cysticercosis and toxocariasis: a population-based case-control study in a slum in India. *Epilepsia*, 2012, 53(12): 2203-2208.
- 50 Carter JA, Neville BG, White S, *et al.* Increased prevalence of epilepsy associated with severe falciparum malaria in children. *Epilepsia*, 2004, 45(8): 978-981.
- 51 Ngoungou EB, Koko J, Druet-Cabanac M, *et al.* Cerebral malaria and sequelar epilepsy: first matched case-control study in Gabon. *Epilepsia*, 2006, 47(12): 2147-2153.
- 52 Kaiser C, Asaba G, Leichsenring M, *et al.* High incidence of epilepsy related to onchocerciasis in West Uganda. *Epilepsy Res*, 1998, 30(3): 247-251.
- 53 Moller AB, Petzold M, Chou D, *et al.* Early antenatal care visit: a systematic analysis of regional and global levels and trends of coverage from 1990 to 2013. *Lancet Glob Health*, 2017, 5(10): e977-e983.
- 54 Ruwe M, Capitman J, Bengiamin M, *et al.* A systematic review and meta-analysis of racial disparities in prenatal care in California: How much? Does insurance matter? *Soc Work Public Health*, 2010, 25(6): 550-571.
- 55 Mahendran M, Speechley KN, Widjaja E. Systematic review of unmet healthcare needs in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2017, 75: 102-109.
- 56 Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, *et al.* Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res*, 2013, 74(Suppl 1): 50-72.
- 57 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*, 2017, 16: 877-897.
- 58 Carpio A, Escobar A, Hauser WA. Cysticercosis and epilepsy: a critical review. *Epilepsia*, 1998, 39(10): 1025-1040.
- 59 Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L. Epidemiology of neurocysticercosis and epilepsy, is everything described? *Epilepsy Behav*, 2017, 76: 146-150.
- 60 Medina MT, Aguilar-Estrada RL, Alvarez A, *et al.* Reduction in rate of epilepsy from neurocysticercosis by community interventions: the Salamá, Honduras study. *Epilepsia*, 2011, 52(6): 1177-1185.
- 61 Garcia HH, Gonzalez AE, Tsang VC, *et al.* Elimination of *Taenia solium* Transmission in Northern Peru. *N Engl J Med*, 2016, 374(24): 2335-2344.
- 62 Tekle AH, Zouré HG, Noma M, *et al.* Progress towards onchocerciasis elimination in the participating countries of the African Programme for Onchocerciasis Control: epidemiological evaluation results. *Infect Dis Poverty*, 2016, 5(1): 66.
- 63 Gething PW, Casey DC, Weiss DJ, *et al.* Mapping plasmodium falciparum mortality in Africa between 1990 and 2015. *N Engl J Med*, 2016, 375(25): 2435-2445.
- 64 Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, *et al.* The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation*, 2007, 22(5): 341-353.
- 65 Burgess S, Abu-Laban RB, Slavik RS, *et al.* A systematic review of randomized controlled trials comparing hypertonic sodium

- solutions and mannitol for traumatic brain injury: implications for emergency department management. *Ann Pharmacother*, 2016, 50(4): 291-300.
- 66 Staton C, Vissoci J, Gong E, *et al*. Road traffic injury prevention initiatives: a systematic review and metasummary of effectiveness in low and middle income countries. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0144971.
 - 67 Girard MP, Osterhaus A, Pervikov Y, *et al*. Report of the third meeting on "influenza vaccines that induce broad spectrum and long-lasting immune responses", World Health Organization, Geneva, Switzerland, 3-4 December 2007. *Vaccine*, 2008, 26(20): 2443-2450.
 - 68 Girard M, Palkonyay L, Kieny MP. Report of the 4th meeting on the "evaluation of pandemic influenza prototype vaccines in clinical trials." World Health Organization, Geneva, Switzerland, 14-15 February 2008. *Vaccine*, 2008, 26(39): 4975-4977.
 - 69 Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, *et al*. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*, 2013, 1(5): e259-e281.
 - 70 Norrving B, Davis SM, Feigin VL, *et al*. Stroke prevention worldwide—what could make it work? *Neuroepidemiology*, 2015, 45(3): 215-220.
 - 71 Ehrenstein V, Pedersen L, Holsteen V, *et al*. Postterm delivery and risk for epilepsy in childhood. *Pediatrics*, 2007, 119(3): e554-e561.

译自: Thurman DJ, Begley CE, Carpio A, *et al*. The primary prevention of epilepsy: A report of the Prevention Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2018, 59(5): 905-914.

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

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

大麻二酚在儿童和成人耐药性癫痫的长期安全性和治疗效果评价：基于扩大受试试验的结果



Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, *et al*

林岷涛 译, 高慧 慕洁 审

【摘要】 自2014年以来, 该研究小组进行了一项扩大受试研究(Expanded-access program, EAP), 对难治性癫痫(Treatment-resistant epilepsies, TRE)患者添加使用了大麻二酚(Cannabidiol, CBD)药物。报告截至2016年12月关于CBD的安全性和有效性的中期结果。研究纳入了25个位于美国的医学中心, 这些中心招募了服用稳定剂量抗癫痫药物(AEDs)的难治性癫痫患者。在4周的基线期内, 患者1监护人记录所有可计数的癫痫发作类型和次数。患者口服CBD的起始剂量为2~10 mg/(kg·d), 最大剂量定为25~50 mg/(kg·d)。在初始的16周内每2~4周对患者进行一次访视, 此后每2~12周进行一次访视。研究数据包括每月惊厥性癫痫和总癫痫发作频率与基线相比的百分比变化, 以及与基线相比癫痫发作减少≥50%、≥75%和100%的患者百分比。最后对数据进行描述性分析, 使用末次观测值结转法(LOCF法)来分析丢失的数据。每次访视均记录不良事件(Adverse events, AEs)。安全性分析囊括了607例患者, 其中有146例(24%)退出; 最常见的原因是缺乏疗效[89(15%)]和AEs[32(5%)]。患者的平均年龄为13岁(范围为0.4~62)。联用AEDs的数量为3种(范围为0~10)。CBD的中位剂量为25 mg/(kg·d); 中位治疗时间为48周。联用CBD后, 在第12周时, 每月惊厥发作的中位数减少了51%, 总癫痫发作减少了48%, 结果与随访96周后的发作次数相似。在第12周, 惊厥性癫痫发作减少百分比≥50%、≥75%和100%患者比例分别为52%、31%和11%, 此结果与96周时相似。CBD的耐受性一般; 最常见的AEs为腹泻(29%)和嗜睡(22%)。

【关键词】 大麻二酚; 难治性癫痫; 安全性; 有效性

对于难治性癫痫(Treatment-resistant epilepsies, TRE), 抗癫痫药物(AEDs)只能使其部分缓解, 并且大剂量的药物往往会带来严重的药物不良反应。新型AEDs一直都试图取得更好的药物控制效果和更小的药物不良事件(Adverse events, AEs)。而新型AEDs大麻二酚(Cannabidiol, CBD)的药物安全性已被证实, 但是其长期治疗的安全性与有效性仍然有待更进一步的研究。

相较于其他AEDs, CBD能更有效地治疗难治性癫痫。既往研究表明CBD是一种广谱AEDs。近期的三期临床研究表明, CBD作为添加用药能有效控制Lennox-Gastaut综合征和Dravet综合征。

2014年1月, 一项CBD治疗难治性癫痫的扩大受试研究(Expanded-access program, EAP)正式启动。在研究的第一年, 首要目标是确定CBD的安全性和耐受性, 次要目标是获得疗效的初步结果。

2016年研究结果发布在本文中, 其结果证明了CBD的安全性(共144周)和有效性(共96周), 受试者超过600例。

1 方法

1.1 研究设计与受试者

本次公开的EAP囊括了29个新药申请, 并于25个美国癫痫中心进行研究。患者纳入和排除标准与结局指标是严格按照设定的方案进行的, 所有的患者均诊断为难治性癫痫, 并且在入组前至少已进行4周的AEDs治疗。每个中心均按照研究方案进行系统性汇报, 患者也会签署研究相关的知情同意书和评估。所有研究均依照International Conference on Harmonization, Good Clinical Practice guidelines标准进行, 同时符合当地的标准操作流程。

1.2 研究流程

在为期4周的基线期, 患者或监护人详细记录所有的癫痫类型。



记录的数据包括所有的惊厥性与非惊厥性癫痫。此处的惊厥性癫痫定义为：强直、阵挛、强直阵挛、失张力或继发性全面发作。并非所有的患者都存在惊厥性癫痫。在这里非惊厥性癫痫定义为肌阵挛、失神、肌阵挛-失神以及伴或不伴意识障碍的局灶性发作。伴随使用的 AEDs 在基线期记录，同时允许在病程中调整用药计量，并在随访中记录计量调整。基线观察期结束后，患者开始使用 CBD (100 mg/mL)，计量由 2 ~ 10 mg/(kg·d)，逐渐加量至 25 ~ 50 mg/(kg·d)，具体加量方案决定于各个不同的研究中心的方案。

患者在研究中前 16 周每 2 ~ 4 周进行一次访视，16 周后每 2 ~ 12 周进行一次访视。对于每一次访视，都有一个预先定下的预定时间和时间窗。如果在一个时间窗内有超过一次的访视，那么离预定时间最近的那一次被视为有效访视。同时，如果这两次访视时间与预定时间的时间差相同，那么对这两次数据进行平均。根据研究中心不同，采集数据的时间窗为 2 周或者 4 周，所以将 4 周记录为 2 ~ 4 周。

1.3 有效性评价

各中心都提供了受试者参与研究前的癫痫发作频率。自研究起始，第 12、24、48、72、96 周都会对患者的数据进行访视。对于惊厥或非惊厥性癫痫，研究中会将其每周的发作次数转换为每 28 天的发作次数（每周发作次数×4）。发作频率的百分比变化的计算公式为 $[(\text{近 } 28 \text{ d 发作次数}) - (\text{基线时癫痫发作频率})] / (\text{基线时癫痫发作频率})$ 。癫痫发作频率的中位百分比是根据所有患者近期的情况进行计算的。药物反映率是按照患者的发病频率减少 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 以及 100% 进行计算的。

1.4 药物计量评价

伴随的 AEDs 主要包括 8 类：氯巴占、拉莫三嗪、妥泰、卢非酰胺、丙戊酸钠、左乙拉西坦、司替戊醇、非氨酯。患者每日使用的计量（包括基线期和研究期）均被连续记录在表格中。在每一次访视中，患者的 AEDs 计量都会被记录，无论是在维持期、加量期还是减药期。

1.5 安全性评价

研究使用 MedDRA v17.1 监控治疗相关不良事件并对不良事件进行分类。研究中对临床实验室参数与关键指标定期复查。若患者的 AEs、严重 AEs、AEs 所致失联的发生率 $>10\%$ ，将会对患者进行评估。需要特别说明，研究也评估了联用氯巴占所致的嗜睡发生率。

1.6 分析

本研究的样本量未预先设计，而是基于各中心所纳入的患者得到的。安全性分析是基于服用了 CBD 并进行了至少一次基线后随访的患者。有效性分析是基于上述患者中服药前有癫痫发作的患者的数据进行计算的。研究使用了末次观测值结转法 (LOCF) 对所有患者的用药后数据进行了分析，其中有惊厥性发作的患者占 462/580 例，所有类型癫痫发作的患者占 575/580 例。

2 结果

2014 年 1 月 15 日—2016 年 12 月 16 日，美国共计 607 例患者被纳入 EAP。每个中心纳入患者例数中位数为 18（范围为 1 ~ 61）。安全性分析包括 607 例患者。疗效分析包括 580 例患者。在安全性分析中的 607 例中，有 146 例 (24%) 退出，主要是由于缺乏疗效 [89 例 (15%)] 或 AEs [32 例 (5%)]（图 1）。撤药过程是一个循序渐进的过程（参见原文链接 S1）。由于 EAP 仍在进行中，因此本研究纳入患者的治疗持续时间为 2 ~ 146 周。中位治疗时间 [第 25 个百分位数 (Q1)，第 75 个百分位数 (Q3)] 为 48 (Q1=23, Q2=95) 周，其中有 138 例患者的随访数据长达 96 周。表 1 显示了安全性和有效性分析中所包括患者的基本人口统计学和临床特征。两组平均年龄均为 13 岁 (0.4 ~ 62 岁)，52% 患者为男性。研究纳入的患者病因分布广泛。基线期服用伴随 AEDs 数量的中位数为 3 种（范围为 0 ~ 10），最常见的药物是氯巴沙姆 (51%)、左乙拉西坦 (34%) 和丙戊酸钠 (29%)。

在基线时期，惊厥性发作和总癫痫发作的每月发作频率中位数分别为 43 (Q1=12、Q2=112) 和 72 (Q1=22、Q2=196)，见表 1。治疗 12 周后，每月惊厥性发作频率的中位数减少了 51%，总癫痫发作的频率减少了 48% (图 2a)。对于惊厥性发作和所有类型的癫痫发作，在 96 周内每月发作频率减少程度无明显差异。LOCF 分析表明，癫痫发作频率减少与是否中途退出研究无相关性 (图 2b)。

对于惊厥性发作，在第 12 周时与基线相比，发作频率减少 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 和 100% 的患者百分比分别为 52%、31% 和 11%。在第 12 周时，发作频率减少 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 和 100% 的患者百分比分别为 49%、30% 和 6% (图 3a)。即使在 LOCF 分析中考虑了停药，药物与对惊厥性发作和所有癫痫发作的有效率在 12 周 ~ 96 周的访问期间也无明显差异 (图 3b)。在 12、24、48、72 和 96 周的访视期间中，

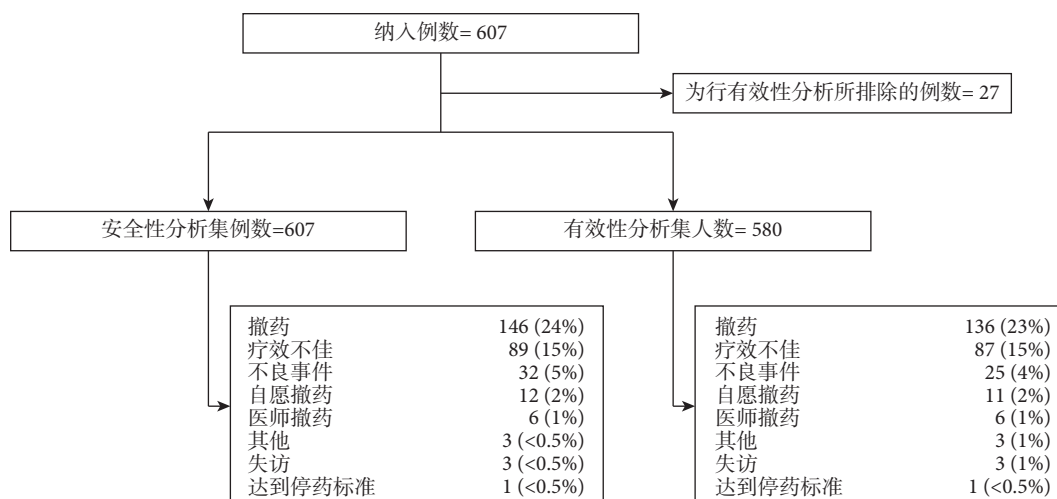


图1 纳入患者筛选

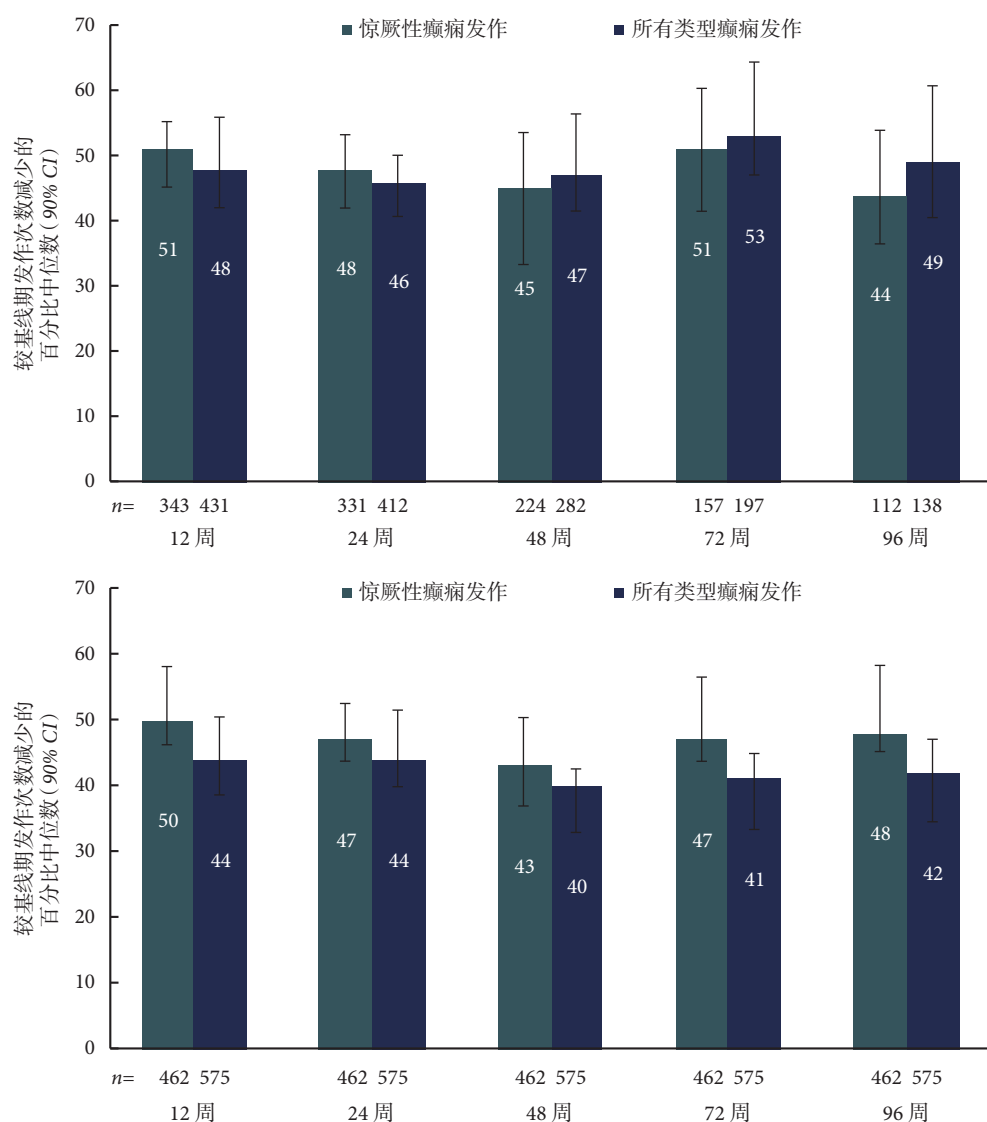


图2 有效性分析集数据结果

(a) 和 LOCF 分析结果 (b) 惊厥性发作和总发作次数与基线相比减少的百分比。*总癫痫发作包括惊厥性癫痫发作 (即阵挛性, 强直性, 强直性-阵挛性, 强直性, 继发性全面发作) 和非惊厥性癫痫发作 (即肌阵挛性发作, 失神, 肌阵挛-失神以及伴或不伴意识障碍的局灶性发作)。LOCF, 末次观测值结转法

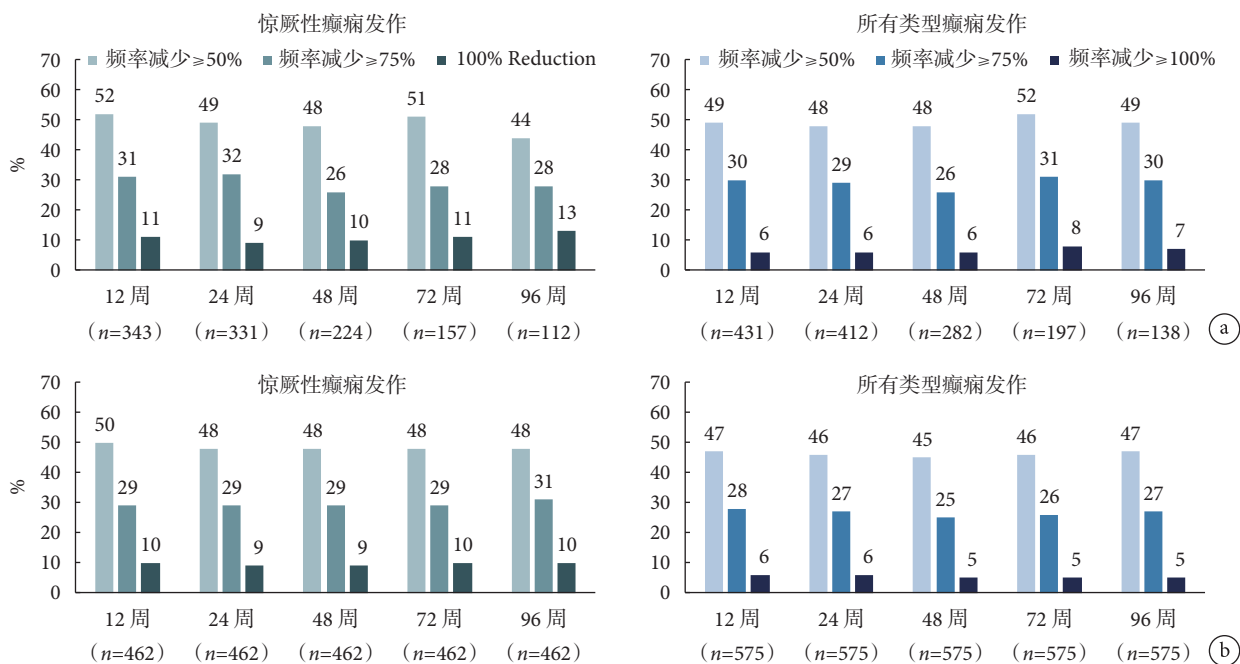


图3 治疗有效性的有效性分析集数据结果 (a) 和 LOCF 分析结果 (b)

癫痫发作频率增加的患者 (即与基线相比变化 > 0%) 也不会随时间变化而变化, 惊厥性癫痫发作频率增加的患者占 20% ~ 27%, 总癫痫发作频率增加占 19% ~ 25%。同时, 使用 LOCF 分析, 惊厥性癫痫发作频率增加的患者占 23% ~ 29%, 总癫痫发作频率增加占 24% ~ 27%。

第 12 周 ~ 96 周 (含 96 周), CBD 的中位剂量为 25 mg / (kg·d)。55% (330/605) 的患者在随访期间随时降低了 CBD 剂量。在基线时, 氯巴占平均剂量 (32 ± 19) mg/d, 丙戊酸盐平均剂量为 (891 ± 528) mg/d。在研究期间, 约有一半的患者服用氯巴占 (181/305) 和丙戊酸钠 (88/176), 并且在研究过程中降低了使用剂量。在那些同时服用左乙拉西坦的患者中, 大多数仍保持其基线剂量 [(1986 ± 1552) mg/d; 表 2]。

安全性分析中, 中位治疗时间为 48 周 (范围 2 ~ 146 周), 所有患者中有 88% 经历了治疗性 AEs, 而 33% 经历了严重 AEs (表 3)。报告最普遍的全因 AEs 是腹泻 (29%)、嗜睡 (22%) 和惊厥 (17%)。最常见的全因严重 AEs 是惊厥 (9%)、癫痫持续状态 (7%)、肺炎 (5%) 和呕吐 (3%)。据报道有 10% (61/607) 的患者出现了异常肝功能 AEs (即丙氨酸转氨酶/天冬氨酸转氨酶 > 3 × 正常上限)。其中, 有 46 例 (75%) 服用丙戊酸钠。10% (61/607) 的患者诊断了肺炎 (依据 MedDRA 诊断), 但没有患者中断治疗。在同时服用氯巴占的患者中, 有 38% (123/320) 出现嗜睡感, 而未服用氯

巴占的患者中有 14% (40/287) 出现了嗜睡感。仅 1 例患者因嗜睡而中止治疗。研究过程中有 12 例死亡。研究者认为死亡与治疗无关。这两例死亡是由癫痫性猝死 (SUDEP) 造成的。

3 讨论

本研究对 CBD 的 EAP 进行的第二次中期分析, 其中共 138 例患者的随访数据长达 96 周, 研究结果表明, CBD 添加治疗可以降低多种病因所致癫痫的发病频率 (包括惊厥性和非惊厥性), 且治疗效果具有临床意义和持续性。在不同的访视期中, 癫痫发作频率降低百分比 ≥ 50% 和 ≥ 75% 的患者比率无明显差异。即使在耐药性癫痫患者中, 也有患者的癫痫发作频率比基线减少了 100%。

同时, CBD 已被证明有较好的耐受性。AEs 的发生率与第一次分析中的发生率相似, 与随机对照研究中报告的发生率相似, 最常见的 AEs 是嗜睡和腹泻。最常见的严重 AEs 是惊厥 (9%)、癫痫持续状态 (7%)、肺炎 (5%) 和呕吐 (3%), 这与先前关于严重耐药性癫痫患者的报道一致。<10 mg / (kg·d) 组的 AEs 发生率明显低于其他剂量组。另外, 随着剂量的增加, 嗜睡和腹泻的发生率趋于增加。

在随访期长达 2 年 (中位疗程为 48 周) 的患者中, 仍有 76% 的患者继续接受治疗。药物保留率高于其他针对难治性癫痫患者的 AEDs 试验 (63% ~ 72%)。这可能是由于 CBD 疗效较好和/或 AEs 较轻的原因。同时, 研究也表明 CBD 改善了患者的

表 1 患者基本情况

	有效性分析的数据集 (n=580)	安全性分析数据集 (n=607)
年龄, 平均 (范围), 岁	13.1 (0.4 ~ 62.1)	13.2 (0.4 ~ 62.1)
癫痫诊断, n (%)		
Lennox-Gastaut 综合征	96 (16)	94 (15)
Dravet 综合征	55 (9)	58 (10)
结节性硬化	26 (4)	26 (4)
Aicardi 综合征	17 (3)	19 (3)
CDKL5	18 (3)	19 (3)
Doose, Dup15q 或高热感染相关性癫痫综合征	22 (4)	24 (4)
其他 ^a	236 (41)	243 (40)
不详 ^a	114 (20)	124 (20)
性别, 男性, n (%)	302 (52)	313 (52)
联用抗癫痫药物数量 (范围 ^b)	3 (0 ~ 10)	3 (0 ~ 10)
惊厥性发作次数/28 d, 中位数 (Q1, Q3)	43 (12, 112)	—
总癫痫发作次数/28 d, 中位数 (Q1, Q3)	72 (22, 196)	—

注: a. 诊断为“其他”和“不详”类别的患者主要是难治性癫痫, 特发性全身性癫痫, 癫痫发作和顽固性癫痫。记录的几例患者的具体病因包括遗传异常, 局灶性癫痫, Sturge-Weber 综合征, 无脑回畸形, 皮质畸形/发育异常和肌阵挛性缺失; b. 在有效性分析数据集中有 2 例在基线期末联用抗癫痫药物, 在安全性分析数据集中有 3 例在基线期末联用抗癫痫药物

表 2 抗癫痫药物信息

抗癫痫药物剂量调整, 人数 (%)	氯巴占 (n=305)	丙戊酸钠 (n=176)	左乙拉西坦 (n=208)
同基线期无变化	84 (28)	66 (38)	132 (63)
较基线期增加	25 (8)	11 (6)	23 (11)
较基线期减少	181 (59)	88 (50)	43 (21)
较基线期既有增加也有减少	15 (5)	11 (6)	10 (5)

表 3 不良事件信息

	大麻二酚剂量 [mg/ (kg·d)]					
	0 ~ 10 (n=42)	>10 ~ 20 (n=115)	>20 ~ 30 (n=317)	>30 ~ 40 (n=59)	>40 (n=74)	全部 (n=607)
总不良事件	27 (64.3)	98 (85.2)	286 (90.2)	56 (94.9)	69 (93.2)	536 (88.3)
总严重不良事件	4 (9.5)	31 (27.0)	112 (35.3)	19 (32.2)	33 (44.6)	199 (32.8)
不良事件所致撤药	5 (11.9)	6 (5.2)	17 (5.4)	2 (3.4)	1 (1.4)	31 (5.1)
发生率>10% 的不良事件						
腹泻	6 (14.3)	28 (24.3)	92 (29.0)	24 (40.7)	27 (36.5)	177 (29.2)
嗜睡	5 (11.9)	17 (14.8)	76 (24.0)	11 (18.6)	27 (36.5)	136 (22.4)
惊厥	3 (7.1)	12 (10.4)	62 (19.6)	8 (13.6)	17 (23.0)	102 (16.8)
上呼吸道感染	5 (11.9)	11 (9.6)	41 (12.9)	9 (15.3)	9 (12.2)	75 (12.4)
食欲下降	2 (4.8)	7 (6.1)	45 (14.2)	12 (20.3)	9 (12.2)	75 (12.4)
呕吐	0	10 (8.7)	44 (13.9)	3 (5.1)	12 (16.2)	69 (11.4)
疲乏	2 (4.8)	11 (9.6)	35 (11.0)	9 (15.3)	8 (10.8)	65 (10.7)
发热	1 (2.4)	9 (7.8)	40 (12.6)	5 (8.5)	8 (10.8)	63 (10.4)
癫痫持续状态	1 (2.4)	8 (7.0)	21 (6.6)	4 (6.8)	11 (14.9)	45 (7.4)
肺炎	2 (4.8)	3 (2.6)	23 (7.3)	3 (5.1)	10 (13.5)	41 (6.8)



生活质量和癫痫发作的严重程度,这也使得患者药物保留率较高的原因。撤药事件在研究随访期间的分布较为分散,并且 LOCF 敏感性分析表明,随访 96 周撤药患者的癫痫发作频率是持续降低的。尽管研究期间 CBD 剂量会有所调整,有半数以上的患者会在某个时间点降低药物剂量,但所有的评估时间点时的中位剂量均保持稳定[(25 mg/(kg·d))]。令人遗憾的是,该研究未记录 CBD 剂量减少的原因。

CBD 与氯巴占具有双向药物相互作用。它抑制细胞色素 P450 (CYP) 2C19 并增加具有生物活性的氯巴占的去甲甲基代谢产物的水平。此外,氯巴占增加 CBD 代谢产物 7-hydroxy-CBD 的水平。联用氯巴占的患者嗜睡症发生率是不服用氯巴占患者的两倍。但研究中仅 1 例患者因嗜睡而中止治疗。

75% 发生肝相关 AEs 的患者正在服用丙戊酸钠。几例患者在停用丙戊酸钠后重新调整了 CBD 的剂量(调整为基线水平),未经历任何进一步的肝酶异常(尽管数据收集过程并未统一)。一项关于 CBD 治疗 Dravet 综合征的剂量安全性研究表明,CBD 对全身水平的丙戊酸钠浓度没有影响,这表明 CBD 与丙戊酸钠之间的相互作用可能是药效学而非药代动力学的。

大多数联用氯巴占或丙戊酸钠的患者在随访期间降低了 AEDs 剂量,这可能反映了联用氯巴占或丙戊酸钠的患者的 AEs 发生率较高,但也有可能是癫痫发作得到了更好的控制,患者希望退出多药治疗。此外,之前已经有研究提出 CBD 和华法林之间可能存在药物相互作用,本研究中的 1 例患者存在该情况,故一直监测其凝血功能。

本研究存在一些局限性。首先,本研究无安慰剂对照,对调查者和患者未使用盲法。此外,报告方法之间存在不同癫痫中心间的差异,并且未获得诸如减少 AEDs 剂量的原因之类的信息。尽管患者监护人报告了可计数的特定癫痫发作,但总癫痫发作频率数据中存在一些难以计数(例如,缺失)的癫痫发作类型。在某些现场规程中,入组标准中的发作次数可能是估计的,而不是一个确切值。因此,发作次数增加或减少可能是由于基线时的数据是估计的造成的。然而,本研究的数据提供了关于 CBD 长期治疗效果的初步结论,这些结论与近期的双盲,安慰剂对照试验结论是相互支持的,近期研究表明,与安慰剂组相比,CBD 添加治疗的患者的癫痫发作频率显著降低。

致谢 本研究得到了 GW Research Ltd 和癫痫基金会的癫痫治疗项目的资助。阿拉巴马州普通基金也支持了本研究。纽约州 EAP 基金为研究提供了资金。GW Research Ltd 为所癫痫中心免费提供了 CBD 药物,并提供了相关行政支持,并为某些中心提供了支持该研究的资金。在某些研究地点, GW Research Ltd 为员工提供薪金支持。GW Research Ltd 从站点收集数据并进行了统计分析。同时,要感谢患者及其家人以及为该分析提供数据的癫痫中心。

参考文献

- 1 Perry MS. Don't fear the reefer-evidence mounts for plant-based cannabidiol as treatment for epilepsy. *Epilepsy Curr*, 2019, 19(2): 93-95.
- 2 Devinsky O, Marsh E, Friedman D, *et al.* Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 270-278.
- 3 Patel A, Devinsky O, Cross JH, *et al.* Cannabidiol (CBD) significantly reduces drop seizure frequency in Lennox-Gastaut syndrome (LGS): results of a dose-ranging, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE3). *Neurology*, 2017, 89(3): e100.
- 4 Thiele EA, Marsh ED, French JA, *et al.* Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1085-1096.
- 5 Jones NA, Glyn SE, Akiyama S, *et al.* Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. *Seizure*, 2012, 21(5): 344-352.
- 6 Jones NA, Hill AJ, Smith I, *et al.* Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 332(2): 569-577.
- 7 Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, *et al.* Cannabidiol as a potential treatment for febrile infection-related epilepsy syndrome (fires) in the acute and chronic phases. *J Child Neurol*, 2017, 32(1): 35-40.
- 8 Hess EJ, Moody KA, Geoffrey AL, *et al.* Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, 2016, 57(10): 1617-1624.
- 9 Toledo M, Beale R, Evans JS, *et al.* Long-term retention rates for antiepileptic drugs: a review of long-term extension studies and comparison with brivaracetam. *Epilepsy Res*, 2017, 138: 53-61.
- 10 Janssen Korea Ltd. An observational study to evaluate long-term retention rate of topiramate in participants with epilepsy, 2013. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01682681>.
- 11 Gaston T, Szaflarski M, Hansen B, *et al.* Improvement in quality of life ratings after one year of treatment with pharmaceutical formulation of cannabidiol (CBD). *Epilepsia*, 2017, 58(suppl): 155.
- 12 Rosenberg EC, Louik J, Conway E, *et al.* Quality of life in childhood epilepsy in pediatric patients enrolled in a prospective, open-label clinical study with cannabidiol. *Epilepsia*, 2017, 58(8): e96-e100.
- 13 DeWolfe JL, Bebin EM, Cutter GR, *et al.* Effects of pharmaceutical grade cannabidiol on seizure frequency. *American Epilepsy Society Abstracts Database (Abst. 2.100)*. Available from:

- https://www.aesnet.org/meetings_events/annual_meeting_abstracts/view/195499 Accessed May 7, 2018.
- 14 Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, *et al.* Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 2017, 58(9): 1586-1592.
 - 15 Sommerville K, Crockett J, Blakey GE, *et al.* Bidirectional drug-drug interaction with coadministration of cannabidiol and clobazam in a phase 1 healthy volunteer trial. American Epilepsy Society Abstracts Database (Abst. 1. 433). Available from: https://www.aesnet.org/meetings_events/annual_meeting_abstracts/view/381188 Accessed May 7, 2018.
 - 16 Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, *et al.* Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*, 2018, 90(14): e1204-e1211.
 - 17 Grayson L, Vines B, Nichol K, *et al.* An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2018, 9(2): 10-11.

译自: Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, *et al.* Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*, 2018, 59(8): 1540-1548.

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

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

• 案例分析 •

依托咪酯相关的语言及记忆试验 一例并文献复习

黎思娴¹, 姚晨¹, 陈志聪², 余晓佳¹, 黄兰惠¹, 李晓¹, 蔡晓东¹

1. 深圳市第二人民医院 深圳大学第一附属医院 功能神经科 (深圳 518000)

2. 深圳市第二人民医院 深圳大学第一附属医院 麻醉科 (深圳 518000)

依托咪酯相关的语言及记忆试验 (etomidate Speech and Memory, eSAM) 是指在数字减影脑血管造影 (Digital subtraction angiography, DSA) 的辅助下, 在一侧颈内动脉 (Internal carotid artery, ICA) 注入依托咪酯的同时, 对对侧大脑半球进行语言、记忆功能评估, 以协助评估优势半球、各半球的记忆功能。eSAM 试验不仅有助于癫痫术前功能评估, 还可预测术后出现语言、记忆功能下降的风险^[1,2]。本文报道深圳市第二人民医院近期开展了国内首例 eSAM, 并结合既往文献进行分析、总结。

病例介绍 患者 女, 18岁。因“突发头痛2年, 发作性肢体抽搐1年”就诊于我院功能神经科。患者2年前无诱因突发头痛, 继而意识丧失, 外院诊断为“左侧自发脑出血”, 经治疗后遗留言语不利、双下肢走路不能。1年前无诱因突发意识丧失、四肢抽搐, 伴有面色发绀、舌头咬伤, 结合脑电图 (EEG) 诊断为“继发性癫痫”, 后规律服用“丙戊酸钠”, 发作控制可, 本次住院要求复查 DSA 并进行功能评估。入院专科查体: 言语欠流利, 理解力可, 伸舌右偏。双侧肢体痛触觉正常对称, 左上肢远端肌力3级, 右上肢肌力4级, 双下肢肌力3级, 双下肢肌张力增高, 双侧病理征 (+)。

辅助检查 入院头颅核磁共振 (MRI) 示: 左侧颞及枕叶、中脑缺血灶, 左侧颞、枕叶胶质增生 (图1)。视频脑电图 (VEEG) 示: 左侧半球颞区为著的局灶性慢波 (图2)。利手量表评分22分, 提示右利手。

脑血管 DSA 检查+eSAM 试验 2019年3月20日在我院进行脑血管 DSA 检查+eSAM 试验。患者取平卧位, 在 EEG 的监测下, 先进行全脑 DSA 检查 (图3), 除外半球间血管畸形, 继而先后在左、右

侧半球注药, 分别对左、右侧半球进行功能评估。

左侧半球注药前: 让患者举起双手, 评估双上肢肌力, 然后依次完成指令、阅读、复述等测试, 继而依次展示8个实物并进行命名及记忆测试。在该测试过程中, 患者能正确完成上述测试, 将此阶段的测试结果作为患者肌力、语言功能的基线水平。继而在左侧 ICA 泵入依托咪酯 [首量 0.03 mg/kg, 0.003 mg/(kg·min) 维持, 患者体重约 70 kg]。

左侧半球注药后: 重复注药前的测试任务。注药 41 s 后 EEG 示: 左侧半球开始出现高波幅 δ - θ 慢波活动, 以前头部为著, 继而累及右侧半球。注药 54 s 后患者开始出现语速减慢、右手下垂。在该测试过程中, 患者不能言语、不能完成指令。对于8个实物的命名测试, 患者不能言语, 仅发出“哼哼”的声音, 但对物体有追踪, 之后停药。左侧半球注药的总时间为 6 min, 共用依托咪酯 3.36 mg。

左侧半球停药后: 重复上述测试任务。停药 59 s 后患者恢复配合测试, 停药 5~6 min 后肌力、言语能力、EEG 背景完全恢复到注药前水平, 此时进行再认测试, 患者能完全再认注药前、后的实物。

间隔 15~20 min 后, 用同样的方法对右侧半球进行 eSAM 试验, 但测试内容不与左侧重复。注药 29 s 后开始出现语速减慢、左手下垂, 注药 45 s 后 EEG 背景发生改变, 变化特点同左侧半球。注药后患者完全不能配合测试、眼球无追踪、不能与他人交流, 但反复自言自语说“我想拉尿、帮我动一下我的脚”等句子, 伴有双上肢程度对称的颤抖。右侧半球注药的总时间为 7 min, 共用依托咪酯 3.57 mg。停药 2 min 后患者开始能配合测试, 约 6 min 后肌力、言语、EEG 背景完全恢复到注药前水平。再认测试中, 能再认注药前的实物, 但不能再认注药后的实物。

讨论 最初各中心采用异戊巴比妥相关的 Wada 试验进行优势半球、记忆评估^[3-7], 多年以来,



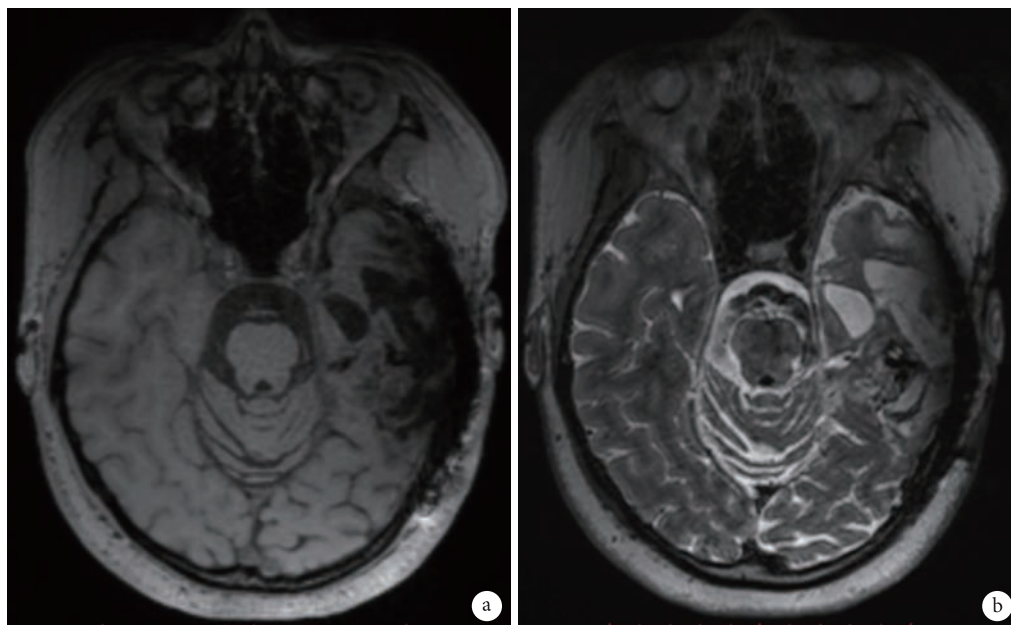


图1 核磁共振示左侧颞叶软化灶及胶质增生

a. T1 加权像; b. T2 加权像

测试用药、方法基本一致^[3-5]。因为异戊巴比妥最大的药物效果仅持续约 3 min^[8,9], 通常停药 6 ~ 8 min 后, 药效会完全消失^[10,11], 因此异戊巴比妥一直被认为是 Wada 试验的金标准^[12], 但由于该药反复短缺, 因此各癫痫中心开始寻找另一种替代药, 如美索比妥、丙泊酚、戊巴比妥等^[13], 因丙泊酚具有迅速分布(半衰期 2 ~ 4 min)、迅速消除(半衰期 30 ~ 60 min)的特点而被广泛应用^[14], 但其不良反应的发生率较高, 很多患者在注药后出现眼部疼痛、面部和眼部潮红、强直性姿势等症状, 因此它并不是一种最佳的替代药^[15-17]。

自 2005 年开始, 以加拿大蒙特利尔神经病学研究所(MNI)为代表的各个癫痫中心^[13,18]开始尝试用依托咪酯作为异戊巴比妥的替代麻醉药、并用具体的实物进行记忆评估, 他们将其命名为依托咪酯相关的语言及记忆测试(Etomidate speech and memory, eSAM), 持续注药的时间为 3 ~ 9 min 不等。与之前推注的用药方式相比, eSAM 试验的泵注方式更有利于神经心理医生在血药浓度保持相对稳定、一侧半球完全被抑制的情况下, 对另一侧半球进行语言、记忆评估, 大大提高评估的有效性。

依据既往文献, 在一侧 ICA 注入依托咪酯 15 ~ 40 s 后^[13,18]开始出现临床症状, 如对侧上肢肌力减退、言语症状、对侧口角歪斜、对侧视野缺损等, 其中以运动及言语症状出现率最高。优势半球注药后主要表现为语言中断但仍可配合试验、注意力保留, 而非优势半球注药后主要表现为构音障碍^[18]。

一般停药 5 ~ 12 min 后, 对侧肢体的运动、语言功能会恢复到注药前水平, 其中语言比肌力恢复稍慢, 这在优势半球与非优势半球之间相差不大^[13,18]。同一个患者两次注药的时间间隔在不同中心之间存在较大的差异, 为 13 min ~ 24 h^[13,18]。

据统计, 依托咪酯引起的 EEG 背景改变一般出现在注药 15 ~ 40 s 后^[13,18], 和临床症状的出现几乎同步, EEG 变化的特点和异戊巴比妥相似, 主要表现为以注药侧前头部为著的 δ - θ 频段慢波活动, 75% 的患者会累及对侧半球^[10], 尽管非注药侧也出现 EEG 变化, 但并无肌力减退的临床症状。一般在停药 3 ~ 9 min 后, EEG 的背景会逐渐恢复^[13,18]。在不同文献中, 30 ~ 70% 的病例会有间期癫痫样放电频率增加, 主要出现在注药侧的大脑半球, 但并不会出现相应的临床症状^[13]。

记忆方面, 平均在注药 13 min 后, 当临床症状、EEG 背景完全恢复到基线水平时开始进行, 如果能再认 65% 及以上注药后的物体^[13,18], 则认为注药对侧半球的记忆功能正常。因为异戊巴比妥、丙泊酚等药物的作用时间短, 且为推注用药, 随着测试时间延迟, 血药浓度会逐渐降低, 在一侧半球未完全抑制的情况下进行对侧半球记忆测试, 毫无疑问会影响记忆评估的有效性, 部分中心会采用反复注药的方法来维持血药浓度^[19,20], 但反复注药在一定程度上会增加药物的副作用。随着影像学技术的发展, PET、fMRI 已可用于评估优势半球^[21], 但目前仍难以激活内侧颞叶结构, 在记忆功能评估方

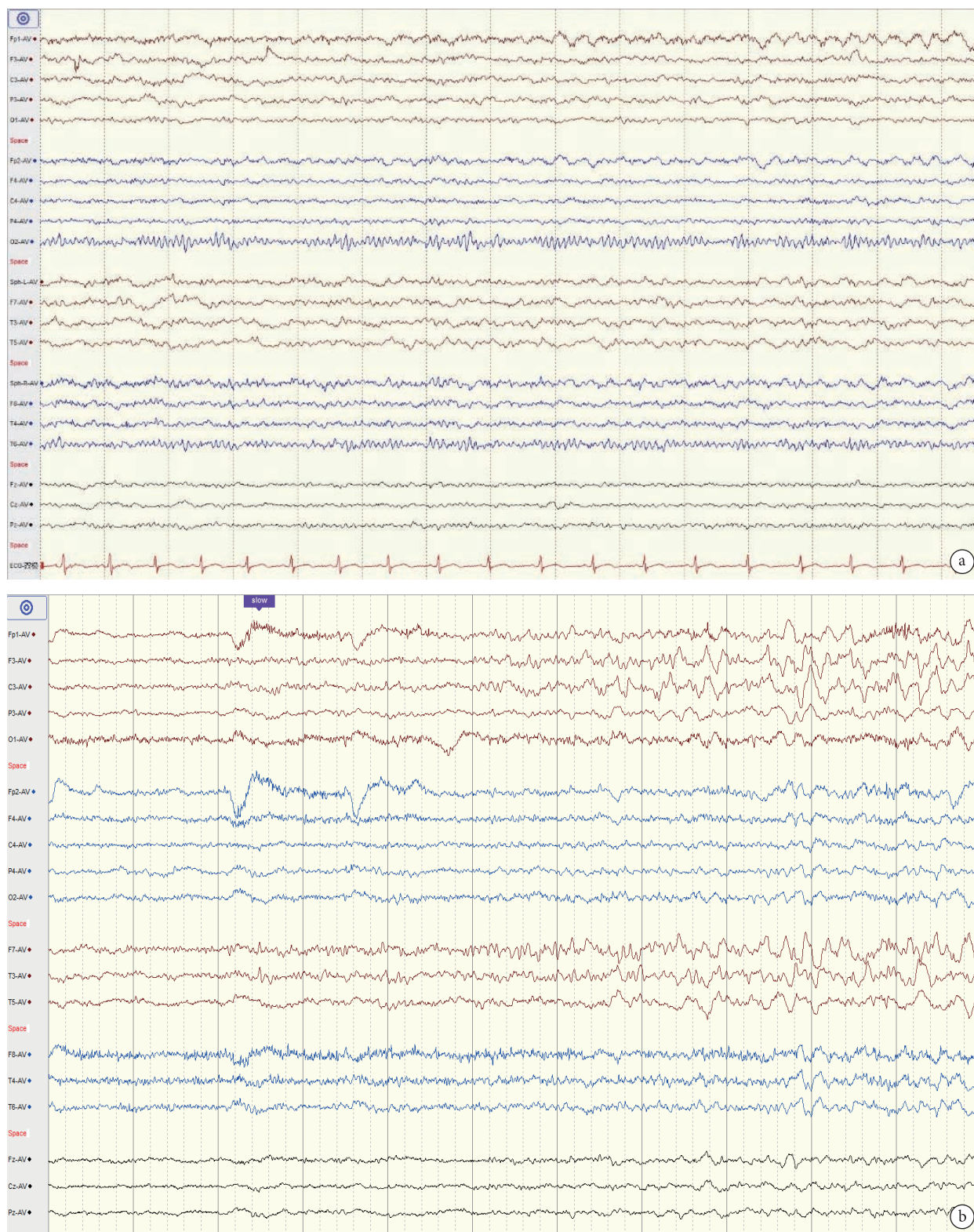


图2 患者脑电图检查

a. 注药前头皮脑电图背景, 左侧半球颞区为著的局灶性慢波 (30 mm/s, 7 uV/mm, 70 Hz, 1 Hz); b. 左侧颈内动脉内注药 41 s 后, 左侧半球开始出现高波幅 δ - θ 的慢波活动, 前头部为著 (30 mm/s, 7 uV/mm, 70 Hz, 1 Hz)

面仍存在一定的局限, 因此 eSAM 或 Wada 试验在目前仍是不可替代的。

在药物安全性方面, 依托咪酯是相对安全的麻

醉药, 在国外急诊抢救流程中该药已经可用于儿童患者^[22]。在 eSAM 试验中, 依托咪酯的用药剂量相对较小, 其注药期间的主要不良反应表现为寒颤样

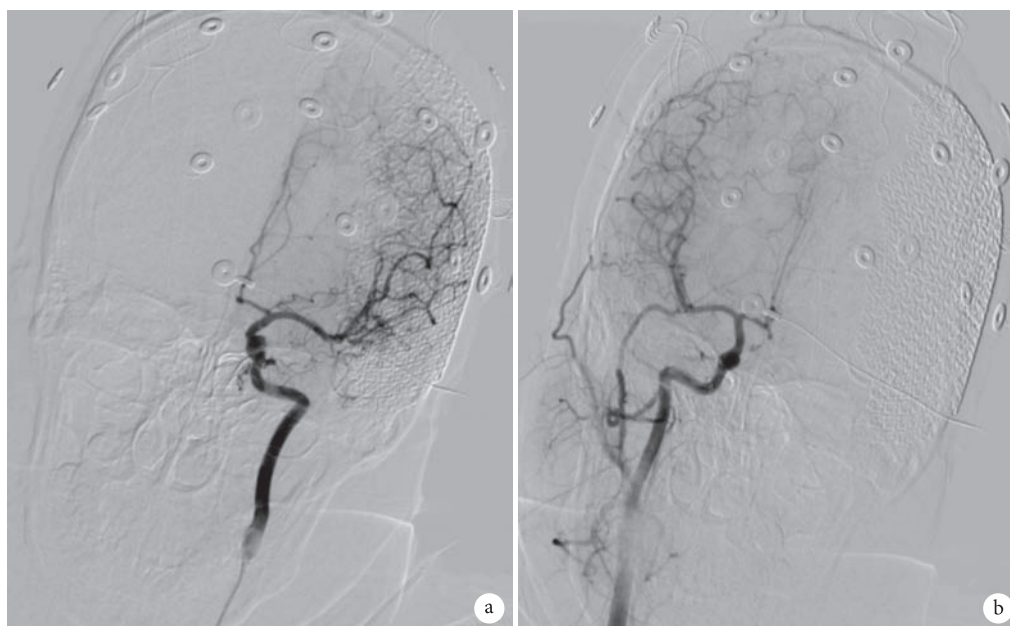


图3 患者颈内动脉数字减影造影

a. 左侧; b. 右侧

的颤抖,发生率为 46%~50%,以上肢受累为主,大多出现在对侧肢体,通常程度较轻,症状发生时血氧饱和度仍可维持在 94% 以上^[13,18],同期 EEG 未见与之相符的癫痫样异常放电,考虑症状源于皮质下结构。

本例患者 eSAM 试验的方法及流程大致同 MNI,测试内容包括指令、数数、阅读、复述、命名、再认等。本例患者在注药后出现临床症状、EEG 背景改变的间隔时间;停药后临床症状、EEG 恢复的间隔时间;EEG 改变的特点和既往文献基本一致,此外该患者在测试过程中出现对侧肢体为著的颤抖。不同的是,本例患者从注药到临床症状发生变化的间隔时间在半球之间差别较大,左、右侧分别为 54 s、29 s;停药后,左侧半球临床症状恢复的时间也较右侧长,但注药后 EEG 开始发生改变和停药后恢复到基线水平所需的间隔时间在双侧半球之间差距不大,是否和左侧半球的病变导致该侧半球脑功能储备下降有关还需进一步探讨和分析。

另外,本例患者两次注药的间隔时间为 15~20 min,和既往文献相比,间隔时间相对较短,但目前尚无具体间隔时长、依托咪酯所采用的泵注方式是否会影响药物的代谢曲线的相关报道,这也是我们进一步探讨的方向。

参考文献

- 1 Loring DW, Meador KJ, Lee GP, *et al.* Wada memory asymmetries predict verbal memory decline after anterior temporal lobectomy. *Neurology*, 1995, 45(7): 1329-1333.
- 2 Loring DW, Murro AM, Meador KJ, *et al.* Wada memory testing and hippocampal volume measurements in the evaluation for temporal lobectomy. *Neurology*, 1993, 43(9): 1789-1793.
- 3 Wada J. Youthful season revisited. *Brain Cogn*, 1997, 33(1): 7-10.
- 4 Wada J. Clinical experimental observations of carotid artery injections of sodium amytal. *Brain Cogn*, 1997, 33(1): 11-13.
- 5 Wada J. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: experimental and clinical observations. 1960. *J Neurosurg*, 2007, 106(6): 1117-1133.
- 6 Penfield W, Milner B. Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 1958, 79(5): 475-497.
- 7 Branch C, Milner B, Rasmussen T. Intracarotid sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: observations in 123 patients. *J Neurosurg*, 1964, 21: 399-405.
- 8 Fedio P, August A, Patronas N, *et al.* Semantic, phonological, and perceptual changes following left and right intracarotid injection (Wada) with a low amytal dosage. *Brain Cogn*, 1997, 33(1): 98-117.
- 9 Loring DW, Meador KJ, Lee GP, *et al.* Stimulus timing effects on Wada memory testing. *Arch Neurol*, 1994, 51(8): 806-810.
- 10 Bouwer MS, Jones-Gotman M, Gotman J. Duration of sodium amytal effect: behavioral and EEG measures. *Epilepsia*, 1993, 34(1): 61-68.
- 11 Ravdin LD, Perrine K, Haywood CS, *et al.* Serial recovery of language during the intracarotid amobarbital procedure. *Brain Cogn*, 1997, 33(2): 151-160.
- 12 Wada J. A new method for determination of the side of cerebral speech dominance: clinico-experimental observations on the intracarotid injection of sodium amytal phospholipid. *Med Biol*, 1949, 21: 39-43.
- 13 Mariappan R, Manninen P, McAndrews MP, *et al.* Intracarotid etomidate is a safe alternative to sodium amobarbital for the Wada test. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2013, 25(4): 408-413.

- 14 Takayama M, Miyamoto S, Ikeda A, *et al.* Intracarotid propofol test for speech and memory dominance in man. *Neurology*, 2004, 63(3): 510-515.
- 15 Mirenda J, Broyles G. Propofol as used for sedation in the ICU. *Chest*, 1995, 108(2): 539-548.
- 16 Wolf A, Weir P, Segar P, *et al.* Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet*, 2001, 357(9256): 606-607.
- 17 Mikuni N, Takayama M, Satow T, *et al.* Evaluation of adverse effects in intracarotid propofol injection for Wada test. *Neurology*, 2005, 65(11): 1813-1816.
- 18 Jones-Gotman M, Sziklas V, Djordjevic J, *et al.* Etomidate speech and memory test (eSAM): a new drug and improved intracarotid procedure. *Neurology*, 2005, 65(11): 1723-1729.
- 19 Mazzola L, Mauguière F, Isnard J. Electrical stimulations of the human insula: their contribution to the ictal semiology of insular seizures. *J Clin Neurophysiol*, 2017, 34(4): 307-314.
- 20 Buchtel HA, Passaro EA, Selwa LM, *et al.* Sodium methohexital (brevital) as an anesthetic in the Wada test. *Epilepsia*, 2002, 43(9): 1056-1061.
- 21 Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, *et al.* fMRI language task panel improves determination of language dominance. *Neurology*, 2004, 63(8): 1403-1408.
- 22 Rothermel LK. Newer pharmacologic agents for procedural sedation of children in the emergency department—etomidate and propofol. *Curr Opin Pediatr*, 2003, 15(2): 200-203.

• 病例分析 •

一例酷似瑞氏综合征的急性坏死性脑病

孙明霞¹, 诸澎伟², 华颖¹, 吴峤微², 过湘云¹, 马静波¹, 张林¹, 王艳萍¹

1. 无锡市儿童医院 神经内科 (无锡 214023)

2. 无锡市儿童医院 重症监护病房 (无锡 214023)

儿童急性坏死性脑病 (Acute necrotizing encephalopathy of childhood, ANEC) 是小儿急性脑病的一种, 多继发于病毒感染。病理为对称的脑组织软化伴部分组织溶解, 主要见于丘脑、脑干被盖及大、小脑深部白质, 组织学切片上述病变区可见新鲜坏死灶, 但无星形细胞及小胶质细胞反应性增生及炎性细胞浸润。其临床表现为病毒性发热性疾病后迅速出现惊厥、意识障碍、昏迷, 影像学改变具有诊断意义, 为对称性多灶脑损害, 双侧丘脑100%受累。对 ANEC 的治疗无特效药物, 主要采用激素、免疫球蛋白和血浆置换等治疗。现报道我院儿科重症监护病房 (PICU) 于 2017 年 12 月的 ANEC 患儿 1 例, 该患儿入院当天血清谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、乳酸脱氢酶 (LDH) 明显高于正常水平, 血糖降低, 血氨轻度增高。当时拟诊为“瑞氏综合征”, 后期完善血清流感病毒筛查、腰穿脑脊液检查及头颅核磁共振 (MRI) 检查后, 确诊为 ANEC, 立即给予大剂量人免疫球蛋白及甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗, 患儿虽脱离生命危险, 但有严重的后遗症。由于该病发病率不高, 易被误诊。因此, 临床医生需要提高对该病的认识, 早期诊断与治疗非常重要。

病例介绍 患儿 女, 1 岁 4 月龄。主因“呕吐、腹泻 2 天伴发热、抽搐 2 次”入住我院 PICU (入院前 1 天曾因“发热伴抽搐”在我院急诊就诊, 当时查肝功能、血氨无异常)。既往史: 体健, 否认传染病史、药物过敏史, 无手术外伤史及输血史, 否认食物、药物等中毒史。生长及智力发育正常。家族史: 无特殊。入院查体: T: 36.9℃, P: 145 次/分, R: 30 次/分, BP: 82/38 mmHg, W: 11 Kg, SpO₂: 98% (鼻导管吸氧, 2 L/min); 昏迷中, 疼痛刺激后稍有皱眉、肢体有回缩, 无哭闹; 呼吸尚平稳, 全身皮肤无黄染、弹性一般, 轻

度脱水貌, 左颈部可见一直径约 1 cm 血肿, 双侧瞳孔等大等圆, 直径约 2 mm, 对光反射尚存在, 咽部充血, 心、肺、腹查体无特殊; 四肢肌力无法评估, 肌张力偏低, 腱反射存在, 双侧巴彬斯基征阳性。四肢末梢端凉; CRT: 4 s; Glasgow 评分: 6 分 (睁眼 1 分、语言 1 分、肢体运动 4 分)。

入院后相关检查: 肝肾功能: ALT 15 589 U/L, AST 2 101 U/L, LDH 60 930 U/L, 葡萄糖 (Glu) 2.13 mmol/L; 血氨 38.4 μmol/L; 乳酸 1.6 mmol/L; 凝血功能: 血浆凝血酶原时间 (PT) 24.9 s, 活化的部分凝血活酶时间 (APTT) 36.8 s, 凝血酶凝结时间 (TT) 45.5 s; 血尿便常规、血脂、免疫功能、T 细胞亚群等均未见异常。感染指标: 甲型流感病毒初筛阳性, CMV-IgG 阳性, 乙肝、丙肝、T-SPOT 均阴性。血尿代谢筛查: 未见异常。脑脊液常规、培养均正常。脑脊液生化: 氯离子 128.7 mmol/L, Glu 2.01 mmol/L, 蛋白 1.62 g/L; 脑脊液 CMV、乙脑、HSV1、2 抗体均阴性。头颅断层扫描 (CT) 未见明显异常。心电图正常。

入院后约 5 h 患儿出现明显气促, 口唇指端紫绀, 经皮血氧饱和度下降, 同时有消化道出血表现, 立即予气管插管、呼吸机辅助呼吸, 初步设模式: BIPAP, 参数: FiO₂: 80%, f: 30 次/分, Pip: 17 cmH₂O, PEEP: 7 cmH₂O, t: 0.7 s。入院后拟诊“瑞氏综合征”, 予以头孢匹胺抗感染、复合辅酶保肝、甘露醇脱水降颅压、奥美拉唑抑酸、生长抑素止血、补充维生素 K1、氨甲环酸止血, 并输注凝血酶原复合物、纤维蛋白原、白蛋白、血浆改善凝血功能。

入院第 2 天起予以丙种球蛋白抗炎 (总量 2 g/kg), 甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗 [20 mg/(kg·d), 3 d]。患儿住院期间有反复发热, 治疗上停用头孢匹胺, 升级为美罗培南抗感染, 并应用伏立康唑抗真菌治疗, 期间痰培养提示鲍曼不动杆菌 (多重耐药菌)、铜绿假单胞菌感染, 根据药敏结果加用头孢哌酮舒巴坦抗感染治疗。患儿家长曾签字出院, 后因反复



肺部感染伴有抽搐发作,再次入院治疗,病程中行高压氧治疗3次。2019年1月3日入院后查甲状腺功能提示存在中枢性甲减,加用左甲状腺素片(50 ug, 每日一次)鼻饲。后患儿又反复高热,昏迷中,出现抽搐发作,表现为双眼凝视、牙关紧闭→四肢强直抽动→伴有血氧饱和度下降至70%,持续数分钟不等,每日发作10余次。予咪达唑仑微泵止惊,并加用多种抗癫痫药物(AEDs)控制抽搐发作(托吡酯50 mg, 每12 h 1次;氯硝西泮片1 mg, 每12 h 1次;左乙拉西坦口服液2.5 mL, 每12 h 1次,均鼻饲)。完善头颅脑CT示:两侧丘脑区团片状混杂密度影(起病后1周)。并于起病1个月时完善头颅MRI检查示:双侧额顶叶、侧脑室旁、基底节区、丘脑及中央导水管旁多发异常信号影(图1)。视频脑电图(VEEG)检查示:异常幼儿脑电图,高度失律,睡眠期著,监测到多次孤立性或成串痉挛或强直痉挛发作及肌阵挛发作(图2)。患儿曾至上级医院进一步行促肾上腺皮质激素(ACTH)治疗,治疗效果仍很差。期间完善基因检测(WES006 全外显子 Slim 版+MLPA015: 线粒体

基因大片段+线粒体基因测序): MLPA 检测结果:未发现受检者线粒体基因存在大片段变异;线粒体基因测序结果:经过检测位于线粒体基因组上的37个基因,未发现与临床表型相关的基因变异。高度可疑变异: PEX6 基因(图3)。外院专家会诊,诊断为:① ANEC; ② 中枢性呼吸衰竭; ③ 支气管肺炎。

临床转归 患儿目前口服多种 AEDs 治疗中,仍有痉挛发作,鼻饲牛奶喂养中,体检:神志模糊,仍无意识内容,不能与人交流,不追光不追物,仍无主动活动,四肢肌张力仍增高,肌力2-3级,双侧膝腱反射活跃,双侧巴氏征阴性。

讨论 ANEC 是一种罕见的感染后急性脑病,多继发于病毒感染,1995年 Mizuguchi 等首次将其命名为 ANEC^[1]。ANEC 在全世界范围均有分布,主要发生于日本和我国台湾地区,韩国及我国内地也有报道,后来欧洲和北美也有报道^[2]。本病全年均可发病,多见于冬季12月份-次年2月份,并与流行性感冒的流行有一定相关性。该病多见于婴幼儿,6~18月龄为其发病高峰,但也有发生于青

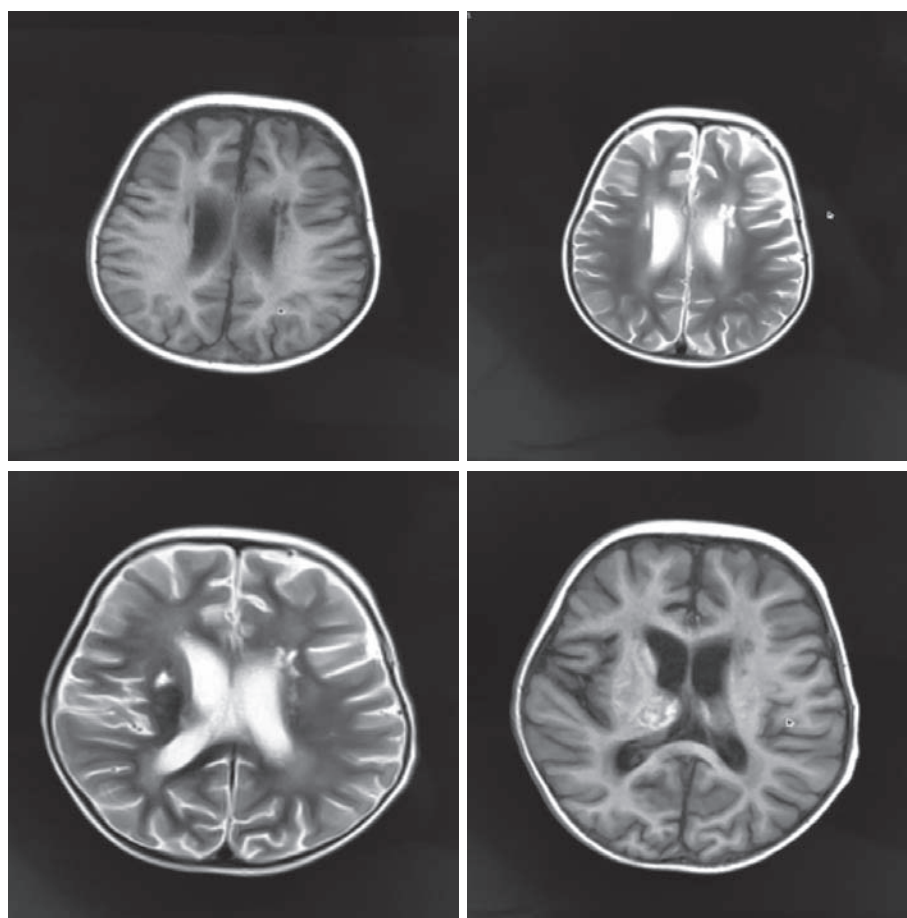


图1 患儿头颅核磁共振平扫(起1个月时)

双侧额顶叶、侧脑室旁、基底节区、丘脑及中央导水管旁多发异常信号影

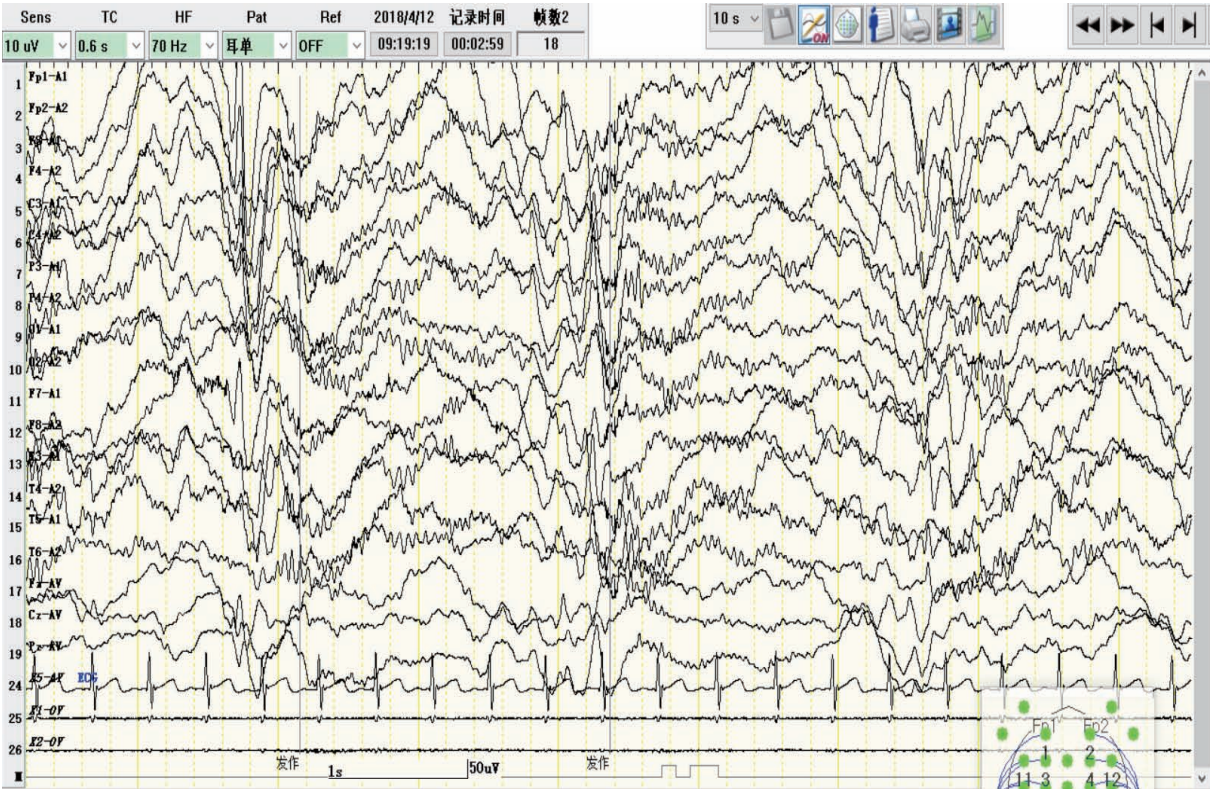


图2 患儿视频脑电图检查

高度失律，睡眠期著，监测到多次孤立性或成串痉挛或强直痉挛发作及肌阵挛发作

高度可疑变异							
PEX6 (NM_000287)							
核苷酸变化	氨基酸变化	外显子/ 内含子	变异类型	蛋白功能 损伤预测	ACMG 评级	家系来源验证情况	
						父亲	母亲
c.1516G>T	p.Ala506Ser	Exon7	杂合	Tolerated; Benign; disease_causing	临床意义 不明	未发现 变异	杂合
c.2426G>T	p.Ala809Val	Exon13	杂合	Deleterious; Probably; damaging; -	临床意义 不明	杂合	未发现 变异

图3 基因检测高度可疑的基因突变

春期儿童的报道^[3]，男女发病率无性别差异，也无种族差异^[4]。2009 年~2010 年间我国甲型流感 (H1N1) 流行期间，H1N1 相关性 ANEC 引起了临床医生的高度关注，深圳市儿童医院曾报道 3 例死亡病例，均为学龄期儿童^[5,6]。本文报道的 1 例患儿发病年龄、起病特点及辅助检查结果均符合病毒感染，且系流感病毒所致，其影像学特点更符合 ANEC 的特点。

目前 ANEC 的病因仍未完全清楚，可能与环境

和宿主均有关系^[7]。发病机制可能与宿主感染病毒后产生过度免疫反应有关。其病理改变为局灶性血管损伤所致血脑屏障破坏、血浆渗出，对称性脑组织软化伴部分组织溶解，最终引起脑水肿、点状出血、神经元及胶质细胞坏死^[8]，但无星形细胞及小胶质细胞反应性增生及炎性细胞浸润。最常见的病毒有甲型、乙型流感病毒，副流感病毒，新型甲型流感 (H1N1)，人类疱疹病毒-6 (HHV-6)，HHV-7，单纯疱疹病毒，水痘病毒，柯萨奇病毒，风

疹,麻疹病毒,轮状病毒,肺炎支原体、衣原体等;其中流感病毒和 HHV-6 最常见^[9,10]。有学者认为应用非甾体抗炎药,如双氯芬酸和苯海拉明可加重 ANEC 的症状^[11]。尽管 ANEC 继发于病毒感染,且脑脊液中某些病毒聚合酶链式反应检查呈阳性,但其并不被认为是一种病毒性脑炎,因为通过大体解剖、病理检查并无炎性改变^[12]。

ANEC 的发生除了与前驱感染有关外,还可能与宿主因素有关,有少数复发和(或)家族发作的病例被报道,本文患儿即有复发性,提示有遗传性倾向。有报道认为, *RANBP2* 错义突变与复发性或者家族性 ANEC 相关, *RANBP2* 突变可能影响细胞内线粒体的转运或能量产生和脂质过氧化。*RANBP2* 错义突变不是家族性或复发性 ANEC 的唯一易感性等位基因,因还有复发性 ANEC 但没有 *RANBP2* 错义突变的病例报道^[13]。该患儿外显子测序的结果中高度可疑的致病基因系 *PEX6*,但是临床意义不明,且根据生物学意义分析、遗传学意义分析、临床特征分析,推测该基因临床意义不大。

ANEC 的临床表现:目前认为 ANEC 患儿的症状和神经系统查体体征并无临床特异性^[14]。多见于小儿,但也可见于成人,既无典型的临床症状,也无特殊的神经系统体征,与一般脑炎或脑病症状相似。ANEC 患儿在临床过程中经历 3 个阶段,包括前驱期、急性脑病期和恢复期^[15]。前驱期症状:常见的症状包括咳嗽、呕吐、腹泻、皮肤红斑,主要是由于各种病毒感染所致。在急性脑病期,脑功能障碍逐渐出现,如意识障碍、癫痫发作、局灶性障碍。多在前驱感染期的 1~3 d 出现脑病症状:①惊厥:占 94%,发作频繁,多表现为全面强直阵挛发作,少数可表现为局灶性发作,持续时间不等,也可表现为惊厥持续状态;②意识障碍:可引起嗜睡、谵妄、意识模糊、昏迷等表现,发生率约 98%;③颅内压增高:频繁呕吐占 70%,视乳头水肿占 38%,昏迷、去大脑强直占 85%;④神经系统体征:早期即可出现,73% 可出现瞳孔缩小,66% 巴氏征阳性、66% 腱反射亢进。全身感染中毒症状:表现为高热、咽痛、精神萎靡、皮疹、过度呼吸、肝大等;病情迅速发展,高热持续 2~5 d 后,肌张力减低、频繁呼吸暂停、瞳孔扩大、低血压、弥漫性血管内凝血(DIC)、多器官障碍、噬血细胞综合征(HPS)等。如果存活,ANEC 患儿将进入恢复期,大多数患儿留有不同的神经系统后遗症,而少数患儿可以完全康复。本例患儿虽幸存,但后期出现不可控制的抽搐发作,从全面性发作转变为痉挛

发作,多种 AEDs 控制欠佳,且导致了严重的智力、运动发育落后,及不可逆的脑损伤。

ANEC 的诊断:ANEC 至今无明确的诊断标准。Mizuguchi 提出 ANEC 的诊断标准为:①病毒感染后出现惊厥、意识障碍等急性脑病症状;②脑脊液检查蛋白水平升高,无细胞数升高;③影像学检查提示多部位对称性病灶,包括双侧丘脑、脑干被盖上部、侧脑室周围白质、小脑髓质、内囊、壳核;④血清转氨酶不同程度升高,LDH、肌酸激酶和尿素氮亦有增高,无高血氨和低血糖;⑤排除类似疾病。影像学检查具有诊断意义:对称性多灶脑损害是 ANEC 的特征表现,主要分布在丘脑(100%)、上脑干被盖(61%)、侧脑室周围白质(56%)和小脑髓质(51%),其中丘脑病变为主^[16]。

ANEC 的治疗:本病尚无特效疗法,主要采取综合治疗,纠正代谢紊乱,控制脑水肿,降低颅内压,控制惊厥等对症处理。由于 ANEC 的发病机制主要是通过免疫介导的继发于各种病毒感染的高细胞因子血症,免疫调节剂(特别是抑制细胞因子产生)治疗,有可能改善其预后,静脉注射糖皮质激素、免疫球蛋白和血浆置换应该有效^[15]。有学者主张联合应用大剂量免疫球蛋白与糖皮质激素,认为这种疗法能干预急性期细胞因子的产生和细胞免疫功能,稳定机体的免疫系统,抑制细胞因子对脑组织的损害,进而起到保护脑功能的作用,取得较好的疗效^[4]。另一项研究报道则相反,使用类固醇治疗的 ANEC 患者预后不良^[10]。迄今为止,是否应该在 ANEC 患儿中应用激素,以及剂量、时间和持续时间,仍存在争议。

ANEC 的预后:本病预后差、病死率高,存活者多有严重神经系统后遗症,值得临床医生关注和警惕。该例患儿经 ACTH 治疗后仍有痉挛发作,目前鼻饲牛奶喂养中,神志模糊,仍无意识内容,不能与人交流,不追光、不追物,仍无主动活动,四肢肌张力仍增高,肌力 2-3 级。

综上,ANEC 的关键诊断特点:丘脑、脑干,壳核、脑室周围白质和小脑多发对称性长 T2 病灶,弥散受限、多发出血灶及明显病灶强化。诊断基于实验室检查及脑脊液分析,排除其他诊断。因此,临床医生对于病毒性热性疾病后出现抽搐、意识改变、精神差的患儿,特别是婴幼儿,应考虑到该病可能。尽快完善颅脑影像学检查,积极降颅压治疗,一旦确诊后应考虑丙种球蛋白及激素冲击治疗。争取做到早期诊断、积极治疗,降低病死率及致残率。

参考文献

- Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, *et al.* Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58(5): 555-561.
- Hoshino A, Saitoh M, Oka A, *et al.* Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev*, 2012, 34(5): 337-343.
- 陈绍培, 朱丹, 郝小生, 等. 青春儿童急性坏死脑病1例报告. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30(8): 755-756.
- 彭万胜, 闰会丽, 胡兢晶, 等. 儿童急性坏死性脑病研究进展. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(6): 475-478.
- 曹娟, 李成荣, 文飞球, 等. 2009年甲型H1N1流感病毒相关性急性坏死性脑病3例脑组织病理观察. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(8): 595-598.
- 杨卫国, 何颜霞, 周雀云, 等. 重症H1N1流感病毒感染小儿器官功能. *海南医学*, 2012, 23(15): 84-85.
- Neilson DE. The interplay of infection and genetics in acute necrotizing encephalopathy. *Curr Opin Pediatr*, 2010, 22(6): 751-757.
- Fujimoto Y, Shibata M, Tsuyuki M, *et al.* Influenza A virus encephalopathy with symmetrical thalamic lesions. *Eur J Pediatr*, 2000, 159(5): 319-321.
- Ouattara LA, Barin F, Barthez MA, *et al.* Novel human reovirus isolated from children with acute necrotizing encephalopathy. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17(8): 1436-1444.
- Kim YN, You SJ. A case of acute necrotizing encephalopathy associated with parainfluenza virus infection. *Korean J Pediatr*, 2012, 55(4): 147-150.
- Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, *et al.* Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand*, 2007, 115.
- Tabarki B, Thabet F, Al Shafi S, *et al.* Acute necrotizing encephalopathy associated with enterovirus infection. *Brain Dev*, 2013, 35(5): 454-457.
- Lee JH, Lee M. Recurrent acute necrotizing encephalopathy in a Korean child: the first non-caucasian case. *J Child Neurol*, 2012, 27(10): 1343-1347.
- 金瑞峰. 急性坏死性脑病. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(24): 1848-1853.
- Wu X, Wu W, Pan W, *et al.* Acute necrotizing encephalopathy: an underrecognized clinicoradiologic disorder. *Mediators Inflamm*, 2015: 792578.
- Vargas WS, Merchant S, Solomon G. Favorable outcomes in acute necrotizing encephalopathy in a child treated with hypothermia. *Pediatr Neurol*, 2012, 46(6): 387-389.

• 世界舞台 中国好声音 •

GABRB3突变引发GABA_A受体突触聚集 差异化导致轻重不一的癫痫综合征

石奕武¹, 张琦², 汪洁¹, 易咏红¹, 廖卫平¹, 康静琼²

1. 广州医科大学附属第二医院 神经科 教育部及广东省神经致病基因与离子通道重点实验室 (广州 510260)

2. 美国范德堡大学医学中心 神经科 (田纳西州纳什维尔市 37232)

背景 γ -氨基丁酸 A (GABA_A) 受体是神经系统重要的抑制性受体, 是大脑兴奋的重要决定因素。GABRB3 在脑发育时期高度表达, 其编码的 $\beta 3$ 亚基对 GABA_A 受体的组装和转运起关键作用, 并且对胚胎脑的干细胞分化起关键作用。迄今为止, 人们已经在癫痫及神经发育疾病中发现 400 多个 GABRB3 变异点。携带变异的癫痫患者包括严重的儿童癫痫类型, 如 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS)、Dravet 综合征和伴有智力障碍的婴儿痉挛; 也包括轻型的癫痫类型, 如儿童失神性癫痫。目前, GABRB3 突变如何导致癫痫表型不一的分子机制仍然不明。

方法 收集特发性癫痫患者及其父母的血液, 抽提全基因组 DNA, 采用全外显子测序技术检测三者 DNA 序列的变化, 获取患者基因变异位点、方式及来源; 结合运用生物信息学及临床表型分析, 获取患者潜在致病突变, 并进行 Sanger 测序验证; 采用定点诱变技术构建 GABRB3 突变表达载体, 转染 HEK293T 细胞, 采用高通量流式细胞检测技术检测 $\beta 3$ 亚基和 GABA_A 受体另一重要亚基 $\gamma 2$ 的表达。对新发现的 GABRB3 突变, 进一步在 HEK293 细胞和大鼠神经细胞中, 采用共聚焦显微技术、蛋白免疫组化技术和膜片钳技术进行 $\beta 3$ 突变体表达、定位及电生理功能检测分析, 同时检测 $\gamma 2$ 亚基的表达与定位变化; 采用 $\beta 3$ 亚基敲除小鼠验证 $\gamma 2$ 亚基的表达与定位的变化。

结果 本研究在两个表型轻重不一的癫痫患者中发现 GABRB3 两个新的错义突变, 其中严重癫痫类型 LGS 患者携带新生的 N328D 突变; 轻型癫痫类型青少年失神癫痫患者 (Juvenile absence epilepsy, JAE) 携带 E357K 突变, 该突变来自无病的父亲。结合患者的临床表型、突变方式、突变频率、突变点保守性分析及排除其它可能致病的基因突变, 确定这两个突变为潜在致病突变。9 个与癫

痫及神经发育疾病相关的 GABRB3 突变 (包括 N328D 和 E357K) 引起 $\beta 3$ 亚基在 HEK293 细胞的表面表达降低, 其中大多数同时引起 $\gamma 2$ 亚基表达降低。N328D 和 E357K 突变体均导致 GABA_A 激活电流幅度降低, 前者降低更为显著; 而对阻滞剂锌离子的敏感性, 突变体 E357K 高于 N328D。两个突变降低 $\beta 3$ 亚基在 HEK293 细胞膜上的表达, 同时降低 $\gamma 2$ 亚基的表达。在大鼠神经细胞中, 两个突变导致 $\beta 3$ 亚基在细胞膜和抑制性突触的表达量均下降, 同时导致 $\gamma 2$ 亚基上膜及在突触后膜上表达减少, 减少突触后膜上 GABA_A 受体数量。LGS 相关的突变 N328D 与 JAE 相关的突变 E357K 比较, 前者引起 $\beta 3$ 亚基表达降低更为显著, 突变蛋白聚集在神经元胞体内, 无法上膜; 后者有少量的突变蛋白可以上膜, 前者突触后膜上 GABA_A 受体数量减少更为显著。在 $\beta 3$ 亚基敲除小鼠上同样发现抑制性突触后膜上 $\gamma 2$ 亚基及 GABA_A 受体数量减少。

结论 GABRB3 突变可以降低 $\beta 3$ 亚基的表达及上膜, 同时可以降低 $\gamma 2$ 亚基的表达及上膜, 从而减少了抑制性突触后膜 GABA_A 受体的数量, 损害受体抑制功能, 这可能是 GABRB3 突变导致癫痫及神经发育疾病的共同机制。GABRB3 突变通过不同的细胞机制引起亚基在神经细胞内聚集程度不一, 导致突触后膜上 GABA_A 受体数量存在差异, 从而导致受体抑制功能损害程度出现差异, 引发表型轻重不一的癫痫。本研究提出了 $\beta 3$ 亚基突变损害 GABA_A 受体抑制功能的新机制, 同时为理解 GABRB3 突变如何导致严重的癫痫综合征及表型轻重不一的癫痫提供了关键性的实验依据。

摘译自: Shi YW, Zhang Q, Cai K, et al. Synaptic clustering differences due to different GABRB3 mutations cause variable epilepsy syndromes. Brain, 2019, 142 (10): 3028-3044.



• 纪 要 •

克利夫兰医学中心神经病学研究所 2019 年局灶性皮质发育不良峰会纪要

王韦¹, 王雅杰², 朴月善², 周东³

1. 首都医科大学宣武医院 神经内科 (北京 100035)

2. 首都医科大学宣武医院 病理科 (北京 100035)

3. 四川大学华西医院 神经内科 (成都 610041)

克利夫兰医学中心神经病学研究所 2019 年癫痫-局灶性皮质发育不良峰会 (Cleveland Clinic Neurological Institute Summit 2019: Epilepsy – Focal Cortical Dysplasia) 于 2019 年 9 月 12–15 日在美国克利夫兰召开。本次会议在国际抗癫痫联盟 (ILAE) 的支持下, 由克利夫兰医学中心神经病学研究所主办。会议主要聚焦于局灶皮层发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 的诊断与治疗, 邀请了世界范围内顶级专家对各自研究领域的新进展进行阐述, 来自世界 18 个国家和地区的学者对 FCD 的诊断、药物治疗、癫痫的外科治疗及基础研究的最新成果及进展进行了高水准及深度的讨论和交流。四川大学华西医院神经内科周东教授受邀参加并主持 9 月 15 日上午的会议。首都医科大学宣武医院病理科朴月善主任、王雅杰医师及神经内科王韦医师参加会议并进行壁报交流。

会议分为“ILEA FCD 分类 10 年经验”、“临床实践”、“FCD 分类更新的遗传学基础与未来”、“神经影像及分子机制”、“外科策略”等

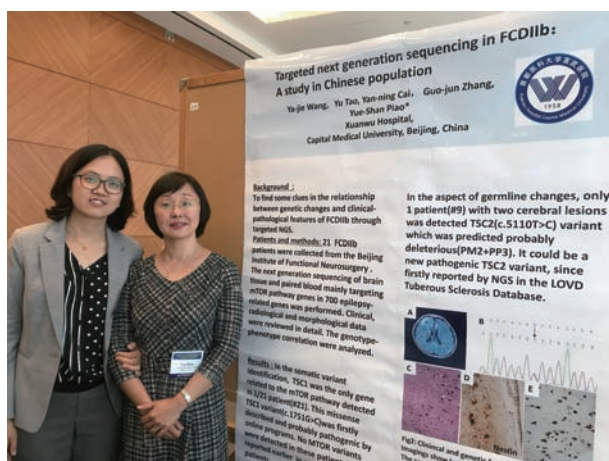


板块对上述问题进行阐述。以德国埃尔朗根大学医院神经病理研究所主任 Ingmar Blümcke 教授为代表的神经病理专家对于 FCD 的病理分型及分子遗传学研究进展进行了深入探讨, 共同讨论了 2011 年 ILAE 分型近十年实践中存在的问题及未来新分型存在的挑战。

1 神经病理与分子

此次癫痫峰会首次加入了 FCD 的神经病理学研究进展, 主要由 2011 年 ILAE FCD 分类专家共识的牵头人 Ingmar Blümcke 教授主持。

首先由克利夫兰癫痫中心主任 Imad Najm 教授回顾了自 1957 年文献开始有 FCD 这一病变的报道至 2011 年 ILAE 专家共识颁布的历程, 重点介绍了这期间几篇重要的文献和分类, 这些分类均是基于病理组织形态学提出和制定的。2011 年 FCD 分类标准已经在世界范围内应用和实践了近十年时间, 与会专家纷纷表示该分类面临诸多问题和挑战。Ingmar Blümcke 教授介绍了 FCD II 型由于具有特征性的细胞形态学改变, 而在不同机构和医生间具有较高的诊断一致性。然而, FCD I 型诊断

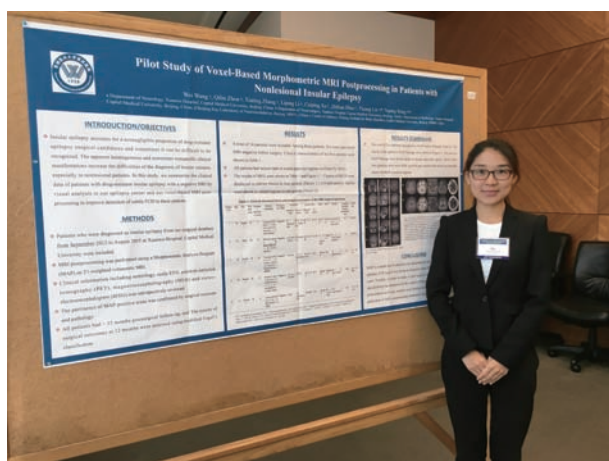


基金项目: 王韦由国家自然科学基金 (81801285) 资助; 朴月善及王雅杰由国家自然科学基金 (81471328) 资助

标准具有很强的主观性,世界范围内利用数字切片的调研结果发现,即使在神经病理专科医生之间其诊断一致性也不尽如人意。

加拿大的 Harvey Sarnat 教授介绍了神经胚胎学在指导 FCD 分类中的作用和意义。尤其提出了 FCD Ia 的柱状排列异常可能是皮质发育过程中局灶的成熟“停滞”的假说。来自法国的 Stephanie Baulac、美国的 Christopher Walsh、韩国的 Jeong Ho Lee 以及意大利的 Renzo Guerrini 教授讲述了应用分子生物学和分子遗传学手段探索和阐明 FCD 分子机制的最新进展及可能对新分类的推动作用,尤其是对 mTOR 信号通路相关的种系突变和体细胞突变分别在 FCD 的发生和其导致的神经电生理异常的可能机制进行了阐述。接下来英国的 Maria Thom、德国的 Ingmar Blümcke 以及荷兰的 Eleonora Aronica 三位神经病理学家分别对 FCD I、FCD II (包括最近提出的“沟底 FCD”、bottom-of-sulcus FCD、BOS FCD) 及 FCD III 型介绍了 2011 年分类在推行中存在的pecific问题和研究进展。Ingmar 教授建议在下一个版本中取消 FCD Ib 和 FCD Ic 两个亚型。与会专家对于 FCD III 型诊断的具体价值及意义也展开了激烈的讨论,尚未得出一致结论。

最后由来自澳大利亚的 Sam El-Osta 和德国的 Katja Kobow 博士介绍了应用 DNA 甲基化等表观遗传学指标在定义和分类 FCD 中应用的研究成果,认为通过差异甲基化分析,可以将 FCD 的各个类型区分开来。基于上述 FCD 的分子遗传学研究进展,Ingmar 教授提出制定新 FCD 分类的迫切性及必要性。新的分类将不仅仅局限于病理形态学的改变,而是把形态学及分子遗传学改变结合起来,以期得到更加精准的分类方法,能更好地与患者的预后相关联,指导临床的治疗。



2 临床与神经影像

在临床方面,来自巴西 Andre Palmieri 教授和克利夫兰的 Lara Jehi 教授均提到 FCD 不同分型与手术预后的相关性,FCD IIb 预后较好,FCD I 及 MRI 阴性的患者预后较差,通常 FCD IIb 在 MRI 上有更加明显的病灶,这也提示了精确定位致痫灶的重要性及致痫灶完全切除的必要性。目前有很多研究尝试寻找电生理特点与术后预后的相关性,但致痫灶的完全切除仍然是良好预后的唯一独立危险因素。同时,Jehi 教授提到,癫痫持续时间越长患者预后更差,不论组织病理学结果如何,早期手术(癫痫病程 ≤ 5 年)相比于延迟手术(癫痫病程 > 5 年)仍然有更好的预后。来自德国的 Hans Holthausen 教授认为:目前仍然缺乏对于 FCD I 型临床表型、影像学特点及特定分子/遗传学标志的认识,但对于有条件的 FCD I 的患者仍应积极采取手术治疗,该团队一项研究纳入了 24 例术后病理为 FCD Ia 的患者,再次复习临床及病理资料发现,其中三名患者证实为轻度皮质畸形伴少突胶质增生和癫痫(Mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia and epilepsy, MOGHE)。来自克利夫兰癫痫中心的神经外科医师 William Bingaman 教授通过病例的形式介绍了 FCD II 及沟底 FCD 的手术决策,强调综合症状学、MRI、PET、脑磁图、颅内电极等信息定位致痫灶的重要性,Bingaman 教授认为:对于 FCD II,运用颅内电极指导手术切除范围,或在皮层脑电图(EECoG)指导下直接进行病灶切除均是可行的,手术目标是同时切除 MRI 可视病灶及电生理重复异常放电区域;对于沟底 FCD,如果 MRI 病灶较为清晰且与其他临床信息相一致,可直接进行病灶切除术,有望通过较小的切除范围达到治疗效果,而对于损害更小的激光消融术仍需进一步研究。同时,克利夫兰癫痫中心的 Dileep Nair 和 Juan Bulacio 教授分别就 FCD 相关的皮质间诱发电位(Cortico-cortical evoked potential, CCEP)和立体定向脑电图(SEEG)临床工作及研究情况进行了介绍。FCD 是部分性症状性癫痫最常见的病理改变之一,静息态 MEG 及 fMRI 研究均显示,FCD 局部存在异常功能连接,CCEP 可以探测到某些异常的功能连接,为定位发作起源区域提供信息,颅内电极不同起始特点也可能与潜在的病理类型相关,例如 FCD IIa 相比 FCD I 及正常病理结果更常出现“slow repetitive spike pattern”,而气球样细胞

(Balloon cell)所在的区域相比于形态异常神经元所在的区域致病性更低,因此有研究认为气球样细胞可能存在“保护”作用。

在影像学方面,来自巴西的 Fernando Cendes 教授提出符合规范的癫痫扫描序列对发现病灶至关重要,ILAE 神经影像协作组建议采用 HARNES-MRI (Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences) 方案对数据进行采集,包括 3DT1 ($\leq 1\text{ mm}$)、FLAIR 影像以及高分辨率 2D T2 影像。其他影像学手段,如 PET,发作期 SPECT 在致痫灶的定位中也起到重要作用。PET 所提示的低代谢范围可能大于致痫病灶的范围;在癫痫发作后快速注射示踪剂的前提下,发作期 SPECT 对致痫灶的识别具有较高的敏感度。会议多次提到影像后处理技术在致痫灶识别中的作用,尤其对于肉眼无法识别的微小病灶,影像后处理技术可一定程度提高阳性病灶的检出率。来自克利夫兰癫痫中心的 Irene Wang 教授首先介绍了基于体素的形态学分析 (Voxel-based morphometry, VBM) 技术在 3T MRI 中的应用,对于术前判读为 MRI 阴性的病例,该技术具有 43% 的阳性病灶检出率,且具有较高的敏感度和特异度 (敏感度 0.9, 特异度 0.67)。7T MRI 的应用可以进一步提高微小病灶的识别率,对于 3T MRI 判读为阴性的患者,7T MRI 可以增加 25% 的病灶检出率 (仅肉眼读片),若 7T MRI 结合 VBM 影像后处理技术,阳性率可以提到到 49%,同时,研究发现对于不同病理类型的病灶,7T MRI 的病灶检出率均高于 3T MRI。另外, Irene

Wang 教授还特别介绍了 MR 指纹识别技术 (MR Fingerprinting, MRF),通过技术的改进,MRF 扫描不但可以缩短扫描时间,同时可以应用于大部分的传统 MRI 定性方法中。相比于传统 MRI, MRF 可以实现真正的组织定量测定,同时提供多种参数检查的高度可重复性、准确和快速的高质量图像,也可实现可靠的、标准化的图像生物标志物及其多参数组合的研究。

会议不但有精彩的学术报告,还有来自各个国家和地区的研究小组进行海报交流。首都医科大学宣武病理科朴月善教授、王雅杰医师及神经内科王伟医师分别进行了题为《局灶皮层发育不良 IIb 型患者中二代测序研究结果》和《基于体素的形态学分析 MRI 图像后处理技术在 MRI 阴性的岛叶癫痫患者中的初步研究》的海报交流,分别就 FCDIIb 中可能的种系突变及体细胞突变筛查、MRI 阴性癫痫患者的影像后处理等问题与参会代表进行了交流。朴月善教授团队的研究内容还受到了 Ingmar Blümcke 教授的关注,他表示目前 FCD 的分子遗传学研究还处于起步阶段,多中心、规范化的研究尤为重要。并期望在今后的研究中各国各机构能进一步合作。

综上,本次会议在诸多领域介绍了最新进展,可以看到在 ILAE 2011 年 FCD 分类颁布的近十年,各领域的学者们为揭示致痫灶的临床及病理、生理特点做出了不懈的努力。会议也就目前 FCD 分类存在的问题进行了讨论,为未来进一步优化组织病理分类提供了思路。

• 纪 要 •

第八届中国抗癫痫协会国际癫痫论坛纪要

2019年10月18日—20日,由中国抗癫痫协会(CAAE)主办的“第八届 CAAE 国际癫痫论坛”在海天一色的青岛西海岸隆重召开。来自全国和台港澳地区以及部分国家的权威专家约1300余名同道齐聚青岛,共享学术盛宴、共商学科发展。

本届论坛亮点众多,主会场、分会场相得益彰,精彩纷呈。会议内容涵盖癫痫基因组学、脑科学、内科及电生理学、手术技术、病例讨论等领域。会议邀请国内外癫痫领域著名专家和活跃在临床一线的优秀中青年专家,通过学术主题演讲、专题报告、病例讨论等形式为癫痫相关疾病的临床诊治提供了宝贵的经验。

大会在癫痫病友林建旭小朋友优美的古筝乐曲中拉开了帷幕。大家热烈鼓掌向勇于同病魔斗争的小病友致敬,让每一位患者向阳而生,是我们每一位同道的责任与使命。论坛开幕式由 CAAE 副会长、复旦大学附属儿科医院王艺教授主持。首先洪震会长致开幕辞,他指出“CAA E 国际癫痫论坛”已举办八届,论坛从无到有、从弱到强,从水平落后向国际一流大踏步迈进,所走的历程伴随着 CAAE 的成长历程,恰如其分地反映出了中国抗癫痫事业的发展历程。国际抗癫痫联盟(ILAE)亚大区执委会主席 Akio Ikeda 教授代表国际组织表达了对本次大会的祝贺,CAA E 作为 ILAE 的最大会员单位,在全球抗癫痫事业中发挥着重要作用。李世绰创会会长代表老一代专家深情讲话。他说:“我的后半生最执着、热爱和为之奋斗的事业,就是抗癫痫事业。看到协会不断发展壮大,有数以千计的中青年专家正在迅速成长起来,感到欣慰和高兴。可以看到大会的组织、宣传、规模、水平和内容都达到了新高度。希望未来论坛更加国际化、学术水平继续提升。”国家卫健委医政医管局张萌同志在致辞中对协会的工作进行了充分肯定,他谈到:“中国抗癫痫协会正在干着十分有意义的工作,取得了显著的成效和突破,抓住了人民群众的需求和卫生健康事业发展的重点。这些工作树立‘以患者为中心’的理念,围绕患者需求配置资源,改进流程,落实习近平总书记在卫生与健康大会中指出的‘大卫生,大健康’理念。我们将继续关注和支持这些癫痫诊治和建立相关医疗模式的工作,形成可复制可推广的经验借鉴。”

大会学术委员会从全国癫痫相关专业600余篇论文中评选出10篇优秀论文,其中优秀论文三等奖5名,二等奖3名,一等奖2名,现场为作者颁发优秀论文证书。国家医学考试中心王江红处长讲话并宣布“第七期全国脑电图学专业水平考试”结果,并与刘晓燕教授共同向“第七期全国脑电图学专业初、中级水平考试”的学员代表颁发证书。

此外,大会上癫痫中心规范化建设工作委员会王玉平主任委员宣读了“关于公布首批全国 CAAE 综合癫痫中心的通知”。随后进行了隆重的授牌仪式中,全国首批15家综合癫痫中心正式亮相。

历时3天,本届国际癫痫论坛于10月20日圆满结束,国内外神经科学领域众多权威专家就癫痫领域的热点问题和学术进展进行交流与探讨,推动抗癫痫医疗事业发展。

中国抗癫痫协会秘书处

2019年10月

• 作者 • 读者 • 编者 •

《癫痫杂志》2020 年度刊期报道计划

《癫痫杂志》是由教育部主管，四川大学主办，《癫痫杂志》编辑部编辑出版的医学专业类学术期刊，系中国抗癫痫协会会刊。本刊于 2015 年 7 月正式出刊，为双月刊，向国内、外公开发刊，在中国抗癫痫协会和各位编委老师的支持和帮助下业已顺利出版发行 27 期杂志。本刊办刊宗旨是及时、准确、全面地报道国内外癫痫科学领域工作者在防病治病、科学研究、教学等工作中取得的经验、科研成果、技术革新、学术动态等，报道国内外癫痫科学领域的重大研究成果和研究进展。本刊分为论著、综述、Epilepsia 专栏、病例讨论、世界舞台·中国好声音、纪要等栏目，为了更好地为癫痫病学学者提供互相交流诊治经验、交换研究成果的平台，促进我国癫痫专业领域的科研进展，现将本刊 2020 年全年各期报道主题公布如下，欢迎各位专家老师踊跃投稿！

网上投稿系统：<http://www.journalep.com>

杂志邮箱：Journalofepilepsy@163.com

地址：四川省成都市武侯区国学巷 37 号 华西医院《癫痫杂志》编辑部

联系电话：028-85421227

邮编：610041

《癫痫杂志》编辑部

2019-11

期数	出刊日期	报道主题
第一期	2020.01.25	癫痫的内科治疗及临床诊治研究
第二期	2020.03.25	儿科癫痫综合征
第三期	2020.05.25	特殊人群的癫痫治疗，流行病学，癫痫共病及社会心理学问题
第四期	2020.07.25	癫痫的神经电生理、影像学和病理学
第五期	2020.09.25	癫痫基础研究及转化医学
第六期	2020.11.25	癫痫术前评估及外科治疗

• 消 息 •

全国首批“CAAE 综合癫痫中心”隆重授牌

2019 年 10 月 18 日在中国抗癫痫协会 (CAAE) 主办的“第八届 CAAE 国际癫痫论坛”上癫痫中心规范化建设工作委员会王玉平主任委员宣读了“关于公布首批全国 CAAE 综合癫痫中心的通知”。在隆重的授牌仪式中, 全国首批 15 家综合癫痫中心正式亮相。

首都医科大学宣武医院党委书记张国君教授、首都医科大学附属北京天坛医院医院办公室刘旭主任、首都医科大学三博脑科医院王保国书记、中南大学湘雅医院江泓副院长、四川大学华西医院院长助理毛珂教授、北京大学第一医院医务处汪波副处长、浙江大学医学院第二附属医院医务部吴培林主任、解放军总医院卫勤部国家喜部长、上海交通大学附属仁济医院张继东常务副院长、复旦大学附属华山医院赵重波副院长、广州医科大学附属第二医院刑洲副院长、空军军医大学(西京医院)医教部程鹏远主任、清华大学玉泉医院王斐副书记、北京协和医院医务处柴文昭处长、兰州大学第二附属医院白锋副院长分别代表各自的医院接受授牌。

复旦大学附属华山医院的赵重波副院长代表 15 家综合癫痫中心发言, 对本项工作给予了高度评价。他讲到: “CAAE 成立以来, 我目睹了国内各级医院和神经内、外、儿科在癫痫规范诊疗中取得的成绩和进步, 目睹了 CAAE 对各级医生的教学、培训和癫痫知识推广的工作, 目睹了各级神经科医生对癫痫知识学习的热情。癫痫中心是适应现代癫痫诊疗模式的最佳医疗组织形式, 癫痫中心的建设对促进多学科协作、规范癫痫诊疗行为、促进我国抗癫痫事业发展具有重要作用。这次我院与全国 15 家兄弟医院有幸成为首批综合癫痫中心, 我们倍感荣幸, 这是对我们前期工作的肯定, 也是对我们今后工作的鞭策。”

综合癫痫中心评选及授牌, 是 CAAE 近年来的开创性工作之一, 是我国抗癫痫事业发展中的一个重要里程碑, 对建立我国癫痫中心标准、规范癫痫中心管理将起到积极的作用, 意义深远, 责任重大!

中国抗癫痫协会秘书处

2019 年 10 月



• 消 息 •

2019—2020 年度《癫痫杂志》 全国有奖征文启事

癫痫是神经病学临床工作的热点、难点之一,作为癫痫学科学术交流平台的《癫痫杂志》于2015年7月创刊。《癫痫杂志》是由教育部主管,四川大学主办,《癫痫杂志》编辑部编辑出版的医学专业类学术期刊,系中国抗癫痫协会会刊。本刊分为论著、综述、Epilepsia专栏、病例讨论、世界舞台·中国好声音、纪要等栏目。为了更好地促进我国癫痫专业领域的科研进展,提高我国癫痫诊疗的规范化程度和学术水平,现特举办有奖征文活动。现将相关事项说明如下:

1 征文活动时间

即日—2020年5月31日

2 征文对象

从事神经科学及癫痫等专业科研、临床、教学人员以及在校大学生、研究生。

3 征文要求

(1) 征文侧重于临床应用的研究(75%),兼顾基础研究(25%),论著为宜,欢迎撰写在病例选择、治疗方案、疗效观察等方面有阴性、阳性对照组,有前瞻性设计的科研论文;(2) 写作规范参见《癫痫杂志》编辑部稿约规定,电子投稿的文章用Word软件输入。论著类文章≥5 000字,综述类4 000字左右,病例分析≥4 000字,所有来稿必须格式完整并注明作者姓名、职称、单位科室、地址和邮编、Email及电话;(3) 文章未公开发表。

4 投稿方式

(1) 电子邮件投稿: journalofepilepsy@163.com; (2) 在线投稿系统: 癫痫杂志官网 <http://www.journalep.com/journal/dxzz>。投稿请注明: 有奖征文活动。一经投稿则视为同意本刊版权协议。

5 征文评审

(1) 征文由编辑部组织国内癫痫学科权威专家于2020年7月集中进行评审;(2) 评审标准: 依据论文的设计水平、科学性、真实性等进行评审;(3) 评审工作结束后,结果将在《癫痫杂志》公布;(4) 所有优秀论文均优先在《癫痫杂志》发表。

6 奖项设置

一等奖2名;二等奖5名;三等奖10名;优秀奖若干。奖金500~3 000元不等。

本活动解释权归《癫痫杂志》编辑部所有。

《癫痫杂志》编辑部

2019年11日



2019 年第 5 卷文题索引

[按栏目顺序排列(作者), 卷(期): 页]

论著

- 癫痫患者睡眠障碍及其影响因素研究(孙萌, 丁瑶, 丁美萍), 5(1): 11-15.
- 187 例成人睡眠相关性癫痫患者的临床特征及视频脑电图分析(黄莎, 肖波, 冯莉, 等), 5(1): 16-20.
- 苯妥英钠耐药性颞叶内侧癫痫大鼠模型的构建(方子妍, 吴逢春, 陈树达, 等), 5(1): 21-25.
- 抗癫痫药物与华法林抗凝治疗的影响(薛红, 翁柠, 王强), 5(1): 26-29.
- 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, 孙伟, 毛玲艳, 等) 5(2): 81-87.
- Aicardi-Goutières 综合征一例(高在芬, 贺晶, 史建国, 等), 5(2): 88-93.
- 一例核磁共振阴性的岛叶癫痫治疗与分析(李恺焯, 龙绮婷, 费凌霄, 等), 5(2): 94-102.
- 长程视频脑电监测过程的质量管理(李静雯, 李晓宁, 刘永红, 等), 5(2): 103-105.
- 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, 黄淡奎, 佃春红), 5(2): 106-108.
- 维拉帕米对慢性颞叶内侧癫痫模型大鼠抗癫痫药物分布的影响(方子妍, 吴逢春, 陈树达, 秦家明, 宁玉萍, 周列民), 5(3): 165-169.
- 癫痫患者认知功能障碍的危险因素分析(秦晋, 罗晓梅, 李浩洋, 李季萌, 魏世丽, 张庆), 5(3): 170-175.
- 神经导航联合超声切除伴发癫痫的脑胶质瘤(郭韬, 郭非, 刘倩薇), 5(3): 176-181.
- 海马硬化型颞叶癫痫的外科治疗——附 42 例报告(王焕明, 胡飞, 陈俊, 熊玉波, 杨崇阳, 陈阳, 杨艳萍), 5(3): 182-186.
- 天浆牛黄散对匹罗卡品大鼠癫痫模型的影响(苑斌, 卜美玲, 田佳钰, 张蕾, 孙永安), 5(3): 187-191.
- KCNQ2 基因相关癫痫的临床表型谱研究(曾琦, 张月华, 杨小玲, 等), 5(4): 244-256.
- 北京地区 2 357 名健康人脑电图分析报告(吴逊), 5(4): 257-262.
- 癫痫发作诱发因素的初步调查(曹咪, 邓艳春), 5(4): 263-267.
- 中国西部地区成人癫痫共患病现状及影响因素(何琴, 张琛启, 孙红斌), 5(4): 268-275.
- 低级别胶质瘤伴局灶性脑皮质发育不良的癫痫患者手术治疗(吴海洋, 张新定), 5(4): 276-279.
- 重复经颅磁刺激治疗癫痫疗效的系统评价及 Meta 分析(童婧怡, 黎昌炫, 刘永宏, 等), 5(5): 338-350.
- 黑龙江省海林市农村癫痫防治管理项目追踪调查分析(何伟丽, 闫世春, 马广玉, 等), 5(5): 351-355.
- 知行信模式路径表在癫痫患儿医护一体化健康教育中的应用(刘美丽, 李艳, 朱丽辉, 等), 5(5): 356-362.
- 外伤性颅骨缺损修补术后继发癫痫的相关危险因素分析(陈杰, 雷町), 5(5): 363-366.
- 成年人枕叶癫痫与颞叶癫痫临床特征比较及对情绪与认知影响(李楠, 林卫红), 5(6): 424-430.
- 发作期头皮电极脑电图在局灶性癫痫诊断中的价值(金洋, 张玮, 徐斌, 等), 5(6): 431-439.
- DNA A3243G 突变相关 MELAS 综合征 4 例临床特点及治疗(冯杰, 高丽, 任纯明), 5(6): 440-444.
- 西藏地区心因性非癫痫性发作的临床特征分析(何世华, 卓玛, 赵玉华, 等), 5(6): 445-449.

专家共识

- 儿童癫痫共患孤独症谱系障碍诊断治疗的中国专家共识(中国抗癫痫协会共患病专业委员会), 5(1): 3-10.
- 癫痫共患偏头痛诊断治疗的中国专家共识(中国抗癫痫协会共患病专业委员会), 5(5): 327-337.
- 癫痫共患睡眠障碍诊断治疗的中国专家共识(中国抗癫痫协会共患病专业委员会), 5(6): 417-423.

专家述评

- 战胜癫痫——我们的核心使命(李世倬), 5(1): 1-2.
- 中国癫痫诊断治疗现状(唐颖莹, 陆璐, 周东), 5(3): 161-164.



癫痫持续状态进展(陆璐, 李劲梅, 周东), 5(4): 241-243.

综述

新发难治性癫痫持续状态研究进展(董军, 张鹏, 陈阳美), 5(1): 30-33.

癫痫与昼夜节律(张亚男, 孙晴晴, 林卫红, 等), 5(1): 34-37.

良性内侧颞叶癫痫的研究进展(黄小冬, 任惠), 5(1): 38-40.

婴儿痉挛的治疗进展(南在元, 郝艳秋), 5(1): 41-46.

癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(孙萌, 丁美萍), 5(2): 109-112.

睡眠对癫痫及癫痫发作的影响(袁潇, 孙美珍), 5(2): 113-115.

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), 5(2): 116-119.

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), 5(2): 120-124.

婴儿痉挛症动物模型研究进展及其评价(刘雨田, 邹丽萍), 5(2): 125-129.

精准医疗在难治性癫痫中的现状(胡笑月, 汤继宏, 华颖), 5(3): 192-195.

自身免疫性脑炎继发癫痫风险的研究进展(邓阳燕, 陈阳美), 5(3): 196-199.

癫痫对患者认知影响的研究现状及进展(尹江宁, 张鸿), 5(3): 200-204.

丙戊酸钠所致震颤的临床特征及诊治进展(胡美玲, 孙红斌), 5(3): 205-208.

抗癫痫药物所致不良反应的研究进展(中国抗癫痫协会精准医学与药物不良反应监测专业委员会), 5(4): 280-284.

癫痫发作诱导 Wnt/ β -连环蛋白信号通路的变化——新型抗癫痫治疗的潜在靶点(王柯默, 刘学伍), 5(4): 285-288.

脑电图检查对自身免疫性脑炎的诊断进展(张祎凡, 邵晓秋, 王群), 5(4): 289-291.

神经心理评估在癫痫术前评估中的应用(黎思娴, 姚晨, 杜晓萍, 等), 5(4): 292-296.

拉考沙胺——部分性癫痫发作的新选择(虞培敏, 洪震), 5(5): 367-371.

MRI、 18 F-FDG PET 以及 PET/MRI 在难治性癫痫术前精准定位中的价值(郭坤, 卢洁), 5(5): 372-375.

迷走神经刺激术治疗儿童难治性癫痫的研究进展(曹艺耀, 熊金彪, 杨卫东, 等), 5(5): 376-381.

脑损伤生物标记物研究进展(索桂海, 汤继宏), 5(5): 382-385.

DEPDC5 基因突变与癫痫(魏子涵, 乔晓枝, 邓艳春), 5(6): 450-453.

难治性癫痫与阻塞性睡眠呼吸暂停的研究进展(王璐, 陈阳美), 5(6): 454-457.

耐药性癫痫及其分子遗传学机制研究(吴华敏, 续蕾), 5(6): 458-462.

迷走神经刺激术治疗儿童药物难治性癫痫的研究进展(张桐, 汤继宏), 5(6): 463-466.

Epilepsia 专栏

中低收入国家癫痫过早死亡: 国际抗癫痫联盟死亡率专业组系统评价(陆璐 译, 童馨 慕洁 审), 5(1): 47-56.

欧洲癫痫外科中心神经心理学评估现行标准(张颖 译, 高慧 慕洁 审), 5(1): 57-69.

儿童癫痫自我管理的干预措施: 证据等级是什么(江欣悦 译, 熊维希 慕洁 审), 5(2): 130-139.

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(李思思 译, 熊维希 慕洁 审), 5(2): 140-147.

在癫痫猝死模型中昼夜节律改变和时钟基因及 Sirtuin 1 的振荡(高慧 译, 童馨 慕洁 审), 5(3): 209-219.

医疗人员对心因性非痫性发作的观点研究: 基于定性与定量研究的系统回顾(林岷涛 译, 熊维希 慕洁 审), 5(3): 220-230.

国际抗癫痫联盟心理工作组循证建议: 成人和儿童癫痫患者的心理治疗(肖英凤 译, 童馨 慕洁 审), 5(4): 297-311.

心因性非癫痫性发作患者和癫痫患者心理治疗期间发作的频率及管理(袁振宇 田淼晶 译, 薛国芳 审), 5(4): 312-319.

癫痫患儿注意缺陷多动障碍筛查、诊断和管理的系统评价: 国际抗癫痫联盟儿科委员会共病工作组共识(张乐 译, 童馨 慕洁 审), 5(5): 386-395.

禁忌用药对 Dravet 综合征认知结局的影响及初次非高热性痫性发作年龄对 SCN1A 相关痫性发作表型的临床预测作用(覃英杰 译, 慕洁 熊维希 审), 5(5): 396-405.



癫痫的一级预防：一项来自国际抗癫痫联盟预防工作组的报告(张颖颖 译, 童馨 慕洁 审), 5(6): 467-474.

大麻二酚在儿童和成人耐药性癫痫的长期安全性和治疗效果评价：基于扩大受试试验的结果(林岷涛 译, 高慧 慕洁 审), 5(6): 475-481.

技术创新

介绍一种视频脑电图监测电极固定法在癫痫患儿术前评估中的设计与应用(胡华兰, 张大华, 梁永红, 等), 5(1): 70-72.

病例讨论

岛叶岛盖局灶性多小脑回所致药物难治性癫痫手术治疗一例(张小斌, 王逢鹏, 高志莹, 等), 5(1): 73-76.

癫痫合并支气管源性囊肿一例(林文鑫, 梁超, 樊森, 等), 5(2): 148-149.

一例发作症状类似 Panayiotopoulos 综合征的局灶性癫痫诊断治疗(郝茹, 勇彤, 魏才, 等), 5(2): 150-151.

视频脑电监测下儿童癫痫濒临癫痫猝死事件一例(李沁晏, 廉荣镇, 肖能, 等), 5(3): 231-237.

表现为 Lennox-Gastaut 综合征的精神智力发育迟滞 13 型一例(李鑫鑫, 刘松岩, 姜丽, 等), 5(4): 320-322.

KRAS 基因新生突变致 Cardio-facio-cutaneous 综合征一例(乔晓颖, 廖建湘), 5(5): 406-408.

线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征临床特点及脑电图分析(殷小静, 刘芬, 朱瑞媛, 等), 5(5): 409-412.

依托咪酯相关的语言及记忆试验一例并文献复习(黎思娴, 姚晨, 陈志聪, 等), 5(6): 482-486.

一例酷似瑞氏综合征的急性坏死性脑病(孙明霞, 诸澎伟, 华颖, 等), 5(6): 487-491.

世界舞台 中国好声音

囊泡乙酰胆碱转运体减少与癫痫相关记忆障碍有相关性：一项 [^{18}F]VAT 正电子发射断层扫描脑成像研究(吴旭青, 赵亚楠, 丁晶, 等), 5(1): 77.

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, 韩春雷, 刘焕光, 等), 5(2): 152-153.

发作间期棘波对单侧颞叶癫痫患者海马和杏仁核功能连接网络的实时影响：EEG-fMRI 研究(童馨, 安东梅, 龚启勇, 等), 5(3): 239-239.

继发于脑软化灶的难治性癫痫的手术疗效与预后因素分析(贺星惠, 翟锋, 关宇光, 等), 5(4): 323.

病毒性脑炎后癫痫的手术疗效：基于立体定向脑电图的临床研究(刘一鸥, 周文静, 洪波, 等), 5(5): 413-413.

GABRB3 突变引发 GABA_A 受体突触聚集差异化导致轻重不一的癫痫综合征(石奕武, 张琦, 汪洁, 等), 5(6): 492.