

# 减药对儿童癫痫术前评估长程脑电图监测的影响



王文<sup>1</sup>, 王爽<sup>1,2</sup>, 于国静<sup>1</sup>, 刘通<sup>1</sup>, 刘晓燕<sup>1,2</sup>, 蔡立新<sup>1</sup>

1. 北京大学第一医院 儿童癫痫中心(北京 100034)

2. 北京大学第一医院 儿科(北京 100034)

**【摘要】** 目的 分析减药对难治性癫痫患儿术前评估进行长程脑电图监测的影响。方法 回顾性分析 2018 年 8 月–2019 年 12 月期间北京大学第一医院儿童癫痫中心需术前评估的难治性癫痫患儿, 进行术前长程脑电图监测的资料。监测时长: ① 已监测到 3 次临床发作, 或② 监测时间满 10 天。按既定方案减停抗癫痫药物 (AEDs)。结果 本研究中共 576 例患儿需要癫痫术前评估的发作期脑电图 (EEG), 年龄范围 10 月龄~17 岁, 平均年龄 (5.9±6.3) 岁, 中位年龄 4.4 岁, 其中 75 例 (75/576, 13.0%) 需要减药才能获取发作期 EEG。75 例患儿中男 38 例, 女 37 例。年龄范围 15 月龄~17 岁, 平均年龄 (8.3±4.2) 岁, 中位年龄 7.0 岁。分析 65 例遵照既定减药方案减药患儿的 EEG 及临床资料: 总监测时长为 44.1 h (约 2 天)~241.8 h (约 10 天), 中位数: 118.9 h (约 5 天)。减药前发作间期脑电图 EEG 表现: 局灶性发作间期样放电 (Interictal epileptiform discharge, IED) 39 例 (39/65, 60%), 局灶及广泛性 IED 2 例 (2/65, 3.1%), 多灶性 IED 20 例 (20/65, 30.7%), 多灶及广泛性 IED 2 例 (2/65, 3.1%), 减药前无 IED 为 2 例 (2/65, 3.1%)。减药后 IED 无变化 18 例 (18/65, 27.7%); 减药后 IED 有变化共 47 例: 加重 46 例 (46/65, 70.8%), 减少的仅 1 例。在 46 例 IED 加重的患儿中, 原有 IED 增多 41 例 (41/46, 89.1%); 出现广泛性 IED 5 例 (5/46, 10.9%)。46 例 IED 加重的患儿 87.3% 出现在减药后 3 天内。减药后 56 例 (86.2%, 56/65) 出现发作, 均监测到惯常发作, 其中 80.4% 在减药 3 天内出现发作。8 例 (14.3%) 出现继发双侧强直阵挛发作 (Bilateral tonic-clonic seizure, BTCS), 其中仅 1 例惯常发作中未见 BTCS。56 例患儿中, 94.6% (53/56) 减 2 种 AEDs 即可出现发作。结论 ① 本组难治性癫痫患儿中 13.0% 需要减停 AEDs 获得发作期 EEG; ② 其中绝大部分患儿 (86.2%) 可通过减药获得发作期 EEG, 减药后的 IED 和发作期 EEG 对致痫灶定位仍很有帮助; ③ 绝大多数患儿减停 2 种 AEDs 或减停 AEDs 3 天内即可获得发作期 EEG; ④ 新出现的发作泛化极为少见。

**【关键词】** 癫痫; 抗癫痫药物; 长程脑电图监测; 术前评估; 儿童

## The effect of medication withdraw on long-term electroencephalogram monitoring in children who need preoperative assessment for refractory epilepsy

WANG Wen<sup>1</sup>, WANG Shuang<sup>1,2</sup>, YU Guojing<sup>1</sup>, LIU Tong<sup>1</sup>, LIU Xiaoyan<sup>1,2</sup>, CAI Lixin<sup>1</sup>

1. Pediatric Epilepsy Center, Peking University First Hospital, No.1, Xi'anmen Street, Xicheng District, Beijing 100034, China

2. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, No.1, Xi'anmen Street, Xicheng District, Beijing 100034, China

Corresponding author: WANG Shuang, Email: drwangshuang@vip.sina.com

**【Abstract】** **Purpose** To analyze the effect of medication withdraw (MW) on long-term electroencephalogram (EEG) monitoring in children who need preoperative assessment for refractory epilepsy. **Methods** Retrospective analysis was performed on the data of preoperative long-term EEG monitoring of children with refractory epilepsy who needed preoperative evaluation in the Pediatric Epilepsy Center of Peking University First Hospital from August 2018 to December 2019. Monitoring duration: ① at least three habitual seizures were detected, or ② the monitoring duration were as long as 10 days. MW protocol was according to the established plan. **Results** A total of 576 children (median age 4.4 years) required presurgical ictal EEGs, and 75 (75/576, 13.0%) needed MW for ictal EEGs. Among the 75 cases, 38 were male and 37 were female. The age range was from 15 months to 17 years (median age: 7.0 years). EEG and clinical data of with 65 children who strictly obey the MW protocol were analyzed. The total monitoring duration range was from 44.1 h

(about 2 days) to 241.8 h (about 10 days)(median: 118.9 h (about 5 days)). Interictal EEG features before MW were including focal interictal epileptiform discharge (IED) in 39 cases (39/65, 60%), focal and generalized IED in 2 cases (2/65, 3.1%), multifocal IED in 20 cases (20/65, 30.7%), multifocal and generalized IED in 2 cases (2/65, 3.1%), and no IED in 2 cases (2/65, 3.1%). After MW, 18 cases (18/65, 27.7%) had no change in IED and the other 47 cases had changes of IED after MW. And IEDs in 46 cases (46/65, 70.8%) were aggravated, and IED was decreased in 1 case. The pattern of aggravated IED was original IED increasement, in 41 cases (41/46, 89.1%), and 5 cases (5 /46, 10.9%) had generalized IED which was not detected before MW. Of the 46 patients with IED exacerbations, 87.3% appeared within 3 days after MW. Habitual seizures were detected in 56 cases (86.2%, 56/65) after MW, and within 3 days of MW in 80.4% cases. Eight patients (14.3%) had secondary bilateral-tonic seizure (BTCS), of which only 1 patient had no BTCS in his habitual seizures. In 56 cases, 94.6% (53/56) had seizures after MW of two kinds of AEDs. **Conclusions** ① In this group, thirteen percent children with intractable epilepsy needed MW to obtain ictal EEG; ② Most of them (86.2%) could obtain ictal EEG by MW. The IED and ictal EEG after MW were still helpful for localization of epileptogenic zone; ③ Most of the patients can obtain ictal EEG within 3 days after MW or after MW of two kinds of AEDs; ④ The new secondary generalization was extremely rare.

**【Key words】** Epilepsy; Antiepileptic drugs; Long-term electroencephalography monitoring; Presurgical evaluation; Children

长程视频脑电图监测是癫痫外科术前评估的重要环节<sup>[1,2]</sup>。既往为数不多的文献主要的研究对象是成人<sup>[3-5]</sup>，针对儿童的研究很少<sup>[6]</sup>，本研究仅针对 18 岁以下儿童进行。减停正在口服的抗癫痫药物 (AEDs) (以下简称减药) 为术前评估中长期视频脑电图监测获取发作期脑电图的常用手段，主要针对发作相对较少的患者 (每周 ~ 每月发作)。研究回顾性分析 2018 年 8 月—2019 年 12 月北京大学第一医院儿童癫痫中心需术前评估 576 例药物难治性癫痫患儿，进行术前发作期视频脑电图 (VEEG) 监测，其中 75 例患儿需减药，本研究对此 75 例患儿进行了回顾性分析，旨在分析减药对儿童长程 VEEG 监测的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料收集

回顾性分析 2018 年 8 月-2019 年 12 月本中心术前评估 576 例患儿，其中 75 例需要减药获得发作期脑电图 (EEG)。10 例患儿家长自行减药，余 65 例患儿按本中心减药方案减药。所有按方案减药的患儿监护人签署减药知情同意书。本研究获得北京大学第一医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 视频脑电图监测** 所有患儿均采用 32 通道 NihonKohden EEG-1200C 视频脑电图设备进行脑电图监测。根据国际 10-20 系统粘贴银盘电极，且均粘贴颞弓下电极及 T1、T2 电极，并同时记录心电图和双侧三角肌、股四头肌肌电，根据患儿发作情况加装双侧前臂、眼睑或口角肌电电极。监测时

长：① 已监测到 3 次临床发作或 ② 监测时间满 10 天。

**1.2.2 抗癫痫药物减药方案** ① 监测第一个 24 h 之后，未监测到癫痫发作，开始减药；② 先减相对最有效的一种 AED (根据家长和/或医生的判断)，剂量减半；若第二个 24 h 后仍未监测到癫痫发作，此药减停；之后其他 AEDs 的减停方式以此类推；③ 监测结束当天，所有 AEDs 恢复原剂量。

**1.2.3 减药前后 EEG 变化的判断** 由 2 名有经验的 EEG 技师分别阅图，判断 EEG 的变化情况。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

本研究中共 576 例患儿需要行发作期 EEG，年龄 10 月龄 ~ 17 岁，平均年龄 (5.9±6.3) 岁，中位年龄 4.4 岁，其中 75 例 (75/576, 13.0%) 需减药才能获得发作期 EEG。75 例患儿中男 38 例，女 37 例；年龄范围 15 月龄 ~ 17 岁，平均年龄 (8.3±4.2) 岁，中位年龄 7.0 岁。由于 10 例患儿未按方案减药，其后仅分析 65 例遵照减药方案减药患儿。65 例遵照减药方案减药患儿的总监测时长为 44.1 h (约 2 天) ~ 241.8 h (约 10 天)，中位数：118.9 h (约 5 天)。其中监测时长在 5 天以内为 41 例 (63.1%)，7 天以内为 61 例 (93.8%)。

### 2.2 减药前发作间期脑电图表现

局灶性发作间期痫样放电 (Interictal epileptiform discharge, IED) 39 例 (39/65, 60%)，局灶及广泛性 IED 2 例 (2/65, 3.1%)，多灶性 IED 20 例 (20/65, 30.7%)，多灶及广泛性 IED 2 例 (2/65, 3.1%)，减药前无 IED 为 2 例 (2/65, 3.1%) (图 1)。

### 2.3 减药后发作间期脑电图表现

较减药前 IED 无变化 18 例 (18/65, 27.7%) (其中 1 例减药前后均未见 IED)。减药后 IED 有变化共 47 例: 加重 (原有 IED 增多或出现广泛性 IED) 46 例 (46/65, 70.8%), 减少的仅 1 例。在 46 例 IED 加重的患儿中, 原有 IED 增多 41 例 (41/46, 89.1%) (其中 1 例减药前无 IED, 减药后出现) (图 2); 出现广泛性 IED 5 例 (5/46, 10.9%) (图 3); IED 减少 1 例 (1/65, 1.5%) IED 改变与减药的时间关系详见表 1。46 例 IED 加重的患者 87.3% 出现在减药后 3 天内, 1 例 IED 改善出现在减药后第 2 天。

### 2.4 减药后发作情况

65 例中减药后仍未监测到发作的有 9 例 (13.8%), 其中 1 例减药后 IED 减少。56 例 (86.2%) 减药后出现发作, 详见表 2。其中 80.4% 在减药 3 天内出现发作。56 例均监测到惯常发作。其中 4 例 (4/56, 7.1%) 出现了新的发作形式, 均为局灶性发作; 8 例 (14.3%) 出现继发双侧强直阵挛发作 (Bilateral tonic-clonic seizure, BTCS), 其中 1 例出现癫痫发作持续状态 (为此患儿惯常发

作), 此 8 例中仅有 1 例惯常发作中未见 BTCS。

### 2.5 减停抗癫痫药物种类与发作的关系

56 例减药后发作的患儿中, 减药前服用 1 种 AED 的 8 例 (14.3%), 2 种 AEDs 的 19 例 (33.9%), 3 种 AEDs 的 21 例 (37.5%), 4 种 AEDs 的 7 例 (12.5%), 5 种 AEDs 的 1 例 (1.8%)。

56 例减药后发作的患儿中, 减 1 种 AED 出现发作的 33 例 (58.9%), 减 2 种 AEDs 出现发作的 20

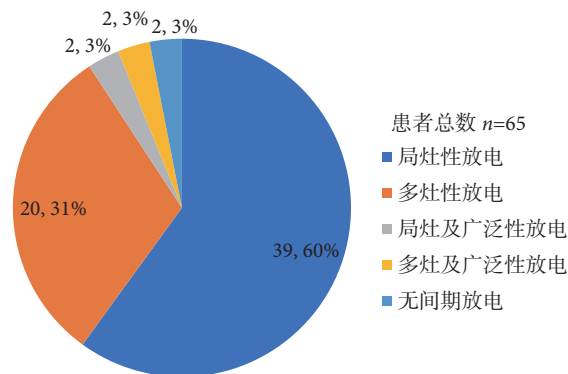


图 1 减药前 IED 情况  
Fig.1 IED before MW

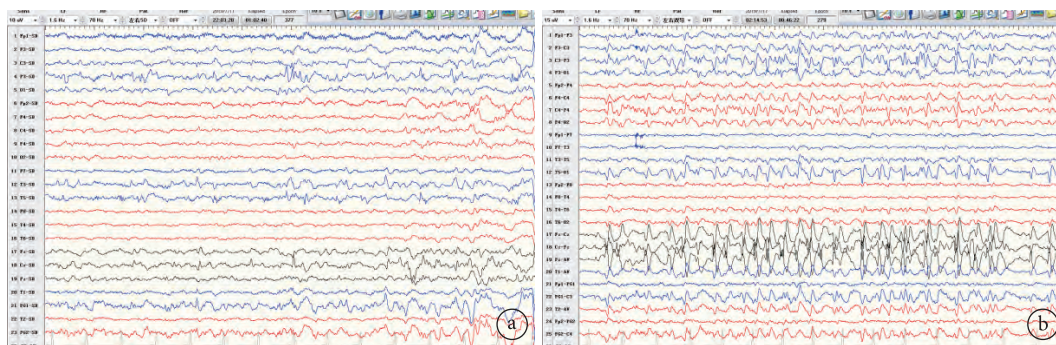


图 2 患儿脑电图  
Fig.2 EEG of the child

女, 10 岁 2 月龄。a. 视频脑电图监测第 1 天, EEG 为左侧顶及中线 (Cz) 区放电, 可波及左侧后颞区; b. 减药第 3 天时, 左侧顶及中线 (Cz) 区放电增多

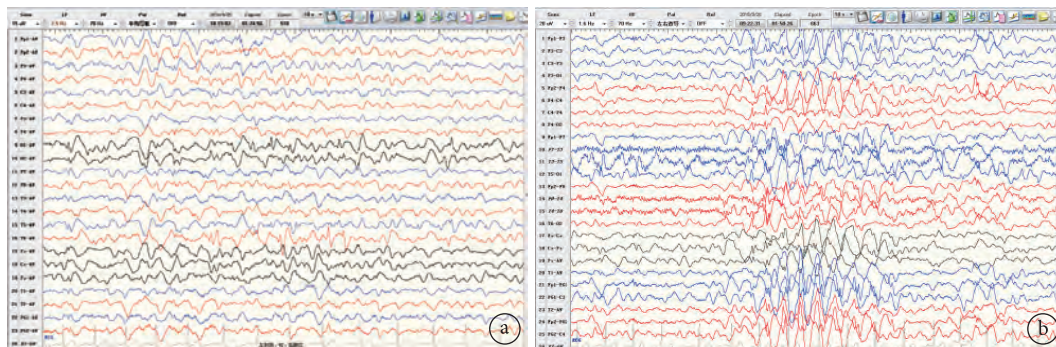


图 3 患儿脑电图  
Fig.3 EEG of the child

女, 56 月龄。a. VEEG 监测第 1 天时, EEG 为双侧枕、后颞区不同步放电; b. 减药第 4 天时, 出现广泛性放电



例 (35.7%), 减 3 种出现发作的 3 例 (5.4%)。其中 94.6% (53/56) 的患儿减 2 种 AEDs 即可出现发作。减停 AEDs 种类与发作的关系见表 3。

### 3 讨论

长程视频脑电图监测获得患者发作期 EEG 是难治性癫痫患者术前评估的重要检查之一。由于监测时长所限, 对于发作稀少的患者, 监测过程中减停所服用的 AEDs 是常用的方法<sup>[4,7]</sup>。既往研究对象仅为儿童的文献稀少, 本研究的对象即为 0~18 岁患儿, 均来自同一儿童癫痫中心, 均需进行术前评估, 获得发作期 EEG。本研究显示, 同一时期需减药才能获得发作期 EEG 的比例仅为 13.0%, 这与国外文献报道有所不同。Phillip 等<sup>[6]</sup>2015 年报道 122 例 0~18 岁需要术前评估的患者中, 有 55% 需要减药获得发作期 EEG, 比例远高于我们的研究结果。这可能与研究对象的年龄范围不同有关, 我们研究中, 需术前评估的 576 例患儿的中位年龄为 4.4 岁, 而国外研究为 9.7 岁。年龄越小越易获得发作期 EEG。

本研究中, 严格执行减药方案的患者的总监测时长中位数为 118.9 h (约 5 天), 这与既往以成人作为研究对象的文献报道相似<sup>[8,9]</sup>。另外, 本研究中需要减药的患者的中位年龄为 7.0 岁, 同期所有需要术前评估患者的中位年龄为 4.4 岁, 也说明年龄越大的患儿越可能需要通过减药才能获得发作期 EEG。

本研究中, 减药前 IED 为局灶性放电的仅为 60.0%, 剩余 40% 患儿的 IED 均有广泛性或多灶性放电的表现, 这很可能是由于儿童期, 尤其是低龄儿童的神经系统发育不完善相关, 术前评估的难度加大, 此类患儿更需要结合发作期 EEG 以及其他临床资料综合评价是否适合切除性手术。

本研究显示, 减药后 46 例 (70.8%) 患者的 IED 较前加重, 且绝大多数 (87.3%) 出现在减药后 3 天内。这说明 AEDs 不仅控制癫痫发作, 亦可减少

IED。在减药后 IED 加重的患儿中, 主要表现为原有 IED 增多 (89.1%), 仅 5 例出现了广泛性放电。既往少数文献认为, 减药可能激活非致痫区, 引起其他部位 IED, 甚至非特异性的广泛性的 IED, 误导致痫区 (Epileptogenic zone, EZ) 的定位<sup>[10]</sup>。也有文献报道, 减药后出现的 IED 依然对 EZ 的定位有帮助<sup>[5]</sup>。我们的研究与后者观点更为一致。

本研究中, 按方案减药的患儿中, 86.2% 获得

表 1 减药后 IED 变化 (n, %)  
Tab.1 IED change after MW (n, %)

减药时间 MW time (day)	IED 改变 IED change	
	增多/加重 Increase/Aggravation	减少 Decrease
1	10 (21.3%)	
2	21 (44.7%)	1 (2.1%)
3	10 (21.3%)	
4	3 (6.4%)	
5	1 (2.1%)	
6	0 (0.0%)	
7	1 (2.1%)	
总计	46 (97.9%)	1 (2.1%)

表 2 减药时间与发作的关系 (n, %)  
Tab.2 The relationship between MW time and seizure (n, %)

减药时间 MW time (day)	监测到发作例数 Case number with sz after MW (n)
1	26 (46.4%)
2	9 (16.1%)
3	10 (17.9%)
4	6 (10.7%)
5	4 (7.1%)
6	1 (1.8%)
总计	56 (100%)

表 3 减停 AEDs 种类与发作的关系  
Tab.3 The relationship between AEDs types of MW and seizure

监测到发作时减停 AEDs 种类 AEDs types of MW at the time the seizure captured	监测前服用 AEDs 种类 AEDs types before long-term VEEG monitoring					合计例数 Total
	1	2	3	4	5	
1	8	11	11	2	1	33
2	-	8	8	4	-	20
3	-	-	2	1	-	3
合计例数 Total	8	19	21	7	1	56

了发作期 EEG, 均监测到了惯常发作。这对 EZ 的定位很有帮助。减药 Kasab 等<sup>[8]</sup>研究显示, 减药后 76% 的患者可获得发作期 EEG, 此研究未提及研究对象的年龄。本研究中, 有 8 例 (14.3%) 发生继发 BTCS, 仅 1 例在既往病史中没有出现过 BTCS。减药可能导致发作加重, 既往文献报道<sup>[9]</sup>, 减药所致的 BTCS 比例为 24.1% ~ 38.3%, 均显著高于本研究。这可能和各研究间的减药方法各不相同, 以及各研究的研究对象不同相关。但文献中亦强调减药所致的新发生的发作泛化很少, 多数与患者本身既往的 BTCS 发生率相关, 这和我们的结果是一致的。本研究中, 绝大部分 (94.6%) 患儿减 2 种 AEDs 就能出现发作, 且绝大部分 (80.4%) 在减药 3 天内即出现发作。在各种减药方案中, 我们的减药方案参考了 Swick 等的方案<sup>[11, 12]</sup>, 当时的研究对象未涉及儿童患者。本研究结果显示, 尽管有极少数发作泛化的风险, 此减药方案在患儿中, 即可以在短时间内获得发作期 EEG, 且具有很高的安全性。

综上, 尽管患儿容易获得发作期 EEG, 但仍有相当比例 (13.0%) 患儿需要减停 AEDs 以获得发作期 EEG, 其中绝大部分患儿 (86.2%) 可通过减药获得发作期 EEG, 减药后的 IED 和发作期 EEG 对 EZ 定位仍很有帮助。绝大多数患儿减停 2 种 AEDs 或减停 AEDs 3 天以内即可获得发作期 EEG, 新出现的发作泛化极为少见。

#### 参考文献

1 Luders HO, Najm I, Nair D, *et al.* The epileptogenic zone:

general principles. *Epileptic Disord*, 2006, 8(Suppl 2): S1-9.

- 2 Morris H, Najm I, Kahane P. *Epilepsy surgery: patient selection*[A]//Luders HO. *Textbook of epilepsy surgery*[M]. London: Informa Healthcare, 2008: 230-237.
- 3 Rizvi SA, Hernandez-Ronquillo L, Wu A, *et al.* Is rapid withdrawal of anti-epileptic drug therapy during video EEG monitoring safe and efficacious. *Epilepsy Res*, 2014, 108(4): 755-764.
- 4 Quan Z, Xiaobing H, Zhimin H. Slow anti-epileptic drug taper protocol in video-EEG monitoring for presurgical evaluation of epilepsy. *Journal of Southern Medical University*, 2012, 32(8): 1197.
- 5 Andersen NB, Alving J, Beniczky S. Effect of medication withdrawal on the interictal epileptiform EEG discharges in presurgical evaluation. *Seizure*, 2010, 19(3): 137-139.
- 6 Sun P, Wyatt K, Nickels K, *et al.* Predictors of length of stay in children admitted for a pre-surgical evaluation. *Pediatric Neurology*, 2015, 53: 207-210.
- 7 Kagawa K, Iida K, Baba S, *et al.* Effective withdrawal of antiepileptic drugs in premonitoring admission to capture seizures during limited video-EEG monitoring. *Epilepsia Open*, 2017, 2(2): 172-179.
- 8 Al Kasab S, Dawson RA, Jaramillo JL, *et al.* Correlation of seizure frequency and medication down-titration rate during video-EEG monitoring. *Epilepsy Behav*, 2016, 64(Pt A): 51-56.
- 9 胡小伟, 高薇, 方琪. 长程视频脑电图联合减停抗癫痫药物在癫痫术前评估中的应用进展. *中华神经医学杂志*, 2017, 16(2): 209-213.
- 10 Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, 2001, 124: 1683-1700.
- 11 Swick CT, Bouthillier A, Spencer SS. Seizure occurrence during long-term monitoring. *Epilepsia*, 1996, 37(10): 927-930.
- 12 Hui AC, Kwan P, Leung TW, *et al.* Diagnostic value and safety of long-term video-EEG monitoring. *Hong Kong Med J*, 2007, 13(3): 228-230.

## · 论 著 ·

## 局灶性癫痫患者认知障碍的相关性分析



杨希婷<sup>1</sup>, 毓青<sup>1</sup>, 陈旨娟<sup>2</sup>, 杨卫东<sup>2</sup>, 陈英<sup>1</sup>, 任梦若<sup>1</sup>, 韩焯楠<sup>1</sup>, 吕慧<sup>1</sup>, 谭珂<sup>3</sup>

1. 天津医科大学总医院 神经内科 (天津 300052)
2. 天津医科大学总医院 神经外科 (天津 300052)
3. 天津商业大学 心理学 (天津 300134)

**【摘要】** 目的 通过神经心理评估探究局灶性癫痫患者可能产生认知障碍的相关因素。方法 收集 2016 年 3 月—2020 年 1 月于天津医科大学总医院门诊及住院的癫痫病患者 53 例, 其中男 25 例, 女 28 例, 平均年龄 (23.58±13.24) 岁, 平均病程 (6.49±7.39) 年, 均符合 2017 年国际抗癫痫联盟 (ILEA) 局灶性癫痫的诊断标准, 无进行性脑部疾病及脑部手术史。对入组患者进行相关的认知测评, 应用 SPSS 统计软件对其各认知功能进行 Spearman 相关性分析, 同时通过 Logistic 回归分析对认知的相关因素进一步分析, 明确与认知相关的因素是否可能为局灶性癫痫患者认知损伤的危险因素。结果 ① Spearman 相关分析显示局灶性癫痫患者总智商与教育水平、发病年龄、发作形式、发作总次数、抗癫痫药物 (AEDs) 和脑电图 (EEG) 间期放电侧别相关 ( $P$ 均 $<0.05$ ); ② 二元 Logistic 回归分析显示, 在所有认知相关的因素中, 仅 AEDs 数量 ( $P=0.003$ ) 和 EEG 间期放电 ( $P=0.013$ ) 是造成局灶性癫痫患者认知障碍的危险因素。结论 癫痫的临床治疗中要积极控制癫痫发作, 但尽量减少药物的种类, 当药物超过 3 种及 3 种以上时可以考虑手术治疗或其他非手术治疗。同时须定期复查 EEG, 以了解发作间期癫痫样放电的变化。

**【关键词】** 局灶性癫痫; 认知功能; 神经心理评估; 相关性; 危险因素

## Correlation analysis of cognitive impairment in patients with focal epilepsy

YANG Xiting<sup>1</sup>, YU Qing<sup>1</sup>, CHEN Zhijuan<sup>2</sup>, YANG Weidong<sup>2</sup>, CHEN Ying<sup>1</sup>, REN Mengruo<sup>1</sup>, HAN Yenan<sup>1</sup>, LV Hui<sup>1</sup>, TAN Ke<sup>3</sup>

1. Neurology Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China
2. Neurosurgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China
3. Psychology, Tianjin University of Commerce, Tianjin 300134, China

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

**【Abstract】 Objective** Through neuropsychological assessment, explore the factors that may cause cognitive impairment in patients with focal epilepsy. **Methods** Collected 53 epilepsy patients in outpatients and inpatients of Tianjin Medical University General Hospital from March 2016 to January 2020, including 25 males and 28 females, with an average age of (23.58±13.24) years old, and the course of disease (6.49±7.39), all met the 2017 ILEA diagnostic criteria for focal epilepsy, and there was no history of progressive brain disease or brain surgery. Carry out relevant cognitive assessments for the enrolled patients, use SPSS statistical software to conduct Spearman correlation analysis on the cognitive functions of the study subjects, and further analyze the related factors of cognition through Logistic regression analysis to clarify the factors related to cognition whether it may be a risk factor for cognitive impairment in patients with focal epilepsy. **Results** ① Spearman correlation analysis showed that the FIQ of patients with focal epilepsy was related to education level, age of onset, seizure pattern, total number of seizures, AEDs and EEG interval discharge side ( $P<0.05$ ). ② Binary Logistic regression analysis shows that among all cognitive-related factors, only the number of AEDs ( $P=0.003$ ) and EEG interval discharge ( $P=0.013$ ) are the risk of cognitive impairment in patients with focal epilepsy factor. **Conclusion** In the clinical treatment of epilepsy, seizures should be actively controlled, but the types of drugs should be minimized. When there are more than 3 kinds of drugs, surgical treatment or other non-surgical treatments can be considered. At the same time, the EEG should be reviewed regularly to understand the changes in epileptiform discharges between episodes.

DOI: 10.7507/2096-0247.20210017

通信作者: 毓青, Email: yq\_yuqing@163.com



【Key words】 Focal epilepsy; Cognitive function; Neuropsychological assessment; Correlation; Risk factors

近年来,随着对癫痫与认知障碍共患病研究的不断深入,癫痫患者的认知损伤受到越来越广泛的关注。研究发现,在慢性癫痫患者中,约70%~80%存在着认知功能障碍<sup>[1]</sup>。随着终身发作的累积,慢性和不能有效控制的癫痫发作可能会出现进行性智力下降,导致多种认知障碍,已经报道的认知障碍包括记忆、语言、视空间、执行功能和注意力的损害<sup>[2-4]</sup>。临床研究发现,癫痫发作、发作年龄、病程、每次发作频率,以及发作形式会造成认知损伤。虽然抗癫痫药物(AEDs)对认知影响较小,但仍具有一定的临床意义。脑电图(EEG)是癫痫诊断和治疗的重要评估手段,EEG间期放电越多,对于大脑的认知损伤可能会更加严重。

在过去的半个世纪里,神经心理学在癫痫的诊断评估中发挥了重要的作用。神经心理评估被认为是对癫痫患者进行全面、客观的认知和心理评估重要的无创、安全方式。研究报道,在癫痫发作时,甚至在发作前,可能就存在了认知心理损伤,需要更早地进行认知评估<sup>[5]</sup>。因此,通过神经心理评估对认知功能进行测试,了解癫痫与认知功能相关的因素,可以更好地进行临床干预及指导。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

**1.1.1 资料来源** 收集2016年3月—2020年1月就诊于天津医科大学总医院神经内科及神经外科癫痫门诊和住院的局灶性癫痫患者53例。本研究获得天津医科大学总医院医学伦理委员会批准及患者知情同意。

**1.1.2 纳入标准** ①符合2017年国际抗癫痫联盟(ILEA)局灶性癫痫的诊断标准;②均有>24 h视频脑电图(VEEG)、头部核磁共振成像(MRI)检查;③均在患者及家属同意下进行神经心理评估,同时患者能配合完成相关的认知功能测验,所有受试者在进行心理评估前1天均无癫痫发作;④无其他内科疾病、无严重精神类疾病,无进行性脑病史。

**1.1.3 排除标准** ①总智商(Full intelligence quotient, FIQ)<46,不能配合完成相关认知功能测试者或者测试过程中出现癫痫发作者;②有脑手术切除病灶史患者;③年龄>65岁者;④有严重的精神类疾病或其他内科疾病者。

### 1.2 方法

**1.2.1 患者资料收集** 局灶性癫痫患者资料收集包括一般资料和临床资料。一般资料为患者的一般信息,包含其姓名、性别、年龄、联系方式、教育程度、居住地。临床资料包括患者的既往史(出生史、手术史、有无进行性脑病史等)、癫痫发病年龄、发作形式、发作频率及每次发作持续时间、药物服用情况和患者的VEEG和影像学检查结果。

**1.2.2 患者认知功能评估方法** 对认知功能的评估采用神经心理评估,受试者均在安静、放松的环境中进行测试,均有1名监护者陪同,患者及家属均知情同意。测试时间5~8 h,在测试前告知患者测试的大概内容、测试时间,患者信息绝对保密。通过韦氏智力量表(<16岁采用WISC-RC,≥16岁采用WAIS-RC)、Hopkins听觉语言学习、Rey-Osterrieth复杂图形、d2注意力测验、连线测试A和B、Stroop色词测试对总智商、记忆、语言、视空间、注意力和执行功能进行认知测评。

### 1.3 统计学方法

本研究采用SPSS Statistics 22统计软件。对各研究变量进行描述性分析,连续数据用均数±标准差表示,多变量之间的相关性采用Spearman相关分析,对所有相关因素进行二元Logistic回归分析,以P值<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料和临床资料分析

研究共纳入53例局灶性癫痫患者,其中男25例,女28例;年龄最小7岁,最大64岁,平均(23.58±13.24)岁。教育水平最少1年,最多21年,平均(9.40±5.16)年。发病年龄最小2岁,最大50岁,平均(16.68±12.30)岁。病程最短为半个月,最长30年,平均(6.49±7.39)年。发作时间最短是15 s/次,最长900 s/次,平均每次(98.30±135.05) s/次。AEDs服用情况中,未服用AEDs 7例(13.2%)、服用1种22例(43.5%)、2种13例(18.1%)、3种6例(8.3%)、4种及4种以上5例(6.9%)。根据发作形式分为四类:局灶性起源无意识障碍3例(5.7%)、局灶性起源伴有意识障碍19例(35.8%)、局灶继发双侧强直阵挛发作24例(45.3%)、混合性发作(前三类中的两种及两种以上)7例(13.2%)。EEG间期单侧放电23例(43.4%)、双侧放电30例(56.6%)。在发作总次数中,≤10次15例(28.3%)、11~100次



表 1 总智商的相关因素分析  
Tab.1 Correlation factor analysis of FIQ

项目 Item	Spearman 相关系数 Spearman correlation coefficient	P 值 P value
性别 Gender	0.007	0.961
年龄 (岁) Age (Year)	0.105	0.440
教育水平 (年) Education level (Year)	0.289	0.030
发病年龄 (岁) Onset age (Year)	0.283	0.034
癫痫病程 (年) Course (Year)	-2.30	0.089
AEDs 数量 AEDs number	-5.60	0.000 1
脑电图间期放电侧别 Side of EEG interval discharge	-4.24	0.000 1
发作形式 Seizure types	-0.270	0.044
发作总次数 Total onset times	-3.24	0.015
发作持续时间 (秒/次) Seizure duration (s/times)	-0.238	0.077

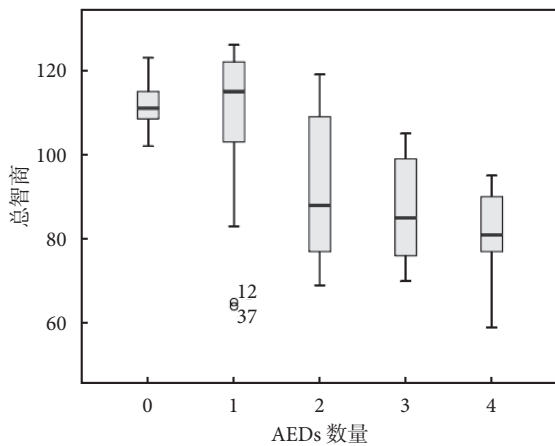


图 1 抗癫痫药物数量和总智商关系图

Fig.1 The relationship between antiepileptic drugs and FIQ

12 例 (22.6%)、101 ~ 500 次 10 例 (18.9%)、501 ~ 1000 次 3 例 (5.7%)、>1 000 次 13 例 (24.5%)。

2.2 总智商的临床相关因素

结果显示, FIQ 的相关因素包括教育水平、发病年龄、AEDs 数量、EEG 间期放电侧别、发作形式、发作总次数 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。AEDs 服用数量越多, FIQ 越低 (图 1)。EEG 间期双侧放电的癫痫患者智商比单侧放电的癫痫患者智商更低 (图 2)。

2.3 其他认知领域的临床相关因素分析

不同认知领域的相关分析结果见表 2 (仅显示  $P < 0.05$  结果)。记忆功能损害与年龄、教育水平、发病年龄、AEDs 数量、EEG 间期放电侧别、发作总次数相关 ( $P < 0.05$ )。虽然记忆类型不同, 但教育水平、EEG 间期放电侧别、AEDs 均是记忆功能相关性较大的。语言功能结果显示与教育水平、发病年龄、AEDs 数量、EEG 间期放电侧别、发作形式相关

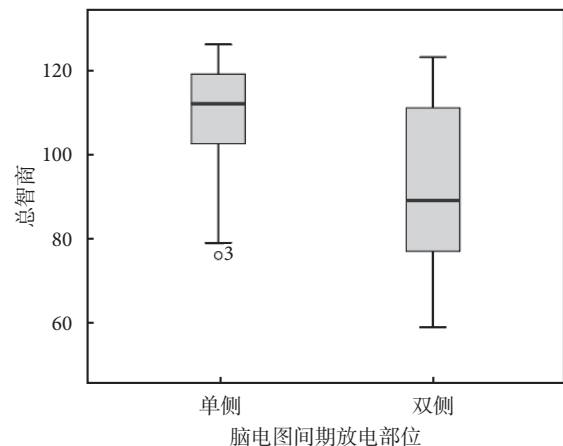


图 2 脑电图间期放电侧别和总智商关系图

Fig.2 The relationship between EEG discharge profile and FIQ

( $P$ 均 $< 0.05$ )。视空间与教育水平、发病年龄、AEDs 数量、EEG 间期放电侧别、发作形式相关。注意力与癫痫病程 ( $P = 0.032$ ) 呈负相关。对于执行功能, 主要与教育水平、AEDs 数量、发作形式、发作总次数相关 ( $P$ 均 $< 0.05$ )。

2.4 认知障碍的危险因素分析

对于所有癫痫患者, 以  $FIQ \leq 90$  认为是认知障碍, 共 20 例;  $FIQ > 90$  认为无认知障碍, 共 33 例。对两组进行二元 Logistic 回归分析, 结果显示, 与认知功能相关的因素中, 仅 AEDs 数量 ( $OR = 0.173$ ,  $P = 0.003$ ) 和 EEG 间期放电 ( $OR = 32.521$ ,  $P = 0.013$ ) 是造成癫痫患者的危险因素, 见表 3。

3 讨论

认知是指人脑对于外界信息的处理加工之后, 转换成内在的心理过程, 从而获得知识和应用知识的过程, 包括记忆、语言、视空间、执行、注意力、



表 2 其他认知领域的临床相关因素分析

Tab.2 Analysis of clinically relevant factors in other cognitive domains

认知功能 Cognitive function	相关因素 Relevant factors	Spearman 相关系数 Spearman correlation	P 值 P value
工作记忆 Working memory	年龄	0.349	0.011
	教育水平(年)	0.460	0.001
	发病年龄(岁)	0.368	0.007
	AEDs 数量	-0.338	0.013
短时记忆 Short-term memory	脑电图间期放电侧别	-0.475	0.0001
	教育水平(年)	0.494	0.0001
	AEDs 数量	-0.274	0.049
语言记忆 Language memory	脑电图间期放电部位	-0.350	0.010
	教育水平(年)	0.445	0.001
视觉记忆 Visual memory	脑电图间期放电侧别	-0.308	0.025
	教育水平(年)	0.356	0.009
	AEDs 数量	-0.457	0.001
字命名 Word naming	发作总次数	-0.342	0.012
	教育水平(年)	-0.522	0.0001
	发病年龄(岁)	-0.302	0.028
	AEDs 数量	0.385	0.004
视空间 Visual space	脑电图间期放电侧别	0.351	0.010
	发作形式	0.379	0.005
	教育水平(年)	0.451	0.001
	发病年龄(岁)	0.272	0.049
	AEDs 数量	-0.492	0.0001
注意力 Attention	脑电图间期放电侧别	-0.314	0.022
	发作形式	-0.350	0.010
	癫痫病程	-0.295	0.032
	教育水平(年)	0.395	0.003
执行功能 Executive function	AEDs 数量	-0.387	0.004
	发作形式	-0.272	0.049
	发作总次数	-0.297	0.031

表 3 认知障碍的危险因素分析

Tab.3 Risk factor analysis of cognitive impairment

	回归系数 Regression coefficients	OR	P 值 P value
教育水平(年) Education level (Year)	0.082	1.085	0.447
发病年龄(岁) Onset age (Year)	-0.063	0.939	0.175
癫痫病程(年) Course (Year)	0.030	1.030	0.694
AEDs 数量 AEDs number	-1.756	0.173	0.003
脑电图间期放电 EEG interval discharge	3.482	32.521	0.013
发作症状 Seizure symptoms	0.216	1.242	0.881
发作总次数 Total onset times	0.0001	1.000	0.183

和(或)局灶继发性全身发作的患者明显比单纯部分发作的患者表现更差,且发作间期癫痫样放电与语言记忆和视觉记忆有关,同时指出复杂部分癫痫发作的次数、年龄、间期 EEG 放电是记忆障碍的重要预测因素。本研究与其他研究结果较为一致。对于发病年龄较早的患者,需要对记忆功能进行长期的随访和评估,尽量减轻记忆力的损害。语言功能中命名功能尤其容易受损<sup>[7]</sup>,与记忆功能缺陷一样,受到发病年龄影响,且教育水平越高,可能命名功能受损的程度越明显。Boller 等<sup>[8]</sup>提出的视空间功能障碍是指感知刺激对象在空间中位置的困难,将这些对象整合到一个连贯的空间框架中的困难,以及执行涉及空间概念的心理操作困难。癫痫患者的视空间损害研究较少,有研究发现,癫痫患者的非记忆性视空间一般不易受损,而视觉空间记忆更易受损<sup>[9]</sup>。注意力和执行功能障碍也是此类患者常见的认知障碍。较长的癫痫发作时间、较多的药物数量可能会对注意力障碍影响更大<sup>[10]</sup>。Thompson 等<sup>[11]</sup>通过对 136 例癫痫患者的资料进行回顾性分析,间隔 10 年进行前后认知评估发现随着癫痫病程持续时间和复杂部分发作次数的增加,执行功能明显下降。Black 等<sup>[12]</sup>在研究癫痫发作对执行功能的影响中指出,癫痫发作年龄和持续的癫痫发作是执行功能损伤的重要预测因素。

认知功能受到多种因素的影响,本研究通过对一般因素和临床因素进行相关分析,但是与认知功能相关的因素中,仅 AEDs 数量和 EEG 间期放电部位是认知障碍的危险因素。目前,超过 20 个美国食品与药品监督局(FDA)批准的 AEDs 可用于癫痫患者的治疗。AEDs 导致认知损伤的机制知之甚少,研究认为 AEDs 控制癫痫发作的同时也会使神

感知等。Mameniskiene 等<sup>[6]</sup>在对颞叶癫痫(TLE)与记忆损害的分析中得出,对于长期记忆,复杂部分

神经元兴奋性降低,从而对认知功能产生负面影响。神经心理学研究已经确定注意力、处理速度和记忆是受 AEDs 影响最大的<sup>[13,14]</sup>。Meador<sup>[15]</sup>指出虽然 AEDs 对认知的影响不大,但仍具有临床意义。新型 AEDs 要较传统 AEDs 对认知的影响更小<sup>[16]</sup>。对 AEDs 治疗有顽固性或不耐受的患者应进一步评估该患者是否适合进行手术治疗,从而减少药物的服用,减轻认知功能的下降。研究表明 AEDs 对认知的影响仅仅是一方面,持续的癫痫发作对认知和生活质量的影响更大,积极控制癫痫发作至关重要。

间期癫痫样放电 (Interictal epileptiform discharges, IEDs) 对认知的影响是确定存在的<sup>[17,18]</sup>。而 EEG 癫痫样放电对患者长期电位的破坏作用可能是一定时间后认知损伤的神经生理学机制之一<sup>[18]</sup>。Joost 等<sup>[19]</sup>研究发现,持续的 IEDs 对认知的损害程度和癫痫发作对认知的损害是基本相同的,EEG 频繁的痫样放电与认知损伤之间有着密切的联系。本研究结果显示双侧 IEDs 对认知损伤更重,提示我们临床在治疗上须定期进行 EEG 检查,在控制癫痫发作的同时也要注意减少 IEDs。IEDs 并不是癫痫发作的一部分,现有研究也并未说明是否要治疗 IEDs 改善认知,以及如何治疗等问题,对此仍需进一步研究。

很多研究在对慢性癫痫患者的回顾性分析中指出,癫痫发作的病程越长,认知功能越差。长期的慢性癫痫可能导致继发性神经元丢失和代谢功能障碍,且动物实验表明癫痫发作对脑结构和行为具有负面影响<sup>[20]</sup>。在本研究中,癫痫病程和癫痫发作的总次数与认知功能的相关性更大,而每次癫痫发作的持续时间对认知功能影响性的相关性小。在一些相关分析中,癫痫病程对认知影响最大,但在多变量分析中加入其他变量后,其影响减弱<sup>[21]</sup>。在入组的癫痫患者中,部分癫痫患者病程仅 1 个月,即使癫痫的发作时间较长,可能对认知功能也并无较大影响。一些研究者认为,只有在癫痫病程很长(如超过 30 年)后,对认知功能的影响才会明显<sup>[22]</sup>。而发病年龄越早,大脑发育还不够成熟,不太可能发展出应对认知损伤的储备能力<sup>[23]</sup>。因此,较高的教育水平、较晚的癫痫发病年龄可能是影响认知储备的因素<sup>[24]</sup>。但并不是越晚的发病年龄,认知功能损伤越小。当年龄超过 65 岁后,随着年龄的增长本身就会出现认知下降,而癫痫发作更会加速认知损伤<sup>[25]</sup>。频繁复杂部分发作也是认知功能下降的重要相关因素之一<sup>[26]</sup>。本研究中可以看出,局灶继发双侧强直阵挛发作对认知功能的影响更大。本研

究中单纯的癫痫发作并不是认知障碍的危险因素,一方面可能是认知功能本来就受到多方面的影响;有研究报道超过 20 年以上癫痫发作对认知有明显影响,本研究中癫痫病程最长 30 年,最短仅 1 个月,样本量也不够多。增加样本量及更加严格筛选标准后,可能会有不同的研究结果。

癫痫病与认知障碍共存。一方面,癫痫发作会对认知产生有时限的、可逆的负面影响,发作间期癫痫放电也会影响认知功能;另一方面,某些认知或行为活动可能诱发或抑制癫痫发作,为癫痫控制提供了基础<sup>[1]</sup>。关于癫痫与认知的了解大多是认知障碍产生的原因或者不同认知的损伤与各脑叶之间的联系,鲜有文献提出癫痫合并认知损伤的治疗,因此是否治疗、怎样治疗也是未来需要进一步研究的方向。

综上,本研究结果提示在癫痫病的临床治疗中须积极控制癫痫发作,减少癫痫发作导致的脑损伤,药物治疗虽是最常见的治疗方式,但对于药物治疗应从单药起始,尽量减少药物的种类,当药物超过 3 种及 3 种以上时可以考虑手术治疗或其他非手术治疗。同时也须定期复查 EEG,以了解发作间期癫痫样放电的变化。

#### 参考文献

- Helmstaedter C, Witt J. Epilepsy and cognition -A bidirectional relationship? *Seizure*, 2017, 49: 83-89.
- Agah E, Asgari-Rad N, Ahmadi M, *et al.* Evaluating executive function in patients with temporal lobe epilepsy using the frontal assessment battery. *Epilepsy Research*, 2017, 133: 22-27.
- Celiker Uslu S, Yuksel B, Tekin B, *et al.* Cognitive impairment and drug responsiveness in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2019, 90: 162-167.
- 杨二娟,毓青,白学军,等.颞叶和额叶癫痫认知功能特点的研究. *天津医科大学学报*, 2013, 19(1): 70-72.
- Witt J, Helmstaedter C. Cognition in epilepsy. *Current Opinion in Neurology*, 2017, 30(2): 174-179.
- Mameniskiene R, Jatuzis D, Kaubrys G, *et al.* The decay of memory between delayed and long-term recall in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2006, 8(1): 278-288.
- Kucukboyaci NE, Kemmotsu N, Leyden KM, *et al.* Integration of multimodal MRI data via PCA to explain language performance. *Neuroimage Clin*, 2014, 5: 197-207.
- Geldmacher DS. Visuospatial dysfunction in the neurodegenerative diseases. *Front Biosci*, 2003, 8: e428-e436.
- Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 2006, 129(Pt 3): 564-583.
- Lordo DN, Van Patten R, Sudikoff EL, *et al.* Seizure-related variables are predictive of attention and memory in children with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2017, 73(1): 36-41.
- Thompson PJ, Duncan JS. Cognitive decline in severe intractable

- epilepsy. *Epilepsia*, 2005, 46(11): 1780-1787.
- 12 Black LC, Schefft B K, Howe SR, *et al*. The effect of seizures on working memory and executive functioning performance. *Epilepsy & Behavior*, 2010, 17(3): 412-419.
  - 13 Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. *Neuropsychol Rev*, 2007, 17(4): 413-425.
  - 14 Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology*, 2002, 58(8 Suppl 5): 21-26.
  - 15 Meador KJ. Cognitive and memory effects of the new antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*, 2006, 68(1): 63-67.
  - 16 Barr WB. Understanding the Cognitive side effects of antiepileptic drugs: Can functional imaging be helpful? *Epilepsy Currents*, 2019, 19(1): 22-23.
  - 17 Kleen JK, Scott RC, Holmes GL, *et al*. Hippocampal interictal epileptiform activity disrupts cognition in humans. *Neurology*, 2013, 81(1): 18-24.
  - 18 Aldenkamp AP, Arends J. Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function: is the concept of "transient cognitive impairment" still valid? *Epilepsy Behav*, 2004, 5(Suppl 1): 25-34.
  - 19 Nicolai J, Ebus S, Biemans DPLJ, *et al*. The cognitive effects of interictal epileptiform EEG discharges and short nonconvulsive epileptic seizures. *Epilepsia*, 2012, 53(6): 1051-1059.
  - 20 Engel JJ. So what can we conclude-do seizures damage the brain? *Prog Brain Res*, 2002, 135: 509-512.
  - 21 Black LC, Schefft BK, Howe SR, *et al*. The effect of seizures on working memory and executive functioning performance. *Epilepsy Behav*, 2010, 17(3): 412-419.
  - 22 Hermann B, Seidenberg M, Bell B, *et al*. The neurodevelopmental impact of childhood-onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function. *Epilepsia*, 2002, 43(9): 1062-1071.
  - 23 Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. The neurodevelopmental impact of childhood onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function and the risk of progressive cognitive effects. *Prog Brain Res*, 2002, 135: 429-438.
  - 24 Breuer L, Grevers E, Boon P, *et al*. Cognitive deterioration in adult epilepsy: clinical characteristics of "Accelerated Cognitive Ageing". *Acta Neurol Scand*, 2017, 136(1): 47-53.
  - 25 Sen A, Capelli V, Husain M. Cognition and dementia in older patients with epilepsy. *Brain*, 2018, 141(6): 1592-1608.
  - 26 Power KN, Gramstad A, Gilhus N E, *et al*. Cognitive function after status epilepticus versus after multiple generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsy Res*, 2018, 140: 39-45.



• 论 著 •

# DNM1 基因变异致早发性婴儿癫痫性脑病 31 型三例并文献复习



卢晓栋<sup>1#</sup>, 陈春智<sup>2#</sup>, 周渊峰<sup>1</sup>, 邱甜<sup>1</sup>, 王新华<sup>1</sup>, 王佳<sup>1</sup>, 柴毅明<sup>1</sup>, 周水珍<sup>1</sup>,  
王艺<sup>1</sup>, 吴冰冰<sup>3</sup>

1. 复旦大学附属儿科医院 神经科 (上海 201102)
2. 复旦大学附属儿科医院厦门分院 神经科 (厦门 361000)
3. 复旦大学附属儿科医院 分子遗传诊断中心 (上海 201102)

**【摘要】** 目的 探讨 DNMI 基因变异导致早发性婴儿癫痫性脑病的临床、基因和预后特征。方法 三例经基因检测证实为 DNMI 基因新发变异的患儿, 回顾性分析其临床和基因表型以及预后, 并在国内外数据库以“Dynammin-1”或“DNMI”检索相应文献, 利用单因素方差方法分析临床和癫痫发作表型、抗癫痫药物疗效与基因变异位点结构域相关性。结果 女 1 例, 男 2 例; 癫痫发病年龄 2~17 月龄, 癫痫发作表型: 2 例为癫痫性痉挛发作, 1 例为局灶性一侧肢体阵挛或继发强直阵挛发作。基因检测结果显示 3 例患儿 DNMI 基因存在新发错义变异, 2 例为 NM\_004408.4: c.415 G>A (P. Gly 139Arg), 1 例为 NM\_004408.4: c.545 C>A (P. Ala 182Asp), 随访至 2~3 岁时, 均为肌张力低下、严重智力障碍、无行走能力和主动语言、耐药性癫痫、不能自主进食和不会咀嚼固体食物。经文献检索, 至今国内外报道 DNMI 基因相关脑病 36 例, 包括本组病例共计 39 例, 肌张力低下与基因变异位点区域无关, GTPase 酶结构域和中间区域变异存在严重或显著智力发育障碍。对 31 例诊断癫痫并且临床资料完整患儿进一步分析发现, 癫痫性痉挛发作是常见的癫痫发作形式, 变异位点位于 GTPase 酶结构域和中间区域的两组病例, 失神发作在 GTPase 酶结构域更常见 ( $P=0.02$ ), 而在性别、起病年龄、其他癫痫发作形式和药物治疗反应上均无统计学差异。结论 肌张力低下、严重智力和运动障碍及早发型癫痫是 DNMI 相关脑病的主要表现, 癫痫性痉挛发作是最常见的发作形式, 除失神发作外, GTPase 酶结构域和中间区域变异的临床和癫痫表型无明显区别, 本组病例尚合并进食障碍。

**【关键词】** DNMI 基因; 癫痫性脑病; 肌张力低下; 智力和运动发育障碍; 癫痫性痉挛

## DNMI gene pathogenic variation in 3 cases with early infantile epileptic encephalopathy-31 and Literature review

LU Xiaodong<sup>1</sup>, CHEN Zhichun<sup>2</sup>, ZHOU Yuanfeng<sup>1</sup>, QIU Tian<sup>1</sup>, WANG Xinhua<sup>1</sup>, WANG Ji<sup>1</sup>, CAI Yiming<sup>1</sup>,  
ZHOU Shuizhen<sup>1</sup>, WANG Yi<sup>1</sup>, WU Bingbing<sup>3</sup>

1. Department of Neurology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, 201102, China
2. Department of Neurology, Children's Hospital of Fudan University, Xiamen Branch, Xiamen, 361000, China
3. The Molecular Genetic Diagnosis Center, Shanghai Key Lab of Birth Defects, Pediatrics Research Institute, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, 201102, China

Corresponding author: ZHOU Yuanfeng, Email: yuanfengzhou99@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical, genetic and prognostic features of early infantile epileptic encephalopathy caused by DNMI gene pathogenic variations. **Methods** Clinical phenotype, genotype and prognosis of 3 individuals with de novo variants in DNMI gene were analyzed retrospectively. Through using “Dynammin-1” or “DNMI” as key words to search literature at database of China National Knowledge Infrastructure, Wanfang, PubMed and OMIM. Genotype-phenotype correlations were analyzed by analysis of variance (ANOVA). **Result** Among the 3 patients, 1 female and 2 males. 2 cases with epileptic spasm and 1 case with focal clonic seizure or secondary generalized

DOI: 10.7507/2096-0247.20210018

基金项目: 上海市申康新兴前沿项目 (SHDC12015113)

通信作者: 周渊峰, Email: yuanfengzhou99@163.com

#为共同第一作者



tonic-clonic seizure were manifested with onset age from 2 to 17 months. De novo variants at NM\_004408.4: c.415 G>A(P. Gly 139Arg) in 2 individuals and NM\_004408.4: c.545 C>A(P. Ala 182Asp) in 1 individual of DNMI gene were identified by gene testing. After follow-up at age of 2~3 years, all patients were presented with hypotonia, severe intellectual disability, non-verbal, non-ambulatory, drug-resistant epilepsy and feeding difficulties. 36 cases with pathogenic DNMI variants were reported by far, totally 39 cases were included. Of the 39 patients, hypotonia were found to be independent of the locus of genetic variants, while those individuals with variants in the GTPase and middle domains almost presented severe or profound intellectual disability and epilepsy. 31 patients diagnosed with epilepsy and complete clinical data were further analyzed, epileptic spasm was the most common types of seizure. Absent seizure was significantly more common in those patients with variants in the GTPase domains ( $P=0.02$ ), compared to those patients with variants in the middle domains. No statistical differences were found in gender, onset age, other types of seizure and drug treatment response between variants in the GTPase and middle domains. **Conclusion** Hypotonia, early onset epilepsy, severe intellectual and movement disability were the common features in patients with DNMI related encephalopathy. Epileptic spasm was the most common types of seizure, no significant differences were found in the phenotype between the GTPase and middle domains expect for absent seizure. Our patients also presented with feeding difficulties.

**【Key words】** DNMI; Epileptic encephalopathy; Hypotonia; Intellectual and movement disability; Epileptic spasm

Dynamin 1 基因 (DNMI; NM\_004408) 位于染色体 9q34.11, 编码位于 DNMI 蛋白, DNMI 基因变异致早发性婴儿癫痫性脑病 31 型, 主要特征性临床表现为早发型难治性癫痫、发育落后和运动障碍, 本文对在我院神经科登记的 3 例 DNMI 癫痫性脑病患儿的资料进行总结, 并文献检索国内外报道的 DNMI 相关脑病病例, 分析和探讨临床表型和基因型的相关性, 以提高对该病的认识和诊断。

## 1 资料和方法

### 1.1 3 例病例资料

例 1 男, G1P1, 足月, 剖腹产, 否认窒息抢救史。生后 8 月龄出现成串癫痫性痉挛发作, 接受左乙拉西坦和丙戊酸钠治疗, 发作频率每周 1~3 串, 7~8 余次/串。脑电图 (EEG) 为高度失律, 头颅核磁正常。随访至 30 月龄时, 不追声不追物, 不能抬头和独坐, 无言语, 肢体肌张力低下, 平时能喝奶和吞咽稀饭, 但不会咀嚼和吞咽固体食物。经家系全外显子二代测序, 发现在 DNMI 基因第 4 号外显子区域一处杂合位点变异 NM\_004408.4: c.415 G>A (P. Gly 139Arg), 为错义变异 (新发变异, 考虑为致病性变异, PVS1+PS2<sup>[1]</sup>), 该错义变异未见文献报道。

例 2 男, G1P1, 足月, 剖腹产, 否认窒息抢救史。17 月龄首次发作, 表现为局灶性运动性发作 (一侧肢体阵挛) 或继发双侧惊厥发作, 接受左乙拉西坦和丙戊酸钠治疗, 发作频率 2~3 次/月, EEG 为多灶性癫痫样放电 (图 1), 头部核磁共振成像 (MRI) 提示胼胝体发育不良。随访至 36 月龄时能翻身, 不能独坐, 无言语, 平时只能喝奶和稀饭,

不会咀嚼和吞咽固体食物。经癫痫基因 panel 二代测序, 发现在 DNMI 基因第 4 号外显子区域一处杂合位点变异 NM\_004408.4: c.415 G>A (P. Gly 139Arg) (图 2), 为错义变异 (新发变异, PM2+PM6+PP3<sup>[1]</sup>)。

例 3 女, G4P2, 足月, 剖腹产, 否认窒息抢救史 (第 2 胎、第 3 胎人工流产)。出生后 2 月龄出现成串癫痫性痉挛发作, 3 月龄起接受左乙拉西坦、丙戊酸钠、托吡酯和氯巴占治疗, 发作频率每天 5~8 串, 10 余次/串, EEG 为高度失律 (图 3), 头部 MRI 正常。随访至 24 月龄时不追声不追物, 不能抬头和独坐, 无言语, 肢体肌张力低下, 平时喝奶慢, 不能咀嚼和吞咽米饭等固体食物。经家系全外显子二代测序, 发现在 DNMI 基因第 4 号外显子区域一处杂合位点变异 NM\_004408.4: c.545 C>A (P. Ala 182Asp), 为错义变异 (新发变异, 考虑为致病性变异, PVS1+PS2<sup>[1]</sup>) (图 4), 该错义变异未见文献报道。

### 1.2 文献检索

截止至 2020 年 12 月, 以 “Dynamin 1” “DNMI” 为检索词查阅中国知网数据库、万方数据库、在线人类孟德尔遗传数据库 (OMIM) 和 PubMed 数据库, 11 篇文章报道 36 例 DNMI 相关脑病<sup>[2-13]</sup>, 包括本组病例共计 39 例。我们总结并分析了 39 例 DNMI 相关脑病的基因变异位点和临床表现, 药物治疗反应和头部影像改变。

### 1.3 统计学方法

采用 Stata 12.0 软件行统计分析: 31 例临床资料完整的病例 (包括起病年龄、癫痫发作形式和药物治疗反应) 依据不同基因位点区分成 GTPase 酶

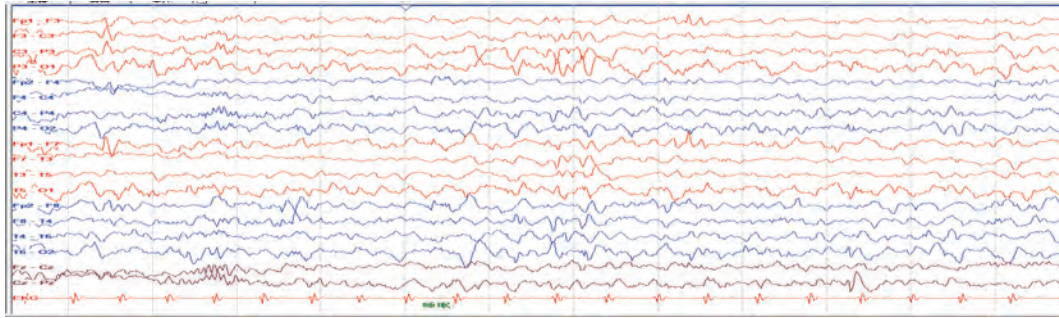


图 1 例 2 患儿脑电图

Fig.1 EEG of case 2

睡眠期多灶性癫痫样放电

Multifocal epileptiform discharge during sleep

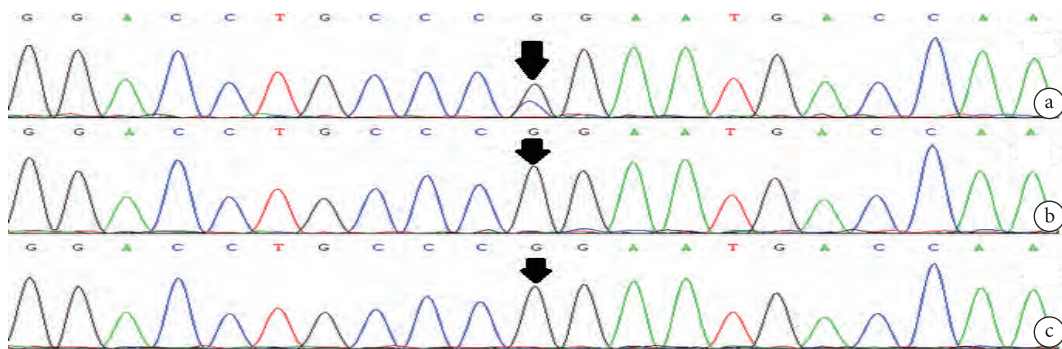


图 2 例 2 患儿以及父母 DNM1 基因测序

Fig.2 DNM1 gene sequencing of case 2 and his parents

a. 患儿 DNM1 基因杂合位点变异 NM\_004408.4: c.415 G>A (箭头); b, c. 患儿父母相同位点未见此变异 (箭头)

a. Heterozygous mutation of DNM1 gene in children with NM\_004408.4: c.415 G>A (arrow); b, c. the same site mutation is not seen in the parents (arrow)

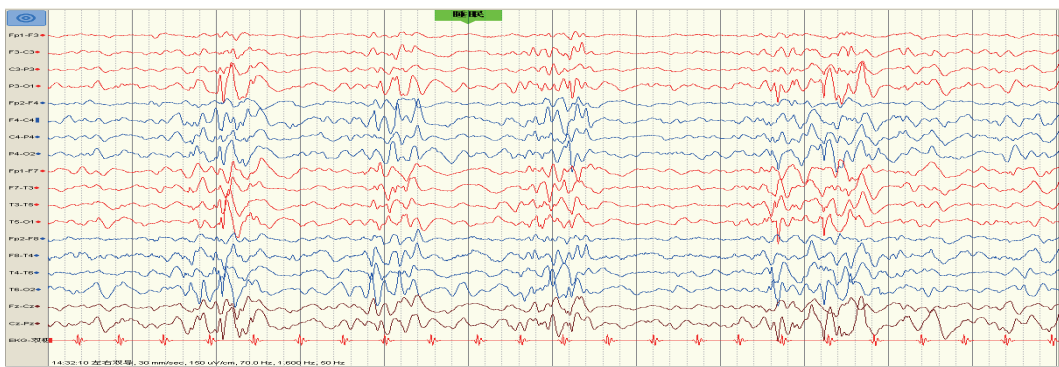


图 3 例 3 患儿脑电图

Fig.3 EEG of case 3

睡眠期高度失律

Highly irregular during sleep

结构域组和中间区域 2 组, 计数资料的比较采用 Fisher 确切概率法。

## 2 结果

39 例 DNM1 相关脑病中, 37 例 (94.9%) 为错

义变异, 1 例为框内插入变异, 1 例为剪接变异, 9 例 (23.1%) 基因变异为 c.709C>T (p.Arg237Trp); 基因变异位于 GTPase 酶结构域 28 例 (71.8%), 中间区域 9 例 (23.1%), PH 结构域 2 例 (5.1%); 37 例 GTPase 酶结构域和中间区域变异中, 严重或显



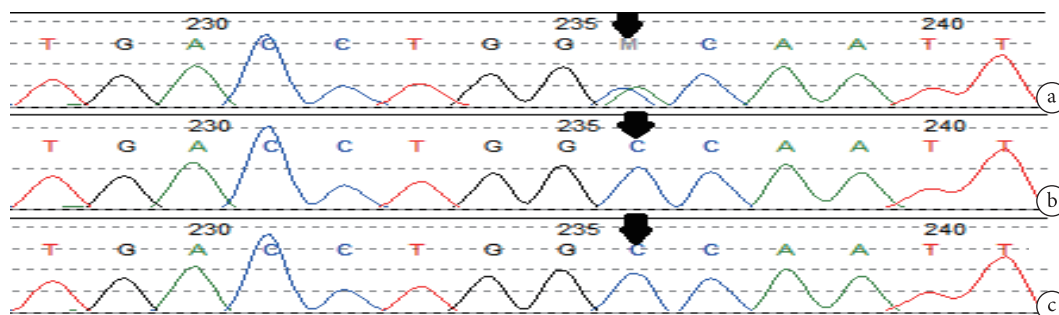


图4 例3患儿以及父母DNMI基因测序

Fig.4 DNMI gene sequencing of case 2 and her parents

a. 患儿DNMI基因杂合位点变异NM\_004408.4: c.545 C>A (箭头); b, c. 患儿父母相同位点未见此变异(箭头)

a. Heterozygous mutation of DNMI gene in children with NM\_004408.4: c.545 C>A (arrow); b, c. the same site mutation is not seen in the parents (arrow)

著智力发育障碍 36 例(92.3%), 1 例不详; 轻-中度智力发育障碍 2 例, 基因变异位于 PH 结构域。肌张力低下 36 例(92.3%), 基因变异分别位于 GTPase 酶结构域、中间区域和 PH 结构域, 3 例不详; 35 例(89.7%) 诊断癫痫并接受抗癫痫药物(AEDs) 治疗, GTPase 酶结构域和中间区域无癫痫发作各 1 例, PH 结构域 2 例均无癫痫发作, 35 例中 28 例(80%) 多种癫痫发作形式, 6 例单一癫痫发作形式, 1 例不详; 头部 MRI 异常 17 例, 正常 15 例, 7 例不详(表 1)。

31 例诊断癫痫并接受 AEDs 且资料完整(包括起病年龄、癫痫发作形式和药物治疗反应), GTPase 酶结构域 25 例, 中间区域 6 例, 20 例男孩(64.5%), 26 例(83.9%) 1 岁前出现癫痫发作, 癫痫性痉挛发作(74.2%), 强直-阵挛发作(48.4%), 失神发作(41.9%), 局灶性发作(38.7%), 强直发作(35.5%), 肌阵挛发作(32.3%), 失张力发作(22.6%) 和癫痫持续状态(19.4%), 28 例(90.3%) 为耐药性癫痫, 不同基因变异位点区域的两组病例, 失神发作具有统计学差异( $P=0.02$ ), 在性别、起病年龄、其他癫痫发作形式和药物治疗反应上无统计学差异(表 2)。

### 3 讨论

Dynamin 1 基因编码 DNMI 蛋白, 是一种鸟苷酸三磷酸酶(GTPase), 主要在神经元表达, 在突触前受体介导的突触囊泡内吞和循环发挥重要作用, 同时在生后神经发育期间表达上调并参与突触的发生发展。DNMI 蛋白有 5 个结构域, 其中 GTPase 酶结构域和中间区域是主要的功能域, 体外研究表明, 位于 GTPase 酶结构域的基因变异会干扰突触囊泡内吞、降低囊泡内吞的活性以及突触

传递, 位于中间区域的基因变异会破坏 DNMI 蛋白形成更大的寡聚体, 而位于 PH 结构域的基因变异会影响磷酸肌醇的结合和突触囊泡再摄取<sup>[14-16]</sup>。

DNMI 基因变异致早发性婴儿癫痫性脑病 31 型, 临床以早发型难治性癫痫、严重智力和语言发育障碍、运动障碍和肌张力低下为特征, 综合分析文献报道的 39 例 DNMI 病例, 肌张力低下与基因变异位点无相关性, 提示肌张力低下是 DNMI 相关脑病的共有症状。GTPase 酶结构域和中间区域变异病例均有严重或显著的智力、言语发育障碍和运动障碍, 本组 3 例病例基因变异位点位于 GTPase 酶结构域, 临床表现均符合上述临床特点, 同时本组病例均不会咀嚼和吞咽固体食物, 既往文献均未提及, 提示今后需关注 DNMI 相关脑病合并进食障碍的现象。

此外, 文献报道的基因变异位点位于 PH 结构域的 2 例单卵孪生姐妹, 除无癫痫发作外, 智力、言语和运动障碍的程度好于基因变异位点位于 GTPase 酶结构域和中间区域的病例, 但病情严重程度不同的机制尚未明确<sup>[5]</sup>, 同时, 也需要更多的 PH 结构域变异的病例来证实基因和表型之间的相关性。

35 例 DNMI 变异病例存在癫痫, 80% 的病例具有多种癫痫发作形式, 对 31 例资料完整的病例进一步统计学研究发现, 男孩相对多见, 80% 以上的病例在 1 岁前出现癫痫发作, 最常见的癫痫发作类型是癫痫性痉挛发作, 其次为强直-阵挛和失神发作, 其他还包括局灶性、肌阵挛和强直发作等, 90% 以上为耐药性癫痫, 本组 3 例病例, 癫痫发病年龄、癫痫发作形式和 AEDs 治疗反应与文献报道基本相符, 提示对于病因不明的早发型癫痫性脑病, 尤其表现为癫痫性痉挛发作和肌张力低下, 需

表 1 DMNI 脑病的临床特征  
Tab.1 Clinical features of DMNI encephalopathy

病例序号 NO.	基因变异位点 Mutation site	蛋白域 Protein threshold	性别 Gender	发病年龄 Onset age (Month)	癫痫发作类型 Seizure type	早期 EEG 表型 Early EEG phenotype	AEDs 治疗反应 AEDs response	肌张力低下 Hypotonia	智力和运动发育 Intellectual and motor development	头部 MRI Head MRI
1[11]	c.127G>A (p.Gly43Ser)	GTPase 酶结构域	男	11	MS, AtS	局部高度失律	耐药	+	严重智力障碍, 无语言	不详
2[8]	c.127G>A (p.Gly43Ser)	GTPase 酶结构域	女	<1	AS, MS	背景活动慢	发作控制	+	严重智力障碍, 无自主运动 和语言	正常
3[8]	c.134G>A (p.Ser45Asn)	GTPase 酶结构域	男	无	无	正常	无	+	严重智力障碍, 无自主运动 和语言	不详
4[3]	c.135C>A (p.Ser45Arg)	GTPase 酶结构域	女	8	MS	不典型高度失律	不详	+	显著全面发育落后, 无自主 运动和语言	不详
5[12]	c.194C>A (p.Thr65Asn)	GTPase 酶结构域	女	13	ES, AS, TS, FS	高度失律	耐药, KD 无效	+	显著全面发育落后, 无自主 运动和语言	脑萎缩
6[8]	c.194C>A (p.Thr65Asn)	GTPase 酶结构域	男	13	ES, AS, TS, FS, SE	高度失律	耐药, KD 无效	+	严重智力障碍, 无自主运动 和语言	脑萎缩
7(例 1)	c.415 G>A (P. Gly 139Arg)	GTPase 酶结构域	男	8	ES	高度失律	耐药	+	严重智力障碍, 无自主运动 和语言	正常
8(例 2)	c.415 G>A (P. Gly 139Arg)	GTPase 酶结构域	男	17	FS, GTCS	多灶放电	耐药	+	严重智力障碍, 无自主运动 和语言	胼胝体发育不良
9[8]	c.416G>T (p.Gly139Val)	GTPase 酶结构域	男	4	ES, AS, TS, GTCS, SE	高度失律	耐药	+	严重智力障碍, 无自主运动 和语言	正常
10[9]	c.431C>T (p.Pro144Leu)	GTPase 酶结构域	女	4	ES, FS, GTCS	不详	发作控制	+	严重全面发育落后	不详
11[13]	c.443A>G (p.Gln148Arg)	GTPase 酶结构域	男	7	ES	高度失律	耐药	+	严重智力发育障碍、运动 发育落后	左侧脑室稍增宽
12[12]	c.529G>C (p.Ala177Pro)	GTPase 酶结构域	女	7	ES, AS, GTCS	背景活动慢, 多灶放电	耐药	+	严重智力障碍, 无语言	正常
13[8]	c.529G>C (p.Ala177Pro)	GTPase 酶结构域	女	7	ES, AS, AtS, GTCS	多灶放电	耐药	+	严重智力发育障碍、无语言	正常

续表 1

病例序号 NO.	基因变异位点 Mutation site	蛋白域 Protein threshold	性别 Gender	癫痫发病月龄 Onset age (Month)	癫痫发作表型 Seizure type	早期 EEG 表型 Early EEG phenotype	AEDs 治疗反应 AEDs response	肌张力低下 Hypotonia	智力和运动发育 Intellectual and motor development	头部 MRI Head MRI
14 (例 3)	c.545C>A (P. Ala 182Asp)	GTPase 酶结构域	女	2	ES	高度失律	耐药	+	严重智力障碍, 无自主运动和语言	正常
15[8]	c.616A>G (p.Lys206Glu)	GTPase 酶结构域	男	2	ES, AS, MS, TS	高度失律	耐药	+	严重智力障碍, 无语言	正常
16[12]	c.618G>C (p.Lys206Asn)	GTPase 酶结构域	男	6	ES, AS, TS	高度失律	耐药, KD 无效	+	严重智力障碍, 无自主运动和语言	正常
17[11]	c.709C>T (p.Arg237Trp)	GTPase 酶结构域	男	10	AS, AS	多灶放电	耐药	+	严重智力障碍, 无语言	不详
18[12]	c.709C>T (p.Arg237Trp)	GTPase 酶结构域	女	12	ES, MS, AS, TS, FS, GTCS	不典型高度失律	耐药	+	严重智力障碍, 无自主运动和语言	脑萎缩
19[8]	c.709C>T (p.Arg237Trp)	GTPase 酶结构域	男	5	ES, AS, AS, GTCS	高度失律	耐药	+	严重智力障碍, 无自主运动和语言	正常
20[8]	c.709C>T (p.Arg237Trp)	GTPase 酶结构域	男	4	ES, MS, GTCS, FS	高度失律	耐药	+	严重智力障碍, 无自主运动和语言	正常
21[8]	c.709C>T (p.Arg237Trp)	GTPase 酶结构域	男	5	ES, AS, MS, AS, GTCS	高度失律	耐药	+	严重智力障碍, 无自主运动和语言	正常
22[8]	c.709C>T (p.Arg237Trp)	GTPase 酶结构域	女	12	ES, AS, MS, TS, GTCS, FS, SE	高度失律	耐药	+	严重智力障碍, 无自主运动和语言	脑萎缩
23[8]	c.709C>T (p.Arg237Trp)	GTPase 酶结构域	男	6	ES, AS, GTCS	高度失律	耐药	+	严重智力障碍, 无语言	脑萎缩
24[8]	c.709C>T (p.Arg237Trp)	GTPase 酶结构域	男	3	ES, AS, GTCS, FS	高度失律	耐药	+	严重智力障碍, 无自主运动和语言	脑萎缩
25[8]	c.709C>T (p.Arg237Trp)	GTPase 酶结构域	女	不详	ES, MS, TS, GTCS, FS	多灶放电	耐药	+	严重智力障碍, 无自主运动和语言	脑萎缩
26[8]	c.731G>A * (p.Ser238Ile)	GTPase 酶结构域	男	8	GTCS	不详	耐药	+	严重智力障碍, 无自主运动和语言	正常
27[7]	c.796C>T (p.Arg266Cys)	GTPase 酶结构域	男	<1	GTCS, FSSE	多灶放电	耐药	+	显著运动发育落后和智力障碍	双侧颞叶萎缩



续表 1

病例序号 NO.	基因变异位点 Mutation site	蛋白域 Protein threshold	性别 Gender	癫痫发病月龄 Onset age (Month)	癫痫发作表型 Seizure type	早期 EEG 表型 Early EEG phenotype	AEDs 治疗反应 AEDs response	肌张力低下 Hypotonia	智力和运动发育 Intellectual and motor development	头部 MRI Head MRI
28[10]	c.865A>T (p.Ile289Phe)	GTPase 酶结构域	男	2	ES, TS	高度失律	耐药	不详	严重智力障碍	髓鞘发育延迟
29[8]	c.1037G>T (p.Gly346Val)	中间区域	男	6	ES, MS, TS	高度失律	不详	+	严重智力障碍, 无自主运动和语言	额叶发育不良
30[8]	c.1075G>A (p.Gly359Arg)	中间区域	男	无	无	多灶放电	无	+	严重智力障碍, 无自主运动和语言	胼胝体发育不良、髓鞘发育延迟
31[8]	c.1075G>A (p.Gly359Arg)	中间区域	女	1	ES, MS, TS, GTCS, FS, SE	高度失律	耐药	+	严重智力障碍, 无自主运动和语言	正常
32[12]	c.1076G>C (p.Gly359Ala)	中间区域	男	2	ES	慢棘慢波	耐药, KD 有效	+	严重智力障碍, 无自主运动和语言	正常
33[4]	c.1089_1090insCTTCCA (p.As n363_Arg364insLeuPro)	中间区域	女	<1	ES, MS, TS	多灶放电	耐药	+	全面发育落后, 无自主运动和语言	髓鞘发育延迟
34[8]	c.1117G>A (p.Glu373Lys)	中间区域	女	54	MS, TS, GTCS, FS, SE	广泛性棘慢波	耐药	不详	严重智力障碍, 无自主运动和语言	正常
35[8]	c.1190G>A (p.Gly397Asp)	中间区域	男	3	ES, MS	高度失律	发作控制	+	严重智力障碍, 无自主运动和语言	不详
36[6]	c.1195A>G (p.Arg399Gly)	中间区域	不详	<36	不详	不详	耐药	不详	发育迟滞	不详
37[2]	c.1197-8G>A (IVS9-8G>A)	中间区域	男	1	TS	多灶放电	耐药	+	严重智力障碍, 无自主运动和语言	髓鞘发育延迟
38[5]	c.1603A>G (p.Lys535Glu)	PH 结构域	女	无	无	正常	无	+	轻-中度智力障碍, 能独站和独走, 有限的语言	不详
39[5]	c.1603A>G (p.Lys535Glu)	PH 结构域	女	无	无	正常	无	+	轻-中度智力障碍, 能独站和独走, 有限的语言	正常

注: AS: 失神发作; Ats: 失张力发作; ES: 局灶性发作; GTCS: 强直-阵挛发作; MS: 肌阵挛发作; SE: 癫痫持续状态; TS: 强直发作

表 2 不同基因位点区域 DNMI 脑病的癫痫特征比较

Tab.2 Comparison of epilepsy characteristics of DNMI encephalopathy in different gene locus regions

	GTPase 酶结构域 GTPase domain	中间区域 Intermediate region	P 值 P value
性别 Gender			0.408
男 Male	17 (68%)	3 (50%)	
女 Female	8 (32%)	3 (50%)	
起病年龄 (岁) Onset age (year)			0.202
<1	22 (88%)	4 (66.7%)	
>1	3 (12%)	2 (33.3%)	
癫痫性痉挛发作 Epileptic seizures	19 (76%)	4 (66.7%)	0.639
失神发作 Absence seizures	13 (52%)	0 (0%)	0.02*
强直发作 Tonic seizure	8 (32%)	3 (66.7%)	0.117
肌阵挛发作 Myoclonus seizure	7 (28%)	3 (50%)	0.301
失张力发作 Atonic seized	7 (28%)	0 (0%)	0.141
强直-阵挛发作 Tonic-clonic seizure	13 (52%)	2 (33.3%)	0.411
局灶性发作 Focal seizure	9 (36%)	3 (50%)	0.527
癫痫持续状态 Status epilepticus	4 (16%)	2 (33.3%)	0.335
耐药性癫痫 Drug-resistant epilepsy	23 (92%)	5 (83.3%)	0.519

通过基因检测除外 DNMI 基因变异并明确病因。

有文献报道，在起病初的癫痫发作形式，在 GTPase 酶结构域和中间区域变异之间无明显差异<sup>[3]</sup>，对 31 病例所有的癫痫发作形式进一步细分后发现，GTPase 酶结构域组失神发作明显多于中间区域组，有统计学差异，但需更多的病例来证实失神发作和基因型之间的相关性，而在性别、起病年龄、其他癫痫发作形式和药物治疗反应上均无统计学差异，与文献报道相符<sup>[3,8]</sup>，提示 GTPase 酶结构域和中间区域变异具有类似的临床表现，也提示两组变异具有相同的发病机制。

综上，肌张力低下、严重智力和运动障碍以及早发型癫痫是 DNMI 相关脑病的主要表现，癫痫性痉挛发作是最常见的发作形式，除失神发作外，

GTPase 酶结构域和中间区域变异的临床和癫痫表现无明显区别，本组病例尚合并进食障碍。

参考文献

- 1 王秋菊, 沈亦平, 陈少科, 等. 遗传变异分类标准与指南. 中国科学: 生命科学, 2017, 47(6): 668-688.
- 2 Sahly AN, Krochmalnek E, St-Onge J, et al. Severe DNMI encephalopathy with dysmyelination due to recurrent splice site pathogenic variant. Hum Genet, 2020, 139(12): 1575-1578.
- 3 Li H, Fang F, Xu M, et al. Clinical assessments and EEG analyses of encephalopathies associated with Dynamin-1 mutation. Front Pharmacol, 2019, 4(10): 1454.
- 4 Kolnikova M, Skopkova M, Ilencikova D, et al. DNMI encephalopathy - atypical phenotype with hypomyelination due to a novel de novo variant in the DNMI gene. Seizure, 2018, 56: 31-33.
- 5 Brereton E, Fassi E, Araujo GC, et al. Mutations in the PH Domain of DNMI are associated with a nonepileptic phenotype characterized by developmental delay and neurobehavioral abnormalities. Mol Genet Genomic Med, 2018, 6(2): 294-300.
- 6 Rim JH, Kim SH, Hwang IS, et al. Efficient strategy for the molecular diagnosis of intractable early-onset epilepsy using targeted gene sequencing. BMC Med Genomics, 2018, 11(1): 6.
- 7 Lazzara A, Asghar S, Zacharia T, et al. DNMI Mutation in a child associated with progressive bilateral mesial temporal sclerosis. Clin Case Rep, 2018, 6(11): 2037-2039.
- 8 von Spiczak S, Helbig KL, Shinde DN, et al. DNMI encephalopathy: A new disease of vesicle fission. Neurology, 2017, 89(4): 385-394.
- 9 Fung CW, Kwong AK, et al. Gene panel analysis for nonsyndromic cryptogenic neonatal/infantile epileptic encephalopathy. Epilepsia Open, 2017, 2(2): 236-243.
- 10 Allen NM, Conroy J, Shahwan A, et al. Unexplained early onset epileptic encephalopathy: Exome screening and phenotype expansion. Epilepsia, 2016, 57(1): e12-e17.
- 11 Nakashima, M, Kouga, T, Lourenco, et al. De novo DNMI mutations in two cases of epileptic encephalopathy. Epilepsia, 2016, 57(1): e18-23.
- 12 邓小鹿, 尹飞, 张慈柳, 等. Dynamin-1 基因新生突变导致婴儿痉挛症一例并文献复习. 中华儿科杂志, 2016, 54(11): 856-859.
- 13 EuroEPINOMICS-RES Consortium; Epilepsy Phenome/Genome Project; Epi4K Consortium. De novo mutations in synaptic transmission genes including DNMI cause epileptic encephalopathies. Am J Hum Genet, 2014, 95(4): 360-370.
- 14 McCabe MP, Shore AN, et al. Altered fast synaptic transmission in a mouse model of DNMI-associated developmental epileptic encephalopathy. eNeuro, 17: ENEURO. 0269-20.2020.
- 15 Dhindsa RS, Bradrick SS, Yao X, et al. Epileptic encephalopathy-causing mutations in DNMI impair synaptic vesicle endocytosis. Neurol Genet, 2015, 1(1): e4.
- 16 Lee A, Frank DW, Marks MS, et al. Dominant-negative inhibition of receptor-mediated endocytosis by a dynamin-1 mutant with a defective pleckstrin homology domain. Curr Biol, 1999, 9(5): 261-264.

· 论 著 ·

# 儿童惊厥持续状态预后不良相关因素的预后研究质量分析



詹玉, 胡越

重庆医科大学儿童医院神经内科儿童发育疾病研究教育部重点实验室 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心  
儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 儿科学重庆市重点实验室 (重庆 400136)

**【摘要】** 目的 采用预后研究质量 (Quality in prognosis studies, QUIPS) 分析, 对影响儿童惊厥持续状态 (Convulsive status epilepticus, CSE) 预后不良因素进行文献质量评估。方法 通过对 PUBMED、EMBASE、COCHRANE 数据库进行检索, 查找关于 CSE 患儿发生死亡及后遗症等预后评价的纵向队列研究相关文献。检索时间为 2008 年 1 月–2019 年 11 月, 由 3 名系统评价员进行文献资料提取和质量评价。根据 QUIPS 分析方法对纳入文献进行评分, 划分质量等级, 并选择中/高质量文献具有统计学意义的分析变量得出结论。结果 共纳入 17 篇中/高质量文献, 选择在  $\geq 2$  篇中/高质量文献中至少被提及 2 次或以上的具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) 的因素, 被认为是影响预后的重要危险因素。因素包括: 病因、年龄、惊厥持续时间、难治性惊厥持续状态、神经影像学异常。结论 总结出 5 项提示 CSE 患儿预后不良的危险因素。但因各文献研究的异质性, 尚未完善 Meta 分析, 具有一定的局限性。

**【关键词】** 惊厥持续状态; 儿童; 预后; 预后研究质量分析

## A QUIPS analysis of related factors of poor outcome in children with convulsive status epilepticus

ZHAN Yu, HU Yue

Department of Neurology, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University; China Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; National Clinical Research Center for Child Health and Disorders; China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400136, China

Corresponding author: HU Yue, Email: huyue915@163.com

**【Abstract】 Objective** Using Quality in prognosis studies (QUIPS) analysis, this paper systematically reviewed the factors influencing the poor outcome of children with convulsive status epilepticus (CSE). **Methods** To longitudinal cohort studies on the prognostic evaluation of CSE mortality and morbidity in children. The retrieval time was from January 2008 to November 2019, and three system reviewers PUBMED, EMBASE, COCHRANE and other databases were used to search for literatures related carried out literature extraction and quality evaluation. According to the QUIPS analysis method, the included literatures were scored, the quality grade was divided, and the analysis variables of medium/high quality literatures with statistical significance were selected to draw a conclusion. **Results** QUIPS analysis was used to assess the literature quality, 17 medium/high quality literatures were included, and the factors with statistical significance ( $P < 0.05$ ) mentioned at least twice or more in  $\geq 2$  medium/high quality literatures were selected, which were considered as important risk factors affecting prognosis. These factors include: etiology, age, duration of convulsion, refractory CSE, neuroimaging abnormalities. **Conclusion** Five risk factors indicating poor outcome of CSE in children were summarized. Due to the heterogeneity of various literature studies, Meta-analysis has not been completed, so it has certain limitations.

**【Key words】** Convulsive status epilepticus; Children; Prognosis; QUIPS analysis

惊厥持续状态 (Convulsive status epilepticus, CSE) 是儿科常见神经系统急症<sup>[1]</sup>, 每年发病率高达 10 ~ 38/10 万<sup>[2]</sup>。CSE 的传统定义为: 两次或两次以

DOI: 10.7507/2096-0247.20210019

通信作者: 胡越, Email: huyue915@163.com





上的反复惊厥发作(发作间期意识未完全恢复)或一次惊厥发作,持续时间 $\geq 30$  min<sup>[3]</sup>; 2015年国际抗癫痫联盟(ILAE)对癫痫发作提出两个关键性时间点 t1、t2, 癫痫发作达到 t1 后, 持续发作的可能性很大, 建议开始治疗; 而达到 t2 后, 则可能出现远期损伤<sup>[4]</sup>。包括脑部神经元的死亡、神经网络重建及血脑屏障破坏<sup>[5]</sup>。因此, 尽量在达到 t2 前控制癫痫发作。由于发作类型的不同, 规定的癫痫持续状态的 t1、t2 时间点有所不同, 如: 对于强直-阵挛发作, t1 点为 5 min, t2 点为 30 min; 对于部分复杂性发作, t1、t2 则分别为 10 min 和 60 min; 对于失神发作, t1 为 10~15 min, 而 t2 则尚不明确。本文主要研究 CSE。持续惊厥发作可导致不同程度后遗症, 包括继发癫痫、CSE 复发、神经认知功能障碍等, 甚至死亡<sup>[6]</sup>。不良预后的发生到底是 CSE 本身导致的还是与其他因素(如病因、年龄、惊厥持续时间等)有关仍存争议<sup>[7-11]</sup>。因此, 及早识别导致 CSE 预后不良的危险因素, 对降低 CSE 致残率和死亡率具有重要临床指导意义。

预后研究质量(Quality in prognosis studies, QUIPS)分析方法由 Jill 于 2006 年提出, 经过国际专家共识, 专门设计用于预后研究的系统评价方法<sup>[12]</sup>。本文采用 QUIPS 方法, 对 0~18 岁 CSE 患儿发生预后不良(死亡及后遗症)的危险因素进行系统分析。由于每篇文献研究设计、研究人群、研究分析方法的异质性, 尚未进行 Meta 分析。

## 1 方法

### 1.1 文献检索

检索 PUBMED、EMBASE、COCHRANE 数据库。文献以英文形式发表。检索英文关键词为: Convulsive status epilepticus、Children、Prognosis。检索时间设置为 2008 年 1 月-2019 年 11 月。

### 1.2 文献纳入和排除

① 研究目的为分析 CSE 患儿发生死亡及后遗症的危险因素; 文献设计为预后研究的模型纳入; ② 文献研究设计为纵向队列研究, 包括前瞻性及回顾性研究; ③ 研究人群年龄 0~18 岁; ④ 研究结果以全文形式发表在期刊上, 年限为 2008 年 1 月-2019 年 11 月。排除重复发表的文献。文献纳入和排除由 3 名评价者完成。对于存在争议的文献, 由 2 名评价者讨论或由第 3 名评价者协商解决。

### 1.3 文献质量评估

采用改良 QUIPS 方法<sup>[13]</sup>对文献质量进行评分(表 1), 共 28 项评分标准, 满分为 77 分。得分 $\geq$

60 分为高质量(+), 50~60 分为中/高质量(+/-), <50 分为低质量(-)。

### 1.4 数据提取及分析

根据 QUIPS 方法评价的具体内容, 在文献中提取以下内容: 研究人群特征(如年龄、国家、参与者数量)、随访时间、分析方法、预后评价、文章得出的重要危险因素。预后评价定义为: ① 死亡<sup>[14-20]</sup>; ② 神经系统后遗症<sup>[14-16, 20-22]</sup>; ③ 继发癫痫<sup>[23]</sup>; ④ CSE 复发<sup>[15, 20]</sup>; ⑤ 预后不良<sup>[24-32]</sup>(因部分文献在预后分析未将死亡、神经系统后遗症分开讨论, 此类文章将死亡及发生神经系统后遗症结局均定义为预后不良)。

### 1.5 预后因素分析

由于纳入文献的研究对象及方法等的异质性, 不能进行定量分析, 故仅列出导致 CSE 不良预后的危险因素, 最后根据 QUIPS 研究方法文章<sup>[33-35]</sup>, 在 $\geq 2$ 篇中/高质量及以上的文献中, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )的因素被认为与不良预后相关。

## 2 结果

### 2.1 纳入质量评价的 19 篇文献的评分

共纳入 19 篇文献进行质量评价分析, 高质量 6 篇, 中/高质量 11 篇, 低质量 2 篇。得分范围在 47.5~69.5 分, 平均分为(58 $\pm$ 5.47)分。中/高质量及以上文献在研究对象、预后因素测量、结果测量及数据分析方面得分较高, 在研究失访及研究混杂方面得分相对较低。低质量文献研究对象选择与中高质量文章无明显差异, 在预后因素测量、结局测量等方面得分均较低(表 2)。

### 2.2 纳入系统评价的 17 篇文献基本情况

按照预后分类, 并以质量高低排序分析总结纳入 17 篇中/高质量文章的基本情况, 8 篇分析预后不良, 7 篇分析死亡, 5 篇分析神经系统后遗症, 2 篇分析 CSE 反复发作, 1 篇分析继发癫痫。其中 4 篇文献<sup>[14, 15, 16, 20]</sup>对多个结局进行分析, 其影响因素单独描述。涉及研究中包括回顾性研究( $n=10$ )及前瞻性研究( $n=7$ ), 统计方法以多因素回归分析为主( $n=12$ ), 其余为单因素分析( $n=5$ )。因低质量文献在预后测量因素纳入的研究文献存在明显异质性, 包括研究对象的地域不同[经济、文化条件差异, 发达国家( $n=3$ ), 发展中国家<sup>[36]</sup>( $n=14$ )], 研究对象年龄不统一、患者数量、随访时间等(表 3)。

### 2.3 儿童惊厥癫痫持续状态预后结局不良的危险因素

由表 3 可以得出, 最终纳入预后因素分析的 17



篇文章中共提及 55 个影响预后的危险因素, 但并非所有危险因素均同等重要。根据 QUIPS 研究方

法文章<sup>[33-35]</sup>, 选择在  $\geq 2$  篇中/高质量以上文章中至少被提及 2 次或以上的因素, 被认为是影响预后的

表 1 改良 QUIPS 方法文章预后研究质量评价标准

Tab.1 Used adapted QUIPS list for scoring methodological quality of prognostic studies

标准 Standard	得分 Score		
	+	+/-	-
<b>研究对象</b>			
研究目标人群重要特征的详细描述	2	1	0
抽样框架及招募方法的恰当描述	2	1	0
研究对象招募时间的恰当描述	2	1	0
研究对象招募地点的详细描述(环境、地理位置)	2	1	0
纳入和排除标准的详细描述	2	1	0
研究对象数量足够	2	1	0
研究样本的重要基线特征的详细描述	2	1	0
<b>研究失访</b>			
研究对象足够的应答率(即能完成研究并能提供结局数据的研究样本比例)	3	1.5	0
失访者信息的详细描述	3	1.5	0
失访者失访原因的详细描述	3	1.5	0
失访者重要特征的详细描述	3	1.5	0
失访者和未失访者重要特征及结局没有重要差异	3	1.5	0
<b>预后因素测量</b>			
预后因素有清晰定义和详细描述	3	1.5	0
预后因素测量方法的有效性及其可信性	3	1.5	0
所有研究对象预后因素测量的方法及环境一致	3	1.5	0
研究样本中有足够比例人群拥有完整的预后因素数据	3	1.5	0
缺失预后数据有适当补救方法	3	1.5	0
<b>结局测量</b>			
提供明确的结局定义	3	1.5	0
结局测量的方法的有效性及其可信性	3	1.5	0
结局测量方法和设置对所有研究对象的一致性	3	1.5	0
<b>研究混杂</b>			
测量所有重要的混杂因素	3	1.5	0
重要混杂有清晰定义且被测量	3	1.5	0
所有重要混杂测量的方法真实可靠	3	1.5	0
所有研究对象混杂的测量方法和设置相同	3	1.5	0
缺失混杂数据的补救方法恰当	3	1.5	0
<b>统计分析和报告</b>			
足够的数​​据呈现并进行充分分析	3	1.5	0
模型建立方法(包括变量)合理	3	1.5	0
非选择性的结果报告	3	1.5	0

注: “+”(高质量): 低偏倚率; “+/-”(中质量): 中等偏倚率; “-”(低质量): 高偏倚率

表 2 纳入研究 19 篇文献质量评分结果

Tab.2 The quality score results of 19 articles included in the study

文章 Artical	研究对象 Study participation	研究失访 Study attrition	预后因素测量 Measurement of prognostic factors	结局测量 Measurement of outcomes	研究混杂 Study confounding	统计分析和报告 Statistical analysis and presentation	得分 Score	质量 Quality
Sadarangani <i>et al</i> 2008 <sup>[14]</sup>	14	13.5	13.5	7.5	12	9	69.5	+
Siddiqui <i>et al</i> 2008 <sup>[24]</sup>	13	10.5	10.5	6	10.5	6	56.5	+/-
Molinero <i>et al</i> 2009 <sup>[25]</sup>	12	10.5	13.5	7.5	10.5	7.5	61.5	+
Lin <i>et al</i> 2009 <sup>[26]</sup>	12	10.5	12	7.5	10.5	7.5	59.5	+/-
Besli <i>et al</i> 2010 <sup>[23]</sup>	11	10.5	10.5	7.5	10.5	6	56	+/-
Kravljanac <i>et al</i> 2011 <sup>[15]</sup>	14	12	12	7.5	10.5	7.5	63.5	+
Maegaki <i>et al</i> 2014 <sup>[27]</sup>	13	10.5	12	7.5	10.5	7.5	61	+
Shatirishvili <i>et al</i> 2014 <sup>[21]</sup>	10	9	9	6	9	4.5	47.5	-
Shah <i>et al</i> 2015 <sup>[28]</sup>	13	10.5	10.5	7.5	10.5	7.5	59.5	+/-
Raju <i>et al</i> 2015 <sup>[16]</sup>	11	9	10.5	7.5	10.5	6	54.5	+/-
Muzafar <i>et al</i> 2015 <sup>[17]</sup>	11	9	10.5	7.5	9	6	53	+/-
Halawa <i>et al</i> 2015 <sup>[18]</sup>	12	10.5	13.5	7.5	12	9	64.5	+
Reddy <i>et al</i> 2017 <sup>[29]</sup>	12	12	13.5	7.5	12	7.5	64.5	+
Hommady <i>et al</i> 2017 <sup>[30]</sup>	11	9	7.5	6	9	6	48.5	-
Santhanam <i>et al</i> 2017 <sup>[19]</sup>	12	9	10.5	7.5	10.5	6	55.5	+/-
Soni <i>et al</i> 2017 <sup>[31]</sup>	11	10.5	12	7.5	10.5	7.5	59	+/-
Kravljanac <i>et al</i> 2018 <sup>[20]</sup>	13	10.5	10.5	7.5	10.5	7.5	59.5	+/-
Uzair <i>et al</i> 2019 <sup>[32]</sup>	11	9	9	6	10.5	6	51.5	+/-
Specchio <i>et al</i> 2019 <sup>[22]</sup>	12	9	12	7.5	10.5	7.5	58.5	+/-

表 3 纳入研究 17 篇文献基本情况

Tab.3 Basic information of 17 articles included in the study

文章 Article	得分 Score	研究方法 Design	地区 District	人数 n	年龄范围 Age	随访时间 Follow-up duration	预后评价 Outcome	CSE 定义 持续时间 标准 Duration criteria	重要危险因素 Significant prognostic factors	
									单因素分析 Univariate analysis (P<0.05)	多因素分析 Multiple-factor analysis (P<0.05)
Reddy <i>et al</i> 2017 <sup>[29]</sup>	64.5	回顾性	发展中 (南非)	76	1 月龄 ~ 13 岁	2 ~ 15 个月	预后不良	30 min	机械通气时间>3d, 所需住院时间>3d, 神经影像学异常, 需要使用 3 种或以上药物控制惊厥	机械通气时间>3d, 神经影像学异常, 需要使用 3 种或以上药物控制惊厥
Molinero <i>et al</i> 2009 <sup>[25]</sup>	61.5	前瞻性	发展中 (洪都拉斯)	47	1 月龄 ~ 16 岁	13 周	预后不良	30 min	病因 (神经系统感染, 脑血管意外), 惊厥持续时间长	
Maegaki <i>et al</i> 2014 <sup>[27]</sup>	61	回顾性	发达 (日本)	201	1 月龄 ~ 16 岁	1 个月	预后不良	30 min	年龄≤24 月龄, 癫痫持续时间>90 min, 癫痫复发 (SE 发作后 2 ~ 6d 内), RCSE, 血糖水平异常 (<61 mg/dL 或 >250mg/dL), AST>56U/L, CRP>2mg/L	年龄≤24 月龄, RCSE, 血糖水平异常 (<61 mg/dL 或 >250mg/dL), AST>56U/L, CRP>2mg/L

续表 3

文章 Article	得分 Score	研究方法 Design	地区 District	人数 n	年龄 范围 Age	随访时间 Follow-up duration	预后评价 Outcome	CSE 定义 持续时间 标准 Duration criteria	重要危险因素 Significant prognostic factors	
									单因素分析 Univariate analysis ( $P<0.05$ )	多因素分析 Multiple-factor analysis ( $P<0.05$ )
Lin <i>et al</i> 2009 <sup>[26]</sup>	59.5	回顾性	发展中(中国台湾)	141	2月龄~18岁	1~113个月	预后不良	30 min	病因, 年龄, 既往癫痫病史	病因, 年龄
Shah <i>et al</i> 2015 <sup>[28]</sup>	59.5	回顾性	发达(美国)	189	<18岁	住院期间	预后不良	30 min	转运过程中出现呼吸暂停, RCSE, 呼吸机持续使用时间, 昏迷时间长, 住院时间, 肾功能衰竭, 酸中毒, 心律失常, 低血压, 肺水肿, 低血糖症, 脑水肿, 肝衰竭, DIC, ICP 升高, 贫血, SIADH, 高血压, 呼吸衰竭, PICU 住院时间	肾功能衰竭, 脑水肿, 转运过程中出现呼吸暂停, RCSE, CSE 反复发作
Siddiqui <i>et al</i> 2008 <sup>[24]</sup>	56.5	前瞻性	发展中(巴基斯坦)	125	2月龄~15岁	住院期间	预后不良	30 min	神经系统感染, 年龄, 惊厥持续时间长	
Uzair <i>et al</i> 2019 <sup>[32]</sup>	51.5	回顾性	发展中(巴基斯坦)	73	1~14岁	住院期间	预后不良	30 min	急性症状性病因	
Soni <i>et al</i> 2017 <sup>[31]</sup>	60	前瞻性	发展中(印度)	105	3月龄~12岁	3~6个月	预后不良	30 min	社会经济地位低下, 入院时低 GCS, 住院期间癫痫持续, 有插管需求, 需使用多于一种抗癫痫药物控制的 CSE, 中枢神经系统感染, 神经影像学异常, 脑电图异常	中枢神经系统感染, 入院时低 GCS 评分, 神经影像学异常, 脑电图异常
Sadarangani <i>et al</i> 2008 <sup>[14]</sup>	69.5	回顾性	发展中(肯尼亚)	155	1月龄~13岁	3年	死亡	30 min	急性细菌性脑膜炎, 低血糖, 年龄<12月龄, 菌血症, 局灶性发作	急性细菌性脑膜炎, 局灶性发作
Kravljanac <i>et al</i> 2011 <sup>[15]</sup>	63.5	回顾性	发展中(塞尔维亚)	302	2月龄~18岁	3~10年	死亡	30 min	病因(进展性脑病), 既往神经系统基础疾病, 脑电图特定异常, 全身性大发作	病因(进展性脑病), 既往神经系统基础疾病
Kravljanac <i>et al</i> 2018 <sup>[20]</sup>	59.5	回顾性	发展中(塞尔维亚)	236	2月龄~18岁	30d	死亡	30 min		病因(进展性脑病)
Raju <i>et al</i> 2015 <sup>[16]</sup>	54.5	前瞻性	发展中(印度)	46	2月龄~18岁	住院期间	死亡	30 min	年龄<36月龄, 病因(急性症状性), 惊厥持续时间>60 min	
Muzafar <i>et al</i> 2015 <sup>[17]</sup>	53	前瞻性	发展中(印度)	120	1月龄~15岁	1年	死亡	30 min		惊厥持续时间长, 转诊时间滞后, 对治疗反应不佳, PH<7.0
Halawa <i>et al</i> 2015 <sup>[18]</sup>	64.5	前瞻性	发展中(埃及)	70	1月龄~12岁	2个月	死亡	5 min	入院时 GCS 低评分, 惊厥持续时间长, RCSE, 需要机械通气, 机械通气时间需求长, 需要 ICU 治疗	入院时 GCS 低评分, RCSE
Santhanam <i>et al</i> 2017 <sup>[19]</sup>	55.5	回顾性	发展中(印度)	610	1月龄~12岁	住院期间	死亡	30 min	不适当的院前治疗, 心血管功能障碍, 休克纠正情况, RCSE	不适当的院前治疗, 心血管功能障碍
Kravljanac <i>et al</i> 2011 <sup>[15]</sup>	63.5	回顾性	发展中(塞尔维亚)	302	2月龄~18岁	3个月~10年后遗症		30 min	年龄小, 病因(进展性脑病), 惊厥持续时间>24h, 既往癫痫病史, 脑电图特定异常	年龄小, 病因(进展性脑病), 惊厥持续时间>24h



续表 3

文章 Article	得分 Score	研究 方法 Design	地区 District	人数 n	年龄 范围 Age	随访时间 Follow-up duration	预后评价 Outcome	CSE 定义 持续时间 标准 Duration criteria	重要危险因素 Significant prognostic factors	
									单因素分析 Univariate analysis ( $P<0.05$ )	多因素分析 Multiple-factor analysis ( $P<0.05$ )
Kravljanac <i>et al</i> 2018 <sup>[20]</sup>	59.5	回顾性	发展中(塞 尔维亚)	236	2月龄 ~18岁	30 d	后遗症	30 min		惊厥持续时间>60 min, 病因(远期症 状性、急性症状性、 进展性脑病)
Raju <i>et al</i> 2015 <sup>[16]</sup>	54.5	前瞻性	发展中 (印度)	46	2月龄 ~18岁	住院期间	后遗症	30 min	惊厥持续时间>60 min, 延 迟治疗	
Sadarangani <i>et al</i> 2008 <sup>[14]</sup>	69.5	回顾性	发展中 (肯尼亚)	155	1月龄 ~13岁	1年	后遗症	30 min	低血糖, 年龄<12月龄, 局 灶性发作	低血糖, 年龄<12 月龄
Specchio <i>et al</i> 2019 <sup>[22]</sup>	60	前瞻性	发达 (意大利)	173	0~18岁	5年	后遗症	5 min		年龄, 惊厥持续时 间长
Besli <i>et al</i> 2010 <sup>[23]</sup>	56	回顾性	发展中 (土耳其)	56	3月龄 ~15岁	12.5个月	继发癫痫	30 min	既往存在癫痫或神经系统 基础疾病, 病因(远期症状 性)	
Kravljanac <i>et al</i> 2011 <sup>[15]</sup>	63.5	回顾性	发展中(塞 尔维亚)	302	2月龄 ~18岁	3个月~10 年	CSE 反复 发作	30 min	病因(进展性脑病), 既往 癫痫, 既往有神经系统基 础疾病, 特定的脑电图类 型, 惊厥持续时间>24h	病因(进展性脑病), 既往有神经系统基 础疾病
Kravljanac <i>et al</i> 2018 <sup>[20]</sup>	59.5	回顾性	发展中(塞 尔维亚)	236	2月龄 ~18岁	30d	CSE 反复 发作	30 min		首次 CSE 类型(局 灶性), 惊厥持续时 间>60 min

注: RCSE (Refractory Convulsive Status Epilepticus): 难治性惊厥持续状态; GCS (Glasgow Coma Scale): 格拉斯哥昏迷评分; DIC (Disseminated Intravascular Coagulation): 弥散性血管内凝血; ICP (Intracranial Pressure): 颅内压; SIADH (Syndrome Of Inappropriate Anti-diuretic Hormone): 抗利尿激素分泌异常综合征

表 4 惊厥癫痫持续状态患儿预后不良相关危险因素

Tab.4 Risk factors associated with poor prognosis in CSE children

预后影响因素 Influencing factors	中/高质量研究(多因素) Medium / high quality (Multiple-factor)			中/高质量研究(单因素) Medium / high quality (Univariate-factor)			低质量研究(多因素) Low quality (Multiple-factor)	低质量研究(单因素) Low quality (Univariate-factor)
	预后不良 Poor outcome	死亡 Death	后遗症 Sequela	预后不良 Poor outcome	死亡 Death	后遗症 Sequela	全部 All	全部 All
病因	3	3	2	4	1		1	1
惊厥持续时间		1	3	3	2	1	1	
年龄	2		3	1	2			
RCSE	2				1			
神经影像学异常	2						1	

注: 数字代表研究文献的数量

重要危险因素(表 2、4)。

由表 2 及表 4, 最终总结出 5 项与 CSE 预后相关的重要危险因素, 并按照不同预后结局分别说明: ① 预后不良(死亡及后遗症)危险因素: 提示发生预后不良的重要危险因素为病因, 其中以症状性病因(包括中枢神经系统感染等)为首, 其次为

惊厥持续时间、年龄、难治性惊厥持续状态(Refractory convulsive status epilepticus, RCSE)、神经影像学异常; ② 后遗症危险因素: 提示发生后遗症的危险因素为: 惊厥持续时间、年龄、病因(尤其进展性脑病); ③ 死亡危险因素: 提示死亡的重要危险因素为: 病因(以进展性脑病及急性症

状性病因为主), 其次为惊厥持续时间、年龄; ④ CSE 反复发作危险因素: 纳入文章中评估 CSE 反复发作危险因素的文章仅 2 篇, 数量较少, 未得出有效结论; ⑤ 继发癫痫危险因素: 仅 1 篇文章提及, 文章数量少, 未得出有意义结论; ⑥ 有一项危险因素在中/高质量以上文章在所有预后评价中出现 2 次, 但单一预后评价中仅提及 1 次, 此项因素为: 低 GCS 评分, 故该因素未被视为重要危险因素。

### 3 讨论

在纳入的 17 篇文章中, 均为中/高质量以上文献。在中/高质量以上的多篇文章中得出具有统计学意义的影响预后的重要因素有以下几方面: 病因、年龄、惊厥持续时间、RCSE、神经影像学异常。其中, 多篇文献均提到病因, 这与近期其他文章<sup>[37-38]</sup>的预后分析结果相似。CSE 病因多样, 病因诊断需根据病史、体格检查并结合血液、脑脊液实验室检查指标、脑电图及神经影像学资料确定。目前根据 ILAE 在 2015 年提出的 CSE 病因新分类, 可分为症状性病因/已知病因(急性症状性、远期症状性、进展性)、电临床综合征及未知病因<sup>[4]</sup>, CSE 具体病因类及常见疾病(表 5)。Reddy 等<sup>[29]</sup>在研究中发现 CSE 的主要病因为脑膜脑炎(43%)和胃肠炎(19%); Saz 等<sup>[39]</sup>在 CSE 病因研究中发现患脑膜炎和脑炎的患儿占到了纳入研究病例的 40%, 其次为发热性惊厥占到 26%, 因此中枢神经系统感染是较为常见的 CSE 病因, 属于急性症状性病因。结合本研究纳入的多个文献的研究结论<sup>[14, 24, 25, 31]</sup>, 与预后不良结果密切相关。但临床中发现, 儿童 CSE 病因具有年龄依赖性<sup>[40]</sup>, 婴幼儿常见病因为: 热性惊厥、急性症状性、远期症状性或癫痫相关性; 年长患儿以隐源性及急性症状性病因为主<sup>[41, 42]</sup>。此外,

CSE 的发病率也可能与种族、基因、社会经济水平和环境因素等有关。发展中国家与发达国家的首要病因有明显差异。发展中国家, 儿童中枢神经系统感染是 CSE 首要病因, 高达 28% ~ 67%<sup>[43]</sup>; 在发达国家, 儿童与成人以脑血管疾病为 CSE 的主要病因<sup>[44]</sup>, 而儿童中枢神经系统感染引发 CSE 的发生率仅 4% ~ 19%<sup>[4]</sup>。本研究中, 症状性病因提示预后不良。Lv RJ 等<sup>[45]</sup>通过 Meta 分析证实: 急性症状性病因(包括急性中枢神经系统感染、创伤、缺氧、代谢紊乱等)患者与未明确病因或仅为单纯热性惊厥持续的患者相比, 预后更差, 与其他研究结论类似<sup>[46, 47]</sup>。本研究纳入的文献中有 2 篇提到远期症状性病因也可能与预后不良相关, 远期症状性病因包括既往存在的脑发育异常、既往中枢神经系统感染、脑血性病变等。Hussain 等<sup>[48]</sup>回顾性分析了 134 例患儿 5 年的研究数据, 提示远期症状性病因与预后不良相关。但进展性脑病, 如神经系统退行性病变、肿瘤等, 此类疾病本就存在逐渐恶化的趋势, 故很难判断预后不良到底与 CSE 发生有关还是原发疾病导致<sup>[20, 23]</sup>。本研究结论还提示病因与死亡风险相关。急性症状性 SE 首次发作后的短期死亡风险明显增加, 病因是其死亡率增加的唯一危险因素<sup>[49]</sup>。Soni<sup>[31]</sup>等研究发现, 13.3% 的患儿在急性病程中死亡, 死亡原因均为中枢神经系统感染。有研究发现, 在经历 SE 而幸存下来的患者当中, 10 年内死亡者均为中枢神经系统感染患者<sup>[50]</sup>。

年龄、惊厥持续时间也是预后不良及后遗症重要危险因素。Raspall-Chaure 等<sup>[51]</sup>认为年龄小是评估预后的重要因素, 常与高死亡率、高患病率有关。Sculier 等<sup>[38]</sup>认为不同年龄阶段发生 CSE 的病因不同, 如在小年龄患儿中, 急性症状性病因及进展性脑病常为 CSE 重要病因, 故年龄作为独立危险因

表 5 惊厥持续状态病因分类  
Tab.5 Classification of etiology of CSE

新分类 <sup>[4]</sup> New category	旧分类 <sup>[38]</sup> Old category	代表疾病 Representative diseases
症状性/已知病因	急性症状性	既往 CNS 无异常的急性疾病, 如 CNS 感染、脑血管病变等。
	远期症状性	既往存在 CNS 病变, 如脑发育异常或既往有 CNS 感染、颅脑外伤、脑血管病变等
	进展性脑病	存在进行性 CNS 病变, 如免疫性脑炎、退行性病变、肿瘤等
	热性惊厥	发热相关(需除外 CNS)
电临床综合征	特发性	与年龄、临床及 EEG 相关的癫痫综合征, 如 Dravet 综合征、West 综合征、热性惊厥附加症等, 常为遗传代谢性疾病
未知病因	隐源性	病因不明

注: CNS: 中枢神经系统

素依据尚不充分。惊厥持续时间与预后相关, Fernández 等<sup>[52]</sup>指出: 惊厥持续时间每增加 1 min, 死亡率的比值比就增加 0.005。此前有动物研究表明惊厥持续可导致神经元损伤、神经网络重建, 惊厥持续时间越长、神经元损伤程度越重<sup>[53]</sup>。但 Sheppard 等<sup>[54]</sup>认为, 虽然惊厥持续时间长短与神经系统损害程度密切相关, 但其严重程度最终仍归因于病因。

RCSE 为经正规使用至少一种一线抗癫痫药物 (AEDs) 及一种二线 AEDs 治疗后癫痫持续状态仍不能控制, 持续时间 >60 min 的 CSE<sup>[55]</sup>。RCSE 在惊厥持续状态中的发生率约为 11% ~ 43%, 这种差异可能与社会经济水平、地理环境、研究人群等因素有关<sup>[52]</sup>。RCSE 往往与更高的神经系统后遗症发生率及死亡率有关<sup>[56-58]</sup>。RCSE 的病因主要为急性症状性病因, 尤其脑炎<sup>[56]</sup>。且 RCSE 患儿惊厥持续时间长, 进一步导致预后不良。

神经影像学检查是 CSE 患儿诊疗过程中常用检查手段。神经影像学的阳性率与病因有关<sup>[37]</sup>。在 CSE 患儿中, 相较发热性惊厥而言, 神经影像学异常更易在非发热性 CSE 的患儿头部核磁共振成像 (MRI) 中发现<sup>[59]</sup>。有研究证实在 CSE 后, 头部 MRI 所显示的特征性脑白质异常与神经胶质功能障碍相关<sup>[60]</sup>, 可与预后相关。Reddy 等<sup>[29]</sup>发现存在神经影像学异常的患儿, 预后不良发生率是无神经影像学异常患儿的 3.2 倍。

由于纳入文章数量、质量有限, 以及分析文章的异质性导致无法做 Meta 分析和建立全面性的预测模型。本研究的局限性分析如下: ① 本文采用 QUIPS 分析进行预后评价, 此方法并非量化评分, 而是研究者就评价指标完成文章质量评价, 故文章质量得分及质量分界点划分具有一定的主观性; ② 因纳入文献的数量有限, 质量不一, 研究群体及地区经济医疗条件水平差异, 分析变量各异, 统计学方法也有差别此外, 部分研究仅做单因素分析, 而缺乏更严谨的多因素回归分析; ③ 对于预后危险因素的分析中, 本研究仅仅是从预后类型这一层面进行分析, 而忽略了其他研究特点的异质性 (研究设计、分析方法、随访时间、病例数、病因和研究国家)。

#### 4 结语

本研究采用 QUIPS 分析, 对 CSE 患儿的预后不良因素进行系统评价。CSE 预后不良的重要危险因素为: 病因、年龄、惊厥持续时间、RCSE、神经影像学异常。其中病因及惊厥持续时间、年龄与

死亡风险相关。由于纳入文章的数量有限及研究的异质性, 本研究结论需经临床医师根据患儿具体情况后, 作出慎重判断。同时, 需要建立更加高质量的预测模型帮助临床医师尽早评估患儿病情, 改善预后。

#### 参考文献

- Shavonne Massey, Brenda Banwell. Clinical implications of status epilepticus in children. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018, 2(2): 81-83.
- Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2006, 5(9): 769-779.
- Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia*, 1993, 34(4): 592-596.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus-report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1515-1523.
- Jan A Gorter, Erwin A van Vliet, Eleonora Aronica. Status epilepticus, blood-brain barrier disruption, inflammation, and epileptogenesis. *Epilepsy Behav*, 2015, 8(49): 13-16.
- Yu-Tze Ng, Rama Maganti. Status epilepticus in childhood. *J Paediatr Child Health*, 2013, 49(6): 432-437.
- Eliana Garzon, Regina Maria França Fernandes, Américo Ceiki Sakamoto. Analysis of clinical characteristics and risk factors for mortality in human status epilepticus. *Seizure*, 2003, 12(6): 337-345.
- Wendy G Mitchell. Status epilepticus and acute serial seizures in children. *Journal of child neurology*, 2002, 17(Suppl 1): 36-43.
- AORossetti, S Hurwitz, GLogroschino, EB Bromfield. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(5): 611-615.
- Claire L Novorol, Richard F M Chin, Rod C Scott. Outcome of convulsive status epilepticus: a review. *Arch Dis Child*, 2007, 92(11): 948-951.
- BGR Neville, RFM Chin, RC Scott. Childhood convulsive status epilepticus: epidemiology, management and outcome. *Acta Neurol Scand*, 2017, 115(Suppl 4): 21-24.
- Jill A Hayden, Pierre Côté, Claire Bombardier. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med*, 2006, 144(6): 427-437.
- 唐少文, 张渊, 陶必林, 等. 偏倚风险评估系列(七): 预后因素研究. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(7): 1003-1008.
- Manish Sadarangani, Claire Seaton, J Anthony G Scott, et al. Incidence and outcome of convulsive status epilepticus in Kenyan children: a cohort study. *Lancet Neurol*, 2008, 7(2): 145-150.
- Ruzica Kravljanc, Nebojsa Jovic, Milena Djuric, et al. Outcome of status epilepticus in children treated in the intensive care unit: a study of 302 cases. *Epilepsia*, 2011, 52(2): 358-363.
- S Gunasekhara Raju, S Somasekhar Rao. Status epilepticus in children clinico etiological profile and outcome. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 2015, 4(92): 15762-15770.

- 17 Muzafar Jan, Suhail Naik, Sartaj Ali, *et al.* Frequency, Etiology and immediate outcome of children admitted to Pediatric Intensive Care Unit (PICU) with convulsive status epilepticus in Kashmir North India. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 2015, 4(63): 10887-10895.
- 18 Eman F Halawa, Iman Draz, Dalia Ahmed. Predictors of outcome of convulsive status epilepticus among an egyptian pediatric tertiary hospital. *Journal of child neurology*, 2015, 30(13): 1736-1742.
- 19 Indumathy Santhanam, Sangeetha Yoganathan, V Akila Sivakumar, *et al.* Predictors of outcome in children with status epilepticus during resuscitation in pediatric emergency department: A retrospective observational study. *Ann Indian Acad Neurol*, 2017, 20(2): 142-148.
- 20 Ruzica Kravljanc, Nebojsa Jovic, Biljana Vucetic Tadic, *et al.* New-onset seizure presenting as status epilepticus: Etiology and clinical characteristics in a cohort of 236 children. *Seizure*, 2018, 5(63): 79-84.
- 21 T Shatirishvili, N Tatishvili, G Lomidze, *et al.* Etiology as a predictor of morbidity after convulsive status epilepticus in children. *Georgian Medical News*, 2014, 6(231): 60-63.
- 22 Nicola Specchio, Nicola Pietrafusa, Marcello Bellusci, *et al.* Pediatric status epilepticus: Identification of prognostic factors using the new ILAE classification after 5 years of follow-up. *Epilepsia*, 2019, 60(12): 2486-2498.
- 23 Gulser Esen Besli, Sema Saltik, Muferet Erguven, *et al.* Status epilepticus in children: causes, clinical features and short-term outcome. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*, 2010, 52(5): 749-753.
- 24 Tahir Saeed Siddiqui, Anis-ur-Rehman, Muhammad Ali Jan, *et al.* Status epilepticus: aetiology and outcome in children. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2008, 20(3): 51-53.
- 25 Marco R Molinero, Kenton R Holden, Luis C Rodriguez, *et al.* Pediatric convulsive status epilepticus in Honduras, Central America. *Epilepsia*, 2009, 50(10): 2314-2319.
- 26 Kuang-Lin Lin, Jainn-Jim Lin, Shao-Hsuan Hsia, *et al.* Analysis of convulsive status epilepticus in children of Taiwan. *Pediatr Neurol*, 2009, 41(6): 413-418.
- 27 Yoshihiro Maegaki, Youichi Kurozawa, Akiko Tamasaki, *et al.* Early predictors of status epilepticus-associated mortality and morbidity in children. *Brain & Development*, 2015, 37(5): 478-486.
- 28 Samir Shah, Namrata Shah, Robert Johnson, *et al.* Single center outcomes of status epilepticus at a paediatric intensive care unit. *Can J Neurol Sci*, 2016, 43(1): 105-112.
- 29 Yavini Reddy, Yusenitha Balakrishna, Lawrence Mubaiwa. Convulsive status epilepticus in a quaternary hospital paediatric intensive care unit (PICU) in south africa: an 8 year review. *Seizure*, 2017, 8(51): 55-60.
- 30 Raid Harb Hommady, Muhammad Talal Alrifai, Osama Khaled Mubayrik, *et al.* Retrospective review of pediatric status epilepticus in 116 Saudi patients: predictors of outcome. *Annals of Saudi medicine*, 2017, 37(6): 455-460.
- 31 Vimlesh Soni, Pratibha Singhi, Arushi Gahlot Saini, *et al.* Clinical profile and neurodevelopmental outcome of new-onset acute symptomatic seizures in children. *Seizure*, 2017, 6(50): 130-136.
- 32 Muhammad Uzair, Asif Ibrahim, Faisal Zafar, *et al.* Etiology and outcomes of convulsive status epilepticus in children. *Pakistan journal of medical sciences*, 2019, 35(3): 620-623.
- 33 de Jonge RC, van Furth AM, Wassenaar M, *et al.* Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 232.
- 34 Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr*, 2017, 17(1): 105.
- 35 Major RW, Cheng MRI, Grant RA, *et al.* Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0192895.
- 36 Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, *et al.* Global burden of disease cancer collaboration. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol*, 2015, 1: 505-527.
- 37 Saba Jafarpour, Coral M Stredny, Juan Piantino. Baseline and outcome assessment in pediatric status epilepticus. *Seizure*, 2019, (68): 52-61.
- 38 Claudine Sculier, Marina Gaínza-Lein, Iván Sánchez Fernández. Long-term outcomes of status epilepticus: A critical assessment. *Epilepsia*, 2018, 59(Suppl 2): 155-169.
- 39 Eylem Ulas Saz, Bulent Karapinar, Mustafa Ozcetin, *et al.* Convulsive status epilepticus in children: etiology, treatment protocol and outcome. *Seizure*, 2011, 20(2): 115-118.
- 40 Syndi Seinfeld, Howard P Goodkin, Shlomo Shinnar. Status epilepticus. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(3): a022830.
- 41 Eugen Trinka, Reetta Kälviäinen. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*, 2017, 11(44): 65-73.
- 42 束晓梅. 儿童癫痫持续状态的病因学. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(12): 886-888.
- 43 Ericka L Fink, Patrick M Kochanek, Robert C Tasker, *et al.* International survey of critically III children with acute neurologic insults: The prevalence of acute critical neurological disease in children: A global epidemiological assessment study. *Pediatr Crit Care Med*, 2017, 18(4): 330-342.
- 44 Rebecca M Verellen, Jose E Cavazos. Pathophysiological considerations of seizures, epilepsy, and status epilepticus in the elderly. *Aging and disease*, 2011, 2(4): 278-285.
- 45 Rui-Juan Lv, Qun Wang, Tao Cui, *et al.* Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: A meta-analysis. *Epilepsy research*, 2017, 7(136): 12-17.
- 46 Piia Metsäranta, Matti Koivikko, Jukka Peltola, *et al.* Outcome after prolonged convulsive seizures in 186 children: low morbidity, no mortality. *Developmental medicine and child neurology*, 2004, 46(1): 4-8.
- 47 Y Maegaki, Y Kurozawa, K Hanaki, *et al.* Risk factors for fatality and neurological sequelae after status epilepticus in children. *Neuropediatrics*, 2005, 36(3): 186-192.
- 48 Nahin Hussain, Richard Appleton, Kent Thorburn. Aetiology, course and outcome of children admitted to paediatric intensive care with convulsive status epilepticus: a retrospective 5-year review. *Seizure*, 2007, 16(4): 305-312.
- 49 Sunit Singhi, Aruna Murthy, Pratibha Singhi, *et al.* Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *Journal of child neurology*, 2002, 17(2): 106-110.
- 50 Dale C Hesdorffer, Marco D'Amelio. Mortality in the first 30 days following incident acute symptomatic seizures. *Epilepsia*, 2005, 46(Suppl 11): 43-45.



- 51 Miquel Raspall-Chaure, Richard F M Chin, Brian G Neville, *et al.* Outcome of pediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2006, 5(9): 769-779.
- 52 Iván Sánchez Fernández, Martina Vendrame, Kush Kapur, *et al.* Comparison of pediatric patients with status epilepticus lasting 5-29 min versus  $\geq 30$  min. *Epilepsy Behav*, 2014, 8(37): 1-6.
- 53 Norbert Károly, Endre Dobó, András Mihály. Comparative immunohistochemical study of the effects of pilocarpine on the mossy cells, mossy fibres and inhibitory neurones in murine dentate gyrus. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2015, 75(2): 220-237.
- 54 Emilie Sheppard, Sarah Lippé. Cognitive outcome of status epilepticus in children. *Epilepsy research and treatment*, 2012: 984124.
- 55 Florise A C P Lambrechtsen, Jeffrey R Buchhalter. Aborted and refractory status epilepticus in children: a comparative analysis. *Epilepsia*, 2008, 49(4): 615-625.
- 56 Mohammad Barzegar, Mohammad Mahdavi, Afshin Galegolab Behbehani, *et al.* Refractory convulsive status epilepticus in children: Etiology, associated risk factors and outcome. *Iranian journal of child neurology*, 2015, 9(4): 24-31.
- 57 Iván Sánchez Fernández, Nicholas S Abend, Satish Agadi, *et al.* Gaps and opportunities in refractory status epilepticus research in children: a multi-center approach by the Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG). *Seizure*, 2014, 23(2): 87-97.
- 58 Lokesh Lingappa, Ramesh Konanki, Ravi Patel, *et al.* Clinical profile and outcome of refractory convulsive status epilepticus in older children from a developing country. *Seizure*, 2016, 5(36): 31-35.
- 59 Marina M Martinos, Michael Yoong, Shekhar Patil, *et al.* Early developmental outcomes in children following convulsive status epilepticus: a longitudinal study. *Epilepsia*, 2013, 54(6): 1012-1019.
- 60 Marina M Martinos, Michael Yoong, Shekhar Patil, *et al.* Biphasic clinical course and early white matter abnormalities may be indicators of neurological sequelae after status epilepticus in children. *Neuropediatrics*, 2006, 37(1): 32-41.

• 论 著 •

# 微信群延续性指导模式对婴儿痉挛症患者生酮饮食保留率的影响



查剑, 曹芳芳, 熊玲, 方菊花, 易招师, 杨倩倩, 陈勇, 钟建民

江西省儿童医院(南昌大学附属儿童医院)神经内科(南昌 330006)

**【摘要】** 目的 探讨微信群延续性指导模式在生酮饮食(Ketogenic Diet, KD)治疗婴儿痉挛症(Infantile Spasms, IS)中对治疗保留率及有效率的影响。方法 回顾性分析2017年1月–2019年6月于江西省儿童医院进行KD治疗的40例IS患儿病例资料,其中男23例,女17例,平均年龄(19.90±13.10)月龄,平均病程(9.95±7.61)个月,随机分为对照组(20例)及观察组(即微信群延续性指导组20例),并随访1年,比较两组的保留率及疗效。结果 观察组及对照组的一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。在KD治疗9、12个月时,观察组的保留率显著高于对照组( $P$ 均 $<0.05$ ),有效率亦显著高于对照组( $P$ 均 $<0.05$ ),且无发作率较对照组显著增高(35% vs. 10%, 35% vs. 15%)。结论 微信群延续性指导模式可增加IS患儿的KD治疗长期保留率,从而增加其治疗的有效率。

**【关键词】** 生酮饮食; 婴儿痉挛症; 微信; 保留率; 疗效

## The effect of the mode of continuous guidance with wechat group on the ketogenic diet retention rate in children with infantile spasms

ZHA Jian, CAO Fangfang, XIONG Ling, FANG Juhua, YI Zhaoshi, YANG Qianqian, CHEN Yong, ZHONG Jianmin

Department of Neurology, Jiangxi Provincial Children's Hospital(The Affiliated Children's Hospital of Nanchang University), Nanchang 330006, China

Corresponding author: ZHONG Jianmin, Email: zhongjm@126.com

**【Abstract】 Objective** To explore the impact on the retention and effective rate of the mode of continuous guidance with wechat group in children with infantile spasms (IS) treated by ketogenic diet (KD). **Methods** The clinical data of 40 children who received KD treatment in Jiangxi Children's Hospital from January 2017 to June 2019 were retrospectively analyzed, including 23 males and 17 females, the average age was (19.90±13.10) months and the average course was (9.95±7.61) months. They were randomly divided into control group (20 cases) and observation group (wechat group continuity Guidance Group, 20 cases), and followed up one year to compare the retention rate and efficacy. **Results** There was no statistical difference between the general data of the observation group and the control group ( $P>0.05$ ). After 9 and 12 months of KD treatment, the retention and effective rate of the observation group was significantly higher than the control group ( $P<0.05$ ). And the seizure-free rate was higher than the control group (35% vs. 10%, 35% vs. 15%). **Conclusion** This model of continuous guidance with wechat group can increase the KD retention rate of IS children, And increase the effective rate.

**【Key words】** Ketogenic diet; Infantile spasms; Wechat; Retention rate; Efficacy

婴儿痉挛症(Infantile Spasms, IS)是一种年龄依赖性的癫痫性脑病,主要特征为痉挛发作、脑电图(EEG)高度失律、智力发育迟滞或倒退,首选治疗药物为皮质激素及氨基烯酸<sup>[1]</sup>。生酮饮食

(Ketogenic diet, KD)治疗已成为IS一线治疗失败后的一个重要治疗手段<sup>[1-6]</sup>。研究发现,KD治疗IS的总有效率为66.4%<sup>[6]</sup>。大量研究发现,IS的总有效率随着KD治疗时间的延长逐渐提高,保留率却随着时间延长逐渐降低<sup>[2-3, 5, 7-10]</sup>。由于KD治疗的起效时间慢,研究也发现大量病例在治疗4个月后才开始获益,过早的退出可能影响疗效。如何能提高

DOI: 10.7507/2096-0247.20210020

基金项目:江西省卫生健康委员会科技计划资金资助项目(20203675)

通信作者:钟建民,Email:zhongjm@126.com



患儿的KD治疗保留率已成研究热点。微信是当前国内使用最广泛且即时的通讯工具,可突破时间和空间的限制对出院后患儿进行随访、答疑及延续指导<sup>[1]</sup>。基于此,2017年始江西省儿童医院即建立了KD治疗患儿的医患沟通微信群,由2名主任医师、2名主治医师、2名护师、2名营养师组成临床-护理-营养一体的医务团队进行延续性指导,以期提到KD治疗患儿的保留率及疗效。本研究回顾性分析2017年1月-2019年6月于我院行治疗KD的IS患儿40例,随机分为对照组和观察组,对照组根据病情需要,每1~3个月来院复诊接受医疗护理指导;观察组则在对照组的基础上加入微信医患沟通群,进行延续性指导。通过对比两组的临床资料,以评估微信群延续性指导对IS患儿KD治疗保留率及疗效的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2017年1月-2019年6月于江西省儿童医院接受KD治疗的40例IS患儿,均为糖皮质激素治疗失败后且尝试1种及以上抗癫痫药物(AEDs)无效的IS患儿;随机分为对照组及观察组( $n=20$ )。本研究通过我院伦理委员会批准,且获得患儿监护人知情同意。

### 1.2 方法

观察组与对照组均按我院KD治疗方案<sup>[8]</sup>,住院治疗1周后出院继续KD治疗,在KD初始治疗3个月内,原AEDs治疗方案不变,3个月后根据病情需要可调整相应的AEDs。并在1、3、6、9、12个月门诊复诊,完善相关检查。观察组在入院治疗时通过扫描加入微信医患沟通群,微信群限定1名家属进入,医务团队通过微信群进行延续性指导。具体操作如下:①组建KD治疗微信团队:由主任医师、主治医师、护师、营养师各两名组成;团队成员具有扎实的KD相关专业知识和良好的沟通能力,并能熟练掌握微信功能操作;②由团队成员定期在微信群推送KD治疗、营养学及护理相关知识,1~2次/周,供患儿家属在线浏览学习;③安排营养师每天在线值班,与患儿家属在线互动,及时解决其KD配餐等问题,当患儿家属问题涉及临床、护理时,即时邀请团队医师及护师为其解答,以保证在线答疑的科学有效性;④由医师、护师及营养师各1名共同每两周与患儿家属进行个体化微信沟通一次,了解其治疗情况,对表现好的患儿及家属加以表扬,表现欠佳的予以督促,进而增强

其治疗依从性,提高疗效;⑤对个别长时间不在微信群中互动的患儿家属,团队成员及时与其沟通,了解患儿的实际情况和思想动态,鼓励其积极参与;⑥鼓励患儿家属之间多交流,获得疗效好的患儿家属多分享经验,帮助其他患儿家属树立战胜疾病的信心。

### 1.3 观察指标

观察及记录1、3、6、9、12个月各时间节点IS患儿的KD保留率及KD治疗后IS患儿的疗效。以入院前1个周的发作情况作为基线,疗效评价参照Engel分级,分为I级(无发作)、II级(发作减少90%以上)、III级(发作减少50%~90%)、IV级(发作减少50%以下);有效率=(I级+II级+III级)/总数 $\times$ 100%。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行处理;计数资料以例数(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验分别比较两组患儿的一般资料、保留率及疗效,计量资料以(均数 $\pm$ 标准差)表示,采用 $t$ 检验分析比较两组起病年龄、病程、入组年龄、用药种类,以 $P$ 值 $<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

对照组及观察组一般资料比较见表1。两组患儿的性别、起病年龄、病程、入组年龄、病因、入组前用药种类比较差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。

### 2.2 两组保留率比较

对照组及观察组的KD治疗保留率比较见表2。在KD治疗1、3、6、9、12个月时,对照组保留率分别为90.0%(18/20例)、75.0%(15/20例)、45.0%(9/20例)、25.0%(5/20例)、20.0%(4/20例);观察组保留率分别为95.0%(19/20例)、90.0%(18/20例)、75.0%(15/20例)、70.0%(14/20例)、65.0%(13/20例);在9、12个月时,观察组的保留率显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。

治疗12月时,对照组共有16例退出,观察组共7例退出。退出原因:对照组中疗效不佳者6例(30.0%)、依从性差者5例(25.0%)、不能耐受者5例(25.0%);观察组中疗效不佳者6例(30.0%)、依从性差者1例(5.0%),观察组中无不能耐受者,且因依从性差退出比例显著低于对照组。

### 2.3 两组疗效比较

在KD治疗1、3、6、9、12个月时,对照组有效率分别为30.0%(6/20例)、35.0%(7/20例)、35.0%

(7/20 例)、20.0% (4/20 例)、20.0% (4/20 例)；无发作率分别为 20.0% (4/20 例)、25.0% (5/20 例)、15.0% (3/20 例)、10.0% (2/20 例)、15.0% (3/20 例)。观察组有效率分别为 35.0% (7/20 例)、40.0% (8/20 例)、55.0% (11/20 例)、60.0% (12/20 例)、60.0% (12/20 例)；无发作率分别为 15.0% (3/20 例)、25.0%

(5/20 例)、30.0% (6/20 例)、35.0% (7/20 例)、35.0% (7/20 例)。两组有效率及无发作率比较见表 3。治疗 9、12 个月时，观察组有效率显著高于对照组，差异有统计学意义 ( $P$  均  $<0.05$ )；观察组的无发作率亦显著高于对照组 (35.30% vs. 10.0%, 35.0% vs. 15.0%)。

表 1 两组婴儿痉挛症患者一般资料比较 ( $\bar{x}\pm s$ ) [ $n$  (%) ]

Tab.1 Comparison of general data of IS patients between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ ) [ $n$  (%) ]

项目 Item	对照组 Control	观察组 Observation	$t/\chi^2$ 值 $t/\chi^2$ value	$P$ 值 $P$ value
性别 Gender				
男 Male	12 (60.0)	11 (55.0)	0.102	0.749
女 Female	8 (40.0)	9 (45.0)		
起病年龄 (月) Onset age (Month)	10.25±12.78	9.65±6.53	0.187	0.853
病程 (月) Course (Month)	10.25±7.83	9.65±7.58	0.246	0.807
入组年龄 (月龄) Enroll age (Month)	20.50±15.02	19.30±11.22	0.268	0.776
病因 Pathogenesis				
症状性 Symptomatic	14 (70.0)	12 (60.0)	0.440	0.507
隐源性 Cryptogenic	6 (30.0)	8 (40.0)		
AEDs 种类 (种) Types of AEDs	2.55±0.69	2.60±0.68	0.975	0.818

表 2 两组婴儿痉挛症患者生酮饮食治疗保留率比较 ( $n$ , %)

Tab.2 Comparison of KD retention rate of IS patients between the two groups ( $n$ , %)

组别 Group	例数 ( $n$ )	治疗 1 个月		治疗 3 个月		治疗 6 个月		治疗 9 个月		治疗 12 个月	
		1 month after treatment		3 months after treatment		6 months after treatment		9 months after treatment		12 months after treatment	
		保留 Retention	退出 Quit	保留 Retention	退出 Quit	保留 Retention	退出 Quit	保留 Retention	退出 Quit	保留 Retention	退出 Quit
对照组 Control	20	18 (90.0)	2 (10.0)	15 (75.0)	5 (25.0)	9 (45.0)	11 (55.0)	5 (25.0)	15 (75.0)	4 (20.0)	16 (80.0)
观察组 Observation	20	19 (95.0)	1 (5.0)	18 (90.0)	2 (10.0)	15 (75.0)	5 (25.0)	14 (70.0)	6 (30.0)	13 (65.0)	7 (35.0)
$\chi^2$ 值 $\chi^2$ value		0.360		1.558		3.750		8.120		8.286	
$P$ 值 $P$ value		0.548		0.212		0.053		0.004		0.004	

表 3 两组患儿生酮饮食治疗有效率及无发作率比较 ( $n$ , %)

Tab.3 Comparison of the rate of effective and seizure-free in KD between the two groups ( $n$ , %)

组别 Group	例数	治疗 1 个月		治疗 3 个月		治疗 6 个月		治疗 9 个月		治疗 12 个月	
		1 month after treatment		3 months after treatment		6 months after treatment		9 months after treatment		12 months after treatment	
		有效 Effective	无发作 Seizure free	有效 Effective	无发作 Seizure free	有效 Effective	无发作 Seizure free	有效 Effective	无发作 Seizure free	有效 Effective	无发作 Seizure free
对照组 Control	20	6 (30.0)	4 (20.0)	7 (35.0)	5 (25.0)	7 (35.0)	3 (15.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	4 (20.0)	3 (15.0)
观察组 Observation	20	7 (35.0)	3 (15.0)	8 (40.0)	5 (25.0)	11 (55.0)	6 (30.0)	12 (60.0)	7 (35.0)	12 (60.0)	7 (35.0)
$\chi^2$ 值 $\chi^2$ value		0.114	0.173	0.107	0	1.616	1.290	6.667	3.584	6.667	2.133
$P$ 值 $P$ value		0.736	0.667	0.744	1.000	0.204	0.256	0.010	0.058	0.010	0.144



### 3 讨论

KD 是一种存在较大异质性的个体化治疗方案, 影响因素很多, 如饮食偏好、营养吸收、胃肠适应性、代谢速率、气温、运动、血糖、血酮和合并其他疾病等。医务人员需根据不同个体出现的不同变化, 及时做出相应的处理, 才能达到最好的治疗效果, 同时最大限度地减少不良反应的发生。仅依赖定期门诊复诊的传统方式, 显然无法满足 KD 治疗个体化要求, 易导致病例的脱落。微信因其操作简便、覆盖面广、免费、实用性强, 已广泛应用于临床。对于需个体化治疗的患儿来说是一个较好的平台<sup>[11]</sup>。

由于 IS 是相对发病率较高的癫痫性脑病, 病例相对易于收集; 且研究对象单一易于比较; 顾本研究仅选用糖皮质激素失败后添加 1 种及以上 AEDs 无效的 IS 患儿为研究对象。将其随机分为对照组及观察组进行观察比较; 两组的性别、起病年龄、病程、入组年龄、病因、用药种类之间的差异均无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ ), 提示两组病例具有可比性。

研究发现, 随着 IS 患儿 KD 治疗时间的延长, 其保留率逐渐降低<sup>[2, 3, 7-9]</sup>, 但因饮食习惯、操作方法等因素, 国外的研究可比性和借鉴性不强。目前, 胡春辉等<sup>[10]</sup>报道, IS 患儿 KD 的 1、3、6 个月保留率分别为 100%、88%、40%。蒋凤萱等<sup>[12]</sup>报道, KD 治疗 3、6 个月的保留率分别为 74.2%、58.1%。吴革菲等<sup>[9]</sup>研究发现, KD 治疗 IS 第 6、12 个月的总体保留率分别为 69.4%、42.9%。本研究对照组在给予 KD 治疗后的 1、3、6、9、12 个月保留率分别为 90.0%、75.0%、45.0%、25.0%、20.0%; 3、6 个月的保留率与既往研究相当, 但 12 个月的保留率低于既往研究。观察组在给予 KD 治疗后的 1、3、6、9、12 个月的保留率分别为 95.0%、90.0%、75.0%、70.0%、65.0%, 在治疗 6、12 个月后的保留率高于既往学者的研究, 且在治疗 9、12 个月时, 本研究观察组的保留率显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 提示我们微信的延续性指导模式能够提高 IS 患儿 KD 的长期保留率。

既往研究显示, 患儿 KD 保留率低的原因主要为疗效不佳、不能耐受、依从性差。对照组共 16 例退出, 观察组共 7 例退出。本研究患儿退出的原因, 对照组主要为疗效不佳、依从性差、不能耐受, 与既往研究相似; 而观察组主要为疗效不佳、依从性差, 无不能耐受者, 且因依从性差退出的显著低于对照组。进一步分析发现, 观察组治疗过程中有

相当部分不能耐受者及依从性差者存在, 如在治疗 1 个月时观察组中有 2 例患儿出现厌食表现, 经过即时的调整饮食方案而得到保留; 治疗 3 个月时有 1 例患儿家属因 KD 操作困难, 经过即时的沟通得到坚持。我们分析观察组保留率高的可能原因为: ① 本医务团队开展 KD 已数年, 有丰富的临床经验, 观察组患儿可即时寻求专业的医学帮助; ② 患儿家属为先后入群, 前期加入的有效 IS 患儿可起到有效病例示范作用, 家属之间有效沟通, 对保留率有一定的帮助; ③ 医务团队也会定期分享 KD 治疗、营养学及护理相关知识, 人文的关怀和支持大大增加了患儿家属的信心。

大量研究表明, 随着 IS 患儿 KD 治疗时间的延长, 部分早期无效的 IS 患儿可能在治疗一段时间后显现效果, 及早的退出可能会影响 IS 的疗效<sup>[7, 9, 11-15]</sup>。Hong 等<sup>[7]</sup>对 104 例 IS 患儿进行 KD 治疗的前瞻性研究发现, 治疗 3 个月时无发作 19 例, 6 个月无发作 29 例, 12 个月无发作 31 例, 提示无发作比例随着时间推移有不断提高的趋势。吴革菲等<sup>[9]</sup>的观察也发现, 1 例患儿 4~6 个月时达到无发作, 10 例 7~12 个月时达到无发作。本研究对照组中有 1 例在治疗第 11 个月达到无发作状态; 但许多有效病例因过早退出而无法总结; 观察组中有效的病例数随着 KD 治疗时间的延长而逐渐增多, 从 6 例逐渐增加至 12 例; 无发作患儿从 3 例增加至 7 例, 其中 1 例患儿在第 6 个月时达到无发作, 1 例在第 10 个月达到无发作, 与既往报道相似。观察组在治疗 9、12 个月时, 有效率和无发作率均显著高于对照组, 提示我们随着 KD 保留率的提高, IS 的有效率及无发作率也逐渐增高。

综上, 通过医务团队微信群的延续性指导模式, 可提高 IS 患儿的 KD 治疗的长期保留率, 增加其治疗有效率, 这一模式值得在以后的 KD 治疗中推广; 本研究样本量少, 需进一步行大样本量的随机对照研究进行验证。

#### 参考文献

- 1 甘靖, 屈艺, 罗蓉. 婴儿痉挛症治疗进展. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(24): 1889-1892.
- 2 Dressler A, Benninger F, Trimme-Schwahofer P, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: a single-center parallel-cohort randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2019, 60(3): 441-451.
- 3 Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, et al. Use of the modified atkins diet in infantile spasms refractory to first-line treatment. *Seizure*, 2012, 21(1): 45-48.



- 4 Pires ME, Ilea A, Bourel E, *et al.* Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: An open prospective study. *Epilepsy Research*, 2013, 105(1-2): 189-194.
- 5 Numis AL, Yellen MB, Chu-Shore CJ, *et al.* The relationship of ketosis and growth to the efficacy of the ketogenic diet in infantile spasms. *Epilepsy Research*, 2011, 96(1-2): 172-175.
- 6 中国医师协会神经内科医师分会儿童神经专业委员会, 中华医学会儿科学分会神经学组. 生酮饮食治疗儿童癫痫性脑病循证指南. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(12): 881-888.
- 7 Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, *et al.* Infantile spasms treated with the ketogenic diet: Prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia*, 2010, 51(8): 1403-1407.
- 8 查剑, 易招师, 钟建民, 等. 生酮饮食治疗儿童难治性癫痫的临床观察. *江西医药*, 2015, (5): 461-464.
- 9 吴革菲, 胡家胜, 吴舒华, 等. 生酮饮食治疗婴儿痉挛症的疗效和保留率. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(10): 780-783.
- 10 胡春辉, 王华. 生酮饮食治疗婴儿痉挛25例临床分析. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(7): 532-534.
- 11 石卉, 任翼, 石霖. 儿科微信公众平台的运行现状调研. *科技情报开发与经济*, 2015, 25(20): 104-107.
- 12 蒋凤宣, 郑幅. 生酮饮食治疗婴儿痉挛症 31 例临床分析. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(2): 257-259.
- 13 Kossoff EH, Hedderick EF, Turner Z, *et al.* A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms. *Epilepsia*, 2010, 49(9): 1504-1509.
- 14 Eun SH, Kang HC, Kim DW, *et al.* Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. *Brain & Development*, 2006, 28(9): 566-571.
- 15 Kayyali HR, Gustafson M, Myers T, *et al.* Ketogenic Diet Efficacy in the Treatment of Intractable Epileptic Spasms. *Pediatric Neurology*, 2014, 50(3): 224-227.

# 癫痫专业医生能力建设项目培训与考试大纲



中国抗癫痫协会癫痫专业医生能力建设专项工作组，癫痫中心规范化建设专业委员会

执笔(排名不分先后)

王梦阳(首都医科大学三博脑科医院), 吴洵昶(复旦大学附属华山医院), 段立嵘(中国抗癫痫协会), 郝雪雅(中国抗癫痫协会), 王艺(复旦大学附属儿科医院), 洪震(复旦大学附属华山医院)

**【摘要】** 在中国抗癫痫协会(CAAE)的直接领导下,《癫痫专业医生能力建设项目培训与考试大纲》于2020年3月份正式启动编制工作,核心内容参考了国际抗癫痫联盟癫痫教育工作小组报告提出的《以提升能力为基础的癫痫病学课程教学大纲》,结合我国不同级别医院癫痫专业水平发展的实际情况,经工作组及相关领域专家充分讨论后形成终稿。本大纲分为初级和中级两部分,采用模块化的分层设计,并按照掌握、熟悉和了解设置教学要求。大纲一经定稿,即指导后续网络培训及初、中级水平考试,为配合“癫痫专业医生能力建设项目”的顺利实施发挥了重要作用。

**【关键词】** 癫痫专业医生; 培训与考试大纲; 中国抗癫痫协会

## Training and examination syllabus of competency-based epilepsy education

Epilepsy Education Task Force of Chinese Association Against Epilepsy, Commission on Standardized Development of Epilepsy Centers of China Association Against Epilepsy

WANG Mengyang (Sanbo Brain Hospital, Capital Medical University), WU Xunyi (Huashan Hospital of Fudan University), DUAN Lirong (Chinese Association Against Epilepsy), HAO Xueya (Chinese Association Against Epilepsy), WANG Yi (Children's Hospital of Fudan University), HONG Zhen (Huashan Hospital of Fudan University)

Corresponding author: HONG Zhen, Email: profzhong@sina.com; WANG Yi, Email: yiwang@shmu.edu.cn

**【Abstract】** Under the direct leadership of the Chinese Association Against Epilepsy (CAA), the preparation of the “Training and examination syllabus of competency-based epilepsy education” was officially launched in March 2020. The Epilepsy Education Task Force of CAAE made reference mainly to the “Roadmap for a competency-based educational curriculum in epileptology” proposed by the report of the Epilepsy Education (EpiEd) Task Force of the International League Against Epilepsy, considered the actual situation of specialization in epilepsy at the different level hospitals in China, and finished the final draft after full discussion by the experts in relevant fields. The syllabus was divided into two parts: primary and intermediate level, in which a modular and layered design was adopted and the teaching requirements according to mastery, familiarity, and understanding were proposed. After the syllabus was finalized, it was used as a guideline in the subsequent online training and the primary and intermediate level examinations, which played an important role in cooperating with the smooth implementation of the “competency-based epilepsy education”.

**【Key words】** Epilepsy specialist; Training and examination syllabus; Chinese Association Against Epilepsy

“癫痫专业医生能力建设项目”是全国三级癫痫中心规范化建设的基础性工作,旨在提升全国从事癫痫专业临床医生的专业知识和诊疗能力,创新性探索和建立适应我国癫痫专业发展的人才培养机制和评价体系,是中国抗癫痫协会(CAAE)

的一项重要工作,受到行业内和国际、国内医疗领域的高度关注。

该项目与筹划两年的“银河”计划相衔接,于2020年2月份正式启动。3月份培训与考试大纲开始编制。编制大纲过程中,工作组主要参考国际抗癫痫联盟(ILAE)癫痫教育工作小组报告中提出的《以提升能力为基础的癫痫病学课程教学大纲》<sup>[1]</sup>,结合我国不同级别医院癫痫专业水平发展的实际



情况,经工作组及相关领域专家充分讨论后形成了这份《癫痫专业医生能力建设培训与考试大纲》,先期包括了初级和中级两部分,高级部分的编制工作将后续开展。

本大纲内容涉及癫痫诊疗实践相关的技能与知识培训,是一份以提升癫痫专业医务人员能力为基础的教育计划,使学习者能根据个人学习进度进行递进式分级学习,以达到各个阶段的不同学习目标。按照该计划,从初级至中级再到高级水平,经过长时间循序渐进的培训学习,以确保具备癫痫专业知识的临床执业医师能为癫痫患者提供不同层次的、最佳的临床诊疗和疾病管理方案,建设规范化癫痫临床诊疗的专业队伍,为构建我国三级癫痫诊疗中心奠定基础。

大纲采用模块化的分层设计,以6个教学单元为重点,构成整个癫痫专业医生培训课程的框架,包括诊断、咨询、药物治疗、癫痫外科、急诊、共患病,在此基础上进一步划分细目、扩展要点;教学要求按照掌握、熟悉和了解分为3个级别。

按照培养的目标和要求,初级大纲包括4个单元(诊断、咨询、药物治疗和急诊)、19条细目、50个要点。本阶段属于入门阶段,面向基层管理癫痫患者的内科、儿科及精神科医生,其最大挑战是学

会从病例中总结具有临床意义及可靠的结论,从而做出初步的诊断治疗方案,还需熟悉一线治疗方案无效后,何时将为其提供二线治疗方案并建议患者转诊到高级别癫痫中心进行诊疗。因此,入门级课程包含临床癫痫病学的最基本原则内容,帮助医生了解癫痫最常见的发作形式和不同类型,提供一线药物治疗知识,介绍临床决策中常见的错误。

中级大纲包括6个单元(诊断、咨询、药物治疗、癫痫外科、急诊、共患病)、24条细目、67个要点。学员必须在完成初级大纲的所有教学内容后,方可进入本阶段学习。本阶段的学习涵盖了更广泛而深入的癫痫病学知识和专业技能,比如熟练掌握视频脑电图及影像学的解读,增加了对癫痫外科知识的了解,完成培训后需要具备下述能力:结合专业知识及技能在病理生理学和解剖学基础上建立全面的假设、选择适合的一线及二线抗癫痫药物以及早期识别术前评估的适应症;医生也要学习如何提高与患者的沟通能力,例如向患者及患者家属告知预后、癫痫猝死(Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)的风险及咨询职业选择、运动和家庭生活上的各种问题,还包括处理特殊患者群体、育龄妇女或老年患者的方法与技能。

培训与考试大纲的具体内容详见表1及表2。

表1 培训与考试大纲(初级)

单元	细目	要点	要求
一、诊断	1. 儿童、成人局灶性和全面性癫痫的病因学	(1)描述癫痫的主要病因(即结构、遗传、感染、代谢、免疫和神经变性)	熟悉
		(2)2017版癫痫分类总框架	熟悉
		(3)2017版癫痫发作分类三种主要类型:局灶性发作、全面性发作、未知类型发作	掌握
		(4)从录像记录中判断癫痫运动性发作主要类型	熟悉
		(5)局灶性和全面性发作的亚类	了解
	2. 使用标准化 ILAE 术语和分类系统识别和描述癫痫症状学(2017版)	(1)2017版癫痫分类总框架	熟悉
		(2)2017版癫痫发作分类三种主要类型:局灶性发作、全面性发作、未知类型发作	掌握
		(3)从录像记录中判断癫痫运动性发作主要类型	熟悉
		(4)局灶性和全面性发作的亚类	了解
		(5)根据 ILAE 分类对癫痫发作进行分类	了解
	3. 脑电图检查的适应症及脑电图报告的解读	(1)确定哪些患者接受脑电图检查	掌握
		(2)阅读脑电图报告获取主要结论	熟悉
		(3)根据脑电图报告主要结论,结合临床信息初步诊断是否为癫痫	熟悉
	4. 癫痫相关的神经影像检查适应症及报告的解读	(1)决定哪些患者去做结构性神经影像检查(CT或MRI)	掌握
		(2)阅读影像检查报告,获取主要结论	熟悉
		(3)根据影像检查报告主要结论,结合临床信息初步判断是否存在癫痫相关结构性异常。	了解
	5. 癫痫相关实验室检查的解读	(1)决定哪些患者去做实验室检查	掌握
		(2)一般实验室检查结果的分析与解读:血常规、肝肾功能、电解质	掌握
		(3)常见抗癫痫药物浓度检测	了解



续表 1

单元	细目	要点	要求
	6. 使用最新的 ILAE 分类准确诊断和分类癫痫及癫痫综合征	(1) 准确区分急性症状性发作与癫痫 (2) 正确区分局灶性和全面性癫痫 (3) 正确诊断和分类全面性癫痫	掌握 掌握 熟悉
	7. 认识常见的非癫痫性发作事件 (如 PNES、晕厥、睡眠异常)	(1) 描述 PNES 的常见临床表现和诱发因素 (2) 认识晕厥相关的典型症状学和危险因素 (3) 认识常见睡眠异常行为的临床表现	熟悉 掌握 了解
二、咨询	1. 了解并解决在文化层面诊断癫痫的问题和后果, 包括病耻感	(1) 识别患者因癫痫诊断产生心理情绪异常, 合理解释和疏导	了解
	2. 就癫痫相关的具体问题提供指导	(1) 指导社会问题, 包括上学、工作、法律及相关方面 (2) 提供关于生活方式事项的指导, 如驾驶、运动、饮食、情绪、睡眠和药物使用以及依从性 (3) 提供癫痫相关的安全问题指导	了解 了解 了解
	3. 交流具体癫痫分类、病因及其治疗预后的信息	(1) 与患者及家属沟通癫痫流行病学知识 (2) 向患者提供抗癫痫药物潜在不良反应的信息	了解 熟悉
	4. 提供癫痫诊断的相关咨询	(1) 长程视频脑电图记录 (2) 药物难治性癫痫 (3) 术前评估 (4) 癫痫性脑病 (5) 共患病 (6) 遗传咨询	熟悉 熟悉 了解 了解 了解 了解
	5. 提供信息并向患者解释癫痫患者猝死	(1) 癫痫猝死的概念, 并就相关风险提出建议	熟悉
	6. 根据癫痫病的类型, 为癫痫病儿童及其父母提供专门的咨询服务	(1) 生活方式、认知功能及预后	了解
	7. 向患者和家属提供有关 PNES 的咨询和信息	(1) 诊断 PNES 在文化层面的问题和后果	了解
三、药物治疗	1. 阐述癫痫的最新药理治疗知识	(1) 常见抗癫痫药物的作用机制 (2) 阐述药物动力学和药效学知识 (3) 了解抗癫痫药物的不良反应	了解 了解 熟悉
	2. 根据癫痫的表现推荐适合的治疗方法	(1) 根据发作类型推荐适合的药物治疗方案 (2) 推荐患者个体化的最佳剂量滴定, 包括开始和停止用药 (3) 交流抗癫痫用药方案的信息	熟悉 掌握 掌握
	3. 根据现有的 ILAE 定义确定药物难治患者	(1) 药物难治癫痫的定义	掌握
四、急诊	1. 能够在医院内外为儿童和成人实施紧急治疗计划	(1) 阐明构成紧急情况的条件或要素 (2) 针对长时间或持续的癫痫发作给出适当处理或建议 (3) 对受伤进行适当处理或提出建议 (4) 对药物中毒或不良反应的适当处理或建议 (5) 对精神病紧急情况进行妥善处理或建议 (例如精神病、自残、躁动、自杀意念等)	掌握 熟悉 熟悉 熟悉 熟悉
	2. 诊断儿童和成人癫痫持续状态的能力	(1) 正确诊断惊厥型癫痫发作持续状态 (包括鉴别诊断)	掌握

注: PNES = 心因性非癫痫性发作 (Psychogenic non-epileptic seizures)

CAAE “癫痫专业医生能力建设项目——银河项目”, 第一阶段网上培训课程于 2020 年 6 月 1 日

正式开课, 并于 2020 年 10 月份结束, 全国共 810 名学员参加了初中级培训, 受到学习者广泛好评。第

表 2 培训与考试大纲 (中级)

单元	细目	要点	要求
一、诊断	1. 儿童、成人局灶性和全面性癫痫的病因学	(1) 描述常见的结构病因 (如海马硬化、肿瘤、畸形、血管病变、创伤性脑损伤等)	掌握
		(2) 描述癫痫的常见遗传原因 (例如单基因或多基因遗传、常见生殖系或体细胞突变等)	了解
		(3) 描述癫痫的常见感染原因, 包括地理影响 (如细菌、真菌、病毒、寄生虫等)	熟悉
		(4) 描述癫痫的常见代谢原因 (例如先天性代谢异常、葡萄糖转运缺陷、吡哆醇依赖性癫痫、线粒体病等)	了解
		(5) 描述癫痫的常见免疫原因 (如 Rasmussen 脑炎、LGI1 抗体、NMDA 抗体等)	熟悉
		(6) 描述癫痫的常见神经退行性病因 (如阿尔茨海默病、唐氏综合征、进行性肌阵挛癫痫等)	熟悉
	2. 论证何人、何时以及如何采用基因测试	(1) 决定哪些患者要做基因检测	熟悉
	3. 使用标准化 ILAE 术语和分类系统识别和描述癫痫症状学	(1) 2017 版癫痫分类总框架	掌握
		(2) 从录像记录中判断癫痫运动性发作主要类型	掌握
		(3) 解释症状学的体征和症状, 对局灶性癫痫的定位进行假设	熟悉
		(4) 根据 ILAE 分类对癫痫发作进行分类	熟悉
	4. 脑电图检查的适应症及脑电图报告的解读	(1) 演示如何进行脑电图记录的知识, 包括技术要求 (电极安放和固定、记录参数的调节)。	了解
		(2) 介绍各导联的知识——优点和缺点	掌握
		(3) 视频脑电图和动态脑电图的适应症及优缺点	了解
(4) 识别不同类型活化方法的适应症		掌握	
(6) 识别并描述各年龄组脑电图的背景活动和睡眠分期		掌握	
(7) 从异常脑电图波形中识别和区分伪差和正常变异型		掌握	
(8) 消除伪差的必要措施		了解	
(9) 识别并描述间歇期异常		掌握	
(10) 识别并描述发作期波形		掌握	
5. 对癫痫相关的神经影像准确安排和解释		(1) 认识适合癫痫的 MRI 序列	掌握
	(2) 决定何时进行结构神经影像检查及何时需要再次检查	掌握	
	(3) 决定何时进行特殊的神经影像检查 (如功能、代谢、影像后处理等)	熟悉	
6. 使用最新的 ILAE 分类准确诊断和分类癫痫和癫痫综合征	(1) 正确诊断和分类常见癫痫综合征 (如 West 综合征、LG 综合征、儿童失神癫痫、BECT、青少年肌阵挛癫痫等)	熟悉	
	(2) 正确诊断和分类少见癫痫综合征 (如大田原综合征、Dravet 综合征、Doose 综合征等)	了解	
7. 认识常见的非癫痫性发作事件 (如 PNES、晕厥、睡眠异常)	(1) 认识 PNES 的症状学, 采用脑电图视频程序和暗示技术诊断可疑 PNES	熟悉	
	(2) 按照 ILAE PNES 工作组的建议, 描述在不同水平诊断 PNES 的方法	熟悉	
	(3) 认识常见睡眠异常行为的临床表现	熟悉	
二、咨询	1. 交流有关具体类型癫痫的病因、后果及其治疗的信息	(1) 教育患者及家属了解疾病的具体情况 (如预后、自限性、危险因素等)	掌握
		(2) 对看护人员进行临床情况及其处理教育	掌握
	2. 给予病人减少用药和停止用药的建议	(1) 给缓解期的患者建议	掌握
		(2) 给药物难治癫痫患者的建议	熟悉

续表 2

单元	细目	要点	要求
	3. 为育龄妇女提供癫痫的影响及治疗方面的咨询	(1) 提供避孕指导 (2) 指导妊娠, 包括各种抗癫痫药物的致畸性 (3) 提供产后及育儿指导 (4) 指导抗癫痫药物和激素的相互作用	掌握 掌握 掌握 熟悉
	5. 为患有癫痫病的老年人提供有关问题的咨询	(1) 对共病问题的咨询 (2) 对药物相互作用相关问题进行识别和咨询	掌握 熟悉
	6. 向患者和家属提供有关 PNES 的咨询和信息	(1) 沟通 PNES 的原因和后果以及心理治疗的可能性 (2) 告知 PNES 如何减停抗癫痫药物	掌握 熟悉
三、药物治疗	1. 阐述癫痫的最新药理治疗知识	(1) 具备监测抗癫痫药物血清水平的知识 (2) 常见抗癫痫药物的作用机制 (3) 阐述药物动力学和药效学知识 (4) 了解抗癫痫药物的不良反应 (5) 了解抗癫痫药物/抗癫痫药物和抗癫痫药物/合并用药(如口服避孕药、结核病、艾滋病的治疗等)的药物相互作用(如酶诱导等)	熟悉 熟悉 熟悉 掌握 熟悉
	2. 根据癫痫的表现推荐适合的治疗方法	(1) 根据发作类型推荐适合的药物治疗方案 (2) 根据癫痫综合征推荐适合的治疗方法 (3) 必要时推荐二线和三线治疗	掌握 熟悉 熟悉
	3. 展示最新的药理学治疗知识	(1) 考虑绝经前妇女特有的问题, 确定治疗策略 (2) 制定针对老年患者的治疗策略 (3) 明确治疗策略, 考虑性功能障碍的具体问题 (4) 明确免疫介导的癫痫和癫痫发作的治疗策略	熟悉 熟悉 了解 熟悉
	4. 展示与药物停药有关的风险和时机的知识	(1) 减药个性化实施的方法	熟悉
四、癫痫外科	1. 展示癫痫手术适应症及流程	(1) 决定那些患者推荐到三级癫痫中心进行术前评估	熟悉
	2. 描述早期外科干预在神经发育、认知、行为和社会融合方面的重要性	(1) 认识癫痫外科治疗的意义	了解
	3. 展示所有年龄组手术治疗的病因和预后的知识	(1) 认识癫痫外科的治疗效果	了解
五、急诊	1. 展示诊断儿童和成人癫痫持续状态的知识	(1) 正确诊断各类非惊厥性癫痫持续状态, 包括脑电图解释(包括鉴别诊断)	熟悉
	2. 处理儿童和成人癫痫持续状态的能力	(1) 妥善处理各类惊厥型癫痫持续状态, 包括治疗效果的脑电图监测 (2) 妥善处理各类非惊厥型癫痫持续状态, 包括治疗效果的脑电图监测	掌握 熟悉
六、共患病	1. 展示诊断和处理认知和精神疾病的知识	(1) 认识精神疾病共患病, 如抑郁、焦虑、注意缺陷和多动障碍、精神病和自闭症谱系障碍 (2) 对精神科共患病进行适当处理或提出建议 (3) 根据精神科共患病的需要调整抗癫痫治疗 (4) 对癫痫患者的认知变化和抗癫痫药物的认知影响进行处理	熟悉 熟悉 熟悉 掌握
	2. 展示诊断和处理躯体共患病的知识	(1) 诊断躯体共患病, 如与癫痫治疗、癫痫病因有关的疾病, 或者常见的相关疾病 (2) 对躯体共患病提出恰当处理及建议 (3) 根据常见躯体共患病的需要调整抗癫痫治疗	了解 了解 了解

注: 必须完成初级培训后方可进入中级培训

二阶段初、中级水平考试已于2020年12月26日顺利进行,共计730人参加了初级考试,682人参加了中级考试。本大纲贯穿于培训课程及考试内容,为配合“癫痫专业医生能力建设项目”的顺利实施发挥了重要作用。更具战略意义的是,培训与考试大纲的制订将为我国癫痫医师培训考评体系的建设奠定坚实的基础,成为癫痫医师专业化、规范化培养的有力保障!感谢洪震会长、王艺副会长、张慧秘书长、段立嵘副秘书长、协会秘书处及“癫

痫专业医生能力建设项目”工作组全体专家在大纲编制过程中付出的艰苦努力,感谢李世焯创会会长、感谢赛诺菲公司对本项目的大力支持!

#### 参考文献

- 1 Blümcke I, Arzimanoglou A, Beniczky S, *et al.* Roadmap for a competency-based educational curriculum in epileptology: report of the Epilepsy Education Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epileptic Disord*, 2019, 21(2): 129-140.



# 经验交流癫痫患者手机 APP 管理模式初探



门欣怡<sup>1,4</sup>, 王萌<sup>2</sup>, 李文玲<sup>1,2</sup>, 王秀霞<sup>1,4</sup>, 王维平<sup>1,3</sup>, 卢艳<sup>1,4</sup>, 贾丽景<sup>1,3</sup>, 郑华城<sup>1,5</sup>,  
孙素真<sup>1,5</sup>, 王荣<sup>1,6</sup>, 孙艳红<sup>1,6</sup>, 李艳敏<sup>8</sup>, 杨立波<sup>7</sup>, 刘桂玲<sup>9</sup>, 任淑红<sup>10</sup>, 万莉<sup>11</sup>,  
董长征<sup>12</sup>, 刘新平<sup>13</sup>

1. 河北省抗癫痫协会(石家庄 050000)
2. 河北医科大学第二医院 神经外科癫痫专业(石家庄 050000)
3. 河北医科大学第二医院 神经内科(石家庄 050000)
4. 河北医科大学第二医院 儿科(石家庄 050000)
5. 河北省儿童医院 小儿神经内科(石家庄 050000)
6. 沧州市中心医院 小儿神经内科(沧州 061000)
7. 沧州市人民医院 神经内科(沧州 061000)
8. 河北医科大学第一医院 神经内科(石家庄 050000)
9. 河北医科大学第一医院 儿科(石家庄 050000)
10. 保定市儿童医院 儿科(保定 071000)
11. 保定市第一中心医院 神经内科(保定 071000)
12. 河北省人民医院 神经外科(石家庄 050000)
13. 邯郸市中心医院 神经内科(邯郸 056000)

**【摘要】** 为了促进河北省癫痫的诊疗管理水平,提高癫痫病患者生活质量。河北省抗癫痫协会通过手机 APP,就疾病诊断、药物添加治疗及其疗效进行了多中心的临床数据分析研究。通过“核桃仁”健康管理平台对收集的临床数据进行总结分析,河北省的癫痫综合征的诊断率在半年内已从 21% 提升至 39%,服药 1 个月内无发作率达 80.4%,可看出医师对于癫痫病的诊疗水平有所提高,但成人患者发病 2 年内就诊率仅为约 46%,因此患者对于癫痫的认知仍需进一步提高。且在本次研究中,通过手机 APP 实现了医生对于患者的日常管理,使医师掌握了患者的病情发展,并且可及时与患者联系,调整治疗方案。本研究为未来规范癫痫病患者的治疗及日常管理提供了参考。

**【关键词】** 癫痫;手机APP;管理

## An exploration of the epileptic patients management mode through mobile phone APP

MEN Xinyi<sup>1,4</sup>, WANG Meng<sup>2</sup>, LI Wenling<sup>1,2</sup>, WANG Xiuxia<sup>1,4</sup>, WANG Weiping<sup>1,3</sup>, LU Yan<sup>1,4</sup>, JIA Lijing<sup>1,3</sup>,  
ZHENG Huacheng<sup>1,5</sup>, SUN Suzhen<sup>1,5</sup>, WANG Rong<sup>1,6</sup>, SUN Yanhong<sup>1,6</sup>, LI Yanmin<sup>8</sup>, YANG Libo<sup>7</sup>,  
LIU Guiling<sup>9</sup>, REN Shuhong<sup>10</sup>, WAN Li<sup>11</sup>, DONG Changzheng<sup>12</sup>, LIU Xinping<sup>13</sup>

1. Hebei Association Against Epilepsy, Shijiazhuang 050000, China
2. Neurosurgery epilepsy major, the Second Hospital Of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China
3. Department of Neurology, the Second Hospital Of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China
4. Pediatric Departmen, the Second Hospital Of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China
5. Pediatric Neurology Department, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050000, China
6. Pediatric Neurology Department, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061000, China
7. Department of Neurology, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, China
8. 9 Department of Neurology, the First Hospital Of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China
9. Pediatric Department, the First Hospital Of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China
10. Pediatric Department, Baoding Children's Hospital, Baoding 071000, China
11. Department of Neurology, Baoding First Central Hospital, Baoding 071000, China
12. Department of Neurosurgery, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, China
13. Department of Neurology, Handan Central Hospital, Handan 056000, China

Corresponding author: LI Wenling, Email: 13831117829@163.com

DOI: 10.7507/2096-0247.20210022

通信作者: 李文玲, Email: 13831117829@163.com

**【Abstract】** In order to improve the epilepsy management and treatment of Hebei province, improve the life quality of epilepsy patients. Hebei Association Against Epilepsy start a multicenter-clinical trial about the diagnosis, medicine treatment and effect of epilepsy through mobile phone APP. The data collected by health management APP shows that the diagnosis rate of epilepsy syndrome has enhanced from 21% to 39% within six months; also 80.4% of patients have got seizure-free within the first month of treatment. Therefore, the diagnosis and treatment of epilepsy in Hebei province has been improved. However, only 46% of adult patients have been hospitalized within the first 2 years of seizure onset. Therefore, patients need further education about epilepsy in the future. In this trial, the daily management of patients by doctors has come true through the use of mobile phone APP. Through the mobile phone APP, doctors achieved the real-time supervision of disease progress and adjustment of the treatment. This trial provide evidence for future treatment and daily management of epilepsy patients.

**【Key words】** Epileptic; Mobile phone APP; Management

癫痫是慢性反复发作性短暂脑功能失调综合征,以脑神经元异常放电引起反复痫性发作为特征。癫痫是神经系统常见疾病之一,目前主要的治疗手段为药物治疗。国际抗癫痫联盟指南(ILAE)及国内专家共识均指出治疗癫痫仍然以单药治疗为主<sup>[1-3]</sup>。约80%患者的发作可以通过药物治疗得到控制,其中约50%患者在接受第一种单药治疗后发作缓解,30%需要多药联合治疗才可使发作缓解<sup>[4]</sup>。为了促进河北省的癫痫诊疗水平,提高癫痫病患者生活质量,河北抗癫痫协会,通过手机APP,就疾病诊断,药物添加治疗及其疗效,进行了多中心的临床数据分析研究。截至目前为止,抗癫痫药物(AEDs)添加治疗研究的临床数据进行总结分析。

## 1 资料来源及分布

2018年9月-2019年12月,共有来自河北医科大学第二医院(157例,约31%),沧州中心医院(75例),河北医科大学第一医院(64例),河北省沧州市例民医院(57例),河北省儿童医院(37例),保定市儿童医院(33例),河北省例民医院(20例),邢台市例民医院(17例),邯郸市中心医院(15例),衡水哈里逊国际和平医院(10例),唐山市妇幼保健院(7例),邯郸市第一医院(7例),河北省保定第一中心医院(1例)十三个临床参与中心,23名医务人员,其中20名主任医师,3名副主任医师,共计500例患者,包括22种药品类别。其中添加药物者入组数18年11月呈最高峰,19年入组数略有放缓。

在500例患者中,99%为河北省本地患者,石家庄市,沧州市比例最高,共占52%。患者中的男女比例接近,其中男50%,女50%。患者年龄12岁以下者占50%。在所有患者中,首次发病在12岁以下者占69%。儿科患者43%、神经外科19%、神经内科38%。有高热惊厥史者15%。

从患者的就诊年龄及时间来分析,绝大多数患者对于癫痫发作未给与足够重视,仅约40%的患者,在发作后2年内就诊。其中44%男性在发作后2年内就诊;女性仅有36%在发作后2年内就诊。

在信息采集过程中,河北省抗癫痫协会采用表格采集、人工录入、电话随访及手机“核桃仁”软件随访等多种资料采集方式。其中手机“核桃仁”软件记录有患者病史、既往史、就诊记录等基本情况,且患者可以通过手机及时记录发作情况、不良反应、复查记录、用药情况等。同时,可以把资料同步给主治医师,帮助患者及时与医生联系,调整治疗方案。“核桃仁”软件是患者贴身医疗管家,医生的助手。大大减少了随访中的信息丢失,降低了患者复查时的时间成本,增强了患者的依从性。

## 2 癫痫发作特点及辅助检查

从患者的发作类型来分析,局灶性发作患者最多,占83%;不能分类的局灶性发作患者最多,占总数的30%。在所有患者中,仅44例已确定癫痫综合征,其中儿童良性癫痫伴中央颞区棘波(Benign epilepsy with centro-temporal spikes, BECT)的诊断占比最高,为16%,其次为热性惊厥附加症、青少年失神癫痫、癫痫性脑病等。2019年4月儿童期综合征占21%,截至8月儿童期综合征占39%;虽然通过不断学习,对于癫痫综合征的诊疗水平较前明显提高,但对于大多数患者癫痫综合征的诊断仍需在未来随访观察中进一步明确。

对于癫痫的辅助检查方面,仅79%的患者提供了详细的脑电图(EEG)及头部影像学[包括核磁共振成像(MRI)、计算机断层扫描(CT)检查]资料,其中有89%患者EEG正常,11%EEG异常,94%的患者头部影像学为正常,6%头部影像学呈异常。其中石家庄地区EEG异常率为21%,头部影像学

异常率为 12.8%。(邢台 EEG 异常率为 100%, 病例数 2; 衡水 EEG 异常率 50%, 病例数 4; 省二院 EEG 异常率 30%, 头部影像学异常率 18%; 其他医院头部 MRI 均无异常)。但考虑 EEG 以头部影像学检查的低异常率, 与行 EEG 检查时是否为发作期, CT 对于头颅影像学异常的分辨率较低, 及对于头颅核磁细微病变[如不明显局灶性皮质发育不良 (FCD)<sup>[1]</sup>]低诊断率等情况有关。在患者的后续随访中还需注意复查 EEG 及头部影像学检查。

### 3 用药后疗效及副作用观察

从患者发作类型分类对使用的药物进行统计, 局灶性发作患者多选择拉莫三嗪 (42%), 其次是丙戊酸钠 (27%)、奥卡西平 (15%)、左乙拉西坦 (13%)。发作类型不稳定的患者, 最多选用拉莫三嗪 (28%), 其次是左乙拉西坦 (25%)、丙戊酸钠 (23%)。综合来看, 拉莫三嗪应用比例最高, 36% 患者单用或联合使用, 其次是丙戊酸钠 (26%)、左乙拉西坦 (18%)。其中, 儿科拉莫三嗪应用比例仍最高 (36%), 丙戊酸钠 (22%) 比整体稍低, 左乙拉西坦 (21%) 稍高。

在癫痫的治疗过程中, 两药联合比例最高, 占 82%。其次为三药联合, 占 14%。在应用两药联合的患者中, 使用拉莫三嗪+丙戊酸钠的组合最多, 占 44%。左乙拉西坦+拉莫三嗪的组合占 16%, 左乙拉西坦+丙戊酸钠的组合占 13%。左乙拉西坦+奥卡西平的组合占 12%。在药物使用方面, 原研药物占 91%, 国产药物占 9%。前五位 AEDs (拉莫三嗪、左乙拉西坦、丙戊酸钠、奥卡西平、托吡酯) 使用的男女比例, 丙戊酸钠、托吡酯更多应用于男性患者; 拉莫三嗪、奥卡西平、左乙拉西坦更多应用于女性患者。

在给与 AEDs 添加治疗后, 服药 1 个月内无发作的有 80.4%。但在随访过程中, 有 75% 患者从未点击“发作”或“未发作”按钮, 导致数据缺失较多。

给药后, 患者的不良反应主要有头痛眩晕、烦躁易怒、镇静嗜睡、恶心呕吐、疲劳乏力等, 其中头痛眩晕的不良反应最多 (占 24%), 其次是镇静嗜睡。

### 4 讨论

河北省抗癫痫协会致力于提高河北省的癫痫病诊疗水平并提高癫痫患者生活质量。协会通过组织学习班, 会议等形式, 提高医师对于癫痫的诊

疗水平, 从统计数据可以看出来, 癫痫综合征的诊断率在半年内已从 21% 提升至 39%。从数据分析可以看出, 成人患者 2 年能就诊率低, 仅有约 46% 的成人患者, 在发作后 2 年内就诊, 其中儿童期出现首次发作的患者占 68%, 因此提高患者对于癫痫的认知, 及医生诊疗水平将使患者最大程度获益。

同时, 河北省抗癫痫协会持续探索网络化诊疗管理平台, 加强医生对患者的实时管理。协会通过使用“核桃仁”健康管理平台, 使医生和患者实现了日常管理的对接。“核桃仁”健康管理平台通过保存患者病史及诊疗经过, 将患者对日常发作和不良反应的记录同步给医师, 实现了医师对于患者病情发展的掌握, 及时与患者联系、调整治疗方案。通过该健康平台的信息数据统计, 为未来规范癫痫患者的诊疗提供了依据。

根据目前癫痫病的诊疗指南<sup>[4]</sup>, 在患者的治疗中, 根据其发作形式等, 多选择左乙拉西坦及拉莫三嗪。且在此项临床数据的统计当中, 拉莫三嗪及左乙拉西坦的工作人员, 进行了大量的数据收集、患者随访、信息录入等工作。为此项临床数据分析研究提供了巨大的帮助。

河北省抗癫痫协会通过对数据的采集及分析, 发现适用于不同患者的治疗方案, 并通过组织学习班等形式, 及时与一线临床医生进行信息分享, 讨论。目前对于癫痫患者治疗后的无发作率较前显著提高, 服药 1 个月内无发作可达 80.4%。但对于患者随访信息仍有大量数据丢失, 因此在未来的工作中, 还需加强患者的依从性, 并思考更有效地随访鼓励机制。希望通过该项研究, 可以为提高临床医生的癫痫诊疗水平, 并对于未来患者的网络化诊疗提供依据。

### 参考文献

- 1 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.
- 2 Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 57(4): 522-530.
- 3 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南癫痫病分册(2015 修订版). 人民卫生出版社, 2015.
- 4 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.



## • 共识解读 •

# 《7T-MRI 癫痫特别工作组关于 7T-MRI 临床应用的专家共识》解读



刘婷红<sup>1</sup>, 程华<sup>2</sup>, 张国君<sup>1</sup>, 方方<sup>3</sup>, 梁慧楼<sup>4</sup>, 孙开宝<sup>4</sup>, 薛蓉<sup>4</sup>, 梁树立<sup>1</sup>

1. 首都医科大学附属北京儿童医院 功能神经外科 (北京 100045)
2. 首都医科大学附属北京儿童医院 影像中心 (北京 100045)
3. 首都医科大学附属北京儿童医院 神经内科 (北京 100045)
4. 中国科学院生物物理研究所 脑与认识国家重点实验室 (北京 100101)

**【摘要】** 通过磁共振成像 (MRI) 识别脑结构性病变对癫痫具有重要意义, 是药物难治性局灶性癫痫患者术后癫痫无发作最重要的影响因素。然而, 约 1/3 的癫痫患者在常规磁场强度 (1.5T 和 3T) MRI 检查无法发现病变。现有研究已证明 7T-MRI 在 1.5T 和/或 3T-MRI 检查中有或无已知致病性病变的患者中有应用价值。然而, 将 7T-MRI 用于临床仍具挑战性, 尤其是在刚开始或准备开始应用的癫痫中心, 并且有必要对 7T-MRI 在癫痫患者临床管理中的应用提出具体推荐意见。7T 癫痫特别工作小组 (一个代表有 2 000 例癫痫患者扫描经验的 21 个 7T-MRI 中心专家组成的国际小组) 于 2020 年 12 月在《Neurology》上发表了《7T-MRI 癫痫特别工作组关于 7T-MRI 临床应用的专家共识》(下文简称为“共识”)。该《共识》针对 7T-MRI 在癫痫患者中应用的适应证、患者准备、扫描协议和设置、技术挑战、图像分析等进行了指导, 并对 7T-MRI 在癫痫患者中未来的分子和功能显像进行了讨论。当然仍有检查的年龄、如何缩短扫描时间、阅图规范等问题未得到解决。不过鉴于 7T-MRI 已被批准用于临床, 我国已有部分医院开始引进 7T-MRI 设备, 本文旨在解读《共识》, 希望对推荐转诊、合适的 7T-MRI 扫描方案和图像分析来指导临床 7T-MRI 在癫痫管理中应用。

**【关键词】** 专家共识; 临床解读; 7T-MRI; 癫痫; 术前评估

核磁共振成像 (MRI) 的应用对神经科学领域临床诊疗起到了非常重要的作用, 人们也不断探索更高清图像、磁化率效应增强、图像对比度更好和更高信噪比的磁共振技术, 其中超高场强是最重要的研究方向之一, 7T-MRI 就是超高场强的 MRI 技术的一个体现 (图 1)。早在 1999 年, 全球第一台 7T-MRI 就在明尼苏达大学核磁共振研究中心开展应用, 2017 年 10 月 12 日, 美国食品和药物管理局 (FDA) 批准了 7T-MRI 用于临床, 首个临床应用的 7T-MRI 于 2017 年 10 月 20 日在美国明尼苏达州梅奥诊所 (Mayo Clinic) 安装。此后, 很多 7T-MRI 陆续在全球各大学和研究机构装机, 总装机量约有 100 台。我国在中国科学院生物物理研究所和浙江大学有两台 7T-MRI 用于研究工作, 目前已有多家医院在购置和安装 7T-MRI 设备。

尽管近 20 种第二代和第三代抗癫痫药物 (AEDs) 的上市, 但仍有 1/3 的癫痫为药物难治性

癫痫 (Drugs resistant epilepsy, DRE), 这些患者可能需要癫痫外科手术治疗。癫痫外科治疗有多种方法, 但切除性手术依然是对癫痫控制最有效的外科方法, 要完成切除性手术需要定位致痫区, 并且准确分析致痫区切除后是否引起严重的功能损害<sup>[1]</sup>。在致痫区的评估中 MRI 技术、脑电图 (EEG) 与症状学分析是三项最基础也是最重要的检查, 大量研究证实癫痫外科切除性手术后癫痫无发作的最重要相关因素是 MRI 发现致痫病灶并且全切除<sup>[2,3]</sup>。如果通过 MRI 识别出致痫病灶, 手术后成功的几率要高 2.5 ~ 3 倍<sup>[4]</sup>。同时, 精确识别切除切缘对于提高手术后癫痫控制同样至关重要, 使用 1.5T 或 3T 通常很难准确显示致痫灶的边界。此外, 在约 1/3 的局灶性 DRE 患者中 MRI 检测不到结构性病变, 成为手术病例选择的主要限制。最后, MRI 显像阴性也影响了颅内电极植入的定位, 颅内电极植入除癫痫发作定位外, 还用于慢性脑电刺激治疗和引导定向激光消融。因此, MRI 发现致痫病灶是癫痫外科一直追求的目标。现已证实 7T-MRI 在结节性硬化症<sup>[2]</sup>、局灶性皮质发育不良<sup>[3]</sup> (图 2)、海马硬化等领域可提高病变的阳性率和更好地显示病灶

DOI: 10.7507/2096-0247.20210023

基金项目: 北京自然科学基金 (7202045、L182055)

通信作者: 薛蓉, Email: rxue@ibp.ac.cn; 梁树立, Email: 301\_1sjwk@sina.cn





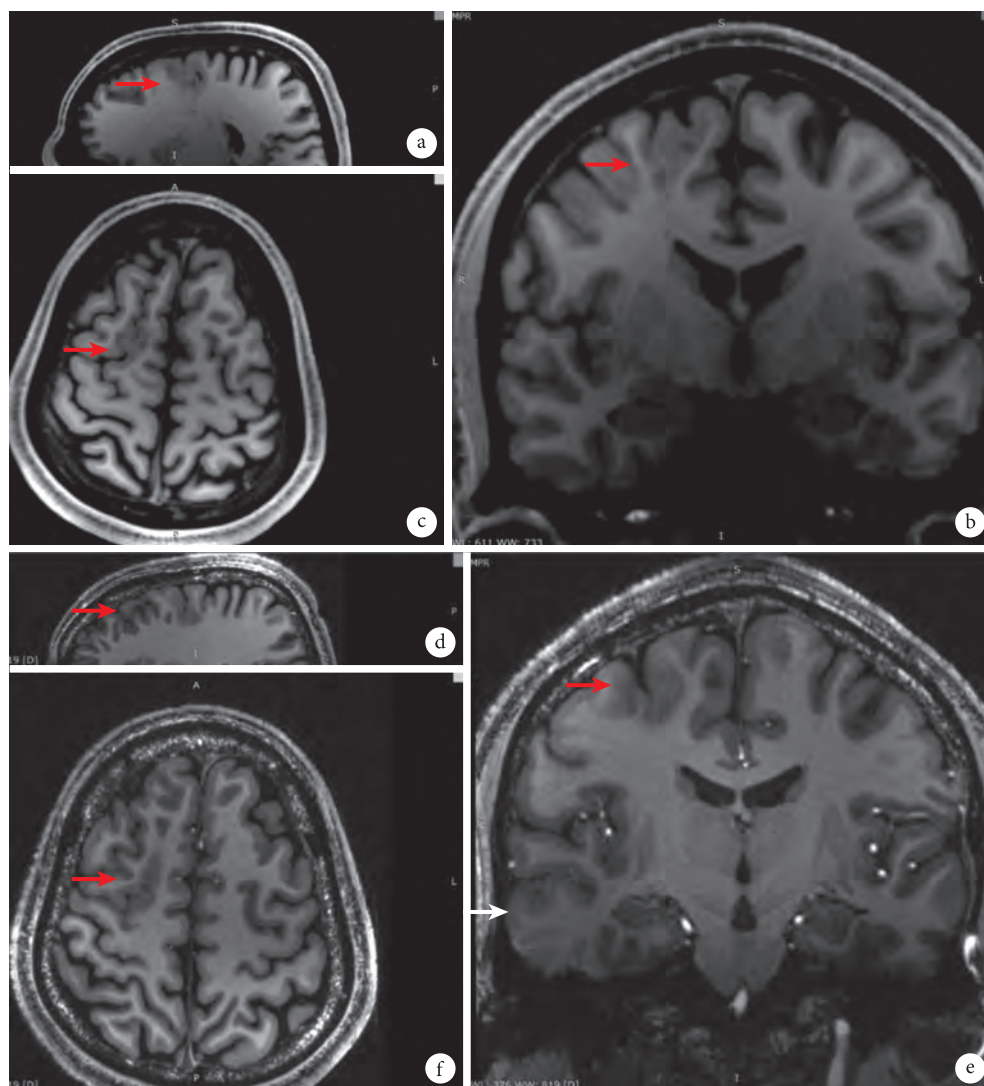


图1 右额皮质发育不良的3T-T1-MPRAGE (图1a-c) 和7T-T1-MPRAGE (图1d-f)

7T-MRI 显示白灰质界限不清更明显, 红色箭头显示病变部位, 白色箭头显示射频不均引起的伪影。在非增强的7T-T1图像(图1e、f)上还可以见到血管影像

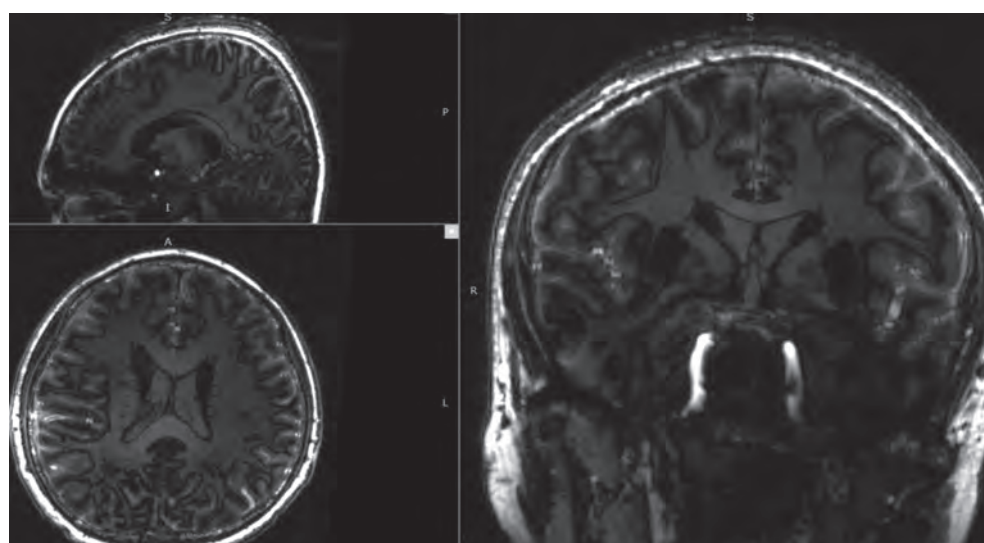


图2 7T-MRI 的白灰质界线增强序列

正常的MRI白灰质界线呈细线状表现, 如果这一线状结构消失或变粗, 提示白灰质界线不清



范围,从而利用术前定位致痫灶并达到全切除。

尽管 7T-MRI 有明显优势,但射频分布不均、扫描序列参数设置、病例选择等方面仍在一定程度上限制着 7T-MRI 在癫痫中的应用。2019 年由丹麦哥本哈根大学 Opheim、荷兰乌得勒支大学 Kolk、瑞典隆德大学 Bloch、荷兰 ACE Kempenhaeghe 的 Colon、美国宾夕法尼亚大学 Davis、美国明尼苏达大学 Henry 教授等牵头,基于全球 21 个中心(中国为首都医科大学附属北京儿童医院/中科院生物物理所联合团队)2 000 多例癫痫患者 7T MRI 检查经验,2020 年 12 月在《Neurology》上发表了《7T-MRI 癫痫特别工作组关于 7T-MRI 临床应用的专家共识》(下文简称“共识”)<sup>[4]</sup>,为使该共识在 7T-MRI 的中国癫痫临床应用提供指导,特此进行解读。

## 1 临床指征、患者准备及安全性

### 1.1 临床指征

《共识》首先强调 7T-MRI 设备应当得到 CE/FDA 的批准或者机构审查委员会的授权;其次,在选择检查的对象时要综合考虑到临床获益和可能的风险,应结合高场强 MR 成像的特殊适应证、MR 检查的一般禁忌证、高场强环境固有的潜在问题等三个方面进行选择;第三,7T-MRI 在癫痫患者中的主要适应证是通过改善图像质量,识别可能与局灶性 DRE 有关的形态学病变或者更好地描述或分类已知病变,《共识》推荐了四个主要适应证:① 3T-MRI 阴性病例,特别是其它术前评估检查支持存在局灶性异常的患者;② 因 3T-MRI 提供的信息有限,难以对病灶定性和确定边界者,或者因 3T-MRI 的部分容积效应而可能存在假阳性的患者;③ 需要显示细微的信号变化、萎缩或畸形的精细结构而增加电极植入位置的准确性的患者;④ 累及功能区,需要进行静息态 fMRI 成像,避免对大脑生理部位的医源性损伤的患者。

### 1.2 患者 7T-MRI 的耐受性问题

解决好患者的耐受性问题,可避免运动相关的伪影,提高图像质量。7T-MRI 检查中影响耐受性的因素包括:更长的采集时间,可能引起部分患者的不适和肌肉骨骼疼痛(约 25%),以及检查中睡眠相关癫痫发作的风险;扫描孔径更长且线圈更小,可增加幽闭恐惧症、后脑麻木等风险,如无足够空间佩戴耳机时,可以使用耳塞和/或软粘土来减少 MR 的扫描噪音;周围神经刺激(报道发生率约在 23%~63%)、进出 B<sub>0</sub> 场运动引起的头晕(25%~80%)、闻到金属的味道也较常见。

### 1.3 患者的安全性

目前患者的最低年龄尚不定论,本次工作组也未形成共识,中国科学院生物物理研究所检查的患者要求是≥8岁;植入物的安全对 7T-MRI 非常重要,绝对不能按照 3T-MRI 的标准执行。7T-MRI B<sub>0</sub> 场产生的位移力和扭矩更高,射频波长更短,植入物射频加热的风险增加。目前,对于 7T 植入的安全性尚无全球共识,在涵盖植入物类型和安全边界的官方 7T-MRI 安全指南制定之前,射频线圈体积内的植入物许可应根据文献或当地的测试获得本地有关部门批准。

## 2 扫描协议和垫片应用

### 2.1 扫描序列与参数

在 2019 年特别工作小组专门发放了调查表,让 21 个中心填写本单位使用的扫描序列、参数等,特别是不同疾病的扫描参数。总体扫描序列与癫痫病患者的 3T-MRI 的最新扫描序列建议基本一致,基于各中心使用频率和重要性评级,《共识》推荐了 8 个序列,主要扫描参数见表 1,“一般”完成全部序列扫描约需要 50 min。但在不同的情况下应当根据患者的特征和临床需要,应按照优先顺序进行扫描,以防止运动伪影对最重要序列评估的干扰。

### 2.2 电介质垫的使用

射频场不均匀通常表现为颞叶和小脑的对比度变化或信号丢失(图 1f),在 FLAIR 图像上最明显,在 T<sub>2</sub> 加权图像上也很明显。增加射频场均匀性的一种简单方法是在头每侧应用电介质垫片(厚度<1cm)(图 3,参见原文图 1)。值得注意的是,通过在发射线圈中引入电介质垫片,MR 设备的特殊吸收率(SAR 值)会有变化,每台设备应当模拟不同垫片放置位置估算特殊吸收率以确保患者安全是很重要的,标准的 NOVA 头部线圈已经完成这类模拟,并发表了相关结果当使用其他线圈时,应执行新的模拟实验。在完成包括垫片在内的实时特殊吸收速率(SAR 值)计算前,若患者之间的传输设置不同,则不应使用垫片。

## 3 不同癫痫的 MRI 扫描选择和人工图像分析

### 3.1 人工图像分析

不能完全用 3T-MRI 的图像分析经验要进行 7T-MRI 的评估,阅图者需要重新适应健康组织和病理结构“模型”,但目前尚无统一的 7T-MRI 阅图训练教材。《共识》建议参考几个 7T-MRI 扫描序列(最好是健康志愿者),以了解这些序列的结

表 1 推荐的 8 种扫描序列、参数及其它

排序	序列	扫描方向	层厚[范围(平均)](mm)	层内分辨率[范围(平均)](mm)	扫描时间[范围(平均)](mm:ss)	备注
1	2D-T <sub>2</sub> -TSE	冠状位	1.0 ~ 3.0 (1.35)	0.25 ~ 0.7 (0.30)	3:36 ~ 8:48 (5:58)	局部扫描
2	3D-T <sub>1</sub> MP2RAGE	矢状位	0.60 ~ 0.80 (0.70)	0.60 ~ 0.80 (0.70)	5:20 ~ 11:45 (6:21)	与 MPRAGE 相比, 主要优点是降低射频场不均匀性, 可用于定量技术。但是, 一些 7T 平台没有内置处理 MP2RAGE 数据和输出 DICOM 图像的管道, 需要离线处理
3	3D-T <sub>2</sub> -Flair	矢状位	0.70 ~ 1.40 (0.80)	0.70 ~ 1.00 (0.80)	5:54 ~ 10:38 (7:27)	对翻转角度 (FA) 校准非常敏感, 如果真翻转角度与设置翻转角度偏差太大, 将会发生信号漏出, 并可能妨碍图像评估。寻找脑内信号强度的平衡可能取决于放射学的优先级, 即放射科医生是关注内侧 (优先关注低翻转角度) 还是外侧 (优先关注高翻转角度) 结构
4	3D-T <sub>1</sub> MPRAGE	矢状位	0.60 ~ 1.00 (0.73)	0.60 ~ 0.90 (0.73)	6:47 ~ 10:12 (8:27)	较采用自旋回波的序列采集时间明显缩短
5	3D-T <sub>2</sub> -TSE	矢状位/ 横轴位	0.60 ~ 2.40 (0.70)	0.50 ~ 0.80 (0.70)	5:32 ~ 10:59 (7:11)	采集时间较长, 这将增加对患者运动的敏感性。3D-T <sub>2</sub> 加权序列与多层 T <sub>2</sub> 加权序列相比没有明显的运动伪影, 但其代价是图像对比度较低和对射频场不均匀性的灵敏度较高
6	2D-T <sub>2</sub> <sup>*</sup> -GRE	冠状位	1.65 ~ 2.00 (2.00)	0.25 ~ 0.38 (0.30)	5:22 ~ 6:12 (5:58)	局部扫描, 相对于 3D 序列, 一种更快、因此运动敏感性更低的替代方法是选择 2D-T <sub>2</sub> <sup>*</sup> 加权序列, 该序列覆盖特定区域, 具有与 3D 序列相同的空间分辨率
7	3D-T <sub>2</sub> <sup>*</sup> - GRE/SWI	不限	0.20 ~ 2.00 (0.90)	0.25 ~ 0.80 (0.50)	5:17 ~ 12:00 (8:27)	由于在 7T 时更明显的磁敏感效应, T <sub>2</sub> <sup>*</sup> 加权序列的图像对比度增加。许多中心使用 3D-TT <sub>2</sub> <sup>*</sup> 加权序列 (GRE 或 SWI) 作为其他图像的补充, 评估特定结构的血管病变和血管分布
8	2D-T <sub>2</sub> -TSE	横轴位	0.75 ~ 3.00 (1.55)	0.40 ~ 0.70 (0.45)	3:39 ~ 12:00 (6:17)	局部扫描, 采集时间较长, 这将增加对患者运动的敏感性

注: FLAIR, fluid attenuated inversion recovery, 液体抑制翻转恢复成像; GRE, gradient recalled echo, 梯度回波; MPRAGE, magnetization prepared rapid acquisition gradient echo, 磁化法快速获取梯度回波; SWI, susceptibility-weighted imaging, 磁敏感加权像; TSE, turbo spin echo, 快速自旋回波



图 3 中国科学院生物物理研究所 7T-MRI 检查中应用的垫片 (13×13cm)

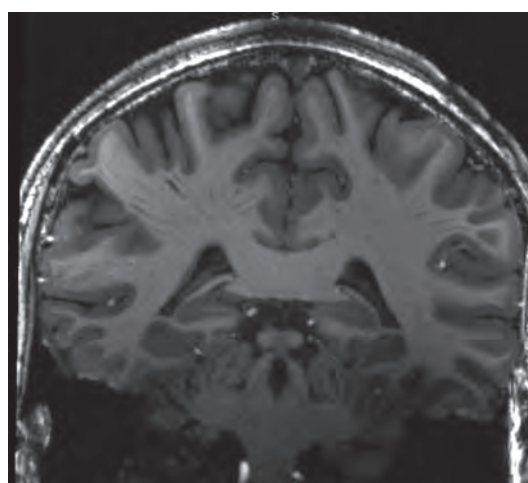


图 4 7T-T1-MPRAGE 可以看到纤维走行图像

构影像特征。7T 图像质量提高会帮助发现一些病理改变, 可能会将一些非常小的血管、血管周围空间和  $\alpha$  纤维可以清楚地识别, 不要误认为是异常结构 (图 4)。同时, 还可帮助分辨 3T-MRI 因层厚大

而出现的假阳性分界模糊和 Transmantle 征。此外, 7T-T<sub>1</sub> 加权图像 (MPRAGE/MP2RAGE) 即使没有造影剂, 也可使动脉显影 (图 1f)。



### 3.2 伪影和处理

射频场的非均匀性效应相关伪影和磁敏感伪影是最重要的伪影(图 1f)。前者可通过介质垫片部分消除,后者可根据大脑感兴趣区调整窗宽和窗位,提高图像对比度。进出大血管的血流伪影需要注意,尤其是当这种伪影位于灰质或白质时,应注意不要误认为病理改变。

### 3.3 不同病变的 MRI 扫描选择

不同病变选择的扫描方式会有不同(表 2)。

虽然总体上,优选的扫描方式和影像学上的表现与 3T-MRI 没有根本的区别,但仍然存在差异。

## 4 临床应用中技术问题

《共识》中专门讨论了超高场强平台工作带来的技术挑战和可能的解决方案。

### 4.1 发射射频场

发射射频场(Transmit RF fields)是 7T 的主要挑战之一。更高的<sup>1</sup>H 拉莫尔频率意味着更短的射频

表 2 已知和/或怀疑的癫痫病变类型的特定序列(常用的采集参数见表 1)

病变类型	优先序列	备注
TSC	3D-T <sub>1</sub> -MPRAGE/MP2RAGE 3D-T <sub>2</sub> *-SWI/SWAN 3D-T <sub>2</sub> -Flair	图像的高空间分辨率和对比度提高了 TSC 脑病变的定位和定界。首次发现一个与室管膜下结节相关的弯曲静脉。推荐一个 3D-SWI 或 GRE-T <sub>2</sub> *序列,易感效应灵敏度增加可更好显示(常见)皮质结节钙化(参见原文图 2)
慢性癫痫相关肿瘤 (节细胞胶质瘤和 DNET)	3D-T <sub>1</sub> -MPRAGE/MP2RAGE 3D-T <sub>2</sub> -TSE 3D-T <sub>2</sub> *-GRE/SWI	影像学特征包括实性和/或囊性成分,可伴有水肿。3D-T <sub>1</sub> -MP2RAGE/MPRAGE 将更好地描绘实性成分。3D-T <sub>2</sub> 序列既能显示实性成分/囊性成分之间和周围的隔(壁),也能更准确地显示水肿的范围。3D-T <sub>2</sub> *-SWI 或 GRE 加权图像还可评估节细胞胶质瘤中常见的钙化
多小脑回	3D-T <sub>1</sub> -MPRAGE/MP2RAGE 3D-T <sub>2</sub> *-SWI/SWAN+/- FSPGR	多小脑回的特征是由浅沟分隔的融合小回,皮质厚度从薄到厚不等,可为单侧或双侧,常以外侧裂周围为主。3D-T <sub>1</sub> -MP2RAGE/MPRAGE 上的灰质和白质界面,皮质呈低信号和波浪状。当要求勾画已知病变时,具有超高分辨率的 2D 序列可作为 3D 序列的替代。此外,3D-T <sub>2</sub> *-SWI/SWAN/GRE 加权图像可显示小的软脑膜血管,可在畸形皮层和脑沟中看到较细的低信号线,树状分布作为另一个的识别特征,而在这些序列中,局部皮层显示异常高信号(参见原文图 3)
FCD-I/II	全脑 3D-T <sub>1</sub> -MPRAGE/MP2RAGE 3D-T <sub>2</sub> -Flair 3D-T <sub>2</sub> *-SWI/SWAN+/- FWMS 可疑病变局部 2D-T <sub>2</sub> -TSE	FCD 的病灶显著性和边界通常在 7T-MRI 能更好地显示。3D-T <sub>2</sub> *-SWI/GRE 序列可以显示皮质内信号变化(“黑线征”),液体和白质抑制(FWMS)序列也被提出用于检测 FCD-II 型的 Transmantle 征,这都可以提高 FCD-II 型的诊断率。大多数中心认为 3D-T <sub>1</sub> 加权和 Flair 序列是发现和诊断 FCD 最有用的序列,7T 图像使人肉眼更容易检测到这些微小的信号变化(参见原文图 4)。偶尔可以在 7T 上看到新病变。对于在 7T 图像上病变不明显者,建议仔细滚动覆盖疑似 FCD 病变所在区域的图像。最后,7T 可排除一些因 3T-MRI 部分容积效应而出现“FCD 表现”的正常皮质(参见原文图 5)
海马硬化	3D-T <sub>1</sub> -MPRAGE /MP2RAGE 3D-T <sub>2</sub> -TSE 海马和前颞叶的 2D-T <sub>2</sub> -TSE	海马硬化的典型 MRI 表现为海马萎缩、T <sub>2</sub> 加权像/FLAIR 高信号、正常形态消失。7T-T <sub>2</sub> 加权图像上,辐射-腔隙-分子层更明显地表现在正常海马阿蒙氏角内侧面连续的暗带,而在海马硬化中则不同程度地缺失或不清晰(参见原文图 6)。海马趾消失是海马硬化的另一个敏感和特异性发现,在 7T 图像上更为明显地表现海马体下侧的表面起伏消失,矢状位上显示更为清晰。7T-MRI 可以对海马进行亚分区,可能可以提供手术结果预后的相关信息。术前全海马轴成像对海马硬化检测和术后效果预测都有重要影响
血管畸形	3D-T <sub>2</sub> *-SWI	7T-MRI 最常见的表现是大量的小血管畸形,特别是静脉畸形,同时提高了海绵状血管瘤的检出率和特征描述。7T 可观察到一些 1.5T 或 3T 不可见的病变。7T-SWI 序列也可清晰地描绘含铁的胶质边缘,这在计划全切除手术时很重要。然而,必须注意,不要高估病变的大小:由于 7T-MRI 的高度磁敏感性,海绵血管瘤和其他含铁结构会显得比实际更大
3T-MRI 阴性	3D-T <sub>1</sub> -MPRAGE/MP2RAGE 3D-T <sub>2</sub> -Flair 3D-T <sub>2</sub> -TSE 3D-T <sub>2</sub> *-GRE/SWI+/-FWMS EEG 局灶放电区域 2D-T <sub>2</sub> -TSE	除非有明确的 EEG、PET 或者临床症状学表现,尽可能进行全脑 3D 序列扫描,同时要结合 EEG 与 PET 等综合分析,发现异常表现时要回顾性分析 3T-MRI 资料。推荐进行 FWMS 扫描,可以帮助发现 FCD 或 TSC 改变

注: DNET: dysembryoplastic neuroepithelial tumors, 胚胎发育不良性神经上皮肿瘤; FCD: Focal cortical dysplasia, 局灶性皮质发育不良; FLAIR, fluid attenuated inversion recovery, 液体抑制翻转恢复成像; FWMS: fluid and white matter suppressed, 液体与白质抑制成像; GRE, gradient recalled echo, 梯度回波; MPRAGE, magnetization prepared rapid acquisition gradient echo, 磁化快速获取梯度回波; SWAN, 磁敏感血管成像; SWI, susceptibility-weighted imaging, 磁敏感加权像; TSE, turbo spin echo, 快速自旋回波



波长,可能导致特定目标翻转角度的具体吸收速率 SAR 值增加,容易形成空间局部热点,从而构成安全隐患。提出的解决方案可以分为:①适用于 7T 平台单/双发射线圈的现有技术:电介质垫片、采用特殊扫描序列(如对射频场变化相对不敏感的绝热脉冲)等;②仅使用多发射(pTx)系统的研究中心才能使用的先进技术:高阶匀场和无校准的 pTx“通用脉冲”模型等,但这些方法需要 CE/FDA 批准。

#### 4.2 动作校正

高分辨率 7T-MRI 序列对运动特别敏感,特别是 T2 加权序列或回波平面成像(EPI)等高敏感性序列。尽管已提出一些有希望的校正方法,但目前实际应用困难。在序列设计时嵌入脂肪选择导航器或相位导航器的方法已被成功地应用。另外,为了校正运动引起的  $B_0$  变化,除了设置合理成像几何参数外,还需要一种动态更新匀场参数的前瞻性校正技术。

#### 4.3 敏感性影响和伪差

不同的组织的磁敏感性和局部场不均匀性不同,并且这种特性随场强的变化而变化。表现为易感性增加的组织成分(如脱氧血红蛋白、铁蛋白和含铁血黄素)可以更容易地通过 7T-T2 加权序列(包括 SWI、QSM 和 BOLD 成像)显示出来。然而,具有不同易感特性的组织也会造成不良的局部不均匀性。为了最大限度地减少这些不良影响,在大多数新的 7T 平台上,都使用了自动化  $B_0$  匀场技术。其它新方法也在持续不断地开发。

### 5 未来方向

用 7T-MRI 还可以详细地分析组织的功能和分子构成,开展一些新技术,并可能使癫痫患者受益。

#### 5.1 fMRI

使用 7T 功能磁共振(7T-fMRI)进行功能连接研究,可以评估脑网络改变,提高术前病变定位。与 3T-fMRI 相比,任务态 7T-fMRI 对 BOLD 变化有更高敏感性,可以改善定位和减少采集时间。同时进行 EEG-fMRI 记录和使用超高场强的薄层 fMRI 可以提高定位癫痫活动相关的皮质(内)血流动力学和层特异性脑节律改变。

#### 5.2 磁共振波谱分析和谷氨酸化学交换饱和度转移

7T-MRI 具有高场强和高光谱分辨率,提高了磁共振波谱分析(MRS)的灵敏度和特异性,能够检测在低场强下很难分辨的 GABA 和谷氨酸等分子,从而可以利用 7T 磁共振波谱分析探索神经递质脑网络的概念。作为磁共振波谱分析的一种全脑替代方案,谷氨酸化学交换饱和度转移(GluCEST)

也被用于癫痫研究。一项小样本研究发现,在 MRI 阴性的颞叶癫痫患者中,癫痫发作相关海马的谷氨酸浓度升高。

#### 5.3 X-核 MRI

X 核-MRI 除了对可见病变外,还可以探测分子和细胞功能障碍。如,钠( $^{23}\text{Na}$ )MRI,可以评估人类大脑的离子稳态和细胞活力,将是癫痫成像的一个很好的备选者。既往研究表明, $^{23}\text{Na}$ -MRI 对癫痫活动相关的病理过程敏感。

### 6 总结

该《共识》是基于现有文献和 7T 癫痫专门工作小组的 21 家中心的临床与研究经验,也提出了一些重大的技术挑战有待解决,同时在癫痫领域还需要更多的专门优化的(而非临床使用)3T 扫描方案与 7T 扫描序列临床结果的对比,从而分析 7T-MRI 的优势和应用指征,同时 7T-MRI 扫描的参数也需要不断优化,安全性(特别是对植入物的安全性)需不断的模拟实验和临床验证。临床应用中,7T-MRI 对病灶显示和轮廓更好,且更少不确定性病灶。当前癫痫患者应用 7T-MRI 的临床指征:怀疑有病变、但在 3T 不能确定存在病变,或者需要提供更多影像特征的病变。癫痫 7T-MRI 的未来发展方向还包括功能与分子影像等非结构成像技术。

随着我国 7T-MRI 用于临床诊断的日益增加,我们希望此篇《共识》及本解读对临床建立 7T-MRI 癫痫检查方案能提供有用的指导。

解读自: Opheim G, van der Kolk A, Bloch KM, *et al.* 7T Epilepsy Task Force Consensus Recommendations on the use of 7T in Clinical Practice. *Neurology*. 2020 Dec 22;10.1212/WNL.0000000000011413. doi: 10.1212/WNL.0000000000011413.

#### 参考文献

- 1 中国抗癫痫协会癫痫中心规范化建设工作委员会. 癫痫外科治疗术前评估规范(草案). *癫痫杂志*, 2020, 6(4): 273-295.
- 2 Sun K, Cui J, Wang B, *et al.* Magnetic resonance imaging of tuberous sclerosis complex with or without epilepsy at 7 T. *Neuroradiology*, 2018, 60: 785-794.
- 3 Liu T, Liang H, Cui J, *et al.* Clinical Application of 7T Magnetic Resonance Imaging in Patients with Focal Cortical Dysplasia IIa and Epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2020, Dec 11: 1-9.
- 4 Opheim G, van der Kolk A, Bloch KM, *et al.* 7T Epilepsy Task Force Consensus Recommendations on the use of 7T in Clinical Practice. *Neurology*. 2020 Dec 22: 10.1212/WNL.0000000000011413. doi: 10.1212/WNL.0000000000011413.



## • 综述 •

# 炎症反应和氧化应激在癫痫中的作用研究进展



张冉冉, 刘学伍

山东大学齐鲁医院 神经内科(济南 250012)

**【摘要】** 急性脑损伤会在大脑中迅速诱发神经炎症以及活性氧和活性氮的产生, 增加癫痫发作的易感性。这些现象可相互促进, 并在癫痫发生以及慢性自发性癫痫发作期间持续存在。一些具有抗炎和抗氧化作用的药物已经在临床上开始使用, 且具有安全性, 它们的治疗作用通过靶向分子信号通路来介导, 如 IL-1 $\beta$ -IL-1R1 轴和 TLR4、P2X7 受体, 抗氧化应激转录因子 Nrf2 等, 因此可为防治癫痫提供潜在的新疗法。本文就可能参与癫痫发生发展的神经炎症和氧化应激, 以及相关的生物学指标作一综述。

**【关键词】** 癫痫; 神经炎症; 氧化应激; 生物标志物

癫痫是脑部神经元异常放电所致的一种神经系统常见疾病, 具有反复性、自发性发作的特征, 并常伴有共患病, 严重影响着患者的生活质量<sup>[1]</sup>。尽管现有的药物治疗方法多种多样, 但仍有近 1/3 的癫痫患者对抗癫痫药物 (AEDs) 耐药, 患有难治性癫痫<sup>[2]</sup>。因此, 研究癫痫的发病机制、探索新的治疗方法非常重要。癫痫发生的范围不限于首次癫痫发作, 在疾病进展过程中也可继续发展。对癫痫敏感的生物标志物有助于新型药物的研发, 从而可通过减轻癫痫发作负担, 提供神经保护作用或减少共患病来改善疾病进程<sup>[3]</sup>。

癫痫发生的病理生理学已经得到了深入的研究, 从而确定了由不同原因 (如神经创伤、卒中、发热等) 引起的癫痫发生中常见的分子改变。神经炎症和氧化应激存在于难治性癫痫患者致痫灶和多种癫痫动物模型中, 且它们所产生的生物标志物可在血液中或者通过神经影像学检测<sup>[4,5]</sup>。本文将对神经炎症和氧化应激作一综述, 阐述癫痫发生中相关的生物学指标, 为防治癫痫提供新靶点。

## 1 神经炎症

临床及动物实验研究显示, 在难治性癫痫患者致痫灶和多种癫痫动物模型中, 激活的炎症细胞和多种炎症介质表达升高。炎症分子可与其相应受体结合直接对神经元功能产生影响, 或通过调控神

经胶质细胞的生理学功能间接影响神经元的功能, 从而改变神经传导和神经元的兴奋性, 促进癫痫发作。此外, 癫痫发作也可促进炎症反应的发生, 二者相互促进, 形成癫痫发展的恶性循环<sup>[6]</sup>。

### 1.1 动物模型中炎症通路的激活

癫痫发生的动物模型, 尤其是由电刺激或化学药物诱发癫痫发作的实验模型, 在癫痫动物原发性损伤的大脑区域中都存在神经炎症反应。这种迅速出现的炎症反应与活化的神经胶质细胞、神经元和血脑屏障 (Blood brain barrier, BBB) 的细胞成分释放的促炎介质及相关的细胞内信号通路的激活有关, 如白介素 1 $\beta$  (Interleukin -1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (Tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF - $\alpha$ )、转化生长因子  $\beta$  (Transforming growth factor  $\beta$ , TNF- $\beta$ )、环氧合酶 2 (Cyclooxygenases-2, COX2)-前列腺素 E2 (Prostaglandin-E2, PGE2) 轴等<sup>[7,8]</sup>。渗透到脑血管周围的血液中性粒细胞、单核细胞或淋巴细胞可诱导神经炎症的发生, 全身性或血管性病变 (如感染、自身免疫性疾病等) 也会引起神经炎症<sup>[9]</sup>。癫痫持续状态后浸润到小鼠脑组织中的单核细胞表达的 IL-1 $\beta$  水平明显增加。研究表明, 抑制单核细胞聚集可减少血脑屏障的破坏并减轻神经元损伤, 从而减轻癫痫持续状态 (SE) 所致的有害后果<sup>[10]</sup>。

### 1.2 获得性癫痫动物模型中的抗炎干预治疗

近年来, 大量研究在癫痫发生过程中或自发性癫痫发作后, 以炎症通路为药物靶点, 试图阐明神经炎症在癫痫发生过程的作用。我们将主要通过 IL-1 $\beta$ -IL-1R1 轴、以高迁移率族蛋白 B1 (High mobility group protein, HMGB1) 为配体的 Toll 样



受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、以 ATP 为配体的嘌呤能 P2X7 受体 (Purinergic P2X7 receptor, P2X7R) 和以 PGE2 为配体的 EP2 受体 (E-series of prostaglandin receptors-2, EP2R) 来阐述该类药物干预疗法。

对 IL-1 $\beta$ -IL-1R1 和 HMGB1-TLR4 信号通路的药理学阻断证明了这些炎症信号对癫痫发作机制起到一定的作用。选择性阻断 IL-1 $\beta$ -IL-1R1 和 HMGB1-TLR4 轴可使实验动物的急性或慢性反复性癫痫发作的频率减少 50% ~ 70%<sup>[11, 12]</sup>。在实验动物发生 SE 后给予抗 HMGB1 抗体, 显著降低了癫痫发作的严重程度并改善了受损的认知功能<sup>[13]</sup>。值得注意的是, 自发性癫痫发作后对动物用特异性 P2X7 受体拮抗剂处理, 也会产生相似的疾病治疗效果。抑制 COX-2 对癫痫发生产生抑制作用的研究证据仍难以获得, 因为其对自发性癫痫发作频率的降低和增加的结果都有报道<sup>[14, 15]</sup>。然而, EP2 受体拮抗剂也能提供神经保护作用, 阻断 EP2 受体可降低与 SE 有关的死亡率并可改善认知缺陷, 促进动物损伤后的功能恢复<sup>[16]</sup>。

这些研究表明, 神经炎症在癫痫的发生发展过程中起到一定的病理生理作用, 抗炎干预治疗虽然无法阻止本身的癫痫发作, 但可显著改善疾病进程并减轻癫痫发作的负担。它们可能为癫痫的治疗提供潜在的新靶点。

### 1.3 炎症分子在癫痫中的作用机制

**1.3.1 细胞因子对谷氨酸能和 GABA 能神经元的影响** IL-1 $\beta$  激活神经元中的 IL-1R1, 诱导了 Src 激酶介导的 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) NR2B 亚基的酪氨酸磷酸化, 从而使谷氨酸受体介导的 Ca<sup>2+</sup> 内流增强, 增加了神经元的兴奋性和癫痫发作的易感性<sup>[17]</sup>。由 HMGB1 激活的 TLR4 信号通路也通过相同的机制促进癫痫发生<sup>[18]</sup>。TNF- $\alpha$  激活神经元的 P55 受体 (TNF 的 I 型受体, TNFR1), 通过 PI3K (phosphatidylinositol 3 kinase, 磷脂酰肌醇激酶) 来促进  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR) GluR2 亚基的磷酸化从而调节谷氨酸受体介导的 Ca<sup>2+</sup> 通透性, 从而促进癫痫发作<sup>[19]</sup>。IL-1 $\beta$ 、HMGB1 和 TNF 也通过抑制星形胶质细胞对谷氨酸的再摄取、促进星形胶质细胞和小胶质细胞谷氨酸的释放, 增加细胞外谷氨酸的浓度, 从而升高神经元的兴奋性<sup>[20]</sup>。

P2X7 受体是 ATP 门控离子通道受体, 主要在

小胶质细胞中表达。在癫痫患者和实验模型中均检测到该受体的表达增加。P2X7 受体及其介导的信号通路可激活炎症反应, 如 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的释放<sup>[21]</sup>, P2X7 受体还可诱导星形胶质细胞释放谷氨酸, 导致兴奋性毒性。

IL-1 $\beta$  和 TNF 也影响  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 介导的神经传导。IL-1 $\beta$  可抑制 GABA 介导的 Cl<sup>-</sup> 流, 高浓度的 IL-1 $\beta$  降低了颞叶癫痫患者海马标本中 GABA 诱发的电流振幅, IL-1 $\beta$  的作用机制与 IL-1R1 和蛋白激酶 C (Protein kinase C, PKC) 的活化有关<sup>[22]</sup>。TNF 诱导 GABA<sub>A</sub> 受体的内吞作用, 并通过激活 TNFR1 降低抑制性突触的作用<sup>[23]</sup>。

由此可见, 细胞因子可影响神经传导和神经元的兴奋性, 降低癫痫发作的阈值, 增加癫痫发作的易感性。

**1.3.2 COX-2 相关通路** COX-2 属于促炎介质, 在癫痫患者和实验动物癫痫发作时, COX2 可在脑组织内被迅速诱导。但抑制 COX-2 可产生不同效应, 即可减少癫痫发作产生神经保护作用, 也可加重慢性癫痫发作所致的损伤后果, 这可能与 COX-2 抑制剂的类型和所选用的实验模型有关<sup>[14, 15]</sup>。PGE2 是 COX-2 的产物, 在促进炎症分子释放和神经兴奋性毒性中起到重要作用。PGE2 作用于 EP1 受体, 通过磷脂酶 C 激活海藻酸受体 (Kainate receptor, KAR) 介导神经炎症、海马神经元变性及 SE 的发生<sup>[24]</sup>。PGE2 作用于 EP2 受体可因细胞类型的不同产生不同效应: PGE2 激活神经元 EP2 受体通过 cAMP-PKA 信号通路产生神经保护作用, 而作用于神经胶质细胞 EP2 受体可导致神经变性<sup>[25]</sup>。

有研究表明, COX-2 还可介导多药转运蛋白——P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 在脑血管的高表达, P-gp 过表达可限制某些 AEDs 进入致痫灶, 从而导致耐药, 且该现象与谷氨酸释放有关<sup>[26]</sup>。

**1.3.3 血脑屏障和 TGF- $\beta$  通路** BBB 内皮细胞和血管周围星形胶质细胞中 IL-1R1 和 TLR4 的激活可通过诱导紧密连接蛋白的降解来影响 BBB 的通透性<sup>[27]</sup>。BBB 受损后白蛋白可渗透到脑内细胞间隙, 进而激活星形胶质细胞中 TGF- $\beta$  信号通路, 破坏对 K<sup>+</sup> 的缓冲能力和谷氨酸代谢, 增加兴奋性突触发生, 导致神经元兴奋性升高, 降低癫痫发作阈值<sup>[28]</sup>。

## 2 氧化应激

氧化应激 (Oxidative stress, OS) 是由于线粒体功能障碍及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸



(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶,黄嘌呤氧化酶和诱导型一氧化氮合酶(inducible Nitric oxide synthase, iNOS)活性增加而产生的活性氧(Reactive oxygen species, ROS)和活性氮(Reactive nitrogen species, RNS)引起的氧化损伤。氧化应激由包括SE在内的急性脑损伤迅速触发,主要涉及神经元和神经胶质细胞,而且与神经炎症密切相关。氧化应激可促进神经元、神经胶质细胞和内皮细胞释放HMGB1,激活HMGB1-TLR4信号通路,导致过度兴奋性、促进癫痫发作<sup>[29]</sup>。另外,癫痫发作会产生大量自由基,导致氧化应激损伤,在多种癫痫动物模型中和癫痫患者脑组织标本及血液标本中,均可检测到氧化应激标记物,如iNOS、氧化型和还原型谷胱甘肽(GSSG/GSH)比值的增加<sup>[30]</sup>。

### 2.1 抗氧化治疗

迄今为止,在癫痫动物模型中测试的抗氧化剂未对SE的急性期产生影响,但这些治疗方法可挽救认知功能缺陷并降低SE引起的死亡率,提供神经保护作用<sup>[31]</sup>。最新研究使用了抗氧化药物,如可促进GSH的合成的N-乙酰基半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)、可促进抗氧化应激转录因子核因子E2相关因子2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)介导的抗氧化酶转录的萝卜硫烷(SFN)和RTA 408,这些药物在SE发作后给药,与抗炎治疗效果类似,抗氧化剂可以阻止癫痫发作的进展,从而使慢性癫痫发作频率降低,且还可减少神经元细胞的丢失并挽救认知缺陷<sup>[4, 32]</sup>。此外, NAC和SFN联合应用在减轻氧化应激所致损伤方面产生的疗效比单药治疗效果更佳,且可延缓癫痫发作并缩短发作时程<sup>[4]</sup>。

### 3 神经炎症和氧化应激的标志物

若神经炎症和氧化应激促进癫痫的发生发展,则脑组织中炎症和氧化应激产生的生物标志物的检测有助于预测癫痫患者的预后。此外,这些标志物也可以提供药物作用的药效学指标。

部分炎症分子在癫痫的诊断或预测方面具有一定的临床价值。在动物癫痫模型中, HMGB1水平在SE后表达升高;创伤后脑损伤患者血液中HMGB1和IL-1 $\beta$ 水平升高,并且是不良结果或创伤后癫痫的预测因子<sup>[33, 34]</sup>。在癫痫患者的血液可检测到氧化应激增加的标志物,尤其是抗氧化分子如过氧化氢酶、GSH和超氧化物歧化酶<sup>[35]</sup>。还有研究表明,难治性癫痫患者进行癫痫病灶切除术后,

氧化应激的标记物有所减少<sup>[36]</sup>。

再者,核磁共振成像(MRI)或正电子发射计算机断层显像(PET)分子影像学检查为检测脑组织中的神经炎症和氧化应激提供了灵敏的工具,从而有助于确定癫痫中的生物标志物<sup>[37]</sup>。

### 4 临床应用

动物实验研究曾证实以IL-1 $\beta$ 为药物靶点的抗癫痫作用,有临床研究使用IL-1R1拮抗剂Anakinra对诊断为热性感染相关癫痫综合征(Febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES)的儿童进行治疗,这种特异性抗炎治疗成功减少了癫痫发作<sup>[38]</sup>。其他靶向与癫痫发作有关的炎症介质的药物(如抗TNF抗体、IL-1R1/TLR4信号通路阻断剂)对难治性癫痫患者也有治疗效果<sup>[11]</sup>。此外还有研究表明,对进行性肌阵挛性癫痫I型(Progressive myoclonus epilepsy, EPM1)患者进行高剂量NAC治疗,可减轻癫痫发作、共济失调的严重程度,显著改善症状进展<sup>[39]</sup>。

由此可见,对癫痫患者进行抗炎或抗氧化治疗可产生一定的治疗效果。但在临床应用中也应考虑可进行抗炎或抗氧化治疗患者的选择以及此类疗法可能带来的不良反应。脑组织中神经炎症和氧化应激产生的生物标志物有助于筛选可使用此类疗法的癫痫患者,患者人群选择不当或在最佳治疗窗之外进行抗炎或抗氧化治疗可能会无效甚至导致疾病恶化。实际上,一些参与炎症反应的细胞,如小胶质细胞和星形胶质细胞,也参与了脑组织损伤后的修复和突触的可塑性<sup>[40]</sup>,因此,研发此类药物时应当避免干扰这些有益机制。

### 5 小结

综上,临床及动物实验研究表明,致病性损伤后产生神经炎症和氧化应激,并在癫痫发作过程中持续存在<sup>[5]</sup>。神经炎症和氧化应激与癫痫发生密切相关,一方面,炎症分子和氧化应激可通过激活相关的信号通路增加神经元的兴奋性、降低癫痫发作的阈值,促进癫痫发作;另一方面,癫痫发作也可促进炎症反应和氧化应激的发生。一些在动物模型中有效的抗炎和抗氧化药物已经在临床上开始应用,并对难治性癫痫患者显示出治疗作用<sup>[7, 38]</sup>。因此,研究促进癫痫发生的神经炎症反应及氧化应激、检测相关的生物标志物,可为新型AEDs的研发,为癫痫患者尤其是难治性癫痫患者的治疗提供新的选择。



参考文献

- 1 Devinsky O, Vezzani A, O'Brien, TJ, *et al*. Epilepsy. Nat Rev Dis Primer, 2018, 4: 18024.
- 2 Dalic L, Cook MJ. Managing drug-resistant epilepsy: challenges and solutions. Neuropsychiatr Dis Treat, 2016, 12: 2605-2616.
- 3 Pitkanen A, Ekolle Ndode-Ekane X, Lapinlampi N, *et al*. Epilepsy biomarkers toward etiology and pathology specificity. Neurobiol Dis, 2019, 123: 42-58.
- 4 Pauletti A, Terrone G., Shekh-Ahmad T, *et al* Targeting oxidative stress improves disease outcomes in a rat model of acquired epilepsy. Brain, 2019, 142(7): e38.
- 5 Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarker candidates in epilepsy. Nat Rev Neurol, 2019, 15: 459-472.
- 6 Vezzani A, Aronica E, Mazarati A, *et al*. Epilepsy and brain inflammation. Exp Neurol, 2013, 244(1): 11-21.
- 7 van Vliet EA, Aronica E, Vezzani A, *et al*. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarker candidates in epilepsy: emerging evidence from preclinical and clinical studies. Neuropathol Appl Neurobiol, 2018, 44(1): 91-111.
- 8 Klement W, Blaquiere M, Zub E, *et al*. A pericyte-glia scarring develops at the leaky capillaries in the hippocampus during seizure activity. Epilepsia, 2019, 60(7): 1399-1411.
- 9 Bauer J, Becker AJ, Elyaman W, *et al*. Innate and adaptive immunity in human epilepsies. Epilepsia, 2017, 58(Suppl. 3): 57-68.
- 10 Varvel NH, Neher JJ, Bosch A, *et al*. Infiltrating monocytes promote brain inflammation and exacerbate neuronal damage after status epilepticus. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A, 2016, 113(38): E5665-E5674.
- 11 Ravizza T, Vezzani A. Pharmacological targeting of brain inflammation in epilepsy: therapeutic perspectives from experimental and clinical studies. Epilepsia Open, 2018, 3(S2): 133-142.
- 12 Iori V, Iyer AM, Ravizza T, *et al*. Blockade of the IL-1R1/TLR4 pathway mediates disease modification therapeutic effects in a model of acquired epilepsy. Neurobiol Dis, 2017, 99: 12-23.
- 13 Zhao J, Wang Y, Xu C, *et al*. Therapeutic potential of an anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody in epilepsy. Brain Behav Immun, 2017, 64: 308-319.
- 14 Dhir A. An update of cyclooxygenase (COX)-inhibitors in epilepsy disorders. Expert Opin Investig Drugs, 2019, 28(2): 191-205.
- 15 Rojas A, Jiang J, Ganesh T, *et al*. Cyclooxygenase-2 in epilepsy. Epilepsia, 2014, b, 55(1): 17-25.
- 16 Rojas A, Ganesh T, Wang W, *et al*. A rat model of organophosphate-induced status epilepticus and the beneficial effects of EP2 receptor inhibition. Neurobiol Dis, 2020, 133: 104399.
- 17 Balosso S, Maroso M, Sanchez-Alavez M, *et al*. A novel non-transcriptional pathway mediates the proconvulsive effects of interleukin-1beta. Brain, 2008, 131(12): 3256-3265.
- 18 Balosso S, Liu J, Bianchi ME, *et al*. Disulfide-containing High Mobility Group Box-1 promotes N-methyl-d-aspartate receptor function and excitotoxicity by activating Toll-like receptor 4-dependent signaling in hippocampal neurons. Antioxid Redox Signal, 2014, 21(12): 1726-1740.
- 19 Balosso S, Ravizza T, Pierucci M, *et al*. Molecular and functional interactions between TNFalpha receptors and the glutamatergic system in the mouse hippocampus: implications for seizure susceptibility. Neuroscience, 2009, 161(1): 293-300.
- 20 Galic MA, Riazi K, Pittman QJ. Cytokines and brain excitability. Front Neuroendocrinol, 2012, 33(1): 116-125.
- 21 Orioli E, De Marchi E, Giuliani AL, *et al*. P2X7receptor orchestrates multiple signalling pathways triggering inflammation, autophagy and metabolic/trophic responses. Curr Med Chem, 2017, 24(21): 2261-2275.
- 22 Roseti C, van Vliet EA, Cifelli P, *et al*. GABA currents are decreased by IL-1beta in epileptogenic tissue of patients with temporal lobe epilepsy: implications for ictogenesis. Neurobiol Dis, 2015, 82: 311-320.
- 23 Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, *et al*. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-alpha. J Neurosci, 2005, 25(12): 3219-3228.
- 24 Rojas A, Bueorguieva P, Lelutiu N, *et al*. The prostaglandin EP1 receptor potentiates kainate receptor activation via a protein kinase C pathway and exacerbates status epilepticus. Neurobiol Dis, 2014a, 70: 74-89.
- 25 Jiang J, Dingleline R. Prostaglandin receptor EP2 in the crosshairs of anti-inflammation, anti-cancer, and neuroprotection. Trends Pharmacol Sci, 2013, 34(7): 413-423.
- 26 Bauer B, Hartz AM, Pekcec A, *et al*. Seizure-induced up-regulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier through glutamate and cyclooxygenase-2 signaling. Mol Pharmacol, 2008, 73(5): 1444-1453.
- 27 Librizzi L, Noe F, Vezzani A, *et al*. Seizure-induced brainborne inflammation sustains seizure recurrence and blood-brain barrier damage. Ann. Neurol, 2012, 72,(1): 82-90.
- 28 Weissberg I, Wood L, Kamintsky L, *et al*. Albumin induces excitatory synaptogenesis through astrocytic TGF-beta/ALK5 signaling in a model of acquired epilepsy following blood-brain barrier dysfunction. Neurobiol Dis, 2015, 78: 115-125.
- 29 Ravizza T, Terrone G, Salamone A, *et al*. High Mobility Group Box 1 is a novel pathogenic factor and a mechanistic biomarker for epilepsy. Brain Behav Immun, 2018, 72: 14-21.
- 30 Cardenas-Rodriguez N, Coballase-Urrutia E, Perez-Cruz C, *et al*. Relevance of the glutathione system in temporal lobe epilepsy: evidence in human and experimental models. Oxid Med Cell Longev, 2014: 759293.
- 31 Pearson-Smith JN, Patel M. Metabolic dysfunction and oxidative stress in epilepsy. Int J Mol Sci, 2017, 18(11): 2365.
- 32 Shekh-Ahmad T, Eckel R, Dayalan Naidu S, *et al*. KEAP1 inhibition is neuroprotective and suppresses the development of epilepsy. Brain, 2018, 141(5): 1390-1403.
- 33 Diamond ML, Ritter AC, Failla MD, *et al*. IL-1beta associations with posttraumatic epilepsy development: a genetics and biomarker cohort study. Epilepsia, 2014, 55(7): 1109-1119.
- 34 Wang KY, Yu GF, Zhang ZY, *et al*. Plasma high-mobility group box 1 levels and prediction of outcome in patients with traumatic brain injury. Clin Chim Acta Int J Clin Chem, 2012, 413(21-22): 1737-1741.
- 35 Kalita J, Misra UK, Singh LS, *et al*. Oxidative stress in status epilepticus: a clinical-radiological correlation. Brain Res, 2019, 1704: 85-93.
- 36 Lopez J, Gonzalez ME, Lorigados L, *et al*. Oxidative stress markers in surgically treated patients with refractory epilepsy. Clin Biochem, 2007, 40(5-6): 292-298.
- 37 Koepp MJ, Arstad E, Bankstahl JP, *et al*. Neuroinflammation

- imaging markers for epileptogenesis. *Epilepsia*, 2017, 58(Suppl. 3): 11-19.
- 38 Dilella R, Mauri E, Aronica E, *et al.* Therapeutic effect of Anakinra in the relapsing chronic phase of febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia Open*, 2019, 4(2): 344-350.
- 39 Ben-Menachem E, Kyllerman M, Marklund S. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase function in progressive myoclonus epilepsies. *Epilepsy Res*, 2000, 40(1): 33-39.
- 40 Wu Y, Dissing-Olesen L, MacVicar BA, *et al.* Microglia: Dynamic Mediators of Synapse Development and Plasticity. *Trends Immunol*, 2015, 36(10): 605-613.

# 拉考沙胺在老年癫痫患者中的应用进展



凡振玉, 王天成

兰州大学第二医院 神经内科(兰州 730030)

**【摘要】** 癫痫在老年患者中的发病率较高,老年患者因合并躯体和神经共病、认识障碍,以及药物间相互作用的风险,使得老年癫痫的治疗面临着特殊挑战。拉考沙胺是第三代新型抗癫痫药物,临床研究显示其单药或添加治疗老年癫痫疗效确切,安全性和耐受性好,无明显认知损伤,对有神经共病的患者同样安全有效,是老年癫痫合适的或一线治疗药物。本文就拉考沙胺的作用机制、药代动力学,以及在老年癫痫患者中的有效性、安全性等方面作一综述,以期为临床医师提供用药参考。

**【关键词】** 拉考沙胺;老年患者;癫痫

癫痫是继脑卒中和痴呆之后老年人的第三大神经系统疾病<sup>[1]</sup>,近25%的新发癫痫发生于老年人<sup>[2]</sup>,发病率和患病率要高于其他任何年龄段,与老年新发癫痫相关的最常见中枢神经系统疾病包括脑血管病、痴呆、脑肿瘤和头部外伤<sup>[3]</sup>。发作形式主要为局灶性癫痫发作,伴或不伴有泛化,老年癫痫的治疗因伴随的躯体、认知和精神合并症,药物间相互作用以及与衰老相关的代谢变化等而变得复杂。

拉考沙胺(Lacosamide, LCM)是第三代新型抗癫痫药物(AEDs),已被美国食品药品监督管理局(FDA)和欧盟药品管理局(EMA)批准用于≥4岁的局灶性癫痫的单药和添加治疗<sup>[4]</sup>,分析显示 LCM 是老年癫痫合适的或一线治疗药物<sup>[5]</sup>,LCM 与拉莫三嗪、左乙拉西坦实现老年新发癫痫无发作的概率最高<sup>[6]</sup>。在我国 LCM 于 2018 年上市,目前尚无针对老年癫痫这一特殊群体的大样本临床研究。现就 LCM 的作用机制、药代动力学,以及在老年癫痫患者中的有效性、安全性等方面作一综述,以期为临床医师提供用药参考。

## 1 拉考沙胺的作用机制

LCM 是一种功能性氨基酸,通过选择性增强电压门控钠通道的缓慢失活来稳定过度兴奋的神经细胞膜,从而起到抗癫痫作用<sup>[7]</sup>,这与其他大多数 AEDs 不同。体外实验表明,在对照组大鼠、癫痫大鼠和癫痫患者脑组织中,LCM 主要通过将海马齿状回颗粒细胞中缓慢失活的电压依赖性转移

到更超极化的电位上来发挥作用,LCM 还可以抑制癫痫高频放电,这种活性在慢性实验动物模型癫痫和人类癫痫中保持不变<sup>[8]</sup>。除抑制电压依赖性钠通道外,抑制脑衰反应调节蛋白 2(Collapsin response mediator protein 2, CRMP2)被认为是 LCM 抗癫痫作用的候选靶点。动物实验表明,LCM 可调节 CRMP2 和磷酸化 CRMP2 的表达,减少海马神经元的丢失,并抑制 CRMP2 介导的轴突生长,从而在预防苔藓纤维发芽和癫痫发生中发挥作用<sup>[9]</sup>。此外,遗传性部分性癫痫模型的研究表明,星形胶质细胞半通道功能亢进与癫痫的发病机制有关,LCM 可通过抑制激活的星形胶质细胞半通道功能,而抑制星形胶质细胞释放谷氨酸和腺苷三磷酸(Adenosine triphosphate, ATP),从而起到抗癫痫作用<sup>[10]</sup>。

## 2 拉考沙胺的药代动力学

### 2.1 一般药代动力学特征

LCM 每日两次,最高 400 mg/d,口服后吸收迅速,0.5~4 h 达血药浓度峰值,3 天后达稳态血药浓度,血浆蛋白结合率低于 15%,约 40% 以未改变的活性药物在肾脏排泄,60% 通过代谢降解,主要由细胞色素 P450(CYP450)酶中的 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4 酶代谢。血浆消除半衰期在青年受试者为 12~14 h,老年人为 14~16 h,在轻度到重度肾损害和终末期肾损害患者分别约为 18 h 和 20 h。不同性别、体重、种族间无需调整 LCM 的剂量,老年患者除非有肾功能减退的指征,否则无需调整剂量<sup>[11]</sup>。

### 2.2 特殊情况下的药代动力学及剂量调整

肝肾功能不全可延迟药物代谢和清除速度,导



致蓄积和中毒效应,来自 I 期研究的数据显示轻度、中度、重度肾损害和终末期肾病患者血浆 LCM 浓度分别是肾功能正常者的 1.3、1.2、1.6 和 1.6 倍,在标准的 4 h 血液透析过程中清除了约 50% 的 LCM<sup>[12]</sup>,鉴于此,在欧洲对于患有严重肾功能不全的患者,建议 LCM 最大剂量 250 mg/d,而在美国为 300 mg/d<sup>[11]</sup>。在轻度至中度肾功能不全的患者中,无需调整 LCM 剂量,因为全身清除率仅降低了约 20%,而血液透析期间血浆中约有 50% 的 LCM 被清除,因此,建议在血液透析后补充 25%~50% 剂量<sup>[13]</sup>。基于中度肝损伤患者 LCM 暴露增加了 50%~60%,美国对于轻度或中度肝损伤的患者,推荐的最大剂量为 300 mg/d<sup>[14]</sup>,严重肝损伤患者不推荐使用 LCM。

### 2.3 药物间相互作用

LCM 不诱导或抑制 CYP450 酶或已知的药物转运蛋白系统,蛋白质结合率低于 15%,而且有多条消除途径,因此临床相关药物相互作用的可能性很低。LCM 对其他 AEDs 的药代动力学无影响,相反的,卡马西平、苯妥英、苯巴比妥可降低 LCM 的血药浓度 15%~20%,表明酶诱导性 AEDs 可以增强 LCM 的清除<sup>[15]</sup>。LCM 与口服避孕药、奥美拉唑、二甲双胍、地高辛及华法林等药物无明显相互作用<sup>[14]</sup>。

### 3 拉考沙胺治疗老年癫痫的有效性评价

回顾性研究显示,LCM 单药治疗老年癫痫在 6、12 个月的癫痫无发作率分别为 72%、68%,均高于年龄<65 岁的患者<sup>[16]</sup>。一项 III 期随机、双盲、非劣效性试验中针对老年癫痫亚组的分析结果显示,LCM 组 6 个月癫痫无发作率与卡马西平控释片组相当,前者为 73%,后者为 60%<sup>[17]</sup>。在与左乙拉西坦片单药治疗老年局灶性癫痫患者的回顾性对比研究中,LCM 组患者随访 12 个月癫痫无发作率为 72.7%,左乙拉西坦组为 70.8%,结果无统计学差异<sup>[18]</sup>。在癫痫的药物治疗上,传统的钠通道阻滞剂卡马西平是治疗局灶性癫痫发作的首选药物,而新型 AEDs 左乙拉西坦是老年癫痫患者的优选药物,上述临床研究表明 LCM 单药治疗老年癫痫有效,在缓解老年癫痫无发作方面与新型 AEDs 左乙拉西坦的疗效相当,且并不逊于经典 AEDs 卡马西平。LCM 是老年局灶性癫痫患者的一种有效选择。

同时,研究还显示,即使由其他 AEDs 转换为 LCM 单药治疗仍显示出较好的疗效。在转换为 LCM 单药治疗的老年患者中,6、12 个月的癫痫无

发作率分别为 68.0%、56.3%<sup>[16]</sup>。当从传统钠通道阻滞药转为 LCM 时,转换成功率达到 81.3%,然而,成功率依赖于转换的原因,钠通道阻滞药物治疗效果不佳的患者成功转换的机率要低于那些有不良反应或担心代谢紊乱的患者<sup>[19]</sup>。

当 LCM 用作首次添加治疗时,研究显示老年患者的癫痫无发作率为 56.7%, $\geq 50\%$  和  $\geq 70\%$  的应答率分别为 81.1%、77.8%,均高于年龄<65 岁的患者<sup>[20]</sup>。还有研究也显示早期添加 LCM 治疗老年癫痫,12 个月的无发作率为 65.7%,高于 65 岁以下患者<sup>[21]</sup>。LCM 添加治疗老年癫痫的无发作率为 72.2%,应答率为 90.9%,与年轻人群相当<sup>[22]</sup>。以上研究提示,LCM 在添加治疗老年癫痫时也是有效的,对于临床发作不易控制的老年癫痫患者,可以尝试早期添加 LCM。

### 4 拉考沙胺治疗老年癫痫安全性和耐受性评价

一项回顾性研究显示,LCM 作为一线单药治疗和转换为单药治疗局灶性癫痫的不良事件发生率相当,头晕是总人数和老年人中最常见的不良反应,分别为 5.0% 和 8.6%,老年癫痫亚组 LCM 的保留率在 60%,无严重不良反应<sup>[16]</sup>。来自芬兰的一项研究显示,LCM 治疗老年癫痫最常见的不良反应是头晕、疲劳和震颤<sup>[23]</sup>。在与卡马西平控释片相比,LCM 治疗老年癫痫的相关不良事件以及因不良事件导致停药的比例均低,常见的不良事件有头痛、嗜睡和便秘。此外,研究还发现较高剂量的 LCM 伴随着更多的中枢神经系统和胃肠道相关的不良事件,提示较高的 LCM 剂量会降低其耐受性<sup>[17]</sup>。在 LCM 与唑尼沙胺单药治疗老年癫痫的耐受性研究中,末次随访时 LCM 的保留率为 60%,与唑尼沙胺相当,导致停药的不良事件主要有头晕、疲劳和认知主诉<sup>[24]</sup>。同样的,LCM 单药治疗老年局灶性癫痫的疗效和耐受性也与左乙拉西坦片相当,仅有 2 例患者在滴定期间报告了一过性和轻微的不良事件(头晕和虚弱)<sup>[18]</sup>。以上研究显示 LCM 单药治疗老年癫痫保留率可,相对安全,耐受性良好,虽然头晕是最常见的不良反应,但因不良事件而导致停药的比例低。

在 LCM 添加治疗的安全性和耐受性研究中,Vitoba 等<sup>[20]</sup>研究显示治疗相关不良事件最常见的是头晕、疲劳和恶心,LCM>400 mg/d 的不良事件发生率要高于 LCM $\leq$ 400 mg/d。老年患者不良事件的发生率与年轻患者相当,总体不良事件的发生率



为 45.5%，严重不良事件的发生率为 15.5%，其中只有 2.7% 被认为与治疗有关，因不良事件而停药的比例为 8.2%，其中，在丙戊酸或托吡酯中加用 LCM 导致停药的不良事件比率较高。有研究发现老年患者的不良反应发生率为 31.4%，最常见的是头晕、嗜睡和头痛<sup>[21]</sup>。还有研究中 20.5% 的患者经历了与治疗相关的不良反应，最常见的包括头晕、头痛、嗜睡、焦虑和认知主诉，不良反应多为轻度至中度，且大多数是一过性的<sup>[22]</sup>。以上结果显示，LCM 添加治疗老年癫痫是安全的，耐受性良好，头晕仍是最常见的不良反应，这与单药治疗相似。鉴于较高剂量下不良事件的发生率会增加，建议老年患者在批准的剂量内服用。

## 5 拉考沙胺对认知的影响

一项基于美国老年人群的大样本纵向队列研究显示，与无癫痫组相比，癫痫组的整体认知功能和信息处理速度下降更快<sup>[25]</sup>。信息处理速度容易受到 AEDs 治疗的影响，前瞻性研究表明接受 LCM 添加治疗的难治性癫痫患者，其信息处理速度提高了 18%，差异具有统计学意义<sup>[26]</sup>。另一项前瞻性研究通过对注意力、专注力、精神运动速度、语言和非语言学习、言语流利性的综合分析来检查认知，发现在患者的基线治疗方案中添加 LCM 并未导致总体认知功能的显著变化，表明其对认知和情绪的不良影响风险很低<sup>[27]</sup>。Gul A 等<sup>[28]</sup>研究发现癫痫患者服用 LCM 后日常记忆、视空间、规划、组织和注意力分散等评分有明显改善。EpiTrack 是一种用于有效检测和跟踪 AEDs 认知不良反应的筛查工具，侧重于评估执行功能，有研究显示 LCM 添加治疗局灶性癫痫患者，在 3 个月的随访中 EpiTrack 评分显著高于卡马西平<sup>[29]</sup>。另一项随机双盲对照研究也显示，服用 LCM 的受试者在神经心理测试中的表现优于卡马西平<sup>[30]</sup>。回顾性研究发现添加治疗 LCM 组和拉莫三嗪组分别有 23% 和 27% 的患者执行功能有改善，而托吡酯组的患者执行功能均无改善，表明 LCM 的认知不良反应与拉莫三嗪相当，并且优于托吡酯<sup>[31]</sup>。在与吡仑帕奈的对比中，LCM 组更多的患者在 EpiTrack 表现方面有显著改善，单独分析时，LCM 组的执行功能和记忆评分均有显著改善<sup>[32]</sup>。

以上研究提示，LCM 对认知无明显负面影响，甚至有潜在的积极影响，尤其是在执行功能上。因认知障碍会影响生活质量和服药依从性，已成为老年癫痫患者的一个主要担忧问题，故选择 AEDs 时

应考虑到对认知的影响。LCM 的临床研究结果显示其似乎可以算作认知上“良性”的 AEDs，可以作为老年癫痫的优选药物。当然，鉴于以上研究侧重于执行功能，还需要进一步的研究以调查其他认知领域。同时，研究还存在样本量小、随访时间不够长等局限性，后续还需要前瞻性、大样本、更长期随访的试验以进一步证实这些初步观察的结果。

## 6 拉考沙胺与精神共病

精神共病在老年癫痫患者中常见，且可以与不良预后相关。目前的证据显示，LCM 对情绪似乎无负面影响，一些证据表明可能还产生有益作用，尤其是在中度至重度抑郁症患者中。Moseley 等<sup>[33]</sup>研究显示，LCM 治疗后抑郁和焦虑的评分与基线期相比无明显变化，而对抑郁量表初始评分提示患有严重抑郁症的亚组患者中，LCM 与抑郁症状的显著改善相关。Lancman 等<sup>[27]</sup>研究也显示 LCM 添加治疗难治性局灶性癫痫 6 个月后，在认知、情绪、生活质量测量的综合评分上并未发现显著差异，也提示 LCM 对认知、情绪、生活质量无明显负面影响。一项前瞻性观察研究评估了 LCM 对局灶性难治性癫痫患者焦虑和抑郁的影响，在添加 LCM 治疗后抑郁量表的得分明显下降，基线期病理性焦虑显著改善，且抑郁和焦虑评分的改善与癫痫发作控制无统计学关系，显示 LCM 对抑郁和焦虑症状有积极作用，其抗抑郁和抗焦虑作用似乎是一个独立的因素<sup>[34]</sup>。另一项前瞻性观察研究结果显示，LCM 添加治疗后基线期焦虑、抑郁和生活质量较差的患者呈现出统计学意义上的显著改善<sup>[35]</sup>。以上研究提示，LCM 对伴有精神共病的癫痫患者有效，是治疗老年癫痫的合适选择，然而其抗焦虑抑郁的具体机制尚不明。由于 LCM 作用于慢钠通道，因此，可能与其他钠通道阻滞剂卡马西平、奥卡西平和拉莫三嗪一样具有稳定情绪的作用，也提示钠通道在情绪障碍的病因中可能起着一定的作用。

## 7 拉考沙胺特殊的不良反应

老年患者为心脑血管疾病的高发群体，据报道 LCM 存在心脏毒副作用，使用 LCM 的癫痫患者诱发出心房颤动<sup>[36]</sup>、完全性房室传导阻滞<sup>[37]</sup>、QRS 延长<sup>[38]</sup>，持续性室性心动过速<sup>[39]</sup>，药物剂量过高时心脏不良反应则更为明显。因此，建议对老年癫痫患者启动 LCM 治疗之前应了解有无心脏病史，常规行心电图检查。此外，已有 LCM 引起肝酶升高的报道，一例老年局灶性癫痫患者在服用 LCM 后肌

酸激酶、乳酸脱氢酶、天门冬氨酸氨基转氨酶和其他肝功能指标水平升高<sup>[40]</sup>。提示老年患者服用 LCM 可能有肝损不良反应, 服药期间需监测肝功能并调整药物剂量。再者, LCM 还可引起低钠血症<sup>[41]</sup>、骨密度减低<sup>[42]</sup>, 使得老年人跌倒、骨折的风险增高, 临床医生在处方 LCM 时需要意识到上述潜在的不良药物作用, 并给予适当评估和监测。

## 8 小结与展望

LCM 作为第三代新型 AEDs, 具有无明显的药物间相互作用、无危及生命的不良事件和对认知、精神合并症无明显负面影响等显著优势, 在老年癫痫患者的单药和联合治疗中被证实相对安全、有效, 耐受性良好, 是老年癫痫患者的一个有价值的选择。老年患者若有严重肾功能不全、需要血液透析, 以及轻中度肝损害时需要调整 LCM 剂量, 有心脏疾病时需要慎重评估。目前, LCM 治疗老年癫痫的研究少, 且随访期短, 缺乏未服药的对照组, 因此, 还需要多中心、大样本、随机、对照、双盲试验进一步验证当前研究结果。

### 参考文献

- Sen A, Jette N, Husain M, *et al.* Epilepsy in older people. *The Lancet*, 2020, 395(10225): 735-748.
- Ghosh S, Jehi LE. New-onset epilepsy in the elderly: challenges for the internist. *Cleve Clin J Med*, 2014, 81(8): 490-498.
- Lezaic N, Roussy J, Masson H, *et al.* Epilepsy in the elderly: Unique challenges in an increasingly prevalent population. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 102: 1-12.
- Rosenow F, Brandt C, Bozorg A, *et al.* Lacosamide in patients with epilepsy of cerebrovascular etiology. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2020, 141(6): 473-482.
- Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, *et al.* Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy & Behavior*, 2017, 69: 186-222.
- Lattanzi S, Trinka E, Del Giovane C, *et al.* Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy in the elderly: A systematic review and network meta-analysis. *Epilepsia*, 2019, 60(11): 2245-2254.
- Farkas V, Steinborn B, Flamini JR, *et al.* Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures. *Neurology*, 2019, 93(12): e1212-e1226.
- Holtkamp D, Opitz T, Niespodziany I, *et al.* Activity of the anticonvulsant lacosamide in experimental and human epilepsy via selective effects on slow Na<sup>+</sup> channel inactivation. *Epilepsia*, 2017, 58(1): 27-41.
- Wang X, Yu Y, Ma R, *et al.* Lacosamide modulates collapsin response mediator protein 2 and inhibits mossy fiber sprouting after kainic acid-induced status epilepticus. *Neuro Report*, 2018, 29(16): 1384-1390.
- Fukuyama K, Ueda Y, Okada M. Effects of Carbamazepine, lacosamide and zonisamide on gliotransmitter release associated with activated astroglial hemichannels. *Pharmaceuticals*, 2020, 13(6): 117.
- Cawello W. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of lacosamide. *Clinical Pharmacokinetics*, 2015, 54(9): 901-914.
- Cawello W, Fuhr U, Hering U, *et al.* Impact of impaired renal function on the pharmacokinetics of the antiepileptic drug lacosamide. *Clinical Pharmacokinetics*, 2013, 52(10): 897-906.
- Asconapé J J. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier. 2014: 417-432.
- Cawello W, Stockis A, Andreas JO, *et al.* Advances in epilepsy treatment: lacosamide pharmacokinetic profile. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1329: 18-32.
- De Biase S, Valente M, Gigli GL, *et al.* Pharmacokinetic drug evaluation of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2017, 13(9): 997-1005.
- Villanueva V, Giráldez BG, Toledo M, *et al.* Lacosamide monotherapy in clinical practice: A retrospective chart review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2018, 138(3): 186-194.
- Baulac M, Rosenow F, Toledo M, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Neurology*, 2017, 16(1): 43-54.
- Del Bianco C, Placidi F, Liguori C, *et al.* Long-term efficacy and safety of lacosamide and levetiracetam monotherapy in elderly patients with focal epilepsy: A retrospective study. *Epilepsy & Behavior*, 2019, 94: 178-182.
- Kim DW, Kim HK, Bae EK. Switching from traditional sodium channel blockers to lacosamide in patients with epilepsy. *Seizure*, 2019, 65: 172-175.
- Runge U, Arnold S, Brandt C, *et al.* A noninterventional study evaluating the effectiveness and safety of lacosamide added to monotherapy in patients with epilepsy with partial-onset seizures in daily clinical practice: The VITObA study. *Epilepsia*, 2015, 56(12): 1921-1930.
- Villanueva V, Garcés M, López-Gomáriz E, *et al.* Early add-on lacosamide in a real-life setting: results of the REALLY study. *Clinical drug investigation*, 2015, 35(2): 121-131.
- Muñoz-Lopetegui A, López-González FJ, Rodríguez-Osorio X, *et al.* LACONORTE study: Efficacy and security of lacosamide as first add-on therapy for focal-onset epilepsy in real-life setting. *Epilepsy Research*, 2018, 145: 51-54.
- Rainesalo S, Mäkinen J, Raitanen J, *et al.* Clinical management of elderly patients with epilepsy; the use of lacosamide in a single center setting. *Epilepsy & Behavior*, 2017, 75: 86-89.
- Sarkis RA, Nicolas J, Lee JW. Tolerability of lacosamide or zonisamide in elderly patients with seizures. *Seizure*, 2017, 49: 1-4.
- Choi H, Thacker EL, Longstreth WT Jr, *et al.* Cognitive decline in older adults with epilepsy: The Cardiovascular Health Study. *Epilepsia*, 2020, Nov 23, Online ahead of print.
- Jff DM, van Veenendaal TM, Majoie HJ, *et al.* Cognitive effects of lacosamide as adjunctive therapy in refractory epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2015, 131(6): 347-354.
- Lancman ME, Fertig EJ, Trobliger RW, *et al.* The effects of lacosamide on cognition, quality-of-life measures, and quality of life in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2016, 61: 27-33.



- 28 Gul A, Mehreen S. Effectiveness of Lacosamide on everyday cognitive deficits, psychiatric symptoms and resilience in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 70(9): 1611-1615.
- 29 Liguori C, Izzi F, Manfredi N, *et al.* Lacosamide may improve cognition in patients with focal epilepsy: EpiTrack to compare cognitive side effects of lacosamide and carbamazepine. *Epilepsy & Behavior* case reports, 2018, 10: 35-37.
- 30 Meador KJ, Loring DW, Boyd A, *et al.* Randomized double-blind comparison of cognitive and EEG effects of lacosamide and carbamazepine. *Epilepsy & Behavior*, 2016, 62: 267-275.
- 31 Helmstaedter C, Witt JA. The longer-term cognitive effects of adjunctive antiepileptic treatment with lacosamide in comparison with lamotrigine and topiramate in a naturalistic outpatient setting. *Epilepsy & Behavior*, 2013, 26(2): 182-187.
- 32 Meschede C, Witt JA, Rademacher M, *et al.* Evaluating the longer-term cognitive effects of adjunctive perampanel compared to lacosamide in a naturalistic outpatient setting. *Seizure*, 2018, 58: 141-146.
- 33 Moseley BD, Cole D, Iwuora O, *et al.* The effects of lacosamide on depression and anxiety in patients with epilepsy. *Epilepsy Research*, 2015, 110: 115-118.
- 34 Rocamora R, Ley M, Molins A, *et al.* Effect of lacosamide on depression and anxiety symptoms in patients with focal refractory epilepsy: A prospective multicenter study. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 79: 87-92.
- 35 Alfaro A, Asensio M, García-Escrivá A, *et al.* LAM study: Effects of lacosamide on behaviour and quality of life in patients with epilepsy. *Neurología (English Edition)*, 2019, 34(1): 1-6.
- 36 Corbellini ÁB, Torre PP, Hristova VN, *et al.* Cardioembolic acute cerebral micro-infarcts in the context of atrial fibrillation after low-dose intravenous infusion of lacosamide. *Epileptic Disorders*, 2020, 22(1): 83-89.
- 37 Lachuer C, Corny J, Bézie Y, *et al.* Complete atrioventricular block in an elderly patient treated with low-dose lacosamide. *Cardiovascular toxicology*, 2018, 18(6): 579-582.
- 38 Ng PC, Schimmel J, Wang GS. Lacosamide overdose: a case of QRS prolongation and seizure. *The Journal of emergency medicine*, 2019, 56(6): 652-656.
- 39 Berei TJ, Lillyblad MP, Almquist AK. Lacosamide-induced recurrent ventricular tachycardia in the acute care setting. *Journal of pharmacy practice*, 2018, 31(2): 222-226.
- 40 Matsudaira T, Terada T, Araki Y, *et al.* HyperCKemia associated with lacosamide therapy in an elderly patient with focal onset epilepsy. *Seizure*, 2018, 63: 14-16.
- 41 Gupta SS, Patti R, Lindsay D, *et al.* Lacosamide: Associated hyponatremia. *American journal of therapeutics*, 2018, 25(6): e729-e730.
- 42 Simko J, Fekete S, Malakova J, *et al.* The effect of lacosamide on bone tissue in orchidectomised male albino Wistar rats. *Biomedical Papers*, 2015, 159(3): 394-399.

## • 综述 •

# 细胞程序化死亡在癫痫发生过程中的机制研究

高振<sup>1</sup>, 翁柠<sup>1,2</sup>

1. 贵州中医药大学第二临床医学院 神经内科 (贵阳 550003)

2. 贵州中医药大学第二附属医院 神经内科 (贵阳 550003)

**【摘要】** 癫痫是一种病因复杂且发病机制尚未明确的慢性神经系统疾病。目前,国内外对癫痫开展了大量的研究。其中有研究认为,癫痫发生后,大脑海马区出现了一些结构性的改变,这些改变就包括细胞程序化死亡。细胞程序化死亡的方式主要有四种,分别是细胞自噬、细胞凋亡、程序性坏死和细胞焦亡,这四种死亡方式有着各自的特点和相应的机制。文章就细胞程序化死亡在癫痫发生过程中的相关机制作一综述,探讨癫痫发生分别与细胞自噬、细胞凋亡、程序性坏死和细胞焦亡的关系。

**【关键词】** 癫痫; 细胞自噬; 细胞凋亡; 程序性坏死; 细胞焦亡

癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病,影响着世界各地数以千万计的各个年龄段的人群<sup>[1]</sup>,我国有超过 0.7% 的人口受到癫痫的影响<sup>[2]</sup>。大脑海马区神经元异常放电导致的持续自发性癫痫发作是癫痫的主要特征<sup>[3]</sup>。大脑具有高耗氧量和低抗氧化能力<sup>[4]</sup>,且海马区对缺氧尤为敏感<sup>[5]</sup>,因此大脑海马区神经元特别容易受氧化应激的影响而出现损伤。有研究发现长时间癫痫发作会引起氧化应激<sup>[6]</sup>。从氧化应激的角度出发,我们认为癫痫发作可能会对神经元造成损伤。相应的研究结果也佐证了该观点,即严重和重复的癫痫发作会导致海马区神经元出现死亡现象,且海马区神经元死亡是癫痫发作后的主要病理表现之一<sup>[7,8]</sup>。而神经元死亡涉及相应的细胞机制<sup>[9]</sup>,随着对这些机制的逐步了解,已经确定了包括细胞自噬、细胞凋亡、程序性坏死以及细胞焦亡在内的多种死亡模式<sup>[10]</sup>。

关于癫痫,我们面临的形势极为严峻。第一点表现在:就目前而言,癫痫难以被治愈。为何癫痫在医学高度发达的今天仍然难以被治愈呢?首先是药物疗效的问题。抗癫痫药物(AEDs)是一类针对癫痫症状所使用的药物<sup>[11]</sup>。药物治疗策略主要是防止癫痫发生或者防止癫痫持续状态(SE)的出现<sup>[12]</sup>。然而,治疗抵抗<sup>[12]</sup>、癫痫相关死亡率增加<sup>[13]</sup>等问题是相当普遍的,说明目前的 AEDs 疗效不理

想<sup>[14]</sup>。其次是癫痫病因和发病机制的问题。癫痫的病因涉及多个因素<sup>[15]</sup>,较为复杂。且目前对癫痫的发病机制也知之甚少<sup>[16]</sup>。这两方面综合原因导致癫痫难以治愈。第二点表现在:癫痫的发病率正在不断升高。从发病率的角度来讲,癫痫处于神经系统疾病第三位<sup>[17]</sup>。且随着人口年龄的增长和预期寿命的提高,癫痫的发病率显著增加<sup>[18]</sup>。有研究表明,印度和中国等大型发展中国家的老年人口数量在未来几十年内预计将从 5% 增加到 10%<sup>[19,20]</sup>,这无疑会进一步提高癫痫的发病率。除此之外,在动物模型中还发现,癫痫诱发海马损伤后的大鼠会表现出持续和更为频繁剧烈的癫痫发作<sup>[21]</sup>。提示癫痫发作会给患者的身体和心理等方面带来反复而严重的伤害,因此,寻找防治癫痫的有效方法至关重要

## 1 细胞自噬

细胞自噬属于细胞程序化死亡的一种类型,分为四个关键步骤:引发、成核、成熟、降解<sup>[22]</sup>。在这一严格调控<sup>[23]</sup>的过程中,自噬体能够将底物传递给溶酶体<sup>[24]</sup>,通过溶酶体系统降解并回收自身的蛋白质和细胞器,以应对不利条件的发生<sup>[25]</sup>。为了更好地执行保护机体的任务,细胞自噬需要维持一定的活性<sup>[26]</sup>。可以通过观察机体内一些物质的表达情况来判断细胞自噬的活性,如雷帕霉素复合物 1 (mammalian rapamycin complex 1, mTORC1)被认为是自噬反应的最佳抑制因子,mTORC1 被激活可抑制自噬,而 mTORC1 被抑制则可介导自噬体形成<sup>[27,28]</sup>;轻链 3 (Light chain, LC3)则被认为是自噬

DOI: 10.7507/2096-0247.20210026

基金项目:贵州省科学技术基金资助项目(科技厅贵州中医药大学联合基金项目)(黔科合 LH 字[2016]7130号)

通信作者:翁柠, Email: 16138649@qq.com





激活最可靠的细胞标志物,当细胞自噬启动时,LC3 从非脂型 LC3-I 转化为自噬体相关的脂型 LC3-II,导致 LC3-II/I 比值增加<sup>[29,30]</sup>;再如 Beclin-1 是自噬促进蛋白,当 Beclin-1 的表达升高时,说明细胞自噬被激活<sup>[31]</sup>。此外,还应注意,虽然细胞自噬对于细胞的生存而言至关重要且无可替代,但并非越多越好<sup>[32]</sup>。有研究指出,细胞自噬具有两面性:适当的细胞自噬可以清除某些对机体有害的物质,降低细胞受到损害的几率;而不当的细胞自噬,如细胞自噬被过度激活或者细胞自噬呈现出一个高水平状态,则会使细胞遭受更严重的损害<sup>[33,34]</sup>。因此,需要根据细胞所处的情境不同,辩证地看待细胞自噬<sup>[22]</sup>。

## 2 细胞凋亡

细胞凋亡是细胞程序化死亡的另一种类型,分为信号传导、基因激活、凋亡执行和细胞清除四个阶段<sup>[35]</sup>。关于细胞凋亡,需要明确的一点是,这种死亡类型是机体主动争取而非被动接受的,其目的是为了能够更好地适应机体所生存的环境。且这个适应环境的过程离不开包括 Bcl-2 家族、caspase 家族等在内的一系列凋亡基因和凋亡蛋白的表达。对于细胞凋亡,不同的凋亡基因和蛋白发挥不同的作用,有些促进,有些则抵抗。如,在众多 Bcl-2 家族成员中, Bax、Bak、Bid、Bim 和 Puma 等充当细胞凋亡的“促进者”,而 Bcl-2, Bcl-xl 和 Mcl-1 等则充当细胞凋亡的“抵抗者”<sup>[36]</sup>。再如, Caspase 家族对细胞凋亡极其重要,它能介导蛋白酶级联反应,使凋亡细胞的结构发生瓦解<sup>[37,38]</sup>。目前已知的 14 种 Caspase 家族成员分为细胞凋亡启动者、细胞凋亡执行者以及炎症反应调节者三个亚型<sup>[39]</sup>。在前两个亚型所包含的成员中, Caspase-3 最具有代表性。作为细胞凋亡过程中最关键的效应器<sup>[40]</sup>, Caspase-3 的激活和表达对细胞凋亡发挥积极的促进作用<sup>[41,42]</sup>。推动这个过程会明显地加强细胞凋亡,抑制这个过程则会有效地切断细胞凋亡<sup>[43]</sup>。Caspase 家族成员与细胞凋亡的紧密联系还体现在凋亡途径等方面。目前已知的细胞凋亡途径有三种,分别是内源性途径、外源性途径以及内质网途径。而划分不同凋亡途径所参考的依据就是这些途径初始活化的 Caspase 成员各不相同<sup>[44]</sup>。

## 3 程序性坏死

程序化细胞坏死又称非 caspase 依赖性细胞程序化死亡,涉及的 Caspase 家族成员主要是 Caspase-8。

当机体遇到外界刺激时,包括 TNFR 和 TLR 在内的死亡受体被激活<sup>[45]</sup>。这些受体紧接着激活与其密切相关的 RIPK1 和 RIPK3,由 RIPK1、RIPK3、FADD、MLKL 等蛋白组成的坏死体也随着 RIPK3 的激活而形成<sup>[46-48]</sup>。在坏死体内,RIPK3 导致下游的坏死执行分子 MLKL 发生磷酸化,磷酸化后的 MLKL 形成成孔复合物插入细胞膜。因细胞膜上形成孔膜,阳离子开始流入细胞内,细胞内外渗透压发生改变,细胞外液随后也大量内流<sup>[49,50]</sup>。这些变化导致细胞出现肿胀、细胞膜发生破裂、细胞内容物大量释放,最终程序性坏死发生<sup>[51]</sup>。在这个过程中,激活的 RIPK1 会促进 NF- $\kappa$ B 依赖性基因表达<sup>[52]</sup>。而有研究表明,NF- $\kappa$ B 信号传导会阻止 caspase-8 激活和随后的细胞凋亡<sup>[53]</sup>。所以程序化细胞坏死是在细胞凋亡受抑制的前提下进行的<sup>[54]</sup>。

## 4 细胞焦亡

细胞焦亡又称为 Caspase 依赖性细胞程序化死亡,主要涉及的是 Caspase-1/4/5/11。除此外,GSDM 蛋白家族对细胞焦亡也很重要。在人体中,这类细胞焦亡必不可少的调控蛋白包括 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME、DFNB59 等六种成员<sup>[55]</sup>。除最后一种外,剩余成员均包含 N 末端结构域(GSDMD-N)和 C 末端结构域(GSDMD-C)<sup>[56]</sup>。其中,GSDMD 作为细胞焦亡的效应器和执行者,能够被激活的炎性 Caspase 当作底物识别并切割,切割后释放出来的 GSMDD-N 片段在细胞膜上具有成孔作用,这种成孔作用是细胞焦亡发生的关键<sup>[57,58]</sup>。根据发挥作用的 Caspase 不同,将细胞焦亡途径主要分为经典型和非经典型两种<sup>[59]</sup>。当机体受到外界刺激时,传感器蛋白(包括 NLRP1、NLRP3、NLRC4、AIM2 或 pyrin 等)、衔接蛋白 ASC 以及 Caspase-1 前体等成分会组装形成典型的炎性体(部分典型炎性体中含有 ASC,部分不含)<sup>[60-62]</sup>;而非典型炎性体则直接通过脂多糖(LPS)的脂质 A 部分与 Caspase-4/5/11 的 CARD 基序相互作用组装而成(非典型炎性体中均不含 ASC)。由于除了 Caspase-12 外的所有炎性 Caspase 都在炎性体中被激活<sup>[63]</sup>,炎性体的形成是细胞焦亡发生的前提条件<sup>[64]</sup>。之后的焦亡过程随激活的炎性 Caspase 不同而不同:在经典途径中,Caspase-1 被激活,活化的 Caspase-1 切割 GSDMD 和 IL-1 $\beta$ 、IL-18 前体。被切割的 GSDMD 释放出 GSMDD-N 片段,在细胞膜上形成孔隙,导致细胞内外渗透压和离子浓度出现异常,最终细胞肿胀破裂,焦亡发生。经

Caspase-1 切割后的 IL-1 $\beta$ 、IL-18 前体转变为成熟的炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18, 通过膜孔流出, 导致更广泛的炎症反应; 在非经典途径中, Caspase-4/5/11 被激活, Caspase-4/5/11 同样能切割 GSDMD 使其释放出 GSMDD-N 片段, 最终诱导细胞出现焦亡现象。最新研究表明, 在非经典途径中释放的 GSMDD-N 片段能够激活典型的 NLRP3 炎症体, 从而激活 Caspase-1, 导致 IL-1 $\beta$ 、IL-18 成熟并经膜孔流出细胞<sup>[65-68]</sup>。与细胞自噬一样, 细胞焦亡也具有两面性, 适度的细胞焦亡对机体产生积极影响, 而过度的细胞焦亡则会对机体造成不利影响<sup>[69]</sup>。

## 5 细胞自噬与癫痫发生

在大量的研究当中, 我们构造了许多不同的癫痫模型, 如 Atg7 基因敲除鼠癫痫模型、戊四氮 (PTZ) 诱发癫痫模型、匹罗卡品 (PILO) 诱发癫痫模型、红藻氨酸 (KA) 诱发癫痫模型以及外伤出血性癫痫模型等。但在不同的癫痫模型中, 细胞自噬的状态是不一样的, 甚至是相反的。当癫痫发作时, 有些模型中的细胞自噬表现为抑制或受损状态; 而另外一些模型中的细胞自噬则表现为激活状态。这种现象提示, 或可通过改变细胞自噬状态这种方式, 来达到减轻癫痫发作的目的。研究也表明, 改变自噬状态可以减轻癫痫发作<sup>[70]</sup>。

### 5.1 细胞自噬表现为抑制或受损状态与癫痫发生

McMahon 等<sup>[71]</sup>发现, 自噬的重要启动子 Atg7 基因缺失会导致小鼠发生癫痫。进一步的研究表明: 仅仅是抑制细胞自噬本身, 癫痫就足以被推动。类似地, 有研究在局灶性皮质发育不良 (FCD) 和人类结节性硬化 (TSC) 患者的脑组织内发现细胞自噬出现了缺损现象<sup>[72]</sup>, 而 FCD 和 TSC 与癫痫发生紧密相关。

这些研究提示, 癫痫的发生可能与细胞自噬受抑制或缺损有关, 激活细胞自噬可能对癫痫的预防和治疗具有一定作用。相应的研究结果以及临床治疗也佐证着上述观点: ① 研究发现姜黄素可以通过诱导细胞自噬使神经元细胞免受癫痫持续状态导致的损伤<sup>[16]</sup>; ② 在癫痫发作的慢性期, 大麻二酚处理可激活海马细胞自噬途径, 以此来缓解大鼠癫痫相关行为<sup>[73]</sup>; ③ 丙戊酸钠可通过增强小鼠脑损伤后的自噬流量促进小鼠功能恢复, 临床上用于癫痫治疗<sup>[74]</sup>; ④ 拉莫三嗪可通过诱导自噬来减少癫痫发作的频率<sup>[75]</sup>; ⑤ 自噬阻滞剂可促进癫痫模型小鼠的神经元损害, 而自噬诱导剂则可预防神经元损害<sup>[76, 77]</sup>; ⑥ II 型大麻素受体 (CB2R) 可通过诱

导细胞自噬和抑制细胞凋亡在癫痫发作模型中发挥抗惊厥作用, 显著减少 SE 后大鼠海马神经元的损伤<sup>[78]</sup>; ⑦ 生酮饮食 (KD) 可通过诱导细胞自噬和减少神经元凋亡减轻大鼠癫痫期间的脑损伤<sup>[79]</sup>。

### 5.2 细胞自噬表现为激活状态与癫痫发生

PTZ 诱发癫痫模型是一种被广泛接受的动物癫痫模型<sup>[80]</sup>, 研究发现, 在 PTZ 诱发癫痫的实验模型中细胞自噬会增加<sup>[81]</sup>。同样在 PILO 或 KA 诱发的癫痫中, LC3-II / LC3-I 比例和 Beclin-1 表达会升高, 表明细胞自噬得到启动<sup>[82, 83]</sup>。在其他的动物癫痫模型中, 如外伤出血性癫痫模型中也发现, 这些动物海马区内的细胞自噬表现为激活状态而非抑制状态<sup>[84]</sup>。

这些研究提示, 癫痫的发生可能与细胞自噬被激活有关, 抑制细胞自噬可能对癫痫的预防与治疗具有一定的效果。相应的实验研究结果及临床治疗也佐证着上述观点: ① 利拉鲁肽能够显著减轻 PTZ 诱发的小鼠癫痫发作并恢复 PTZ 点燃小鼠模型的行为学活性<sup>[85, 86]</sup>, 这些抗癫痫效应与小鼠海马区 LC3 和 Caspase-3 的表达降低有关<sup>[87]</sup>; ② 有研究表明, 高迁移率族蛋白 box-1 (HMGB1) 抗体可抑制癫痫小鼠模型的细胞自噬并减轻癫痫发作诱导的海马细胞凋亡, 经 HMGB1 抗体治疗后, 小鼠学习能力和记忆能力恢复<sup>[88]</sup>; ③ 左旋肉碱 (L-Car) 具有抗癫痫效应, 能在 PTZ 诱导的癫痫中发挥神经保护作用, 且这种保护作用很可能是通过自噬抑制和抗凋亡来实现的<sup>[82]</sup>; ④ 尼洛替尼用于癫痫的治疗可能具有很好的前景, 它可以通过抑制细胞自噬和减轻细胞凋亡的方式来保护神经元免受癫痫损害<sup>[89]</sup>。

## 6 细胞凋亡与癫痫发生

癫痫诱发脑损伤后会激活神经元凋亡已经被广泛认可<sup>[90]</sup>。已有动物实验发现, 神经元凋亡是癫痫发作后神经元死亡的主要形式之一<sup>[91, 92]</sup>。而神经元凋亡又离不开多种凋亡基因和蛋白的表达, 因此认为, 癫痫发生与前文所述的包括 Bcl-2 家族、Caspase 家族在内的多种凋亡成分存在一定关联。其中, 癫痫发生与 Bcl-2 家族的相关性表现在: 在 Bcl-2 家族中, 一些成员的缺失可以对癫痫发作造成影响。如 Mcl-1 (抗凋亡成员) 的缺失加剧了小鼠癫痫发作, 而 Bim 或 Puma (促凋亡成员) 的缺失部分则保护了海马免受 SE 的侵害<sup>[93-96]</sup>; 癫痫发生与 Caspase 家族的相关性则表现在: 癫痫引起神经元凋亡后, 在各种凋亡途径中, 不同的 Caspase 成员发挥不同的作用。如, Caspase-8 作为诱导细胞凋亡的重要蛋白酶和启动者<sup>[97]</sup>, 主要参与外源性途



径; Caspase-3 是内、外源性途径共同的参与者<sup>[98]</sup>; Caspase-4 则主要参与内质网途径<sup>[99]</sup>。

这些研究提示, 癫痫的发生可能与细胞凋亡被激活有关, 抑制细胞凋亡可能对癫痫的预防与治疗有一定的效果。相应的实验研究结果及临床治疗也佐证着上述观点: ① 研究发现 *Vps15* 的突变与包括癫痫在内的人类神经发育疾病有关, 且数据表明 *Vps15* 的完全消融会导致海马和皮质的严重进行性退化, 这可能是 Caspase 诱导的细胞凋亡增加所导致的<sup>[100]</sup>; ② 西他列汀可通过其抗凋亡途径发挥抗癫痫作用<sup>[101]</sup>; ③ 活性氧清除剂 (NAC) 能够对线粒体内积累的活性氧 (ROS) 发挥清除作用, 使 JNK 活性丧失, 从而起到神经元保护作用<sup>[102]</sup>。与之相吻合的是, 有研究发现 *Jnk3* (JNK 家族的一员) 缺陷小鼠对神经元凋亡和癫痫发作具有抵抗力<sup>[103]</sup>; ④ p53 抑制剂 PFT 可以做为预防癫痫引起脑损伤的一个治疗方法, 因为它能够显著地抑制神经元凋亡<sup>[104]</sup>; ⑤ II 型大麻素受体 (CB2R)、KD、利拉鲁肽、HMGB1 抗体、左旋肉碱 (L-Car), 以及尼洛替尼等的抗癫痫效应和神经元保护作用均离不开对细胞凋亡的抑制。

## 7 程序性坏死与癫痫发生

在程序性坏死的过程中, 细胞因子 TNF- $\alpha$  会与其受体 TNFR1 结合并促进细胞内坏死体的组装<sup>[105]</sup>, 再经过前文所述的一系列流程, 导致坏死发生。而杜瑞兵等<sup>[106]</sup>的研究提示, TNF- $\alpha$  可能以一个参与者的身份对癫痫发生起作用。同样地, 当 PILO 癫痫模型大鼠以及 KA 癫痫模型小鼠发生 SE 后, 损伤的海马神经元内能观察到 RIPK1、RIPK3 及 MLKL 升高等程序性坏死特征<sup>[107, 108]</sup>。

这些研究提示, 癫痫的发生可能与程序性坏死被激活有关, 抑制程序性坏死可能对于癫痫的预防和治疗具有一定作用。相应的实验研究结果及临床治疗也佐证着上述观点: ① AEDs——苯妥英钠作为一种有效的程序性坏死抑制剂, 能够通过阻止 RIPK1 激活、NF- $\kappa$ B 信号传导以及坏死体形成等途径发挥抗癫痫作用<sup>[109, 110]</sup>; ② 坏死抑制素 1 (Necrostatin-1) 能够抑制程序性坏死和细胞凋亡, 减轻 KA 癫痫模型小鼠的海马损伤<sup>[108]</sup>; ③ 来源于杜仲的桃叶珊瑚甙通过诱导细胞自噬和抑制程序性坏死对神经元起保护作用, 减轻了 SE 导致的海马区神经元损伤<sup>[111]</sup>; ④ 姜黄素可以保护神经元细胞免受 SE 造成的损伤, 这种神经元保护效应除了通过诱导细胞自噬外, 还可以通过抑制程序化细胞死亡来产生。

## 8 细胞焦亡与癫痫发生

细胞焦亡的过程中会产生炎性因子 IL-1 $\beta$ 。而研究发现, IL-1 $\beta$  对癫痫模型动物的癫痫发作具有促进作用<sup>[112]</sup>。同时, TAN 等<sup>[113]</sup>在颞叶癫痫患者脑组织中发现 NLRP1 炎性体的表达上调, 说明细胞焦亡在增加。在 PILO 癫痫模型动物发生 SE 后, 海马区也发现了神经元细胞焦亡<sup>[114]</sup>。

这些研究提示, 癫痫的发生可能与细胞焦亡被激活有关, 抑制细胞焦亡可能对于癫痫的预防和治疗具有一定作用。相应的研究结果及临床治疗也佐证着上述观点, ① 在杏仁核点燃的大鼠癫痫模型中, 可通过敲除 caspase-1 来抑制神经元焦亡, 从而减轻癫痫发作的严重程度和神经元损伤<sup>[113]</sup>; ② VX-765 是一种细胞焦亡抑制剂, 能够减轻多发性硬化模型鼠的脊髓损伤, 同时还能减轻脑缺血模型鼠的神经元损伤并促进小鼠运动功能恢复。这些保护效应都是通过抑制细胞焦亡的方式来实现的<sup>[115, 116]</sup>。最近研究发现, VX-765 在抗癫痫临床试验中也表现出良好的效果<sup>[117]</sup>。

## 9 结语

细胞程序化死亡与癫痫发生存在着紧密的联系。细胞自噬是细胞程序化死亡的一种重要方式。癫痫发生发展过程中, 细胞自噬起着双向效应, 目前我们对癫痫发生与细胞自噬之间关系的了解尚存不足, 需要进一步的研究加以明确。细胞凋亡是细胞程序化死亡的另一种重要方式。癫痫发作会引起神经元细胞凋亡, 这个过程离不开多种凋亡基因和凋亡蛋白的作用。目前的大多数研究都表明, 癫痫的发生可能与细胞凋亡被激活有关, 抑制细胞凋亡可能对癫痫的预防与治疗有一定的效果。程序性坏死和细胞焦亡则是新发现的两种细胞程序化死亡, 前者依赖 Caspase, 后者不依赖。目前普遍认为, 癫痫的发生可能与程序性坏死和细胞焦亡被激活有关, 抑制程序性坏死和细胞焦亡可能对癫痫的预防与治疗有一定的效果。综上, 对细胞程序化死亡与癫痫发生之间关系的论述有助于我们更好地理解癫痫发病的原理和机制, 并以此来指导临床用药和治疗。

## 参考文献

- 1 Bell GS, Neligan A, Sander JW. Commentary: epilepsy's survey on the prevalence of epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56(2): 166.
- 2 唐颖莹, 陆璐, 周东. 中国癫痫诊断治疗现状. *癫痫杂志*, 2019, 5(3): 161-164.

- 3 Gan J, Qu Y, Li J, *et al.* An evaluation of the links between microRNA, autophagy, and epilepsy. *Rev Neurosci*, 2015, 26(2): 225-237.
- 4 Cobley JN, Fiorello ML, Bailey DM. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biol*, 2018, 15: 490-503.
- 5 Wang LX, Huang HH, Cai HC, *et al.* Maternal hypoxia increases hippocampal cell susceptibility to ischemia after middle cerebral artery occlusion in rat offspring. *Folia Neuropathol*, 2017, 55(4): 317-324.
- 6 Mao XY, Jin MZ, Chen JF, *et al.* Live or let die: Neuroprotective and anti-cancer effects of nutraceutical antioxidants. *Pharmacol Ther*, 2018, 183: 137-151.
- 7 Dingledine R, Varvel NH, Dudek FE. When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis? *Adv Exp Med Biol*, 2014, 813: 109-122.
- 8 Lopes MW, Lopes SC, Costa AP, *et al.* Region-specific alterations of AMPA receptor phosphorylation and signaling pathways in the pilocarpine model of epilepsy. *Neurochem Int*, 2015, 87: 22-33.
- 9 Galluzzi L, Bravo-San Pedro JM, Vitale I, *et al.* Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015. *Cell Death Differ*, 2015, 22(1): 58-73.
- 10 Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, *et al.* Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486-541.
- 11 王栋梁, 宋海栋, 许可, 等. 新型抗癫痫药物临床应用研究. *中国医学科学院学报*, 2019, 41(4): 566-571.
- 12 Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-resistant epilepsy: multiple hypotheses, few answers. *Front Neurol*, 2017, 8: 301.
- 13 Levira F, Thurman DJ, Sander JW, *et al.* Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: a systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58(1): 6-16.
- 14 Zaccara G, Giannasi G, Oggioni R, *et al.* Convulsive status epilepticus study group of the uscentro Toscana, Italy Challenges in the treatment of convulsive status epilepticus. *Seizure*, 2017, 47: 17-24.
- 15 Gavvala JR, Schuele SU. JAMA patient page: Epilepsy. *JAMA*, 2016, 316(24): 2686.
- 16 Wang J, Liu Y, Li XH, *et al.* Curcumin protects neuronal cells against status- epilepticus-induced hippocampal damage through induction of autophagy and inhibition of necroptosis. *Can J Physio Pharmacol*, 2017, 95(5): 501-509.
- 17 曹静, 樊永平. 癫痫的中医药治疗研究进展. *中华中医药杂志*, 2008, 21(3): 181.
- 18 Maiese K. Targeting molecules to medicine with mTOR, autophagy and neurodegenerative disorders. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(5): 1245-1266.
- 19 Maiese K. SIRT1 and stem cells: in the forefront with cardiovascular disease, neurodegeneration and cancer. *World J Stem Cells*, 2015, 7(2): 235-242.
- 20 Maiese K. Programming apoptosis and autophagy with novel approaches for diabetes mellitus. *Curr Neurovasc Res*, 2015, 12(2): 173-188.
- 21 Zhang X, Cui SS, Wallace AE, *et al.* Relations between brain pathology and temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*, 2002, 22(14): 6052-6061.
- 22 Onorati AV, Dyczynski M, Ojha R, *et al.* Targeting autophagy in cancer. *Cancer*, 2018, 124(16): 3307-3318.
- 23 Zhao X, Liu G, Shen H, *et al.* Liraglutide inhibits autophagy and apoptosis induced by high glucose through GLP-1R in renal tubular epithelial cells. *Int J Mol Med*, 2015, 35(3): 684-692.
- 24 Antonioli M, Di RM, Piacentini M, *et al.* Emerging mechanisms in initiating and terminating autophagy. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(1): 28-41.
- 25 Rocha-Ferreira E, Hristova M. Plasticity in the neonatal brain following hypoxic-ischaemic injury. *Neural Plast*, 2016, 2016: 4901014.
- 26 宋园远, 姜晓峰, 梁红艳. 细胞自噬在肿瘤治疗中的研究进展. *医学综述*, 2019, 25(24): 4887-4891.
- 27 Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 2012, 149(2): 274-293.
- 28 Kim YC, Guan KL. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 25-32.
- 29 Huang F, Wang BR, Wang YG. Role of autophagy in tumorigenesis, metastasis, targeted therapy and drug resistance of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(41): 4643-4651.
- 30 Wu S, He YJ, Qiu XX, *et al.* Targeting the potent Beclin 1-UVRAG coiled-coil interaction with designed peptides enhances autophagy and endolysosomal trafficking. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(25): E5669-E5678.
- 31 Han TY, Guo M, Gan MX, *et al.* TRIM59 regulates autophagy through modulating both the transcription and the ubiquitination of BECN1. *Autophagy*, 2018, 14(12): 2035-2048.
- 32 杨炳钦, 陈君敏, 曾志勇. 调节自噬治疗多发性骨髓瘤的研究进展. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(2): 700-703.
- 33 金首跃, 武强. 细胞自噬、mTOR 信号通路在癫痫研究中的进展. *临床神经病学杂志*, 2015, 28(3): 232-234.
- 34 Tiessen I, Abildgaard MH, Lubas M, *et al.* A high-throughput screen identifies the long non-coding RNA DRAIC as a regulator of autophagy. *Oncogene*, 2019, 38(26): 5127-5141.
- 35 Xu XB, Lai YY, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20180992.
- 36 Ichikawa N, Alves M, Pfeiffer S, *et al.* Deletion of the BH3-only protein Noxa alters electrographic seizures but does not protect against hippocampal damage after status epilepticus in mice. *Cell Death Dis*, 2017, 8(1): e2556.
- 37 方春风, 狄朋桃, 吴洋. 中医药干预骨关节炎软骨细胞凋亡研究进展. *中华中医药学刊*, 2015, 33(8): 1919-1921.
- 38 Liao Y, Yang F, Li X, *et al.* The impact of Caspase-8 on non-small cell lung cancer brain metastasis in II/III stage patient. *Neoplasma*, 2015: 13.
- 39 杨涛, 费振海, 钟兴明. Caspase 家族与细胞凋亡的研究进展. *浙江医学*, 2018, 40(18): 2083-2087+2091.
- 40 Lee HJ, Lee EK, Seo YE, *et al.* Roles of Bcl-2 and caspase-9 and -3 in CD30-induced human eosinophil apoptosis. *J Microbiol Immunol Infect*, 2017, 50(2): 145-152.
- 41 刘春艳, 柴艺汇, 田兴中, 等. 天麻破壁粉、冻干粉对戊四唑诱导癫痫大鼠海马组织 Bcl-2、Bax、Caspase-3、GAT-1mRNA 及蛋白表达对比研究. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(1): 147-156.
- 42 苏胜有. Caspase 家族与神经细胞凋亡的研究进展. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(80): 76-77.
- 43 陈胜, 闵红叶, 周书琴, 等. 亚低温对脑缺血再灌注损伤大鼠神经细胞凋亡和 caspase-3 释放的影响. *同济大学学报*, 2016, 37(6): 18-22+34.
- 44 肖红梅, 吴逸, 张婷, 等. 微囊藻毒素-LR 对人正常食管上皮细胞



- 凋亡及对 Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白表达的影响. 癌变·畸变·突变, 2017, 29(6): 418-421+426.
- 45 杨娜, 龙艺, 孙丽明. 程序性细胞坏在疾病中的研究进展. 中国细胞生物学报, 2019, 41(8): 1490-1505.
- 46 Seifert L, Miller G. Molecular pathways: the necrosome-A target for cancer therapy. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(5): 1132-1136.
- 47 张浩, 缪震元, 张万年, 等. 程序性细胞坏死抑制剂的研究进展. 中国药物化学杂志, 2019, 29(4): 305-316.
- 48 吴轶群, 徐翀, 魏立彬. 细胞程序性坏死机制及其在神经退行性疾病发生发展中的作用. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(78): 52-54.
- 49 Zhang YY, Chen X, Gueydan C, *et al.* Plasma membrane changes during programmed cell deaths. *Cell Res*, 2018, 28(1): 9-21.
- 50 Sai K, Parsons C, House JS, *et al.* Necroptosis mediators RIPK3 and MLKL suppress intracellular *Listeria* replication independently of host cell killing. *J Cell Biol*, 2019, 218(6): 1994-2005.
- 51 Conrad M, Angeli JP, Vandenabeele P, *et al.* Regulated necrosis: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(5): 348-366.
- 52 Ting AT, Bertrand MJM. More to life than NF- $\kappa$ B in TNFR1 signaling. *Trends Immunol*, 2016, 37(8): 535-545.
- 53 Messmer MN, Snyder AG, Oberst A. Comparing the effects of different cell death programs in tumor progression and immunotherapy. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1): 115-129.
- 54 龚捷, 徐晓飞. 细胞程序性坏死在恶性肿瘤中的研究进展. 巴楚医学, 2019, 2(3): 116-119.
- 55 李丽莎, 李燕京, 白玉贤. Gasdermin 家族调控肿瘤细胞焦亡的研究进展. 中国肿瘤, 2020, 29(4): 285-291.
- 56 Ding JJ, Wang K, Liu W, *et al.* Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family. *Nature*, 2016, 535(7610): 111-116.
- 57 Ruan J. Structural insight of gasdermin family driving pyroptotic cell death. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1172: 189-205.
- 58 Shi JJ, Gao WQ, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245-254.
- 59 Xia XJ, Wang X, Zheng Y, *et al.* What role does pyroptosis play in microbial infection? *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 7885-7892.
- 60 Yang J, Liu ZH, Wang CP, *et al.* Mechanism of gasdermin D recognition by inflammatory caspases and their inhibition by a gasdermin D-derived peptide inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(26): 6792-6797.
- 61 曾琬琴, 殷霞, 傅小龙. 细胞焦亡在肿瘤中的研究进展. 肿瘤学杂志, 2020, 26(5): 438-443.
- 62 Man SM, Kanneganti TD. Regulation of inflammasome activation. *Immunol Rev*, 2015, 265(1): 6-21.
- 63 Rathinam VA, Fitzgerald KA. Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions. *Cell*, 2016, 165(4): 792-800.
- 64 Kovacs SB, Miao EA. Gasdermins: effectors of pyroptosis. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(9): 673-684.
- 65 Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 61-75.
- 66 Yi YS. Caspase-11 non-canonical inflammasome: a critical sensor of intracellular lipopolysaccharide in macrophage-mediated inflammatory responses. *Immunology*, 2017, 152(2): 207-217.
- 67 黄清宇, 杜楚江, 张雨竹, 等. 细胞焦亡研究进展. 中国免疫学杂志, 2020, 36(2): 245-250.
- 68 李盼, 马莉. 细胞焦亡在脓毒症心功能障碍中的研究进展. 中国现代医药杂志, 2020, 22(2): 103-105.
- 69 李洁, 李海霞, 阎春生, 等. 细胞焦亡与动脉粥样硬化相关性的研究进展. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(2): 207-212.
- 70 Giorgi FS, Biagioni F, Lenzi P, *et al.* The role of autophagy in epileptogenesis and in epilepsy-induced neuronal alterations. *J Neural Transm*, 2015, 122(6): 849-862.
- 71 McMahon J, Huang XX, Yang J, *et al.* Impaired autophagy in neurons after disinhibition of mammalian target of rapamycin and its contribution to epileptogenesis. *J Neurosci*, 2012, 32(45): 15704-15714.
- 72 Yasin SA, Ali AM, Tata M, *et al.* mTOR-dependent abnormalities in autophagy characterize human malformations of cortical development: evidence from focal cortical dysplasia and tuberous sclerosis. *Acta Neuropathol*, 2013, 126(2): 207-218.
- 73 Hosseinzadeh M, Nikseresht S, Khodaghali F, *et al.* Cannabidiol post-treatment alleviates rat epileptic-related behaviors and activates hippocampal cell autophagy pathway along with antioxidant defense in chronic phase of pilocarpine-induced seizure. *J Mol Neurosci*, 2016, 58(4): 432-440.
- 74 Zheng ZL, Wu YQ, Li ZM, *et al.* Valproic acid affects neuronal fate and microglial function via enhancing autophagic flux in mice after traumatic brain injury. *J Neurochem*, 2019, 154(3): 274-300.
- 75 Wu H, Lu MH, Wang W, *et al.* Lamotrigine reduces beta-site abetaPP-cleaving enzyme one protein levels through induction of autophagy. *J Alzheimers Dis*, 2015, 46(4): 863-876.
- 76 Fornai F, Longone P, Cafaro L, *et al.* Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(6): 2052-2057.
- 77 Calderó J, Brunet N, Tarabal O, *et al.* Lithium prevents excitotoxic cell death of motoneurons in organotypic slice cultures of spinal cord. *Neuroscience*, 2010, 165(4): 1353-1369.
- 78 Wu Q, Zhang M, Liu XY, *et al.* CB2R orchestrates neuronal autophagy through regulation of the mTOR signaling pathway in the hippocampus of developing rats with status epilepticus. *Int J Mol Med*, 2020, 45(2): 475-484.
- 79 Wang BH, Hou Q, Lu YQ, *et al.* Ketogenic diet attenuates neuronal injury via autophagy and mitochondrial pathways in pentylenetetrazol-kindled seizures. *Brain Res*, 2018, 1678: 106-115.
- 80 Yuen ESM, Troconiz IF. Can pentylenetetrazole and maximal electroshock rodent seizure models quantitatively predict antiepileptic efficacy in humans? *Seizure*, 2015, 24: 21-27.
- 81 Zhu XJ, Shen K, Bai Y, *et al.* NADPH oxidase activation is required for pentylenetetrazole kindling-induced hippocampal autophagy. *Free Radic Biol Med*, 2016, 94: 230-242.
- 82 Hussein AM, Adel M, El-Mesery M, *et al.* l-carnitine modulates epileptic seizures in pentylenetetrazole-kindled rats via suppression of apoptosis and autophagy and upregulation of hsp70. *Brain Sci*, 2018, 8(3): 45.
- 83 Wang L, Song LF, Chen XY, *et al.* MiR-181b inhibits P38/JNK signaling pathway to attenuate autophagy and apoptosis in juvenile rats with kainic acid-induced epilepsy via targeting TLR4. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(1): 112-122.
- 84 杜鹏, 木依提, 栾新平, 等. 外伤性癫痫模型海马中自噬变化动态研究. 新疆医学, 2013, 43(9): 7-10.

- 85 Koshal P, Kumar P. Effect of liraglutide on corneal kindling epilepsy induced depression and cognitive impairment in mice. *Neurochem Res*, 2016, 41(7): 1741-1750.
- 86 Koshal P, Kumar P. Neurochemical modulation involved in the beneficial effect of liraglutide, GLP-1 agonist on PTZ kindling epilepsy-induced comorbidities in mice. *Mol Cell Biochem*, 2016, 415(1-2): 77-87.
- 87 Hussein AM, Eldosoky M, El-Shafey M, *et al.* Effects of GLP-1 receptor activation on a pentylentetrazole-kindling rat model. *Brain Sci*, 2019, 9(5): 108.
- 88 Cui Y, Liang Y, Liu YX, *et al.* High mobility group box 1 antibody represses autophagy and alleviates hippocampus damage in pilocarpine-induced mouse epilepsy model. *Acta Histochem*, 2020, 122(2): 151485.
- 89 Attia GM, Elmansy RA, Elsaed WM. Neuroprotective effect of nilotinib on pentylentetrazol-induced epilepsy in adult rat hippocampus: involvement of oxidative stress, autophagy, inflammation, and apoptosis. *Folia Neuropathol*, 2019, 57(2): 146-160.
- 90 Engel T, Henshall DC. Apoptosis, Bcl-2 family proteins and caspases: the ABCs of seizure-damage and epileptogenesis? *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2009, 1(2): 97-115.
- 91 齐登斌, 郭振元, 闫波, 等. 依达拉奉对癫痫持续状态大鼠神经元凋亡及 XIAP、Caspase-3 表达的影响. *中外医疗*, 2019, 38(3): 23-25.
- 92 Meng FX, You Y, Liu ZL, *et al.* Neuronal calcium signaling pathways are associated with the development of epilepsy. *Mol Med Rep*, 2015, 11(1): 196-202.
- 93 Mori M, Burgess DL, Gefrides LA, *et al.* Expression of apoptosis inhibitor protein Mcl1 linked to neuroprotection in CNS neurons. *Cell Death Differ*, 2004, 11(11): 1223-1233.
- 94 Murphy B, Dunleavy M, Shinoda S, *et al.* Bcl-w protects hippocampus during experimental status epilepticus. *Am J Pathol*, 2007, 171(4): 1258-1268.
- 95 Murphy BM, Engel T, Paucard A, *et al.* Contrasting patterns of Bim induction and neuroprotection in Bim-deficient mice between hippocampus and neocortex after status epilepticus. *Cell Death Differ*, 2010, 17(3): 459-468.
- 96 Engel T, Murphy BM, Hatazaki S, *et al.* Reduced hippocampal damage and epileptic seizures after status epilepticus in mice lacking proapoptotic Puma. *FASEB J*, 2010, 24(3): 853-861.
- 97 Tummers B, Green DR. Caspase-8: regulating life and death. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 76-89.
- 98 刘春华, 刘捷. 神经元凋亡与 Caspase 家族及细胞周期研究进展. *人民军医*, 2018, 61(7): 641-644.
- 99 林若庭, 蔡若蔚, 张鹏飞, 等. 人难治性颞叶癫痫神经细胞凋亡与 Caspase3, 4 的表达. *中华医学杂志*, 2016, 96(7): 522-525.
- 100 Gstrein T, Edwards A, Přistoupilová A, *et al.* Mutations in Vps15 perturb neuronal migration in mice and are associated with neurodevelopmental disease in humans. *Nat Neurosci*, 2018, 21(2): 207-217.
- 101 Nader MA, Ateyya H, El-Shafey M, *et al.* Sitagliptin enhances the neuroprotective effect of pregabalin against pentylentetrazole-induced acute epileptogenesis in mice: implication of oxidative, inflammatory, apoptotic and autophagy pathways. *Neurochem Int*, 2018, 115: 11-23.
- 102 Yang XR, Zhang HM, Wu JZ, *et al.* Humanin attenuates NMDA-induced excitotoxicity by inhibiting ROS-dependent JNK/p38 MAPK pathway. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 2982.
- 103 Yang DD, Kuan CY, Whitmarsh AJ, *et al.* Absence of excitotoxicity-induced apoptosis in the hippocampus of mice lacking the Jnk3 gene. *Nature*, 1997, 389(6653): 865-870.
- 104 Mao XY, Zhou HH, Jin WL. Redox-related neuronal death and crosstalk as drug targets: focus on epilepsy. *Front Neurosci*, 2019, 13: 512.
- 105 Zhang T, Balachandran S. Bayonets over bombs: RIPK3 and MLKL restrict Listeria without triggering necroptosis. *J Cell Biol*, 2019, 218(6): 1773-1775.
- 106 杜瑞兵. 肿瘤细胞坏死因子  $\alpha$  和 C 反应蛋白在大面积脑梗死性癫痫中的动态观察. *中国卫生标准管理*, 2016, 7(3): 145-146.
- 107 Cai QY, Gan J, Luo R, *et al.* The role of necroptosis in status epilepticus-induced brain injury in juvenile rats. *Epilepsy Behav*, 2017, 75: 134-142.
- 108 Lin DQ, Cai XY, Wang CH, *et al.* Optimal concentration of necrostatin-1 for protecting against hippocampal neuronal damage in mice with status epilepticus. *Neural Regen Res*, 2020, 15(5): 936-943.
- 109 Moerke C, Jaco I, Dewitz C, *et al.* The anticonvulsive Phenhydan suppresses extrinsic cell death. *Cell Death Differ*, 2019, 26(9): 1631-1645.
- 110 Zhang YY, Su SS, Zhao SB, *et al.* RIP1 autophosphorylation is promoted by mitochondrial ROS and is essential for RIP3 recruitment into necrosome. *Nat Commun*, 2017, 8: 14329.
- 111 Wang J, Li Y, Huang WH, *et al.* The protective effect of aucubin from eucommia ulmoides against status epilepticus by inducing autophagy and inhibiting necroptosis. *Am J Chin Med*, 2017, 45(3): 557-573.
- 112 Maroso M, Balosso S, Ravizza T, *et al.* Interleukin-1 type 1 receptor/Toll-like receptor signalling in epilepsy: the importance of IL-1 $\beta$  and high-mobility group box 1. *J Intern Med*, 2011, 270(4): 319-326.
- 113 Tan CC, Zhang JG, Tan MS, *et al.* NLRP1 inflammasome is activated in patients with medial temporal lobe epilepsy and contributes to neuronal pyroptosis in amygdala kindling-induced rat model. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 18.
- 114 Wu Q, Wang H. The spatiotemporal expression changes of CB2R in the hippocampus of rats following pilocarpine-induced status epilepticus. *Epilepsy Res*, 2018, 148: 8-16.
- 115 McKenzie BA, Mamik MK, Saito LB, *et al.* Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(26): E6065-E6074.
- 116 Li J, Hao JH, Yao D, *et al.* Caspase-1 inhibition prevents neuronal death by targeting the canonical inflammasome pathway of pyroptosis in a murine model of cerebral ischemia. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(9): 925-939.
- 117 Bassil F, Fernagut PO, Bezard E, *et al.* Reducing C-terminal truncation mitigates synucleinopathy and neurodegeneration in a transgenic model of multiple system atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(34): 9593-9598.

# 肠道菌群与癫痫相关性研究进展



宋成艳<sup>1</sup>, 李亚军<sup>2</sup>

1. 陕西省榆林市第二医院(榆林 719000)

2. 陕西省西安市西北妇女儿童医院(西安 710003)

**【摘要】** 癫痫为高度异质性的慢性脑部疾病, 长期反复发作可遗留严重的神经功能残障, 给患者及其家庭、社会带来沉重的疾病负担。自身免疫性癫痫是免疫介导的伴有不同发作形式的特殊类型癫痫, 此类患者脑脊液/血液中可检测到特异性神经元抗体。限于癫痫发作复杂的病因学基础、发病及复发机制, 癫痫的诊疗一直面临挑战。最近的研究表明, 癫痫特别是自身免疫性癫痫患者肠道菌群存在异常改变, 自身免疫性癫痫发作可能与肠道菌群改变及炎症细胞因子的释放有着因果关系。益生菌补充剂、粪便菌群移植等重建正常肠道菌群疗法能很大程度改善患者病情和预后, 免疫联合微生物疗法可能是未来治疗自身免疫性癫痫的关键策略。

**【关键词】** 肠道菌群; 癫痫; 自身免疫性癫痫; 治疗

随着现代分子生物技术的不断发展, 关于肠道微生物的研究步入了一个新阶段, 通过对肠道菌群宏基因组的高通量测序及生物信息分析, 明确肠道菌群组成差异与疾病的关系在临床上有着广阔的应用前景。研究证实, 癫痫患者及癫痫小鼠模型的肠道菌群组成及分布与正常组相比有着显著的差异, 重建正常肠道菌群能显著改善病情。文章就肠道菌群与癫痫相关性研究及治疗现状作一综述。

## 1 肠道菌群与肠-脑轴

人体肠道微生态系统由各种功能不同的共生微生物群落组成, 共同参与维持人体肠粘膜屏障完整、发挥免疫保护、机体代谢活动等<sup>[1]</sup>。研究表明, 人体不同肠道部位菌群组成有所差异, 但均以细菌为主, 其中厚壁菌门和拟杆菌门细菌占 3/4 以上, 放线菌门、变形杆菌门、梭杆菌门等细菌比例相对较少<sup>[2]</sup>。外界或机体内环境稳态发生变化时, 肠道菌群的宏观平衡被打破, 出现分布、丰度、多样性等方面改变, 即为肠道菌群失调。研究表明, 肠道菌群失调在免疫与非免疫介导的中枢神经系统疾病、神经变性及神经退行性疾病的发生发展中起着重要作用<sup>[3,4]</sup>。

肠-脑轴是肠道与大脑交流的双向信号结构, 大脑对肠道蠕动及内分泌等的调节, 肠道对大脑相关生理及功能的影响都是通过该结构实现, 这种机制可能与神经、内分泌、免疫、代谢等途径组成的

多环节关联网有关<sup>[5,6]</sup>。

## 2 肠道菌群与癫痫

癫痫反复发作造成的疾病负担约占全球经济疾病负担的 0.6%<sup>[7]</sup>。同时, 其复杂的病因和发病机制, 使该类患者有着较高的致死率。据统计, 全世界每年约有 25 万人死于癫痫, 是人类面临的公共卫生问题<sup>[8]</sup>。

许多潜在的脑功能障碍因素可诱发癫痫发作, 以脑发育畸形、中枢神经系统感染、创伤、卒中和基因突变的影响最为突出, 但部分患者的病因仍不明确。尽管癫痫的病因尚未完全明确, 但风险影响因素包括遗传和环境因素, 二者均对癫痫的个体易感性有显著影响。据报道, 35% 的癫痫患者可直接归因于遗传作用, 而其余患者可能涉及环境暴露<sup>[7]</sup>。目前仍不清楚环境因素如何影响癫痫患者的长期易感性, 但越来越多地证据显示, 肠道菌群是环境风险因素影响癫痫个体发病的重要媒介<sup>[9]</sup>。

Bagheri 等<sup>[10]</sup>研究发现, 实验诱导的癫痫大鼠存在明显的肠道菌群失调, 且肠道菌群中优势菌群的多少与癫痫发作存在一定的比例关系。给予该类大鼠益生菌补充剂后, 其脑内抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 浓度增加, 癫痫发作的严重程度显著降低。这可能与选择性益生菌调节大脑区域中特定 GABA 受体亚基的表达有关<sup>[11]</sup>。国内有研究发现, 难治性癫痫患者肠道菌群  $\alpha$ -多样性明显升高, 且双歧杆菌和乳酸杆菌水平越低, 癫痫发作越频繁<sup>[12]</sup>。Marie 等<sup>[13]</sup>发现, 难治性癫痫患儿肠道菌群中拟杆菌、变形杆菌的相对丰度降低, 纤毛虫和放线菌的





相对丰度升高。但 Xie 等<sup>[14]</sup>发现, 难治性癫痫患儿肠道菌群中纤毛虫和变形杆菌的相对丰度较高, 而拟杆菌、放线菌、普雷沃氏菌、双歧杆菌的相对丰度降低。这可能与实验设计、年龄和性别因素影响导致部分研究结果不能交叉比较有关。

综合目前研究, 肠道菌群失调造成的菌群紊乱可能通过调节免疫与炎症反应、改变机体营养物质代谢、激活并完善小胶质细胞和星形细胞功能、改变迷走神经活性、降低海马等边缘系统神经活性物质[如脑源性神经营养因子 (Brain derived neurotrophic factor, BDNF)]的水平等上调癫痫发病风险和易感性<sup>[15]</sup>。有动物研究报告, 动物肠道菌群在调节癫痫发作易感性方面的因果作用: 环境改变所致的应激诱导下丘脑—垂体—肾上腺 (HPA) 轴亢进, 改变了肠道菌群组成并使肠道处于慢性应激与炎症状态, 导致神经元过度兴奋, 最终增加癫痫发作风险<sup>[16]</sup>。尽管人类及动物研究表明肠道菌群改变与癫痫发作有关, 但整个研究中所涉及的确切菌群分类尚缺乏一致性, 未来还需进行更多研究, 以期明确肠道菌群在癫痫发病中的作用。

### 3 肠道菌群与自身免疫性癫痫

临床上近 1/3 的患者对常规治疗不敏感或无效, 最终转变为难治性癫痫, 而相当比例的难治性癫痫为自身免疫性癫痫 (Autoimmune epilepsy, AE)<sup>[17]</sup>。AE 是免疫介导的, 通常伴有不同形式的癫痫发作, 进行性认知功能衰退, 行为或精神功能及中枢神经系统功能障碍的自身免疫性疾病, 此类患者脑脊液/血液中可以检测到特异性神经元抗体<sup>[18, 19]</sup>。

使用无菌小鼠在多种炎症环境中的研究证实, 肠道菌群能通过物种特异性方式发挥对先天和适应性免疫的调节, 从而使宿主建立对病原体的功能性免疫耐受, 这种免疫稳态作用依赖于胃肠道中促炎性辅助性 T 细胞 17 (Th17) 与抗炎性调节性 T 细胞 (Treg) 之间的平衡。此外, 肠道菌群通过 T 细胞和 B 细胞的活化, 向肠道和全身释放免疫球蛋白, 限制肠道对肠道微生物本身的炎症反应<sup>[20]</sup>。

研究发现, AE 患者存在肠道菌群失调, 其致病灶和脑脊液/血液中可检测到较高水平的促炎细胞因子 (如 IL-6、IL- $\beta$ 、IL-2、TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ )。表明癫痫发作可能与肠道菌群失调所致的神经炎症有关<sup>[21]</sup>: 肠道菌群失调引起菌群移位, 破坏肠黏膜屏障完整性, 使肠道失去对自身肠道菌群的免疫耐受, 激活先天和适应性免疫细胞, 使其大量分泌 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF $\alpha$  等促炎细胞因子, 肠道处于慢性炎症状态。

随着炎症反应的级联扩大, 循环中促炎细胞因子突破血脑屏障, 激活小胶质细胞、星形胶质细胞, 使其释放炎性细胞因子, 后者通过结合内源性损伤相关分子模式分子 (Damage-associated molecular patterns, DAMPs) 与高迁移率族蛋白 1 (High mobility group protein 1, HMGB1)、S100 蛋白、ATP、迁移抑制因子相关蛋白 8 (MRP8)、细胞外基质降解产物等共同激活核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 依赖的炎症信号通路, 使大脑产生神经炎症反应, 神经细胞继而发生损伤、变性、功能障碍, 最终诱导神经元兴奋毒性, 导致癫痫发作。与此同时, 神经炎症通过肠-脑轴的免疫等途径反过来影响肠道菌群的组成, 间接加重 AE 的神经炎症损伤<sup>[22, 23]</sup>。

## 4 治疗

### 4.1 益生菌及粪便菌群移植 (FMT)

Gomez-Eguilaz 等<sup>[24]</sup>进行的一项前瞻性研究证实, 口服益生菌混合物 (乳酸菌、拟杆菌和链球菌的 8 个细菌亚种) 可降低癫痫发作频率, 并在很大程度上缓解病情。Bagheri 等<sup>[25]</sup>给予实验诱导的癫痫大鼠益生菌补充剂后, 其癫痫发作严重程度大幅度降低。粪便菌群移植 (Fecal microbiota transplantation, FMT) 是将粪便从健康个体移植到患者肠道的方法, 旨在通过重塑健康肠道环境, 恢复肠道功能、改善大脑生理和功能。目前已经证实, FMT 可用于治疗复发性艰难梭菌感染、炎症性肠病、抽动秽语综合征等多种疾病<sup>[26]</sup>。最近有研究报道了一例难治性癫痫合并克罗恩病患者在进行 FMT 治疗后, 其肠道症状和神经症状得到明显改善, 且在随访的 20 个月内未发生任何形式的癫痫发作<sup>[27]</sup>。

尽管目前基于菌群的特定疗法在临床中尚未得到广泛应用, 但重建正常肠道菌群作为一种新的治疗策略正在临床上显示出越来越重要的治疗潜力, 未来需要进行大规模的研究来明确益生菌及 FMT 疗法的确切治疗效果, 以期临床推广应用。

### 4.2 免疫联合微生物

早期识别 AE 患者潜在的免疫性发病因素对于缓解癫痫及癫痫综合征的发展十分重要, 免疫治疗亦是控制 AE 症状的重要方法, 一线治疗主要包括激素、免疫球蛋白、血浆置换; 二线治疗主要针对病情严重者, 通常采用环磷酰胺和/或利妥昔单抗<sup>[17]</sup>。曾畅等<sup>[28]</sup>研究发现, 抗体阳性癫痫患者接受免疫联合激素治疗后, 癫痫缓解率高达 90.5%。相较于神经细胞膜抗体阳性的 AE 患者, 神经细胞内抗体常导致不可逆的神经损害, 对免疫治疗反应通常较差<sup>[29]</sup>。



最近有研究提出靶向微生物治疗有望成为 AE 的一种新的、有前景的治疗策略,通过选择具有免疫抑制反应并能局限病理性炎症反应的特定微生物菌株、摄入可以调节肠道菌群代谢的益生菌制剂、FMT 等手段缓解 AE 症状。免疫联合特定微生物疗法或许优于单纯的免疫治疗,未来需要大规模的干预研究来明确这一新型疗法的确切治疗效果。

## 5 结语

肠道菌群对于维持机体功能稳态必不可少,菌群失调在癫痫、自身免疫性癫痫的发生发展中扮演重要角色。益生菌及其补充剂疗法、FMT、免疫疗法虽然可以缓解癫痫发作,但未来仍需大量研究证据来阐明肠道菌群在癫痫诊疗中的作用,争取将重建正常肠道菌群、免疫联合微生物的治疗作用推进一步。

## 参考文献

- Bliss ES, Whiteside E. The gut-brain axis, the human gut microbiota and their integration in the development of obesity. *Front Physiol*, 2018, 9: 900.
- 王春敏, 李丽秋. 人体肠道正常菌群的研究进展. *中国微生态学杂志*, 2010, 22(8): 760-762.
- Qianquan M, Changsheng X, Wenyong L, *et al*. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *Journal of neuroinflammation*, 2016, 16(1): 53.
- Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanas T, Regueiro B, *et al*. The role of the gut microbiota in schizophrenia: Current and future perspectives. *World J Biol Psychiatry*, 2018, 19(8): 571-585.
- Sherwin E, Dinan TG, Cryan JF. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1420(1): 5-25.
- Olga L Rojas, Anne-Katrin Pröbstel, Elisa A Porfilio, *et al*. Recirculating intestinal IgA-producing cells regulate neuroinflammation via IL-10. *Cell*, 2019, 176(3): 610-624.
- Lum GR, Olson CA, Hsiao EY. Emerging roles for the intestinal microbiome in epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2019: 104576.
- Patterson V. Managing epilepsy by telemedicine in resource-poor settings. *Front Public Health*, 2019, 7: 321.
- Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, *et al*. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*, 2018, 555(7695): 210-215.
- Bagheri S, Heydari A, Alinaghypour A, *et al*. Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling. *Epilepsy Behav*, 2019, 95(1): 43-50.
- Liang L, Yuan J, Zhang S, *et al*. Effects of gut microbiota disturbance induced in early life on the expression of extrasynaptic GABA-A receptor  $\alpha 5$  and  $\beta 1$  subunits in the hippocampus of adult rat. *Brain Research Bulletin*, 2017, 135(1): 113.
- Peng A, Qiu X, Lai W, *et al*. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Research*, 2018, 147(1): 102-107.
- Marie L, Alexander E, Hamid D, *et al*. The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *NPJ biofilms and microbiomes*, 2019, 5(1): 5.
- Xie G, Zhou Q, Qiu C, *et al*. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(33): 6164-6171.
- Vuong HE, Yano JM, Fung TC, *et al*. The Microbiome and Host Behavior. *Annual review of neuroscience*, 2017, 40: 21-49.
- Medel-Matus J S, Shin D, Dorfman E, *et al*. Facilitation of kindling epileptogenesis by chronic stress may be mediated by intestinal microbiome. *Epilepsia Open*, 2018, 3(2): 290-294.
- Bien C G, Holtkamp M. "Autoimmune Epilepsy": Encephalitis With Autoantibodies for Epileptologists. *Epilepsy Curr*, 2017, 17(3): 134-141.
- Yeshokumar AK, Pardo CA. Autoimmune epilepsies. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2017, 24(3): 161-167.
- Bauer J, Becker AJ, Elyaman W, *et al*. Innate and adaptive immunity in human epilepsies. *Epilepsia*, 2017, 58(Suppl 3): 57-68.
- Belkaid Y, Harrison O J. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity*, 2017, 46(4): 562-576.
- Divyanshu Dubey, Sean J Pittock, Andrew McKeon. Antibody prevalence in epilepsy and encephalopathy score: Increased specificity and applicability. *Epilepsia*, 2019, 60(2): 367-369.
- Dunphy-Doherty F, O'Mahony S M, Peterson V L, *et al*. Post-weaning social isolation of rats leads to long-term disruption of the gut microbiota-immune-brain axis. *Brain Behav Immun*, 2018, 68: 261-273.
- Rothhammer V, Borucki D M, Tjon E C, *et al*. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nature*, 2018, 557(7707): 724-728.
- M Gómez-Eguílaz, J L Ramón-Traperero, L Pérez-Martínez, *et al*. The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study. *Beneficial microbes*, 2018, 9(6): 875-881.
- Stephenson J, Nutma E, Valk P, *et al*. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. *Immunology*, 2018, 154(2): 204-219.
- Evrensel A, Ceylan ME. Fecal microbiota transplantation and its usage in neuropsychiatric disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2016, 14(3): 231-237.
- Zhi He, Bo-Ta Cui, Ting Zhang, *et al*. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(19): 3565-3568.
- 曾畅, 王冕, 张晨, 等. 自身免疫性癫痫入院诊断与免疫治疗转归的相关性. *中南大学学报(医学版)*, 2019, 44(8): 885-891.
- BP Kelley, SC Patel, HL Marin, *et al*. Autoimmune encephalitis: pathophysiology and imaging review of an overlooked diagnosis. *American journal of neuroradiology*, 2017, 38(6): 1070-1078.

• 欧洲专家意见 •

# 基于文献回顾及临床经验的欧洲专家意见： 丙戊酸在女童和育龄期女性癫痫患者中的 使用意见

Toledo Manuel, Mostacci Barbara, Bosak Magdalena, *et al*

慕洁 虞培敏 译, 周东 洪震 审

**【摘要】** 丙戊酸 (Valproate, VPA) 是一种广谱抗癫痫药物 (Antiepileptic drugs, AEDs), 相较于其他 AEDs, 其对儿童癫痫综合征和特发性全面性癫痫 (Idiopathic generalized epilepsy, IGE) 更为有效。2018 年, 欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 就 VPA 在女童和育龄期女性中的使用颁布了全新的限制条例, 以避免患者在妊娠期间暴露于 VPA。此次对现有限制条例的进一步加强在患者和医学界中引发了广泛的争议和讨论。在育龄期女性中, 仍有很大比例的癫痫综合征患者在使用 VPA, 此外, VPA 替代药物的致畸信息缺乏, 均为如何管理此类患者带来了不确定性。在本意见声明中, 欧洲癫痫专家组基于文献回顾和临床经验, 提出了针对不同癫痫类型的女童、育龄期女性和孕妇 AEDs 治疗的综合建议。

**【关键词】** 丙戊酸; 抗癫痫药物; 妊娠; 癫痫; 分娩; 致畸性

丙戊酸 (Valproate, VPA) 是全球范围内最为常用的抗癫痫药物 (AEDs) 之一<sup>[1]</sup>。对于明确诊断为遗传性全面性癫痫 (亦称为特发性全面性癫痫, Idiopathic generalized epilepsy, IGE) 的成人和儿童患者, VPA 是一项常规药物选择<sup>[2,3]</sup>。但是, 许多其他 AEDs, 包括苯二氮卓类药物、乙琥胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、吡仑帕奈、托吡酯和唑尼沙胺<sup>[2,4-6]</sup>, 同样能有效控制全面性癫痫发作。

总体而言, VPA 在 IGE 的治疗方面比其他药物更为有效<sup>[4,5]</sup>。约 30% 的 IGE 患者对除 VPA 以外的其他 AEDs 耐药<sup>[7,8]</sup>, 但鉴于 VPA 的相关不良反应, 尤其是针对青少年和年轻女性患者群体<sup>[9]</sup>, 临床越来越倾向于开具耐受性更好的 AEDs。

根据 EURAP 国际妊娠登记研究, 宫内暴露 VPA (尤其是高剂量的 VPA) 所致的主要先天畸形 (Major congenital malformations, MCMs) 的发生率为 4% ~ 10.7%<sup>[10,11]</sup>。而拉莫三嗪、低剂量卡马西平和左乙拉西坦的致畸风险则相对较低<sup>[11]</sup>。

一些研究提到, 胎儿宫内暴露 VPA 与其智商 (IQ) 受损和认知发育迟缓的风险相关<sup>[12-14]</sup>。VPA 剂量超过 800 ~ 1 000 mg/d 可能与 IQ 降低相关, 而 VPA 剂量低于 800 mg/d 则与言语 IQ 的降低相关, 在这些情况下患儿需要获得相关的教育支持<sup>[15,16]</sup>。

经观察, 宫内暴露于 VPA 的儿童患自闭症谱系障碍、多动症和注意力缺陷障碍、以及适应性障碍的比率高于宫内暴露于拉莫三嗪或卡马西平的儿童<sup>[17,18]</sup>。然而, 近期的一项 Net Meta 分析表明, 奥卡西平和拉莫三嗪也可能与自闭症的发生有关<sup>[19]</sup>。

需权衡妊娠期癫痫发作对母亲和胎儿的影响和 AEDs 的潜在致畸风险。强直阵挛发作会增加孕产妇发病率和死亡率, 而伴有意识丧失的持续性癫痫发作、反复全面性癫痫发作和癫痫持续状态还会影响婴儿的 IQ<sup>[20-22]</sup>。

2018 年 5 月, 欧洲委员会批准了欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 药物警戒风险评估委员会 (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) 建议采取的全新措施<sup>[23]</sup>。这些措施加强了先前有关 VPA 在女童、育龄期女性和孕妇中的使用限制, 并纳入了避孕计划。根据这些新措施, VPA 仅在其无其他合适的替代药物时方可在妊娠期使用, 并且仅在严格避孕的情况下方可用于育龄期女性。而对于那些 VPA 治疗应答率高的癫痫综合征, 则需要回顾治疗策略。由于孕妇不能被纳入 AEDs 的临床试验中, 因此必须基于现有的登记数据和临床经验来给出建议。

## 1 目标

在本专家意见中, 欧洲癫痫专家组讨论了如何最大程度地降低女童、育龄期女性、孕妇及哺乳期

女性使用 AEDs 的相关风险,并提出了实用性建议,以帮助临床医生更好地遵循 2018 年 EMA 颁布的妊娠期间避免使用 VPA 的规定。

## 2 方法

欧洲癫痫专家组共召开了两次会议,探讨在临床实践中,应如何在妊娠或计划妊娠的女性癫痫患者中安全有效地替换和停止 VPA 治疗。赛诺菲公司赞助了在巴黎举办的这两次会议,且并未干预建议的拟定。在 2018 年 10 月 8 日举办的第一场会议上,每位专家依次介绍了他们在临床实践中遇到的相关病例,这些病例涵盖了开具 VPA 处方的神经科医生可能遇到的各类情况。在 Schmitz 教授的支持下,各位专家对这些病例进行了展示,并共同探讨了关于 VPA 换药和停药方面有限的文献,同时专家组还指出,目前仍缺乏其他 AEDs 在女童、育龄期女性和孕妇中使用的充分证据。此外,专家组还重点讨论了在女童和育龄期女性中,VPA 单药或多药联合治疗癫痫综合征时的替代治疗方案,同时对妊娠期和哺乳期患者也分别进行了讨论。

第二次会议于 2019 年 1 月 30 日举行,旨在解决证据缺乏和其他尚未解决的问题。本次会议由 Schmitz 教授带领大家展开讨论,讨论结果由 Toledo 教授整理形成建议,该建议共分为以下三个部分:① 单药和多药治疗中,VPA 的换药和停药;② 换药计划;③ 妊娠和分娩。虽然专家组的建议旨在作为一般性建议,但该建议确实考虑了小组成员所代表国家的某些特殊性(如,立法、报销规则和医疗体系)。在未完全达成共识的情况下,专家组根据需要对建议做出修改,直至该等建议最终被所有小组成员接受。如若同时存在多种决策的可能性,建议医护人员向癫痫专家或妇产科专家寻求意见。本专家意见的所有签名作者均出席了会议,并为该建议的形成做出了积极贡献。

## 3 建议

### 3.1 丙戊酸在女童和育龄期女性癫痫患者中的使用

**3.1.1 丙戊酸起始用药** 育龄期女性是指处于月经初潮和更年期之间有受孕能力的女性。对于那些不可能怀孕的患者应予以特殊考虑,例如性行为不活跃的女性、癫痫或其他伴随神经系统疾病致使无法妊娠的女性,以及不与男性发生性行为的女性。专家组认为,任何情况下均不应将 VPA 作为育龄期女性起始治疗的一线药物。

不建议在患者初潮前启用 VPA,但在某些情况

下是可以的,如一线治疗自限性癫痫综合征,包括伴有中央颞区棘波的局灶性癫痫、儿童失神癫痫和婴儿良性肌阵挛癫痫<sup>[24]</sup>。但对于某些儿童期起病的癫痫综合征,可能会活跃至青春期和成年期(例如 Jeavons 综合征)<sup>[25]</sup>,此时,VPA 不应作为首选药物。总而言之,对于年龄>10 岁的女孩,无论是哪种癫痫类型,专家组都不建议将 VPA 作为该类患者的一线起始治疗药物。使用 VPA 患者的避孕问题,还应向患者及其父母/法定监护人充分告知相关信息(表 1)。

对于育龄期女性,只有在患者确认自己并未妊娠(血 HCG 检查呈阴性)并且严格避孕的情况下,方可开始使用 VPA。为了降低 VPA 的潜在风险,应尽可能使用最低有效剂量,不超过 600~800 mg/d,并尽量使用缓释剂型,以避免患者出现较高的峰值浓度<sup>[26]</sup>。

**3.1.2 VPA 的换药和停药标准** 对于育龄期女性癫痫患者,替换或停用 VPA 时应考虑的主要临床因素包括癫痫的类型、预后及患者年龄(表 2)。关于“何时”和“如何”替换或停用 VPA,应根据患者的具体情况决定。例如,某些癫痫综合征的全面性发作风险会随着年龄的增长而逐渐降低,因此,如果患者短期内不计划妊娠,且严格避孕,则可推迟 VPA 的停药决定。也有一些希望妊娠的女性,可以接受肌阵挛发作或轻度失神发作。表 2 显示了针对所有患者做出 VPA 换药和停药决定前必须考虑的各项因素。

**3.1.3 丙戊酸换药和停药的例外情况** 专家组同意,在以下四种情况下,女童和育龄期女性可能无需替换或停用 VPA:

1) 一些暂时性使用 VPA 的情况,如自限性综合征、等候治愈性癫痫手术的病例、需要临终关怀或姑息治疗的病例(如成胶质细胞瘤)。但是,即使在这些情况下,亦须严格避孕。

2) 癫痫病情控制良好,VPA 换药或停药会使患者面临双侧强直阵挛发作或癫痫持续状态的中高风险。在这种情况下,很难准确地对风险进行分级,而应由临床医生、患者及其伴侣(如适用)共同商议决定。

3) 难治性癫痫患者,VPA 是唯一有效治疗方法的情况。对于难治性 IGE 女性患者,应考虑使用 VPA 的替代药物。但是,如果替代药物经证明无效,则应使用最低有效剂量的 VPA,并根据临床反应调整治疗期间的剂量。肌阵挛发作或失神发作的出现,是调整治疗,防止双侧强直-阵挛发作复发



表 1 VPA 在女童和育龄期女性癫痫患者中的使用建议汇总

I.VPA 在女童和育龄期女性癫痫患者中的使用	
综合建议	<ul style="list-style-type: none"> <li>·育龄期女性在服用 VPA 时必须严格避孕</li> <li>·必须使用最低有效剂量；具体剂量将根据临床情况而定</li> <li>·妊娠期间处方 VPA 需要平衡各项风险（例如，孕期癫痫发作的风险和致畸风险）</li> <li>·考虑转诊至癫痫专家</li> </ul>
A.VPA 的起始用药	<ul style="list-style-type: none"> <li>·对于年龄&gt;10 岁的女孩，请勿将 VPA 用作一线 AEDs</li> <li>·对于 10 岁之前可治好的癫痫综合征，VPA 可作为一线选择</li> </ul>
B.VPA 的换药或停药标准	<ul style="list-style-type: none"> <li>·如果患者计划妊娠，或意外妊娠的风险大，或其癫痫综合征并非自限性的，则应停用 VPA</li> <li>·“何时”和“如何”替换或停用 VPA，应根据患者的具体情况决定</li> </ul>
C.VPA 换药和停药的例外情况 (必须严格避孕)	<p>在以下情况下，考虑继续使用 VPA：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>·可实现癫痫无发作（如，患者在等候癫痫手术或是儿童失神癫痫）</li> <li>·VPA 是唯一可用的有效药物</li> <li>·其他替代 AEDs 受到禁用（如，严重的精神疾病或过敏）</li> </ul>
II.针对育龄期女性癫痫患者使用 AEDs 治疗的建议	
A.避孕	<ul style="list-style-type: none"> <li>·建议采用高效的个性化避孕方法</li> <li>·在引入全新的 AEDs 时，应考虑这些 AEDs 和激素避孕药之间的相互作用。</li> </ul>
B.接受 VPA 治疗的女童和育龄期女性	<ul style="list-style-type: none"> <li>·使用 VPA 的最低有效剂量，监测临床反应、VPA 水平和 EEG</li> <li>·IGE 通常对低剂量的 VPA 产生应答</li> <li>·如果 VPA 无法停用，可在多学科会议上对该病例进行探讨，或转诊患者，或咨询伦理委员会</li> </ul>
C.女童和育龄期女性替换或停用 VPA	<ul style="list-style-type: none"> <li>·在 VPA 替换过程中，应对癫痫发作、不良反应、AEDs 水平和 EEG 进行监测</li> <li>·复杂病例应转诊至癫痫专家</li> </ul>
III.妊娠、产后和母乳喂养	
A.计划妊娠	<ul style="list-style-type: none"> <li>·理想情况下，应提前 1 年计划妊娠，且至少提前 1 个月进行 VPA 清除</li> <li>·在完成 VPA 替换和开始使用新的 AED 期间，至少 3 个月内应避免妊娠</li> <li>·建议在妊娠前至少 1 个月和孕前期 3 个月每日补充 4-5 mg 的叶酸</li> </ul>
B.接受 VPA 治疗的女性癫痫患者 意外妊娠	<ul style="list-style-type: none"> <li>·如果 GTCS 风险很低，考虑减量/停用 VPA</li> </ul>
C.分娩和产后	<ul style="list-style-type: none"> <li>·必要时考虑在分娩时静脉输入 VPA</li> <li>·如果存在 GTCS 风险，考虑产后使用 VPA</li> <li>·建议采用母乳喂养</li> </ul>
IV.根据不同的癫痫类型在女童和育龄期女性中使用 VPA	
A.局灶性癫痫：VPA 的换药和停药	<ul style="list-style-type: none"> <li>·首先应基于研究证据选择妊娠期致畸风险较低的 AEDs（左乙拉西坦、拉莫三嗪、奥卡西平或低剂量卡马西平）</li> <li>·仅在以下患者中继续使用 VPA 且患者必须严格避孕：1. 自限性儿童癫痫综合征；2. 难治性癫痫且 VPA 治疗有效；3. 临终关怀；4. 等待治愈性癫痫手术</li> </ul>
B.IGE：VPA 的换药和停药	
1.育龄期女性 IGE 患者的 VPA 替代方案	
a.可用的替代药物	<ul style="list-style-type: none"> <li>·左乙拉西坦、拉莫三嗪、托吡酯<sup>a</sup>、苯巴比妥<sup>a</sup>、苯二氮卓类药物、奥卡西平、乙琥胺、吡仑帕奈和唑尼沙胺</li> </ul>
b.不同 IGE 综合症的首选替代药物	<ul style="list-style-type: none"> <li>·拉莫三嗪或左乙拉西坦的单药或联合治疗</li> </ul>
2.VPA 换药和停药的建议	
a.换药时间	<ul style="list-style-type: none"> <li>·每次就诊时讨论 VPA 的使用</li> <li>·关键时期包括：1. 青春期前：对 VPA 的使用提出建议；2. 青春期/初潮：告知患者停用 VPA 或严格避孕；3. 妊娠前：停用 VPA</li> </ul>
b.推荐换药计划	<ul style="list-style-type: none"> <li>·从 VPA 换为左乙拉西坦或拉莫三嗪时使用一个安全的换药计划</li> </ul>
c.换药失败	<ul style="list-style-type: none"> <li>·为避免妊娠期药物的致畸风险，非惊厥性发作、肌阵挛性抽搐或轻度不良反应是可以接受的</li> <li>·避免出现 GTCS</li> <li>·如果两种替代治疗方案均以失败告终，则重新开始 VPA 治疗</li> </ul>

注：AEDs：抗癫痫药物；EEG：脑电图；IGE：特发性全面性癫痫；GTCS：全面性强直阵挛发作；VPA：丙戊酸；a 专家不建议的替代药物





表 2 丙戊酸换药和停药时需要考虑的各项因素

疾病类型	<ul style="list-style-type: none"> <li>·癫痫类型(局灶性、全面性、综合症, 如已知)</li> <li>·癫痫发作类型(肌阵挛发作、强直阵挛发作、失神发作等)</li> <li>·患者当前年龄</li> <li>·预后</li> </ul>
疾病严重程度	<ul style="list-style-type: none"> <li>·癫痫无发作(自上次发作以来的时间)</li> <li>·癫痫持续时间、缓解前癫痫发作总次数和频率</li> <li>·EEG 结果</li> <li>·共患病(尤其是发育障碍)</li> </ul>
治疗	<ul style="list-style-type: none"> <li>·当前治疗方案(单药治疗 vs. 多药治疗, 药物剂量)</li> <li>·其他 AEDs 治疗史</li> <li>·既往治疗情况(治疗时复发、停药后复发、AEDs 不耐受、低剂量发作控制等)</li> <li>·根治性手术的可能性</li> </ul>
遗传背景	患者或伴侣家庭的畸形/自然流产史
产科史	<ul style="list-style-type: none"> <li>·使用过的避孕方法</li> <li>·妊娠次数</li> <li>·既往妊娠和分娩期间的癫痫发作史</li> <li>·既往自然流产或人工流产情况</li> <li>·已生育后代的健康状况</li> </ul>
受教育情况、社会地位、态度	<ul style="list-style-type: none"> <li>·AEDs 治疗是否依从且严格避孕</li> <li>·愿意改变治疗方式/害怕癫痫发作/焦虑</li> <li>·希望妊娠的年龄/程度</li> <li>·个人和社会状况(需要开车、工作、运动、家庭状况等)</li> <li>·睡眠卫生、饮酒或吸食毒品</li> <li>·治疗信念和知识(尤其是有关 VPA 的知识)</li> <li>·了解 VPA 和妊娠相关的风险</li> </ul>
医疗设置	<ul style="list-style-type: none"> <li>·与全科医生达成共识</li> <li>·向神经科医生和妇产科医生进行咨询</li> </ul>
患者因素	<ul style="list-style-type: none"> <li>·根据患者的生活方式、性活动和性取向判断其妊娠的可能性</li> <li>·智力水平和心理健康</li> </ul>

注: AEDs: 抗癫痫药物; EEG: 脑电图; VPA: 丙戊酸

的最佳指征。处方医生还可使用脑电图(EEG)来进行降低 VPA 剂量时的监测。一般建议以 600 mg/d 为目标剂量,但仍应根据个人情况而定<sup>[27]</sup>。

4) 合适替代药物被禁用的情况。在某些情况下,合适的 VPA 替代药物可能会被禁用,例如严重抑郁的患者(不应改用左乙拉西坦)或有拉莫三嗪过敏史的患者。在这些情况下,可推迟替换或停用 VPA 的决定。

### 3.2 对于接受丙戊酸治疗的女性癫痫患者的管理

**3.2.1 育龄期女性癫痫患者在丙戊酸治疗期间的避孕措施** 避孕对于服用 AEDs 的患者来说十分重要。接受 VPA 治疗的育龄期女性应至少使用一种有效的避孕方法(最好选择不依赖使用者的方法,例如宫内节育器或植入物)或包括屏障避孕法在内的两种互补性的避孕方法<sup>[23, 28]</sup>。当患者使用的 AEDs 发生变化时,均应对避孕方法的选择重新做出评估。针对家庭妊娠计划的讨论可能会涉及患者的伴侣或父母,因情况复杂,应考虑转诊至癫痫

专家和妇产科医生处。

**3.2.2 针对女童和育龄期女性癫痫患者的丙戊酸使用建议** 各个国家的卫生体系不同,其所实施的患者管理亦会不同。如,某些国家的癫痫管理指南包含 EEG 检查和血药浓度检测<sup>[29]</sup>。在临床实践中,有时会参考 VPA 的血药浓度,但个体间药物剂量往往差异很大,并且目前仍缺乏孕妇血药浓度水平与 MCMs 风险相关性的确切数据。临床医生根据患者的治疗反应,可将 VPA 的目标水平维持在推荐治疗范围以内<sup>[26, 27]</sup>。此外,EEG 检查也并非临床治疗反应的可靠生物标志物,但还是有助于癫痫专家进行病情评估。

知情同意过程是医疗服务提供者与患者之间进行系统性讨论的良好机会,而签署的文件也可提供有用的信息。强烈建议在欧洲不同国家使用这种流程体系,如英国和法国,因为这些国家的监管机构能提供结构化的指导<sup>[29]</sup>。

在与癫痫专家探讨过后,应基于女性患者的自

身意愿决定是否要从 VPA 换为其他 AEDs。一些女性患者在接受 VPA 治疗期间不愿怀孕，而另一些女性患者在考虑 AEDs 治疗风险和癫痫发作风险时，会优先选择保持癫痫无发作。由于患者的意愿可能会随着时间而发生改变，因此应定期对患者意愿进行评估。

**3.2.3 针对女童和育龄期女性癫痫患者的丙戊酸换药和停药建议** 在替换或停用 VPA 之前，必须先行评估 VPA 血药浓度、体重、不良反应和癫痫严重程度。在换药期间，应加强患者管理并密切观察是否有轻微癫痫发作（肌阵挛发作或失神发作）。若患者的全面性强直阵挛发作（Generalized tonic-clonic seizures, GTCS）已得到良好控制，同时也考虑了癫痫发作可能带来的风险（如车祸），有时轻微的癫痫发作是可以接受的。必要时，可对 IGE 患者进行连续的 EEG 监测，包括采用闪光刺激和过度换气进行诱发。在换药期间若监测到发作间期癫痫样放电增加或光阵发反应的再次出现，可能需要调整患者的治疗方案，以防止出现 GTCS<sup>[30]</sup>。

**3.3 妊娠、产后和母乳喂养**

**3.3.1 计划妊娠** 如果女性患者的个人情况发生改变（例如开始与伴侣同居），则每次就诊时应与患者讨论计划妊娠问题。专家组认为，妊娠应提前约 1 年的时间进行计划，以便留有充足的时间安全地撤掉 VPA 并找到有效的替代药物。专家建议从 VPA 替换为任何其他 AEDs 的最短时间为 3 个月。减停 VPA 需要至少 4 ~ 8 周的缓慢减量期，之后需要至少 1 个月的时间进行 VPA 的体内清除。鉴于目前仍缺乏有关 VPA 完全清除的数据，因此专家组通过共识方式就这一点达成了一致意见<sup>[1]</sup>。

在 VPA 停药后，患者也应继续维持避孕 3 个月，以确保 VPA 完全清除并适应新的 AEDs。

尽管叶酸对神经管缺陷的保护作用仍存在争议，但不论患者是否使用 VPA，专家组都建议在妊娠前至少 1 个月开始补充叶酸<sup>[31]</sup>。服用 AEDs 患者的推荐叶酸补充剂量为 4 ~ 5 mg/d，这一剂量高于低危女性患者的推荐剂量。应当注意的是，叶酸剂量过低可能出现胎儿神经管缺陷，而剂量过高 (> 10 mg/d) 则可能具有毒性<sup>[28]</sup>。

**3.3.2 接受丙戊酸治疗的女性癫痫患者意外妊娠** 根据 PRAC 推行的风险最小化管理措施，如若没有合适的替代药物，则可在妊娠期间使用 VPA。考虑到妊娠期间癫痫发作可能对母婴造成的潜在危害，这项管理措施在孕妇和未妊娠的女性之间有所不同。VPA 治疗期间的 MCMs 风险在孕期的前 7 周

以及剂量超过 800 mg/d 时最高<sup>[11, 26]</sup>。人体研究中的一些证据也表明，妊娠中期和晚期宫内暴露 VPA 可能危害后代认知、行为功能，且作用与剂量无关<sup>[11, 26]</sup>。尽管缺乏准确的数据，但专家组认为，在意外妊娠的每一个阶段（妊娠早期、中期或晚期）均应对 VPA 的使用和剂量做出重新评估（表 3）。此外，在服用 VPA 期间，妊娠的女性应尽可能长时间地服用尽量低的剂量。妊娠早期应优先考虑撤除药物或减少剂量，以预防新生儿的认知障碍。如果决定替换药物，相较于拉莫三嗪，左乙拉西坦因可快速加量而更为适合<sup>[32, 33]</sup>。

对于 GTCS 复发风险较高的孕妇，VPA 的剂量必须保持稳定。

接受 VPA 治疗的患者在发生意外妊娠时应考虑以下各项因素：癫痫病史、癫痫发作风险、致畸风险和患者意愿（表 3）。妊娠期间应严密监测（例如进行高分辨超声检查）。对于检测到的任何 MCM 及其可能产生的后果均应与患者沟通讨论，帮助她们对是否终止妊娠尽可能做出最佳决定。

**3.3.3 有关分娩、产后和母乳喂养的建议** 告知女性患者产后仍有癫痫发作的风险。如果患者在分娩时未接受治疗，则应在分娩期间或产后立即开始治疗，以减少癫痫发作的风险，必要时需要静脉注射 VPA<sup>[31]</sup>。当患者无后续妊娠计划，且 VPA 是唯一合适的治疗选择时，可以将 VPA 作为长期治疗药物重新引入。

建议患者母乳喂养，但在 AEDs 治疗期间能否母乳喂养，需要根据具体情况进行评估。在 VPA 治疗期间，应权衡母乳喂养的获益和婴儿轻微不良影响的风险<sup>[34, 35]</sup>。同时，监测婴儿不良反应（例如困倦、进食困难、呕吐和瘀斑）的出现也是非常重要的。

新生儿应在出生时及 1 岁之前接受 MCMs 筛

表 3 妊娠期间丙戊酸使用指导

不同孕期 VPA 的使用	T1	T2	T3
MCMs 风险	+++	++	+
危害后代认知和行为的风险	+*	+*	+*
措施	考虑并讨论以下四项选择 1. 停药 2. 减量 3. 换药 4. 保持不变 咨询癫痫专家		

注：T1：孕早期；T2：孕中期；T3：孕晚期，\*：存在风险，但缺乏按孕期阶段划分的风险水平数据，-：无影响，+ / ++ / +++：影响的程度<sup>[33]</sup>

查。宫内暴露于 VPA 的儿童同时还需接受发育迟缓评估,必要时可将其转诊以进行早期干预。

### 3.4 根据不同的癫痫类型在女童和育龄期女性患者中使用丙戊酸

**3.4.1 局灶性癫痫: 丙戊酸的换药和停药** 对于局灶性癫痫, VPA 并没有比其他 AEDs 更有效。因此,对于这类育龄期女性患者, VPA 应是最后的治疗选择,并且仅在 VPA 既往治疗有效的情况下方可重新开始 VPA 治疗。

对于自限性局灶性儿童癫痫综合征,开始和停止使用 VPA 都应在患者到达育龄期之前完成。

专家组认为,当患者经另外至少两种 AEDs 和四种单药或多药治疗方案无效,且 VPA 既往发作控制好,临床医生可以考虑重新启用 VPA (图 1)。

根据 EURAP 注册登记研究中不同 AEDs 的 MCMs 风险,有四种 AEDs 可推荐作为局灶性癫痫的替代药物,包括左乙拉西坦、拉莫三嗪、奥卡西平和卡马西平。若使用卡马西平,应注意使用低剂量。因托吡酯、苯妥英和巴比妥类也具有致畸性,所以不建议使用。其余的 AEDs 目前数据尚不充分,但这并不意味着这些药物是安全的<sup>[11]</sup>。

#### 3.4.2 特发性全面性癫痫: 丙戊酸的换药和停药

##### 1) 患 IGE 的育龄期女性患者的 VPA 替代药物

###### a. 可用替代药物

以下是基于目前已知的 AEDs 致畸风险数据(例如, EURAP 注册登记研究)提出的 VPA 替代药

物,这些药物致畸风险相对较小(非认知结果)<sup>[22,26]</sup>。尚无充分致畸数据的 AEDs 不一定是安全的,这些药物应仅由癫痫专家开具处方。表 4 列出了 IGE 患者 VPA 的替代药物。

在没有合适的替代药物时,可在育龄期女性中考虑 VPA 联合多药治疗。如果不能完全减停 VPA,则应采用尽可能低剂量的 VPA 多药治疗,而非高剂量的单一治疗<sup>[16,26]</sup>。

###### b. 不同 IGE 综合征的首选替代药物

- 伴有 GTCS 的癫痫。首先应尝试使用拉莫三嗪和左乙拉西坦单药治疗,必要时可采用这两种药物的联合治疗。如果上述治疗方案失败,则可考虑使用奥卡西平或托吡酯。但是,由于奥卡西平有时会加重癫痫发作,托吡酯可能会导致严重的不良反应,因此专家组建议这两种药物仅可由癫痫专家开具处方。

- 青少年肌阵挛癫痫。首选左乙拉西坦,其次是拉莫三嗪。如果上述药物治疗失败,可考虑托吡酯或拉莫三嗪与左乙拉西坦联合治疗。

- 儿童失神癫痫。首选乙琥胺,其次是拉莫三嗪。如果失神发作持续存在,可尝试使用左乙拉西坦。

- 青少年失神癫痫。首选拉莫三嗪和左乙拉西坦。乙琥胺可作为后续替代药物。

对于这些推荐的 AEDs,最好采用单药治疗<sup>[26]</sup>。若联用,拉莫三嗪和左乙拉西坦联用的致畸风险相对较低,而托吡酯因本身的致畸风险相对较高,因

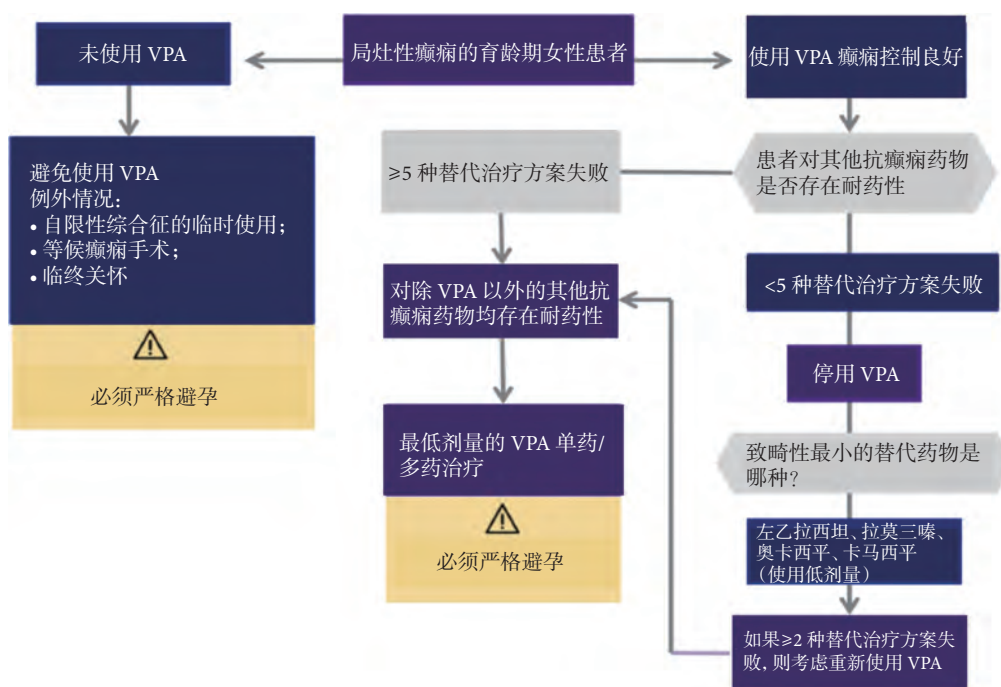


图 1 局灶性癫痫的育龄期女性患者替换或停用丙戊酸 (VPA) 的建议



表 4 特发性全面性癫痫患者抗癫痫药物选择的专家意见

AEDs	GTCS	失神	肌阵挛	获批用法**	根据 EURAP 研究的致畸风险 剂量范围: 相较于拉莫三嗪 < 325 mg/d 的比值比 (95% 置信区间)	注意事项 (示例)
吡仑帕奈	+	?	?	添加治疗	?	镇静、精神方面不良反应
左乙拉西坦	+	↑*	+	JME 添加治疗	≥ 225 ~ 4500 mg/d <b>1.11 (0.62, 2.00)</b>	精神方面不良反应、体重增加
托吡酯	+	(+)	+	单药治疗	≥ 25 ~ 500 mg/d <b>1.67 (0.69, 4.04)</b>	精神方面不良反应、体重下降
拉莫三嗪	+	(+)	? ↑♦	单药治疗	>325 mg/d <b>1.68 (1.01, 2.80)</b>	滴定缓慢、失眠、皮疹
丙戊酸	+	+	+	单药治疗	>1450 mg/d <b>13.52 (7.73, 23.64)</b> >650 ~ 1450 mg/d <b>4.72 (3.11, 7.18)</b> <650 mg/d <b>2.70 (1.67, 4.38)</b>	体重增加、震颤、药物相互作用
乙琥胺	-	+	?	失神	?	精神疾病、呕吐
苯巴比妥	+	±	+	单药治疗	>130 mg/d <b>5.81 (2.40, 14.08)</b> >80 mg/d 且 < 130 mg/d <b>2.46 (1.16, 5.23)</b> <80 mg/d <b>1.07 (0.25, 4.60)</b>	镇静、药物相互作用

注: ? : 无数据; ↑ : 增加; - : 无效; +/++/+++ : 疗效强度; AEDs: 抗癫痫药物; IGE: 特发性全面性癫痫; JME: 青少年肌阵挛癫痫; GTCS: 全面性强直阵挛发作

加粗字体表示比值比 (95% 置信区间)

\*左乙拉西坦导致失神发作加重<sup>[35]</sup>

\*\*德国批准的用法。检查本国批准的用法和妊娠建议

♦拉莫三嗪可导致肌阵挛性发作加重。摘自 Tomson 等的研究<sup>[22]</sup>

此联用该药物时需谨慎<sup>[11]</sup>。

通常对 VPA 多药治疗有效的女性 IGE 患者, 在重新开始使用 VPA 之前应至少尝试过两种不含 VPA 的多药治疗方案 (图 2)。

## 2) 针对 IGE 的 VPA 换药和停药建议

### 换药时间:

VPA 的换药和停药通常发生在某些特定的人生阶段, 包括青春期前、月经初潮和妊娠前的三个关键时期。从确诊之日起, 每次就诊都应讨论癫痫和性教育。若无特殊情况, 专家组建议患者在 10 岁左右 (月经初潮前) 将 VPA 换为其他药物。

与患者讨论的内容将根据患者的年龄而有所不同:

- 患者月经初潮之前 (约 10 岁左右), 在与患者及其父母/法定监护人讨论相关问题后, 应建议替换或停用 VPA。

- 在患者接近 16 岁, 停用 VPA 的必要性变得更加迫切。当患者 18 岁左右时, 有可能会开始驾驶或上学离家。如果患者无癫痫发作, 可停用 VPA,

逐步改用拉莫三嗪或左乙拉西坦。另外, 如果患者愿意, 能配合避孕, 停药可以推迟。

- 应与育龄期的成年患者讨论家庭妊娠计划问题。对 VPA 治疗有效的患者, 可停药或直接降低剂量, 或通过拉莫三嗪或左乙拉西坦联用来降低剂量。这些患者应由癫痫专家进行管理。专家组认为, 如遇到想要妊娠但除 VPA 外别无选择的患者, 临床医生应将这些患者转诊至癫痫专家或寻求伦理委员会的相关建议。

- 在理想情况下, 应在妊娠前约 1 年的时间开始进行 VPA 换药。但是, 换药的速度应视患者的具体情况而定, 主要取决于女性妊娠意愿的强弱程度。停用 VPA 后, 患者在满足以下条件时才可以尝试怀孕: ① 其体内完全清除 VPA (自上次服药后至少 1 个月); ② 无癫痫发作 (基于癫痫发作的复发风险, 最长癫痫发作间期时长的三倍)。此外, 应根据患者的临床反应, 包括有效性和耐受性, 对新 AED 进行剂量调整, 这一过程建议至少 3 个月<sup>[30]</sup>。



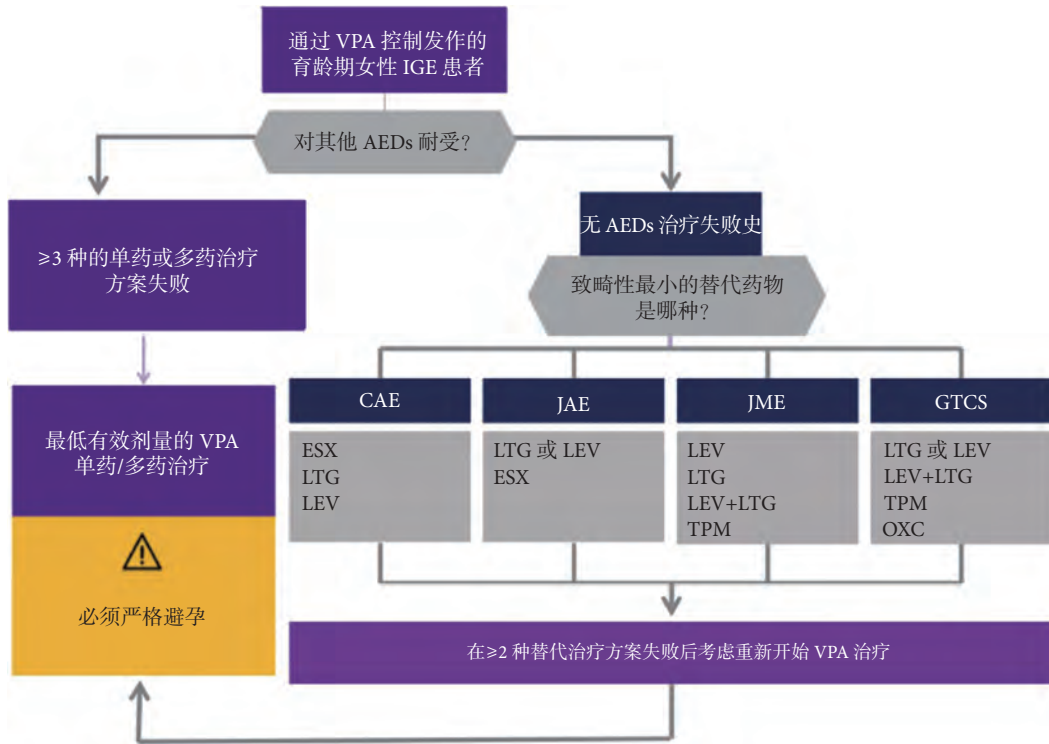


图 2 育龄期女性 IGE 患者替换或停用丙戊酸的建议

IGE: 特发性全面性癫痫; AEDs: 抗癫痫药物; CAE: 儿童失神癫痫; ESM: 乙琥胺; GTCS: 全面性强直阵挛发作; JAE: 青少年失神癫痫; JME: 青少年肌阵挛癫痫; LTG: 拉莫三嗪; LEV: 左乙拉西坦; OXC: 奥卡西平; TPM: 托吡酯; VPA: 丙戊酸

A	LTG	VPA
第 1 步	起始剂量 12.5 mg/d。每 2 周增加一次剂量, 直至达到目标剂量 (100~200 mg/d)	维持先前剂量
第 2 步	维持目标剂量	每 2 周减少 20%~30% 的剂量
第 3 步 (可选)	每 2 周增加 50 mg/d, 直至达到 300 mg/d 的目标剂量	继续停药

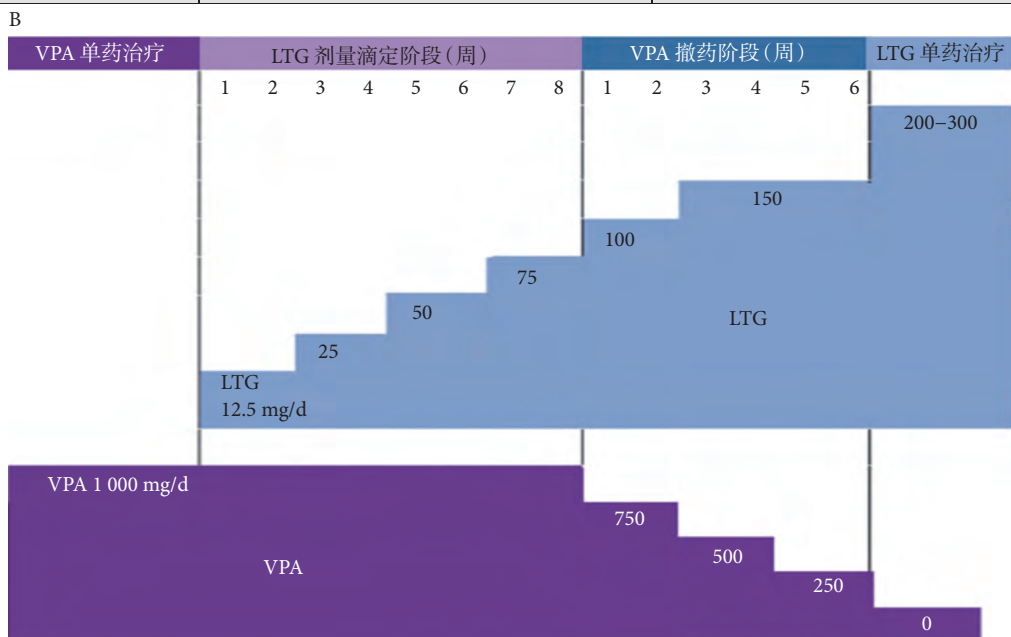


图 3 a. 丙戊酸 (VPA) 换为拉莫三嗪 (LTG) 的建议步骤; b. VPA 1000 mg/d 换为 LTG 200~300 mg/d 的建议方案

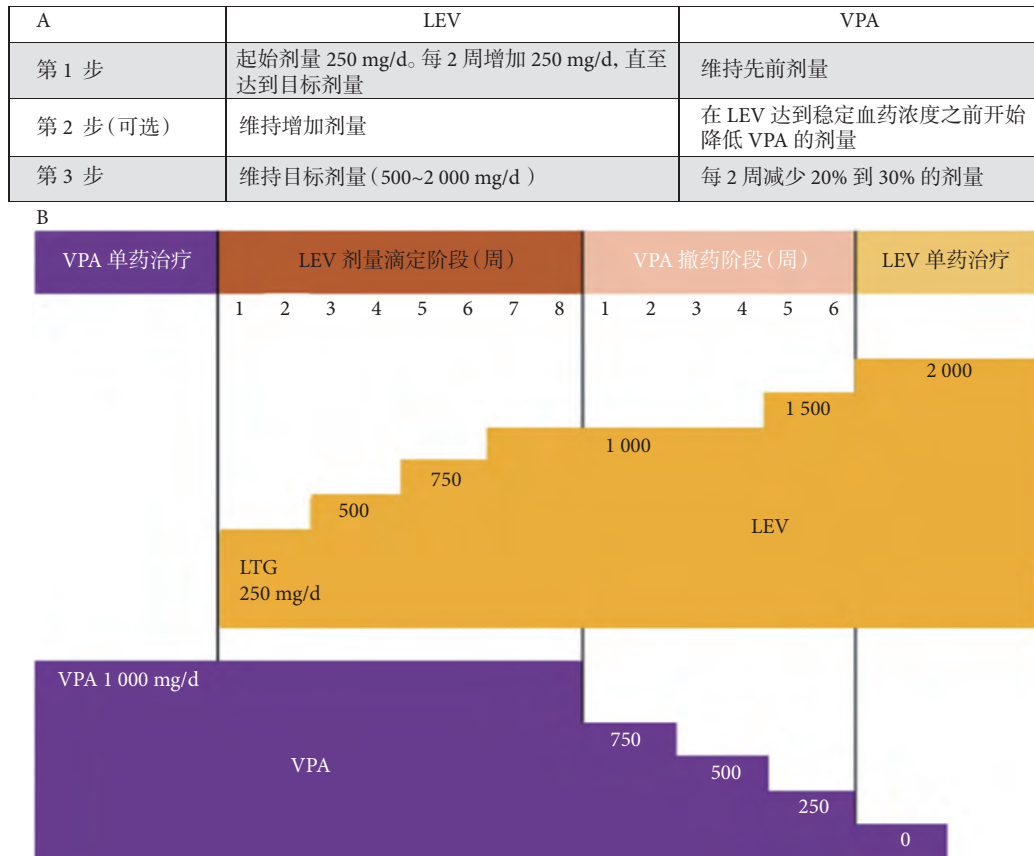


图4 a. 丙戊酸(VPA)换为左乙拉西坦(LEV)的建议步骤;b. VPA 1 000 mg/d换为LEV 1 000 mg/d的建议方案

为了最大程度地降低癫痫复发带来的风险,必须采取相应的预防措施,例如停止潜在的危险活动(驾驶、洗澡、一些危险运动、高空作业等)。苯二氮卓类药物也可暂时性地用来预防撤药期间的发作(如,对于之前有阵挛性抽搐的GTCS患者)。

拟议的VPA换药时间表

a. VPA换为拉莫三嗪

从VPA换为拉莫三嗪平均需要2~3个月,但也可能更久。拉莫三嗪滴定应以临床反应和血药浓度(如适用)为指导。

专家组建议的换药时间表如图3。换药期间若出现癫痫发作,可以增加拉莫三嗪的剂量或改为联合治疗。由于拉莫三嗪与某些口服避孕药会产生相互作用而影响避孕药的效果,因此开始拉莫三嗪治疗前需对该问题进行讨论。

b. VPA换为左乙拉西坦

由于左乙拉西坦不需要缓慢滴定,因此VPA换左乙拉西坦相对更快。换药步骤见图4。左乙拉西坦的目标剂量为1 000~2 000 mg/d,具体取决于VPA的剂量。为防止出现GTCS,不应突然停用VPA。换药期间若出现癫痫复发,可增加左乙拉西坦的剂量或改为联合治疗。

c. 换药失败

在评估新的AEDs时,应考虑药物的有效性、患者依从性、剂量、不良反应、EEG和治疗持续时间等相关问题。在某些复杂的情况下,一些轻微不良反应(如嗜睡)或轻微癫痫发作(如肌阵挛发作或失神发作)是可以接受的。换药过程中的全面性惊厥性癫痫的复发风险,在妊娠期间必须注意避免。

专家意见指出,针对换用其他两种治疗方案失败,但对VPA治疗效果好的IGE患者,在严格避孕的前提下,可以重新开始VPA治疗(图2)。

4 结论

EMA加强了VPA在女童和育龄期女性患者中的使用限制,以避免妊娠期间的药物暴露。

医生应与此类患者沟通停用或不使用VPA。综合考虑患者年龄、癫痫发作类型和是否有妊娠准备等因素,慎重决定VPA的使用及停用。服用VPA的育龄期患者,必须严格避孕。但是,如没有合适的替代药物,则必须将患者转诊至癫痫专家处调药。最后,如实在没有VPA的替代方案,则应使用VPA的最低有效剂量进行治疗。

参考文献

- 1 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances>. Accessed 1 Dec 2019.
- 2 Brigo F, Igwe SC, Lattanzi S. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2: CD003032.
- 3 Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, *et al*. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369: 1016-1026.
- 4 Mazurkiewicz-Beldzińska M, Szmuda M, Matheisel A. Long-term efficacy of valproate versus lamotrigine in treatment of idiopathic generalized epilepsies in children and adolescents. *Seizure*, 2010, 19: 195-197.
- 5 Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, *et al*. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*, 2007, 69: 1751-1760.
- 6 French JA, Krauss GL, Wechsler RT, *et al*. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*, 2015, 85: 950-957.
- 7 Miró J, Aiguabella M, Veciana M, *et al*. Low-dose sodium valproate in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Acta Neurol Scand*, 2014, 129(5): e20-23.
- 8 Marson A. Levetiracetam Inferior to Valproate in Generalized. *Unclassif Epilepsy Epilepsia*, 2019, 60(1): 1-248.
- 9 Pickrell WO, Lacey AS, Thomas RH, *et al*. Trends in the first antiepileptic drug prescribed for epilepsy between 2000 and 2010. *Seizure*, 2014, 23: 77-80.
- 10 Paulson GWPR. Teratogenic effects of anticonvulsants. *Arch Neurol*, 1981, 38: 140-143.
- 11 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, *et al*. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing. *Neurology*, 2019, 93: e831-e840.
- 12 Bromley RL, Weston J, Marson AG. Maternal use of antiepileptic agents during pregnancy and major congenital malformations in children. *JAMA*, 2017, 318: 1700-1701.
- 13 Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, *et al*. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology*, 2016, 87: 1943-1953.
- 14 Bromley RL, Baker GA, Clayton-Smith J, *et al*. Intellectual functioning in clinically confirmed fetal valproate syndrome. *Neurotoxicol Teratol*, 2019, 71: 16-21.
- 15 Bromley R, Weston J, Adab N, *et al*. Treatment for epilepsy in pregnancy: Neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 10: CD010236.
- 16 Cohen MJ, Meador KJ, May R, *et al*. Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6 years of age: The NEAD prospective observational study. *Epilepsy Behav*, 2019, 92: 154-164.
- 17 Bromley RL, Baker GA, Meador KJ. Cognitive abilities and behaviour of children exposed to antiepileptic drugs in utero. *Curr Opin Neurol*, 2009, 22: 162-166.
- 18 Christensen J, Grnøborg TK, Sroensen MJ, *et al*. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*, 2013, 309: 1696-1703.
- 19 Veroniki AA, Rios P, Cogo E, *et al*. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*, 2017, 7: e017248.
- 20 Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*, 2014, 55(1): e72-e74.
- 21 Mawer G, Briggs M, Baker GA, *et al*. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure*, 2010, 19: 112-119.
- 22 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, *et al*. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*, 2018, 17: 530-538.
- 23 PRAC recommends new measures to avoid valproate exposure in pregnancy. <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy>. Accessed 15 Nov 2019.
- 24 Aaberg KM, Surén P, Sraas CL, *et al*. Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: the International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort. *Epilepsia*, 2017, 58: 1880-1891.
- 25 Benbadis SR. Practical management issues for idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, 2005, 46: 125-132.
- 26 Stephen LJ, Harden C, Tomson T, *et al*. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol*, 2019, 18: 481-491.
- 27 Beghi E, Giussani G, Grosso S, *et al*. Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 2-12.
- 28 Wilson RD, De Bie I, Armour CM, *et al*. Joint SOGC-CCMG opinion for reproductive genetic carrier screening: an update for all Canadian providers of maternity and reproductive healthcare in the era of direct-to-consumer testing. *J Obstet Gynaecol Canada*, 2016, 38: 742-762.
- 29 Epilepsies: diagnosis and management (2019) <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>. Accessed 1 Dec 2019.
- 30 Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, *et al*. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2017, 16: 523-531.
- 31 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, *et al*. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: observations from EURAP. *Epilepsia*, 2016, 57: 173-177.
- 32 Koubeissi M. Levetiracetam: more evidence of safety in pregnancy. *Epilepsy Curr*, 2013, 13: 279-281.
- 33 Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al*. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: Cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr*, 2014, 13: 279-282.
- 34 Alliance G. Understanding genetics: a district of Columbia guide for patients and health professionals, vol 1. Genetic Alliance, Washington, DC, 2010: 67-72.
- 35 Auvin S, Chhun S, Berquin P, *et al*. Aggravation of absence seizure related to levetiracetam. *Eur J Paediatr Neurol*, 2011, 15: 508-510.

译自：Manuel Toledo, Barbara Mostacci, Magdalena Bosak, *et al.* Expert opinion: use of valproate in girls and women of childbearing potential with epilepsy: recommendations and alternatives based on a review of the literature and clinical experience-a European perspective. *J Neurol*, 2020, Apr 1. doi: 10.1007/s00415-020-09809-0. Online ahead of print.

本文经“Springer Nature BV”授权“中国抗癫痫协会/China Association Against Epilepsy”翻译使用，并刊登于《癫痫杂志》。在未经版权许可的情况下，对该文章任何部分不能通过任何电子、手工、照片、录音或其他形式进行重新制作、储存或传播。



# 癫痫大数据：临床和研究考虑——来自国际抗癫痫联盟癫痫大数据工作组的报告



Lhatoo Samden D, Bernasconi Neda, Blumcke Ingmar, *et al*

郭崇伦 译, 慕洁 审

**【摘要】** 癫痫是一种具有不同病因、表型和基因型特征的异质性疾病。因此, 癫痫的临床和研究方面也是多种多样的, 从流行病学到分子, 其范围涵盖了临床试验和结果、基因和药物发现、影像学、脑电图、病理学、癫痫外科手术和数字技术等许多领域。当前, 癫痫数据以 TB 和 PB 的形式收集, 突破了其能力的极限。现代计算技术在机器和深度学习方面的优势和进步已经在其他疾病中开创了先河, 也为癫痫领域开辟了令人兴奋的可能性。然而, 若无精心设计的方法来获取、标准化、管理和提供此类数据, 则存在着失败的风险。因此, 通过利益相关者的密切投入, 仔细构建相关的本体, 为更雄心勃勃的大数据事业(如数据共享)提供了必要的支架。在本研究中, 我们评估了大数据领域的癫痫临床和研究前景、当前挑战和未来方向, 并提出了癫痫大数据的系统化处理方法。

**【关键词】** 大数据; 癫痫; 癫痫信息学; 癫痫本体论

## 要点

- 癫痫数据是多模态的, 需要大数据原则来正确处理
- 大数据方法提供了临床和研究机会
- 癫痫大数据的结构化和原则化方法对于最大程度的影响必不可少

大数据是一个直观的、通俗的术语——最初用于商业, 后来用于科学和医疗保健。MetaGroup 在 2014 年的定义将大数据描述为高容量、高速度和多种类的信息资产, 这些资产需通过经济高效的创新信息处理形式来增强洞察力和决策力。除了这些“3V”之外, 作为第四个“V”的数据准确性尤其重要, 因为可疑的数据产生可疑的结论(图 1)。在一个合作和资源空前繁荣的时代, 大数据的前景既诱人又具有挑战性, 尤其是在癫痫领域, 因其所固有的异质性和所涉及的科学学科众多。该篇综述研究了癫痫相关大数据方面, 描述了当前的技术水平以及未来的发展方向。

## 1 大数据的含义

在癫痫中, 大量不同的数据驱动类型[表型、基因型、视频脑电图(EEG)、颅外和颅内生理信号、

结构和功能成像、代谢组学、可穿戴设备]反过来驱动容量(当前为 TB), 挑战了其准确性(数据采集、标准化), 并强调了当前在管理高速生成的数据方面的不足(图 1)。但随着大数据日趋商品化, 将“大数据”视为一种思维模式可能会更有意义。这使得人们能够以更宏大的数据规模来感知科学前景, 并提出更大的问题。为了扩大和加速科学进步, 大数据的思维框架推动研究朝着三个新方向发展。

### 1.1 协作

在过去的一个世纪里, 无论是药物随机对照试验还是基础科学, 使用传统方法的医疗保健服务和研究都取得了巨大的进步。然而, 该领域正准备进入一个新时代, 实现前所未有的合作可能性。癫痫猝死(SUDEP)的例子说明了大数据的机会。在这里, 识别一个有足够强大的患者队列需要对癫痫监测单元(EMU)中的大量高危队列进行细致、前瞻性的随访。多个癫痫监测中心协作, 为每个患者生成数百 GB 的数据。Epi25(遗传学; <http://epi-25.org>)和ENIGMA(神经影像; <http://enigma.ini.usc.edu/ongoing/enigma-epilepsy>)是类似的高度成功的、特定领域合作的例子, 它可以加速验证有前途的想法。

### 1.2 数据资源基础架构(数据共享)

一旦将数据交由研究人员群体掌握而不是由单个实验室掌握, 新的挑战就出现了。2010年医学



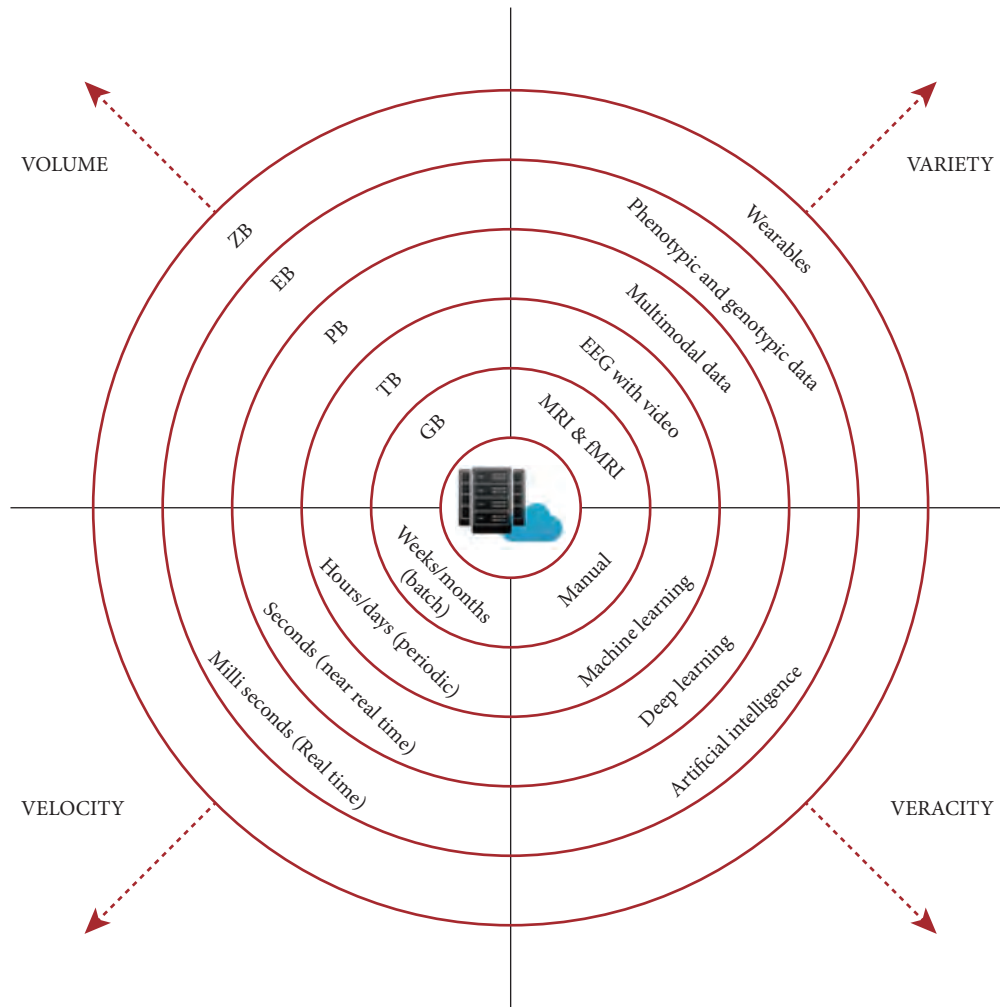


图1 适用于癫痫领域的关于数量、种类、速度和准确性的大数据“4V” (Lhatoo 2017)

EB, Exabyte; EEG, 脑电图; fMRI, 功能 MRI; GB, Gigabyte; MRI, 磁共振成像; PB, Petabyte; TB, Terabyte; ZB, Zettabyte

研究所的报告：“促进罕见病研究和产品开发的综合国家战略要素”，建议一项国家战略，“共享研究资源和基础设施，以充分有效地利用稀缺资金、专业知识、数据和生物标本。”该建议与癫痫群体密切相关，并强调了使数据可查找、可访问、可互操作和可重复使用(公平原则)的必要性。

美国国立卫生研究院(NIH)数据共享空间(或共享空间)旨在为科学界发现、存储、评论和计算数字对象提供一个共享的虚拟空间,它由四个部分组成:用于访问和处理数字对象的计算资源;使数字对象趋于公平的“数字对象合规模型”;遵循合规模型的数据集;以及数据访问服务。以睡眠为例的癫痫共同体将极大地促进癫痫研究,提高资源利用效率,并确保癫痫研究的严谨性和可重复性。

### 1.3 与波形数据交互的新模式

大数据视野需要从癫痫研究中产生的数据集管理的新模式一个这样的机会是被称为“文件

墙”挑战的信号数据格式。由于仅扩展存储或增加计算能力将无法应对数据量和数据复杂性,因此必须解决数据组织方面的挑战。在现有的云存储/处理系统中,大型信号数据集通常被存储为已识别的非结构化“团”。传统的分布式文件系统存在“文件墙”障碍,这个障碍使数据访问、传输、处理和分析更加困难。癫痫迫切需要研究本体驱动的,基于云的数据表示和管理方法。目前已经采取了一些解决多模式交互的倡议,包括脑成像数据结构(<https://bids.neuroimaging.io>)和快速医疗互操作性资源(<https://www.hl7.org>),或许可以帮助癫痫的诊断。当前,波形数据的一个重大挑战在于允许 EEG 数据互操作的神经生理学数据格式。多视频尺度电生理学格式第 3 版(MEF3)是一种被提议作为通用标准的格式。它允许轻松交换数据,满足了研究领域和临床领域的迫切需求。癫痫大数据也越来越多地转向机器学习、深度学习和人工智能,尤其是在脑电图(EEG)方面。其中包括 EEG 棘波

检测,自动表面 EEG 和颅内 EEG 癫痫发作检测,其中一些检测已经具有良好的临床应用,如闭环响应神经刺激。

#### 1.4 数据安全和隐私

不断增加的数据创新不可避免地会与信息隐私产生冲突。公平信息实践原则的应用至关重要。这些包括个人控制、透明度、尊重环境、安全性、访问权限、准确性、集中收集和问责制。这些都受到大数据范式的挑战,认真关注现有法规[从机构审查委员会到国家法规,如 1996 年的《健康保险可移植性和责任法案》(HIPAA)]至关重要。如,人们越来越认识到,数据去身份化和匿名化不再是解决数据隐私问题的灵丹妙药。在基因组学领域的的数据中,这一点尤为重要。在这一领域中,主题“再识别”是一个主要关注点,而在法律领域中尚未得到完全解决。

## 2 获得基本权利:癫痫本体、分类和通用数据元素

生物医学本体被广泛用于实现三个数据管理目标:① 多维知识的管理;② 不同数据的集成;③ 决策支持和知识发现的自动推理。如,医学临床术语的系统命名(SNOMED CT)是最全面、使用最广泛的生物医学本体之一。它可作为在电子健康记录(EHR)系统中编码临床信息的事实标准。SNOMED CT 连同其他几个生物医学本体,如人类表型本体和 RxNorm 基因本体,将在临床大数据应用中发挥核心作用,包括将数据驱动的疾病分类作为精确医学倡议的一部分。建模使用的正式语言,如基于描述逻辑的本体网络语言(OWL)。OWL 建模的本体准确地对感兴趣的领域建模,并支持使用被称为“推理器”的自动化工具,从而从大数据仓库中发现隐含的知识。本体结构本质上是一个知识图谱,可以用来从大数据集中推断隐含的知识。

本体的一般信息学定义是“领域术语(如癫痫)及其相互关系的正式规范(如,局灶性意识障碍性癫痫发作是一种局灶性癫痫发作,是一种癫痫发作类型)”。一个关键特征是一个概念的多轴分类,这使其能够应用于该领域内的各种信息组织。这极大地简化了组织和探索大型数据集的任务。本体支持的查询和推理工使用户能够探索迄今为止尚未发现的有关数据如何相互关联的知识。多个国际抗癫痫联盟(ILAE)分类和术语工作队以及工作组都受到癫痫发作/癫痫特征固有的复杂性

的挑战。需要考虑的因素包括发病地点、发病部位、传播方式、发病年龄、缓解年龄、预后、EEG 和神经影像学特征、生物学机制、病因、并发症和功能障碍。即使已经认识到需要多轴,一些“结构”问题也会导致分类问题。其中包括:① 缺乏核心技术术语(概念)的标准化定义;② 确定这些不同因素之间如何相互关联的证据基础;③ 在一种环境中可用的信息在另一种环境中可能不可用的现实;④ 使用单轴分类层次结构,其结构不允许将一个分类中一个分支中的某个术语被合并到另一个分支中。人们已经认识到,出于不同的目的(如临床护理、流行病学),在不同的层次结构(如基于发病年龄)中有对各种概念的“组合”的需要,但是由于缺乏可计算的建模框架(如OWL),其实施受到了阻碍。

目前,由 NIH 资助的 BioPortal 网站(URL)托管了三个公共领域的癫痫发作/癫痫本体论。我们讨论其中两个。癫痫综合征癫痫发作本体论是协调现有癫痫发作/癫痫分类以允许通用定义的首次尝试,但最重要的是允许通过可用的信息进行组织。从症状学开始,人口统计学和测试(EEG、基因测试)因素如果已知可以加入(图 2)。另一个强有力的例子是癫痫和癫痫发作本体论(EpSO),它对多维信息进行建模,包括癫痫发作、癫痫发作的特征和病因(包括映射到基因本体的基因标识,和药物信息)。EpSO(图 3)当前用于各种信息学工具中。

与所有颠覆性技术一样,与本体学和 OWL 相关的概念在被癫痫病采用之前需要进行教育和熟悉,这样可以推动有意义的基础和临床实验。它们所接受的挑战包括:① 就术语(概念)的含义达成共识;② 提供术语之间的联系(关系)的证据;③ 癫痫界有必要接受这样一个现实,即癫痫有关的知识确实是多维的,需要协调其各个组成部分。正如基因测序现在被认为是诊断的必要条件一样,本体论也将是理解癫痫的必要条件。

## 3 颅内脑电图研究中的大数据

颅内脑电图(IEEG)记录提供了一个对脑功能机制有独特的时空分辨率的窗口。访问提供 IEEG 记录的数据库对于电生理活动的研究至关重要。对局部场势电位和单个神经元具有扩展频率范围的大量多触点电极进行记录时,需要数据库集成数据的速率高达 1 TB/d。有用的分析需要有效的、扩展的元数据(如行为)、电生理数据以及与单个脑部结构有关的电极位置。





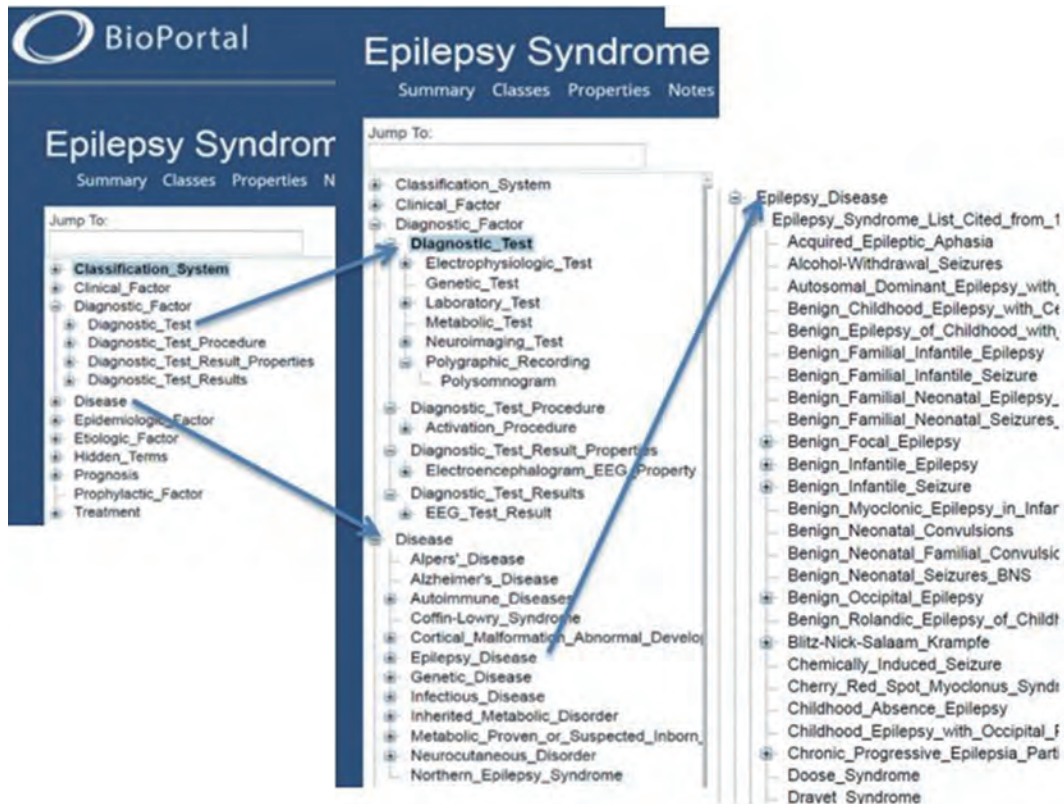


图2 癫痫综合征发作本体的屏幕截图

显示了可以添加测试(脑电图、成像、基因测试)因素的术语的组织

癫痫发作预测领域强调了对大数据集的需求。基于有限数据集的早期结果表明预测是不可行的，而后来广泛的数据集研究提供了成功的关键。这些工作提供了使用基于本地服务器(欧盟)或商业云服务(美国)的长期记录的数据库示例(表1)。

越来越多的中心提供了共享的临床和研究数据集。此外，多国合作正在建立关于特定 EEG 数据集的数据库。如 F-TRACT 数据库，它来自 25 个欧洲中心的颅内诱发皮层电位信息结合起来，以建立一个功能连接的网络。

尽管数据格式可变性所固有的一些技术挑战似乎可以解决，但其他挑战仍未解决，包括基于国家的不同的数据安全标准、愿意共享数据以及重新验证算法的意愿以及超出项目级别的可持续维护和开发资金。

#### 4 神经病理学存储库和大数据

生物存储库不仅应该提供人脑和血液样本的长期存储，还应为描述患者的临床病史和表型的标准化数据集编制目录。必须获得最新的患者同意和伦理批准，以允许共享生物样本和研究数据。但大多数欧洲三级癫痫中心每年会选择 50 例以下的患者进行癫痫手术。超大型三级中心每年可能会

接待 150 例以上的癫痫患者。

欧洲癫痫脑库联盟 (EEBB) 成立于 2006 年，是一个虚拟数据库，旨在规范癫痫手术和致病性脑损伤过程中获得的标本的组织病理学报告。迄今为止，EEBB 收集了来自 12 个欧洲国家的 36 个癫痫手术中心的 9 523 例儿童和成人的诊断信息，并促使 ILAE 制定了局灶性脑皮质发育不良和海马硬化的国际分类，以及癫痫外科手术标本的组织病理学检查的国际建议。疾病分类有助于定义疾病，也有助于外科患者管理。在外科患者管理中，对于难以治疗的局灶性癫痫的决策可能仍然依赖小系列随机试验。

在欧盟第七个框架计划 (FP7) 的指导下，EEBB 于 2014 年作为一个支持癫痫手术临床试验的生物库得到推广。欧盟框架计划 Horizon2020 将 EEBB 提升为欧洲神经病理学参考中心。生物存储库包括长期存储石蜡包埋和新鲜冷冻的脑样本，以及与之匹配的具有最少的不确定临床数据的血液样本。

该数据集的局限性包括其回顾性、无法预测手术结果、用药、EEG 和核磁共振成像 (MRI) 生物标志物。该数据库被加密到基于网络的安全平台中，该平台不允许与生物医学“组学”连接。国际协作和数据共享仅限于 FP7 联盟的合作伙伴。这些



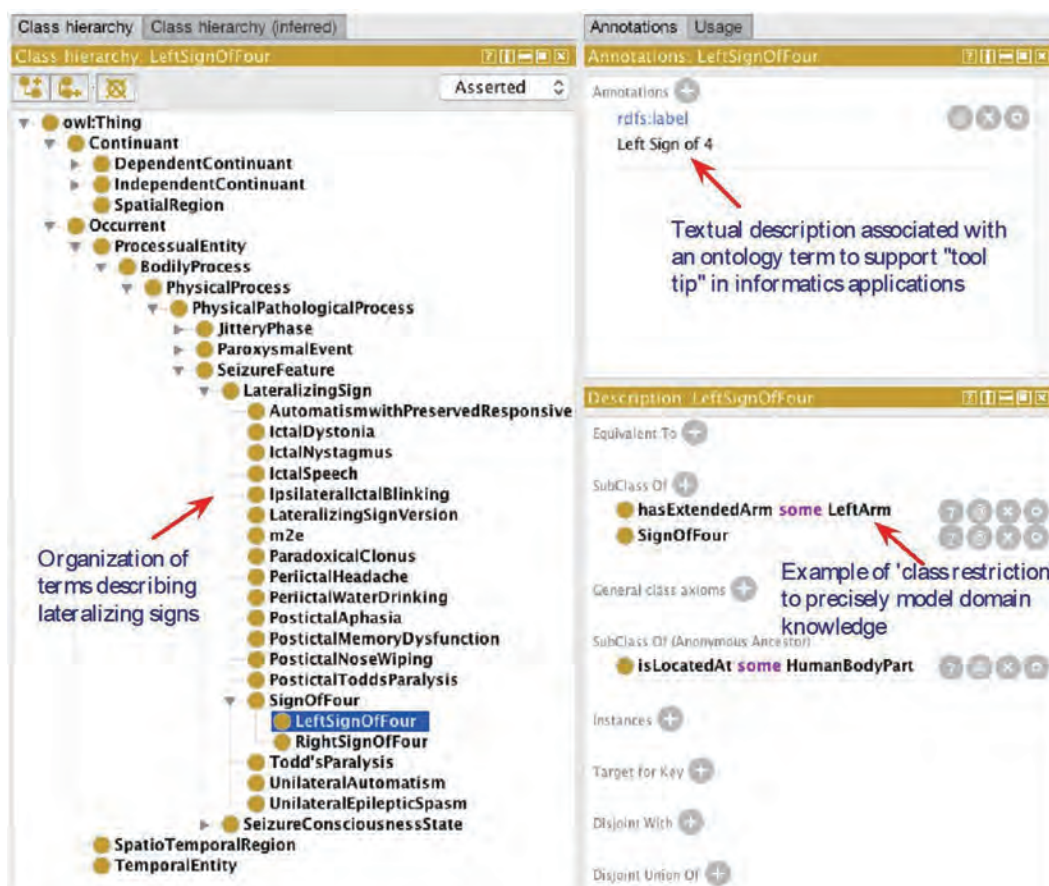


图3 癫痫和癫痫本体的屏幕截图

显示了与癫痫相关的偏侧化迹象的详细类层次结构，以及如何使用类别限制在精细的粒度级别对信息进行建模。例如，“左符号4”与左伸展手臂有关，它是“符号4”的一个子范畴

表1 大型多中心脑电图数据库

特征	数据库名称	
	EPILEPSIAE	IEEG
基金	EU	NIH
提供的年份数据	2013	2016/进行中
数据提供程序 (n)	3	>100
数据集 (n)	275	>1 000
内容	癫痫患者头皮和颅内长期脑电图记录	癫痫患者和动物的颅内脑电图记录
原始数据	发作间期+发作期脑电图, 3D MRI	发作间期+发作期脑电图, 成像
元数据	临床数据	临床数据
脑电图注释	由人类专家	由自动化程序

注：3D, 三维；EEG, 脑电图；EPILEPSIAE, 改善发作事件患者生活预期的不断发展的平台；iEEG, 国际癫痫电生理门户网站；MRI, 磁共振成像；NIH, 美国国立卫生研究院

限制认可了 ILAE 的一项指令，即促进人类癫痫脑样本大数据分析的国际合作，以及患者书面同意、伦理审查和材料转移协议的协调。

### 5 癫痫成像和大数据

MRI 可以对整个大脑进行综合分析。该技术

可以对模型和人类从单细胞到系统的结构、功能、代谢和网络进行详细描述，这与基因组和其他生物群落的范围相似。

在癫痫方面，合作的一个典型例子就是基于 Meta 分析和大型分析的名称为通过 Meta 分析增强神经影像遗传学 (ENIGMA) 项目。ENIGMA-癫痫

项目在 2015 年推出,它使用统一的质量检查,而非在超过 50 个网站的国际联盟中共享数据集,并且已产生了深刻的结果。值得注意的是,该方法避开了与机构伦理审批和高通量计算需求有关的挑战。当前,其他未在癫痫病中使用的共享策略依赖于共享存储库中的原始成像数据。如由 NIH 资助的神经影像信息学工具和资源交换所 ([www.nitrc.org](http://www.nitrc.org)),它是包括注册表、图像存储库和基于云的环境在内的一系列服务。

抛开伦理方面的关注,数据科学还面临其他挑战。如临床评估的可变性、数据缺失和研究人群多变可能会使疾病严重程度与研究地点混淆。一个主要的技术挑战就在于 MRI 硬件和采集的可变性、图像质量和参数,这些可能导致数据缩放和噪声方面的差异。一种缓解策略是采用新提议的癫痫结构序列的协调神经影像 (HARNES-MRI) 协议,从而获得大多数 MRI 扫描仪上容易获得的一组采集数据。建立并遵守 MRI 质量标准,并根据最新的分类附加标准化的表型描述符至关重要。使用多中心 MRI 数据的疾病模型需要考虑与不平衡的患者-对照比和跨站点的测量方差相关的混杂因素。其解决方案是首先基于一个给定的数据集开发模型,并测试对其他数据集的通用性,而不是优先考虑跨站点的数据池。

## 6 癫痫遗传学和大数据

在过去的十年里,集体基因组研究已充分利用了高通量基因组分析和下一代测序技术以及团队科学,从而促进了研究的协作和规模扩大,而这些是单个研究者永远不可能做到的。除其他数据(如 EEG 记录、医疗记录的原始文件)之外,一个关键因素是收集了详细的表型信息。

由 NIH 资助的癫痫表型/基因组计划 (EPGP) 是一项国际合作研究,收集了详细的表型数据和超过 4 100 例具有特定形式癫痫的受试者(及其家庭成员)的 DNA 样本。该知识库拥有数百万个数据点,可以继续全面运行以用于后续研究。EPGP 队列以及欧洲和澳大利亚的数据集,对 NIH 资助的无墙癫痫中心的成功非常重要。该中心名为“Epi4K: 4000 个癫痫基因组中的基因发现”。该中心利用外显子组测序来识别导致癫痫性脑病和 Lennox-Gastaut 综合征的新的从头变异,以及辨别常见癫痫形式的罕见遗传变异。其他示例包括通过 ILAE 复杂癫痫病联盟、欧洲 EPINOMICS-RES 联盟和目前正在进行的大规模国际努力所创建的名为 Epi25

的大型数据集,其目标是对 25 000 个癫痫外显子组进行测序(详见 <http://epi-25.org/>)。涵盖了癫痫及更多疾病的基因型和表型数据库 (dbGaP),是 NIH 维护的数据集数据库,用于归档和分发研究基因型-表型相互作用的研究结果。

与人类癫痫相关的遗传变异知识的激增,以及发作性疾病、癫痫发生和共病发生的分子靶标的激增,构成了寻找分子发病机制和治疗候选物的丰富文库。在动物研究中,通过协同努力产生基因敲除小鼠或条件基因敲除小鼠和 C57 胚胎干细胞,已培育出至少 17 000 只基因敲除小鼠。这些遗传模型的表型特征将提供在公共数据库中。尽管这对于研究者来说是无价的,但包括与临床癫痫研究相关的终点,仍需进行显著地改进。

ILAE /美国癫痫协会联合转化工作组与 NIH 国家神经疾病和卒中研究所合作,正在为癫痫和合并症生成临床前通用数据元素,以促进将多个实验室的数据输入到大型数据库中,为视频 EEG 研究和啮齿类动物的癫痫发作生成可接受的分类和术语,并对临床前研究进行系统分析。其目标是在可用于大型数据库的平台上优化这些产品,以增强癫痫研究,包括从临床前到临床领域的转化。

## 7 来自多中心队列研究的“相对大数据”

通过协作研究努力来共享和汇总来自单中心队列的结果已被越来越多地应用于解决癫痫的问题。尽管这些方法并不严格符合大数据的定义,但 2016 年《柳叶刀神经病学》(Lancet Neurology)的一篇综述在提及 1 450 例手术患者、446 例失神癫痫患儿和 14 名新生儿的多中心队列时使用了“大数据”一词。来自不同中心的许多专业医师的合作被认为是癫痫病新研究的关键因素。

对于罕见的癫痫、小型或异种人群以及未经证实的新疗法的小型队列研究,可以将他们的结果合并从而产生相对“大数据”,以克服其缺乏统计能力和偏倚来源的问题。即使数据量远少于大数据,多中心队列研究或荟萃分析有其优点。欧洲参考网络 EpiCare (<http://epi-care.eu/>)旨在促进罕见和复杂癫痫的多国合作。对于重点研究问题,可从可用的多中心患者数据中系统地回顾性收集有限但具体且结构良好的“干净”数据,从而实现具有足够的统计能力的多变量分析和预测建模。如,TimeToStop 队列研究允许对小儿癫痫术后早期停用抗癫痫药物 (AEDs) 是否安全进行调查。一名研究员从 15 个合作中心的 766 例儿童中系统收集数



据,确保了高质量的数据,并发现早期 AEDs 停药不会影响癫痫发作的结果。

或者可以使用汇总或单个参与者数据 (IPD) 对已发布的单中心队列研究进行 Meta 分析。尽管 IPD 是临床研究合成的黄金标准,但其回收率不是最理想的,且仍未得到充分利用。然而,IPD 相关 Meta 分析已经被广泛应用到癫痫病中。如确定 AEDs 单一疗法的疗效,以预测结节性硬化症癫痫手术后癫痫发作的结果,计算首次热性惊厥发作后再次发作的几率和癫痫患者心脏停搏的风险,并建立一个计算 AEDs 停药后癫痫复发的个体化风险的预测模型。大数据研究、多中心队列研究和 IPD 的 Meta 分析可被视为补充方法。

## 8 电子健康病历 (EHRs) 和癫痫大数据

来自 EHR 的数据是在多种情况下的常规临床护理过程中生成的,其链接日益增加,并用于转化研究和大规模观察研究中。EHR 数据可分为三种主要类型:

① 结构化数据主要用于管理目的,并使用受控的临床术语和统计分类系统(如 SNOMED CT、国际疾病分类-10、逻辑观察标识符名称和代码以及 RxNorm)进行注释。这些信息通常包括住院和门诊护理期间的诊断、处方、外科手术和干预等信息。

② 非结构化数据被记录为原始文本,通常包括患者的病史以及临床医生的观察和发现;

③ 传统上,二进制数据包括来自成像程序的数据,同时来自个人卫生保健的可穿戴设备或智能手机的数据也日渐增多。

CALIBER 等研究平台将来自初级保健,医院护理和死亡率的 EHR 数据链接在一起,并为研究人员提供了关于人群慢性和急性疾病的高分辨率纵向数据。然而,原始的 EHR 数据受到多种挑战,需要进行大量的预处理,才能为统计分析做好研究准备,这一过程称为表型分析。

在癫痫研究的背景下,与传统方法相比,精选的 EHR 数据具有明显的优势:① EHRs 有大样本量,使科学家能够准确地测量发病率和流行率;② 关联的 EHRs 可用于量化医疗保健利用率与癫痫、癫痫的治疗以及其共病相关的费用;③ 高分辨率的 EHR 数据可以使用无监督的机器学习来帮助识别和验证新型癫痫亚型,从而开发出个体化医学方法;④ 纵向 EHR 数据有助于描述疾病进展的有效表型,具有独特的病因和预后特征。

## 9 流行病学在大数据中的机遇

Zettabyte ( $10^{21}$  字节或 1 万亿 GB) 范围内的临床流行病学数据代表了很大一部分感兴趣的人群,尤其适合大数据应用,且可检测到很小但具有临床意义的效应。如此空前的统计能力可以带来巨大的精确度。然而,除非能够确保数据的准确性,否则狭窄的置信区间可能被错误地理解为准确性。

### 9.1 数据来源及其验证

大型临床数据存储库不一定要基于人群,而必须代表感兴趣的人群。通常,基于人群的主要来源是行政医疗数据、EHR 数据、国家健康调查和生命统计(表 2)。非基于人群的平台包括国家和地区临床注册系统以及从临床试验中收集的单个患者数据。在粒度和质量之间存在一种权衡。例如,临床注册和汇集的试验数据往往丰富而详细,但可能存在选择偏差(试验),并且可能缺乏一致性和完整性(自愿注册)。

定义癫痫的有效病例现已存在于行政健康记录和 EHRs 中。尽管报告的敏感性和特异性很高 (>80% ~ 85%),它们通常是针对具体的情况,在不同的数据集中使用时应量化其效用。同样,结果测量如果未得到验证也会导致虚假结论。因此,所有感兴趣的情况都必须用严格的方法来处理,以免结果由于错误分类偏差而出现无可挽回的歪曲。

已验证的流行病学数据的分析已经对癫痫的发病率和患病率、癫痫的共病概况、抑郁症和癫痫的双向性、癫痫和自闭症之间的联系产生了深刻的见解,并揭穿了使用 AEDs 和自杀之间的虚假推定联系。有研究已通过大量 EHR 和管理数据研究了总死亡率和 SUDEP。由此看来,将机器学习应用于大数据以预测癫痫预后的初步努力是有希望的。最后,使用这些大型数据源,现在可对医疗保健的获取、利用和成本进行基于人口的监测。

若谨慎使用,可以尝试利用大数据对癫痫流行病学进行成本效益和统计学上强有力的研究,这或许是个难得的机会。这些措施包括疾病监测、新的躯体和精神疾病的识别、医学靶点的精确以及健康结果和医疗保健使用评估。然而,许多这些假设产生的研究将需要通过其他方法进行验证。

## 10 数字健康、可穿戴技术和大数据

目前,超过 50 亿人使用手机,绝大多数人会在社交媒体上共享信息。2017 年,有将近半数的人口

表 2 基于人口的大数据来源

资料来源	来源	优势	缺点
行政健康记录	● 国家索赔数据	● 通常规模较大且以人口为基础	● 不是为临床目的而收集
	● 地区索赔数据	● 纵向的	● 不同的编码方法
电子健康记录	● 临床实践研究数据链	● 没有选择或回忆偏见	● 缺乏间隔尺寸
	● 健康促进网络数据库	● 成本效益	● 缺乏行政健康记录的表型
		● 通常规模很大, 且常以人口为基础	● 不同的编码方法
		● 纵向的	● 不同的专用电子病历软件
健康调查数据	● 由医生为临床目的的编码	● 更精细的结果数据	● 病人可能移动流失
	● 加拿大社区健康调查	● 基于人群的	● 自我报告可能会限制诊断准确性
	● 美国国家健康访谈调查	● 标准化数据收集	● 响应率可能会有所不同
	● 世卫组织世界健康调查	● 患者报告的结果	● 通常为横截面
生命统计数据	● 感兴趣人群之间的可比性	● 资源密集型	
	● 加拿大统计局	● 基于人群的	● 编码不一致
	● 英国国家统计局	● 纵向数据	● 质量可变
	● 美国国家生命统计系统	● 标准化数据收集	● 信息不完全
	● 特定死因死亡	● 报告延迟	

注: AHR, 行政健康记录; EHR, 电子健康记录; WHO, 世界卫生组织

使用至少一种互联医疗技术来监测健康指标(飞利浦, 2017 年未来健康指数)。美国的医院和保险提供商正在迅速向数字移动医疗(mHealth)过渡。同时, 作为合作伙伴关系的大型信息技术公司(如 Apple 和谷歌)与医院之间正在联合开发新的医疗保健生态系统。因此, 只要能够捕获和共享相关数据, 信息技术在任何医疗领域都具有生成大数据的巨大潜力。

带有传感器的连接设备已经被证明对检测全面强直-阵挛性发作癫痫(GTCS)是有用的, 其中一些已获得美国食品和药物管理局(FDA)的批准(如 Embrace、Brain Sentinel)。其他非医学主流的可穿戴设备也正在开发这种医疗连接设备(如苹果手表), 为在癫痫人群中大规模传播提供了可能。

GTCS 我们可以通过测量阵挛期人体运动的传感器(腕式加速度计或压力床传感器), 强直期手臂表面的肌电图和皮肤电活动的变化, 从而可靠地检测出患者是否患有全面强直-阵挛性发作癫痫。心率的变化通过光电容积描记法提取, 也可用于检测各种类型的癫痫发作。最近开发的多模态癫痫发作检测器可能比任何单传感器技术都具有更高的灵敏度和特异性。

通过连接设备检测 GTCS 可以更准确地评估癫痫发作频率和优化治疗, 并通过触发警报及时干

预。这可能有助于减少与癫痫发作有关的不良事件和死亡。通过连接的设备收集的数据还可以提供各种共病的生物标志物, 如 AEDs 的不良反、SUDEP 的风险以及调节癫痫发作的环境和内部因素。现如今, 移动医疗已经被北美大脑计划和欧洲人脑计划证明是精准医学中的组学的补充。

然而, 这一快速发展的领域仍面临着重要挑战, 包括数据隐私和将通常存储在通用云中的连接设备的信息合并到由医疗保健提供商管理的 EHRs 中。ILAE 和国际癫痫病友会的特别合作, 极大可能会推动移动医疗技术在癫痫中的研究。

## 11 医学研究中的大数据资助计划

认识到大数据提供的变革性机遇, 世界各地的政府资助机构已经启动了战略性计划投资, 以加速大数据研究。如下所述。

### 11.1 欧洲联盟

Horizon2020 是欧盟领先的研究与创新计划(2014–2020 年可提供近 800 亿欧元资金)。Horizon2020 计划(<https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/>)下的融资机会包括诸如“大数据技术和超大规模分析”(ICT-12-2018-2020)之类的主题, 这些主题侧重于数据管理、数据处理、深度分析、数据保护、数据可视化和用户体验。



## 11.2 美国

BD2K (大数据到知识) 是美国的旗舰计划, 这是一项 2013 年启动跨国家卫生研究院 (NIH) 的计划, 旨在支持创新和变革性方法和工具的研究和开发, 以最大限度地加快大数据和数据科学整合到生物医学研究中。新的数据科学战略 (<https://datascience.nih.gov>) 包括精准医疗和大脑计划, 而美国国家医学图书馆则是数据科学资源的纽带。美国的另一个联邦资助机构美国国家科学基金会 (NSF) 拥有一个关于推进大数据科学与工程基础和应用的的关键技术和方法学的常设项目。“为 21 世纪科学和工程利用数据”被确定为“未来 NSF 投资的 10 大理念”之一 ([https://www.nsf.gov/about/congress/reports/nsf\\_big\\_ideas.pdf](https://www.nsf.gov/about/congress/reports/nsf_big_ideas.pdf))。

## 11.3 中国

中国的大数据资助计划以对精准医疗的投资为代表。精准医疗是中国政府 2016–2020 年五年计划的一部分, 因其致力于优先考虑基因组学以推动更好的卫生保健成果。随着分子成像、药物靶标和大数据技术的迅速发展, 通过诸如国家高科技研发计划之类的项目投资, 已使其研究者群体和基础设施走在了基因组学和蛋白质组学方法学研究的前沿。

## 12 国际抗癫痫联盟大数据工作组的作用

数字革命为大规模协作性的癫痫临床护理和研究带来了巨大的机遇。ILAE 大数据工作组由癫痫临床医生和研究人员组成, 他们从事不同癫痫研究领域, 并对大规模协作性临床和研究工作感兴趣。其任务是回顾过去和当前的癫痫大数据工作, 并在工作组的任期内推荐有助于提供高影响力的与患者护理直接相关的大数据研究的指南和建议, 同时为围绕此类企业的隐私、法律和道德问题提供参考框架。这些工作有特定的法律管理, 如欧洲的《一般数据保护条例》和美国的 HIPAA 等。

## 13 结论

大数据、数据共享和高性能计算已准备好重构我们提供医疗保健和进行研究的方式。对癫痫的这些主题概述显示了巨大的机遇和重要的挑战。该过程产生新的重要知识成功实例开始出现并应得到加强。为了充分利用大数据的潜力, 需注意政策和程序、安全环境、数据质量标准、数据平台和数据科学模型, 这些模型可以容纳癫痫特征性的大量数据。最重要的是, 在将大数据应用于医疗保健和研究时, 它将需要一种新的思维方式来看待来

自大数据的证据。成功的最大机会将在于国内大规模和国际多中心合作。

**利益冲突声明** 没有人披露任何利益冲突。我们确认我们已阅读《华尔街日报》关于道德出版物的立场, 并确认本报告与那些准则相符。

**免责声明** 本报告由 ILAE 挑选的专家撰写, 并已由 ILAE 批准发表。但作者表达的观点不一定代表 ILAE 的政策或立场。

## 参考文献

- Lohr S. The origins of "big data": an etymological detective story. *New York Times*. February 1, 2013.
- Laney D. 3D Data Management: Controlling Data Volume, Velocity, and Variety, Technical report, META Group. 2001.
- Lhatoo S, Noebels J, Whittemore V. Sudden unexpected death in epilepsy: identifying risk and preventing mortality. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1700-1706.
- Boat TF, Adamson PC, Asbury C. Elements of an Integrated National Strategy to Accelerate Research and Product Development for Rare Diseases. Washington, DC: Institute of Medicine, 2010.
- Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IJ, *et al*. The FAIR guiding principles for scientific data management and stewardship. *Sci Data*. 2016;3: 160018.
- Zhang GQ, Cui L, Mueller R, *et al*. The National Sleep Research Resource: towards a sleep data commons. *J Am Med Inform Assoc*, 2018, 25: 1351-1358.
- Stead M, Halford JJ. Proposal for a standard format for neurophysiology data recording and exchange. *J Clin Neurophysiol*, 2016, 33: 403-413.
- Kearney H, Byrne S, Cavalleri GL, *et al*. Tackling epilepsy with high-definition precision medicine: a review. *JAMA Neurol*, 2019, 76(9): 1109.
- Gymrek M, McGuire AL, Golan D, *et al*. Identifying personal genomes by surname inference. *Science*, 2013, 339(1): 321-324.
- Clayton EW, Evans BJ, Hazel JW, *et al*. The law of genetic privacy: applications, implications, and limitations. *J Law Biosci*. 2019;6: 1-36.
- Bodenreider O. Biomedical ontologies in action: role in knowledge management, data integration and decision support. *Yearb Med Inform*, 2008, 1: 67-79.
- Haendel MA, Chute CG, Robinson PN. Classification, ontology, and precision medicine. *N Engl J Med*, 2018, 379: 1452-1462.
- Hitzler P, Krotzsch M, Parsia B, *et al*. OWL 2 Web ontology language primer. W3C recommendation, 2009.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, *et al*. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, 2010, 51(3): 676-685.
- Berg AT, Cross JH. Towards a modern classification of the epilepsies? *Lancet Neurol*, 2010, 9: 459-461.
- Ashburner M, Ball CA, Blake JA, *et al*. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat Genet*. 2000, 25: 25-9.

- 17 Sahoo SS, Lhatoo SD, Gupta DK, *et al.* Epilepsy and seizure ontology: towards an epilepsy informatics infrastructure for clinical research and patient care. *J Am Med Inform Assoc*, 2014, 21(1): 82-89.
- 18 Cui L, Bozorgi A, Lhatoo SD, *et al.* EpiDEA: extracting structured epilepsy and seizure information from patient discharge summaries for cohort identification. *AMIA Annu Symp Proc*, 2012, 12: 1191-1200.
- 19 Cui L, Huang Y, Tao S, *et al.* ODaCCI: ontology-guided data curation for multisite clinical research data integration in the NINDS Center for SUDEP Research. *AMIA Annu Symp Proc*, 2016, 16: 441-450.
- 20 Cui L, Sahoo SS, Lhatoo SD, *et al.* Complex epilepsy phenotype extraction from narrative clinical discharge summaries. *J Biomed Inform*. 2014;51: 272-9.
- 21 Jayapandian C, Wei A, Ramesh P, *et al.* A scalable neuroinformatics data flow for electrophysiological signals using MapReduce. *Front Neuroinform*, 2015, 9(1): 4.
- 22 Jayapandian CP, Chen CH, Bozorgi A, *et al.* Cloudwave: distributed processing of "big data" from electrophysiological recordings for epilepsy clinical research using Hadoop. *AMIA Annu Symp Proc*, 2013, 13: 691-700.
- 23 Sahoo SS, Jayapandian C, Garg G, *et al.* Heart beats in the cloud: distributed analysis of electrophysiological 'Big Data' using cloud computing for epilepsy clinical research. *J Am Med Inform Assoc*. 2014;21: 263-71.
- 24 Sahoo SS, Wei A, Valdez J, *et al.* NeuroPigPen: a scalable toolkit for processing electrophysiological signal data in neuroscience applications using Apache Pig. *Front Neuroinform*, 2016, 10: 18.
- 25 Sahoo SS, Zhao M, Luo L, *et al.* OPIC: ontology-driven patient information capturing system for epilepsy. *AMIA Annu Symp Proc*, 2012, 12: 799-808.
- 26 Zhang GQ, Cui L, Lhatoo S, *et al.* MEDCIS: multi-modality epilepsy data capture and integration system. *AMIA Annu Symp Proc*, 2014, 14: 1248-1257.
- 27 Mormann F, Kreuz T, Rieke C, *et al.* On the predictability of epileptic seizures. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116(3): 569-587.
- 28 Schulze-Bonhage A, Feldwisch-Drentrup H, Ihle M. The role of high-quality EEG databases in the improvement and assessment of seizure prediction methods. *Epilepsy Behav*, 2011, 22(Suppl 1): S88-93.
- 29 Cook MJ, O'Brien TJ, Berkovic SF, *et al.* Prediction of seizure likelihood with a long-term, implanted seizure advisory system in patients with drug-resistant epilepsy: a first-in-man study. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 563-571.
- 30 Ihle M, Feldwisch-Drentrup H, Teixeira CA, *et al.* EPILEPSIAE—a European epilepsy database. *Comput Methods Programs Biomed*, 2012, 106(1): 127-138.
- 31 Klatt J, Feldwisch-Drentrup H, Ihle M, *et al.* The EPILEPSIAE database: an extensive electroencephalography database of epilepsy patients. *Epilepsia*, 2012, 53(12): 1669-1676.

译自: Lhatoo SD, Bernasconi N, Blumcke I, *et al.* Big data in epilepsy: Clinical and research considerations. Report from the Epilepsy Big Data Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2020;61:1869-1883. <https://doi.org/10.1111/epi.16633>

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](mailto:corporatesaleschina@wiley.com)).

本文版权属于 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](mailto:corporatesaleschina@wiley.com))。

# 热性感染相关性癫痫综合征一例



肖潇, 汤继宏, 王曼丽, 邵艺华, 赵东敬, 张兵兵

苏州大学附属儿童医院 神经内科(苏州 215025)

热性感染相关性癫痫综合征 (Febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) 是一组少见的癫痫综合征, 特征是发热性疾病后内出现的反复癫痫发作、难治性癫痫持续状态 (Refractory status epilepticus, RSE) 或超级难治性癫痫持续状态 (Super refractory status epilepticus, SRSE), 且缺乏感染性脑病的依据<sup>[1,2]</sup>。现报道一例 FIRES 病例的治疗经过, 并复习相关文献, 为该类综合征的临床诊治提供一定的参考。

**病例介绍** 患儿女, 9岁7月龄。因“发热6天, 抽搐3次”于2019年12月5日于苏州大学附属儿童医院住院治疗。患儿入院前6天出现发热, 热峰39℃, 当地医院考虑“呼吸道感染”予对症支持等处理, 但仍反复发热, 入院当天早晨“刷牙”时突发抽搐一次, 表现为神志不清, 呼之不应, 双眼凝视, 面色青紫, 口吐白沫, 持续3~5 min。至当地医院就诊时再次抽搐一次, 发作形式同前, 予止惊后转来我院, 到急诊室后再次抽搐, 表现同前。急查血常规示: 白细胞 $2.79 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞57%、CRP $<0.5 \text{ mg/L}$ ; 心电图示: 窦性心律; 头部断层扫描(CT)未见明显异常, 以“抽搐待查”收入儿童重症监护室(PICU)。患儿既往无抽搐史, 无精神运动发育迟滞, 否认惊厥家族史。入院时查体: T $38.1 \text{ }^\circ\text{C}$ , P $92 \text{ 次/min}$ , R $20 \text{ 次/min}$ , 体重22 kg, SpO<sub>2</sub>99%; 神志清楚, 精神软, 颈无抵抗, 咽红, 双肺、心、腹部和神经系统检查未见明显异常; 入院后查肝肾功能、血电解质、铁蛋白、甲功全套、血氨、血结核抗体等未见明显异常; 脑脊液常规、生化及其培养未见异常; 血、脑脊液人类与微生物全基因组高通量测序(NGS): 阴性。

入院后患儿频繁抽搐, 每天24 h持续不间断大发作表现, 且发作间期意识不清, SpO<sub>2</sub>降至90%以下, 考虑: ①抽搐待查: 重症脑炎? 脓毒症相关

性脑病? ; ②惊厥持续状态; ③呼吸衰竭。予积极抗感染(如利奈唑胺、阿昔洛韦等)、降颅压、丙种球蛋白封闭抗体、甲泼尼龙抑制炎症反应等, 抽搐不能控制, 并予呼吸机辅助呼吸。在每天24 h不间断抽搐中, 联合应用多种镇静药及麻醉药[咪达唑仑 $15 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 、盐酸瑞芬太尼注射液 $3 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 、丙泊酚 $5 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 、利多卡因 $6 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ]及多种抗癫痫药物(AEDs)[鼻饲托吡酯 $10.2 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 及静脉维持丙戊酸钠 $1.2 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 等], 患儿仍神志不清, 持续抽搐, 发作形式逐渐转为眼睑、口角及肢体等局灶性发作。入院第6天(2019-12-10)首次动态脑电图(EEG)提示: 周期性暴发-抑制, 暴发波为中-高波幅不规则慢波、棘慢复合波、多棘慢波, 持续2~10 s不等, 抑制段为低平波持续1~5 s(图1)。结合患儿病史、临床表现及辅助检查, 诊断“FIRES、超级难治性癫痫持续状态”。在血、尿遗传代谢病筛查除外脂肪酸代谢障碍后, 于病程第12天(2019-12-16)开始生酮饮食治疗, 仍每天不间断抽搐, 积极AEDs及生酮治疗19天, 仍每天不间断抽搐, 故病程第31天(2020-1-4)加用吡仑帕奈 $2 \text{ mg}$ 每日一次治疗, 联合生酮饮食及咪达唑仑 $10 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 、托吡酯 $10 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、丙戊酸钠 $1.5 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 、利多卡因 $6 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 等多重抗癫痫治疗, 患儿局灶性发作有所减少, 于病程第45天(2020-1-18)撤除呼吸机。病程第48天(2020-1-21)首次查头部核磁共振成像(MRI)提示: 双侧额颞顶叶皮层下及双侧豆状核异常信号(图2)。病程第55天(2020-1-28)起神志有所改善, 呼之有反应(眼球转动), 但仍有眼睑、口角及肢体等部位癫痫局灶性持续状态, 考虑抽搐控制不全, 同日再加用拉考沙胺 $2.27 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 治疗, 随着吡仑帕奈 $2 \text{ mg}$ 每日两次、托吡酯 $10.2 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、丙戊酸钠 $34.5 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、咪达唑仑 $4.5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 、利多卡因 $2 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 等多药联合、镇静药及生酮饮食治疗下, 患儿局灶性持续状态逐渐减少, 于病程第65天(2020-2-7)转入神经内科。

在神经内科逐渐上调拉考沙胺剂量并调整托

DOI: 10.7507/2096-0247.20210030

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

通信作者: 汤继宏, Email: tjhzh@126.com





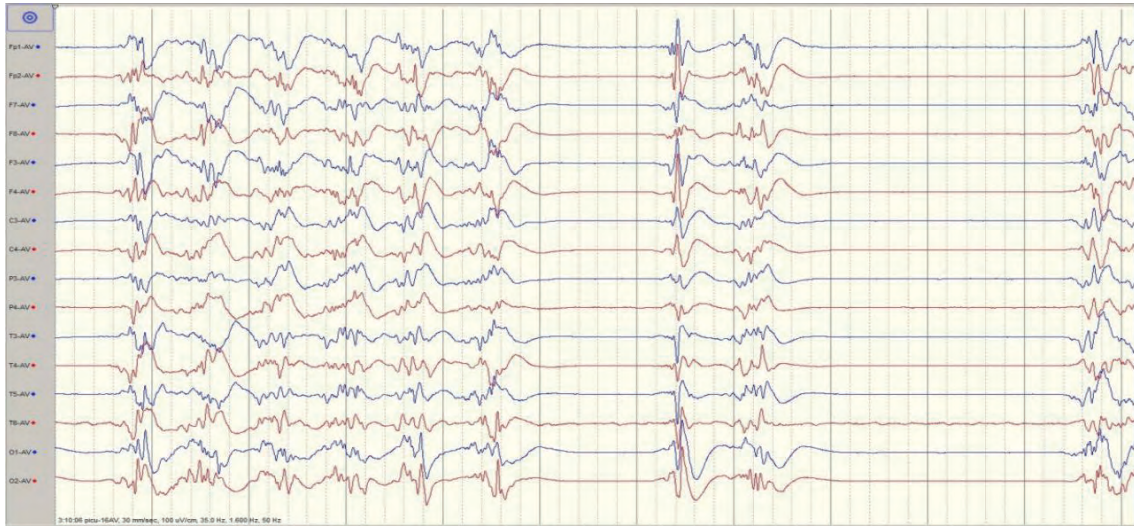


图 1 病程第 6 天动态脑电图

周期性暴发-抑制，暴发波为高波幅 1.5 ~ 2 Hz 不规则慢波、棘慢复合波、多棘慢波，持续 2 ~ 10 s 不等，抑制段为低平波持续 1 ~ 5 s

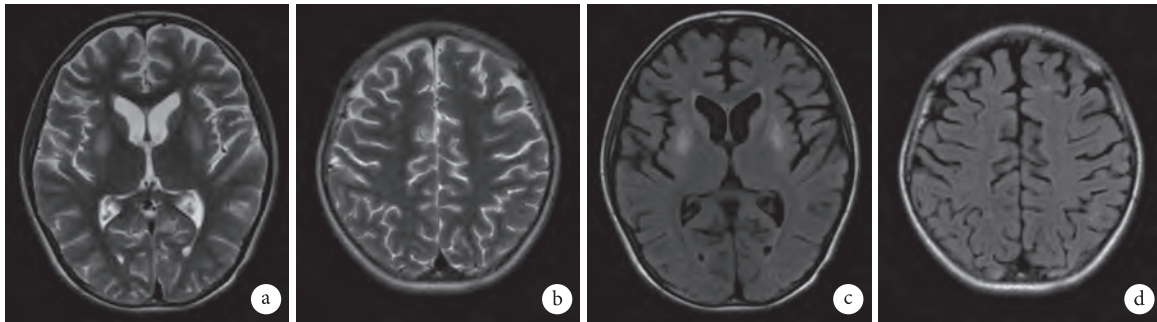


图 2 病程第 48 天头部核磁共振成像

双侧额颞顶叶皮层下及双侧豆状核异常信号，脑沟裂及双侧外侧裂池增宽。a, b. T2 序列；c, d. T2 Flair 序列

吡酯、丙戊酸钠剂量；逐渐停用咪达唑仑及利多卡因剂量等，患儿逐渐神志清楚，局灶性发作减少，四肢肌力缓慢恢复。病程第 84 天 (2020-2-26) 复查 EEG 提示：发作同期及间期可见双侧额颞部为主的 14 ~ 30 Hz 棘波节律短阵发放，左侧较明显 (图 3)。病程第 87 天 (2020-2-29) 复查头部 MRI 提示：双侧额颞顶叶皮层下及双侧豆状核异常信号较前范围缩小 (图 4)。病程第 96 天 (2020-3-9) 出院，当时拉考沙胺 100 mg 每日两次 [11.1 mg/ (kg·d)]、吡仑帕奈 2 mg 每日两次 [0.22 mg/ (kg·d)]、托吡酯 100 mg 每日两次 [11.1 mg/ (kg·d)]、丙戊酸钠 200 mg 每日三次 [33 mg/ (kg·d)] 及硝西泮 1.25 mg 每日三次 [0.2 mg/ (kg·d)] 及生酮饮食联合治疗。出院时患儿神志清楚，消瘦，全身皮下脂肪菲薄，能自我进食，口齿清晰，对答切题，说话音量稍低，认知有所减退，偶有口角及右手抖动，每次持续数十秒至数分钟，能站立，四肢肌力 IV 级，四肢肌张力稍低，膝腱反射存在，双侧巴氏征阴性。

讨论 近年来，FIRES 越来越多地被临床医生所认识和关注。2010 由 van Baalen 等首先提出了“FIRSE”这一命名<sup>[2]</sup>。FIRES 现被认为是新发难治性癫痫持续状态 (New-onset refractory status epilepticus, NORSE) 的一个亚型，病初有感染性发热，发热后 24 h 至两周出现难治性癫痫或其持续状态，癫痫发作出现时可不伴发热<sup>[3]</sup>。各年龄段均可发生 FIRES，以 5 ~ 13 岁最多，患儿多为既往生长发育正常、无癫痫病史及相关家族史的健康学龄期儿童<sup>[4]</sup>，本病例符合这一情况。

目前 FIRES 病因未明，患者多于感染性发热后 24 h ~ 2 周内出现 RSE 甚至 SRSE，每日癫痫发作可达 50 ~ 100 次<sup>[1]</sup>。癫痫的发作形式可为局灶性或局灶性泛化全面性发作<sup>[5]</sup>。患者多伴意识障碍，常需要呼吸机辅助通气。其急性期可持续数周至数月<sup>[1]</sup>，约 30% 的患者死于此期。急性期后无明显平台期或静止期，直接进入慢性期<sup>[2]</sup>，幸存者多遗留难治性癫痫，并有约 66% ~ 100% 伴随认知倒退<sup>[5]</sup>。本患



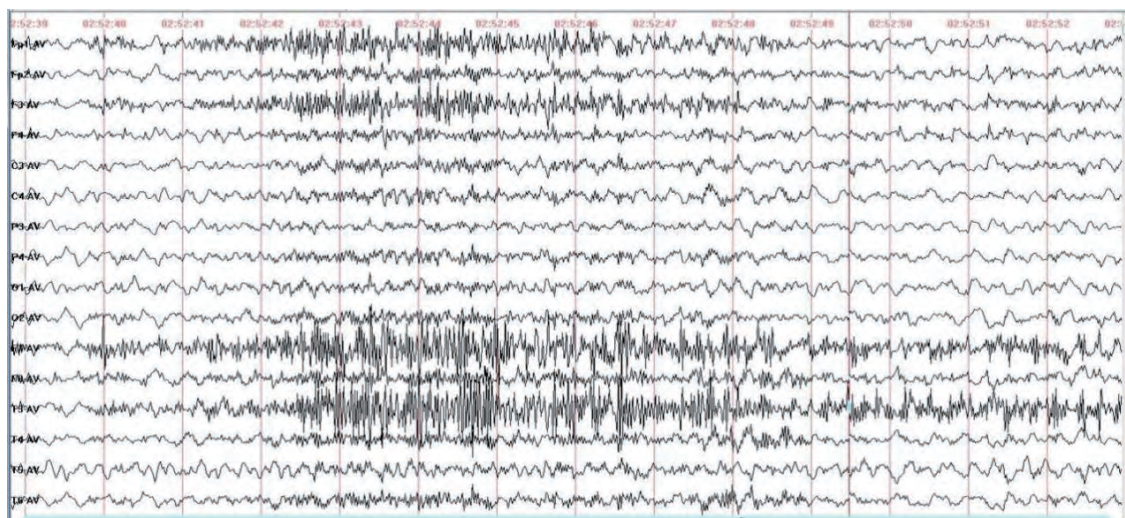


图3 病程第84天复查视频脑电图  
 发作同期及间期可见双侧额颞部为主的14~30 Hz棘波节律短阵发放,左侧较明显

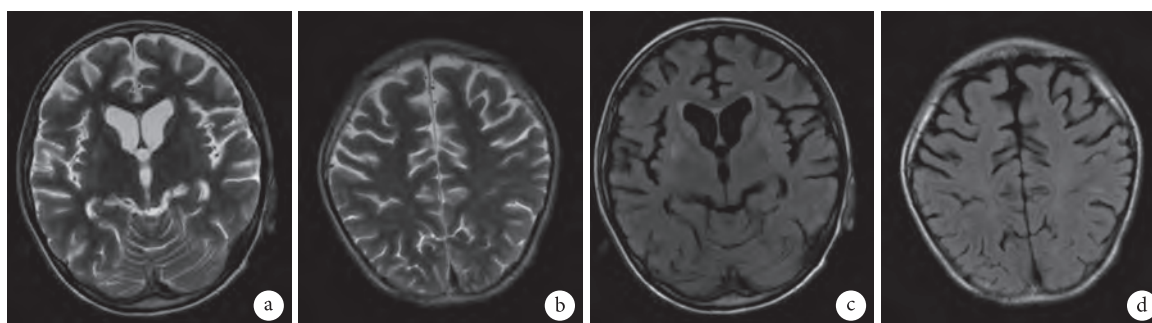


图4 病程第87天复查头部核磁共振成像  
 双侧额颞顶叶皮层下及双侧豆状核异常信号较前范围缩小,脑萎缩改变。a, b. T2序列; c, d. T2 Flair序列

儿发热6 d后出现SRSE,经过3个月积极抗癫痫及对症治疗,疾病好转出院。

FIRES早期患者脑脊液淋巴细胞计数可有轻度上升,糖和蛋白基本正常,未发现与本病相关性较高的特异性病毒及自身免疫抗体<sup>[1,5,6]</sup>,EEG监测显示FIRES的放电多为局灶性或局灶性泛化为全面性,急性期发作癫痫持续状态时EEG可见暴发-抑制<sup>[1,7]</sup>。头部MRI扫描在疾病早期可无阳性发现,部分患者可见海马及颞区T2信号增强<sup>[8,9]</sup>。结合本病例,未发现相关性病因,急性期麻醉药止惊期EEG为周期性暴发-抑制表现,以后过渡为双侧额颞部为主的棘波节律短阵发放;头部MRI除脑萎缩外,还可见双侧额颞顶叶皮层下及双侧豆状核异常信号,表明FIRES影像学存在多种脑损伤,缺乏特异性变化。

有报道提出生酮饮食不仅对FIRES急性期癫痫持续状态有效,亦有助于改善远期认知功能,这可能是因其同时具有抗炎及对抗自身免疫反应的功<sup>[1,5,10]</sup>。临床多使用较大剂量的苯二氮卓类、咪

达唑仑、苯巴比妥类及其他常规AEDs治疗癫痫持续状态<sup>[11,12]</sup>。该患儿采用上述方法处理,仍存在眼睑、口角及肢体等部位癫痫局灶性持续状态,抽搐控制不全,因此试用第三代新型AEDs——拉考沙胺及吡仑帕奈,分别通过选择性增强电压门控钠离子通道的慢失活效应及非竞争性抑制突触后AMPA受体与谷氨酸的作用发挥抗癫痫作用<sup>[13-15]</sup>,此两种药物作用机制不同,联合应用可以协同控制难治性癫痫及其持续状态。

本病例急性起病,入院后短时间内即出现SRSE,排除各种感染性、免疫性及遗传代谢性病后诊断考虑FIRES。患儿急性期积极用各种AEDs(最多时五种)、麻醉药及生酮饮食等效果欠佳,癫痫持续状态极难控制,联合拉考沙胺和吡仑帕奈等第三代AEDs后,病情逐渐稳定,至出院时麻醉镇静药已减停,AEDs减至四联,其中托吡酯及丙戊酸钠均维持于常规较低剂量;拉考沙胺及吡仑帕奈等新型AEDs既往在FIRES治疗中的效果缺乏充足的临床数据支持,但在本病例FIRES急性期的

SRSE 治疗中表现出了良好的添加作用。值得注意的是, 本例患者年龄较小, 应用此两种新型药物需与家长签订知情同意。患儿出院后恢复期的治疗效果及可能的不良反应仍需继续密切随访观察。FIRES 急性期的癫痫持续状态依靠常规抗癫痫治疗极难控制, 故有必要进行大样本、多中心、长期随访的临床对照研究, 以评价新型 AEDs 对 FIRES 的确切疗效及安全性。

#### 参考文献

- 1 Serino D, Santaone ME, Caputo D, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): prevalence, impact and management strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 1897-1903.
- 2 van Baalen A, Hausler M, Boor R, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1323-1328.
- 3 Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, *et al.* New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia*, 2018, 59(4): 745-752.
- 4 Kramer U, Chi CS, Lin KL, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia*, 2011, 52(11): 1956-1965.
- 5 Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, *et al.* Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand*, 2010, 121(4): 251-256.
- 6 Patil SB, Roy AG, Vinayan KP. Clinical profile and treatment outcome of febrile infection-related epilepsy syndrome in South Indian children. *Ann Indian Acad Neurol*, 2016, 19(2): 188-194.
- 7 Fox K, Wells ME, Tennison M, *et al.* Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): A Literature Review and Case Study. *The Neurodiagnostic Journal*, 2017, 57(3): 224-233.
- 8 Rivas-Coppola MS, Shah N, Choudhri AF, *et al.* Chronological evolution of magnetic resonance imaging findings in children with febrile infection-related epilepsy syndrome. *Pediatric Neurology*, 2016, 55: 22-29.
- 9 Howell KB, Katanyuwong K, Mackay MT, *et al.* Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia*, 2012, 53(1): 101-110.
- 10 van Baalen A, Vezzani A, Hausler M, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome: Clinical review and hypotheses of epileptogenesis. *Neuropediatrics*, 2017, 48(1): 5-18.
- 11 Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*, 2011, 134(Pt 10): 2802-2818.
- 12 Nosadini M, Mohammad SS, Suppiej A, *et al.* Intravenous immunoglobulin in paediatric neurology: safety, adherence to guidelines, and long-term outcome. *Developmental medicine and child neurology*, 2016, 58(11): 1180-1192.
- 13 Rogawski MA, Tofighty A, White HS, *et al.* Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res*, 2015, 110: 189-205.
- 14 洪震, 廖卫平, 孟红梅, 等. 拉考沙胺添加治疗中国部分性癫痫发作患者的疗效和安全性: 一项随机双盲试验和开放标签扩展试验的亚组分析和事后分析. *中国临床神经科学*, 2019, 27(4): 361-378.
- 15 孙丰森, 张世鹏, 许述. 4 种抗癫痫新药的研究和开发. *国际药理学研究*, 2018, 45(11): 845-851.

# 新型冠状病毒肺炎中急性症状性痫性发作及其危险因素：多中心回顾性研究

陆璐<sup>1</sup>, 熊维希<sup>1</sup>, 刘丹<sup>2</sup>, 刘靛<sup>3</sup>, 杨丹<sup>3</sup>, 李念<sup>4</sup>, 慕洁<sup>1</sup>, 郭建<sup>1</sup>, 李为民<sup>2</sup>, 王刚<sup>2</sup>, 高慧<sup>1</sup>, 张颖颖<sup>1</sup>, 林岷涛<sup>1</sup>, 陈蕾<sup>1</sup>, 沈丝丝<sup>1</sup>, Josemir W. Sander<sup>5,6,7</sup>, 罗建飞<sup>8</sup>, 陈胜利<sup>3</sup>, 周东<sup>1</sup>

1. 四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)

2. 四川大学华西医院 呼吸与危重症医学科(成都 610041)

3. 重庆三峡中心医院 神经内科(重庆 404000)

4. 四川大学华西医院 医务科(成都 610041)

5. National Institute for Health Research University College London Hospitals Biomedical Research Centre, University College London Queen Square Institute of Neurology, London, UK

6. Chalfont Centre for Epilepsy, Chalfont St Peter, UK

7. Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede, the Netherlands

8. 武汉大学人民医院 胃肠外科(武汉 430060)

**背景** 自2019年12月,新型冠状病毒肺炎在武汉被首次报告以来,新冠病毒开始在全球蔓延。该疾病由新型冠状病毒,即重症急性呼吸综合征冠状病毒2(Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起,2020年3月12日,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)正式宣布了该病毒感染引起的综合征为“大流行”(Pandemic)。根据WHO在2020年4月7日的统计报告,当时全球已报告了超过120万例确诊病例,及超过7.2万死亡病例。早期研究提示,新型冠状病毒肺炎可感染所有年龄段人群,在重症患者,将导致呼吸困难、低氧、急性呼吸窘迫综合征和败血性休克等。

新型冠状病毒肺炎的大流行对癫痫患者也造成了很大的影响。但此前并无证据解答癫痫患者是否有较高新冠病毒感染风险,以及在新冠病毒肺炎的病程中,是否可能会发展急性症状性痫性发作。本研究的目的是阐明新型冠状病毒肺炎感染引起急性期症状性痫性发作的发生率及风险。

**方法** 该项研究为多中心回顾性研究,在进行前得到了四川大学华西医院伦理委员会的批准(2020[100]号)。该研究的数据来源于湖北武汉市、重庆市及四川省三地的42家官方指定的新型冠状病毒肺炎诊疗医疗单位,包括武汉大学人民医院东分院(华西团队所在病房)、重庆三峡中心医院及四川省指定的新冠定点医院(详细列表可参加附录S1)。研究纳入了2020年1月18日起至2月18日期间,连续纳入了上述参与医院中出院或死亡

的全部新冠患者。患者的诊断参照国家卫健委印发的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》标准,所有入组患者的病毒核酸检验均呈阳性。纳入患者按照上述国家诊疗标准,分为轻型、普通型、重型及危重型。在本研究中,我们将重症及危重症病例合并为重症组,轻型和普通型病毒合并为轻度组进行数据分析。出院时的情况为临床治愈或死亡。共计11名神经科医师应用标准的病例报告表参照所有纳入患者的电子病例进行了详细审查,主要提取了人口学特征、流行病学史、病程、并发症、治疗经过及急性痫性发作相关危险因素的数据。急性痫性发作相关危险因素定义包括:急性脑血管疾病、颅脑创伤(TBI)、中枢神经系统感染、休克、缺氧、严重的代谢紊乱、多器官功能衰竭综合征、败血症、接触高危药物或有毒物质等。

**结果** 研究共自参与医院连续纳入了304例确诊新冠患者,主要来源于四川省(174例),其次为重庆(81例)和武汉(49例)。共发现10例死亡病例,病死率在武汉为6.1%(3例)、重庆为4.9%(4例),而在四川为1.7%(3例)。在108例重症组患者中,47%(51例)应用机械通气,19%(16例)应用镇静剂治疗。除外镇静剂作用,296例患者的意识状态未见明显异常。8人存在脑病症状,1例昏睡,1例谵妄,6例昏迷。根据临床表现、辅助检查结果及治疗反应,上述8人中未发现非惊厥性癫痫持续状态。但由于考虑接触传染风险,所有患者并未行常规或长程脑电图检测。



研究纳入患者中未见合并癫痫者,住院期间无人发生任何痫性发作、高热惊厥或癫痫持续状态。2例患者出现了可疑发作,但后续诊疗证实其中1例为急性应激反应,另一例为低血钙抽搐。

例一 女,32岁。其病例报告其出现了双侧身体的痉挛,伴有口角歪斜,无意识障碍,约持续1分钟。后续对其的神经心理评估考虑患者出现急性焦虑,并应用奥氮平、帕罗西汀及地西洋治疗。后续未出现类似发作。

例二 女,65岁。入院后2小时内双侧四肢肌阵挛样动作,无意识障碍,后续诊疗中发现患者存在电解质紊乱,包括低钠、低钾及低钙血症。而在代谢紊乱纠正后,未在出现类似发作。

尽管未见临床痫性发作,有84例患者(27%)报告了可能引起痫性发作的系统性或神经系统相关的危险因素。最常见的危险因素是缺氧。未观察到符合国际抗癫痫联盟定义标准的严重电解质紊乱,但存在较多诊断为电解质紊乱的患者,低钾血症40例,低钠血症34例,低钙血症22例。多数患者的尿素,肌酐和血清葡萄糖水平较为稳定。在两名存在慢性肾功能不全的病例中肌酐水平显著增加。该队列还发现1例颅脑外伤伴硬膜外血肿,脑挫伤和颅底骨折。5例患者发生感染性休克,3

例患者存在血容量不足或心脏引起的休克。94例中应用了抗生素治疗,最常用的抗生素为莫西沙星( $n=53$ , 17%)、哌拉西林舒巴坦钠( $n=30$ , 10%)和第三代头孢菌素( $n=21$ , 7%)。

**结论** 这一对新型冠状病毒肺炎患者的多中心观察性研究没有发现急性发作或癫痫持续状态发生,但大量患者存在急性症状性发作的危险因素,这为新冠肺炎与急性症状性痫性发作的相关性提供了直接证据;研究中未发现癫痫患者,目前也无证据证明癫痫患者是新冠肺炎的高危人群。数据提示新冠肺炎急性期发作的风险较小,部分重症患者可能出现痫性发作相关的危险因素增加痫性发作可能,需要早起干预以最大程度降低发作风险。病毒感染本身以及其导致的危险因素都未提示新冠病毒患者中出现急性症状性痫性发作的重大风险。但仍需进行长期前瞻性研究来进一步探索新冠感染后癫痫或痫性发作的发病风险是否升高。

摘译自: Lu L, Xiong W, Liu D, *et al.* New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: a retrospective multicenter study. *Epilepsia*, 2020, 61 (6): e49-e53.



## 丁玎教授：抗癫痫事业里每个人都是“小齿轮”

“很多人都问过我同样的问题，如何看待癫痫这种疾病？我的回答永远是：没有人比患者更了解癫痫，而我们永远在外围。”作为国际癫痫病友会(IBE)副主席、中国抗癫痫协会(CAAE)副秘书长、复旦大学附属华山医院神经病学研究所流行病学专家，丁玎教授却认为，对于癫痫自己依旧“知之甚少”。

当癫痫病因依旧成谜，当污名化、病耻感正困扰患者，丁玎教授和她的同行们早已将目光从“病”转移到“人”的身上。面对癫痫疾病，丁玎教授期待，抗癫痫事业里每个人都是“小齿轮”。

### “陪伴式”医患关系

目前的诊疗水平癫痫尚不能被根治，控制癫痫发作之后，患者将进入漫长的随诊期，有的甚至需要终身前往医院“打卡”。对部分癫痫患者来说，“癫痫是一个没有终点的疾病，会伴随患者直至死亡”。尽管当用药之后，患者的癫痫发作得到很好控制，表面看他们和正常人一样。从事癫痫诊疗的医生有种特殊的职业体验，他们会在不知不觉中以疾病为桥梁融入到患者的人生路途中。漫长的随诊过程中，患者正经历上学、青春期、结婚、生育、更年期等诸多人生节点。每一个人生节点上，他们会再次走进诊室，也许医生能给予的不再是疾病用药方面的指导，更多的是“能与不能”。全生命周期的参与，治疗已经位居其后，更多的是医患之间的陪伴与守候，医生也悄然成为家庭中的一员，分享癫痫患者家庭的喜怒哀乐。癫痫患者就像归巢的鸟儿，获取鼓励和支持之后再次飞翔。“一直回来复诊，每一个生命节点都会想起医生，这种医患关系非常特别，慢慢演变成保驾护航的关系。”丁玎教授说。

### “抗”字的背后

在 CAAE 举办的第八届 CAAE 国际癫痫论坛癫痫患者关爱专场中，作为主持人，丁玎教授被很多病友称呼为“老师”而不是“医生”。师者，传道、解惑、授业，称谓变化的背后埋藏着诸多故事。从事癫痫疾病研究多年，对于“抗”字，丁玎教授有着深刻的理解和解读。“别的疾病多是治，癫痫疾病更多的是对抗。患者要对抗自己的自卑

感，对抗社会的歧视”。

深知癫痫疾病的“性格”，丁玎教授更认识到“抗”的分量。“大发作的场面很难堪，大庭广众之下的表现没有尊严，尽管只有几分钟，对于患者的心灵打击是巨大的”。发作不可预测，癫痫患者的人生充满着“不确定”。“完全活在对将来无法控制的预期中，这种感觉很煎熬、很紧张”。

### 谜题与答案

癫痫留给医生很多谜题，疾病成因、精准预测发作、如何彻底根治。癫痫患者则留给医生的是确切答案，有时治愈，常常帮助，总是安慰。

“生活质量”，成为悬在癫痫疾病诊疗医生头上的拷问。哀大莫过心死，癫痫得到控制之后，患者依旧活在惴惴不安和歧视之中，这不是医生想看到结果“药物、手术等手段能够控制癫痫的发作，这算治好吗？”。

作为“癫痫患者心理干预援助项目(上海)的负责人，丁玎教授看到药物之外患者更需要的东西。“抑郁、焦虑是癫痫患者普遍存在的问题，不得不承认心理干预在癫痫治疗中的作用”。从“治疗”到“关爱”，从“控制”到“帮助”，面对癫痫，医生究竟能做什么、该做什么，从事癫痫疾病诊疗的医生已经很清楚。“怎么把疾病机制研究清楚，攻坚克难疾病成因，药物治疗手段取得突破，这是我们应该做的”。另一方面，医生可以做的更多。“我们做这么多社会层面的工作，消除歧视和病耻感，就是为了让患者获益。这是长远工作，不再谈癫痫色变，需要好几代人的努力与接力”。

### 期待更多患者向阳而生

让癫痫患者向阳而生，这是所有从事癫痫诊疗医生的共同的心愿。

在 CAAE 的倡导下，CAAE 设置有癫痫病友工作委员会，在其倡导、指导下，大量从事癫痫诊疗的医生牵头成立病友组织，广泛开展患者关爱活动。丁玎教授看到了进步和改变。

“最初是患者教育、疾病科普、用药知识指导、防护知识宣教等，现在更多的是如何与疾病共存，提高生活质量，开发业余爱好，实现人生价值。这个群体也在崛起，他们在努力发出自己的声音”。

尽管中国抗癫痫事业往上走了一个台阶,丁玎教授希望还能继续加速往前走。与发达国家相比,针对癫痫患者的诊疗和支持依旧有很大的提升空间。“从治疗的角度来看,经济发达地区三甲医院、教学医院,诊断、治疗手段与国外相仿,已实现药物、器械的可及性,不过中西部地区依旧存在不足。”据流行病学调查,中国目前现有 900 ~ 1 000 万

癫痫患者,这相当于欧洲几个国家的人口总数。

“每个患者需求、期待值不同,个体化的诊疗和照护是我们奋斗的目标”。丁玎教授更期待在患者管理、支持上能做得更好。

(本文经中国抗癫痫协会授权,转载自中国抗癫痫协会官网,原文网址:<http://www.caae.org.cn/news/show/id/299>)