癫痫杂志

DIANXIAN ZAZHI

第7卷 第4期

2021年7月出版

2015年7月创刊

双月刊

装帧质量问题,请向编辑部调换。

主 管 中华人民共和国教育部 主 办 四川大学	目 次	
编 辑 癫痫杂志编辑委员会 编委会主任委员 李世绰 主 编	论 著 生酮饮食治疗热性感染相关性癫痫综合征 5 例并文献复习邓瑶, 喻韬, 陈小璐, 等 脆弱拟杆菌(BF839)辅助治疗难治性癫痫有效性的 初步临床研究	281
周东 编辑部主任 杜亮	·····································	288
出 版 四川大学出版社 四川省成都市武侯区科华北路 141 号附 3 号, 610041 电话(传真):(028)85421227 E-mail:Journalofepilepsy@163.com		296302
http://www.journalep.com 印 刷 成都市富生实业有限公司	过程分析 	309
国内外公开发行 订 购 全国各地邮政局 邮发代号: 62-604	施胶质瘤患者癫痫发作与脂代谢和营养指标的相关性分析 李兴超,张金岭,李明柱,等	314
邮 购 四川大学出版社 四川省成都市武侯区科华北路 141号附3号,610041 电话(传真):(028)85422060	专家建议 癫痫患者与新型冠状病毒肺炎疫苗:专家建议 中国抗癫痫协会癫痫社区管理工作委员会	323
定 价 每期 25.00 元,全年 150.00 元 中国标准连续出版物号 ISSN 2096-0247 CN 51-1762/R	综 述 新型冠状病毒疫苗与癫痫相关研究进展 	327
2021 年版权归四川大学所有, 除非特别声明,本刊刊出的所有文章 不代表本刊编辑部的观点。如有印刷	東明珠,石祺,王小姗 肌阵挛与肌阵挛癫痫	335

1	癫痫与糖尿病的相关性研究进展	
1		343
		350
教学	· ·园地	
<u> </u>	新医科+5G 背景下神经病学课堂教学模式新探索	
	刘文钰,吴欣桐,周东	355
Epilo	epsia专栏	
ź	利用自动病变检测规划立体定向脑电图:可行性回顾性研究	
4	·····································	358
2	癫痫持续状态的脑脊液和血液生物标志物	367
病例]分析	
,	WDR45 基因突变致 Rett 样症状与痉挛共存发作一例	
		379
世界	! ¹ 舞台 中国好声音	
,	儿童痉挛发作的手术策略分析	
		384
协会	· ·简介	
J	广东省抗癫痫协会	· 扉 4

JOURNAL OF EPILEPSY

Bimonthly

Established in July 2015

Volume 7, Number 4

July, 2021

Responsible Institution

Administration of Education,

People's Republic of

China

Sponsor

Sichuan University

Editor

Editorial Board of Joural of Epilepsy

Chairman, Editorial Board

Li Shi-chuo (李世绰)

Editor-in-Chief

Zhou Dong (周东)

Managing Director

Du Liang (杜亮)

Publisher

Sichuan University Press 141# Kehua Road,

Chengdu, Sichuan, 610041

TEL (FAX): 86-28-85421227

E-mail: Journalofepilepsy@163.com

http://www.journalep.com

Printing

Chengdu Fusheng Industrial Co., Ltd.

Domestic Distributor

The Press Publish Office of Sichuan

Province Postal code 62-604

CSSN

ISSN 2096-0247

CN 51-1762/R

Copyright® 2021 by the represent the Editorial Dpeartment of Journal of Epilepsy All articles published represent the opinions of the authors, do not reflect the official policy of the editorial board, unless this is clearly specified

CONTENTS IN BRIEF

Articles

Ketogenic diet in the treatment of 5 cases of febrile infection-related	
epilepsy syndrome and literature review	
DENG Yao, YU Tao, CHEN Xiaolu, et al ·····	281
The beneficial effect of Bacteroides Fragilis (BF839) as a supplementary	
treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study	
DENG Yuhong, LIN Chuhui, CAO Dezhi	288
Establishment of a risk nomogram model for predicting the excitatory	
response of vagus nerve in patients with functional epilepsy after	
radiofrequency thermocoagulation	
LIN Yaoxin, WANG Fu, ZHONG Xuguang, et al ·····	296
A study of a predictive score system about monotherapy failure in initial	
epilepsy patients—a single center real world research	
LI Yaping, ZHANG Chen, CHEN Ru, et al · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	302
Analysis of clinical characteristics, neuroimaging, diagnosis and treatment	
process of inpatients with juvenile myoclonic epilepsy	
FAN Zhenyu, LIU Yaqing, DANG Xiaoli, et al ·····	309
Clinical analysis of 109 cases of epilepsy secondary to cerebral infarction	
YANG Yang, WANG Guangxin, LIU Peng, et al ·····	314
Analysis of correlation between epileptic seizure and lipid metabolism	
and nutritional indicators in patients with glioma	
LI Xingchao, ZHANG Jinling, LI Mingzhu, et al · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	318

・协会简介・

广东省抗癫痫协会

成立时间: 2011 年 本届会长: 周列民

本届副会长: 翟琼香、易咏红、廖建湘、朱丹、张新伟

本届秘书长: 陈子怡 本届常务理事人数: 23 名 本届理事人数: 64 名

简介

广东省抗癫痫协会于 2011 年 7 月正式成立,目前协会成员 316 名,包括神经内科、外科、儿科、影像科、康复科、电生理等癫痫相关领域的专家,涵盖广州、深圳、佛山、中山、东莞、珠海、惠州、汕头、韶关、梅州等地。

目前组织架构包括会长周列民教授,副会长翟琼香教授、易咏红教授、廖建湘教授、朱丹教授和张新伟教授共5名,秘书长陈子怡副教授,副秘书长邓宇虹副教授和操德智副教授共2名,常务理事包括广州市儿童医院梁惠慈教授、中山二院杨炼红教授等23名,理事包括深圳市儿童医院陈黎副教授、胡雁副教授等64名。作为全省性的致力于癫痫控制与预防的非赢利性社会组织,协会团结广大关注癫痫诊治的医务工作者,积极发挥专家优势和学术优势,开展各项活动,如广东省抗癫痫协会先后承办多届华南癫痫论坛;在"6·28国际癫痫关爱日"应中国抗癫痫协会号召,协会连同省内各家三甲医院举办了形式多样的关爱活动,包括名优专家义诊、癫痫科普知识讲座、病友联谊等活动;积极组织多次神经内外科疑难病例沙龙,展现了广东癫痫领域临床工作的逐年进步现状,也体现了广东省癫痫专家孜孜不倦、求真求实的态度;为了加强基层医院的癫痫指南普及,促进省内癫痫领域的学术交流与合作,宣传癫痫的规范化治疗等。

成立至今,协会会员不断增加,协会常务理事及理事定期召开会议,完善组织架构,修改章程,并且开展各种形式的学术和公益活动,在省内癫痫届盛事中国均担任主导角色,有力推动了广东省的癫痫事业蓬勃发展。

广东省抗癫痫协会 2021-07

・论 著・

生酮饮食治疗热性感染相关性癫痫综合征 5 例并文献复习



邓瑶,喻韬,陈小璐,罗蓉

四川大学华西第二医院 小儿神经科 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室(成都 610041)

【摘要】目的 通过 5 例热性感染相关性癫痫综合征 (Febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) 患 儿的诊治分析并文献复习, 探讨生酮饮食 (Ketogenic diet, KD)的治疗效果。方法 回顾性分析 2016 年 8 月—2019 年 9 月四川大学华西第二医院小儿神经科收治的 5 例 KD 治疗 FIRES 患儿的临床情况, 结合文献资料, 总结 其疾病特点、预后和 KD 治疗效果。结果 5 例 FIRES 患儿年龄 (5.8±2.0) 岁, 男女比例 2:3,均为发热诱导继之出现药物难以控制的癫痫持续状态,发热至首次抽搐发作间隔 4~7 天, 前驱症状为上呼吸道感染、头晕呕吐、乏力、精神萎靡、食欲不振等, 抽搐表现为局灶、局灶继发全身或全面性发作, 脑电图呈背景节律慢化、多灶性痫性放电改变, 病程早期头部影像学检查基本正常, 随着病程进展, 逐步出现脑萎缩改变, 额、顶、枕叶、脑室旁可见异常信号影。多种抗癫痫药物、激素、丙种球蛋白、血浆置换等治疗效果差, 认知损害严重。启动 KD 治疗后 2 周内起效, 抽搐情况减少, 其中 1 例得到完全控制, 认知功能基本恢复正常, 仅伴轻度学习障碍; 2 例抽搐减少 50%以上, 遗留轻中度认知损害, 另 2 例长期治疗效果差, 遗留难治性癫痫发作和重度智力障碍。结论 FIRES 是一种严重的癫痫性脑病, 绝大多数可遗留严重的认知功能损害和难治性癫痫发作, 药物治疗及预后差, KD 治疗有益于控制急性期 FIRES 患儿癫痫发作。

【关键词】 热性感染相关性癫痫综合征; 难治性癫痫; 生酮饮食; 儿童

Ketogenic diet in the treatment of 5 cases of febrile infection-related epilepsy syndrome and literature review

DENG Yao, YU Tao, CHEN Xiaolu, LUO Rong

Department of Pediatric Neurology, West China Second University Hospital, Key Laboratory of Birth Defects and Related Disease of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: LUO Rong, Email: 1109329811@qq.com

【Abstract】Objective According to the diagnosis and treatment analysis of 5 children with Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) and literature review, to explore the therapeutic effect of Ketogenic diet (KD). Methods A retrospective analysis of the clinical status of 5 children with KD treatment of FIRES admitted to the Department of Pediatric Neurology, West China Second Hospital of Sichuan University from August 2016 to September 2019, combined with literature data, summarized their disease characteristics, prognosis and KD treatment effects. Results The 5 cases of FIRES children were (5.8±2.0) years old and had a male to female ratio of 2 ∶ 3. They were all induced by fever followed by a status epilepticus that was difficult to control with drugs. The interval between fever and first seizure was 4 to 7 days, and the prodromal symptoms were higher Respiratory tract infections, dizziness, vomiting, fatigue, listlessness, loss of appetite, etc., convulsions manifested as focal or focal secondary systemic or general seizures, EEG showed slowing background rhythm, changes in multifocal epileptic discharge, early course of disease The cranial imaging examination was basically normal. As the course of the disease progressed, changes in brain atrophy gradually appeared, and abnormal signal shadows were seen in the forehead, parietal, occipital lobe, and periventricular. A variety of anti-epileptic drugs, hormones, gamma globulin, plasma exchange and other treatments have poor therapeutic effects and severe cognitive impairment. The KD treatment started to take effect within 2 weeks, and the convulsions were reduced.

DOI: 10.7507/2096-0247.20210045

基金项目: 生酮饮食治疗儿童癫痫性脑病的多中心临床研究(20H0072)

通信作者: 罗蓉, Email: 1109329811@qq.com



One case was completely controlled, and the cognitive function basically returned to normal with only mild learning disabilities; the convulsions were reduced by more than 50% in 2 cases, leaving mild to moderate cognitive impairment, The other 2 cases had poor long-term treatment effects, left intractable seizures and severe mental retardation.

Conclusion FIRES is a serious epileptic encephalopathy, most of which leave severe cognitive impairment and refractory seizures. Drug therapy and prognosis are poor. KD treatment is beneficial to control seizures in children with FIRES in the acute stage.

【Key words】 Febrile infection-related epilepsy syndrome; Refractory epilepsy; Ketogenic diet; Children

热性感染相关性癫痫综合征(Febrile infectionrelated epilepsy syndrome, FIRES)是一种严重的、灾 难性的癫痫性脑病, 在儿童发病率为 1/1 000 000, 发病高峰年龄一般在4~9岁,患者通常有高热的 前驱感染史, 急性期呈持续的药物难治性癫痫持续 状态,治疗效果和预后差,慢性期常遗留严重的智 能落后和神经系统功能障碍[1,2]。类似的病案最早 于 1961 年提出,逐渐被广泛认识,陆续存在多种类 似的概念,如新发难治性癫痫持续状态(New onset refractory status epilepticus, NORSE)、急性脑炎伴 难治性反复性部分性癫痫 (Acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures AERRPS)、学龄 儿童灾难性癫痫性脑病(Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children, DESC) 和发 热首发的难治性癫痫性脑病(Febrile initiated refractory epileptic encephalopathies, FIRES) 等[1-3]。 2018 年在关于 NORSE 和 FIRES 的定义及相关共识 中提出 NORSE 是呈新发难治性癫痫持续状态的一 种临床表现,排除有明显的急性或活动性脑部结构 异常、中毒或代谢等因素,而 FIRES 是 NORSE 的 亚型, 其强调在难治性癫痫持续状态发生前 24 小 时~2周有发热诱导的因素存在, NORSE和 FIRES 都包括所有年龄段的患者,尚无有力的科学证据来 将儿童时期和成人发作形式的综合征区分間。目前 尚无针对 FIRES 或 NORSE 的特异性治疗, 生酮饮 食(Ketogenic diet, KD)被多项研究证明可有效,特 别是在急性加重期的癫痫患者中疗效较明显。相 比于国外,国内相关报道病例相对较少,因此,本 文旨在报道 5 例生酮饮食治疗 FIRES 患儿的病例, 结合相关文献,探索 FIRES 疾病及 KD 治疗的应用 情况。

1 资料与方法

1.1 临床资料

5 例 FIRES 患儿分别于 2016 年 8 月-2019 年 9 月就诊于我院 PICU 和小儿神经科, 其中男女比例 2:3,年龄 4~9岁, 平均(5.8±2.0)岁, 入院时改良

Glasgow 昏迷评分 3~7分, 平均使用机械辅助通气 (34.2±4.1)天, 平均住院时间(78.6±10.0)天(含外 院)。所有患儿(除1例因家长对发病情况不详外) 在首次抽搐发作前 4~7 天均有发热病史, 可为一 过性发热或反复发热不退,前驱症状主要表现为上 呼吸道感染、头晕呕吐、乏力、精神萎靡、食欲不振 等,3 例患儿抽搐表现为局灶性发作或局灶泛化全 面性发作,局灶性发作主要表现为面部或颊肌、眼 睑肌肉抽动, 另 2 例患儿表现为全面性发作。患儿 起病后在短时间内抽搐迅速加重、发作愈加频繁 (每天数十次甚至上百次)并呈药物难控制性癫痫 持续状态,发作间期意识不能恢复。所有患儿发病 前均无神经系统相关疾病史、家族史、抽搐史,智 力发育基本正常。详见表 1。本研究获得四川大学 华西第二医院医学伦理委员会批准及患儿监护人 知情同意。

1.2 辅助检查

所有患儿均接受了常规的血清学检查,血清代谢相关指标(如血氨、乳酸)、病原学、自身抗体系列结果未见明显异常。脑脊液化验有核细胞数在(0~50)×10°/L,伴有糖、蛋白质轻度升高(2/5),脑脊液病毒学、免疫抗体相关如寡克隆抗体、自身免疫性脑炎抗体等结果阴性。所有患儿均有脑电背景慢化的改变,随着病程进展患儿可从局灶放电(其中以额叶多见)变化为频繁的多灶性痫样放电。疾病早期患儿头颅 CT 或者 MRI 结果基本正常,随着病程进展,开始出现脑萎缩改变并逐渐加重,可在额、顶、枕叶皮层或皮层下(3/5)、脑室旁白质区(2/5)发现片状异常高信号影。血尿遗传代谢筛查(5/5)、全外显子基因组测序(2/5)未见致病性异常(表1)。

1.3 诊疗经过

所有患儿先后联合应用多种(4~6种)抗癫痫 药物(AEDs),如 LEV(5/5)、VPA(4/5)、 PB(5/5)、咪达唑仑(5/5)、地西泮(5/5)、 OXC(3/5)、CZP(3/5),麻醉剂或镇静剂丙泊酚 (5/5)、氯丙嗪和异丙嗪(2/5),免疫治疗如丙种球

表1 5 例 FIRES 病例临床资料和诊疗情况

Tab.1 Clinical data, diagnosis and treatment of the 5 cases

认知功能	落后	重度落后-死亡	基本正常, 轻度学习障 碍	重度落后	落后
			完全控制 基		
时 发化 (慢	好转	光效	完	无效	显效
KD 起效时 发作控制 间(天) (慢性期)	7	14	1	1	_
Ω	Y	>	¥	>-	Y
收素特殊治疗	血液透析	血浆置换	血浆置换	ı	1
麻醉药/激素///////////////////////////////////	X/X/X	X/X/X	X/X/X	X/X/X	X/X/X
基因 AEDs (急性期)	LEV、PB、 力月西、 OXC、VPA	OXC、LEV、 PB、力月 西、CZP	力月西、 VPA、CZP、 LEV、PB	開性 閉性 PB、CZP、 Y/Y/Y i LEV、OXC、 VPA、 カ月西	PB、LEV、 力月西、
代谢 筛查 基因	例性 -	阴性 阴性	阴性 -	阴性 阴性	阴性 –
EEG	背景波慢 化、低电压、 多灶	背景波慢 化、爆发抑制、局灶→多 灶	背景波慢 化、局灶	背景波慢 化、多灶、 ^临 床下放电	背景波慢化、多比
头部影像学	脑萎缩逐渐加重,背景波慢 额枕侧脑室旁白 化、低电压、 质区异常信号 多灶	正常→脑萎缩逐渐 背景波慢 阴性 阴性 OXC、LEV、Y/Y/ 加重、脑室旁脱髓 化、爆发抑 PB、力月 鞘改变 制、局灶→多	正常>脑萎缩逐渐 背景波慢加重、额顶枕叶异 化、局灶常信号	正常→额顶叶、脑 背景波慢 室旁白质异常信 化、多灶、临 号、脑萎缩逐渐 床下放电 加重	脑萎缩改变
免疫抗体	阴性 月餐	例性 九	別件工	四性 2 4 5 7	阴性 月
CSF/WBC (*10 ⁶ /L)	Y/5	Y/10	Y/5	Y/50	X/8
发作 类型	FS	意识障碍,FS、SGEN 神菱	, GS	, GS	FS, GS, SGEN
首发症状	持续高热	意识障碍,	发热、头晕、GS 呕吐	发热、纳差、GS 神菱	咽部炎症
年龄 发热至首次抽搐 (岁) 间隔时间(天)	4	并	7	4	r2
	5.8	4.3	9.7	5.1	6.3
病例 性别	M	ц	ц	M	Ħ
病例	1	7	ω	4	ιv

注: F:女, M:男, Y:是, N:否, FS:局灶性发作, GS:全面性发作, SGEN:局灶继发全面性发作; VPA:丙戊酸; LEV:左乙拉西坦; OXC:奥卡西平; PB:苯巴比妥; MP:甲泼尼龙; CZP:氯硝西泮

蛋白冲击(5/5例)、大剂量甲强龙激素(4/5)和小 剂量地塞米松(5/5),血浆置换(2/5)、血液透析 (1/5), 均未能有效的控制急性期的疾病进展, 患 儿仍有频繁的抽搐发作,伴有严重的意识障碍。5 例患儿分别在病程的9~65天开始尝试生酮饮食治 疗, 脂肪/(碳水化合物+蛋白质)比例为2:1~4:1, 2周内可以观察到治疗效果,患儿抽搐发作频率较 前明显减少(见表 1)。KD治疗早期不良反应主要 为轻至中度腹泻(3/5例),多见于肠外喂养,特别 是空肠管喂养患儿, 通过调整 KD 比例、调节肠道 菌群等治疗后可控制。

1.4 随访及预后

所有患儿在出院时无癫痫持续状态,癫痫发作 频率较急性期明显减少,改良 Glasgow 昏迷评分在 7~9分。慢性期随访期间发现 3 例在 KD 治疗后 1~6个月癫痫曾得到完全控制,2例遗留部分抽搐 发作(1~3次/日),以局灶性发作(手部或面部口 角、眼睑抽动)为主,偶可继发全身发作。1例患儿 认知功能基本恢复正常, 伴轻度学习障碍, 记忆力 较发病之前有减低,运动功能有稍受限,2 例患儿 认知功能较急性期轻度改善, 另外 2 例遗留严重的 认知损害,对外界交流无反应,其中1例患儿在随 访2年后因并发严重感染而死亡。

1.5 文献复习

以"儿童""热性感染相关性癫痫综合征" "急性脑炎伴难治性反复性部分性癫痫" "急性 脑炎伴难治性反复性部分性癫痫""学龄儿童灾 难性癫痫性脑病""发热首发的难治性癫痫性脑 病"和"生酮饮食"的中英文为关键词检索国内 外文献平台,检索万方数据知识服务平台、中国期 刊全文数据库(CNKI)、维普网、生物医学文献数 据库(Pubmed)、外文医学信息资源检索平台 (FMRS)、医学文摘数据库(EMBASE)等进行搜 索, 筛选出目标文献约 10 篇, 对文献报道的 FIRES 特征、诊疗情况、KD疗效及预后等进行分析总结 (表 2)。目前,国内外报道的 FIRES 病例大概有 100 余例, 国外最大多中心病例研究数量在 77 例, 国内最多为12例,大多以病例报道为主,缺少前瞻 性研究或随机对照研究。文献报道中 FIRES 病例 年龄在2~17岁,绝大多数在学龄期发病,95%以 上的患者在发病前1~14天有发热病史,通常是轻 微的上呼吸道感染或胃肠炎,60%的患者可有意识 错乱、疲劳、头痛、近期轻度发热、行为改变和记忆 症状,50%的患者在首次抽搐发作时不伴有发烧[12]。 抽搐多为局灶性或继发全身性抽搐发作, 局灶性发 作表现为意识保留的面部抽搐,或头部侧向偏斜伴 有意识障碍、咀嚼运动和自主神经功能受损,极易 继发全面强直-阵挛发作,病情急剧恶化,儿童通常 在急性期每天发作数百次,呈难治性癫痫持续状 态,持续时间从几天到几个月不等。临床过程通常 是双相的, 在两个阶段之间没有静默期: 从最初的 急性灾难性阶段,随后是具有难治性癫痫和神经功 能障碍的慢性阶段[12]。发病前患者智能发育多正 常,既往少有抽搐发作,脑脊液、免疫抗体、病原学 等结果除2例寡克隆抗体阳性,1~7例可见脑脊液 白细胞数量增多外,其余结果均为阴性,病因未 明。绝大多数文献中提到,激素、丙种球蛋白的免 疫治疗效果不佳,一篇文献报道中提到使用激素和 丙种球蛋白可有短期疗效,1例应用血浆置换和1 例利妥昔单抗疗效不佳,1例外科手术治疗效果良 好[6]。在国外一项 77 例多中心研究中发现有 46 例 患儿在急性期诱导出现脑电爆发抑制的昏迷状态 后癫痫发作减少甚至临床上观察不到发作,但当解 除这种治疗状态后患儿的癫痫发作可再次出现[2]。 KD 治疗前曾使用 3~7种 AEDs 口服和静脉输注联 合治疗,效果甚微,有文献报道曾报道大剂量苯巴 比妥可有一定效果[12],但尚无大量研究证据支持。 患儿急性期可通过静脉、胃肠道启动 KD 治疗, 脂 肪/(蛋白质+碳水化合物)比例多为3:1和4:1, 根据治疗和耐受情况调整比例, 以达到尿酮化的效 果, KD 饮食开始后 2~20 天或者尿酮化 1 周内一 般可见到明显的治疗效果,发作可减少50%以上, 部分患儿因个体原因未能达到尿酮化治疗效果不 佳[2,3,5,7,9,10]。有研究发现 2 周内启动 KD 治疗脑电图 好转要早于2周内未能启动生酮治疗的患儿[11],2 项研究发现 KD 治疗可有效的缩短急性期治疗时 间[2,11]。慢性期患儿有93%可遗留难治性癫痫发 作,但发作频率较急性期明显减少。综合文献中报 道约有 78.1% 患儿存在不同程度的认知障碍, 20.3% 智力正常或处于临界水平, 12.8% 患儿重度认知损 害或呈严重的植物状态, 7.4% 在急性期死亡。

2 讨论

FIRES 是由发热诱导出现,起病迅速,常呈难 治性癫痫持续状态,急性期病情重,治疗效果差, 一般无潜伏期直接进入慢性期,遗留难治性癫痫发 作和严重的认知功能损害, 近年来随着国内外的逐 渐认识加深, 越来越多的病例被广泛发现, 诊治经 验也得到更多的丰富,本文就我们所收集到的5例 FIRES 患儿进行报道,结合文献复习来进一步研究

Tab.2 Literature review of KD treated patients with FIRES 表 2 生酮饮食治疗 FIRES 病例文献复习

作者及年份	風	研 型 型	病例数	年龄, 男/ 女比	发热间隔 时间 (天)	脑脊液、免 疫抗体及病原	激素/丙球	AEDs	KD 疗效	起效时间 (天)	预后
Nabbout 等, 2010 ^[3]	法国	病例报道	6	54~98月龄, 4:5	1 ~ 6	阴性	1 例激素	3~6种	7 例有效, 2 例无效	4 ~ 6	1 例死亡
Uri Kramer 等, 2011 ^[2]	以色列、美多国, 德国等究	中心甲	77	2~17 岁, 4:3	1 ~ 14	阴性	30 例丙珠, 29 例激素, 诱导爆发抑制昏迷 46 例	平均6种	4例, 有效	2	9 例急性期死亡, 93% 遗留难治性癫痫, 12 例认知正常, 11例临界, 10例 轻度, 16 例中度, 8 例严重智力障碍, 11 例植物状态
邹丽萍等, 2012 ^[4]	田	病例分析	13	6~11岁, 6:7	1 ~ 10	阴性	激素和/或丙球	3~7 華	I	1	1 例急性期死亡, 1 例无临床发作; 11 例难治性, 9 例智力低下, 3 例学习障碍
吴春风等, 2013 ^[5]	H H	病例报道	_	9岁, 1:0	4	阴性	激素和/或丙球	4	有效	8	智力落后, 无发作
Roberto H. Caraballo 等, 2013 ^[6]	阿根廷	回顾柱分 12析		$2 \sim 13.5 \text{Å},$ 8 : 4	2 ~ 10	7 例 CSF 细胞数增多, 2 例寡克隆带阳性	9 例激素,1 例丙球, 其中2 例使用丙球,1 例使用激素,1 例血浆 置换和1 例利妥昔单 抗,1 例手术,1 例	本 7 ~ 4	2 例, 发作减少 50%~75%	I	仅2例尚可, 余智力落后
Rani K.Singh 等, 2014 ^[7]	美国	病例报道	2	7岁和10岁, 1:1	7	阴性	激素	5~6种	有效	2 ~ 20	智力落后
陈小璐等, 2018 ^{[8]*}	H H	病例报道	_	5岁7月龄, 1:0	3	阴性	丙球, 激素	5	有效	7	智力落后,每月4~5次发作,认 知改善
杨伟明等, 2019 ^[9]	Ħ H	病例报道	П	4岁11月龄, 1:0	4	阴性	激素, 丙球	3 章	有效	8	智力减退, 偶有发作
Sio-Kuan Lam 等, 2019 ^[10]	中国澳门	回顾性分 析	20	1.6~17.2 岁, 12:8	1 ~ 7	阴性	5 例激素, 10 例丙球, 1 例 ACTH	3~7种	4例,有效	7	1 例轻度, 3 例中度智力障碍
王国丽等, 2019 ^[11]	H H	回顾性分 析	12	平均7岁, 7:5	1~7	除1例 CSF 白细胞增多外, 其余均阴性	12 例激素和丙球	3~5种	9例,2周内效果更明显	1 .	起病 2 周内开展 KD 认知恢复水平明显好于其他

注: *该文献曾报道过本文1例病例

这类疾病。本研究中患儿男女比例 2:3, 平均年龄 (5.8±2.0)岁, 发热至首次抽搐间隔 4~7 天, 与国 内外文献研究结果类似。

FIRES 的致病机制未明,炎症介导的感染性因 素、代谢、遗传、自身免疫性机制等均有可能单一 或共同参与疾病进程。FIRES患者脑脊液的细胞数 可正常或呈轻微炎症变化, 但缺乏感染相关的证 据,未知病原体致病的可能虽有学者提出但并未被 证实[3,13,14]。机体免疫相关的自身免疫相关抗体,如 抗心磷脂抗体、抗 NMDA 抗体、GluR3 抗体、 GABA。受体等可能参与其中,但并非特异,可能是 继发于感染征象后而不是主要的致病机制, 自身免 疫机制很可能参与其中[14]。尚无有效的证据支持 FIRES 中的自身免疫病因,加上对免疫治疗的反应 差, 因此认为 FIRES 并非自身免疫过程, 更可能是 免疫炎症介导的癫痫性脑病[15]。据报道, FIRES 患 者检测到了鞘内过量产生的促惊厥活性的炎性细 胞因子和趋化因子,这在其他炎症性和非炎症性神 经系统疾病中并未观察到[16]。而在最近的有关血清 和脑脊液中 IL1b 和 IL1RA 水平研究中的数据揭示 了 FIRES 患者 IL1 途径的功能和遗传缺陷, 从而首 次揭示了该综合征的病因[17],这为日后进一步揭示 该病的发病机制及治疗提供了方向。

目前尚无针对 FIRES 和 NORSE 的特异性疗 法,癫痫通常是 FIRES 的首发症状,急性期在麻醉 剂联合应用多种 AEDs 治疗下仍难以终止癫痫持续 状态或缩短急性期病程。顽固性癫痫会导致认知 功能和记忆功能的下降, 急性期更好地控制癫痫发 作可能会减少神经元损伤,从而导致智力障碍发生 率降低和预后更好[10]。文献报道中大剂量的巴比妥 类药物,诱发爆发-抑制昏迷状态,可能是在急性期 中唯一可有效对抗癫痫发作的方式[12]。然而, 在难 治性癫痫持续状态治疗中使用大剂量巴比妥类药 物并没有引起广泛关注,这与重症监护病房的住院 时间长, 机械通气时间长, 并发症发生率更高有 关,长时间的爆发-抑制昏迷状态也可能与较差的 认知结果有关[12],麻醉剂的使用在患儿中也应更加 慎重。尽管有研究提示自身免疫因素可能参与疾 病进程,但尚无足够的证据支持免疫调节剂如大剂 量激素、和/或丙种球蛋白、血浆置换的疗效[2,18]。使 用一线免疫疗法(类固醇、免疫球蛋白、血浆置换) 和二线免疫疗法(如他克莫司、利妥昔单抗、环磷 酰胺、Anakinra)的结果好坏参半,在成人免疫疗法 的疗效有所改善,但似乎较少对儿童有效[12]。需要 注意的是, 若合并有阳性的神经系统免疫抗体结果 时,可考虑使用免疫调节疗法。本研究中所有患者 在行 KD 治疗前均先行了激素冲击和丙种球蛋白免 疫治疗, 其中 3 例进行了血浆置换或血液透析治 疗,效果均不好。

随着 FIRES 的认识加深, 越来越多的研究发现 KD治疗 FIRES 可能会有效[3,13,14]。在一项回顾性分 析以生酮饮食治疗10例2~16岁超难治性癫痫患 儿的研究中,有9例(90%)在治疗后平均7天症状 开始消退,抽搐得到改善[19]。Nabbout等[3]报道了9 例用生酮饮食治疗 FIRES 的病例,有7例在开始治 疗后 4~6 天(平均 4.8 天)抽搐完全控制, 文中提 到了早期开展 KD 治疗可能会同时优化癫痫发作的 控制和改善患者认知结局。KD治疗可能不仅具有 抗癫痫作用(例如,通过生酮饮食中链甘油三酸酯 中提供的癸酸直接抑制突触后兴奋性 AMPA 受 体),而且还可能通过可能的抗炎机制起作用,在 动物模型中心,它可能与减少血浆中的炎性介质水 平有关[20.21]。有学者提出在治疗过程可尽早考虑 KD 疗法, 甚至可以作为一线治疗, 也可以通过肠 胃外应用。在国内较大样本 12 例患儿的研究中发 现早期(起病2周内)开展 KD 治疗可以缩短急性 期疾病时间, 脑电图好转时间更快、预后情况更优 于未早期开展 KD 的患儿[11]。结合文献, FIRES 患 者在 KD 饮食 2~20 天或者尿酮化 1 周内效果明 显,如果尿酮化不佳或产酮效果不好患者的癫痫控 制大多不好,但具体达到多少的酮体水平文献中并 未进行详细的解答。在本次研究中病例3和病例5 癫痫控制情况要明显优于其余3例患儿,他们分别 在病程第12天和9天启动生酮饮食,1~7天开始 起效, 达到尿酮化时间在1~3天, 血酮水平分别在 1.6~2.5 mmol/L 和 2.3~2.6 mmol/L, 癫痫发作频率 可减少 75%~100%, 预后也相对较好, 其中 1 例患 儿智力基本恢复正常水平, 仅伴有轻度的学习障碍 和活动受限。另外 3 例患儿分别在病程的 49~65 天启动 KD 治疗, 起效时间 1~14 天, 达到尿酮化 时间在1~5天,血酮水平一般在2~3 mmol/L(除 病例 2 在 0.5~2 mmol/L 外), 患儿癫痫控制情况波 动较大(<75%), 认知损害程度相对较重, 其中1例 因后期并发严重感染而死亡。从我们的病例结果 来看,早期(2周内)启动生酮饮食癫痫控制和预后 效果要优于晚期启动患儿,这与之前的一项研究结 果有类似[11], 但是血酮水平的高低、达到尿酮化的 时间长短是否对 KD 应用于治疗 FIRES 患儿的效果 和评估预后有意义, 仍需要更多的样本量来研究。 同时需要注意的是静脉生酮的短期、长期疗效及耐 受性、实施方案仍有待探讨。最近,针对白介素途 径的阿那白滞素和托珠单抗已成为潜在的 FIRES 特异性疗法选择,但尚缺乏长期随访结果或前瞻性 研究结果[12]。在慢性癫痫发作期间,大多数 AEDs 无效,且没有明确的证据支持一种药物更优,但 是, KD、苯巴比妥和大麻二酚可以在慢性期用作一 线治疗方案[12]。

FIRES 预后差, 文献报道称 FIRES 急性期的死 亡率为 11%~30%, 儿童的死亡率约为 12%, 成人 甚至更高(16~27%),83%~100%可贵留癫痫和严 重的神经系统后遗症,慢性期存在严重的智力低下 或植物状态的机率为 28% ~ 38% [22]。在认知功能方 面,26%的患儿智力智商正常,26%的患儿患有学 习障碍和轻度至中度智力低下,48%的患儿患有严 重的智力低下或植物人状态[3]。一项多中心研究表 明, FIRES 的发病年龄越小和爆发-抑制昏迷持续时 间越长与患儿的认知损害越严重有关, 但是, 认知 损害的程度与急性期脑电图的病灶数目, MRI 异常 程度还有机械通气时间并无关联四。另一项报道在 对 FIRES 患儿预后进行短期和长期随访结果中发 现, 较长的麻醉时间、使用多种 AEDs、长期的住院 时间可能与较差的认知和运动结果密切相关, 但患 儿的生活功能结局可能会随着时间的延长而有所 改善[10]。在本研究中, 患儿预后从基本正常到最严 重的的智力落后甚至死亡,与急性期 FIRES 治疗效 果有关系,提示早期控制 FIRES 急性症状可以有效 的改善患儿的预后,这与一些文献中的研究结果相 类似[2,10]。

综上, FIRES 是一种严重的癫痫性脑病, 病因、 发病机制及治疗方案尚不明确,有较高的死亡率和 长期发病率,绝大多数患儿可遗留严重的认知功能 障碍和难治性性癫痫发作。急性期早期开展生酮 饮食治疗可能有效,由于目前的病例资料有限,对 于 FIRES 治疗包括生酮饮食方案的短期及长期疗 效分析尚需大样本、前瞻性或随机对照研究进一步 的阐明和解释。

参考文献

- 1 Van B, Hausler M, Plecko-startinig B, et al. Febrile infectionrelated epilepsy syndrome without detectable auto-antibodies and response to immunotherapy: a case series and discussion of epileptogenesis in FIRES. Neuropediatrics, 2012, 43(4): 209-216.
- 2 Kramer U, Chi C S, Lin K L, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome(FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. Epilepsia, 2011, 52(11): 1956-
- 3 Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced

- refractory epileptic encephalopathy in school age children(FIRES). Epilepsia, 2010, 51(10): 2033-2037.
- 儿童发热诱导的学龄期儿童难治性癫癫性脑病协作组. 发热诱 导的学龄期儿童难治性癫痫性脑病的临床特点及预后分析. 中 华儿科杂志, 2012, 50(8): 575-579.
- 5 吴春风,廖建湘,郑帼,等. 生酮饮食治疗发热感染相关性癫痫综 合征1例. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(5): 393-394.
- 6 Roberto H, Caraballo, Gabriela Reves, et al. Febrile infectionrelated epilepsy syndrome: A study of 12 patients. Seizure, 2013, 22(7): 553-559.
- Rani K. S, Sucheta M. J, Denise M. P, et al Cognitive Outcomes in Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome Treated With the Ketogenic Diet. Pediatrics, 2014, 134(5): 1431-1436.
- 陈小璐, 康晓东, 蔡浅云, 等. 生酮饮食治疗热性感染相关性癫痫 综合征 1 例并文献复习. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(15): 1182-1184.
- 杨伟明, 孙丹. 热性感染相关性癫痫综合征 1 例病例报道并文献 复习. 江汉大学学报(自然科学版), 2019, 47(5): 459-463.
- 10 Sio-Kuan Lam, Wen-Yu Lu, Wen-Chin Weng, et al. The shortterm and long-term outcome of febrile infection-related epilepsy syndrome in children. Epilepsy& Behavior, 2019, 95: 117-123.
- 王国丽, 邓小鹿, 彭镜, 等. 发热感染相关性癫痫综合征 12 例诊 治分析及治疗进展. 中国医师杂志, 2019, 21(9): 1297-1301.
- 12 Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. Dev Med Child Neurol, 2020, 62(8): 897-905.
- Mikaeloff Y, Jambaque I, Hertz-Pannier L, et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. Epilepsy, 2006, 69: 67-79.
- 14 Wheless JW. Treatment of refractory convulsive status epilepticus In children: other therapies. Semin PediatrNeurol, 2010, 17: 190-
- 15 Van Baalen A, Vezzani A, Hausler M, et al. Febrile infectionrelated epilepsy syndrome: clinical review and hypotheses of epileptogenesis. Neuropediatrics, 2017, 48: 5-18.
- 16 Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, et al. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infectionrelated refractory status epilepticus. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86: 820-822.
- 17 Clarkson BDS, LaFrance-Corey RG, Kahoud RJ, et al. Functional deficiency in endogenous interleukin-1 receptor antagonist in patients with febrile infection-related epilepsy syndrome. Ann Neurol, 2019, 85: 526-37.
- 18 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: 251-256.
- 19 Appavu B, Vanatta L, Condie J, et al. Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. Seizure, 2016, 41: 62-
- 20 Nicolas G, Lawrence J H, Claudine S, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. Epilepsia, 2018, 599(3): 745-752.
- 21 Andreas V, Annamaria V, Martin H, et al. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. Neuropediatrics, 2017, 48(1): 5-18.
- Hsiu-Fen Lee, Ching-Shiang Chi. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): therapeutic complications, long-term neurological and neuroimaging follow-up. Seizure, 2018, 56: 53-59.

・论 著・

脆弱拟杆菌(BF839)辅助治疗难治性癫痫 有效性的初步临床研究



邓宇虹1,2,3, 林楚慧3, 操德智4

- 1. 广州医科大学附属第二医院 神经科学研究所 神经内科 (广州 510260)
- 2. 中国广东省和卫生部神经遗传和离子通道病重点实验室(广州 510260)
- 3. 广州医科大学附属第二医院 临床营养科 (广州 510260)
- 4. 广东省深圳市儿童医院 神经内科 (深圳 5180038)

【摘要】目的 研究脆弱拟杆菌 (BF839) 辅助治疗难治性癫痫的有效性和安全性以及共患病的改善情况,以寻找新方法治疗难治性癫痫。方法 纳入 2019 年 4 月—2019 年 10 月在广州医科大学附属第二医院神经内科癫痫专病门诊就诊的 47 例难治性癫痫患者,辅助添加 BF839 治疗。比较 $1 \sim 4$ 个月治疗期间每月 $(28 \, \mathbb{R})$ 癫痫发作频率相对于干预前基线的中位降低百分比;反应率 (癫痫发作减少 \geq 50%的患者比例);干预 12 个月的无发作率和保留率,并初步观察不良反应与共患病变化。结果 干预后 $1 \sim 4$ 个月包括所有类型的总发作频率月均中位降低百分比为-53.5% (P=0.002),反应率为 61.1% (22/36);12 个月无发作率是 8.5% (4/47);12 个月的保留率是 57.4% (27/47);不良反应为腹泻 4.3% (2/47)、便秘 4.3% (2/47),48.9% (23/47) 患者报告共患病好转,其中认知改善 21.2% (10/47)。结论 脆弱拟杆菌 (BF839)可安全、有效辅助治疗难治性癫痫,还有利于改善共患病,这是世界首次报道口服单一肠道菌株可能有效治疗难治性癫痫的研究,具有重要意义。

【关键词】 癫痫; 脆弱拟杆菌(BF839); 微生物群; 自身免疫相关性癫痫; 难治性癫痫

The beneficial effect of Bacteroides Fragilis (BF839) as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study

DENG Yuhong^{1, 2, 3}, LIN Chuhui³, CAO Dezhi⁴

- 1. Institute of Neuroscience and Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China
- 2. Key Laboratory of Neurogenetics and Channelopathies of Guangdong Province and the Ministry of Education of China, Guangzhou 510260, China
- 3. Department of Clinical Nutrition , the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, GuangdongProvince, 510260, China
- 4. Department of Neurology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 5180038, China

Corresponding author: DENG Yuhong, Email: 1376708863@qq.com

【Abstract】 Objective The purpose of this study was to find a new method for the treatment of drug-resistant epilepsy, and to study the efficacy and safety of Bacteroidesfragilis (BF839) in the adjunctive treatment of refractory epilepsy, as well as the improvement of comorbidity. Methods A prospective, single-arm, open pilot clinical study was designed for the additive treatment of drug-resistant epilepsy using BacteroidesFragilis 839 (BF839). 47 patients with refractory epilepsy, who were admitted to the epilepsy outpatient clinic of the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University from April 2019 to October 2019, were enrolled and treated with BF839 adjunct treatment. The primary efficacy endpoint was median percent reduction from baseline in monthly (28-day) seizure frequency for the 16-week treatment period. Other efficacy analysis included response rate(proportion of patients with ≥ 50% seizure reduction) in the 16 weeks period, the proportion of patients seizure free and the retention rate after12 months intervention, and the observance of the side effects and comorbidities. Results The median reduction percent of all seizure types was −53.5% (P=0.002). The response rate was 61.1% (22/36). 8.5% (4/47) patients seizure free at 12 months.

DOI: 10.7507/2096-0247.20210046

通信作者: 邓宇虹, Email: 1376708863@qq.com



癫痫杂志 2021年7月第7卷第4期 • 289 •

The retention rate at 12 months was 57.4% (27/47). The side effects were diarrhea 4.3% (2/47) and constipation 4.3% (2/47). 48.9% (23/47) of the patients reported improvement in comorbidities, with cognitive improvement of 21.2% (10/47). Conclusion BF839 can be used as an effective additive therapy to treat drug-resistant epilepsy. It is safe and beneficial to the improvement of comorbidities. This is the first time in the world that a single intestinal strain has been reported to be effective in treating drug-resistant epilepsy. This research has important implications.

[Key words] Epilepsy; Bacteroides Fragilis; Microbiota; Autoimmune-associated epilepsy; Drug-resistant epilepsy

癫痫是神经系统常见病,约 1/3 的患者对药物 无反应,被认为是难治性癫痫(或耐药性癫痫)[1], 需要寻找更多有效疗法。在过去的二十年中, 微生 物组研究以惊人的速度发展, 菌群-肠-脑-轴的概念 得到人们的重视,大量的动物和临床证据表明肠道 微生物群与多种精神病、神经病和神经退行性疾病 有关[2], 使得干预肠道微生物来治疗这些疾病成为 了战略方向。

2017年我国学者报道粪菌移植治疗一例克罗 恩病患者的同时治愈了其难治性癫痫[3]。2018年有 研究发现, 肠道菌群介导了生酮饮食的抗癫痫作 用[4], 使用阿克曼菌 (Akkermansia muciniphila) 和副 拟杆菌 (Parabacteroides) 灌胃, 能恢复经抗生素处 理和无菌小鼠的生酮饮食的抗癫痫疗效,这提示我 们补充拟杆菌有益于癫痫治疗,目前国内外均未见 使用任何包括拟杆菌在内的单一菌株治疗癫痫的 临床报道。拟杆菌是人肠道中主要的优势菌群, 脆 弱拟杆菌 839 (Bacteroides Fragilis, BF839) 是拟杆 菌门中的一株无毒菌株[5], 它是我国微生物学家张 季阶 1983 年 9 月从健康新生儿粪便中分离培养并 产业化的肠道共生菌,具有调节免疫等功效[6],由 其制成的"图腾益生液"于1997年被批为中国新 资源食品,已在中国上市超过20年。本研究设计 了用 BF839 辅助治疗一组难治性癫痫患者的单臂、 开放、前瞻性、自身前后对照的探索性临床研究, 观察干预前后的癫痫发作次数、不良反应以及患者 自我报告的共患病改变,初步了解其治疗难治性癫 痫的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 研究对象 来自 2019年4月-2019年10月 在广州医科大学附属第二医院神经内科癫痫专病 门诊就诊的患者。本研究通过广州医科大学附属 第二医院伦理委员会审批,获得了患者的知情同意 书(中国临床试验注册中心网上进行注册,注册号 CHiCTR1900022323) o

1.1.2 纳入标准 符合药物难治性癫痫(Drug-

resistant epilepsy, DRE)的诊断。难治性癫痫的定 义为11:根据发作类型,合理选择并正确使用至少 两种耐受性良好的抗癫痫药物,单用或联合进行治 疗后,患者无发作的持续时间未达到治疗前最长发 作间隔的 3 倍或者 1 年(以时间较长者为准)。在 入组前1个月至少有一次发作。

- 1.1.3 研究排除标准 ① 入组前 1 个月增加新的 抗癫痫药物或调整剂量;② 入组前1个月使用过 其它益生菌或抗生素或接受粪菌移植; ③严重心 肝肾功能障碍; ④ 妊娠和哺乳。
- 1.1.4 退出标准 ① 【类退出:在试验阶段停止 服用 BF839 或少服>20%; ② Ⅱ类退出: 在试验阶 段增加新抗癫痫药物或原有药物剂量增加, 但仍持 续服用 BF839 或少服<20%。
- 1.1.5 癫痫发作分类标准 由于癫痫的发作分类较 为繁琐,在长期随访中,患者往往不能准确描述每 次发作的特征, 为了现实记录和统计需要, 以 2017 年国际抗癫痫联盟(ILAE)癫痫发作分类为基础[7], 我们把发作分为3类:①A类(重度发作):伴意 识障碍的强直-阵挛发作,包括局灶发作继发双侧 强直阵挛发作、全面性起源的强直阵挛发作,起源 不明的强直阵挛发作, 其对患者的影响较大, 常导 致外伤,患者通常记载为严重的"大"发作;②B类 (中度发作): 局灶起源、有意识受损的运动或非 运动发作,全面性起源中除强直阵挛发作和肌阵挛 发作之外的其它发作,包括失神发作、痉挛发作、 强直发作、失张力发作、未知起源的除强直阵挛发 作外的其它发作和不能分类的发作,患者通常记录 为"中等强度发作";③C类(轻度发作):无意 识受损的发作,包括局灶起源的意识清醒的运动及 非运动发作,全面性起源发作中的肌阵挛发作,通 常对患者生活影响小,患者通常记录为"小"发作。

1.2 方法

1.2.1 患者招募 因之前尚无关于 BF839 治疗难治 性癫痫的研究发表, 样本量计算: 若估计超过 20% 的患者减少>50%的发作,退出率为20%,统计效力 为 80% 的时候, 采用双侧独立两样本 t 检验, 至少 需要 46 例患者样本。

试验分为二阶段。患者在入组前 1 个月进行评估,记录其每月发作次数。第二阶段:在不改变原有治疗的基础上,患者添加服用 BF839(粉剂,一包 10 g,菌落数>10⁶/g),从每日一包开始,若疗效不满意且没有不可耐受的不良反应,可在 1~3 个月内增加到 2 包,在此后的 12 个月维持期内剂量不变,共随访 12~15 个月。

1.2.2 疗效观察 研究者每月对患者进行随访,详 细记录患者干预前后的每月发作次数。入组前的 发作次数取入组前1年的月平均值, 若发作次数较 多,不能准确回忆,则取入组前3或1个月的平均 值。参考 Patrick Kwan 等^[1]关于癫痫治疗的疗效判 断分类,以干预前后患者每月(28天)发作频率是 否减少作为主要疗效指标,将结局分为4级,1 级:无癫痫发作;2级:发作减少>90%;3级:发 作减少 50% ~ 90%; 4级: 发作减少 < 50%; 反应率 (有效率): 定义为发作减少≥50%的患者比例。 在有可分析的癫痫发作数据的意向治疗(Intent-totreat, ITT)人群中,比较干预后1~4个月的总发作 (包括所有类型的癫痫发作)及三种不同类型(A, B, C) 的发作频率相对于基线的中位降低百分比; 观察干预后 1~4 个月总发作及 A、B、C 三类发作 频率降低的患者疗效指标结局分级的比例, 计算反 应率; 计算 4、12 个月的完成率和保留率, 完成率 定义为无任何类型的退出,完成率=[入组人数 -(I 类+ II 类退出人数)]/入组人数), 保留率定义 为在治疗期结束时仍服用 BF839 及漏服<20% 的患 者比例,保留率=[入组人数-(【类退出人数)]/入 组人数。在根据病因分类的亚型中进一步观察上 述指标。

1.2.3 不良反应 记录患者自我报告的不良反应, 如益生菌常见的不良反应包括胃肠道反应(恶心、 呕吐、腹泻、便秘、排气增加),过敏(皮疹等),医 生认为其他可能与试验相关的不良反应。

1.2.4 共患病 记录患者自我报告的共患病改善情况,包括认知、情绪、睡眠、体重异常、月经紊乱,再次入院次数也作为观察指标之一。

1.3 统计学分析

数据使用意向性分析(Intention to treat, ITT),计量资料用($\bar{x}\pm s$)、中位数(25%~75% 四分位数)M、标准差 SD 表示,计数资料用率(%)表示,用 SPSS 17.0 统计软件分析。根据数据的正态性和方差齐性,治疗前后组内比较采用双侧配对样本 t 检验或非参数 Wilcoxon 符号秩和检验。以 P 值<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本特征

研究共纳入47例患者,基线特征见表1。

2.2 总体结果

2.2.1 1~4个月结果 在第4个月时,有11例患 者退出,其中Ⅰ类退出9例,Ⅱ类退出的2例,4个 月的完成率是 75% (36/47), 保留率是 81% (38/47)。 退出原因: 7 例为家属要求(其中 4 例在退出前发 作已减少50%,但未达到无发作,家属仍决定退 出),1例发作轻微增多,2例由于感冒和发作较多 而入院终止,1例腹泻退出。与干预前比较,1、2、 3、4每月总发作频率的中位降低百分比为-27.8%、 -61.1%, -67.5%, -67.2% (P=0.016, 0.001, 0.000) 0.002),1~4个月期间的总发作频率的中位降低百 分比为-53.5% (P=0.002); 其中 A 类 (重度发作) 1~4个月期间的中位降低百分比为-74.8%(P= 0.018) (表 2)。总发作反应率(发作减少≥50%的 患者比例)为61.1%(22/36)(表3)。分析有效组和 无效两组的基线特征,有效组的总用药数量少于无 效组(P=0.013),干预前发作次数、性别、年龄、病 程无显著性差异(表4)。

2.2.2 12 个月结果 12 个月时共有 20 例患者 I 类退出, 10 例患者 II 类退出, 12 个月的完成率是 36.1% (17/47), 12 个月的保留率是 57.4% (27/47), 8.5% (4/47)的患者达到 12 个月无发作。

表 1 患者的基线特征 (n=47)

Tab.1 Baseline characteristics of the patients (n=47)

患者特征 Characteristics	n (%)
男性比例(%)	24 (51.1%)
平均年龄(±SD)	14.5 (13.1)
平均病程(±SD)	5.52 (6.12)
癫痫病因分类(%)	
免疫性	17 (36.2)
不明原因	20 (42.6)
结构性	5 (10.6)
遗传性	5 (10.6)
既往及目前使用的平均药物种类(±SD)	3.81 (1.73)
既往其它治疗(%)	
手术	1 (2.1)
生酮	4 (8.5)
每月发作频率中位数	18.6 (5.0 ~ 90.0)
头颅磁共振异常(%)	21 (44.7)

2.2.3 不良反应 4.3%(2/47)腹泻,其中1例在减 量后好转,2周后自行缓解,另1例由于腹泻而退

表 2 BF839 干预难治性癫痫(与基线比较)每月发作频率中 位降低百分比 (n=36)

Tab.2 The median reduction percentage for seizures frequency after Bacteroides Fragilis (BF839) intervention of drug-resistant epilepsy (compared to baseline)

时间 Time	中位降低百分比(%) Median reduction percentage	Z值	P值
1个月总发作	-27.8*	2.10	0.016
A类发作	-75.0	1.605	0.108
B类发作	-50.0	1.186	0.236
C类发作	-16.7	1.185	0.236
2个月总发作	-61.1*	3.32	0.001
A类发作	-75.0	1.635	0.102
B类发作	-73.4*	2.423	0.015
C类发作	-100.0	1.682	0.092
3个月总发作	-67.5 [*]	3.65	0.000
A类发作	-100.0*	2.538	0.011
B类发作	-78.4 [*]	2.139	0.032
C类发作	-100.0	1.838	0.066
4个月总发作	-67.2 [*]	3.16	0.002
A类发作	-100.0*	2.559	0.01
B类发作	-58.0	1.656	0.098
C类发作	-90.0	0.663	0.507
1~4个月总发作	-53.5 [*]	3.17	0.002
A类发作	-74.8 [*]	2.369	0.018
B类发作	-51.4	1.795	0.073
C类发作	-45.8	0.764	0.445

注: *与干预前对比, P<0.05 有统计学差异

出,因此由于不良事件(腹泻)而终止治疗的患者 比例为 2.1% (1/47)。 4.3% (2/47) 便秘, 其中 1 例多 饮水后好转,1例不严重,未处理。

2.2.4 共患病 48.9% (23 /47) 患者自我报告共患 病好转。其中认知改善21.2%(10/47),食欲好转、 体重增加 6.3% (3/47), 情绪改善 6.3% (3/47)(包 括抑郁症 1 例和躁狂症 2 例), 4.3% 睡眠改善 (2/47), 4.3% (1/23) 月经恢复正常, 8.5% 减少人 院次数(4/47)。

2.3 根据病因分类的各亚型结果

2.3.1 免疫性癫痫 17例,包括抗体阴性的自身免 疫性脑炎癫痫 12 例, Rassmussen 脑炎 1 例, GAD 抗体癫痫 3 例, LGI1 抗体癫痫 1 例。男性 8 例, 女 性 9 例; 年龄(20.07±14.92)岁; 平均病程 (4.14±5.18)年;既往及目前使用的药物平均种类 (4.00±1.46)种,既往手术1例。干预前每月发作频 率中位数为 11(4.5~68.0)次。64.7%(11/17)头部 核磁共振成像 (MRI) 异常, 其中局灶额叶异常信号 2例,局灶枕叶信号异常1例,双顶叶异常信号1 例,一侧海马硬化2例,一侧颞叶萎缩1例,双侧 多灶异常信号 2 例, 弥漫性脑萎缩 2 例。

①1~4个月结果:14例患者完成了4个月试 验。Ⅰ类退出 2 例, Ⅱ类退出 1 例。4 个月的完成 率是 82% (14/17), 保留率是 88% (15/17)。与干预 前基线比较,第3月发作中位降低百分比为 -67.5% (P=0.016) (表 5)。总发作反应率 (发作减 少≥50%的患者比例)为57.1%(表6)。

② 12 个月结果:有1 例抗体阴性自身免疫性 脑炎患者达到了12个月无发作,另1例 LGI1 抗体 脑炎的患者达到6个月无发作,该患者认为已"治 愈"而 I 类退出, 但在随后的 2 个月内复发。其余 12 例患者均未达到无发作, 仅有 3 例患者未更改治

表 3 BF839 干预难治性癫痫后 1~4 个月总发作及三类发作频率降低的患者疗效结局分级比例

Tab.3 The efficacy result were graded by the proportion of patients with total seizures and reduced frequency of three types of seizures in 1 to 4 months after intervention with BacteroidesFragilis (BF839)

	总发作 n=36 (%) Total seizures	A 类发作 n=17 (%) A type	B 类发作 n=24(%) B type	C 类发作 n=9 (%) C type
1级	3 (8.3)	6 (35.3)	3 (12.5)	2 (22.2)
2级	3 (8.3)	1 (5.9)	3 (12.5)	1 (11.1)
3 级	16 (44.4)	3 (17.7)	10 (41.7)	1 (11.1)
4级	14 (38.9)	7 (41.2)	8 (33.3)	5 (55.6)
发作减少≥50%	22 (61.1)	10 (58.8)	16 (66.7)	4 (44.4)

注:1级:无发作;2级:发作减少>90%;3级:发作减少50%~90%;4级:发作减少<50%

Grade 1: no seizures; Grade 2: seizure reduction >90%; Grade 3: 50% ~ 90% seizure reduction; Grade 4: seizure reduction <50%

疗方案完成试验,12 个月的完成率是 17.6% (3/17), Ⅰ 类退出 9 例, Ⅱ 类退出 5 例,12 个月的保留率是 47.1% (8/17)。

2.3.2 不明原因癫痫 20例。男性10例,女性10

表 4 有效和无效两组的基线特征比较

Tab.4 Comparison of baseline characteristics between effective and ineffective groups

变量 Variables	有效 Effective	无效 Ineffective	P值
年龄(SD)	15.27 (16.16)	15.50 (7.86)	0.955
性别(%)			0.342
男	9 (53)	8 (47)	
女	13 (68)	6 (32)	
病程(SD)	5.12 (6.41)	6.59 (6.06)	0.497
既往用药(SD)	3.23 (1.51) *	4.79 (2.04)	0.013
每月发作频率中位数	40.5 (4.65-90.12)	8.5 (4.0-15.75)	0.101

注: *与干预前对比, P<0.05 有统计学差异, SD: 标准差

例;年龄(10.69±10.10)岁,平均病程(5.58±5.89)年,既往及目前使用的药物平均种类(3.65±2.11)个;干预前每月总发作频率中位数为18.5(4.25~107.37)次;既往生酮饮食4例。基因检测发现异常的患者7例(SCN1B突变1例,SCN1A突变2例,SUCO、TSC2、ANK3、WNT10A突变1例,KCND2、TRIO、KCNV2突变1例,CACNB4、GABBR2、MBD5突变1例,SLC2A1、ADGRV1突变1例)。20%(4/20)头部MRI异常,右海马硬化1例,颞叶萎缩1例,轻度脑萎缩和脑白质脱髓鞘1例,多病灶信号异常1例。

①1~4个月结果: 共有18 例患者完成了4个月试验。2 例 I 类退出。4个月完成率90%(18/20),保留率90%(18/20)。与干预前基线对比,第2、3、4个月及1~4个月总发作频率中位降低百分比为为-61.1%、-55.1%、-61.3%、-51.4%(P=0.02、0.023、0.039、0.035)(表5)。总发作反应率(癫痫发作减

表 5 BF839 干预免疫性及不明原因癫痫(与基线比较)每月总发作频率中位降低百分比

Tab.5 The median decrease percentage of monthly total seizure frequency of immune and unknow etiology drug-resistant epilepsy (compared with baseline) after intervention of Bacteroides Fragilis (BF839)

	免疫性癫痫	(n=14) Immu	ne epilepsy	不明原因癫痫 (n=18) Unknown etiology epil				
	中位降低百分比(%) The median decrease percentage	Z值	P值	中位降低百分比(%) The median decrease percentage	Z值	P值		
1个月	-24.1	1.294	0.196	-24.8	1.449	0.147		
2 个月	-53.0	1.664	0.096	-61.1 [*]	2.320	0.020		
3个月	-67.5 [*]	2.419	0.016	-55.1 [*]	2.274	0.023		
4 个月	-57.3	1.852	0.064	-61.3 [*]	2.060	0.039		
1~4个月	-52.1	1.643	0.100	-51.4*	2.112	0.035		

注: *与干预前对比, P<0.05 有统计学差异

表 6 BF839 干预免疫性癫痫及不明原因癫痫 1~4 个月总发作及三类发作频率降低的患者疗效结局分级比例

Tab.6 The efficacy result were graded by the total seizures and three types of seizure reduction frequency in $1\sim4$ months for patients with immune and unknow etiology drug-resistant epilepsy treated by Bacteroides Fragilis (BF839) intervention

		免疫性癫痫 Iı	nmune epilepsy	7	不明原因癫痫 Unknown etiology epilepsy				
	总发作 Total seizures n=14(%)	A 类发作 A type n=11(%)	B 类发作 B type n=10(%)	C 类发作 C type n=3 (%)	总发作 Total seizures n=18(%)	A 类发作 A type n=6(%)	B 类发作 B type n=12(%)	C 类发作 C type n=4(%)	
1级	2 (14.3)	4 (36.4)	2 (12.5)	1 (22.2)	1 (5.6)	2 (33.3)	1 (8.3)	0(0)	
2级	0(0)	0 (5.9)	1 (12.5)	0 (11.1)	1 (5.6)	1 (16.7)	1 (8.3)	0(0)	
3 级	6 (42.9)	2 (17.7)	4 (41.7)	0 (11.1)	8 (44.4)	2 (33.3)	6 (50)	1 (25)	
4级	6 (42.9)	5 (41.2)	3 (33.3)	2 (55.6)	8 (44.4)	1 (33.3)	4 (33.3)	3 (75)	
发作减少≥50%	8 (57.1)	6 (58.8)	16 (66.7)	4 (44.4)	10 (55.6)	4 (66.7)	10 (66.7)	1 (25)	

注: 1级: 无癫痫发作; 2级: 发作减少>90%; 3级: 发作减少 50% ~ 90%; 4级: 发作减少<50%

Grade 1: no seizures; Grade 2: seizure reduction >90%; Grade 3: 50% ~ 90% seizure reduction; Grade 4: seizure reduction <50%

少≥50%的患者比例)为55.6%(表6)。

② 12 个月结果: 2 例患者在入组后的第 1、3 个月开始无发作持续12个月;1例在入组后的第2 个月开始无发作持续8个月,患者认为已治愈, I类 退出, 但在随后的第4个月复发。其余14例患者 均未达到无发作,12个月的完成率是 60% (12/20), 保留率是 70% (14/20)。

2.3.3 遗传性癫痫 5例,2例结节性硬化、1例婴 儿严重肌阵挛性癫痫(Dravet 综合征), 2 例雷特 (Rett)综合征。

4 例患者完成了 4 个月的试验, 1 例结节性硬 化患者在第2月时决定加药导致Ⅱ类退出。4个月 的完成率是80%(4/5),4个月的保留率是100%。1 例 Rett 综合征患者无发作 9 个月, 认为已"治愈" I 类退出, 继续随访至 15 个月无复发。另 1 例 Rett 综合征患者降低 90% 的发作, 在第 10 月 I 类退 出,原因是家属认为已"治愈",在第12个月随访 时仍保持减少>90%的发作。1例结节性硬化患者 降低了50%的发作,在12个月随访时仍能保持原 有疗效,且没有任何类型的退出;另1例结节性硬 化患者,在第1个月没有明显减少的情况下,第2 月自行加药(原来无效的丙戊酸钠),第3个月发作 减少50%,此后未规律吃菌,但在第7个月重新开 始规律吃菌,在以后5个月的发作减少>90%。 Dravet 综合征的患者在 1~4 个月内发作减少了 50%, 但 9 个月后发作增加(感冒诱发), 12 个月的 总发作次数降低<50%。

2.3.4 结构性病因 5例, 脑外伤1例、脑发育不良 3例、缺血缺氧性脑病 2例。头部 MRI 均为异常。

无患者能完成4个月的试验。1例患者在第1 个月时发作减少>50%,家属仍决定在第2个月添加 药物,与 BF839 同服,在第3个月时无发作,此后 维持无发作 12 个月。12 个月的完成率为 0, 12 个 月的保留率为 20% (1/5)。

3 讨论

本研究结果显示, BF 839 作为添加治疗难治性 癫痫具有一定的效果。在 ITT 分析中 1~4 个月的 每月总发作频率的中位降低百分比为-53.5%,1~4 个月的总反应率(每月发作频率减少≥50%的患者 比例)为 61.1%。这一结果远高于 Gómez-Eguílaz 等[8] 报道的采用8种益生菌合剂添加治疗难治性癫痫4 个月的28.9%的反应率。一般认为,安慰剂在添加 治疗难治性癫痫试验中的反应率为 22.2% 或 33%[9,10], 降低百分比中位数为-28.7%[11], 因此即使这是一个

单臂试验,这一相差较大的结果也支持它有确切的 疗效。该结果接近甚至优于部分新型抗癫痫药物 作为添加治疗难治性癫痫的 3~4 个月的短期疗 效, 如拉莫三嗪的总反应率为 50%[12], 左乙拉西坦 [13]的总反应率为 45.1%, 降低百分比中位数为 -46.5%; 拉科酰胺的部分性发作的反应率为 52.9%^[10] (儿童) 或 46.3%^[14] (成人), 中位降低百分比 为-51.7%^[10](儿童)或-44.9%^[14](成人); 奥卡西平 "部分性发作的反应率为 40.7%, 中位降低百分比为 -42.9%; 托吡酯的部分性发作的反应率为 47%[15]或 37.5%[16], 中位降低百分比为-46%15或-39.5%[16]。本 研究 8.5% 的患者 12 个月无发作, 也远高于 2 种药 物失败后,第三种药物仅有 4.4% 的 12 个月无发作 率[17]。无论在总体还是根据病因分类的各亚组, A 类(重度发作)达到1级结局(无发作)的患者比例 最多,1~4个月中位降低百分比为-74.8%,这提示 BF839 还有减轻发作程度的可能。

在慢性难治性癫痫的长期治疗中,保留率是反 映安全性与疗效的较好指标。本研究结果显示, BF839 的主要不良反应为腹泻与便秘, 总发生率为 8%, 无严重不良反应, 由于不良事件(腹泻)而退出 的发生率是2%(1/47),低于由于不良事件退出的 药物,如拉莫三嗪[12]为7%、奥卡西平[11]为30.1%。 其12个月的保留率是57.4%,与新型抗癫痫药添加 治疗 13 个月的保留率接近, 如左乙拉西坦为 59.1%[18], 托吡酯为 56.6%[18]。该结果证明该疗法有 较好的耐受性。本研究结果还提示,发作减少及反 应率在第2~3个月明显,这符合益生菌治疗起效 时间的一般特征。

脆弱拟杆菌作为哺乳动物肠道内正常定殖的 共生菌,对宿主免疫系统的发育有重要作用[19]。使 用单一脆弱拟杆菌定植,就能纠正无菌小鼠中的免 疫发育缺陷, 使 CD4+T 细胞数量恢复正常[19]; 其 细胞壁的多糖 A(PSA)可以调节辅助 T细胞 (Th1/Th2 细胞)的平衡[20]; 激活调节性 T 细胞 (Regulatory cells, Tregs), 抑制炎症反应^[21], 在大量 的动物实验中发现它在自身免疫,炎症和传染病方 面赋予宿主好处[22],有学者把这个菌的发现,比喻 为"大海捞针"[22]。1983年我国微生物学家张季阶 发现的 BF839 这一菌株, 有调节免疫、预防肠道和 呼吸道疾病、促进儿童身体生长发育等功效[6]。我 们认为, BF839 治疗难治性癫痫的机制可能与其突 出的免疫调节功能有关。

尽管影像及基因等检查手段不断增加,大部分 癫痫的病因仍未知[23]。在 2017年的 ILAE 定义和分 类指南中,引入了"免疫性病因"的类别,与结 构、遗传、感染和代谢性病因并列[7]。"免疫性病 因"确定了一组可能从病因治疗中获益的患者。 2020年 ILAE 又提出了继发于自身免疫性脑炎的急 性症状发作(Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis)及自身免疫相关癫痫 (Autoimmune-associated epilepsy) 这两个有诊断意 义的概念术语[24]。前者通常是在急性自身免疫性脑 炎背景下的癫痫发作,可通过检测特异性神经抗体 (如 NMDAR、LGI1、肿瘤神经元抗体、GAD65)等 来确诊, 免疫治疗有效, 抗癫痫药物治疗虽然经常 无效,但其癫痫发作通常随着脑炎的缓解而终止, 因此不难诊断和治疗。然而,有学者认为[25]:在没 有急性脑炎表现的情况下, 越来越多的证据支持癫 痫发作的自身免疫基础。"自身免疫相关癫痫 (autoimmune-associated epilepsy)"被 ILAE 定义为 继发于自身免疫性脑部疾病的慢性发作[24]。这部分 患者表现[24,26]为隐袭起病的慢性癫痫,起病前可能 有病毒性感染史,多为难治性癫痫或早期出现癫痫 持续状态,伴有认知功能减退,精神症状,自主神 经功能障碍, 脑脊液炎性改变, 与肿瘤相关; 脑电 图为非特异性改变;头部 MRI 改变包括内侧颞 叶、灰质或白质多灶的信号改变,类似于炎症或脱 髓鞘,或者全脑和局灶的脑萎缩,如海马萎缩等, 但也可能在早期完全正常;常规免疫治疗效果 差。可见, 其临床特征并不特异, 以至于 ILAE 认 为[24]: 对缺乏明确脑炎特征的自身免疫相关癫痫的 识别是一个具有挑战性的诊断困境。有学者[26]根据 上述特征制定了评分量表[如 Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy (APE2) score]来选 择患者进行神经特异性抗体检查(这些抗体与上述 自身免疫性脑炎的抗体可能重叠)来进行诊断。然 而,由于自身免疫相关癫痫通常认为是 T 细胞介导 的免疫炎症反应[24], 而不是抗体介导的, 因此更可 能表现为细胞免疫异常, 而不是体液免疫异常。我 们认为:依赖特异性神经抗体阳性来确诊自身免 疫性癫痫是不完整的,很大部分患者并没有得到诊 断,自身免疫相关癫痫的真正发病率仍然未知。即 使单纯依靠检测特异神经抗体阳性来诊断, Husari 等[26]估计自身免疫相关癫痫也占成人的5%~7%。 一项 250 万人群的流行病学研究发现, 接近 1/5 的 癫痫患者合并 12 种经典自身免疫病(包括 1 型糖 尿病、牛皮癣、类风湿性关节炎、格雷夫斯病、桥本 甲状腺炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、系统性红斑 狼疮、抗磷脂综合征、干燥综合征、重症肌无力和

乳糜泻)中的一种,儿童的比例较成人更高[27]。本 研究发现 BF839 治疗不明原因的难治性癫痫总反 应率 55.6%, 基于这些研究, 我们推测: 20% 或以 上的癫痫是自身免疫相关癫痫,50%或以上不明原 因的难治性癫痫可能是自身免疫相关性癫痫。基 于 BF839 是一个具有突出免疫调节功能的肠道微 生物,70%的免疫细胞位于肠道内以及神经内分泌 免疫系统的广泛联系,结合我们的结果,我们建议 除了上述特征[24,26],以下特征也可能提示自身免疫 相关性癫痫的诊断:如患者存在消化系统的慢性 疾病(如长期便秘或腹泻或消化不良);除外上述 典型的自身免疫病,患者可能还伴有其它非典型的 自身免疫性相关性疾病,如过敏性鼻炎、湿疹、荨 麻疹、颈部或腹腔淋巴结肿大等;起病前有压力、 精神刺激史;细胞免疫的检查异常(如中性粒细胞 百分比及绝对值、淋巴细胞百分比及绝对值、淋巴 细胞亚群标记物 CD3、CD4、CD8、CD19、NK 比例 及绝对值等)。即使我们在不明原因难治性癫痫患 者亚组中发现有 35% (7/20) 的患者基因检测异常, 55.6%的 BF839 治疗反应率仍提示免疫因素在其发 病中有一定的贡献,一种可能的解释是这些基因突 变影响了患者的免疫功能, 使之更容易患上自身免 疫性疾病。单基因遗传性疾病一般认为是难以治 疗的, 然而我们发现 2 例 Rett 综合征和 2 例结节性 硬化患者均取得了较好的疗效,原因可能也同上, 未来应进一步研究这些突变与免疫的相关性。

本研究结果显示,有效组患者的用药数量更 少,原因是更多药物影响了患者的免疫功能,还是 更多的用药反映了更严重的病情,尚不清楚。既往 认为自身免疫相关性癫痫患者常规免疫治疗效果 较差[24],可能与早期诊断困难,没有及时纠正免疫 紊乱,导致长期的免疫炎症反应造成脑部的持续损 害有关。在难治性癫痫患者手术切除的脑组织中 发现持续存在的炎症反应包括小胶质细胞和星形 胶质细胞的激活及产生的炎性因子[28-30]证实了这一 点, ILAE 建议:对于抗体阴性或不能获得抗体检 查的疑似自身免疫相关性癫痫患者,免疫疗法可被 用于诊断和治疗的双重目的[24]。然而目前免疫疗法 一线的糖皮质激素、血浆置换、静脉丙球, 二线的 利妥昔单抗、环磷酰胺、硫唑嘌呤等均存在不良反 应大、价格昂贵、难以在慢性癫痫中常规使用的缺 点, 因此, BF839 作为一种简单有效、耐受性高的疗 法,可能适合诊断性治疗,有可能减少难治性癫痫 的形成。

本研究还发现,48%的患者报告共患病(包括

认知改善、食欲好转、体重在增加、情绪好转、睡眠 改善、月经恢复)好转,这不仅对患者有极大意义, 也反映了 BF839 对患者的免疫调节机制并不仅限 于针对单个的癫痫灶,可能是整体性的改善机制。

该研究的不足之处是样本量较小且缺乏随机 的双盲结构,但该研究证明了使用单一菌株 (BF839)干预微生物群可以作为难治性癫痫的治疗 策略, 具有较好的疗效和耐受性, 为我们重新认识 癫痫的病机,尤其是免疫相关性癫痫的诊断及治疗 有所启迪,尚需进一步开展双盲随机试验及动物实 验,进一步确定疗效和机理。

参考文献

- 1 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia, 2010, 51(6): 1069-1077.
- 2 Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. Physiol Rev., 2019, 99(4): 1877-2013.
- 3 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.
- 4 Olson CA, Vuong HE, Yano JM, et al. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. Cell, 2018, 173(7): 1728-1741.
- 5 张季阶, 于丽娴. 一株无毒脆弱拟杆菌的分离鉴定. 宁夏医学杂 志, 1991, 13(4): 216-218.
- 6 张季阶, 张洪梅, 张翼, 等. 脆弱拟杆菌(BF839)菌液的临床应用 研究. 中国生物制品学杂志, 1995, 8(2): 63-65.
- 7 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.
- 8 Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, et al. The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study. Benef Microbes, 2018, 9(6): 875-881.
- 9 Lim KS, Lotay N White R, et al. Efficacy and safety of retigabine/ezogabine as adjunctive therapy in adult Asian patients with drug-resistant partial-onset seizures: a randomized, placebo controlled Phase III study. Epilepsy and Behavior, 2016, 61: 224-
- 10 Farkas V, Steinborn B, Flamini JR, et al. Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures. Neurology, 2019, 93: e1212-e1226.
- 11 French JA, Baroldi P, Brittain ST, et al. Efficacy and safety of extended-release oxcarbazepine (Oxtellar XR™) as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures: a randomized controlled trial. Acta Neurol Scand, 2014, 129(3): 143-
- 12 Jozwiak S, Terczynski A. Open study evaluating lamotrigine efficacy and safety in add-on treatment and consecutive monotherapy in patients with carbamazepine- or valproateresistant epilepsy. Seizure, 2000, 9(7): 486-92.
- 13 Steinhoff BJ, Trinka E, Wieser HG, et al. Levetiracetam in patients

- with refractory epilepsy: results of the SKATE trial in Austria, Germany and Switzerand. Seizure, 2005, 14(7): 490-6.
- 14 Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. Epilepsia, 2009, 50: 443-453.
- 15 Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. Epilepsia, 1996, 37(8): 763-8.
- 16 Chung SS, Fakhoury TA, Hogan RE, et al. Once-daily USL255 as adjunctive treatment of partial-onset seizures: randomized phase III study. Epilepsia, 2014, 55(7): 1077-1087.
- 17 Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-year longitudinal cohort study. JAMA Neurol, 2018, 75: 279-286.
- 18 Lee SK, Lee SA, Kim DW, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative trial of levetiracetam and topiramate as adjunctive treatment for patients with focal epilepsy in Korea. Epilepsy Behav, 2019, Aug, 97: 67-74.
- Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. Cell, 2005, 122(1): 107-118.
- Bowman LM, Holt PG. Selective Enhancement of Systemic Th1 Immunity in Immunologically Immature Rats with an Orally, Administered Bacterial Extract. Infection & Immunity, 2001, 69(6): 3719-27.
- 21 Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(27): 12204-12209.
- 22 Erturk-Hasdemir D, Kasper DL. Finding a needle in a haystack: Bacteroides fragilis polysaccharide A as the archetypical symbiosis factor. Ann N Y Acad Sci, 2018, 1417(1): 116-129.
- 23 Brodie MJ, Zuberi SM, Scheffer IE, et al. The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know? Epileptic Disord, 2018, 20(2): 77-87.
- 24 Steriade C, Britton J, Dale RC, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmuneassociated epilepsy: Conceptual definitions. Epilepsia., 2020, 61(7):
- 25 Britton J. Autoimmune epilepsy. Handb Clin Neurol, 2016, 133: 219-45.
- 26 Husari KS, Dubey D. Autoimmune Epilepsy. Neurotherapeutics, 2019, 16(3): 685-702.
- Ong MS, Kohane IS, Cai T, et al. Population-Level Evidence for an Autoimmune Etiology of Epilepsy. JAMA Neurol, 2014, 71(5): 569-
- 28 Ravizza T, Gagliardi B, NoéF, et al. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. Neurobiol Dis, 2008, 29(1): 142-160.
- Aronica E, Crino PB. Inflammation in epilepsy: clinical observations. Epilepsia, 2011, 52(3): 26-32.
- Crespel A, Coubes P, Rousset MC, et al. Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Brain Res, 2002, 952(2): 159-169.

· 论 著·

个体化预测功能区癫痫患者行射频热凝 毁损术中迷走神经兴奋反应的 风险列线图模型的建立



林耀新,王国福,钟旭光,罗津奇

佛山市第一人民医院 功能神经外科(佛山 528300)

【摘要】目的 探讨个体化预测功能区癫痫患者行射频热凝毁损术中迷走神经兴奋反应的风险列线图模型的建立。方法 选取 2016 年 1 月—2020 年 6 月我院神经外科收治的功能区癫痫患者 106 例,根据是否发生迷走神经兴奋反应 (Vagus excitatory response, VER) 分为 VER 组与未发生 VER 组。利用 Logistic 回归分析筛选出影响功能区癫痫患者立体脑电图技术 (Stereoscopic electroencephalography, SEEG) 引导下的射频热凝毁损术 (Percutaneous radiofrequency thermocoagulation, PRFT) 术中并发 VER 的危险因素,并利用 R 软件建立影响 SEEG 引导下的 PRFT 发生 VER 的列线图模型,采用 Bootstrap 法进行内部验证,采用一致性指数 (C-index)、校正曲线和 ROC 曲线评价模型的预测能力。结果 Logistic 回归分析结果显示,年龄[OR=0.235, 95%CI (0.564, 3.076)]、术前 Fugl-Meyer 评分[OR=4.356, 95%CI (1.537, 6.621)]、抑郁[OR=0.995, 95%CI (1.068, 7.404]、病灶范围 [OR=1.512, 95%CI (0.073, 3.453)]为 SEEG 引导下的 PRFT 发生 VER 的独立危险因素 (P<0.05),与 PRFT 发生 VER 高度相关。基于以上 6 项指标建立 SEEG 引导下的 PRFT 发生 VER 风险的列线图模型,并对模型进行内部验证,结果显示:建模集和验证集的 C-index 指数分别为 0.779[95%CI (0.689, 0.869)]和 0.782[95%CI (0.692, 0.872)];两组的校正曲线均与标准曲线拟合较好;两组 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.779 和 0.782,证明本次模型具有良好的预测精准度。结论 对于需行 SEEG 引导下的 PRFT 治疗的功能区癫痫患者,应充分考虑年龄、术前 Fugl-Meyer 评分、抑郁、病灶范围等因素,综合评估 VER 发生率,并及早采取干预措施,以降低并发生发生率,具有较好的临床应用价值。

【关键词】 功能区癫痫;射频热凝毁损术;迷走神经兴奋反应;风险模型

Establishment of a risk nomogram model for predicting the excitatory response of vagus nerve in patients with functional epilepsy after radiofrequency thermocoagulation

LIN Yaoxin, WANG Fu, ZHONG Xuguang, LUO Jinqi

Department of Functional Neurosurgery, Foshan First People's Hospital, Foshan 528300, China Corresponding author: LIN Yaoxin, Email: lxyjhgo@163.com

[Abstract] Objective To investigate the establishment of a risk nomogram model for predicting vagus excitatory response in patients with functional epilepsy after radiofrequency thermocoagulation. Methods A total of 106 patients with epilepsy admitted to the neurosurgery department of our hospital from January 2016 to June 2020 were selected and divided into the Vagus excitatory response (VER) group and the non-VER group according to their occurrence or absence. Logistic regression analysis was used to screen out the risk factors of VER during SEEG-guided Percutaneous radiofrequency thermocoagulation (PRFT) in patients with functional epilepsy, and R software was used to establish a histogram model affecting VER in SEEG-guided PRFT. Bootstrap method was used for internal verification. C-index, correction curve and ROC curve were used to evaluate the prediction ability of the model. Results Logistic regression analysis showed that age [OR=0.235, 95%CI (0.564, 3.076)], preoperative fugl-meyer score [OR=4.356, 95%CI (1.537, 6.621)], depression [OR=0.995, 95%CI (1.068, 7.404)], and lesion range [OR=1.512, 95%CI (0.073, 3.453)] were

DOI: 10.7507/2096-0247.20210047

基金项目:佛山市卫生和健康局医学科研课题(20190050)

通信作者: 林耀新, Email: lxyjhgo@163.com



independent risk factors for the occurrence of VER in PRFT under the guidance of SEEG (P<0.05), and were highly correlated with the occurrence of VER in PRFT. Based on the above six indicators, a SEEG-guided colograph model of VER risk in PRFT was established, and the model was validated internally. The results showed that the C-index of the modeling set and validation set were 0.779 [95%CI (0.689, 0.869)] and 0.782 [95%CI (0.692, 0.872)], respectively. The calibration curves of the two groups fit well with the standard curves. The areas under the ROC curve (AUC) of the two groups were 0.779 and 0.782 respectively, which proved that the model had good prediction accuracy. Conclusion For patients with functional epilepsy requiring seeg-guided PRFT therapy, age, preoperative Fugl-meyer score, depression and lesion range should be taken into full consideration to comprehensively assess the incidence of VER, and early intervention measures should be taken to reduce and reduce the incidence, which has good clinical application value.

[Key words] Functional area epilepsy; Radiofrequency thermocoagulation; Vagal excitatory response; Risk model

癫痫是一种慢性发作性大脑异常高频放电导 致的短暂性脑功能障碍疾病。流行病学结果显示, 我国目前约有900万癫痫患者,每年新增患者约40 万,癫痫总体患病率为0.7%,而年发病率为28.8/10 万, 现已成为神经科继头痛外的第二大疾病[1]。大 部分癫痫患者症状可通过适宜药物治疗有所改善, 而功能区癫痫患者,尤其是躯体运动与语言功能区 损伤常会导致不可代偿的功能缺陷, 药物治疗很难 能够改善患者的疾病症状[2]。目前对于顽固性癫痫 患者,手术治疗是唯一可去除癫痫病灶的有效手 段,这种方法可降低大脑皮层的兴奋性或阻断癫痫 传导通路[3]。近年来,癫痫外科手术主要强调精准 定位病灶及功能区,立体脑电图技术(SEEG)是国 际上全新推崇的癫痫病灶定位技术,癫痫病灶定位 成功率高达 96.7%^[4]。射频热凝毁损术 (Percutaneous radiofrequency thermocoagulation, PRFT) 是在 SEEG 引导下毁损癫痫病灶异常放电起始区域,同 时破坏癫痫传导网络^[5]。SEEG 引导下的 PRFT 具有 以下诸多特点[6,7]: ① 选择损毁区域的灵活性, 部 分患者可替代开颅手术;②不同时期患者临床电 生理状态的实时监测可判断损毁的程度及效果; ③ 创伤微小、手术过程不需麻醉、病人耐受性好。 基于以上特点, PRFT 对于治疗累及功能区的顽固 性癫痫患者得到较为广泛的应用。然而,由于该技 术需要在清醒状态进行(血流动力学控制较全麻手 术不稳定),另外需要破坏颅内特定结构,患者术 中大脑皮质功能区与癫痫病灶界限不清, 异常激活 脑区引发各类并发症[8]。血压降低、心率减慢等迷 走神经兴奋反应 (Vagus excitatory response, VER) 是 PRFT 中一类重要的并发症, 严重者可危及生命^[9]。 而目前国内外对于影响 PRFT 中 VER 的危险因素 的文献报道较少。因此, 探究影响 PRFT 中 VER 的 风险因素,并在早期针对各类风险因素采取干预措 施对降低 VER 发生率具有重要意义。

临床资料

1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月-2020 年 6 月佛山市第一人 民医院神经外科收治的功能区癫痫患者 106 例, 根 据是否发生 VER 分为 VER 组与未发生 VER 组。 功能区癫痫患者 PRFT 治疗的预后标准: 手术 2 小 时后患者即可自如活动,术后随访6个月后患者脑 电图(EEG)呈不同程度的改善。纳入标准:① 癫 痫患者经 3 次及以上 EEG 定位于大脑运动与语言 功能区;②经2年以上系统的药物治疗控制不佳 者,其中7岁以下患儿病程不受限制;③年龄在18~ 60 岁以内; ④ 头部核磁共振成像 (MRI) 排除肿瘤 或海绵状血管瘤等器质性病变。排除标准:①合 并严重的心血管、肝肾功能不全等疾病;②妊娠期 或哺乳期妇女; ③ 有精神科疾病患者; ④ 患者临 床资料不全。

1.2 观察指标

调取所有患者临床及基本资料,利用 Logistic 二元回归方程做回归分析。患者的一般临床资料 主要包括年龄、性别、体重指数 (Body mass index, BMI)、高血压、文化程度、病程、术前 Fugl-Meyer 评分[10]、焦虑、抑郁、病灶范围等,以上危险因素均 存在于发生 VER 之前。

1.3 统计学分析

所有数据均采用 SPSS22.0 进行统计分析, 其中 计量资料采取 t 检验进行统计分析, 结果以(均 值±标准差)的形式呈现; 计数资料采用卡方检验 进行统计分析,以 P值<0.05 为差异具有统计学意 义。根据单因素结果进行 Logistic 回归分析, 并采 用 R (R3.5.3) 软件包和 rms 程序包对筛选出的独立 危险因素建立列线图风险预测模型;利用 caret 程 序包进行内部验证,同时计算一致性指数(Cindex);利用ROCR与rms作ROC曲线。

2 结果

2.1 两组患者单因素分析结果

两组患者性别、BMI、文化程度、病程等指标差异无统计学意义 (P>0.05); 两组患者年龄、高血压、术前 Fugl-Meyer 评分、焦虑、抑郁、病灶范围等面积差异有统计学意义 (P<0.05), 详见表 1。

2.2 两组患者多因素 Logistic 回归分析结果

根据发生 VER 组与未发生 VER 组一般资料对比分析结果,对两组患者年龄、高血压、术前 Fugl-Meyer 评分、焦虑、抑郁、病灶范围进行二元 Logistic 回归分析。结果表明:高血压、焦虑指标 (P>0.05),予以剔除;筛选出年龄[OR=0.235,95%CI(0.564,3.076)]、术前 Fugl-Meyer 评分 [OR=4.356,95%CI(1.537,6.621)]、抑郁 [OR=0.995,95%CI(1.068,7.404)]、病灶范围 [OR=1.512,95%CI(0.073,3.453)]为 SEEG 引导下

的 PRFT 发生 VER 的独立危险因素, 差异具有统计学意义 (P<0.05), 均与 PRFT 发生 VER 密切相关。详见表 2。

2.3 预测 SEEG 引导下的 PRFT 发生 VER 的列线 图风险模型的建立

本研究基于年龄、术前 Fugl-Meyer 评分、抑郁、病灶范围等 6 项 SEEG 引导下的 PRFT 发生 VER 的独立危险因素,建立预测功能区癫痫患者行 SEEG 引导下的 PRFT 发生 VER 的列线图模型,具体如图 1 所示;并通过将建模集原始数据重复抽样 1000 次后(Bootstrap 法)对模型进行内部验证,对比建模集与验证集差异。结果显示:建模集和验证集的 C-index 指数分别为 0.779 (95% CI: 0.689, 0.869)和 0.782 (95% CI: 0.692, 0.872);两组的校正曲线均与标准曲线拟合较好,见图 2;两组ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.779 和 0.782,见图 3,证明本次模型具有良好的预测精准度。

表 1 两组患者单因素分析结果

Tab.1 Nivariate analysis results of the two groups

д.в А гд Э		发生 VER		2 64:	*
危险因子 Risk factors		有 With (n=16)	无 Without (n=90)	プタイト スプ 信 スプ Value 5.075 1.923 0.171 1.308 4.020 0.512 9.299 6.209 7.741	P 值 P Value
年龄 Age	≥ 55	12	40		
	<55	4	50	5.075	0.024
性别 Gender	男 Male	7	56		
	女 Femal	9	34	1.923	0.166
BMI	≥24	10	61		
	<24	6	29	0.171	0.679
文化程度 Education level	本科及以上 Bachelor degree and above	5	42		0.252
	本科以下 Undergraduate degree	11	48	1.308	0.253
高血压 Hypertension	有 With	13	49		
	无 Without	3	41	4.020	0.045
病程(年)Course	≥2	9	59		
	<2	7	31	0.512	0.474
术前 Fugl-Meyer 评分	≤1	13	36		0.002
Fugl-Meyer score before surgery	>1	3	54	9.299	
焦虑 Anxiety	有With	11	32		0.013
	无 Without	5	58	6.209	
抑郁 Depression	有 With	14	45		
	无 Without	2	45	7.741	0.005
病灶范围 Lesion area	分散 Dispersion	10	30		
	局限 Focal	6	60	4.919	0.027

癫痫杂志 2021年7月第7卷第4期 • 299 •

表 2 两组患者多因素 Logistic 回归分析结果

Tab.2 Multivariate Logistic regression analysis results of patients in two groups

			*			,	
	回归系数	标准误	Wald 值	P值	相关性	95%CI	
因素	Regression	Standard	Wald value	P value	Correlation	上限	下限
	coefficient	error	vv aid value	1 value	Correlation	Upper limit	Lower limit
年龄 Age	-39.038	0.187	11.232	0.021	0.235	0.564	3.076
术前 Fugl-Meyer 评分	39.249	0.184	2.339	0.030	4.356	1.537	6.621
Fugl-Meyer score before surgery							
抑郁 Anxiety	3.114	3.843	2.101	0.015	0.995	1.068	7.404
病灶范围 Lesion area	-0.639	0.265	9.558	0.008	1.512	0.073	3.453
Constant	-3.114	0.723	18.563	0.000	0.363		

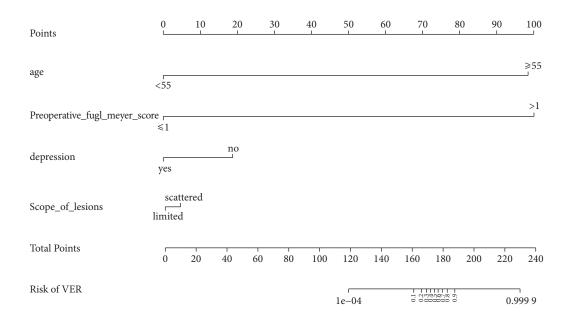


图 1 预测 SEEG 引导下的 PRFT 发生 VER 的列线图风险模型的建立 Fig.1 Development of a histogram risk model for predicting VER in SEEG-guided PRFT

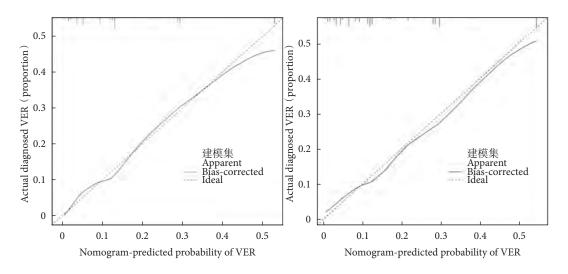


图 2 列线图模型 SEEG 引导下的 PRFT 发生 VER 的风险的验证

Fig.2 Validation of the risk of VER in a SEEG-guided PRFT with a histogram model

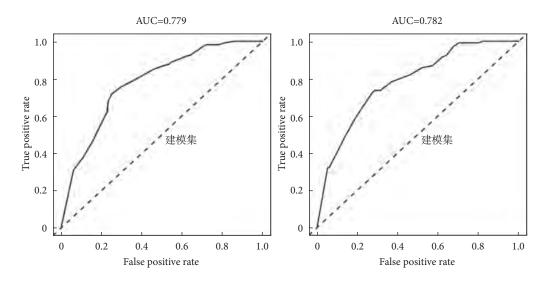


图 3 列线图模型预测 SEEG 引导下的 PRFT 发生 VER 的 ROC 曲线验证 Fig.3 ROC curve of VER induced by SEEG-guided PRFT predicted by the histogram model

3 讨论

虽然无创定位技术的发展现已趋于成熟, 但仍 有 30% 以上的功能区难治性癫痫通过以 MRI 为代 表的无创定位技术较难实现精准定位致痫灶, 定位 阳性率仅为60%[6]。射频技术是近几年发展起来的 新兴的医学电子科学技术,射频技术的发展在医疗 仪器上也得到了广泛的应用, 如各种原因引起的慢 性、顽固性疼痛,还广泛用于治疗癫痫、前列腺增 生、脑出血甚至是肿瘤疾病的治疗。一项对 33 例 药物难治性癫痫患者行 SEEG 引导下的 PRFT 技术 的研究发现[11], 术后随访 6~15 个月, 12.1% 患者 (4/33) 癫痫发作完全停止, 51.5% (17/33) 患者癫痫 症状缓解 50% 以上, 提示 SEEG 引导下的 PRFT 对 难治性癫痫效果较好。但由于该项技术属于侵袭 性的外科技术,连续的 SEEG 监测甚至多次损毁可 能导致患者出现各类并发症,如颅内出血、感染、 内囊损伤、视束损伤等功能性并发症,其中文献报 道颅内出血的发生率为 2%~5%[12]。部分临床研究 发现, VER 也是 SEEG 引导下的 PRFT 术中或术后 常见的并发症之一[13], 但是关于 VER 并发症产生的 机制、发生率甚至危险因素的研究鲜见报道。

为此,本研究基于以上报道,对 106 例入院患者的资料进行回顾性分析,以期找出影响 SEEG 引导下的 PRFT 术中并发 VER 的危险因素,进而指导临床。通过调取所有患者一般资料,较为系统的筛选出影响 SEEG 引导下的 PRFT 术中并发 VER 的危险因素。结果显示:本研究中 106 例功能区癫痫患者中, VER 并发症发生率为 15.09% (16/106)。年龄

[OR=0.235, 95%CI (0.564, 3.076)]、术前 Fugl-Meyer 评分[OR=4.356, 95%CI (1.537, 6.621)]、抑郁[OR=0.995, 95%CI (1.068, 7.404)]、病灶范围[OR=1.512, 95%CI (0.073, 3.453)]为 SEEG 引导下的 PRFT 发生 VER 的独立危险因素,差异具有统计学意义 (P<0.05),均与 PRFT 发生 VER 密切相关。因此,对于功能区癫痫患者尽可能及早行 PRFT、控制术前 Fugl-Meyer 评分、控制情绪及射频灶面积,进而控制 VER 发生率。

本研究中年龄作为影响 SEEG 引导下的 PRFT 发生 VER 的独立危险因素, 随着患者年龄的增加, 各器官功能显著下降,与此同时,中枢神经系统各 组织出现不同程度的脑萎缩或疾病原因造成的病 理性脑萎缩,而 SEEG 引导下的 PRFT 属侵袭性手 术, 术中穿刺可能导致部分脑脊液的丢失, 进而出 现脑组织的移位、塌陷,造成靶点位移,不利于术 中致痫灶的清晰定位[14,15]。Fugl-Meyer 评分主要是 用来评估患者运动、平衡、感觉、关节以及等5项 功能的主要参数, 其中 I-IV级依次为无功能障碍, 轻度功能障碍, 明显功能障碍以及严重功能障碍。 其中Ⅲ级及以上患者大脑功能区已出现较严重的 病理性改变,此时如若行 PRFT 治疗,不仅定位较 差,同时治疗并发症发生率大大增加[16],因此,在对 功能区癫痫患者行 PRFT 治疗前应尽早将 Fugl-Meyer 评分降至最低。抑郁作为 SEEG 引导下的 PRFT 发生 VER 的又一独立危险因素, 在一项对 385 例三叉神经痛患者行 PRFT 治疗的研究中发 现,72%的抑郁症患者出现了心率减慢症状,表明 抑郁引发 VER 可能与合并有交感神经兴奋等因素

密切相关[13,17]。病灶范围作为功能区癫痫患者 SEEG 引导下的 PRFT 发生 VER 的独立危险因素, 病灶范 围的大小与组织学类型直接影响患者射频作用效 果,癫痫病灶范围较大且分散的患者,病灶可能更 多的接触硬脑膜,而迷走神经却广泛分布于该区 域, 而电凝靠近硬膜的触点, 产生迷走神经兴奋反 映,心的传导减慢[18],同时患者不适感明显增加。 另一方面病灶范围大的患者,局部需要电凝的触点 较一般情况多,刺激频数相应增高,亦容易诱发 VER 发生。

列线图是一种建立在多因素回归分析基础上, 将多个预测指标建立在整合后的带有刻度的平面 图形上, 进而用来表达模型中各变量间的关系[19]。 本研究根据多因素回归分析建立的列线图模型,可 帮助医务人员个体化预测功能区癫痫患者行 SEEG 引导下的 PRFT 后 VER 的发生率, 进而在早期采取 相应干预措施以降低其发生率。

综上,对于行功能区癫痫患者行 SEEG 引导下 的 PRFT 前, 应充分考虑患者的年龄、术前 Fugl-Meyer 评分、抑郁、病灶范围等因素,通过个体化预 测功能区癫痫患者行 SEEG 引导下的 PRFT 后 VER 的发生率, 具有较高的临床应用价值, 值得临床进 一步推广使用。

参考文献

- 1 易爱玲, 杜光, 杨希. 抗癫痫药物个体化用药的使用情况分析. 中 国临床药理学杂志, 2019, 35(15): 1674-1676.
- 2 Balestrini S, Sisodiya SM. Pharmacogenomics in epilepsy. Neurosci Lett, 2018, 667: 27-39.
- 3 Liu J, Tong L, Song S, et al. Novel and de novo mutations in pediatric refractory epilepsy. Mol Brain, 2018, 11(1): 48.
- 4 Cossu M, Cardinale F, Casaceli G, et al. Stereo-EEG-guided radiofrequency thermocoagulations. Epilepsia, 2017, 58(Suppl 1): 66-72.
- 5 Liu P, Zhong W, Liao C, et al. The role of percutaneous radiofrequency thermocoagulation for persistent or recurrent trigeminal neuralgia after surgery. J Craniofac Surg, 2016, 27(8): e752-e755.

- 6 吴昊泽. 立体定向脑电图引导下射频热凝毁损术在难治性癫痫 中的应用. 延安大学, 硕士学位论文, 2019.
- Anderson SJ, Jamniczky HA, Krigolson OE, et al. Quantifying twodimensional and three-dimensional stereoscopic learning in anatomy using electroencephalography. NPJ Sci Learn, 2019, 4: 10.
- 8 Zheng C, Yitong J, Zipu J, et al. The long-term outcome of 3dimensional CT-guided percutaneous radiofrequency thermocoagulation for tumor-related trigeminal neuralgia. Pain Physician, 2019, 22(5): E467-E475.
- Xue TQ, Zhang QX, Bian H, et al. Radiofrequency thermocoagulation through foramen rotundum versus foramen ovale for the treatment of V2 trigeminal neuralgia. pain physician, 2019, 22(6): E609-E614.
- 10 董思斯,李金梅.人文关怀护理对依达拉奉联合丙戊酸钠治疗脑 卒中继发癫痫患者负性情绪的影响. 实用临床护理学电子杂志, 2018, 3(35): 20-21.
- 11 钟旭光, 王国福, 林耀新, 等. 药物难治性癫痫患者应用SEEG引 导下射频热凝毁损术治疗的效果探析. 中国医药科学, 2018,
- 12 周晓平, 姜秀峰, 胡小吾, 等. 帕金森病立体定向手术并发脑出血 的原因分析. 功能性和立体定向神经外科杂志, 2004, 17(3): 133-
- 13 贾和平, 金瑞林, 郭英俊, 等. 三叉神经半月节射频热凝术中迷走 神经兴奋反应及其危险因素. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(1): 56-57.
- 14 Ding W, Chen S, Wang R, et al. Percutaneous radiofrequency thermocoagulation for trigeminal neuralgia using neuronavigationguided puncture from a mandibular angle. Medicine (Baltimore), 2016, 95(40): e4940.
- 15 陶振玉. 体内外射频热凝毁损灶体积的相关性及近红外光学参 数的应用. 东南大学, 硕士学位论文, 2010.
- 16 刘超, 王中琳. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗脑卒中后癫痫的随机单盲 对照研究. 世界中医药, 2018, 13(9): 164-167.
- 17 Nakamura T, Hirayama M, Hara T, et al. Role of cardiac sympathetic nerves in preventing orthostatic hypotension in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20(4): 409-
- 18 Shanks J, Xia Z, Lisco SJ, et al. Sympatho-excitatory response to pulmonary chemosensitive spinal afferent activation in anesthetized, vagotomized rats. Physiol Rep, 2018, 6(12): e13742.
- Takeo Fujii, Takahiro Kogawa, Jimin Wu, et al. Nomogram to predict pathologic complete response in HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy. Br J Cancer, 2017, 116(4): 509-514.

· 论 著·

癫痫患者初始单药治疗失败的预测量表构建——单中心真实世界研究



李亚萍,陈茹,张忱,阳衡,郑文,宋治

中南大学湘雅三医院 神经内科(长沙 421001)

【摘要】目的 探索制订预测癫痫患者初始单药治疗失败的评分量表,以评价初始单药治疗失败的风险,为尽早联合用药治疗提供依据。方法 回顾性分析 2019 年 1 月—2020 年 7 月中南大学湘三医院神经内科收治的 189 例初始接受单药治疗的癫痫患者的临床资料,根据其药物方案及药物疗效分为单药治疗有效组和单药治疗失败组,应用单因素分析和二元 Logistic 回归分析筛选出独立危险因素,并根据方程中β值对其赋值,构建评分量表。用绘制受试者工作曲线(ROC 曲线)评估量表的有效性,并划定界点值,评价量表的效度。结果 以观察期内发作减少 75% 为判断标准,138 例 (73%)采用单药治疗方案有效,51 例 (27%)单药治疗失败。回归分析显示,有多种形式发作、癫痫持续状态(T2)、脑损害以及治疗前发病次数 > 7 次作为单药治疗失败的独立危险因素。由上述独立危险因素所构建评分量表总分为 12 分。以 6 分为界点值,其 ROC 曲线下面积为 0.779,灵敏度 0.314;特异度 0.957,可用于初始单药治疗失败预测判断。结论 该评分表可以有效评估癫痫患者初始单药治疗失败的风险,为尽早使用联合抗癫痫药物治疗方案提供依据。

【关键词】 癫痫治疗; 单药治疗失败; 药物联合治疗; 预测评分表

A study of a predictive score system about monotherapy failure in initial epilepsy patients—a single center real world research

LI Yaping, ZHANG Chen, CHEN Ru, ZHENG Wen, YANG Heng, SONG Zhi Department of neurology, The Third Xiangya Hospital Central South University, Changsha 421001, China Corresponding author: SONG Zhi, Email: docsong@126.com

[Abstract] Objective To develop a score system to predict the probability of failure of monotherapy in epilepsy patients with initial treatment, and then provide pillars for early use of polytherapy. Methods This is a retrospective analysis of the clinical data of 189 patients with epilepsy treated in Department of Neurology, the Third Xiangya Hospital of Central South University from January 2019 to July 2020. Patients was divided into monotherapy acceptable group and monotherapy poor effect group according to their drug treatment plan and drug efficacy. The influencing factors were screened out by single factor analysis and binary logistic regression analysis. And on the basis of this β value, a quantitative scoring table for predicting the unsatisfying treatment effect of monotherapy is developed. And the receiver operating curve (ROC curve) was used to evaluate the effectiveness of the scale. Results Based on a standard of 75% reduction in seizures during the observation period, 138 cases (73%) were effective with monotherapy plan, while 51 cases (23%) were unsatisfactory. Regression analysis showed that multiple forms of seizures, status epilepticus (t2), brain damage, and the number of seizures ≥ 7 times before treatment are independent risk factors for poor outcome of monotherapy. The resulting score sheet has a total score of 12 points; the area under the ROC curve is 0.779, and the critical score is 6 points (sensitivity: 0.314; specificity: 0.957). Patients with more than this score have a strong probability of poor response in monotherapy. Conclusion This prediction model can effectively assess the risk of unsatisfactory therapeutic effect of monotherapy in epilepsy patients who are initially treated, and thus has reference function for the early selection of polytherapy.

Key words Antiepileptic therapy; Monotherapy failure; Polytherapy; Predicting score system

DOI: 10.7507/2096-0247.20210048

基金项目: 国家自然科学基金(81671296) 通信作者: 宋治, Email: docsong@126.com



抗癫痫药物 (AEDs)治疗仍是目前癫痫最重要 的治疗方式。部分患者在获得充分的治疗后仍有 反复癫痫发作,这部分患者可认为该治疗方式失败。 对于第一种单药治疗失败后的患者, 临床医生更倾 向于换用另一种单药替代治疗[1]。连续两次单药治 疗方案可使 60% 左右的癫痫患者实现无发作[2]。但 目前更多研究认为, 初始单药治疗失败后换另一种 单药治疗或联合治疗方案对癫痫患者病情控制并 无明显差异, 甚至联合治疗方案更胜一筹[3-9]。这表 明以往这种"教条式"的药物治疗方案存在较大 的不足[7]。这一争议的产生很大程度上也是因为对 新诊断癫痫患者治疗反应的"自然史"尚不清 楚[9]。我们需要早期识别对单药治疗反应差的患 者,制定个体化的治疗方案。本研究通过回顾性分 析癫痫患者临床信息及药物疗效反应等资料,将数 据进行统计学分析,寻找单药疗效差的相关危险因 素,并以此为基础构建评分量表,从而有利于早期 识别适合 AEDs 联合用药的病例, 以利于及早控制 发作。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集并随访观察 2019 年 1 月-2020 年 7 月我院神经内科符合人排标准癫痫患者的临床资料,该试验获得中南大学湘雅三医院医学伦理委员会批准。具体人排标准如下:

纳入标准:①符合 2014 年国际抗癫痫联盟癫痫(ILAE)诊断标准;②抗癫痫药选择应用符合

ILAE 的发作分型要求; ③ 单药治疗且最低日剂量不低于 50% DDD (defined daily dose) 值; ④ 评价时限要求使用药物时间超过三倍发作间期,或者大于 12 个月(首次发作即符合用药控制发作标准的患者)。

排除标准:①中枢神经系统中存在进行性病 灶;②药物治疗依从性差;③资料不完整、不准 确、不配合;④酗酒或者滥用药物;⑤合并其他 用药、疗效无法判断者。

1.2 判断标准与分组

以观察期内发作次数是否减少≥75%为标准,评价该治疗药物疗效;按此标准对接受治疗的病例分为二组,即发作减少≥75%为初始单药治疗有效组,否则视为单药治疗失败组。具体技术路线图如图1。

1.3 主要收集的临床资料

资料收集主要包括以下几项:

一般资料:包括患者的性别、始发年龄、发病与开始接受治疗时间间隔、治疗前发作次数、是否睡眠中发作、发作先兆、多种形式发作(同一患者至少存在≥2种发作类型)、家族史、服药前是否出现过至少一次癫痫持续状态(按照 2015 年 ILAE 相关标准分为 T1 和 T2 时间两类^[10])、高热惊厥史、脑损害(包括脑外伤、肿瘤、颅内感染、脑血管意外等)等 12 项。

实验室资料:包括脑电图(EEG)与核磁共振(MRI)影像学检查。其中EEG资料要求至少4小时以上含睡眠时相的EEG信息,并对是否出现痫

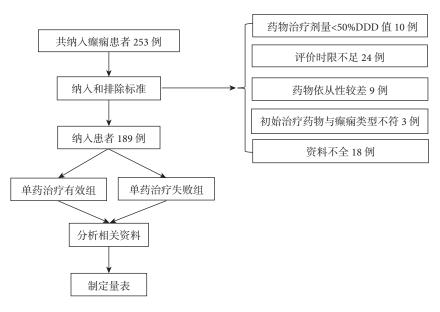


图 1 技术路线图 Fig.1 The flow chart

性波、癫痫波的出现的头皮定位、睡眠期是否出现 痫性波、背景活动波型、局灶性慢波、广泛性慢波 等6项指标纳入分析。

MRI (Siemens 3.0T) 影像学指标:有无异常病 灶、病灶部位(额叶病灶、颞叶病灶、顶叶病灶、枕 叶病灶、其他部位病灶)、病灶性质(例如海马硬 化)等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析。计数 资料采用%描述,计量资料采用(均数±标准差)描 述。单因素分析中分类变量采用 χ^2 检验(以 P值 <0.1 为差别具有统计学意义)。把单因素分析中所 得的差异性因素再纳入二元 Logistic 回归分析,以 P值<0.05 为差别具有统计学意义, 筛选出独立危 险因素, 并以回归方程中β值大小分别对各独立危 险因素进行赋值,构建评分量表。计算各评分点对 应的敏感度和特异度,绘制受试者工作曲线(ROC curve), 计算出曲线下面积(AUC), 选择合适的临 界值。

2 结果

2.1 基本信息

共纳入统计分析患者 189 例, 其中男 103 例 (54.5%)、女 86 例(45.5%)。其中单药治疗有效组 138 例 (73%), 单药治疗失败组 51 例 (27%)。初始 发病年龄≤14岁的患者共计70例(37%),其中单 药治疗失败有 22 例 (43.1%)。>14 岁患者共计 119 例(63%), 而单药治疗失败患者占 29 例(56.9%)。 ≤14 岁患者与>14 岁患者两组之间在单药治疗反应 之间差异无统计学意义(P=0.291)。最小随访时间 为 12 个月, 平均随访时间为(31.5±20.45)个月。初 始单药治疗失败组发病与开始治疗时间间隔中位 数为1年; 单因素分析发现, 治疗与发病间隔>1 年、治疗前发病次数≥7次、有多种形式发作、家族 史、癫痫持续状态(T1)、癫痫持续状态(T2)、脑损 害、脑电图癫痫样放电位置、核磁有无病灶、其他 部位病灶、海马硬化等11个参数两组之间差别有 意义, 见表 1。

2.2 独立危险因素

将上述 11 个参数再纳入二元 Logistic 回归可 知: 有多种形式发作[OR=3.510, 95%CI(1.451, 8.494)]、癫痫持续状态 T2[OR=4.201, 95%CI (1.814, 9.732)]、脑损害史[OR=2.230, 95%CI (1.037, 4.794)]、治疗前发病次数≥7次[OR=3.733, 95%CI(1.737, 8.022)]是单药治疗失败的独立危险 因素(表 2)。

2.3 预测量表的构建与效度检验

利用回归方程中的 β 值对各因素进行赋值后 构建所到癫痫患者初始单药治疗失败的评分量表 (表 3)。计算各评分点下的敏感性与特异性,绘制 ROC 曲线(图 2),最大曲线下面积(AUC)为 0.779, 此时临界值定为 6 分, 灵敏度 0.314; 特异度 0.957_{\circ}

3 讨论

本研究表明,约有73%癫痫患者使用单药治疗 可实现发作减少≥75%,甚至达到无发作,但仍有 27% 患者控制情况差。结合既往的研究,首次单药 治疗可实现 47% 左右的无发作; 若初始单药治疗 失败后,第二种药物控制病情的概率降至 11.6%~13%, 而第三种则为 1%~4.4%[2,3]。这表明, 单药治疗的优势是有限的,及早的药物联用可能更 有效[9]。从而减少反复的癫痫发作对于患者心理、 精神、身体健康及寿命等损害[11]。

以往认为,单药治疗具有更利于评估疗效、减 轻毒副作用、减少成本等优势, 而联合治疗则相对 较差[12]。近年来,有研究发现,随着新型 AEDs 种 类不断增多,作用机制呈多靶点,联合用药方案逐 渐引起大家的重视[1,8,9]。以往对于多药联合治疗的 批判:副作用发生率高、生活质量低下、药物依从 性差,目前越来越多的研究开始质疑这些观点[5-8]。 部分研究显示,联合药物治疗的有效率好于单药[13]。 甚至有研究认为在特定环境下初始治疗即可采用 联合药物治疗方案[7]。可见,及早采用联合治疗方 案已成为人们探讨的热点。

研究表明,抗癫痫药物疗效与病因有关。按目 前癫痫的病因可分为遗传性、结构性、代谢性、感 染性、免疫性和未知六大类[14],一般无明确病因的 患者较有明确病因者容易控制[15,16]。本研究结果可 见,有脑损害史是患者初始单药治疗失败的独立危 险因素之一,与之前的研究结果相符。有多种形式 发作的患者提示药物疗效欠佳也在多个报道中有 提及[2,16], 本研究提示有多种发作形式的患者单药治 疗失败的概率是单一发作形式患者的 3.51 倍。而 治疗前发作次数较多的癫痫患者药物疗效一般都 较差[2,17,18], 这可能与"点燃现象"存在相关性[6]。 但是目前研究对于治疗前发作次数的临界点的大 小的选择仍存在较大争议,本研究组单药治疗失败 治疗前中位发作次数为7次,且结合AUC结果,采 用治疗前发作次数≥7次为临界点,也是适当的。

癫痫杂志 2021年7月第7卷第4期 • 305 •

表 1 单药治疗失败的单因素分析结果

Tab.1 The univariate analysis result of failure of monotherapy

临床指标 Clinic factors	单药治疗有效组 Monotherapy acceptable group	单药治疗失败组 Monotherapy failure group	P 值 P value
性别			0.691
女	64 (46.4%)	22 (43.1%)	
男	74 (53.6%)	29 (56.9%)	
发病年龄>14岁			0.291
否	48 (39.9%)	22 (43.1%)	
是	90 (60.1%)	29 (56.9%)	
治疗与发病间隔>1年			0.038*
否	97 (70.3%)	27 (52.9%)	
是	41 (29.7%)	24 (47.1%)	
治疗前发作≥7次			0.000^*
否	108 (78.3%)	24 (47.1%)	
是	30 (21.7%)	27 (52.9%)	
睡眠中发作			0.623
无	63 (45.7%)	21 (41.2%)	
有	75 (54.3%)	30 (58.8%)	
发作先兆			0.379
无	97 (70.3%)	32 (62.7%)	
有	41 (29.7%)	19 (37.3%)	
多种形式发作			0.000*
无	122 (88.4%)	31 (60.8%)	
有	16 (11.6%)	20 (39.2%)	
家族史			0.073*
无	130 (94.2%)	44 (86.3%)	
有	8 (5.8%)	7 (13.7%)	
癫痫持续状态(T1)			0.001*
无	102 (73.9%)	25 (49%)	
有	36 (26.1%)	26 (51%)	
癫痫持续状态(T2)			0.000^*
无	120 (87.0%)	30 (58.8%)	
有	18 (13.0%)	21 (41.2%)	
高热惊厥史			0.444
无	129 (93.5%)	46 (90.2%)	
有	9 (6.5%)	5 (9.8%)	
脑损害史			0.053*
无	100 (72.5%)	29 (56.9%)	
有	38 (27.5%)	22 (43.1%)	
脑电图癫痫样波形			0.334
无	35 (25.4%)	9 (17.6%)	
有	103 (74.6%)	42 (82.4%)	

续表1

临床指标 Clinic factors	单药治疗有效组 Monotherapy acceptable group	单药治疗失败组 Monotherapy failure group	P值P value
癫痫样放电位置			0.075*
左侧大脑半球	22 (21.4%)	16 (38.1%)	
右侧大脑半球	27 (26.2%)	6 (14.3%)	
双侧大脑半球	54 (52.4%)	20 (47.6%)	
睡眠期癫痫样波形			0.106
无	44 (31.9%)	10 (19.6%)	
有	94 (68.1%)	41 (80.4%)	
脑电图背景活动异常			0.476
无	21 (15.2%)	5 (9.8%)	
有	117 (84.8%)	46 (90.2%)	
局灶性慢波			0.214
无	129 (93.5%)	50 (98.0%)	
有	9 (6.5%)	1 (2.0%)	
广泛性慢波			0.209
无	124 (89.9%)	42 (82.4%)	
有	14 (10.1%)	9 (17.6%)	
核磁病灶			0.057*
无	97 (70.3%)	28 (54.9%)	
有	41 (29.7%)	23 (45.1%)	
额叶病灶			0.509
无	117 (84.8%)	41 (80.4%)	
有	21 (15.2%)	10 (19.6%)	
颞叶病灶			0.522
无	115 (83.3%)	40 (78.4%)	
有	23 (16.7%)	11 (21.6%)	
顶叶病灶			0.523
无	126 (91.3%)	45 (88.2%)	
有	12 (8.7%)	6 (11.8%)	
枕叶病灶			0.506
无	135 (97.8%)	49 (96.1%)	
有	3 (2.2%)	2 (3.9%)	
其他位置			0.044^*
无	131 (94.9%)	44 (86.3%)	
有	7 (5.1%)	7 (13.7%)	
每马硬化			0.008^*
无	132 (95.7%)	43 (84.3%)	
有	6 (4.3%)	8 (15.7%)	

注: *P<0.1 提示差别具有统计学意义



癫痫杂志 2021年7月第7卷第4期 • 307 •

表 2 二元 Logistic 回归分析结果

Tab.2 The result of binary logistic regression analysis

临床指标 Clinic factors	β值	OR 值	95%CI	P值
多种发作形式	1.256	3.510	1.451 ~ 8.494	0.005
癫痫持续状态(T2)	1.435	4.201	1.814 ~ 9.732	0.001
脑损害史	0.802	2.230	1.037 ~ 4.794	0.040
治疗前发病≥7次	1.317	3.733	1.737 ~ 8.022	0.001

注: *P<0.05 提示差别具有统计学意义

表 3 单药治疗失败预测评分量表

Tab.3 Monotherapy failure predictive score sheet

因素 Factors	分值 Value
多种发作形式	3
癫痫持续状态*	4
脑损害	2
治疗前发病次数≥7次	3

注: 总分值>6 分提示单药治疗失败概率极大,可建议患者联 合药物治疗

*需满足 2015 年 ILAE 关于癫痫持续状态 T2 的标准

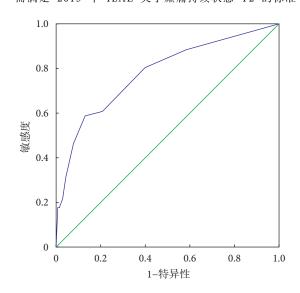


图 2 初始单药治疗失败预测模型 ROC 曲线

Fig.2 The ROC curve of Initial monotherapy failure prediction model

癫痫持续状态通常是患者痫性网络兴奋易化过度 或内源性抑制机制的能力缺失导致的[19], 可分为 T1 和 T2 两个阶段。癫痫发作持续一定时间会导致神 经元死亡、神经元损伤和神经网络的改变[10]。它的 出现达到 T2 时间点时提示癫痫发作药物疗效反应 较其他癫痫患者更差[11,16,17,18],该观点也被本研究所 证实。

本研究根据所筛选出的四项独立危险因素建 立的预测单药治疗失败的评分量表,其ROC曲线

下面积为 0.779, 具有中等水平的识别和预测能力, 界点值为 6 分, 此时特异度为 0.957。虽然评分表 敏感度相对较低,但是特异度很高,便于临床应用 时减少错判, 意味着若患者评分>6分, 其单药治疗 失败概率高,及早采用联合治疗是合适的。

本研究虽为回顾性,样本量也相对较少,但所 获得数据反映目前癫痫患者真实治疗状况,属于真 世界研究,结果的可靠性是好的。当然,仍需要大 样本、多中心的前瞻性的临床研究来验证和完善该 预测体系。但该评分系统在现有公认的初始单药 治疗的背景下,能早期识别单药治疗疗效差的患 者,为后续药物调整提供参考意义。

4 结论

AEDs 治疗是抗癫痫治疗的基石。尽管单药治 疗具有很大的优势, 但联合用药亦难以避免。本研 究所构建的评价量表, 为尽早 AEDs 的联合应用提 供依据,有较大临床应用价值。

参考文献

- 1 Stephen LJ, Brodie MJ. Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: pursuing seizure freedom and tolerability in adults. Curr Opin Neurol, 2012, 25(2): 164-172.
- 2 Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med, 2000, 342(5): 314-9.
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. JAMA Neurol, 2018, 75(3): 279-286.
- 4 French JA, Faught E. Rational polytherapy. Epilepsia, 2009, 50(Suppl 8): 63-68.
- Semah F, Thomas P, Coulbaut S, et al. Early add-on treatment vs alternative monotherapy in patients with partial epilepsy. Epileptic Disord, 2014, 16(2): 165-174.
- 6 Beghi E, Gatti G, Tonini C, et al. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. Epilepsy Res, 2003, 57(1): 1-13.
- 7 Lee BI, Park KM, Kim SE, et al. Clinical opinion: Earlier employment of polytherapy in sequential pharmacotherapy of epilepsy. Epilepsy Res, 2019, 156: 106165.
- 8 Chi X, Li R, Hao X, et al. Response to treatment schedules after the first antiepileptic drug failed. Epilepsia, 2018, 59(11): 2118-2124.
- Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? Seizure, 2000, 9(7): 464-468.
- 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.
- 11 Bjørke AB, Nome CG, Falk RS, et al. Evaluation of long-term antiepileptic drug use in patients with temporal lobe epilepsy: Assessment of risk factors for drug resistance and polypharmacy.

- Seizure, 2018, 61: 63-70.
- 12 Santulli L, Coppola A, Balestrini S, et al. The challenges of treating epilepsy with 25 antiepileptic drugs. Pharmacol Res, 2016, 107: 211-219.
- 13 Horváth L, Fekete K, Márton S, et al. Outcome of antiepileptic drug treatment of 1282 patients with epilepsy, their pharmacovigilance reports and concomitant medication on CNS in an East-Hungarian adult database. J Neurol Sci, 2016, 369: 220-226.
- 14 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: 512-521.
- 15 Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 5(6): a022426.

- 16 Aaberg KM, Bakken IJ, Lossius MI, et al. Short-term seizure outcomes in childhood epilepsy. Pediatrics, 2018, 141(6): e20174016.
- 17 Atalar AÇ, Vanlı-Yavuz EN, Yılmaz E, et al. Long-term follow-up of a large cohort with focal epilepsy of unknown cause: deciphering their clinical and prognostic characteristic. J Neurol, 2020, 267(3): 838-847.
- 18 Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, et al. Drug resistance in epilepsy: Clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. Pharmacol Rev, 2020, 72(3): 606-638.
- Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. Lancet Neurol, 2015, 14(6): 615-624.

・论 著・

青少年肌阵挛癫痫患者的临床特征、影像学 及诊治过程分析



凡振玉,刘亚青,党小利,宋文珺,石蓓,武治军,王文杰,白文红,李军强,王天成 兰州大学第二医院癫痫中心(兰州 730030)

【摘要】目的 探讨青少年肌阵挛癫痫 (Juvenile myoclonic epilepsy, JME) 住院患者的一般临床特征、影像学、就诊过程及治疗情况。方法 回顾性分析 2016 年 1 月—2020 年 8 月在兰州大学第二医院癫痫中心住院的 83 例 JME 患者,总结其临床特征、发作类型、诱发因素、头部核磁共振成像 (MRI) 和脑电图 (EEG) 检查结果、首诊医院、就诊原因及药物治疗情况。结果 83 例患者中男 43 例,女 40 例,平均年龄 (18±5.6) 岁,21 例患者有癫痫家族史或热惊厥史,平均发病年龄 (11.5±3.0) 岁,早于无家族史和热惊厥史者,差异具有统计学意义 (P<0.05)。14 例患者头部核磁共振成像 (MRI) 检查结果异常,主要包括海马硬化和局部小囊肿。62.7% 的患者首发症状为肌阵挛发作,其次是强直阵挛性发作,睡眠不足是最常见的诱发因素,而强直阵挛性发作是 JME 患者最常见的就诊原因,占 78.3%。80.7% 的患者首诊医院选择当地基层医院,治疗上存在抗癫痫发作药物 (ASMs) 使用不规范现象,且 ASMs 治疗后的癫痫控制无发作率为 6%,低于省级医院,差异具有统计学意义 (P<0.05)。88% 的 JME 住院患者通过单药治疗能够有效控制发作,其中,丙戊酸是最常用的单药和联合治疗药物。新型口服 ASMs——拉莫三嗪和左乙拉西坦片相对多用于女性患者。结论 癫痫家族史和热惊厥史可能与 JME 患者的发病年龄早相关,少部分 JME 患者可以有影像学异常发现,包括海马硬化和局部小囊肿。强直阵挛性发作是 JME 患者的主要就诊原因,发病后多首诊于当地医院,但当地医院给予 ASMs 治疗后的癫痫控制无发作率较低,故对基层医师开展癫痫相关知识的培训有助于临床 JME 的诊断和提高其控制率。

【关键词】 青少年肌阵挛癫痫; 临床特征; 药物治疗; 影像学; 首诊医院

Analysis of clinical characteristics, neuroimaging, diagnosis and treatment process of inpatients with juvenile myoclonic epilepsy

FAN Zhenyu, LIU Yaqing, DANG Xiaoli, SONG Wenjun, SHI Bei, WU Zhijun, WANG Wenjie, BAI Wenhong, LI Junqiang, WANG Tiancheng

Epilepsy Centre, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China Corresponding author: WANG Tiancheng, Email: 814984027@qq.com

[Abstract] Objective To explore the clinical characteristics, neuroimaging, diagnosis and treatment process of inpatients with juvenile myoclonic epilepsy. **Methods** 83 inpatients with JME in the Epilepsy Center of Lanzhou University Second Hospital from January 2016 to August 2020 were analyzed retrospectively. Their clinical features, seizure types, inducing factors, MRI and EEG, first consultation hospital, reason for visit and drug treatment were summarized. **Results** Among the 83 patients, there were 43 males and 40 females, with an average age of (18±5.6) years. 21 patients had family history of epilepsy or history of febrile convulsion. the average age of onset was 11.5 years old, which was earlier than those without family history and history of febrile convulsion (P<0.05). The results of cranial nuclear magnetic resonance examination were abnormal in 14 patients, including hippocampal sclerosis and local small cysts. The first symptom of 62.7% JME patients is myoclonic seizures, followed by tonic-clonic seizures, sleep deprivation was the most common inducing factor, and tonic-clonic seizures was the most common cause of treatment in JME patients, accounting for 78.3%. 80.7% of patients choose local primary hospitals for their first consultation, and there was a non-standard use of ASMs in treatment, and the seizure free rate of epilepsy after ASMs treatment was 6%, which was lower than that in provincial hospitals (P<0.05). 88% of JME inpatients can effectively control their seizures through

DOI: 10.7507/2096-0247.20210049

基金项目: 甘肃省重点研发计划-社会发展类(21YF1FA171)

通信作者: 王天成, Email: 814984027@qq.com



monotherapy, among which valproic acid is the most commonly used monotherapy and combination therapy. The new oral ASMs lamotrigine and levetiracetam tablets were mostly used in female patients. **Conclusion** A family history of epilepsy and history of febrile convulsion may be associated with an earlier age of onset in patients with JME. Neuroimaging abnormalities can be found in a small number of patients with JME, including hippocampal sclerosis and local small cysts. Tonic-clonic seizures is the main treatment cause of JME patients, and most of them are first diagnosed in local hospitals, but the seizure free rate of epilepsy in local hospitals after ASMs treatment is low, so the training of epilepsy related knowledge for doctors in primary hospitals is helpful to the diagnosis of clinical JME and improve its control rate.

[Key words] Juvenile myoclonic epilepsy; Clinical characteristics; Drug treatment; neuroimaging; First consultation hospital

青少年肌阵挛癫痫(Juvenile myoclonic epilepsy, JME) 又称 Janz 综合征, 是常见的特发性 全面性癫痫综合征,在大队列中 JME 的患病率占 所有癫痫的 5%~10%, 约占特发性全面性癫痫的 18%[1], 最早由 Herpin 于 1867 年描述, 1989 年被国 际抗癫痫联盟确定为癫痫综合征。JME 的临床发 作形式有肌阵挛发作(Myoclonic seizure, MS)、强 直阵挛性发作(Generalized tonic-clonic seizure, GTCS) 和失神发作 (Absence seizure, AS), 其中肌 阵挛发作为必备特征。JME 的典型脑电图表现为 广泛的、对称的、双侧 4-6Hz 多棘波, 以额中央占 优, 异常多见于从睡眠到觉醒的过渡阶段, 约一半 的患者会有局灶性或不对称的异常。尽管 JME 已 提出数十年, 但多年来仍被严重漏诊[2], 尤其是在 基层医院,由于对该综合征认识不够,甚至还没有 脑电图仪器,致使诊断和治疗都明显受限。本研究 回顾性分析了2016年1月-2020年8月在兰州大学 第二医院癫痫中心住院的 83 例 JME 患者的临床特 征、影像学、就诊和治疗过程,现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入 2016 年 1 月-2020 年 8 月在兰州大学第二 医院癫痫科住院的 JME 患者 83 例。

1.2 纳入标准

① 在兰州大学第二医院癫痫科住院,诊断符合国际抗癫痫联盟对于 JME 的诊断标准;② 有完整的就诊信息资料,包括姓名、性别、年龄、病史、检查、诊断、治疗等。

1.3 排除标准

① 含肌阵挛发作的其他癫痫综合征,如青少年失神癫痫、进行性肌阵挛、肌阵挛失神癫痫等; ② 就诊信息资料不完整,如缺少完整的病史、检查资料、治疗方案等。

1.4 资料采集

通过医院信息中心调取出院诊断为 JME 的患者的姓名和住院号, 经住院系统 (HIS 系统) 输入住院号调取 JME 患者的病历, 详细翻阅后记录其性别、年龄、既往史、癫痫病程、发作诱因、发作形式、首诊医院、药物治疗、入院后的检查和治疗等信息, 并进行汇总整理。

1.5 统计学处理

用 SPSS 25.0 软件对汇总后的数据进行统计分析, 计数资料采用 t 检验, 分类变量的组间比较采用 χ^2 检验, 以 P 值<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般特征

83 例患者中男 43 例, 女 40 例, 男: 女=1.1, 起病年龄 7~22 岁(平均 13.8±3.4), 确诊时年龄 7~35 岁(平均 18±5.6), 病程 1 月~28 年, 住院天数 4~14 天(平均 7.9±2.2)。12 例患者有癫痫家族史, 9 例有热惊厥史, 5 例有头部外伤史, 1 例有脐绕颈、剖宫产史。有癫痫家族史和热惊厥史者, 平均起病年龄为 11.5±3.0 岁, 无癫痫家族史和热惊厥史的 JME 患者平均起病年龄为 (14.5±3.2)岁, 差异具有统计学意义 (P<0.05), 见表 1。合并有甲亢、脂肪肝、月经不调、肝血管瘤、多囊卵巢、室性早搏、主动脉瓣四叶式畸形、亚临床甲状腺功能减退的患者各 1 例, 2 例患者合并有抑郁, 2 例患者合并小细胞性贫血。

2.2 发作类型及诱发因素

83 例患者均有 MS 发作,发作时间多在清晨,其中仅有 MS 发作的 4 例, MS+AS 发作 3 例, MS+GTCS 发作 52 例, MS+AS+GTCS 发作 24 例。首发类型为 MS 发作 52 例(62.7%), GTCS 发作 30 例(36.1%), AS 发作 1 例(1.2%)。MS 发作累及部位以单侧或双侧肩部、上肢为主,有 3 例累及下

肢。在有明确的诱发因素患者中,9 例是在睡眠不足时容易发作,5 例在紧张时易发作,4 例饮酒后,4 例疲劳时,4 例在月经期,3 例压力大时,2 例看电视时,2 例感冒时,1 例在阅读、思考时容易发作。

2.3 影像学检查

所有患者入院后均予以西门子 3.0 T 核磁共振 仪行头部核磁共振成像 (MRI) 检查, MRI 结果正常 者 69 例 (83.1%), 异常者 14 例 (16.9%), 包括 6 例 海马硬化, 3 例大枕大池, 2 例右侧颞角海马区脉络膜囊肿, 1 例左额部蛛网膜囊肿, 1 例左额部蛛网膜囊肿, 1 例 Rathke's 囊肿。

2.4 脑电图检查

所有患者人院后均行 8h 视频脑电图 (VEEG) 检查,头皮电极按照国际标准的 10-20 系统放置,检查过程中常规给予睁闭眼、闪光刺激、过度换气试验,脑电图 (EEG) 结果异常者 77 例 (92.8%),正常者 6 例 (7.2%)。发作间期 EEG 背景活动正常,异常放电表现为各导联 2~4.5 Hz 棘慢、多棘慢复合波爆发出现。

2.5 初次就诊医院及治疗情况

83 例患者中初次就诊于当地医院的有 67 例,就诊于我院和省级其他医院的有 16 例。当地医院单药治疗 26 例,联合用药 16 例,中药、钙剂或埋线治疗者共 5 例,有 20 例患者具体用药不详。使用较多的抗癫痫药物 (ASMs) 依次为丙戊酸、卡马西平、苯妥英钠、奥卡西平、苯巴比妥和拉莫三嗪。有 4 例患者控制 2~3 年无发作,自己停药后癫痫复发。初诊于我院和省级其他医院的 16 例癫痫患者中单药治疗 15 例,含丙戊酸 14 例和托吡酯 1 例,丙戊酸+拉莫三嗪联合用药 1 例,有 3 例患者截至住院时尚未完全控制。首诊于当地医院的 JME 患者,其癫痫控制无发作率明显低于省级医院,见表 2。

2.6 住院原因与药物治疗

65 例患者因 GTCS 发作住院, 9 例因多次 MS

表 1 有无癫痫家族史和热惊厥史的 JME 患者平均起病年龄 比较

Tab.1 Comparison of the average age of onset in JME patients with or without family history of epilepsy and febrile convulsion

类别 Category	年龄(岁) Age (Years)	平均起病年龄 (岁) Average onset age(Years)
H & FC (+)	7 ~ 18	11.5±3.0
H & FC (-)	9 ~ 24	14.5±3.2
P值		<0.05

注: H, 癫痫家族史; FC, 热惊厥史

发作人院,3例因癫痫持续状态就诊,3例因药物不良反应,2例为复查就诊,1例因 AS 发作就诊。3例患者在口服卡马西平后肌阵挛发作加重,其中1例出现癫痫持续状态。83例患者在完善检查,诊断明确后给予相应的口服 ASMs治疗。其中,联合用药 10例,单药治疗 73例,见表 3。拉莫三嗪和左乙拉西坦等新型 ASMs 主要用于女性患者。所有患者在癫痫发作控制后方办理出院。

表 2 JME 患者初诊医院的癫痫发作控制率比较 (n)

Tab.2 Comparison of seizure control rate in newly diagnosed JME patients in first consultation hospital (n)

初诊医院 First consultation hospital	合计 Total	控制 Controlled	未控制 Uncontrolled
基层医院 Primary hospital	67	4	63
省级医院 Provincial	16	13	3
hospitals			
P值			<0.05

注: H, 癫痫家族史: FC, 热惊厥史

表 3 JME 患者住院原因及抗癫痫药物应用情况

Tab.3 Causes of hospitalization and use of ASMs in patients with JME

项目 Category	n	%		
住院原因 Reasons for hospitalization				
GTCS	65	78.3		
MS	9	10.8		
SE	3	3.6		
AS	1	1.2		
其他 Others	5	6		
药物治疗 Therapeutic drugs				
单药 Monotherapy	73	88		
VPA	60	72.3		
LEV	6	7.2		
LTG	6	7.2		
TPM	1	1.2		
联合 Polytherapy	10	12		
VPA+LTG	3	3.6		
VPA+CZP	3	3.6		
VPA+LEV	2	2.4		
VPA+LEV+TPM	1	1.2		
LEV+TPM+CZP	1	1.2		
注:GTCS.强直阵挛性发作;MS,	肌阵挛发作	; SE, 癫痫持续		

注: GTCS. 强直阵挛性发作; MS, 肌阵挛发作; SE, 癫痫持约状态; AS, 失神发作; VPA, 丙戊酸; LEV, 左乙拉西坦; LTG, 拉莫三嗪; TPM, 托吡酯; CZP, 氯硝西泮

3 讨论

青少年肌阵挛癫痫是最常见的儿童/青少年癫 痫综合征之一, 主要在儿童和青春期起病, 高峰年 龄在12~18岁[3],部分患者有家族史,发病率无明 显性别差异。JME 患者典型的三联征为肌阵挛发 作、失神发作和强直阵挛性发作,80%~95%的 JME 患者可合并强直阵挛性发作,约 1/3 的患者有 失神发作^[4]。本组 JME 患者起病年龄在 7~22 岁, 平均13.8岁,男女发病率无明显差异,所有患者均 有肌阵挛发作,伴有失神发作者占32.5%,伴强直 阵挛发作者占 91.6%, 与文献报道基本相符。此 外, 本组 JME 患者有癫痫家族史和热惊厥史者, 起 病年龄平均为11.5岁,最大起病年龄为18岁,要 低于无癫痫家族史和热惊厥史者,后者分别为14.5 岁和24岁,差异具有统计学意义,提示癫痫家族史 或热惊厥史可能与 JME 患者的发病年龄相对较早 有关, JME 患者的临床表现受遗传易感性的影响。 Najafi 等[5]研究也发现有癫痫家族史的患者起病年 龄要早于无家族史的患者,且有癫痫家族史的患者 18 岁之前发生 JME 的几率大约是无家族史患者的 2.3 倍。青少年肌阵挛癫痫是遗传性全面性癫痫综 合征,癫痫家族史对癫痫的分类和 EEG 结果有重 大影响,并可能是病因所在,尽管获得性因素对癫 痫的发生有影响, 但遗传因素却可以改变疾病的时 间轴。

本组 83 例 JME 患者中首次发作类型为肌阵挛 发作者占 62.7%, 其次为强直阵挛性发作, 占 36.1%, 肌阵挛发作累及部位以单侧或双侧肩部、上 肢为主。最常见的诱发因素为睡眠不足, 其次为紧 张、疲劳、饮酒,压力、感冒、电视和思考,女性月 经期也容易发作,与文献报道的常见诱发因素基本 相同^[6],分析原因可能与睡眠对 JME 患者的癫痫放 电有抑制作用,而睡眠不足又会增加运动区皮质脊 髓束的兴奋性相关[7,8]。女性月经期癫痫容易发作 则与激素水平变化影响神经元兴奋性相关,其中, 雌激素通过谷氨酸受体起兴奋作用, 而孕酮及其代 谢产物则通过 γ-氨基丁酸 A 型受体发挥抑制作用^[9]。 JME 患者的常规头颅影像学检查正常, 国际抗癫痫 联盟对其诊断标准中也要求头颅核磁无异常,但本 组患者有14例头颅核磁结果异常,主要包括海马 硬化和局部小囊肿,提示 JME 患者存在海马受累, 这可能与癫痫疾病本身有关。神经心理学和神经 影像学研究得出 JME 是一种网络疾病, 丘脑-额叶 网络功能障碍是其主要的病理生理机制,又有研究

发现 JME 的病理生理学可能不局限于丘脑额叶网 络回路,还可能涉及额叶外的更广泛区域,包括临 近的颞顶叶区域[10,11]。同时,静息态功能磁共振成 像研究显示 JME 患者海马的灰质体积减小[12], 磁共 振波谱分析显示 JME 患者海马代谢紊乱[13], 弥散张 量成像结果显示 JME 患者的双侧海马平均扩散率 值明显增加, 且与癫痫的病程呈显著正相关[14], 首 次发作为失神发作者更有可能海马体积小[15], 最新 的研究表明 IME 患者及其兄弟姐妹的海马体积、形 状和位置异常,这与功能的重组相关[16]。以上研究 提示 IME 患者存在海马代谢及微结构改变, 海马 可能参与了 JME 的神经网络。由于 JME 的诊断主 要依据病史和典型的 EEG 特征, 故虽然患者颅内 局部存在小囊肿,但非病理性的致痫灶,对其诊断 不构成实质性影响。另外,本组 JME 患者发作间 期 EEG 阳性率达 92.8%, 主要表现为各导联棘慢、 多棘慢波爆发,提示 JME 患者的 EEG 检出阳性率 高,部分结果阴性者可能与入院前口服多种 ASMs 抑制放电相关。

JME 患者的首发类型多为肌阵挛发作, 而就诊 原因却主要是强直阵挛性发作,提示多数患者和家 长对肌阵挛发作认识不足,原因可能是肌阵挛发作 时意识清楚,临床症状没有强直阵挛性发作表现 重,会当做偶发事件而未在意,也提示临床医护人 员需要做好住院患者与家属的癫痫知识宣教工 作。此外,本组数据还显示 JME 患者首诊医院多 为当地基层医院,这可能与甘肃的地理和经济相 关,由于甘肃东西狭长,路途遥远,且交通不便利, 经济状况相对东部地区差,尤其是农村地区患者选 择当地医院则比较便利。然而, JME 患者的确诊主 要在我院癫痫中心,且省级医院对 JME 的控制率 明显高于当地基层医院, 差异具有统计学意义, 分 析原因可能与基层医院缺少癫痫专业的临床医师, 问诊中忽略了询问肌阵挛发作,不能识别 IME 有 关。且在临床治疗中 ASMs 的使用欠规范, 使用有 钠离子通道阻滞剂卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠 等加重肌阵挛发作的药物, 部分患者还采用中药、 补钙、埋线等疗法,以上使得基层医院容易漏诊 IME, 癫痫发作的整体控制率较低, 甚至出现发作 加重乃至癫痫持续状态情况, 也提示可以省级癫痫 中心为平台, 做好对基层医生的癫痫知识培训工 作,以提高 JME 的诊断率和控制率。此外,部分 JME 患者在癫痫发作控制 2~3 年后自行减量或停 药导致复发,甚至出现癫痫持续状态,提示部分癫 痫患者的服药依从性差。研究显示自我撤药在

IME 中很常见, 明显高于其他类型的遗传性全面性 癫痫, IME 在撤药后的复发率高达 80%, 并且重新 启动 ASMs 治疗后发作不会进一步缓解[17,18], 因此, 建议 JME 患者长期服药。

本组 83 例确诊的 JME 患者中单药治疗占 88%, 其中最常用的是丙戊酸(72.3%), 其次为拉莫 三嗪、左乙拉西坦和托吡酯片,而后三种新型 ASMs 主要在女性患者中使用,这与 Landmark 等[19]的研 究基本一致。丙戊酸被认为是 JME 的首选 ASMs, 其应答率高达80%[20]。而对于处于生育年龄、试图 妊娠、妊娠或母乳喂养的妇女, 拉莫三嗪和左乙拉 西坦则是首选治疗药物, 育龄期妇女应避免使用丙 戊酸[21], 因为丙戊酸具有潜在的致畸性, 接受丙戊 酸单药治疗的婴儿畸形率在 6.7%~9.7%[22], 且还可 能影响发育中的婴儿智商,除发育迟缓外,与注意 力缺陷/多动障碍和自闭症谱系疾病的风险增加有 关[23,24]。此外,鉴于丙戊酸有致多囊卵巢综合症、肥 胖、脱发、肝损、血小板减少、白细胞降低等副作 用, 也是选择新型 ASMs 的因素之一, 如本组中有 多囊卵巢综合症、肝脏疾病和血细胞异常患者均采 用的新型 ASMs 治疗。当然, 部分 JME 患者采用联 合用药治疗,一方面是由于住院期间单药治疗控制 不佳,另一方面与入院前已联合用药且仍有发作相 关。同时, 也提示 JME 并非都对 ASMs 敏感, 有部 分患者相对不易控制。具有三种发作形式、合并精 神共病、起病年龄早、儿童失神癫痫病史和有实践 诱发的发作可能是其难以控制的危险因素[25]。

综上,青少年肌阵挛癫痫是临床常见的特发性 全面性癫痫综合征,有癫痫家族史和热惊厥史可能 与发病年龄早相关, 部分患者头部 MRI 结果有异 常,但未影响其诊断,确诊后经合理的 ASMs 治疗 容易控制发作。目前基层医院是大多数 JME 患者 的首诊医院, 但基层医院对该病认识不充分, 治疗 上不够规范,癫痫控制的无发作率也相对低,因 此,对基层医师开展癫痫相关知识的培训有助于临 床 JME 的诊断和提高其控制率。

- 1 Camfield CS, Striano P, Camfield PR. Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsy & Behavior, 2013, 28: S15-S17.
- Genton P, Gelisse P. The history of juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsy & Behavior, 2013, 28: S2-S7.
- Almane DN, Jones JE, McMillan T, et al. The timing, nature, and range of neurobehavioral comorbidities in juvenile myoclonic epilepsy. Pediatric Neurology, 2019, 101: 47-52.
- Genton P, Thomas P, Trenité D G K-N, et al. Clinical aspects of juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsy & Behavior, 2013, 28: S8-S14.
- Najafi MR, Najafi MA, Safaei A. Association of family history of

- epilepsy with earlier age onset of juvenile myoclonic epilepsy. Iranian journal of child neurology, 2016, 10(2): 10-15.
- Trenité D G K-N, De Weerd A, Beniczky S. Chronodependency and provocative factors in juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsy & Behavior, 2013, 28: S25-S29.
- Beniczky S, Guaranha MS, Conradsen I, et al. Modulation of epileptiform EEG discharges in juvenile myoclonic epilepsy: an investigation of reflex epileptic traits. Epilepsia, 2012, 53(5): 832-
- Xu L, Guo D, Liu YY, et al. Juvenile myoclonic epilepsy and sleep. Epilepsy & Behavior, 2018, 80: 326-330.
- Stephen LJ, Harden C, Tomson T, et al. Management of epilepsy in women. The Lancet Neurology, 2019, 18(5): 481-491.
- Kim SH, Lim SC, Kim W, et al. Extrafrontal structural changes in juvenile myoclonic epilepsy: a topographic analysis of combined structural and microstructural brain imaging. Seizure, 2015, 30: 124-131.
- 11 Knake S, Roth C, Belke M, et al. Microstructural white matter changes and their relation to neuropsychological deficits in patients with juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsy & Behavior, 2017, 76: 56-62.
- 12 Zhong C, Liu R, Luo C, et al. Altered structural and functional connectivity of juvenile myoclonic epilepsy: an fMRI study. Neural plasticity, 2018.
- 13 Ristić AJ, Ostojić J, Kozić D, et al. Hippocampal metabolic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: 3D multivoxel spectroscopy study. Journal of the neurological sciences, 2011, 305(1-2): 139-142.
- 14 Kim JH, Kim JB, Suh SI, et al. Subcortical grey matter changes in juvenile myoclonic epilepsy. NeuroImage: Clinical, 2018, 17: 397-
- 15 Swartz BE, Spitz J, Vu AL, et al. Heterogeneity of anatomic regions by MR volumetry in juvenile myoclonic epilepsy. Acta Neurologica Scandinavica, 2016, 134(4): 300-308.
- 16 Caciagli L, Wandschneider B, Xiao F, et al. Abnormal hippocampal structure and function in juvenile myoclonic epilepsy and unaffected siblings. Brain, 2019, 142(9): 2670-2687.
- Syvertsen M, Fløgstad I, Enger U, et al. Antiepileptic drug withdrawal in juvenile myoclonic epilepsy. Acta Neurologica Scandinavica, 2019, 139(2): 192-198.
- Healy L, Moran M, Singhal S, et al. Relapse after treatment withdrawal of antiepileptic drugs for Juvenile Absence Epilepsy and Juvenile Myoclonic Epilepsy. Seizure, 2018, 59: 116-122.
- Landmark C J, F løgstad I, S yvertsen M, et al. Treatment and challenges with antiepileptic drugs in patients with juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsy & Behavior, 2019, 98: 110-116.
- Yacubian E M. Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. Seizure, 2017, 44: 48-52.
- Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, et al. Epilepsy treatment in adults and adolescents: expert opinion, 2016. Epilepsy & Behavior, 2017, 69: 186-222.
- Brodie M J. Modern management of juvenile myoclonic epilepsy. Expert Review of Neurotherapeutics, 2016, 16(6): 681-688.
- Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. Epilepsy & Behavior, 2013, 29(2): 308-315.
- Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA, 2013, 309(16): 1696-1703.
- Stevelink R, Koeleman BPC, Sander JW, et al. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. European journal of neurology, 2019, 26(6): 856-864.

· 论 著·

109 例脑梗死继发癫痫的临床资料分析

杨阳, 王广新, 刘鹏, 苏国海

山东第一医科大学附属中心医院 专科转化研究中心(济南 250013)

【摘要】 目的 分析脑梗死继发癫痫患者的临床特点、危险因素及治疗和预后情况。方法 回顾性分析 2018 年 10 月-2021 年 2 月山东第一医科大学附属中心医院收治的 109 例脑梗死继发癫痫患者的临床资料,包括脑梗死部位、发作类型、癫痫发作时间及抗癫痫治疗等情况。结果 研究同期收治脑梗死患者 3 426 例,其中脑梗死继发癫痫 109 例,发生率为 3.18%。109 例患者中, 男 71 例,女 38 例,平均年龄(67.42±28.58)岁。脑梗死后癫痫发作的时间:早发型癫痫患者 67 例(61.47%),迟发型癫痫患者 42 例(38.53%)。梗死部位:皮质 69 例(63.30%);皮质下的比例为 13 例(11.93%),其中在基底节区 7 例,小脑和脑干 6 例;腔隙性脑梗死 27 例(24.77%)。死亡患者 5 例,死亡率为 4.59%,其中 4 例死亡患者为早发型癫痫患者,为癫痫持续状态,另 1 例死亡患者为迟发型癫痫患者。结论 在脑梗死继发癫痫的患者中,梗死部位以皮质最多见;局灶发作多于全面发作;癫痫持续状态多提示预后不佳,因此应给予及时抗癫痫治疗,改善预后。

【关键词】 脑梗死;继发性癫痫;诊断;治疗

Clinical analysis of 109 cases of epilepsy secondary to cerebral infarction

YANG Yang, WANG Guangxin, LIU Peng, SU Guohai

Research Institute of Translational Medicine, Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250013, China Corresponding author: WANG Guangxin, Email: 2280887385@qq.com; SU Guohai, Email: suguohai65@163.com

[Abstract] Objective To analyze the clinical characteristics, risk factors, treatment and prognosis of epilepsy secondary to cerebral infarction. **Methods** The clinical data of 109 patients with epilepsy secondary to cerebral infarction admitted to the Affiliated Central Hospital of Shandong First Medical University from October 2018 to February 2021 were retrospectively analyzed, including the location of cerebral infarction, seizure type, seizure time and antiepileptic treatment. **Results** 3 426 patients with cerebral infarction were treated in the same period, and the incidence of epilepsy secondary to cerebral infarction was 3.18%. Among 109 patients with epilepsy secondary to cerebral infarction, 71 were male and 38 were female, the average age was (67.42 ± 28.58) years. Time of seizure after cerebral infarction: 67 cases (61.47%) were early onset epilepsy and 42 cases (42.47%) were late onset epilepsy. The infarct site: 63.30% (69/109) in cortex, 11.93% (13/109) in subcortical area, and 24.77% (27/109) in lacunar infarction secondary epilepsy. 5 cases died, the fatality rate was 1.59%, of which 4 patients died of early onset epilepsy, status epilepticus, and 1 patient died of late onset epilepsy due to acute cerebral infarction. **Conclusions** In patients with epilepsy secondary to cerebral infarction, the cortex is the most common site of infarction; focal seizures are more than comprehensive seizures; status epilepticus often indicates poor prognosis, so timely antiepileptic treatment should be given to improve the prognosis.

【Key words】 Cerebral infarction; Secondary epilepsy; Diagnosis; Treatment

脑梗死又称缺血性脑卒中,是指由于脑部血液 供应障碍,缺血、缺氧引起的局限性脑组织的缺血 性坏死或脑软化^[1,2]。癫痫是由多种原因导致的脑 部神经元高度同步化异常放电的临床综合征^[3]。随 着老龄化社会的发展,继发性癫痫的发生率也在不断增加,而脑梗死则是老年人发生癫痫的最常见的原因之一^[4]。本文旨在分析我院住院脑梗死患者继发癫痫的临床特点、危险因素及治疗等情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2018 年 10 月-2021 年 02 月山东 第一医科大学附属中心医院收治的脑梗死继发癫

DOI: 10.7507/2096-0247.20210050

基金项目: 国家科技重大专项课题(2020ZX09201025); 济南市 2020年科技创新发展计划(202019139)

通信作者: 王广新, Email: 2280887385@qq.com; 苏国海, Email: suguohai65@163.com



痫患者 109 例的临床资料。纳入标准:① 所有研 究对象均经过相关影像学确诊为脑梗死,并排除脑 出血;②符合癫痫发作的诊断标准[5,6]。排除标准: ① 其他疾病导致的癫痫; ② 原发性癫痫进展。

1.2 研究方法

详细收集患者的临床资料,系统回顾分析脑梗 死后继发癫痫的发作时间、发作类型、脑梗死病灶 部位及治疗预后情况。

- 1.2.1 脑梗死后癫痫发作的时间 根据脑梗死后癫 痫发作时间的不同分为早发型(脑梗死后2周内发 生)和迟发型(脑梗死后2周及以后发生)。
- 1.2.2 脑梗死病灶部位 脑梗死部位分为皮质(包 括额叶、颞叶、顶叶、顶枕叶、颞顶叶)、皮质下(基 底节区、脑干和小脑)及腔隙性脑梗死。
- 1.2.3 癫痫发作类型 对于癫痫发作状况,通过对 所有患者的临床表现和脑电图报告进行评价并加 以区分, 主要分为局灶癫痫发作、全面癫痫发作及 不明分类的癫痫[7,8]。
- 1.2.4 治疗方法 所有患者进行常规脑梗死治疗的 同时, 均给予抗癫痫治疗, 对于局灶癫痫发作的患 者选择口服左乙拉西坦或卡马西平片等治疗,对于 全面癫痫发作的患者则选择口服丙戊酸钠等治疗, 对于癫痫持续状态的患者选择肌肉注射地西泮或 苯巴比妥等治疗[9,10]。对单一药物治疗不佳的患 者,则采用联合用药。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计学 分析, 计数资料用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验, P 值<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 脑梗死后继发性癫痫的发病率

2018年10月-2021年2月在我院住院脑梗死 患者共计 3 426 例, 其中发生继发性癫痫患者 109 例,发病率为3.18%(109/3426)。109例患者中,男 71 例, 女 38 例, 年龄为 38~96 岁, 平均(67.42± 28.58) 岁。合并症:合并高血压 71 例、合并心房颤 动 19 例、合并糖尿病 43 例。

2.2 癫痫发作类型分布

局灶性发作 87 例 (79.82%), 全面发作 17 例 (15.60%), 不明分类的癫痫 5 例(4.59%)。上述癫 痫发作出现癫痫持续状态 10 例 (9.17%)。

2.3 脑梗死后癫痫发作的时间及其脑血管病危险 因素

脑梗死继发癫痫为早发型 67 例(61.47%),迟 发型 42 例 (38.53%)。早发型癫痫组与迟发型癫痫 组脑血管病危险因素比较, 见表 1。早发型癫痫组 与迟发型癫痫组癫痫发作类型的发生率无明显差 异, 见表 2。

2.4 脑梗死部位

对患者梗死部位进行分析,梗死部位在皮质 的比例为 63.30%(69/109); 皮质下的比例为 11.93%(13/109); 腔隙性脑梗死继发癫痫的比例为 24.77% (27/109)

2.5 治疗效果

早发型患者 67 例中有 8 例出现癫痫持续状

表 1 早发型与迟发型癫痫组危险因素比较 (n)

Tab.1 Comparison of risk factors between Premature-onset and late-onset epilepsy (n)

组别 Group	例数 n	性别 (男/女) Gender (M/F)	年龄(岁) (year)	高血压 Hypertension	糖尿病 Diabetes	房颤 Atrial fibrillation	高同型半胱氨酸血症 Hyperhomocysteinemia	吸烟史 Smoking history	饮酒史 Drinking history
早发 Premature	67	43/24	67.22±21.78	42	30	9	24	11	20
迟发 Late	42	28/14	67.74±28.26	28	13	10	10	17	18
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05

表 2 早发型与迟发型癫痫组发作类型比较 (n)

Tab.2 Comparison of seizure types between Premature-onset and late-onset epilepsy (n)

组别 Group	例数 n	局灶性发作 Partial seizures	全面性发作 Generalized seizure	不明分类 Unidentified classification
早发 Premature	67	56	9	2
迟发 Late	42	31	8	3
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

态,其中4例患者出现梗死面积扩大,并发重症肺炎,最终发展为呼吸衰竭死亡,1例因病情严重选择自动出院,另外3例患者随着原发病好转病情得到较好控制,其余59例早发型患者经治疗后均病情好转。迟发型42例患者中有2例癫痫持续状态,其中1例因急性脑梗死死亡,另外1例因病情严重选择自动出院,其余40例迟发型患者经常规抗癫痫治疗后癫痫均得到控制。

3 讨论

脑血管疾病是继发性癫痫最常见的病因,占 60 岁以上患者新诊断癫痫的 11~30%^[11]。国外文献报道,脑梗死继发癫痫的总体发生率为在 2%~4%。本研究脑梗死继发癫痫的比例为 3.18%,与国外文献报道的发生率一致^[12,13]。

脑梗死继发癫痫的发病机制目前尚未完全阐明,目前认为脑梗死时脑组织出现坏死、软化,进而导致坏死病灶周围的胶质细胞增生,并引起神经细胞变形或者有血红蛋白、铁等相关的物质时,导致病理性改变,具体与下列因素有关:①有研究表明,脑缺血引起兴奋性氨基酸释放,主要是谷氨酸。双侧颈动脉闭塞引起的脑缺血在海马和额叶皮质产生了峰值和癫痫样放电;②缺血损伤中也可能出现抑制性氨基酸γ-氨基丁酸(GABA)皮质内抑制;③梗死区周围局部低氧血症[14]。动物实验已经证实了缺血期间神经元的高兴奋性;④脑组织损伤后出现的去神经超敏反应也被认为是脑梗死后癫痫的一个原因;⑤最近,血液成分的变化在慢性癫痫病灶发展中的致病作用得到了关注,在动物大脑皮层注射三氯化铁后,可出现癫痫发作。

有研究发现脑梗死引起的继发性癫痫多数为部分性发作,少数为全身性发作,且这些发作类型同大脑梗死部位有关,如颞叶病变多引起复杂部分性发作,顶叶、额叶部位病变则多为单纯部分性发作。继发性癫痫可明显影响患者的生活质量。因此,早期合理选择抗癫痫药物非常重要。本研究发现 79.82% 的脑梗死继发癫痫患者表现为局灶发作,15.60% 的患者表现为全面发作,其余 4.59% 的患者为不明分类的癫痫,与国内外研究结果相似[15.16]。此外,我们发现有 10 例脑梗死继发癫痫出现癫痫持续状态,并最终有 4 例死亡,说明癫痫持续状态是脑梗死后危及生命的并发症[16]。

脑梗死继发癫痫的梗死病灶部位方面,有研究 认为枕部的脑梗死是早期癫痫发作的独立预测因 子,而在另一项研究中,脑前部区域的脑梗死更常 继发癫痫发作。本研究对脑梗死后癫痫与脑梗死 区域关系的评估显示,大多数脑梗后癫痫位于右半球。本研究中,32.11%的脑梗死继发癫痫局限于右半球,尽管大多数脑梗死是左侧的^[17]。这可能是由于大脑两半球之间的脆弱性差异造成^[18]。皮质受损被认为是脑梗死继发癫痫的一个危险因素,本研究24.77%的腔隙性脑梗死表现为脑梗死后癫痫,这可能是继发于并发的皮质受累,如脑梗死后癫痫的一些脑电图(EEG)和功能流行病学神经影像学研究证实了这一点^[19,20]。

综上,在脑梗死继发癫痫的患者中,梗死部位 以皮质最多见;局灶发作多于全面发作;癫痫持 续状态多提示预后不佳,因此应给予及时抗癫痫治 疗,改善预后。

- 1 Bektas G, Kipoglu O, Pembegul Yildiz E, *et al.* Epileptic spasm and other forms of epilepsy in presumed perinatal arterial ischemic stroke in Turkey after more than 10 years follow-up: A single centre study. Brain Dev, 2019, 41(8): 699-705.
- 2 Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet, 1991, 337(8756): 1521-1526.
- 3 Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy in adults. Lancet, 2019, 393(10172): 689-701.
- 4 Winkler AS, Leonardi M, Michael BD, *et al.* A WHO resolution on epilepsy and other neurological disorders. Lancet Neurol, 2021, 20(3): 171-172.
- 5 Benninger F, Holtkamp M. Epileptic seizures and epilepsy after a stroke: Incidence, prevention and treatment. Nervenarzt, 2017, 88(10): 1197-1207.
- 6 Rosenow F, Klein KM, Hamer HM. Non-invasive EEG evaluation in epilepsy diagnosis. Expert Rev Neurother, 2015, 15(4): 425-44.
- 7 Ding D, Zhou D, Sander JW, et al. Epilepsy in China: major progress in the past two decades. Lancet Neurol, 2021, 20(4): 316-326.
- 8 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.
- 9 Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. Epilepsia, 2011, 52(6): 1052-1057.
- 10 Hanin A, Demeret S, Nguyen-Michel VH, et al. Continuous EEG monitoring in the follow-up of convulsive status epilepticus patients: A proposal and preliminary validation of an EEG-based seizure build-up score (EaSiBUSSEs). Neurophysiol Clin, 2021, 51(2): 101-110.
- 11 Menon B, Shorvon SD. Ischaemic stroke in adults and epilepsy. Epilepsy Res, 2009, 87(1): 1-11.
- 12 Rady A, Elfatatry A, Molokhia T, *et al.* Psychiatric comorbidities in patients with psychogenic nonepileptic seizures. Epilepsy Behav, 2021, 118: 107918.
- 13 Zamecnik J. Neuropathology of refractory epilepsy: the structural basis and mechanisms of epileptogenesis. Cesk Patol, 2012, 48(2): 76-82.

癫痫杂志 2021年7月第7卷第4期 • 317 •

- 14 Prasad Hrishi A, Ruby Lionel K, Prathapadas U. Head rules over the heart: cardiac manifestations of cerebral disorders. Indian J Crit Care Med, 2019, 23(7): 329-335.
- 15 Fallah MS, Neupane B, Al Nassar M, et al. Interpreting the tests of focal cortical dysplasia for epilepsy surgery referral. Can J Neurol Sci, 2019, 46(5): 559-565.
- 16 李伟. 托吡酯治疗脑梗死后继发癫痫的效果及其对认知功能的 影响. 国际精神病学杂志, 2019, 46(6): 1049-1051.
- 17 Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, et al. European Stroke
- Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. Eur Stroke J, 2017, 2(2): 103-115.
- Vivekananda U. Redefining the role of magnetoencephalography in refractory epilepsy. Seizure, 2020, 83: 70-75.
- Hasan TF, Tatum W. Ambulatory EEG usefulness in epilepsy management. J Clin Neurophysiol, 2021, 38(2): 101-111.
- 20 Pyrzowski J, Le Douget J E, Fouad A, et al. Zero-crossing patterns reveal subtle epileptiform discharges in the scalp EEG. Sci Rep, 2021, 11(1): 4128.

・论著・

脑胶质瘤患者癫痫发作与脂代谢和营养指标的 相关性分析



李兴超 1,2 , 张金岭 1,2,3 , 李明柱 1 , 王友芳 4 , 周良健 1 , 孙象军 5 , 李巾魁 6 , 崔媛媛 3 , 车峰远 2

- 1. 山东大学附属临沂市人民医院 科研科 (临沂 276002)
- 2. 山东大学附属临沂市人民医院 脑肿瘤功能影像工程研究中心(临沂 276002)
- 3. 山东大学附属临沂市人民医院 肿瘤科 (临沂 276002)
- 4. 山东大学附属临沂市人民医院 重症医学科(临沂 276002)
- 5. 山东大学附属临沂市人民医院 普外科 (临沂 276002)
- 6. 山东临沂市兰山区人民医院 内科(临沂 276002)

【摘要】 目的 探讨脑胶质瘤患者癫痫发作与脂代谢和营养指标的相关程度。方法 收集 2017 年 1 月—2019 年 12 月山东大学附属临沂市人民医院收治的脑胶质瘤患者 380 例,根据首发症状是否为癫痫,将脑胶质瘤病例分为癫痫组 (72 例) 和对照组 (308 例),结合病历信息中基本人口学信息、脂代谢和营养学指标分别对两组患者进行回顾性分析。结果 ①癫痫组平均年龄为 (39.38±13.40) 岁,男女性别比为 1.88:1;对照组平均年龄为 (46.25±15.97) 岁,男女性别比为 1.20:1;② χ^2 检验结果显示,组间的性别、饮酒、高血压病史与癫痫发作均存在统计学关联 (P 均<0.05);③多元 Logistic 回归分析结果结果显示,癫痫组的年龄、体重、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、钾离子浓度与对照组存在统计学差异 (P 均<0.05)。结论 男性、年龄、体重、LDL-C、钾离子浓度异常是脑肿瘤患者癫痫发作的危险因素,对于脑肿瘤患者中脂代谢和营养指标异常者应及时采取有效防治措施。

【关键词】 脑胶质瘤; 癫痫; 脂代谢

Analysis of correlation between epileptic seizure and lipid metabolism and nutritional indicators in patients with glioma

LI Xingchao^{1, 2}, ZHANG Jinling^{1, 2, 3}, LI Mingzhu¹, WANG Youfang⁴, ZHOU Liangjian¹, SUN Xiangjun⁵, LI Jinkui⁶, CUI Yuanyuan³, CHE Fengyuan²

- 1. Office of Academic Research of Linyi People's Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Linyi 276002, China
- 2. Brain Tumor Functional Imaging Engineering Research Center of Academic Research of Linyi People's Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Linyi 276002, China
- 3. Oncology Department of Linyi People's Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Linyi 276002, China
- 4. Intensive Care Unit of Linyi People's Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Linyi 276002, China
- 5. General Surgery of Linyi People's Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Linyi 276002, China
- 6. Internal medicine of People's Hospital of Lanshan district, Linyi 276002, China

Corresponding author: CHE Fengyuan, Email: che1971@126.com

[Abstract] Objective To investigate the correlation between epileptic seizure and lipid metabolism and nutritional index in patients with glioma. Methods 380 patients with glioma admitted to Linyi people's Hospital Affiliated to Shandong University from January 2017 to December 2019 were selected. According to whether the first symptom is epilepsy or not, patients with glioma were divided into epileptic group (n=72) and control group (n=308). Combined with the basic demographic information, lipid metabolism and nutrition indicators in the medical records, the two groups of patients were analyzed retrospectively. Results The mean age of epileptic group was (39.38±13.40) years, and the sex ratio was 1.88: 1. The mean age of the control group was (46.25±15.97) years, and the sex ratio was 1.20: 1.

DOI: 10.7507/2096-0247.20210051

通信作者: 车峰远, Email: che1971@126.com



基金项目:山东省自然科学基金-联合专项(ZR2014HL062);山东省医药卫生科技发展计划(2018WS400);山东省重点研

发计划(2018GSF118191)

Chi-square test results showed that there was a statistical correlation between gender, alcohol consumption, history of hypertension and seizures (χ^2 =0.813, P<0.05). The results of multiple logistic regression analysis showed that there were differences in age, weight, LDL-C and potassium between the epilepsy group and the control group (P<0.05). Conclusion Male, age, weight, LDL-C and abnormal potassium concentration are risk factors for epilepsy in patients with brain tumor, and effective prevention and treatment measures should be taken in time for patients with abnormal lipid metabolism and nutritional indicators.

【Key words 】 Glioma; Epilepsy; Lipid metabolism

脑胶质瘤又名神经胶质瘤,是颅脑内最为常见 的一种原发性恶性肿瘤。目前国内外已有大量研 究对脑胶质瘤致病机制、治疗靶点进行科学解读. 但关于脑胶质瘤患者癫痫发作与脂代谢相关性分 析方面的研究较少,有待深入。本研究从脂代谢与 营养指标角度探讨分析脑胶质瘤患者癫痫发作相 关危险因素,为该病的防治工作提供更多理论参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

病例资料来源于 2017年1月-2019年12月在 山东大学附属临沂市人民医院肿瘤科确诊的脑胶 质瘤患者, 共380例, 入选标准: ① 患者均为影像 学及病理学诊断结果均为脑胶质瘤者;②癫痫组 患者均根据临床表现、发作时脑电活动等确诊明确 者; ③ 年龄 18 岁以上。排除标准: ① 病历信息不 完整者;②年龄18岁以下。所有患者均已签署知 情同意书,该研究获得山东大学附属临沂市人民医 院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

根据首发症状是否为癫痫,将脑胶质瘤病例分 为癫痫组(72例)和对照组(308例),结合病历信 息中基本信息[性别、年龄、身高、体重、身体质量 指数(BMI)、高血压病史、糖尿病病史、高血脂病 史], 脂代谢指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆 固醇(LDL-C)]和营养代谢指标[血清白蛋白(ALB)、 血清总蛋白(TP)、血清前白蛋白(PA)、血糖、钙、 钾、磷、氯、镁、钠、血红蛋白(HGB)、红细胞计数 (RBC)、红细胞压积(HCT)、平均红细胞体积 (MCV)、平均血红细胞量、平均血红蛋白浓度、红 细胞分布宽度变异系数、中性粒细胞与淋巴细胞比 值(NLR)、血小板/淋巴细胞(PLR)、单核细胞与淋 巴细胞比值(MLR)、预后营养指数(PNI)]分别对 两组患者进行病例对照研究, 开展回顾性分析。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 进行统计学分析。对定量资料

采用平均值±标准差表示,组间比较用方差分析, 采用线性逐步回归分析脑胶质瘤病例癫痫发作的 相关危险因素;对定性资料采用百分率表示,组间 比较用 χ^2 检验, 采用多因素 Logistic 回归分析脑胶 质瘤患者癫痫发作的相关危险因素,以P值<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病例分布特点

癫痫组患者年龄 22~56 岁, 平均为(39.38± 13.40) 岁, 男 47 例, 女 25 例, 性别比为 1.88:1; 对照组患者年龄 30~64岁, 平均为 (46.25±15.97) 岁, 男 168 例, 女 140 例, 性别比为 1.20:1。 χ^2 检 验结果显示,组间的性别、饮酒、高血压病史与癫 痫发作存在统计学关联(P均<0.05), 见表 1。

2.2 单因素方差分析

单因素方差分析显示,两组患者年龄、体重、 身高、BMI、TC、LDL-C、血糖、钾、磷、ALB 与癫痫 发作存在统计学关联(P均<0.05), 见表 2。

2.3 多元逐步回归分析

将方差分析结果中存在统计学关联的相关指 标纳入线性逐步回归分析模型进行统计学分析,结 果显示年龄、体重、血糖、钾可能是脑肿瘤患者癫 痫发作的危险因素(P均<0.05),见表3。

2.4 多元 logistic 回归分析

将 χ² 检验结果中存在统计学关联的相关指标 (年龄、性别、身高、体重、BMI、高血压病史、TC、 LDL-C、血糖、钾、磷、ALB)纳入线性逐步回归分析 模型进行统计学分析,结果显示体重、年龄、LDL-C、钾离子浓度可能是脑肿瘤患者癫痫发作的危险 因素, (P均<0.05), 见表 4。

3 讨论

有关研究显示, 在颅内肿瘤中首发症状表现为 癫痫发作的脑胶质瘤患者已达三成[1],该类疾病又 被称为癫痫相关脑肿瘤(Epilepsy-associated tumour, EAT), 其发病率在病情的后续发展阶段

表1 两组患者基本信息结果(n,%)

Tab.1 Basic data of information results of two groups of patients

项目名称 Item	癫痫组 (n=72) Epilepsy	对照组 (n=308) Control	χ^2 值 χ^2 value	P值P value
性别(男) Gender (Male)	47 (68.12)	168 (53.70)	4.772	0.029
吸烟 Smoke	19 (27.54)	63 (20.26)	1.768	0.184
饮酒 Drink wine	27 (37.50)	59 (18.97)	3.735	0.046
高血压病史 History of hypertension	6 (8.70)	51 (16.40)	4.262	0.040
糖尿病病史 History of diabetes	4 (5.80)	20 (6.43)	0.197	0.998
高血脂病史 History of hyperlipidemia	3 (4.35)	12 (3.86)	0.189	0.741

表 2 两组患者基本信息方差分析

Tab.2 Analysis of variance of basic information of two groups of patients

项目名称 Item	F值F value	P 值 P value	项目名称 Item	F值 F value	P 值 P value
年龄 Age	11.020	0.001	镁 Magnesium	0.226	0.635
体重 Weight	6.905	0.009	钠 Sodium	1.408	0.236
身高 Height	5.495	0.020	血清白蛋白 ALB	3.982	0.047
体重量指数 BMI	3.937	0.049	血清总蛋白 TP	0.004	0.949
总胆固醇 TC	10.882	0.001	血清前白蛋白 PA	0.783	0.377
甘油三酯 TG	1.312	0.253	血红蛋白 hemoglobin	1.388	0.240
高密度脂蛋白 HDL-C	0.069	0.792	红细胞计数 RBC	2.462	0.118
低密度脂蛋白 LDL-C	8.695	0.003	红细胞压积 HCT	0.823	0.365
血糖 Blood sugar	4.060	0.045	平均红细胞体积 MCV	1.002	0.318
钙 Calcium	2.090	0.149	平均血红蛋白量 MCH	0.544	0.461
钾 Potassium	8.470	0.004	平均血红蛋白浓度 MCH	0.200	0.655
磷 Phosphorus	4.087	0.044	红细胞分布宽度变异系数 RDW	0.003	0.956
氯 Chlorine	0.467	0.495			

表 3 脑胶质瘤患者线性逐步回归分析

Tab.3 Linear stepwise regression analysis of patients with glioma

自变量 Independent variable	β值 β value	Beta 值 Beta value	t 值 t value	P 值 P value
常量 Constant	2.448		5.110	0.000
年龄 Age	0.007	0.222	2.551	0.012
体重 Weight	-0.009	-0.260	-2.973	0.004
血糖 Blood sugar	0.156	0.247	2.847	0.005
钾 Potassium	-0.220	-0.182	-2.079	0.040

中高达 70%^[2]。癫痫是脂代谢异常紊乱所致神经系统并发症之一,主要表现为脑部神经元发生异常放电活动所致一过性症状或综合征(多表现为强直性/痉挛性抽搐),该过程与机体内的酸碱平衡、电解质平衡密切相关,当机体内发生酸碱失衡及电解质紊乱时,极易发生强直阵挛发作^[3-5]。不同类型的脑

表 4 脑胶质瘤患者 logistic 回归分析

Tab.4 Logistic regression analysis of patients with glioma

自变量 Independent variable	OR 值 OR value	P 值 Pvalue	95%CI
性别 Gender	1.468	0.002	1.113, 2.049
年龄 Age	2.206	0.025	1.425, 2.987
体重 Weight	1.625	0.012	1.262, 1.988
低密度脂蛋白 LDL-C	1.351	0.008	1.108, 1.594
钾 Potassium	1.717	0.033	1.513, 1.921

肿瘤导致的癫痫发作特点存在显著差异,其发病机制相对复杂,致病机制尚未明确,诊治工作难度较大,极大增加了患者的疾病负担和经济负担。

本研究中癫痫组平均年龄相对于对照组更加年轻化,且患者多为男性。明文杰等^[6]在研究中发现,胶质神经元肿瘤相关癫痫多见于儿童和青年。另有研究表明在经济发达地区,癫痫发作的首要病

因是脑血管疾病,患者人群以中老年为主[7],但是 本研究中患者较为年轻化,原因可能是生长缓慢、 初等分化的低级别胶质瘤中较易出现癫痫发作,而 分化程度较高的胶质母细胞瘤中出现癫痫发作的 可能性相对较低。研究显示, 星形细胞瘤患者中首 发症状表现为癫痫发作者可占 70%, 而胶质母细胞 瘤患者中首发症状表现为癫痫发作者可占 50%[8-10]。 并不是所有脑肿瘤都会出现癫痫,而且这些早期症 状会随着肿瘤的类型、组织特点、生长的部位和速 度而变化。本研究纳入的脑肿瘤伴有癫痫发作患 者年龄相对较小,疾病早期临床症状明显,就医时 间较为及时,确诊时间早,往往在脑肿瘤早期阶段 便能够确诊, 因此患者平均年龄相对较为年轻。

脂代谢异常所致酸碱失衡及电解质紊乱是脑 肿瘤患者癫痫发作的高风险危险因素。本研究中 发现饮酒、高血压史与脑肿瘤患者癫痫发作关联紧 密,同时Logistic回归分析结果显示体重、年龄可能 是脑肿瘤患者癫痫发作的危险因素。目前已有诸 多国内外研究证实长期饮酒与癫痫发作存在统计 学关联,并且老年癫痫患者多伴有不同程度的高血 压,表现为迟发型癫痫发作[11-15]。体重异常(超重、 肥胖)者脂代谢过程相对缓慢,营养相关指标均高 于正常值范围,该类患者人群多伴有其他营养相关 疾病,在新发疾病发作时会加重病情,其治愈率相 对于正常人群显著降低[16-18]。

本研究中癫痫组患者的脂代谢和营养指标与 对照组存在统计学差异, 机体内出现酸碱失衡及电 解质紊乱的风险更高,发作程度更为严重,可致住 院时间延长。脂代谢是维持神经系统能量供应的 重要来源之一,本研究结果显证实 LDL-C、钾可能 是脑肿瘤患者癫痫发作的危险因素, LDL-C 在脂代 谢过程中具有极其重要的作用,它可以将胆固醇转 运至外周组织细胞,同时被氧化修饰为低密度脂蛋 白(OX-LDL), 当 OX-LDL产生过量时, 其本身携 带的胆固醇便会逐渐附着在动脉血管壁上,形成动 脉粥样硬化[19,20]。钾是维持机体进行正常细胞生理 活动的主要金属离子之一, 在维持机体酸碱平衡、 电解质平衡、糖代谢、脂代谢、蛋白质代谢以及维 持神经系统正常功能等方面具有重要作用[21]。有关 研究显示, 18~39岁癫痫患者的首要发病原因是中 枢神经系统感染,40~65岁患者的首要发病原因是 脑血管病,65岁以上患者的主要发病原因是脑血管 病和脑肿瘤[22],不同年龄段人群的癫痫发作原因均 与脂代谢和相关营养指标关联紧密, 因此对于进行 抗癫痫治疗后疗效欠佳且相关营养指标异常者,需 考虑病因是否与脂代谢紊乱有关,针对该项病因积 极开展相关对症治疗。

本研究中部分结果与现有研究结果存在差异, 原因可能是本研究为回顾性分析, 在研究过程中存 在不同程度的回忆偏倚;同时研究时间和样本量 有待进一步扩展,以增强研究结果的代表性和准确性。

综上,对于脑肿瘤患者中脂代谢和营养指标异 常者应及时采取有效防治措施。随着医学诊治技 术不断发展,相关研究不断深入,此类患者癫痫发 作相关预防与控制工作必将日趋完善。

- Nowell M, Miserocchi A, McEvoy AW. Tumors in epilepsy. Semin Neurol, 2015, 35(3): 209-217.
- Giulioni M, Martinoni M, Marucci G. Challenges in epilepsyassociated tumors. J Neurooncol, 2016, 130(1): 239-240.
- 3 梁锦平. 国际抗癫痫联盟2017年版癫痫分类特点及其解读. 中国 实用儿科杂志, 2020, 35(1): 47-54.
- 4 章殷希, 丁美萍. 癫痫相关脑肿瘤的临床研究进展. 癫痫杂志, 2018, 4(1): 32-35.
- 5 Ertürk Çetin Ö, Isler C, Uzan M, et al. Epilepsy-related brain tumors. Seizure, 2017, 44: 93-97.
- 6 明文杰, 章殷希, 沈春红, 等. 胶质神经元肿瘤相关癫痫的临床特 点及影响手术疗效的相关因素. 中华神经外科杂志, 2018, 34(12): 1202-1206.
- 7 Blümcke I, Aronica E, Becker A, et al. Low-grade epilepsy associated neuroepithelial tumours - the 2016 WHO classification. Nat Rev Neurol, 2016, 12(12): 732-740.
- 8 王冰, 胡世颉, 李兵, 等. 脑肿瘤相关性癫痫发生的影响因素分析 及对症处理. 中国肿瘤临床与康复, 2012, 19(6): 542-544.
- 9 杨虎, 陈阳美. 脑肿瘤相关性癫痫的简介及目前研究进展. 癫痫 与神经电生理学杂志, 2016, 253: 162-165.
- 10 You G, Sha ZY, Yan W, et al. Seizure characteristics and outcomes in 508 Chinese adult patients undergoing primary resection of lowgrade gliomas: a clinicopathological study. Neuro Oncol, 2012, 14(2): 230-241.
- 11 郭毅. 酒精(乙醇)相关性癫痫发作的临床特点及预防. 国际神经 病学 神经外科学杂志, 2015, 42(6): 534-538.
- 12 曾军, 洪震, 黄茂盛, 等. 人群癫痫危险因素及社会心理因素病例 对照研究. 中华流行病学杂志, 2003, 24(2): 116-118.
- 13 卢蕾, 王赞, 孟红梅, 等. 以抽搐发作为首发症状的234例老年癫 痫的病因及临床特点分析. 中风与神经疾病杂志, 2010, 27(2): 164-166
- 14 谢清, 谷晓莉, 万久香, 等. 老年人脑血管病并发癫痫的临床特 点. 中华老年医学杂志, 2020, 39(09): 1025-1028.
- Cowie CJ, Cunningham MO. Peritumoral epilepsy: relating form and function for surgical success. Epilepsy Behav, 2014, 38: 53-61.
- Giulioni M, Marucci G, Martinoni M, et al. Epilepsy associated tumors: review article. World J Clin Cases, 2014, 2(11): 623-641.
- 17 严金柱, 庄小鹏, 季晓林, 等. 成人癫痫患者夜间睡眠事件的多导 睡眠图分析. 福建医科大学学报, 2018, 52(3): 40-44.
- 陈婷, 陈娅, 张海清, 等. 肠道微生态与癫痫的相关性研究进展. 中华神经医学杂志, 2019, 18(4): 413-416.
- 19 陈润真, 刘臣, 周鹏, 等. 急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术

- 后D-二聚体、高敏C反应蛋白及LDL-C水平与预后的关系. 中华 心血管病杂志, 2020, 48(5): 359-366.
- 20 汪云, 贾小芳, 苏畅, 等. 2015年中国15省(自治区、直辖市)60岁及 以上居民膳食胆固醇摄入状况及与血清胆固醇水平的关联. 卫 生研究, 2019, 13(1): 33-40.
- 21 曾琦, 张月华. 良性癫痫与癫痫性脑病共享致病基因研究进展. 中华儿科杂志, 2019, 57(4): 309-312.
- 22 吴靖, 常丽英, 续蕾. 194例成人症状性癫痫患者的病因分析. 卒 中与神经疾病, 2018, 25(3): 78-79.

・专家建议・

癫痫患者与新型冠状病毒肺炎疫苗: 专家建议



中国抗癫痫协会癫痫社区管理工作委员会

执笔

陆璐、慕洁、周东(四川大学华西医院); 江文(空军军医大学西京医院); 李世绰(中国抗癫痫协会); 洪震(中国抗癫痫协会、复旦大学附属华山医院)

截止 2021 年 5 月,新型冠状病毒肺炎 (COVID-19)已在全球引发大流行,累计病例数超 1.67 亿, 死亡病例 346 万[1]。目前针对这一病毒的 有效疫苗仍是最可能终结这一全球大流行的手 段。自2020年1月病毒基因组发表后,国内、外大 量科研机构和生物、医药企业基于不同的技术路 线,目前已有多种疫苗产品进入临床实验并获相应 主管机构批准使用。根据国家卫生健康委员会发 布的《新冠病毒疫苗接种技术指南(第一版)》[2], 截止 2021 年 3 月, 我国已有 5 个生产企业的新冠 病毒疫苗批准附条件上市或紧急使用,包括由国药 集团中国生物北京生物制品研究所有限责任公司 (北京所)、武汉生物制品研究所有限责任公司(武 汉所)和北京科兴中维生物技术有限公司(科兴中 维)生产的三种附条件批准上市灭活疫苗产品;附 条件批准上市的康希诺生物股份公司(康希诺)生 产的重组新冠病毒疫苗(5型腺病毒载体);获批 紧急使用的重组亚单位疫苗为安徽智飞龙科马生 物制药有限公司(智飞龙科马)生产的重组新冠病 毒疫苗(CHO细胞), 涉及三种不同的疫苗开发技 术路线。在国外,则还有 Pfizer-BioNtech 及 Moderna 公司基于 mRNA 技术路线开发的疫苗, 强生公司、俄罗斯卫生部下属的 Gamaleya 研究所 及牛津-阿斯利康等基于腺病毒载体技术的疫苗等 已经上市。随着疫苗陆续上市,癫痫患者与接种新 冠疫苗相关的问题: 如对癫痫患者是否应该接种 新冠疫苗?接种疫苗前后有无注意事项?接种疫 苗前后是否需要停用抗癫痫药物?等也亟需回 答。中国抗癫痫协会(CAAE)社区管理工作委员会 (CAAE Epilepsy community management

Committee, CECMC)基于目前已有的循证证据,结合国内外权威组织及专家意见进行了总结,旨在为专科及社区医师提供解答相关问题的依据。

1 已上市新冠疫苗技术路线及其可能不良 反应

1.1 灭活疫苗

灭活疫苗是最传统的疫苗技术路线之一,目前我国已批准的五种新冠疫苗中的三种都经由该技术路线制备。其制备过程是利用化学制剂或加热杀灭病原体,从而制成无感染性的疫苗产品。灭活疫苗的耐受性主要取决于其使用的去除感染性抗原相关蛋白的纯化技术及疫苗佐剂^[3]。

热性惊厥是灭活疫苗最常见的不良反应之一,目前机制尚未完全明确,假说认为是高水平炎性细胞因子导致了强烈的免疫反应及热性反应。此前文献提示,部分可致发热的疫苗,如百白破疫苗及麻腮风三联疫苗等的接种会显著增加高热惊厥风险^[4],但疫苗诱发的热性发作后再发非热性发作的风险并未升高。目前相关疫苗公布的二期、三期临床实验中暂未报告疫苗接种诱发热性惊厥^[5],但发热仍是疫苗接种后的常见反应。

在既往其他灭活疫苗接种过程中,也曾报道出现免疫相关应激反应 (Immunization stress-related response, ISRR), 其临床表现可为心因性非痫性发作,可利用视频脑电图检测鉴别^[6]。

1.2 亚单位蛋白疫苗

亚单位蛋白疫苗是一种可利用异源表达系统,如非致病性细菌、酵母或昆虫细胞等合成的特定重组抗原蛋白制成的疫苗^[7]。由于没有感染性病毒成分,被认为是最安全的疫苗之一。但由于蛋白成分的免疫原性较其他类型疫苗更低,一般需要额外添加疫苗佐剂以增强和延长免疫反应^[8]。

DOI: 10.7507/2096-0247.20210052

通信作者:周东,Email: zhoudong66@yahoo.de

在这一技术路线下,我国已经获批准紧急使用安徽智飞龙科马生物制药有限公司(智飞龙科马)生产的重组新冠病毒疫苗(CHO细胞)。而海外目前有诺华公司及俄罗斯病毒与生物技术国家研究中心研发的两种疫苗产品。目前尚无针对该技术路线的三期大规模临床试验报道相关新冠疫苗的安全性数据。

1.3 病毒载体疫苗

病毒载体疫苗基于基因工程新技术开发,应用基因重组技术将包含病毒抗原对应基因植入载体病毒(多为腺病毒或腺相关病毒)中,疫苗进入细胞后将合成对应抗原从而诱发机体产生对应抗体,且不产生新的病毒颗粒。我国已有一种基于腺病毒载体的新冠疫苗获批准,此前中国军事医学科学院和天津康希诺生物股份公司基于腺病毒载体疫苗合作开发的重组埃博拉病毒疫苗产品曾于2017年在中国获批准使用。但目前仍缺乏针对这一技术路线的长期随访及副作用研究。基于同一技术路线的牛津-阿斯利康疫苗自问世以来,已经引发多次安全性质疑,上市后已有多国由于其可疑的凝血障碍暂停接种,该疫苗的三期研究中报道了安慰组中发生癫痫发作1例,在疫苗组发生强直性惊厥一例⁶⁰。

1.4 mRNA 疫苗

mRNA 疫苗是一种核酸疫苗,通过接种编码特异抗原蛋白的 mRNA 进入宿主细胞,可在体内合成抗原蛋白从而诱导免疫反应。将不稳定的 mRNA 导入体内,需要在疫苗中加入佐剂,存在诱发不良反应的可能^[10]。mRNA 是全球第一种获批准的新冠疫苗,此前并无基于该技术路线的疫苗批准上市,仍处于临床研究阶段。我国目前尚未批准该技术路线下的疫苗产品。目前已在美国上市的两种mRNA 疫苗公布的三期临床实验结果未报告癫痫及发作相关事件。

根据既往报道及目前已发表的新冠疫苗临床 试验结果,仍无证据提示罹患癫痫将特异性升高接 种新型冠状病毒肺炎疫苗后的出现包括发作在内 的副作用的风险。但各技术路线下疫苗产品均有接 种后发热报道,这可能降低癫痫发作阈值诱发发作。

2 其他国际学术组织建议

2.1 国际抗癫痫联盟

国际抗癫痫联盟(ILAE)新冠工作组在审查相 关循证证据后,2021年2月在其官网发布了癫痫与 新冠疫苗的声明,在并在3月8日进行了更新^[11]。

现在尚无证据提示罹患癫痫将特异性升高接

种新型冠状病毒肺炎疫苗后的出现包括发作在内的不良反应的风险。对癫痫患者而言,新型冠状病毒感染及其可能出现的并发症的危险远高于注射疫苗的不良反应风险。然而,与其他疫苗相似,新型冠状病毒肺炎疫苗接种后可能出现发热,可能在部分患者中导致痫性发作阈值降低。在接种疫苗后48h(或发热期间)使用解热镇痛类药物,如扑热息痛或对乙酰氨基酚等将降低这一风险。

在接种新型冠状病毒肺炎疫苗前,务必告知接种机构下列有关情形:癫痫病史以及其他重要的医学信息,如:过敏史,尤其是对疫苗中其他成分的过敏史,对此前疫苗(如流感疫苗)的过敏反应(如流感疫苗);现存的或近期的发热或感染;正在服用的所有药物,特别是可能抑制免疫系统的药物(如免疫调节剂或免疫抑制剂)及抗凝剂;妊娠、哺乳或计划妊娠等。

若对新型冠状病毒肺炎疫苗中的任何成分过敏,都不应该接种该疫苗。若在第一次注射后出现过敏反应,则不应接受第二次注射。

2.2 美国癫痫基金会

尽管在腺病毒载体疫苗中报道了颅内凝血异常的患者出现癫痫发作,但根据独立医学专家小组调查,目前暂无足够证据表明腺病毒疫苗接种将导致癫痫恶化或脑损伤。

美国癫痫基金会基于当地能够提供的两种 mRNA 疫苗对癫痫患者提出了建议,其中辉瑞疫苗 获批准用于 16 岁以上人群,而 Moderna 疫苗则获 批准用于 18 岁以上人群。由于除癫痫外无合并症 的人群仍有风险发展为重症新型冠状病毒肺炎,因 此建议对此人群进行接种。接种疫苗还将有效防止传播新冠病毒肺炎[12]。

2.3 英国疫苗接种和免疫联合委员会

根据英国疫苗接种和免疫联合委员会在 2020 年 12 月发布的声明,存在既往疾病的人群可能较健康人群,新冠肺炎的发病率及死亡率可能更高,包括癫痫在内的慢性神经疾病可能具有更高风险。因此癫痫人群被纳入优先接种人群[13]。

3 专家建议

- 1. 癫痫不是接种新冠疫苗的禁忌征;
- 2. 目前暂无证据显示癫痫患者接种新冠疫苗 后的合并症风险高于一般人群;
- 3. 部分癫痫患者应暂缓接种: 既往在疫苗接种后出现异常反应的患者; 确诊或可疑的癫痫综合征,尤其是存在热敏性的癫痫综合征患者; 近期

癫痫杂志 2021年7月第7卷第4期 • 325 •

- 6个月仍诉癫痫发作的患者应暂缓接种;
- 4. 癫痫患者在疫苗接种前后应严格注意:接 种前咨询专科医师,根据癫痫病史、用药、发作情 况等进行评估;告知此前接种疫苗后出现的异常 反应;告知正在服用的药物:如免疫抑制剂或免 疫调节剂等;接种前后保证规律服用抗癫痫药物, 避免发作诱因:如睡眠剥夺、饮酒、情绪剧烈波动 等;接种后出现任何异常反应应立即报告专业机 构密切观察:
- 5. 若在接种新冠疫苗第一剂后出现异常, 如发 热、过敏、发作等, 应立即报告专业机构并密切观 察评估, 暂缓第二剂接种。

参考文献

- 1 JHU. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) 2021.
- 2 中华人民共和国国家卫生健康委员会疾病预防控制局. 新冠病 毒疫苗接种技术指南(第一版) 2021 [Available from: http://www.nhc.gov.cn/xcs/gzzcwj/202103/c2febfd04fc5498f916b1 be080905771.shtml.
- 3 Ahmed SS, Schur PH, MacDonald NE, et al. Narcolepsy, 2009 A(H1N1) pandemic influenza, and pandemic influenza vaccinations: what is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity, and vaccine adjuvants. J Autoimmun, 2014, 50: 1-11.
- 4 Pruna D, Balestri P, Zamponi N, et al. Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines. Epilepsia, 2013, 54(Suppl 7): 13-22.
- 5 Lu L, Xiong W, Mu J, et al. The potential neurological effect of the COVID-19 vaccines: A review. Acta Neurol Scand 2021 doi: 10.1111/ane.13417 [published Online First: 2021/03/30]

- 6 Marchetti RL, Gallucci-Neto J, Kurcgant D, et al. Immunization stress-related responses presenting as psychogenic non-epileptic seizures following HPV vaccination in Rio Branco, Brazil. Vaccine, 2020, 38(43): 6714-6720.
- 7 桓瑜, 毕玉海. 2019新型冠状病毒疫苗研究进展及展望. 中国科 学: 生命科学, 2021. https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5840.Q. 20210518.1137.002.html.
- 8 Wang M, Jiang S, Wang Y. Recent advances in the production of recombinant subunit vaccines in Pichia pastoris. Bioengineered, 2016, 7(3): 155-165.
- 9 Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet, 2021, 397(10269): 99-111.
- 10 胡莉菲, 赵正言. 新型冠状病毒疫苗研发进展. 中华儿科杂志, 2021, 59(2): 150-153.
- 11 International League against epilepsy. COVID-19 vaccines and people with epilepsy 2021 [Available from: https://www. ilae.org/patient-care/covid-19-and-epilepsy/covid-19-vaccines-andpeople-with-epilepsy/covid-19-vaccine-chinese accessed 2021.6.April 2021.
- 12 Epilepsy Foundation. COVID-19 Vaccination 2021 [Available from: https://www.epilepsy.com/learn/covid-19-andepilepsy/covid-19-vaccination accessed 2021.6.April.
- 13 Department of Health & Social Care of UK. Independent report: Joint Committee on Vaccination and Immunisation: advice on priority groups for COVID-19 vaccination, 30 December 2020 2021 [Available from: https://www.gov.uk/government/ publications/priority-groups-for-coronavirus-covid-19vaccination-advice-from-the-jcvi-30-december-2020/jointcommittee-on-vaccination-and-immunisation-advice-on-prioritygroups-for-covid-19-vaccination-30-december-2020 accessed 2021.6. April.

附录

中国抗癫痫协会癫痫社区管理工作委员会名单

主任委员

周东 四川大学华西医院神经内科

副主任委员

李其富 海南医学院第一附属医院神经内科

李文玲 河北医科大学第二医院神经外科

林卫红 吉林大学第一医院神经内科

刘凌 四川大学华西医院神经内科

钱若兵 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)神经外科

首都医科大学附属北京天坛医院癫痫科 王 群

杨天明 南京明基医院神经外科

郁莉斐 复旦大学附属儿科医院神经内科

张 慧 中国抗癫痫协会

顾问

王文志 北京市神经外科研究所 李世绰 中国抗癫痫协会

秘书

陈 邓 四川大学华西医院

慕 洁 四川大学华西医院

委员

陈 江 陕西航天医院内一科

董 齐 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

杜晓萍 厦门弘爱医院功能神经外科

俸军林 桂林医学院附属医院神经内科

笱玉兰 武汉市第一医院神经内科

郭 谊 浙江大学医学院附属第二医院神经内科

韩 雄 河南省人民医院神经内科

柯燕燕 陆军军医大学第二附属医院神经外科

李立佳 海南医学院第一附属医院儿科

李婷婷 河南省人民医院儿科

梁建民 吉林大学第一医院小儿神经内科

刘 洁 四川省人民医院神经内科

欧阳取平 北京市顺义区医院神经内二科

邱建敏 莆田市第一医院神经内科

曲珍珍 河北医科大学第二医院神经内科

宋文珺 兰州大学第二医院癫痫中心

王雪君 青海省妇女儿童医院神经内科

王圆圆 空军军医大学西京医院神经内科

吴 云 贵州省人民医院神经电生理

徐媛琴 包头医学院第二附属医院康复科

许贤瑞 宁夏医科大学总医院神经中心内科

许晓伟 中山大学附属第七医院神经医学中心

阎雪晶 中国医科大学附属第一医院神经内科

姚 阳 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)神经外科

虞培敏 复旦大学附属华山医院神经内科

袁靳闲 重庆医科大学附属第二医院神经内科

张 忱 中南大学湘雅三医院神经内科

张凤丽 云南省第一人民医院神经内科

张美云 天津市人民医院神经内科

赵 晶 南昌大学第二附属医院神经内科

赵秀鹤 山东大学齐鲁医院神经内科

赵玉华 西藏自治区人民医院神经内科

钟建国 盐城市第三人民医院神经内科

・综 述・

新型冠状病毒疫苗与癫痫相关研究进展

刘家琪^{1,2,3},杨逸昊^{1,2},王胜^{1,2},童婧怡^{1,2},马琳^{1,2},蔡毅^{1,2},李其富^{1,2,3}

- 1. 海南医学院第一附属医院 神经内科 (海口 570100)
- 2. 海南省热带脑科学研究与转化重点实验室(海口 570000)
- 3. 海南医学院公共卫生学院(海口 570000)

【摘要】 新型冠状病毒肺炎 (Coronavirus disease 2019, COVID-19) 目前仍在世界范围内呈现大流行的趋势,随着病毒的肆意蔓延及迅速变异,针对新冠病毒的疫苗研发工作也在不断深入。癫痫患者作为新冠疫苗的慎用人群,其适用条件的探究也在随着患者需求的增加而日渐清晰。目前已有相关指南对癫痫患者能否接种新冠疫苗给出初步建议,但针对患者个体情况的具体应用条件尚未明确。现有研究表明,目前已上市投入使用的疫苗中,接种后的神经系统不良反应虽存在,但癫痫患者并非疫苗接种的绝对禁忌人群。本文主要就新型冠状病毒疫苗针对癫痫患者的具体适用条件及相关建议作一综述。

【关键词】 新型冠状病毒疫苗; 癫痫; 研究进展

自 2019 年 12 月于我国湖北省武汉市发现多起病毒性肺炎病例至今,新型冠状病毒肺炎(Coronavirus disease 2019, COVID-19)以其蔓延迅速的特点,形成了全世界范围内的大流行。面对突如其来的疫情,我国积极开展了病毒研究以及疫苗研发的相关工作,为推动全世界共同抗疫进程做出了巨大的贡献。目前已有三种不同类型的新冠疫苗在大众的瞩目下先后问世且备受关注。然而,由于个体之间存在一定的体质差异,其担忧自身是否满足接种条件的现象越发普遍。

与此同时,在众多的慢性疾病当中,癫痫作为中枢神经系统最为常见的脑部慢性疾病之一,在全球范围内的患者数量约达七千万,但由于目前仍然缺乏新冠疫苗针对癫痫相关疾病科学而准确的临床试验,以及实验室试验的相关数据及专业分析,因此癫痫患者被列为新冠疫苗接种的慎用对象。

针对以上现状,本文根据已有文献及相关指南 对现有的不同类型新冠疫苗的研究现状以及癫痫 患者如何选择是否接种新冠疫苗作一综述,以期为 新冠疫苗后期的改良工作以及临床工作者与癫痫 患者提供参考。

1 新型冠状病毒

COVID-19作为冠状病毒大家族中的一员,同

DOI: 10.7507/2096-0247.20210053

基金项目:海南省重点研发计划(ZDYF2019124);海南省自然

科学基金(819QN367、818MS146)

通信作者: 李其富, Email: lee-chief@163.com

样具有极具特色的冠状结构(图 1),其外层由刺突糖蛋白(S-蛋白)、膜糖蛋白(E-蛋白)以及小包膜糖蛋白(M-蛋白)构成,其中 S-蛋白作为宿主及抗体的靶蛋白,承担着与受体结合并与膜融合的任务, E-蛋白主要对于影响病毒的感染性起一定程度的作用,与此同时,M-蛋白与 E-蛋白相互作用,赋予COVID-19 冠状外壳特定的功能结构。COVID-19 的内核主要由两部分组成,一部分为螺旋核衣壳蛋白(N-蛋白),主要参与病毒的感染、复制以及包装等过程,另一部分为其基因组,为一条正向单链RNA,作为新型冠状病毒的遗传物质,其特性使得冠状病毒的复制过程由于不具有 DNA 的纠错功能而容易发生突变,这也是针对冠状病毒生物特性进行深入研究以及新冠疫苗的开发过程中正在不断攻克的难题之一。

2 新型冠状病毒疫苗研究进展

目前,根据已知的 COCID-19 的生物学特性,针对新型冠状病毒疫苗的研究仍在继续并不断深入。当前,我国境内附条件批准上市并已投入使用的疫苗主要为灭活疫苗(北京科兴中维生物技术有限公司(Vero细胞)、国药集团中国生物(北京公司、武汉公司))、腺病毒载体疫苗(康希诺生物(5型腺病毒载体))以及重组亚单位疫苗(CHO细胞)(中国科学院微生物研究所与安徽智飞龙科马生物制药有限公司共同研制),美国、英国、俄罗斯、印度等各国也已先后将多种新冠疫苗附条件紧急投入使用(图 2)。截至 2021 年 5 月 4 日,据世界卫生

组织官方发布数据显示,全球累计报告接种新冠病毒疫苗 1 170 942 729 剂次。

2.1 灭活疫苗

灭活疫苗,其原理为将其所针对的细菌或病毒首先进行培养,之后通过加热或使用化学试剂(通常是福尔马林)的方式对其进行灭活进而制备成疫苗。作为疫苗制备最传统的经典技术路线,灭活疫苗具有制备方法简单迅速、安全性高、易于保存、方便运输等优点,对于不具备疫苗制备条件的偏远地区存在一定的优势,但与此同时,也具有接种剂量大、免疫期短、免疫途径单一等不足之处。

一项基于990例从出生至2岁期间的婴幼儿接 种灭活疫苗后出现癫痫发作的相关医疗数据的研 究表明, 患儿接种疫苗后出现癫痫发作, 大多数情 况下是由于基因或脑部相关结构存在缺陷导致,其 中包括一些既往存在某种脑病或存在良性脑部病 史且预后良好的患儿。该研究所涉及的样本来源 于 1997 年至 2006 年向荷兰国家公共卫生与环境研 究所 (National Institute for Public Health and Environment) 所报告的相关数据, 研究者通过对其 进行回顾性研究对患儿接种后癫痫发作的根本原 因进行了分析,以此表明灭活疫苗本身并非诱发癫 痫的直接原因[1],为证明灭活疫苗对于癫痫患者具 有一定安全性提供了有效证据。与此同时,我国一 项基于研究 18~59 岁健康成年人接种新冠灭活疫 苗安全性及有效性的随机对照双盲试验结果表明, 接种灭活疫苗后的志愿者人群中未见明显剂量相 关的安全问题,与其他类型疫苗如病毒载体疫苗或 核酸疫苗等类型疫苗相比较, 其受种者接种后发热的出现概率更低, 并肯定了灭活疫苗具有一定的保护作用, 但仍需进行长期随访与观察^[2]。

2.2 重组病毒载体疫苗

重组病毒载体疫苗在当前阶段针对新型冠状病毒的研发成果主要为重组腺病毒载体疫苗,此种疫苗以腺病毒为载体,通过将新冠病毒当中的特征蛋白—S-蛋白与腺病毒重组,使得疫苗接种后机体相应的免疫细胞能够产生针对新型冠状病毒的抗体,激活粘膜免疫,并保存一定量的记忆性免疫细胞,当新型冠状病毒真正入侵机体时,即可通过激活多种免疫途径对受种者进行保护。作为一种新型基因工程疫苗,重组病毒载体疫苗具有高表达、易于储存、接种方式灵活等优势,可通过肌肉注射或鼻腔接种,相对于灭活疫苗而言,此种疫苗能够在无需添加佐剂的情况下,通过同时激活细胞免疫

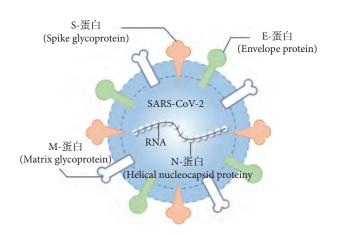


图 1 SARS-CoV-2 结构示意图

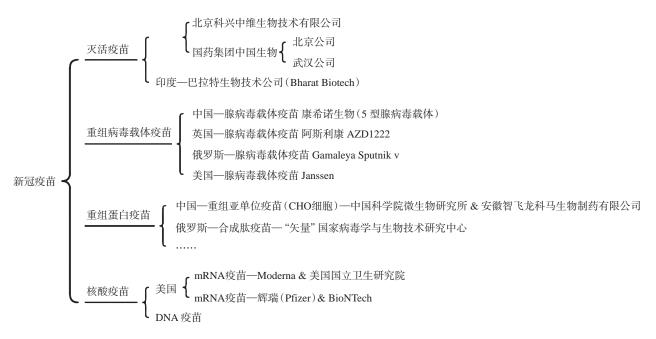


图 2 新型冠状病毒疫苗主要研发路径及当前全球主要上市疫苗种类

及体液免疫的途径对机体进行保护, 在一定程度上 减少了不良反应发生的可能性,但作为载体的腺病 毒也存在一定的局限性,其感染范围广泛、缺乏靶 向性的特征将可能引发机体对于腺病毒的天然免 疫从而影响疫苗的免疫效果。

ClinicalTrial 中一项关于重组腺病毒 5 型载体 COVID-19 疫苗在 18 岁以上健康成年人中的免疫 原性和安全性的随机双盲对照 Ⅱ 期临床试验, 探 究了腺病毒载体疫苗的安全剂量,并指出大多数受 种者可以在单次免疫后引起明显的免疫反应,为该 疫苗进行 Ⅲ 期临床试验奠定了基础, 也为证明病 毒载体疫苗的安全性提供了有效依据區。

2.3 重组蛋白疫苗

重组蛋白疫苗是通过基因工程的方式将病原 体最有效的抗原成分进行体外表达之后制备而成 的疫苗。新型冠状病毒的重组蛋白疫苗其本质是 根据新冠病毒的 S-蛋白和 M-蛋白人工合成 S-蛋白 和 M-蛋白混合体, 能够在一定程度上保证疫苗的 安全性。重组蛋白疫苗与其他类型疫苗具有相似 的优势, 主要区别在于其制备过程需要寻找良好的 表达系统,这也正是当前阶段重组蛋白疫苗研发人 员正在研究解决的关键问题之一。

目前我国关于新型冠状病毒重组蛋白疫苗的 相关临床试验主要围绕 sf9 细胞以及 CHO 细胞两 种类型进行,其中由中国科学院微生物研究所及安 徽智飞龙科马生物制药有限公司共同研制的重组 亚单位疫苗(CHO细胞)于2021年3月19日被批 准附条件紧急使用。目前,美国 NOVAVAX 公司 研制的候选疫苗 NVX-CoV2373 的 Ⅰ期和 Ⅰ/Ⅱ期 试验的公开数据表明,未发现神经系统不良反应, 并仅报告了一名短暂性发热患者質。

2.4 核酸疫苗

核酸疫苗主要分为 DNA 疫苗以及 RNA 疫苗 两种类型,其中 DNA 疫苗是用新冠病毒的 S 蛋白 基因制成的 DNA 链条, 使用电穿孔技术瞬时提高 细胞膜的通透性帮助 DNA 链条入核, 之后复制出 mRNA 并出核,以此方式在受种者体内制造出更多 新冠病毒的 S 蛋白, 导致人体内的抗原呈递细胞对 新冠病毒进行识别,从而激活细胞免疫及体液免疫 途径,从而实现其保护功能。RNA 疫苗是用新冠 病毒的 S 蛋白基因制成的 RNA 链条, 并将其包裹 在脂质中, 其发挥作用的机制与 DNA 疫苗基本相 同。与其他疫苗相比,核酸疫苗较为突出的优势在 于核酸疫苗与其他疫苗存在较多共同的理化特性, 为制备联合疫苗提供了可能,可使受种者减少免疫 次数。提示了核酸疫苗存在对于低龄接种者的优 势。但与此同时, 尤其对于癫痫患者而言, mRNA 由于其本身的不稳定性所带来的疫苗接种后发热 的风险同样值得关注,但目前针对这一问题仍然缺 乏相关的临床试验数据,核酸疫苗接种后的自身免 疫反应仍需进行进一步的观察。

当前阶段在 Clinical Trial 中已注册并正在进行 的有关核酸疫苗的临床试验以 mRNA 疫苗为主, 据《新英格兰杂志》所报道的相关研究数据显示, 以 21 天为间隔时间, 接种两剂辉瑞(Pfizer)/ BioNTech 联合开发的新冠疫苗 BNT162b2, 可对 16 岁 及以上的人群针对 COVID-19 达到 95%的保护率[5]。 同时由于该研究结果基于较大样本量得出, 因此也 弥补了临床试验难以评估特定亚组人群中疫苗效 果的问题, 为癫痫患者及其他特殊人群安全接种新 冠疫苗提供了更多的可能性。

新型冠状病毒疫苗与癫痫

截至 2021 年 5 月 6 日,将 "COVID-19 OR SARS-CoV-2"以及"Vaccine OR Vaccination"分 别作为 "Condition or disease" 以及 "Intervention/ Treatment"的检索词,在Clinical Trial中可检索到 443 项针对不同人群以及不同种类新冠疫苗安全性 及有效性的临床试验。其中,以试验排除标准中未 注明"排除癫痫病史或家族史患者"以及"存在 任何医学专业人员认为可能影响试验结果的慢性 病患者或其他情况"作为纳入标准,可收集到41 项可能与癫痫患者相关的临床试验。其中包含 Ⅰ~Ⅳ期各阶段临床试验, 涉及灭活疫苗、重组病 毒载体疫苗、重组蛋白疫苗以及核酸疫苗等不同疫 苗种类。试验样本含量设置在 26~36 500 人不等, 受试者涵盖所有年龄阶段人群,包括癫痫发作已控 制或未控制的患者群体以及 18 岁以下的癫痫患 儿。其中涉及18岁以下年龄组人群的试验共5 项,部分试验排除了有高热惊厥发作史或正在发作 的患儿(表1)。在41项新冠疫苗临床试验中,根 据已有文献,除短暂的局部或全身反应外,当前阶 段各项试验各年龄组均尚未报告与接种疫苗明确 有关的癫痫发作或相关严重不良反应,并提供了证 明疫苗安全性及有效性的相关指标及数据统计结 果。因此, 尚无充分证据证明癫痫患者接种新冠疫 苗存在较大风险。

一项用以评估 BBV152 灭活疫苗的功效及其安 全性的随机双盲多中心临床试验(NCT04471519) 结果表明,在 I 期临床试验涉及到的 375 名

表 1 部分纳入癫痫患者的新冠疫苗临床试验

NCT Number	Title	Population	Number Enrolled	Phase	Dates	Locations	Age under 18
NCT04523246	Training the Innate Immune System Against SARS-CoV-2 (COVID-19) Using the Shingrix Vaccine in Nursing Home Residents	65 Years to 100 Years (Older Adult)	250	Early Phase 1	2020.09— 2021.09	Oklahoma, United States	_
NCT04691947	Safety and Immunogenicity of Two Different Strengths of the Inactivated COVID-19 Vaccine ERUCOV-VAC	18 Years to 55 Years (Adult)	44	Phase 1	2020.11- 2022.03	Kayseri, Turkey	-
NCT04838080	Safety and Immunogenicity of the Inactivated Koçak-19 Inaktif Adjuvanlı COVID-19 Vaccine Compared to Placebo	18 Years to 55 Years (Adult)	38	Phase 1	2021.03— 2021.10	Istanbul, Turkey	_
NCT04450004	Safety, Tolerability and Immunogenicinity of a Coronavirus-Like Particle COVID-19 Vaccine in Adults Aged 18-55 Years.		180	Phase 1	2020.07— 2021.12	Quebec, Canada	-
NCT04453852	Monovalent Recombinant COVID19 Vaccine	18 Years to 65 Years (Adult, Older Adult)	40	Phase 1	2020.06— 2021.07	South Australia, Australia	-
NCT04523571	Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine (BNT162b1) in Chinese Healthy Subjects	18 Years to 85 Years (Adult, Older Adult)	144	Phase 1	2020.07— 2021.08	Jiangsu, China	-
NCT04816643	Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an RNA Vaccine Candidate Against COVID-19 in Healthy Children <12 Years of Age	6 Months to 11 Years (Child)	4 644	Phase 1	2021.03— 2023.08	United States	$\sqrt{}$
NCT04412538	Safety and Immunogenicity Study of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine for Preventing Against COVID-19	18 Years to 59 Years (Adult)	942	Phase 1&2	2020.05— 2021.09	Sichuan, China	-
NCT04530357	Reactogenicity, Safety and Immunogenicity of QazCovid-in* COVID-19 Vaccine	18 Years to 100 Years (Adult, Older Adult)	244	Phase 1&2	2020.09— 2020.11	Jambul, Kazakhstan	-
NCT04470609	Safety and Immunogenicity Study of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine for Preventing Against COVID-19 in People Aged ≥ 60 Years	60 Years and older (Adult, Older Adult)	471	Phase 1&2	2020.07— 2021.11	Sichuan, China	_
NCT04671017	Dose Finding Study to Evaluate Safety, Tolerability and Immunogenicity of an Inactiviated Adjuvanted Sars-Cov-2 Virus Vaccine Candidate Against Covid-19 in Healthy Adults	18 Years to 55 Years (Adult)	153	Phase 1&2	2020.12— 2021.08	United Kingdom	_
NCT04713488	An Open Study on the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of "Sputnik Light" Vaccine	18 Years to 111 Years (Adult, Older Adult)	110	Phase 1&2	2021.01— 2021.07	Sankt Peterburg, Russian Federation	-
NCT04750343	Safety and Immunogenicity Study of SARS-CoV-2 Nanoparticle Vaccine (GBP510) Adjuvanted With or Without AS03 (COVID-19)	19 Years to 85 Years (Adult, Older Adult)	320	Phase 1&2	2021.02— 2022.06	Suwon, Korea, Republic of	_
NCT04385186	Inactivated Convalescent Plasma as a Therapeutic Alternative in Patients CoViD-19	18 Years and older (Adult, Older Adult)	60	Phase 2	2020.06— 2020.12	Antioquía, Colombia	-
NCT04824391	Efficacy, Immunogenicity and Safety of Inactivated ERUCOV-VAC Compared With Placebo in COVID-19	18 Years to 64 Years (Adult)	250	Phase 2	2021.02— 2022.04	Kayseri, Turkey	_

癫痫杂志 2021年7月第7卷第4期 • 331 •

续表1

NCT Number	Title	Population	Number Enrolled	Phase	Dates	Locations	Age under
NCT04800133	Covid-19 Vaccination in Adolescents	11 Years to 100 Years (Child, Adult, Older Adult)	900	Phase 2	2021.04— 2025.03	Hong Kong, China	√
NCT04610502	Efficacy and Safety of Two Hyperimmune Equine Anti Sars-CoV-2 Serum in COVID-19 Patients	18 Years and older (Adult, Older Adult)	26	Phase 2	2020.09— 2020.12	Costa Rica	_
NCT04649021	Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine (BNT162b2) in Chinese Healthy Population	18 Years to 85 Years (Adult, Older Adult)	950	Phase 2	2020.12— 2021.12	Jiangsu, China	=
NCT04515147	A Dose-Confirmation Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of Vaccine CVnCoV in Healthy Adults for COVID-19	18 Years and older (Adult, Older Adult)	674	Phase 2	2020.09— 2021.09	Panama city, Panama Lima, Peru	_
NCT04860739	Vaccination With COMIRNATY in Subjects With a VAXZEVRIA First Dose	18 Years to 60 Years (Adult)	600	Phase 2	2021.04— 2022.04	Spain	-
NCT04636697	Study of a Recombinant Coronavirus-Like Particle COVID-19 Vaccine in Adults	18 Years and older (Adult, Older Adult)	30 918	Phase 2&3	2020.11- 2022.04	Arizona, United States	_
NCT04652102	A Study to Determine the Safety and Efficacy of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine CVnCoV in Adults for COVID-19	18 Years and older (Adult, Older Adult)	36 500	Phase 2&3	2020.12— 2023.03	Belgium Germany Mexico Netherlands Peru Spain	-
NCT04649151	A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Effectiveness of mRNA-1273 Vaccine in Adolescents 12 to <18 Years Old to Prevent COVID-19		3 000	Phase 2&3	2020.12— 2022.06	United States	\checkmark
NCT04796896	A Study to Evaluate Safety and Effectiveness of mRNA-1273 Vaccine in Healthy Children Between 6 Months of Age and Less Than 12 Years of Age	6 Months to 11 Years (Child)	6 750	Phase 2&3	2021.03— 2023.06	United States	\checkmark
NCT04582344	Clinical Trial For SARS-CoV-2 Vaccine (COVID-19)	18 Years to 59 Years (Adult)	13 000	Phase 3	2020.09— 2021.04	Turkey Region Turkey	,-
NCT04456595	Clinical Trial of Efficacy and Safety of Sinovac's Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine in Healthcare Professionals	18 Years and older (Adult, Older Adult)	12 688	Phase 3	2020.07— 2022.02	DF, Brazil	_
NCT04651790	Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Two Vaccination Schedules of an Inactivated Vaccine Against COVID-19 in Adults	18 Years and older (Adult, Older Adult)	2 300	Phase 3	2020.11— 2022.03	RM, Chile	_
NCT04756271	Safety and Immunogenicity of Inactivated Vaccine Against COVID-19 Infection	18 Years and older (Adult, Older Adult)	140	Phase 3	2021.02— 2021.08	Sharkia, Egypt	_
NCT04659239	The Efficacy, Safety and Immunogenicity Study of Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine for Preventing Against COVID-19	18 Years and older (Adult, Older Adult)	34 020	Phase 3	2021.01— 2022.07	São Paulo, Brazil Selangor, Malaysia	-
NCT04691908	Immunogenicity, Efficacy and Safety of QazCovid-in* COVID-19 Vaccine	18 Years and older (Adult, Older Adult)	3 000	Phase 3	2020.12— 2021.07	Jambul, Kazakhstan	_

续表1

NCT Number	Title	Population	Number Enrolled	Phase	Dates	Locations	Age under 18
NCT04641481	An Efficacy and Safety Clinical Trial of an Investigational COVID-19 Vaccine (BBV152) in Adult Volunteers	18 Years to 99 Years (Adult, Older Adult)	25 800	Phase 3	2020.11— 2022.12	Haryana, India	-
NCT04453488	Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of RUTI Against SARS-COV-2 Infection (COVID-19) in Healthcare Workers	° 18 Years and older (Adult, Older Adult)	315	Phase 3	2020.07— 2020.12	Barcelona, Spain	-
NCT04646590	A Phase III Clinical Trial to Determine the Safety and Efficacy of ZF2001 for Prevention o COVID-19	18 Years and folder (Adult, Older Adult)	29 000	Phase 3	2020.12— 2022.04	Hunan, China	-
NCT04860258	A Study to Evaluate Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of the SARS-CoV-2 mRNA Vaccine CVnCoV in Adults With Co- morbidities for COVID-19	18 Years and older (Adult, Older Adult)	1 200	Phase 3	2021.04— 2022.09	-	_
NCT04470427	A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older to Prevent COVID-19	18 Years and older (Adult, Older Adult)	30 420	Phase 3	2020.07— 2022.10	United States	_
NCT04805125	Immunocompromised Swiss Cohorts Based Trial Platform	18 Years and older (Adult, Older Adult)	380	Phase 3	2021.04— 2022.07	Switzerland	-
NCT04775069	Antibody Response to COVID-19 Vaccines in Liver Disease Patients	18 Years and older (Adult, Older Adult)	900	Phase 4	2021.03— 2022.03	Hong Kong	-
NCT04747821	An Effectiveness Study of the Sinovac's Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine	18 Years and older (Adult, Older Adult)	27 711	Phase 4	2021.02— 2022.02	SP, Brazil	-
NCT04756830	A Study to Assess the Safety and Immunogenicity of the Coronavac Vaccine Against COVID-19	18 Years and older (Adult, Older Adult)	1 200	Phase 4	2021.02— 2023.06	Rio De Janeiro Brazil	, –
NCT04852861	Safety and Immunogenicity of Demi-dose of Two Covid-19 mRNA Vaccines in Healthy Population	18 Years to 55 Years (Adult)	200	Phase 4	2021.05— 2022.09	-	-
NCT04818736	COVID-19 Vaccine For Indirect Protection	Child, Adult, Older Adult	4 000	Phase 4	2021.04— 2021.12	Ontario, Canada	$\sqrt{}$

12~65 岁年龄阶段的受试者中, 仅有 62 名受试者 出现了轻度或中度不良反应。其中实验组 52 例 (17%), 对照组 10 例(13%), 其中包括 17 例注射 部位疼痛(5%)、13 例头痛(3%)、11 例疲劳感 (3%)、9例发热(2%)以及7例恶心呕吐(2%)。该 试验在实验组中设置了三种不同疫苗制剂,分别为 Algel-IMDG 3 µg、Algel-IMDG 6 µg 以及 Algel 6 µg, 各组受试者血清转化率分别为 87.9%、91.9% 和 82.8%.同时,该 I 期试验报告了一例与发热有关的 严重不良反应,该受试者入院后被确诊为新冠患 者,经治疗后好转出院,并确定其不良反应与该疫 苗无关。此外,其余接种疫苗的所有受试者在3个 月后的随访中均可监测到保持了较高的抗体水

平。根据 I 期试验的结果, 该疫苗选取 Algel-IMDG 3µg 及 Algel-IMDG 6µg 进行 Ⅱ 期试验, 其中 期试验结果当中接种 Algel-IMDG 6μg 制剂受试者 的抗体滴度明显高于接种 Algel-IMDG 3μg 制剂的 受试者,证明了该疫苗具有较好的反应原性。同 时, Ⅱ期试验过程中未报告任何严重的不良事件, 证明了该疫苗的安全性[7]。

值得注意的是,在众多国家已上市使用的新冠 疫苗当中, 在牛津-阿斯利康研制的 AZD1222 疫苗 的 Ⅲ 期临床试验附表当中报告了1例注射后强直 性阵挛的个案,但并未在正文部分对该不良事件进 行详细阐述,同时该试验纳入标准中未明确注明 "纳入癫痫患者",且排除标准中包含"患有任何 研究者认为可能影响试验结果的疾病",因此该试 验未被纳入与癫痫患者相关的 41 项试验当中, 并 且其发生是否与疫苗注射有关以及该受种者本身 是否患有癫痫相关疾病或疾病史目前仍不清楚[8]。 此外,中国、英国、美国、印度、俄罗斯等国家目前 所使用的大部分疫苗均正在进行或已结束 Ⅲ 期试 验,并通过相关数据证明了其较好的安全性及有效 性[6-11]。美国强生集团所研制的新冠疫苗 Ad26.COV2.S 与印度巴拉特生物技术公司研制的 BBV152 新冠疫 苗以及中国国药集团研制的 BBIBP-CorV 新冠疫苗 在近期发表的 Ⅰ/Ⅱ 期相关结果当中同样未见癫痫 相关不良事件的报告[12-14]。俄罗斯"矢量"研究中 心所研制的新冠疫苗 EpiVacCorona 目前仍处于 Ⅰ/Ⅱ 期临床试验阶段, 尚无相关最佳循证依据。

同时,国际抗癫痫联盟专家共识指出,虽然目 前尚无证据提示癫痫疾病将特异性升高新冠疫苗 接种后出现不良反应的风险,但对于癫痫患者而 言, 感染新型冠状病毒所带来的风险远远高于注射 新冠疫苗可能带来的不良反应。因此,癫痫疾病并 非新冠疫苗的绝对禁忌症,在临床循证依据科学充 分的情况下,癫痫患者对于是否接种疫苗应当持有 积极乐观的态度。

3.1 癫痫患者与新冠疫苗

由于患有未控制的癫痫和其他严重神经系统 疾病者(如横贯性脊髓炎、格林巴利综合症、脱髓 鞘疾病等)目前仍为接种禁忌人群,因此,判断癫 痫的控制与否是癫痫患者是否选择接种新冠疫苗 的重要依据。

从理论角度出发,判断患者癫痫症状的控制与 否应当通过长期观察从而得出结论, 然而在实际的 临床工作当中并不完全适用。因此, 通常将患者发 作间期的延长作为判断癫痫是否已被控制的重要 指标,一般认为,药物治疗前最长发作间期时长的 三倍时间或 12 个月无发作(取时间更长的一项作 为标准),就可认为该药治疗后发作完全控制[15]。 这一观点为从临床角度判断癫痫是否被控制提供 了较为量化的指标。此外, 部分年龄依赖性癫痫综 合症患者在其年龄超过发病高峰年龄, 且未出现任 何形式的发作时,可考虑认为该患者癫痫已被控制。

值得注意的是,新冠疫苗在接种后可能出现发 热的现象,这一不良反应或在部分患者中导致其痫 性发作阈值降低, 因此建议在接种疫苗后 48 h(或 发热期间)使用适当剂量的解热镇痛药物将在一定 程度上降低这一风险,但尚无科学准确的数据分析 为其提供依据。

3.2 特殊年龄癫痫患者与新冠疫苗

在第一批新冠疫苗附条件投入使用初期,由于 临床试验数据的缺乏, 仅将建议接种年龄限制在 18~59 岁年龄阶段, 之后随着不同种类疫苗各项临 床试验工作的继续开展, 我国新冠病毒疫苗的接种 对象年龄范围扩大至18周岁及以上人群,但由于 目前已有的疫苗仍尚未获得用于18岁以下人群的 临床试验数据, 因此暂不推荐接种。

目前,世界各国正在积极开展关于不同类型新 冠疫苗的相关试验,试验同时涉及到18周岁以下 人群对于疫苗的耐受性、安全性以及有效性等相关 指标,由于各项临床试验依然处于未完成状态,因 此目前仍缺乏相关临床依据,然而低年龄组人群的 新冠疫苗接种问题同样值得讨论。

一些西方国家的学者认为,不应将病情稳定的 惊厥、癫痫或其他原因导致的脑病等神经系统疾病 列为儿童接种疫苗的禁忌证[16]。一项于 2003 年-2009年期间在丹麦进行的基于 378 834 名儿童的大 型队列研究表明,接种疫苗后的儿童,与未接种疫 苗的儿童相比较, 其患癫痫或诱发癫痫的风险与未 接种疫苗的儿童相比无统计学差异,即接种疫苗的 儿童癫痫发作的风险并未增加៉。

与此同时, 在我国, 通常认为 6 个月及以上未 发作的儿童癫痫患者(可被认为癫痫已控制),无 论是否服用抗癫痫药物或有癫痫家族史,均可接种 所有疫苗[17]。研究表明, 婴幼儿及儿童接种百白破 疫苗后引发的热性惊厥与未接种疫苗情况下的热 性惊厥十分相似,并且可能与疫苗导致的发热有 关, 暂无证据表明接种常规疫苗会导致婴幼儿或儿 童患癫痫性脑病的风险增加,疫苗作为保护受种者 免受感染性疾病侵袭的重要手段应当在有条件的 情况下被充分信任[18]。这一观点为探索癫痫患儿能 否接种新冠疫苗以及接种新冠疫苗的具体条件奠 定了理论基础, 也为癫痫患儿有望尽早接种新冠疫 苗提供了一定的理论依据。此外,部分纳入癫痫患 儿的新冠疫苗相关临床试验中,目前未见因接种疫 苗诱发患儿癫痫发作的相关严重不良反应报告,因 此尚无科学证据表明接种新冠疫苗对于癫痫患儿 是有风险的。

4 小结与展望

综上,新冠疫苗的研发将会随着时间的推进逐 步解决当前存在的不足,并根据疫苗的临床应用效 果对其不断进行改进和完善, 以满足不同受种群体 由于自身条件状况不同而产生的需求,从而保证更 多数量的群体能够得到疫苗途径的保护。

目前已有的各项临床试验中, 不乏未将癫痫患 者列入排除标准的队列研究。癫痫患者作为同样 对于新冠疫苗有需求的群体,应当秉持积极乐观且 客观谨慎的态度,在有科学依据的基础上对自身情 况进行系统且专业的评估后进行接种。面对当前 疫情环境下的种种机遇与挑战,期待的新冠疫苗更 多研究成果出现,为癫痫患者在面对是否接种新冠 疫苗的选择时提供更加科学有效的临床循证依据。

- 1 Sun Y, Christensen J, Hviid A, et al. Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and haemophilus influenzae type b. JAMA, 2012, 307(8): 823-831.
- 2 Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis, 2021, 21(2): 181-192.
- 3 Zhu FC, Guan XH, Li YH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet, 2020, 396(10249): 479-
- 4 Keech C, Albert G, Cho I, et al. Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. N Engl J Med, 2020, 383(24): 2320-2332.
- 5 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med, 2020, 383(27): 2603-2615.
- 6 Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. Lancet Infect Dis, 2021, 21(5): 637-646.
- 7 Ella R, Reddy S, Jogdand H, et al. Safety and immunogenicity of an

- inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: interim results from a double-blind, randomised, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial. Lancet Infect Disease, 2021, S1473-3099(21): 00070-0.
- 8 Voysey Merryn et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet, 2020, 397(10269): 99-111.
- 9 Chu Laurence et al. A preliminary report of a randomized controlled phase 2 trial of the safety and immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. Vaccine, 2021, 39(20): 2791-
- 10 Doroftei Bogdan et al. Mini-review discussing the reliability and efficiency of COVID-19 vaccines. Diagnostics, 2021, 11(4): 579.
- Logunov Denis Y et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet, 2021, 397(10275): 671-681.
- 12 Xia Shengli et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. JAMA, 2020, 324(10): 951-960.
- 13 Sadoff Jerald et al. Interim results of a phase 1-2a trial of Ad26. COV2. S Covid-19 vaccine. New England Journal of Medicine, 2021, 384(19): 1824-1835.
- 14 Xiang Wang. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. New England Journal of Medicine, 2021, 384(16): 1576-
- 15 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南癫痫病分册(2015修订版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:15-16.
- 16 Deng L, Wood N, Danchin M. Seizures following vaccination in children: Risks, outcomes and management of subsequent revaccination. Aust J Gen Pract, 2020, 49(10): 644-649.
- 17 叶盛. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之八——癫痫与预 防接种. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(02): 82-84.
- Reyes IS, Hsieh DT, Laux LC, et al. Alleged cases of vaccine encephalopathy rediagnosed years later as Dravet syndrome. Pediatrics, 2011, 128(3): e699-702.

・综・述・

儿童良性癫痫伴中央颞区棘波的研究进展



束明珠, 石祺, 王小姗

南京医科大学附属脑科医院 神经内科 (南京 210029)

【摘要】 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波 (Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes, BECTS)是一种儿童时期发病的癫痫综合征,属于特发性局灶性癫痫,在所有儿童癫痫中约占 8%~23%。其临床特征为局灶性发作,发作间期脑电图显示特征性的中央颞区棘波。目前关于儿童良性癫痫伴中央颞区棘波的病因及最佳诊疗方案尚未达成明确共识,本文对近年来该病相关研究作一综述,以期对该疾病的基础及临床研究提供一定参考。

【关键词】 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波; 病因; 诊断; 治疗

儿童良性癫痫伴中央颞区棘波(Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes, BECTS), 其放电部位对应于解剖结构在大脑中央-感觉运动皮质,即 Rolandic 区和颞叶皮质[1],故又 称为 Rolandic 癫痫 (Rolandic epilepsy, RE), 是儿童 时期最著名和最常见的局灶性癫痫,约占所有儿童 癫痫的 8%~23%[2]。2001 年国际抗癫痫联盟 (ILAE)将其归为与定位和年龄相关的特发性癫痫^[3]。 BECTS 临床表现以局灶性发作为特征,主要为部分 运动性发作, 意识大多清楚。发作与睡眠密切相 关,以入睡后不久及将醒前为多。发作间期脑电图 (EEG)显示特征性的中央颞区棘波(Centrotemporal spikes, CTS)。BECTS 因其在儿童期高发病 率及独特特征而受到广泛关注,该病的具体病因、 临床诊断和治疗仍然富有挑战性,本文对 BECTS 相关最新研究和既往经验进行综述。

1 流行病学

BECTS 在 $0 \sim 15$ 岁儿童中发病率为 $10 \sim 20/10$ 万,在 $1 \sim 15$ 岁无热性惊厥儿童中患病率为 15%。 男女比例为 $3:2^{[4]}$ 。发病年龄在 $3 \sim 14$ 岁之间,高峰年龄在 $7 \sim 10$ 岁^[5]。

2 病因

目前对 BECTS 的病因及发病机制尚不明确, 但普遍认为与遗传因素高度相关。有研究统计显示,9%~59%的 BECTS 患儿有癫痫阳性家族史^[6]。

DOI: 10.7507/2096-0247.20210054

基金项目: 国家自然科学基金(82071455); 江苏省自然科学基金(BK20191127); 江苏省卫生健康委员会医学科技项目(H2018062)

通信作者: 王小姗, Email: lidou2005@126.com

一项伴 CTS 但无癫痫发作的家系研究表明, CTS 呈 常染色体显性遗传模式并具有年龄依赖性外显[7]。 虽然 CTS 对于 BECTS 的诊断至关重要, 但两者的 遗传方式并无一致性。主流观点认为, BECTS 呈多 基因遗传模式,但具体的遗传模式仍未完全明确[6]。 目前,已发现多种基因与 BECTS 相关,主要包括: N-甲基-D-天冬氨酸离子能谷氨酸受体 2A (Recombinant glutamate receptor, ionotropic, N-methyl-Daspartate 2A, GRIN2A)、延伸蛋白复合体 4 亚基 (Elongation protein 4, ELP4)、脑源性神经生长因 子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、钾离 子电压门控通道亚单位 2 或 3 (Potassium channel, voltage-gated, KQT-like subfamily, member2/3, KCNQ2/KCNQ3)、调控神经元雷帕霉素靶蛋白 (Mechanistic target of the rapamycin complex 1, mTORC1) 信号通路的 DEPDC5 (DEP domain containing 5)、神经元特异性剪接因子 RNA 黏附蛋 白 fox-1 同系物 1 或 3 (RNA binding protein fox-1 homolog1/3, RBFOX1/3)、γ-氨基丁酸受体 A (γaminobutyric acid type A receptor, GABAA-R 及 GABRG2)等[8,9]。其中, GRIN2A 和 ELP4 这两个基 因突变是 BECTS 遗传学研究的热点,被认为与该 病发病密切相关。N-甲基-D-天冬氨酸受体(Nmethyl-D-aspartate receptors, NMDAR)作为中枢神 经系统中的一种神经递质门控离子通道,参与调节 突触功能,在大脑发育和功能执行中发挥关键作用。 GRIN2A 基因位于染色体 16p13.2, 编码 NMDAR 的调节亚基 NR2A。GRIN2A 基因发生突变可导致 NR2A 亚基功能异常, 从而影响 NMDAR 发挥正常 功能,干扰突触的信号传导[10,11]。多位学者推测, GRIN2A 基因很可能为 BECTS 的致病基因[12]。

ELP4 基因位于染色体 11p13, 该基因非编码区突变 会对大脑发育产生不良影响,导致神经发育障碍, 增加癫痫发作易感性。研究提示 ELP4 基因变异所 产生的异常表达会阻碍皮质投射神经元的成熟,与 CTS 相关, 但具体的发病机制仍需进一步探索[13]。 除 GRIN2A 和 ELP4 外, 其他大多数基因最初都是 在其他神经系统疾病中被发现,而后在 BECTS 中 进行探索,这些基因与BECTS的确切关系尚不清楚。

3 临床表现

BECTS 典型的癫痫发作表现为局灶性发作, 包 括单侧面部感觉-运动症状(30%)、口-咽-喉症状 (Oro-pharyngo-laryngeal symptoms, OPLS) (53%)、语言不能(40%)和唾液分泌过多(30%)[4]。 单侧面部的感觉运动性发作通常始于单侧舌头和 口周出现感觉异常,常表现为嘴角麻木,随后面部 可能发生阵挛性抽动,有时伴有同侧口腔的强直性 收缩,并可能扩散到同侧手。OPLS 是临床上最常 见的发作表现。患儿可出现面颊、牙齿、牙龈、舌 头、咽、喉麻木及感觉异常如干燥、刺痛或僵硬,常 伴有口角抽搐、下颌及舌抖动、磨牙、发喉音等[5]。 语言不能是由于负责发音的肌肉因强直性收缩而 失去协调能力所致的构音障碍,与语言中枢无关。 患儿往往并无意识障碍,能理解周围他人的语言, 但自身不能说出一个可理解的词, 并试图用手势交 流。唾液分泌过多是一种突出的自主神经症状,可 能与单侧面部发作、OPLS和语言不能有关。

发作有时并不局限于头面部,也可累及肢体, 表现为一侧手、前臂、上肢全部或一侧上下肢发生 感觉异常、阵挛性抽动或强直性收缩等。有些发作 甚至可以继发全身性强直阵挛发作 (Generalized tonic-clonic seizures, GTCS), 随之出现 Todd 麻 痹。超过半数(58%)的患儿在发作过程中意识和 记忆完全保留, 而其余的患儿可能会出现不同程度 的意识受损[4]。

约 75% 的 BECTS 发作发生在非快速眼动 (Non-rapid eye movement, NREM) 睡眠期间, 常见 于入睡后不久或觉醒前,发作时间短暂,持续约 1~3 min。少数情况下可出现癫痫持续状态,通常 发生在非典型演变的患儿[14],或者可能由某些抗癫 痫药物 (AEDs) 诱发, 如卡马西平 (Carbamazepine, CBZ) 或拉莫三嗪 (Lamotrigine, LTG) [15,16]。 BECTS 发作频率较低,大多数患儿发作次数在2~10次, 约 10%~20% 的患儿终生仅发作一次, 约 10%~ 20% 可能会频繁发作, 但通常起病 3~4年内发作 趋于停止, 16 岁前几乎均可停止发作[17]。

4 脑电图特征

CTS 是 BECTS 重要的 EEG 特征。发作间期特 征性 EEG 表现为在正常的背景活动和睡眠结构 下,于中央区、颞区出现宽波形、高波幅(100~ 300 uV)的尖波或棘波,呈双相波或三相波,随之 常伴有一高大慢波。尽管称为中央颞区,显示颞叶 受累的发作性表现并不出现在 BECTS 中, 术语 "中央颞区"仅指棘波地形。CTS 常由困倦和 NREM 睡眠激活, 3%~35% 的患儿仅在 NREM 睡 眠时出现 CTS^[4]。虽然 CTS 为此病 EEG 的特征性 表现,但其不具有特异性。CTS可出现于2%~3% 的正常学龄儿童,其中不到 10% 会发展为 BECTS[18]。 CTS 还可以出现在有或无癫痫发作的各种器质性 脑疾病中,如脑部肿瘤、Rett综合征、脆性 X综合 征和局灶性皮质发育不良,也可偶然地在具有各种 症状的非癫痫儿童中发现,如存在头痛、语言、行 为和学习困难、自闭症和注意缺陷多动障碍的 儿童。

5 诊断

诊断 BECTS 最基本的条件为典型的发作表现 和 EEG 特征。另外还包括发病年龄在 3~14 岁以 及无神经系统异常,智力正常,颅脑影像学检查无 器质性改变。值得注意的是,少数病例具有相当典 型的 BECTS 特征, 其在颅脑影像学检查上也可能 发现器质性异常。一项基于中国 BECTS 患儿的多 中心研究显示,在接受影像学检查的1817例患儿 中有62例(3.4%)发现了轻度影像学异常,大多为 颅内囊肿、白质异常和脑室异常, 而这些异常在理 论上与癫痫发作无关[19]。然而,随着当前影像学技 术的不断提高, 越来越多的研究指出 BECTS 存在 细微的大脑结构异常[20,21]。

BECTS 发作主要发生在夜间睡眠中, 多表现为 部分运动性发作且发作频率少,往往不易察觉,其 异常放电也以睡眠期为多。所以,详尽的病史和睡 眠视频脑电图(VEEG)在明确诊断时是十分必要 的。对于临床怀疑此病者,应积极进行睡眠 VEEG 监测,以防漏诊、误诊。

临床上 BECTS 引起的相关神经功能障碍常早 于该病的诊断, 例如语言障碍, 其也可随病情进展 出现。有学者甚至推测,语言障碍可能是 BECTS 的前身[22]。另外,已有大量证据表明 BECTS 患儿还 存在其他领域的认知功能障碍, 如注意力和执行功 能,因此,进行神经心理测试以早期识别和评估这 些功能障碍, 这在 BECTS 的诊断过程和病情分析 中也是至关重要的。

6 治疗

由于 BECTS 是一种具有年龄依赖性的自限性 疾病,其是否需要实施治疗一直存在着很大争议。 尽管有研究显示,大多数 BECTS 患儿无需进行抗 癫痫治疗[23], 但是本病存在着较大的个体差异性, 需要结合患儿的发病年龄、发作频率和持续时间、 发作类型、EEG特点、认知和行为功能障碍等因素 综合考虑, 进行个体化风险-效益评估, 以便对适当 的治疗作出明智的决定。

6.1 治疗时机

约 10%~20%的 BECTS 患儿终生仅有一次发 作[19]。有研究者认为, 鉴于在6个月内出现癫痫复 发的发生率高达67%, 患儿在首次出现癫痫发作时 就应该接受治疗[24]。使用 AEDs 治疗可以降低单次 不明原因癫痫发作后复发的风险。但是目前而言, 对于首次出现癫痫发作的新诊断的 BECTS 患儿, 被广泛采纳的建议是若无特殊危险因素不需要立 即接受治疗,应推迟 AEDs 的使用直至再次发作^[25]。 而当存在以下因素时,常提示有长期发作及预后不 良的风险,应尽早使用 AEDs 治疗: ① 发病年龄早 (≤4岁);②发作频繁(单月3次局灶性发作或3 个月内两次全面性发作); ③ 多种发作类型, 持续 时间长,如反复出现 GTCs 或发生癫痫持续状态; ④ 初始 3 次发作间隔时间短(≤6 个月);⑤ 日间 发作;⑥睡眠期间非典型 EEG 异常或特殊 EEG 异 常激活;⑦发作前存在发育延迟或神经功能障 碍。相反,对于那些癫痫发作不频繁或虽有两次以 上发作,但间隔很长,症状轻微以及仅在夜间发作 的患儿,往往无需治疗。此外,当发病接近自然缓 解范围时,也就是在发病3~4年后,16岁之前,也 无必要进行治疗。

6.2 治疗方案

对于确定需要 AEDs 治疗的 BECTS 患儿, 选择 何种药物作为初始治疗并不容易确定,目前尚无统 一标准。最常用的传统 AEDs 有丙戊酸钠 (Valproic acid, VPA)和卡马西平,新型 AEDs 有奥卡西平 (Oxcarbazepine, OXC)、左乙拉西坦(Levetiracetam, LEV)、拉莫三嗪和托吡酯(Topiramate, TPM)。几乎每种 AED 对 BECTS 均有效。国际抗 癫痫联盟推荐 CBZ 和 VPA 作为初始单药治疗药 物,两者治疗有效性为C级证据。另外,加巴喷丁

(Gabapentin, GBP)、LEV、OXC 和因舒噻嗪 (Sulthiame, STH)的治疗有效性为 D 级证据^[26]。而 国际各国惯例大相径庭:欧洲将 VPA 作为一线治 疗,美国将 CBZ 作为一线治疗,波兰将 CBZ 和 LTG 作为一线治疗, LEV 和 OXC 作为二线治疗, 德国、奥地利和以色列则将 STH 作为一线治疗。 目前国内最常用的 AEDs 是 OXC、VPA、LEV。 OXC 和 LEV 单药有效率高于 VPA, 且作为新型 AEDs 其不良反应少、耐受性好、安全性高,国内学 者普遍支持将 OXC 和 LEV 作为 BECTS 治疗的一 线用药[19]。LEV 可与中枢神经的突触囊泡蛋白 2A 结合,参与调节神经递质的释放,有效抑制脑内癫 痫样放电,从而控制 BECTS 患儿癫痫发作,另外, 其可减少亚临床癫痫样放电的发作频率,缩短 P300 潜伏期,改善 BECTS 患儿认知功能[27]。OXC 可阻断电压依赖性钠离子通道和钾离子通道,抑制 神经元异常放电和突触兴奋传递。有研究显示, OXC 单药治疗对 BECTS 患儿认知和神经心理有保 护作用,可显著提高患儿生活质量[28]。新型 AEDs 在临床上应用于治疗 BECTS 具有显著优势, 值得 被进一步关注和研究。原则上 BECTS 应尽可能使 用单药治疗,并不主张联合用药。大多数 BECTS 患儿单药治疗即可获得良好疗效,而发病年龄早、 脑电图存在双侧放电、NREM 期放电指数高(≥ 50%) 常提示发作控制不良, 可能需要联合用药, 最 常用的组合用药为 VPA 联合 LEV。

6.3 疗程

对于接受 AEDs 治疗的 BECTS 患儿, 应尽可能 缩短治疗疗程,发作缓解1~2年即可考虑减停药 物。EEG恢复正常往往迟于临床发作终止,并非停 药的必要条件[13]。另外, AEDs 的使用最好不要超 过16岁,因为绝大多数患儿在此之前均能得到缓解。

7 预后

BECTS 总体预后良好, 绝大多数患儿在 16 岁 左右均可缓解,患儿成年后在发展、教育、就业及 社会适应性方面没有明显不良影响, 仅有不到 2% 的病例在成年可能出现失神发作或 GTCS^[29]。 BECTS 患儿在临床发作终止后, EEG 的异常放电仍 可持续存在,平均2~3年,最长可达6年,大多在 17~19岁前 EEG 可恢复正常, 其恢复正常与 AEDs 使用无关[30]。

目前大量神经心理学研究显示, BECTS 患儿亦 可产生认知、语言和行为障碍,即便临床发作消失 及EEG异常放电缓解后脑功能障碍的影响仍可长

期存在^[31]。甚至有研究发现其长期的癫痫发作会影响大脑的结构和功能^[32]。部分患者还会出现冲动行为和抑郁等情绪障碍。早期识别这些合并症并进行早期康复和心理教育干预等对防止功能障碍进一步发展和改善患儿的生活质量至关重要。

1%~7%的 BECTS 可发生非典型演变,表现为负性肌阵挛、不典型失神、口部运动及语言表达障碍等,睡眠中 EEG 可出现癫痫性电持续状态(Electrical status epilepticus during sleep, ESES),称之为非典型 BECTS 或 BECTS 变异型[33]。极少数情况下(<1%),甚至发展为更严重的综合征,如睡眠期持续棘慢波(Continuous spike-and-wave during sleep, CSWS)、Landau-Kleffner 综合征(Landan-Kleffner syndrome, LKS)和非典型儿童良性部分性癫痫(Atypical benign focal epilepsy of childhood, ABFEC)[14]。其发作形式复杂多样,脑电图表现不典型,治疗难度大,常伴严重的认知、语言及行为障碍,往往预后不良。

8 小结和展望

综上,BECTS 是常见的与遗传相关的儿童局灶性癫痫,依据典型的发作表现和 EEG 特征可诊断该病。虽然 BECTS 具有自限性,大多数患儿无需接受抗癫痫治疗,但仍需结合患儿发病特点综合考虑治疗决策和方案。治疗上目前缺乏统一标准,新型 AEDs 的应用似乎获益更大,需在临床实践中进一步关注。该病总体预后良好,部分非典型 BECTS 预后不良。当前越来越多的研究关注 BECTS 的遗传病因,不断扩宽其遗传谱,致力于寻找其致病基因,这对实现靶向治疗和精准医疗具有重要意义。

- Loiseau P, Beaussart M. The seizures of benign childhood epilepsy with Rolandic paroxysmal discharges. Epilepsia, 1973, 14(4): 381-389.
- 2 Guerrini R. Epilepsy in children. Lancet, 2006, 367(9509): 499-524.
- 3 Engel J, Jr. International League Against E. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia, 2001, 42(6): 796-803.
- 4 Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, *et al.* Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. Brain, 2008, 131(Pt 9): 2264-2286.
- 5 Dryzalowski P, Jozwiak S, Franckiewicz M, et al. Benign epilepsy with centrotemporal spikes - Current concepts of diagnosis and treatment. Neurol Neurochir Pol, 2018, 52(6): 677-689.
- 6 Vears DF, Tsai MH, Sadleir LG, et al. Clinical genetic studies in benign childhoodepilepsy with centrotemporal spikes. Epilepsia, 2012, 53(2): 319-324.

- 7 Bali B, Kull LL, Strug LJ, et al. Autosomal dominant inheritance of centrotemporal sharp waves in rolandic epilepsy families. Epilepsia, 2007, 48(12): 2266-2272.
- 8 Lee YJ, Hwang SK, Kwon S. The clinical spectrum of benign epilepsy with centro-temporal spikes: a challenge in categorization and predictability. J Epilepsy Res, 2017, 7(1): 1-6.
- 9 Xiong W, Zhou D. Progress in unraveling the genetic etiology of rolandic epilepsy. Seizure, 2017, 47: 99-104.
- 10 Addis L, Virdee JK, Vidler LR, et al. Epilepsy-associated GRIN2A mutations reduce NMDA receptor trafficking and agonist potency molecular profiling and functional rescue. Sci Rep, 2017, 7(1): 66.
- 11 Lesca G, Moller RS, Rudolf G, *et al.* Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations. Epileptic Disord, 2019, 21(S1): 41-47.
- 12 Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. Nat Genet, 2013, 45(9): 1067-1072.
- 13 Panjwani N, Wilson MD, Addis L, et al. A microRNA-328 binding site in PAX6 is associated with centrotemporal spikes of rolandic epilepsy. Ann Clin Transl Neurol, 2016, 3(7): 512-522.
- 14 Fejerman N, Caraballo R, Tenembaum SN. Atypical evolutions of benign localization-related epilepsies in children: are they predictable? Epilepsia, 2000, 41(4): 380-390.
- 15 Cerminara C, Montanaro ML, Curatolo P, *et al.* Lamotrigine-induced seizure aggravation and negative myoclonus in idiopathic rolandic epilepsy. Neurology, 2004, 63(2): 373-375.
- 16 Parmeggiani L, Seri S, Bonanni P, et al. Electrophysiological characterization of spontaneous and carbamazepine-induced epileptic negative myoclonus in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. Clin Neurophysiol, 2004, 115(1): 50-58.
- 17 Bouma PA, Bovenkerk AC, Westendorp RG, *et al.* The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. Neurology, 1997, 48(2): 430-437.
- 18 Okubo Y, Matsuura M, Asai T, *et al.* Epileptiform EEG discharges in healthy children: prevalence, emotional and behavioral correlates, and genetic influences. Epilepsia, 1994, 35(4): 832-841.
- 19 Liu MJ, Su XJ, Md XS, et al. Clinical features of benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes in chinese children. Medicine (Baltimore), 2017, 96(4): e5623.
- 20 Kim EH, Yum MS, Shim WH, *et al.* Structural abnormalities in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS). Seizure, 2015, 27: 40-46.
- 21 Thorn EL, Ostrowski LM, Chinappen DM, *et al.* Persistent abnormalities in Rolandic thalamocortical white matter circuits in childhood epilepsy with centrotemporal spikes. Epilepsia, 2020, 61(11): 2500-2508.
- 22 Overvliet GM, Aldenkamp AP, Klinkenberg S, *et al.* Correlation between language impairment and problems in motor development in children with rolandic epilepsy. Epilepsy Behav, 2011, 22(3): 527-531.
- 23 Shields WD, Snead OC, 3rd. Benign epilepsy with centrotemporal spikes. Epilepsia, 2009, 50 Suppl 8: 10-15.
- 24 Basnec A, Skarpa D, Barisic N, *et al.* The risk of second seizure in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes without treatment—a prospective study. Acta Med Croatica, 2005, 59(1): 59-62.
- 25 Arts WF, Geerts AT. When to start drug treatment for childhood epilepsy: the clinical-epidemiological evidence. Eur J Paediatr

癫痫杂志 2021年7月第7卷第4期 • 339 •

- Neurol, 2009, 13(2): 93-101.
- 26 Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia, 2013, 54(3): 551-563.
- 27 Asadi-Pooya AA, Forouzesh M, Eidi H, et al. Levetiracetam versus carbamazepine in treatment of rolandic epilepsy. Epilepsy Behav, 2019, 94: 1-8.
- 28 Liu WT, Yan XX, Cheng DZ, et al. Oxcarbazepine monotherapy in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes improves quality of life. Chin Med J (Engl), 2020, 133(14): 1649-1654.
- 29 Camfield CS, Camfield PR. Rolandic epilepsy has little effect on adult life 30 years later: a population-based study. Neurology, 2014, 82(13): 1162-1166.

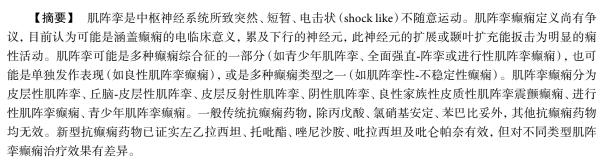
- 30 Xie W, Ross EE, Kramer MA, et al. Timing matters: Impact of anticonvulsant drug treatment and spikes on seizure risk in benign epilepsy with centrotemporal spikes. Epilepsia Open, 2018, 3(3): 409-417.
- 31 Varesio C, Zanaboni MP, Salmin EC, et al. Childhood epilepsy with centrotemporal spikes: clinical and neuropsychological outcomes 5 years after remission. Diagnostics (Basel), 2020, 10(11).
- 32 Li Z, Zhang J, Wang F, et al. Surface-based morphometry study of the brain in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. Ann Transl Med, 2020, 8(18): 1150.
- 33 Kramer U. Atypical presentations of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a review. J Child Neurol, 2008, 23(7): 785-790.



肌阵挛与肌阵挛癫痫

王凤楼

天津医科大学总医院 保健医疗部/老年病科 (天津 300052)



【关键词】 癫痫; 肌阵挛; 分类; 诊断; 治疗

肌阵挛癫痫无论其定义、分类、诊断、治疗、预 后与其他常见类型的癫痫不同,如:其定义尚有争 论、分类繁多、临床极易误诊、治疗药物有高度选 择性, 其预后再亦不总须"终身服药"。经多数病 例长期随访,有相当完全治愈率,本文对相关问题 作一综述, 以期提高对肌阵挛癫痫的进一步认识。

1 肌阵挛

肌阵挛是中枢神经系统所致突然、短暂、电击 状(shock like)不随意运动。肌阵挛一词原为希腊 语,指"肌肉紊乱"门,后才用以描述癫痫。

最初肌阵挛分为阳性肌阵挛和阴性肌阵挛,前 者多见。Marsden (1986) 依据临床分为: 生理性肌 阵挛、原发性肌阵挛、癫痫性肌阵挛和症状性肌阵 挛。Caviness 和 Brown^[2]根据神经病学分为皮层行、 皮层-皮层下,皮层-脊髓和周围神经性。进一步研 究又依据神经病理学分为:皮层性(阳性、阴性)、 丘脑-皮层、继发于全身性发作、网状反射性及阴性 肌阵挛。

肌阵挛癫痫定义尚有争论,有些作者定义为 "肌阵挛癫痫",但有些学者称为癫痫样肌阵挛[3], Leppik^[4]依据病因分为"癫痫性"和"非癫痫性" 两类(图1)

2 肌阵挛癫痫

"癫痫性肌阵挛"尚未被确立, 有作者认为将

DOI: 10.7507/2096-0247.20210055 通信作者: 王凤楼, Email: hapzhijuan0217@126.com



"癫痫性肌阵挛"系癫痫中阵发性除极化飘移 (Paroxysmal depolarization shift, PDS)[3], Rengo 等[5] 认为:癫痫性肌阵挛可能是:涵盖癫痫的电临床 意义累及下行的神经元, 此神经元的扩展或颞叶扩 充能扳击为明显的痫性活动。

肌阵挛可能是多种癫痫综合征的一部分(如在 青少年肌阵挛、GTCS或进行性肌阵挛癫痫),也可 能是单独发作表现(良性肌阵挛癫痫),或是多种 癫痫类型之一(如肌阵挛性-不稳定性癫痫)。今于 肌阵挛和癫痫至今的关系虽有说明,然而在癫痫综 合征中神经生理学基础、疾病分类学和肌阵挛临床 电特征方面尚需完善,进一步研究。近来,癫痫性 肌阵挛依据神经生理学分类为:皮层性(阳性和阴 性)、继发于全身发作、丘脑-皮层、网状反射性60。

非癫痫性肌阵挛与癫痫性肌阵挛在生理学鉴 别标准是:全身性癫痫性肌阵挛应有尖波或多尖-慢综合波。通常是短时暴发持续时间<50 µs, 而癫 痫性肌阵挛则呈现 50~300 μs 持续^[5,7]。肌阵挛性 癫痫必须限于起源于中枢神经,因 PDS 可致短暂 肌肉运动。

2.1 肌阵挛癫痫分类

2.1.1 皮层性肌阵挛 皮层性肌阵挛(Cortical Myoclonus, CM) 起源于大脑异常的感觉运动神经 元,也可因其自身兴奋性增高或因顶叶高度兴奋输 入,也可源于枕叶[8],运用计算机-辅助叠加技术 (Computer-assisted averaging technique) 可证实起 源于皮层,类似于局部性发作低幅皮层放电。

2.1.2 丘脑-皮层性肌阵挛 最常见形式。其发作

期,脑电图为普遍、双侧、同步尖波和尖-慢综合, 有作者推测系丘脑-皮层高度兴奋所致。

2.1.3 皮层反射性肌阵挛(Cortical reflex 刺激静止性状态躯体部位, myoclonus, CRM) 产生反射性肌肉痉挛,潜伏期 50 µs,(反射,仅仅 发生正常受体, 当自发性收缩时躯体感觉诱发电位 (Somatosensory evoked potentials, SEPs) 出现巨大 振幅是典型的表现^[9]。肌阵挛中潜伏期和巨大 SEPs 形态学显著与皮层尖波同一, 表明两者均起源于皮 层机制。

CRM 典型病例中, 手部有<50 µs 反射性震颤, 潜伏期持续约 7 µs, 典型 CRM 能在局灶性皮层病 变、脊髓小脑变性、多系统萎缩、儿童代谢变性疾 病,如神经元褐质沉积病、唾液腺沉积病、阿尔兹 海默病、Dwon综合征和线粒体疾病中发现。

2.1.4 阴性肌阵挛 阴性肌阵挛(Negative myoclonics, NEM) 电生理特点为局灶、多灶、双侧 分布,短暂,肌抑制[4],锁时尖波、尖-慢波放电、 NEM 病因广泛:皮层发育不良,抗癫痫药物 (AEDs) 不良反应。定位前运动区、后中央躯体感 觉区[5]。癫痫性阴性肌阵挛病原很广泛,由于原发 性到继发性皮层发育不良。阴性肌阵挛可起源于 大脑皮层、小脑、脑干和脊髓門。与阴性肌阵挛癫痫 区别在于肌肉活动受抑制而无肌肉收缩,相反,阴 性肌阵挛必须有肌肉收缩。

肌阵挛癫痫分类十分重要, 因某些 AEDs 可用 于干预治疗而其他 AEDs 可使肌阵挛加重。有些肌 阵挛综合征非常罕见。既往分类仅限于学术上的 追求,大多数分类法限于临床表现伴随神经病学和 生理学表现、家族史、先天性疾病史, 近年基因作 为手段已改进诊断准确性和全面性。

- 2.1.5 良性家族性皮质性肌阵挛震颤癫痫 族性皮质性肌阵挛震颤癫痫(Familial cortical myoclonic tremor with epilepsy, FCMTE) 常染色体 显性遗传, 先后在日本、意大利、西班牙发现。王 风楼等[10]曾首先在国内发表有遗传背景家系个案报 道。本病临床特点:震颤、癫痫并存。震颤先于震 颤出现,β阻滯剂对震颤无效,而 AEDs,如苯二氮 卓类、丙戊酸、苯巴比妥可降低震颤幅度,减少癫 痫发作频率。预后较良好。个别病例缓解可 10 年。确诊依赖电生理、SEPs, 查到肌阵挛皮层性尖 波,强大 C-反射波。
- 2.1.6 进行性肌阵挛癫痫 进行性肌阵挛癫痫 (Progressive myoclonic epilepsies, PMES) 多种病因 进行性病程,临床特征为肌阵挛、全面性强直-阵挛

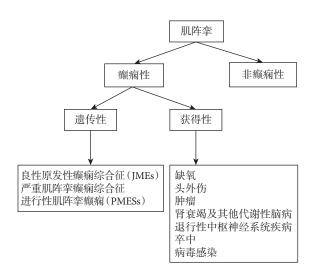


图 1 肌阵挛分类概况

表 1 进行性肌阵挛癫痫的治疗(通常需要联合多种抗癫痫 药物)

一线 AEDs	二线 AEDs	三线策略	紧急处理
丙戊酸	唑尼沙胺	5-羟基-L-色氨酸	苯二氮卓类1(静脉)
氯硝西泮	左乙拉西坦	拉莫三嗪	氯硝西泮(静脉)
	托吡酯	N-乙酰半胱氨酸	丙戊酸(静脉)
	吡拉西坦	VNS 或 DBS	苯妥英钠2(静脉)
	苯巴比妥	试验性药物	
		布立西坦	
		吡仑帕奈3	

注: 1. 地西泮、劳拉西泮、氯硝西泮、咪达唑仑; 2. 苯妥英钠可 用于治疗 PMEs 晚期的运动性癫痫持续状态^[16]; 3. 目前为止用 于治疗 Lafora 病

表 2 治疗进行性肌阵挛癫痫的抗癫痫药物及效果

抗肌阵挛药	可能加重	慎用	无相关证据
丙戊酸	苯妥英	拉莫三嗪	拉考沙胺
氯硝西泮	卡马西平	丙戊酸治疗肌阵挛 癫痫破碎红纤维综 合征 (MERRF)	非尔氨酯
苯巴比妥/扑痫酮	奥卡西平		卢非酰胺
吡拉西坦	氨己烯酸		乙琥胺
左乙拉西坦	加巴喷丁		艾司利卡西平
托吡酯	普瑞巴林		
唑尼沙胺	噻加宾		

发作 (Generalized tonic-clonic seizure, GTCS) 通常 发生于青春期或成人[10]。已知病因有神经苷脂沉积 病。Lafora 病, III 型 Gaucher 氏病、Unverricht-Lundborg 病, 婴儿和青少年 GM2 神经节苷脂病。 某些 M 线粒体脑病、唾液酸沉积病、齿状核-苍白 球萎缩、反映性肌阵挛肾衰竭综合征(Action

myoclonus-renal failure syndrome, AMRF)。发作时可无任何预兆或长时间肌阵挛, 脑电图(EEG)显示普遍多尖波和尖-慢综合波放电, 皮层性肌阵挛常见所有 PME 综合征, 亦可查出局灶反射肌阵挛。

2.1.7 青少年肌阵挛癫痫 青少年肌阵挛癫痫 (Juvenile myoclonic epilepsy, JME) 为青少年发病,多种临床表现,易误诊高度,高度选择性药物治疗,预后不良,遗传性疾病。EEG 为普遍双侧,对称暴发尖-慢综合 1.5~3.0Hz,但间歇期 EEG "正常"不能否定本病。诱发、监测 EEG 有诊断价值[11]。临床分类为严重肌阵挛癫痫,由连续性肌阵挛颤搐(Twitching)、隐源性肌阵挛和阴性肌阵挛。良性肌阵挛癫痫,国内资料误诊时间长达 6~7年[12],误诊时间可达 8 年。注意选择药物和不良反应发生。

青少年肌阵挛治疗: 80% JME 对苯妥英钠无效或加重。卡马西平可使 69% JME 恶化。总结: 传统 AEDs 只有丙戊酸、氯硝基安定有效、新型 AEDs 半数不是无效(卡巴喥丁)就是禁忌(氨已烯酸、奥卡西平)。拉莫三嗪可恶化肌阵挛震颤。托吡酯应用 5% 出现恶化, 唯左乙拉西坦是有希望药物。王凤楼等[13]发现单用左乙拉西坦效果良好。

本病须终身治疗这一观点应予以否定! 王凤楼等^[13]报道的 30 例病例中, 随访平均 23.41 年, 终止率 (Free) 达 6%。

3 肌阵挛治疗

因已发表治疗肌阵挛的资料不全或历时短暂,因此治疗效果尚有争议,传统 AEDs,除丙戊酸、氯硝基安定、苯巴比妥,全均无效。新型 AEDs 已证实吡拉西坦、左乙拉西坦、托吡酯、唑尼沙胺及吡仑帕奈有效。国内西部地区报道 105 例 JME 患者,85 例单药应用丙戊酸 (47%)、左乙拉西坦 (43%),癫痫终止率在 1、3、5 年分别为 65 例、31 例、12 例。肌阵挛伴失神 (Absence seizures, AS)、肌阵挛伴 GTCS 的终止率显著减少,丙戊酸单药治疗比左乙拉西坦终止率较好 (P=0.012) [14]。

王凤楼等^[13]报道 30 例 JME 经长期随访, 其中 3 例于 5 年、9 年、10 年发作停止。高瑜等^[15]报道 101

例丙戊酸和左乙拉西坦对肌阵挛型完全缓解率分别为 75% 和 65%。对 GTCS 型缓解率为 91% 和 88.24%。对其他伴 AS 疗效则差。PME 治疗指南见表 1、2。

- 1 Serratosa JM. Myoclonic sergures. In: Wyllie ed. The treatment of epilepsy 3nd ed. Philadelphia. Lippincott, Williams and Wilkins: Philadelphia, 2001: 395-404.
- 2 Caviness JN, Brown P. Myoclonμs: current concepts and recent advances. Lancet Neurol, 2004, 3(10): 598-607.
- 3 Patel VM, Jankovic J. Myoclonµs. In: SH Appel (Ed.), Cuttent Neurology. Vol. 8. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1988: 105-156.
- 4 Leppik IE. Classification of the Myoclonic Epilepsies. Epilepsia, 2003, 44(2-6): 1-6.
- 5 Guerrini R, Dravet C, Genton P, et al. Epileptic negative myoclonμs. Neurology, 1993, 43: 1078-1083.
- 6 Cambideg R, Bananni P, Pameggiani L, et al. The physiology of myoclonic epilepsies. Ady Neurol, 2005, 95: 23-46.
- 7 Commission on Pediatric Epilepsy of the International League Against Epilepsy. Myoclonµs and epilepsy in childhood. Epilepsia, 1997, 38(11): 1251-1254.
- 8 Kanouchi T, Yakota T, Kamata T, et al. Central pathway of photic reflex myoclocμs. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997, 62(2): 414-417
- 9 Hitomi T, Ikeda A, Matsumoto R *et al.* Generator and temporal sucession of giant somatosensory evoked potentials in cortical reflex myoclonµs: epicortical recording from sensorimotor cortex. Clin Neurophysiology, 2006, 117(7): 1481-1486.
- 10 王凤楼. 家族性皮质肌阵挛震颤性癫痫一家系. 中华神经科杂志, 2013, 46(6): 430-431.
- 11 Badhwar A, Berkovic SF, Dowling JP *et al.* Action myoclonμs-retal failure syndrome: characterization of a unique cerebro-renal disorder. Brain, 2004, 127: 2173-2182.
- 12 王凤楼. 正确评估脑电图对提高青少年肌阵挛癫癎诊断的价值. 中华神经科杂志, 2009, 42(7): 468-470.
- 13 王凤楼. 左乙拉西坦治疗青少年肌阵挛癫痫的初步探讨. 癫痫与神经电生理杂志, 2011, 20(1): 25-27.
- 14 Yingying Zhang, Jiani Chen, Jiechuan Ren, *et al.* Clinical features and treatment outcomes of Juvenile myoclonic epilepsy patients. Epilepsia Open, 2019, 4(2): 302-308.
- 15 高瑜, 魏晓丽, 王玉平. 青少年肌阵挛癫痫的临床电生理特征及康癫痫药物疗效分析. 癫痫杂志, 2016, 2(1): 9-13.
- 16 Mayahara A, Saito Y, Sugai K, et al. Reassessment of phenytoin for treatment of late stage progressive myoclonus epilepsy complicated with status epilepticus. Epilepsy Res, 2009, 84: 801-809.

· 综 述 ·

癫痫与糖尿病的相关性研究进展

陈成

扬州大学医学院(扬州 225000)



【摘要】 随着糖尿病 (Diabetes mellitus, DM) 和癫痫患病率的不断增加, 两者共病的现象已不少见, 且大量流行病学调查显示, DM 和癫痫存在相关性。目前, 国内外对于癫痫共病 DM 的认识仍不充分。本文就流行病学、基因层面、DM 促进癫痫发病的机制以及两者分别与相关疗法或药物之间的关系等方面对癫痫和 DM 的相关性展开综述, 并总结文献对癫痫共病 DM 的治疗提出建议, 为早期识别和防治提供依据。

【关键词】 癫痫;糖尿病;共患病;相关性

糖尿病(Diabetes mellitus, DM)是由胰岛素分 泌减少致胰岛素绝对缺乏(1型 DM, T1DM)或胰 岛素抵抗 (Insulin resistance, IR) 致胰岛素相对缺乏 (2型 DM, T2DM) 引起血糖浓度升高, 进而继发 一系列组织器官病变的一种代谢性疾病。DM 患者 空腹血糖>7.0 mmol/L 或随机血糖>11.1 mmol/L 被 定义为高血糖;对 DM 患者来说,低血糖症的诊断 标准为血糖≤3.9 mmol/L。近50年来,随着我国人 口老龄化与生活方式的变化, DM 从少见病变成流 行病, 患病率从 1980 年的 0.67% 升至 2017 年的 11.2%[1]。癫痫是一种以脑部神经元高度同步化异 常放电所致的反复性、发作性、短暂性脑功能障碍 为特征的慢性脑部疾病,目前公认的癫痫发病机制 是由中枢神经系统兴奋与抑制的失衡所致的,癫痫 或可作为 DM 的中枢神经并发症之一。据汇总分 析,世界范围内癫痫的时点患病率和年发病率分别 为 6.4‰和 61.4/10 万^[2]。随着 DM 和癫痫的患病率 不断升高,两者共病的现象也开始增多,两者具有 一定的相关性。大量流行病学研究证明,癫痫在 DM 患者中的发病风险明显增高。目前, 国内外对 于 DM 共病癫痫的研究仍不充分。本文就癫痫和 DM 的相关性作一综述, 以期增强医务工作者对二 者共病的认识。

1 癫痫和糖尿病存在相关性的依据

资料显示,在 T1DM 和癫痫的共病中, T1DM 发生早于癫痫平均 1.5~2.8年,且癫痫发作是部分 DM 患者早期唯一或突出的表现^[3,4]。德国 Schober

DOI: 10.7507/2096-0247.20210056

通信作者: 陈成, Email: bainiandeshu@163.com

等^同统计得出, T1DM 患者(平均年龄为 14 岁)的癫 痫患病率为 15.5‰。英国 Dafoulas 等⁶¹统计, 在平 均年龄为18岁的样本中,普通人群的癫痫发病率 为 44/10 万·年, 而 T1DM 人群癫痫的年发病率为 132/10万。一项台湾的队列研究显示, 在平均年龄 为 11 岁的样本中, T1DM 患者的癫痫的年发病率 为33.7/万,高于一般人群癫痫的年发病率(10.5/万) [7]。 尽管不同地区及不同人种癫痫的发病率存在差异, 但在 T1DM 患者中的发病风险明显增加, 研究表 明, 癫痫在 T1DM 患者的发病风险是普通人群的 2~6倍[8], 其中多项研究认为该风险大约是3倍[67,9]。 癫痫的风险随着 T1DM 严重程度的增加而增加, 且 年龄越小的患者发生癫痫的风险越高[6,7]。而严重 低血糖又使该风险上升数倍, 研究显示, T1DM 合 并严重低血糖的患者发生癫痫的危险性是一般人 群的 16.5 倍, 是未合并低血糖的 T1DM 患者的约 6 倍[7]。另外, 在有过糖尿病酮症酸中毒 (Diabeticketoacidosis, DKA) 发作经历的 T1DM 患者中, 癫痫 的发作更频繁[10]。Lu 等[11]经过 10 年随访统计出, 台湾地区中老年 T2DM 患者癫痫的年发病率为 35.0/万, 而一般人群癫痫的年发病率为 21.9/万, T2DM 人群发生癫痫的风险比一般人群增加了 50%; T2DM 女性患者发生癫痫的风险明显高于男 性; 年龄<65 岁的 T2DM 患者的癫痫发病率高于 >65 岁者; T2DM 合并严重低血糖的患者发生癫痫 的危险性是正常人群的 2.7 倍, 是未合并低血糖的 T2DM 患者的 1.9 倍。综上, DM 是癫痫的危险因 素, DM 增加了癫痫的发病风险。

反之, 癫痫也会增加 DM 的发病风险。数据表明, T1DM 在癫痫患者中的发病风险比普通人群高出两倍以上^[3]。有队列研究显示, T1DM 在患有特

发性全面性癫痫的年轻患者中的患病率是对照组 的 4.4 倍[12]。调查发现, T1DM 共病癫痫的患者发 生 DKA 的风险约是单纯 T1DM 患者的两倍^[5]。有 报道显示,癫痫患者存在瘦素抵抗和 IR 的风险,将 导致体重增加进而诱导 DM 发生, 应用丙戊酸则会 增加该风险[13]。

遗传因素在癫痫和 DM 的共病中发挥了一定 的作用。新生儿 DM (NDM) 伴发育迟缓、癫痫者, 称为 DEND 综合征; NDM 伴发育迟缓、无癫痫者 称为 iDEND 综合征。KCNJ11 基因 Q52R 突变表现 为 DEND 综合征, 但 Q52L 突变表现为 iDEND 综 合征, 因此并不是所有 KCNJ11 的 Q52 突变均有癫 痫发作症状[14]。有报道显示, KCNJ11 基因的 G334D 突变也会导致 DEND 综合征[15]。Poulton 等[16]发现, IER3IP1 基因突变是早发的永久性 DM 和婴儿癫痫 发病的关键因素。

2 糖尿病增加癫痫发病风险的机制

2.1 神经递质及离子通道

谷氨酸 (Glu) 和 γ-氨基丁酸 (γ-aminobutyricacid, GABA) 分别是中枢神经系统最重要的兴 奋性和抑制性神经递质。在 DM 的情况下, 高血糖 和低血糖都可以破坏神经元网络抑制和兴奋之间 的平衡,从而提高癫痫的易感性[10]。血糖升高会通 过抑制三羧酸循环来增加 GABA 代谢, 从而降低癫 痫的发作阈值[17]。实验表明,持续高血糖会降低 DM 大鼠脑中 GABAAa1 受体、GABAB 受体及谷氨 酸脱羧酶 (Glutamic acid decarboxylase, GAD) 的表 达,减弱 GABA 能神经元的抑制作用以促进癫痫发 生, 而低血糖加剧了这些变化[18]。此外, DM 患者 在低血糖时,大脑会通过释放兴奋性氨基酸 (Aminoacid, AA)来诱发脑内葡萄糖的释放[11]。Szeto等[19]认为, DM 可能损伤了星形胶质细胞上 Glu 转运体的功 能, 使 Glu 摄取减少。胰岛素不足或 IR 可导致血 浆同型半胱氨酸 (Hcy) 甲基化和转硫作用通路的关 键酶活性降低, 从而影响 Hcy 的分解代谢, 诱发高 Hcy 血症。研究指出, Hcy 不仅是一种兴奋性 AA, 而且是强效的 N-甲基-M 天冬氨酸 (N-methyl-Daspartate, NMDA) 受体激动剂, 血清 Hcy 升高可能 会诱导或加重癫痫[20,21]。

癫痫相关的离子通道主要包括钠、钾、钙离子 通道,离子通道的结构和功能改变与癫痫的发生发 展有着紧密的联系。ATP 敏感性钾通道 (KATP) 是 由四个内向整流钾离子通道 Kir6.x (Kir6.1 或 Kir6.2) 和四个磺酰脲受体(SUR1, SUR2A 和 SUR2B)构成

的复合体, 其中 Kir6.2 由 KCNJ11 基因编码。 KATP 的特征是通道活性随胞内 ATP 浓度升高而 被显著抑制, 故当 DM 导致神经元内 ATP 浓度减 少时, KATP 被激活, 引起 K+外流和细胞超极化, 从而降低神经元的兴奋性。Quan 等[22]发现, 海马 区抑制性神经元的 KATP 密度大于兴奋性神经元, 故 DM 对抑制性神经元活性的抑制作用大于兴奋 性神经元, 使海马神经元整体上兴奋性增高, 对癫 痫有诱导和加重的作用。Velísek等[23]认为黑质网 状部对癫痫发作有抑制作用, 低血糖可损伤网状部 突触前或突触后 KATP 的功能, 使网状部的抑制作 用减退,从而诱发癫痫。

酸敏感离子通道(Acid-sensingionchannels, ASICs)是一类由质子(H+)激活的配体门控阳离子 通道,属于上皮钠通道/退化蛋白超家族。实验证 明,过表达 ASIC1a 的小鼠对化学制剂诱导的癫痫 表现出更高的敏感性,激活 ASIC1a 可增强海马和 新皮质神经元的兴奋性,从而促进其持续去极化和 癫痫样放电[24]。有学者认为, 星形胶质细胞上 ASIC1a 的表达增加及功能上调,可能增强了星形 胶质细胞的功能异常而促进癫痫形成[25]。Wang等[26] 发现, 酸中毒通过激活 ASIC1a 增加了 BK 通道的 电流, 进而激活了 NLRP1 炎症小体, 对皮层神经元 造成损伤, 可能与 DKA 诱导的癫痫发生有关[26]。 研究表明, ASIC1a 通过突触前抑制机制降低海马 神经元释放神经递质的概率,而海马 GABA 能中间 神经元的 ASIC1a 电流密度明显大于 Glu 能锥体神 经元,提示激活 ASIC1a 会导致中间神经元释放 GABA 的概率明显低于锥体神经元释放 Glu 的概 率,可能会促进癫痫的发生[27-29]。虽然在体和离体 研究均证实, ASIC1a 参与癫痫发作的终止^[30], 但这 并不代表 ASIC1a 不能诱导癫痫发生, 结合上述研 究可认为 ASIC1a 表达及功能上调促进了癫痫的发 生, ASIC1a 的功能在癫痫发作不同阶段或不同神 经细胞中可能存在差异。实验表明, 胰岛素能维持 ASIC1a 在细胞外膜中的低表达, DM 则使神经元外 膜中 ASIC1a 的表达及功能上调[31]。据此推测,神 经元上 ASIC1a 的表达及功能上调参与了 DM 增加 癫痫发病风险的机制。此外, DM 所致脑组织葡萄 糖低代谢,可直接引起转录因子 TFCP2 的表达减 少,继而引起膜表面 ASIC2a 的表达减少,最终增 强了神经元的兴奋性以易化癫痫的发生[32]。

2.2 免疫及炎症因子

脑内的 GABA 是由 Glu 经 GAD 脱羧生成的, 所以 GAD 的水平可影响 GABA 的生成。研究发

现, T1DM 和癫痫都有 GAD 抗体的升高;与 T1DM 不合并癫痫的患者相比, GADAb 水平在 T1DM 合并癫痫的患者中明显升高, 且 T1DM 合并 癫痫患者中的 GADAb 频率显著高于单纯 T1DM 的患者; 高 GADAb 水平的 T1DM 共病癫痫患者 可能有起源于颞叶的复杂部分性发作[33,34]。实验发 现,在 GAD65 基因敲除的小鼠模型中可观察到癫 痫^[35]。研究表明, GAD65Ab 存在于 80% 的胰岛素 依赖型 DM 患者中,胰岛素依赖型 DM 患儿血清中 的抗 GAD65Ab 水平越高, 其所患癫痫的严重程度 也越高[36]。综上, GAD 自身抗体介导的 GAD 活性 抑制可通过降低 Glu 转化和(或)干扰 GABA 能神 经元对突触小泡的传递,来增加兴奋性神经递质的 优势, 从而引起癫痫[37]。DM 还可以通过破坏血脑 屏障 (Blood brain barrier, BBB) 使脑组织暴露于免 疫系统,产生一系列抗脑组织抗体以破坏脑组织, 并激活神经胶质细胞,产生明显的炎症反应,使神 经元兴奋性增高。

晚期糖基化终末产物 (Advanced glycation endproducts, AGEs)是过量的葡萄糖与蛋白质结合的 产物, AGEs 在 DM 患者长期高血糖环境下大量堆 积,参与 DM 脑病的发生发展。AGEs 受体 (Receptor of advanced glycationend-products, RAGE)被认为是 负责癫痫炎症和耐药性的关键分子[38], AGEs 通过 与 RAGE 结合激活 NF-κB 通路, 促进一系列炎症因 子肿瘤坏死因子-α (Tumor necrosis factor-α, TNFα)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)等的表达, 从而 辅助或增强癫痫相关的炎症反应^[39]。例如, IL-1β可 增强星形胶质细胞释放 Glu 并降低 Glu 再摄取[40]; TNF-α 可促进 Glu 的释放和转运, 并上调 Glu 受体 的表达和诱导 GABA 受体的内吞作用, 从而增加神 经元毒性和兴奋性[41]。

DM 继发癫痫的组织病理学显示, 非酮症性高 血糖所致基底节损伤区存在丰富的带有或不带有 树枝状突起的小胶质细胞, 而无斑片状出血和钙 化,表明高血糖通过活化小胶质细胞来促进癫痫相 关的神经炎症^[42]。Jin 等^[43]发现, DM 引起的高血糖 症可以引起脑内小胶质细胞增多,激活 NF-κB 信号 通路,导致神经元凋亡,有助于癫痫异常网络的形 成。研究发现, IR 使 T2DM 患者发生低脂联素血 症,长期脂联素水平低下会持续活化星形胶质细胞 和小胶质细胞,通过炎症反应促进癫痫发生[44]。此 外, DM 患者(尤其长期血糖升高)对中枢神经系统 感染的易感性会增加,包括细菌(如结核杆菌)、病 毒(如疱疹病毒)、真菌(如念珠菌)和寄生虫(如弓

形虫), 通过炎症和自身免疫反应造成 BBB 完整性 受损、神经元兴奋性增高、表观遗传重编程、神经 元坏死和胶质细胞增生等,从而诱导癫痫[45,46]。

2.3 神经血管单元失稳态

中枢神经系统在结构和功能上的完整性取决 于神经活动和脑血流之间的耦联及 BBB 物质转运 的调控。神经血管单元 (Neuro vascular unit, NVU) 是由微血管、神经胶质细胞、神经元及细胞外基质 组成的动态功能模块, HVU 完整性的破坏与癫痫 的发生存在相关性[47]。研究表明, DM 患者脑血管 的自我调节能力较血糖正常者差, 易受循环波动的 影响[48]。DM 引起的高糖血症对脑的长期作用,可 抑制纤溶系统的活性,增加非酶促糖基化反应,导 致动脉粥样硬化及管腔狭窄,产生 DM 微血管病[49]。 因此, 高糖环境下的微循环障碍可使脑细胞成为敏 感的"癫痫细胞"。研究表明, 脑缺血大鼠癫痫的 敏感性增强, 可能与海马及额叶皮质的神经元脱失 及星形胶质细胞活化增生有关[50], 而 DM 能大大增 强脑缺血所诱导的癫痫易感性[51]。实验发现, 脑缺 血使 DM 动物癫痫发生率显著增加, 与自噬活性显 著增加有关[51]。

有学者认为, DM 患者血糖水平的变化是 BBB 损伤的前因,血糖升高破坏了BBB的功能,从而诱 发了一系列 CNS 并发症[52]。动物实验和临床研究 均表明, DM 能破坏 BBB 的完整性并增加其通透性 [859]。 研究指出, BBB 的损伤可引起血清白蛋白的外渗并 进入脑组织,进而引起星形胶质细胞激活和增生, 且与 BBB 的开放程度呈正比, 终而导致癫痫的发 生[55]。BBB 的损伤可激活转化生长因子 β 信号通 路,在继发性癫痫的发生发展中具有重要意义[56]。 BBB 上存在 AA 转运体, 可分为酸性、碱性和中性 AA 转运体。一般情况下, 大多数中性和碱性 AA 转运体可以促进其相关 AA 进入脑组织, 但是酸性 AA 转运体则限制酸性 AA 进入脑组织[57]。当 DM 破坏 BBB 后, 大量酸性 AA (Glu 和天冬氨酸)则进 入脑内,造成中枢神经系统兴奋与抑制的失衡,从 而促成癫痫发生。在 BBB 被破坏和脑缺血的前提 下, Mn2+可以通过电压门控 Ca2+通道在神经突触间 传递并在神经细胞内沉积, Mn2+的蓄积可能参与 DM 增加癫痫发病风险的机制^[42]。

2.4 神经糖代谢和线粒体功能障碍

实验表明, T1DM 大鼠脑脊液的葡萄糖浓度升 高,但脑组织内葡萄糖浓度降低,表明神经细胞摄 取葡萄糖的效率下降[58]。临床发现, DM 患者在 DM 前期就已出现部分脑区的葡萄糖代谢减低[59]。

研究证明, 大脑葡萄糖低代谢是癫痫发生的早期迹 象,其不仅是癫痫的结果,更是癫痫的起始和驱动 因素[60]。研究发现, T2DM 伴有大脑皮层、海马和 下丘脑部位的星形胶质细胞糖原水平增加,以及海 马区单羧酸转运体 2 表达下调, 与星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭途经上调有关,而异常糖原代谢可 造成星形胶质细胞 Glu 代谢失调, 与癫痫的易感性 增加有关[61,62]。Tricò等[63]认为,当T1DM合并反复 严重低血糖时,大脑会增强星形胶质细胞-神经元 乳酸穿梭途径来摄取乳酸作为能量,从而适应低血 糖状态,但会增加癫痫的发病风险。

高血糖使 DM 大鼠脑线粒体电子传递链效率 受损, 使 ATP 含量明显减少, 线粒体功能受损的表 现在脑缺血状态下可放大; 低血糖使 DM 大鼠大 脑皮质线粒体 ADP 氧化磷酸化与氧耗的比值降 低、二磷酸腺苷磷酸化所需时间增加、还原型谷胱 甘肽水平降低,低血糖通过限制底物来损伤线粒体 功能[64]。IR 可使活性氧化物质增加, 并降低抗氧化 酶的活性, 进而损伤线粒体 DNA 使其功能障碍, 并加剧氧化应激以进一步损伤线粒体[65]。另外, AGEs 通过与 RAGE 作用增加了神经细胞内活性氧 的水平,从而诱导线粒体功能障碍[58]。故神经元线 粒体功能障碍是葡萄糖摄取障碍的结果, 而线粒体 功能障碍可通过 Na+-K+-ATP 酶缺陷、氧化应激、 钙稳态失调和抑制作用减弱等途径来增加神经元 的兴奋性,从而增加癫痫的风险[66]。

3 抗癫痫治疗与糖尿病

抗癫痫治疗既能诱导和加重 DM, 又能延缓 DM 进程。迷走神经刺激术 (Vagus nerve stimulation, VNS)是通过刺激一侧颈部迷走神经而治疗难治性 癫痫的一种手段。实验证明, 刺激颈外迷走神经能 降低 DM 动物的血糖水平, 而 VNS 却能抑制胰岛 素分泌和降低糖耐量,长期应用 VNS 会促进 DM 进展[67,68]。生酮饮食是治疗儿童难治性癫痫的有效 手段。针对 T2DM 患者进行生酮饮食可有效降低 体重和血糖水平、减少血糖波动、改善 IR 和代谢指 标, 故生酮饮食能延缓 T2DM 进程, 但目前没有证 据表明生酮饮食可以延缓或预防 T1DM 的发生[69,70]。

药物治疗在癫痫治疗中仍占据主体地位。部 分抗癫痫药物对 DM 有保护作用, 如托吡酯能改善 IR^[71]; 多巴喷丁可作为 DM 周围神经痛的一线用药^[72]; 卡马西平通过降低炎症反应以维持胰岛 β 细胞的 功能,延缓 T1DM 的发展[73]; 苯巴比妥通过下调磷 酸烯醇丙酮酸羧激酶的表达以降低血糖和糖异生 作用[74]等。部分抗癫痫药物会推动 DM 的发展, 如 苯妥英钠抑制胰岛素释放和诱发 IR[75]; 丙戊酸钠 可通过抑制胰岛素介导的葡萄糖摄取而间接增强 IR^[76]。此外, 地西泮和苯巴比妥的作用机制分别为 增加 GABA 介导的氯离子通道开放频率和延长 GABA 介导的氯离子通道开放时间, 但由于持续高 血糖的作用, DM 患者脑内 GABA 含量减少, 故使 得地西泮和苯巴比妥的抗癫痫作用下降[77]。

4 降糖药物与癫痫

常用降糖药物按作用机理可分为胰岛素及其 类似物、双胍类(如二甲双胍)、噻唑烷二酮类(如 吡格列酮和罗格列酮)、胰高血糖素样肽-1 (Glucagonlike peptide-1, GLP-1) 受体激动剂 (如 GLP-1 类似 物利拉鲁肽)、DPP-4 酶抑制剂(如维格列汀)、磺 酰脲类(如格列本脲)、格列奈类和 α-葡萄糖苷酶 抑制剂等。胰岛素在脑内不仅能调节血糖,还能调 节突触可塑性、电生理活动和神经细胞的增殖与凋 亡。在癫痫小鼠模型中, 小剂量鼻内胰岛素给药可 抑制癫痫发作, 而大剂量则会增加癫痫发作的频率[8]。 胰岛素通过依赖于 MAPK 的信号转导机制来激活 KATP和BK通道,从而抑制神经元的异常放电[79]。 研究表明,受胰岛素调节的氨肽酶可上调生长抑素 2A 型受体的表达及功能, 从而抑制边缘叶癫痫的 发生[80]。胰岛素能通过胰岛素样生长因子-1受体来 增加神经元 ZAG 的表达, 进而抑制癫痫样放电诱 导的神经元氧化应激[81]。

二甲双胍通过改善脑组织氧化损伤、抑制雷帕 霉素靶蛋白(Mammaliantargetofrapamycin, mTOR) 通路和细胞凋亡、下调脑源性神经营养因 子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和酪 氨酸受体激酶 B (Tropomyosin receptor kinaseB, TrkB)水平等途经发挥抗癫痫作用[82]。吡格列酮通 过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 和降低脑 内炎症反应来抑制癫痫发作[83]。罗格列酮通过抑制 突触前神经递质释放,抑制 NMDA 受体介导的癫 痫样放电[84]。GLP-1 能抑制神经元凋亡和降低 Glu 诱导的神经毒性,还能提高脑内多巴胺水平及其作 用, 从而抑制癫痫发生[85]。维格列汀通过上调 GLP-1和GLP-1R的表达,抑制大鼠颞叶癫痫的发作[86]。 实验发现,用小剂量格列本脲可以减轻癫痫持续状 态诱导的脑水肿、血脑屏障破坏、神经损害及炎症間。 有报道显示,口服磺脲类药物对 KCNI11 基因突变 的 DEND 综合征有效,能改善神经功能和抑制癫 痫发作[88]。

癫痫共病糖尿病的治疗建议

目前尚无癫痫共病 DM 的治疗指南。患者平 时应注意控制血糖,以此延缓 DM 并发症的出现, 且降糖药物对癫痫有一定的抑制作用。对于难治 性癫痫合并 DM, 可以尝试采用生酮饮食的疗法。 临床研究表明, 托吡酯联合卡马西平治疗 DM 合并 癫痫患者能减少癫痫发作次数且控制血糖值,提高 疗效且预防癫痫复发[89]。临床发现,将胰岛素泵联 合咪达唑仑治疗 DM 合并癫痫持续状态效果理想, 实验组 95.6% 的患者有效, 咪达唑仑能迅速通过血 脑屏障控制癫痫持续状态,并且对呼吸的抑制作用 较弱[90]。

当癫痫发作时,尽量应用对血糖波动和 DM 进 展影响较小的药物,如托吡酯、卡马西平和咪达唑 仑等。当癫痫无法控制且更换药物仍无效的情况 下, 应及时检测血糖、尿糖、尿酮体、肾功能和血电 解质; 若血糖升高, 应及时采取措施降血糖; 若出 现 DKA 或高血糖高渗状态 (DM 急性并发症), 应 在降血糖之前首先进行补液,但要合理掌握量和速 度,补液不当容易造成脑水肿。当血糖降至正常 时,一般可将非酮症高血糖性癫痫发作(对抗癫痫 药物不敏感, 血糖降至正常即停止) 和难治性癫痫 合并 DM 相区别。此外, DM 导致 BBB 的损伤, 使 抗癫痫药物的脑分布增加, 故应该严格控制药物的 剂量。癫痫持续状态时间较长的患者因缺血缺氧 而脑水肿明显,对此应该在血容量补足以及血浆渗 透压和血糖均下降的情况下,适当运用甘露醇、速 尿和细胞色素 C, 可有利于脑复苏和改善脑危象。 若在未控制好血糖的情况下应用脱水剂控制脑水 肿,会加重高渗状态及细胞内脱水,可能造成患者 癫痫频繁发作及不易控制。

- 1 Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study. BMJ, 2020,
- 2 Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology, 2017, 88(3): 296-303.
- 3 Keezer MR, Novy J, Sander JW. Type 1 diabetes mellitus in people with Pharmacoresistant epilepsy: Prevalence and clinical characteristics. Epilepsy Res, 2015, 115: 55-57.
- 4 TiamkaoS, Pratipanawatr T, Tiamkao S, et al. Seizures in nonketotic hyperglycaemia perglycaemia. Seizure, 2003, 12(6): 409-
- 5 Schober E, Otto K P, Dost A, et al. Association of epilepsy and type 1

- diabetes mellitus in children and adolescents: Is there an increased risk for diabetic ketoacidosis? J Pediatr, 2012, 160(4): 662-666.
- Dafoulas GE, Toulis KA, Mccorry D, et al. Type 1 diabetes mellitus and risk of incidentpilepsy: apopulation-based, open-cohort study. Diabetologia, 2016, 60(2): 258-261.
- 7 Chou IC, Wang CH, Lin WD, et al. Risk of epilepsy in type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study. Diabetologia, 2016, 59(6): 1196-1203.
- 8 Mastrangelo M, Tromba V, Silvestri F, et al. Epilepsy in children withtype 1 diabetes mellitus: Pathophysiological basis and clinical hallmarks. Eur J Paediatr Neurol, 2019, 23(2): 240-247.
- Yan D, Zhao E, Zhang H, et al. Associationbetween Type 1 diabetes mellitus and risk of epilepsy: A meta-analysis of observational studies. DrugDiscovTher, 2017, 11(3): 146-151.
- 10 Marcovecchio ML, Petrosino MI, Chiarelli F. Diabetes and epilepsy in children andadolescents. Curr Diab Rep, 2015, 15(4): 21.
- 11 Lu CL, Chang YH, Sun Y, et al. A population-based study of epilepsy incidence in association with type 2 diabetes and severe hypoglycaemia. Diabetes Research and Clinical Practice, 2018, 140: 97-106.
- 12 Mccorry D, Nicolson A, Smith D, et al. An association between type 1 diabetes and idiopathic generalized epilepsy. AnnNeurol, 2006, 59(1): 204-206.
- 13 Hamed SA. Leptin and insulin homeostasis in epilepsy: relation to weight adverse conditions. Epilepsy Res, 2007, 75(1): 1-9.
- 14 Doneray H, Houghton J, Tekgunduz KS, et al. Permanent neonatal diabetes mellitus caused by anovel mutation in the KCNJ11 gene. J Pediatr Endocrinol Metab, 2014, 27(3-4): 367-371.
- 15 Masia R, Koster JC, Tumini S, et al. An ATP-Binding Mutation (G334D) in KCNJ11 Is Associated With a Sulfonylurea-Insensitive Form of Developmental Delay, Epilepsy, and Neonatal Diabetes. Diabetes, 2007, 56(2): 328-336.
- 16 Poulton C, Schot R, Kia S, et al. Microcephaly with Simplified Gyration, Epilepsy, and Infantile Diabetes Linked to Inappropriate Apoptosis of NeuralProgenitors. AmJHumGenet, 2011, 89(2): 265-
- 17 Verrotti A, Scaparrotta A, Olivieri C, et al. Seizures and type 1 diabetes mellitus: current state of knowledge. Eur J Endocrinol, 2012, 167(6): 749-758.
- 18 Antony S, Kumar TP, Kuruvilla KP, et al. Decreased GABA receptor binding in the cerebral cortex of insulin induced Hypogly cemic and Streptozocin induced diabetes rats. Neurochem Res, 2010, 35(10): 1516-21.
- 19 Szeto V, Chen NH, Sun HS, et al. The role of KATP channels in cerebra ischemic stroke and diabetes. ActaPharmacolSin, 2018, 39(5): 683-694.
- 20 Herrmann W, Obeid R. Homocysteine: a biomarker in neurodegenerative diseases. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(3): 435-
- 21 Gorgone G, Caccamo D, Pisani L R, et al. Hyperhomocysteinemia in patients with epilepsy: Does it play a role in the pathogenesis of brain atrophy? A preliminary report. Epilepsia, 2009, 50(1): 33-36.
- 22 Quan Y, Barszczyk A, Feng ZP, et al. Current understanding of KATP channels in neonatal diseases: focus on insulin secretion disorders. Acta Pharmacol Sin, 2011, 32(6): 765-780.
- 23 Velísek L, Velísková J, Chudomel O, et al. Metabolic environment in substantia nigra reticulata is critical for the expression and controlof hypoglycemia-induced seizure. J Neurosci, 2008, 28(38):

- 9349-9362.
- 24 Lv RJ, He JS, Fu Y H, *et al.* ASIC1a polymorphism is associated with temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res, 2011, 96(1-2): 74-80.
- 25 魏东. 酸敏感离子通道 1a 的通道开放、药物调控及其在癫痫发生中的作用. 西安: 第四军医大学, 博士学位论文, 2015.
- 26 Wang YC, Li WZ, Wu Y, et al. Acid-sensing ion channel 1a contributes to the effect of extracellular acidosis on NLRP1 inflammasome activation in cortical neurons. J Neuroinflammation, 2015, 12: 246.
- 27 Ziemann AE, Schizler MK, Albert GW, et al. Seizure termination by acidosis depends on ASIC1a. Nat Neurosci, 2008, 11(7): 816-822
- 28 Cho JH, Askwith CC. Presynaptic ralease probability is increased in Hippocampal neurons from ASIC1 knockout mice. J Neurophysiol, 2008, 99(2): 426-41.
- 29 Ievglevsky O, Isae D, Netsy O, et al. Acid-sensing ion channels regulate spontaneous inhibitory activity in the hippocampus: possibleImplications for epilepsy. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2016, 371(1700): 20150431.
- 30 郭为. 酸敏感离子通道 1a 在大脑皮质发育不良病理发生中的作用研究. 重庆: 第三军医大学, 博士学位论文, 2014.
- 31 陈勇, 葛金芳, 陈飞虎. 酸敏感离子通道 1a 在自身免疫性疾病发病机制中的研究进展. 中国药理学通报, 2018, 34(1): 12-15.
- 32 张海涛. 海马区神经元葡萄糖低代谢在癫痫发生中的作用及机制研究. 西安: 第四军医大学, 博士学位论文, 2017.
- 33 Moloney TC, Idris I, Waters P, *et al.* Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with epilepsy and their relationship with type 1 diabetes: a pilot study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016, 87(6): 676-677.
- 34 Liimatainen S, Honnorat J, Pittock SJ, *et al.* GAD65 autoantibody characteristics in patients with co-occurring type 1 diabetes and epilepsy may help identify underlying epilepsy etiologies. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 55.
- 35 kash SF, Johnson RS, Tecott LH, et al. Epilepsy in mice deficient in the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase. Proc Nat1 Acad Sci USA, 1997: 94.
- 36 Mahmoud AA, Abdelmagid T, Alghofely M, *et al.* Epilepsy in patients with insulin-dependent diabetes and relation to glutamic acid decarboxylase 65. Neurosciences, 2020, 25(3): 200-204.
- 37 Mitoma H, Song SY, Ishida K, et al. Presyhaptic impair ment of cerebellar inhibitory synapses by an auto antibody toglutamate decar boxylase. J Neurol Sci, 2000, 175: 40-44.
- 38 Tao H, Zhou X, Zhao B, *et al.* Conflicting effects of methylglyoxal and potential significance of miRNAs for seizure treatment. Front Mol Neurosci, 2018, 11: 70.
- 39 Byun K, Bayarsaikhan E, Kim D, et al. Activated microglial cells synthesize and secrete AGE-albumin. Ana Cell Biol, 2012, 45(1): 47-52.
- 40 Alyu F, Dikmen M. Inflammatory aspects of epileptogenesis: contribution of molecular inflammatory mechanisms. Acta Neuropsychiatr, 2017, 29(1): 1-16.
- 41 刘卉, 姜振锋, 姚丽芬. 晚期糖基化终末产物受体与癫痫炎症机制相关性的研究. 脑与神经疾病杂志, 2019, 27(9): 592-595.
- 42 陈胜利, 曹立荣, 纪盛章. 非酮症性高血糖脑部影像学表现. 临床放射学杂志, 2009, 28(2): 163-166.
- 43 Jin R, Jin ZG, Cai H. Influence of electroacupuncture plus jasminoidia intervention on expression of OX-42 and nuclear factor-kappa B in hippocampus and amygdale in cerebral ischemia

- plus diabetes rats. Acupuncture research, 2014, 39(4): 305-312.
- 44 Shlobin NA, Sander JW. Drivers for the comorbidity of type 2 diabetes mellitus and epilepsy: A scoping review. Epilepsy Behav, 2020, 106: 107043.
- 45 Miklossy J, McGeer PL. Common mechanisms involved in Alzheimer's disease and type 2 diabetes: a key role of chronic bacterial infection and inflammation. Aging (Albany NY), 2016, 8(4): 575-588.
- 46 Vezzani A, Fujinami RS, White HS, *et al.* Infections, inflammation and epilepsy. Acta Neuropathol, 2016, 131(2): 211-234.
- 47 杨华俊, 郭安臣, 王群. 癫痫的发病机制研究进展. 科技导报, 2017, 35(4): 54-59.
- 48 Jordan AJ, Manor B, Novak V. Slow gaitspeed-an indicator of lowercere bralvaso reactivity in type 2 diabetes mellitus. Frontiersin Aging Neuroscience, 2014, 6: 135.
- 49 Poittevin M, Bonnin P, Pimpie C, et al. Diabetic microangiopathy: Impact of impaired cerebral vasoreactivity and delayed angiogenesisafter permanent middle cerebral artery occlusion on stroke damage andcerebral repair in mice. Diabetes, 2015, 64(3): 999-1010.
- 50 殷盛明, 刘纯青, 高溪, 等. 大鼠脑缺血对癫痫敏感性和脑内胶质原纤维酸性蛋白免疫反应的影响. 基础医学与临床, 2003, (1): 53-58.
- 51 Xia L, Lei Z, Shi Z, et al. Enhanced autophagy signaling in diabeticrats with ischemia-induced seizures. Brain Res. 2016, 1643: 18-26
- 52 PrasadS, SajjaRK, NaikP, et al. Diabetes mellitus and blood-brain Barrier dysfunction: an overview. J Pharmacovigil, 2014, 2(2): 125.
- 53 Vavilala MS, Richards TL, Roberts JS, *et al.* Change in blood-brain barrier permeability during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. Pediatric Critical Care Medicine, 2010, 11(3): 332-338.
- 54 Fouyas IP, Kelly PA, Ritchie IM, et al. Cerebrovascular responses to pathophysiological insult in diabetic cats. J Clin Neurosci, 2003, 10: 88-91.
- 55 Dadas A, Janigro D. Breakdown of blood brain barrier asa mechanism of post-traumatic epilepsy. Neurobiol Dis, 2019, 23: 20.
- 56 Abdullahi W, Brzica H, Hirsch NA, *et al.* Functional expression of organic anion transporting polypeptide 1a4Is regulated by transforming growth factor-β/activin rector-like kinase 1 signaling at the blood-brain barrier. MolPharmacol, 2018, 94(6): 1321.
- 57 Hawkins RA, O'kane RL, Simpson IA, *et al.* Structure of the bloodbrain barrier and its role in the transport of amino acids. J Nutr, 2006, 136(1): 218-226.
- 58 耿喜林,徐明丽,尹洁,等. 糖尿病早期脑损伤与线粒体功能障碍. 中国病理生理杂志, 2012, 28(9): 1571-1576.
- 59 姜东朗, 冯洪波, 邱湘哲, 等. ¹⁸F-FDGPET/CT 评价糖尿病前期患者脑葡萄糖代谢的改变. 中国医学影像技术, 2016, 32(8): 1184-1188.
- 60 Zilberter Y, Zilberter M. The vicious circle of hypometabolism inNeurodegenerative diseases: Ways and mechanisms of matabolic correction. JNeurosciRes, 2017, 95(11): 2217-2235.
- 61 Shima T, Jesmin S, Matsui T, *et al.* Differential effects of type 2 diabetes on brain glycometabolism in rats: focus on glycogen and monacarboxylate transporter 2. J Physiol Sci, 2018, 68(1): 69-75.
- 62 DiNuzzo M, Mangia S, Maraviglia B, *et al.* Does abnormal glycogen structure contribute to increased susceptibility to seizures in epilepsy. Metab Brain Dis, 2015, 30(1): 307-316.
- 63 Tricò D, Herzog RI. Metabolic brain adaptations to recurrent

- hypoglycaemia may explain the link between type 1 diabetes mellitus andepilepsy and point towards future study and treatment options. Diabetologia, 2017, 60(5): 938-939.
- 64 王慧萌, 赵志刚. 血糖水平对糖尿病缺血性脑损伤影响研究进 展. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(2): 114-116.
- 65 朱责梅, 杨丝丝, 伍迪, 等. 胰岛素抵抗与糖尿病脑病. 生理科学 进展、2016、47(5): 395-400.
- 66 周佳秀, 田绍文, 旷昕. 能量代谢在癫痫疾病中的研究进展. 新医 学, 2019, 50(12): 881-885.
- 67 Stauss HM, Stangl H, Clark KC, et al. Cervical vagal nerve stimulation impairs glucose tolerance and suppresses insulin release in conscious rats. Physiol Rep, 2018, 6(24): e13953.
- 68 Meyers EE, Kronemberger A, Lira V, et al. Contrasting effects of afferent and efferent vagal nerve stimulation on insulin secretion and Blood glucose regulation. Physiol Rep, 2016, 4(4): e12718.
- 69 江波, 邹大进, 马向华, 等. 生酮饮食干预2型糖尿病中国专家共 识(2019年版). 实用临床医药杂志, 2019, 23(3): 1-6.
- 70 Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, et al. Low-carb and ketogenic diets in type 1 and type 2 diabetes. Nutrients, 2019, 11(5): 962.
- 71 Genc BO, Dogan EA, Dogan U, et al. Anthropometric indexes, insulin resistance, and serum leptin and lipid levels in women with cryptogenic Epilepsy receiving topiramate treatment. J Clin Neurosci, 2010, 17(10): 1256-1259.
- 72 Snyder MJ, Gibbs LM, Lindsay TJ. Treating painful diabetic peripheral neuropathy: An update. Am Fam Physician, 2016, 94(3): 227-234.
- 73 Lee JTC, Shanina I, Chu YN, et al. Carbamazepine, a beta-cell protecting Drug, reduces type 1 diabetes incidence in NOD mice. Sci Rep, 2018, 8(1): 4588.
- 74 Oda H, Okuda Y, Yoshida Y, et al. Phenobarbital reduces blood glucose and Gluconeogenesis through down-regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) gene expression in rats. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 466(3): 306-311.
- 75 Fathallah N, Slim R, Larif S, et al. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. Drug Saf, 2015, 38(12): 1153-1168.
- 76 Verrotti A, laTorre R, Trotta D, et al. Valproate-induced insulin resistance and obesity in children. Horm Res, 2009, 71(3): 125-131.
- 王莹, 宋凡. 非酮症高血糖性癫痫发作 15 例临床分析. 山东医药, 2012, 52(32): 48-50.

- 78 Peng S, Yang J, Wang Y, et al. Low-dose intranasal insulin improves cognitive function and suppresses the development of epilepsy. Brain Res, 2020, 1726: 146474.
- O'Malley D, Shanley LJ, Harvey J. Insulin inhibits rat hippocampal neurones via activation of ATP-sensitive K+ and large conductance Ca2+-Activated K+ channels. Neuropharmacology, 2003, 44(7): 855-863
- DeBundel D, Fafouri A, Csaba Z, et al. Trans-modulation of the somatostatin type 2A receptor trafficking by insulin-regulated aminopeptidase decreases limbic seizures. JNeurosci, 2015, 35(34): 11960-11975.
- 81 Wei X, Liu X, TanC, et al. Insulin attenuates epileptiform Discharge-induced oxidative stressby increasing zinc-α2-Glycoprotein in primary cultured cortical neurons. Neuro Report, 2019, 30(8): 580-585.
- 82 Nandini HS, Yam NP, Krishna KL. Envision in the neuro protective effect of Metformin in experimental epilepsy: A portrait of molecul arcrosstalk. Life Sciences, 2019, 233: 116686.
- Okada K, Yamashita U, Tsuji S. Ameliorative effect of pioglitazone onseizure responses in genetically epilepsy-susceptible EL mice. BrainRes, 2006, 1102(1): 175-178.
- Wong SB, Cheng SJ, Hung WC, et al. Rosiglitazone suppresses in hippocampal slice by inhibiting presynaptic glutamate release in a medelof temporal lobe epilepsy. PLos One, 2015, 10(12): e0144806.
- Koshal P, Jamwal S, Kumar P. Glucagon-like Peptide-1(GLP-1) and neuro transmitters signaling in epilepsy: An insight review. Neuropharmacology, 2018, 136: 271-279.
- 温跃桃, 吴昆仑, 石全红. 维格列汀通过上调胰高血糖素样肽 1 发挥抗癫痫作用. 南方医科大学学报, 2017, 37(1): 36-43.
- 林镇洲. 格列本脲在大鼠癫痫持续状态脑水肿模型的神经保护 作用及其机制研究. 广州: 南方医科大学, 博士学位论文, 2017.
- Singh P, Rao SC, Parikh R. Neonatal diabetes with intractable epilepsy: DEND syndrome. Indian J Pediatr, 2014, 81(12): 1387-
- 王利柱. 托吡酯联合卡马西平治疗糖尿病合并癫痫患者的效果. 慢性病学杂志, 2020, 21(4): 558-560.
- 曹建玺. 糖尿病合并癫痫持续状态 90 例临床观察. 糖尿病新世 界, 2014, (12): 41.

拉考沙胺和吡仑帕奈单药治疗癫痫的 研究进展



渠蕊1,2,陈旭勤1,戴园园2

- 1. 苏州大学附属儿童医院 神经内科 (苏州 215025)
- 2. 徐州医科大学附属医院 儿科 (徐州 221000)

【摘要】 抗癫痫发作药物 (Antiseizure medications, ASMs) 在癫痫患者的治疗中起着重要的作用, 因为大多数患者需要长期的抗惊厥治疗。由于高达 30% 的患者对药物治疗不耐受, 因此需要选择新的治疗。单药治疗是新诊断癫痫治疗的金标准, 如果第一次治疗不成功, 可以选择第二次单药治疗。拉考沙胺 (Lacosamide, LCM) 和吡仑帕奈 (Perampanel, PER) 是第三代新型 ASMs, 最新被批准用于局灶性癫痫的单药治疗。PER 对 α-氨基-3-羟基-5-甲基 4-异恶唑丙酸 (AMPA) 受体具有独特的和选择性的作用模式。LCM 通过选择性地增强电压门控钠通道的慢失活来发挥作用。文章对拉考沙胺和吡仑帕奈的作用机制、药物代谢动力学, 以及作为单药治疗在癫痫患者中的有效性及安全性等方面作一综述, 以期为临床医师提供用药参考, 利于癫痫的个体化治疗。

【关键词】 拉考沙胺; 吡仑帕奈; 单药治疗; 癫痫

癫痫是最常见和最严重的神经系统疾病之一, 影响着全世界约5000多万人[1]。尽管目前有多达28 种不同的抗癫痫发作药物 (Antiseizure medications, ASMs)[2], 但仍有大约 1/3 的患者癫痫发作难以挖 制[3,4]。因此, 具有新的作用机制的 ASMs 引起了人 们极大的兴趣,这将会提高癫痫治疗的疗效。2008 年以后国际监管机构批准上市的 ASMs 被称为第三 代 ASMs, 包括拉考沙胺 (Lacosamide, LCM)、卢非 酰胺(Rufinamide)、瑞替加滨、吡仑帕奈 (Perampanel, PER)、醋酸艾司利卡西平以及布瓦 西坦[5,6]。其中 LCM、PER 和卢非酰胺具有新的作 用机制。目前在中国上市的第三代 ASMs 包括 LCM 和 PER。单药治疗是治疗新诊断癫痫的金标 准。癫痫患者接受单药治疗有两种方式:① 初始 单药治疗(Primary monotherapy, PM)): 未服用 ASMs 的新诊断癫痫患者开始选择一种 ASMs 治 疗;②转换单药疗法(Conversion monotherapy, CM): 服用多种 ASMs 的患者通过逐渐减少 ASMs 转换为一种药物治疗[7]。约有50%~70%的患者通 过单药治疗获得癫痫缓解[8]。单药治疗在依从性、 药物之间相互作用和可能的成本方面优于多药治

1.1 拉考沙胺 LCM 是一种功能性氨基

以期为临床用药提供参考。

1 药物概况、药效学和药代动力学

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[11]。LCM 除选择性作用于慢失活钠通道外,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[12,13]。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

疗。一种新的 ASMs 的评估遵循一种逐步的方法:

首先确定其作为一种辅助治疗与安慰剂在治疗难

治性癫痫发作方面的疗效,然后该药物可能作为一

线单一疗法进行研究^[9]。最新的 ASMs 最初仅允许

作为添加治疗使用,作为单一疗法使用的授权可能

需要几年时间。非盲试验和特殊癫痫综合征适应 证被推荐支持单一疗法的使用^[10]。LCM 和 PER 获

得单药治疗批准的途径也不例外。现就 LCM 和

PER 的作用机制、药物代谢动力学,以及在癫痫患

者中单药治疗的有效性、安全性等方面作一综述,

DOI: 10.7507/2096-0247.20210057

基金项目: 江苏省自然科学基金(面上)项目(BK20201175); 省六大人才高峰项目(WSN-028); 江苏省重点研发计划(社会发展)项目(BE2018661); 苏州市临床重点病种诊疗技术专项项目(LCZX201810)

通信作者: 陈旭勤, Email: xuqinlili@163.com

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[14]。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 14~16h, 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[15]。

作为唯一一种高度选择性作用于钠离子通道 慢失活的阻滞剂, LCM 于 2008 年在欧盟率先上 市,被批准用于16岁及以上癫痫患者局灶性发作 的添加治疗。2017年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岁及 以上患者的局灶性癫痫的单药治疗和添加治疗[16,17]。 LCM 于 2019 年 3 月在我国上市。它是第一个在中 国上市的第三代新型 ASMs。2021年2月由中国国 家药品监督管理局正式批准 LCM 单药治疗 4 岁及 以上的局灶性癫痫患者。在欧洲,单药治疗时, LCM 的最大批准剂量为 600 mg/d, 作为添加治疗 时为 400 mg/d^[17]。LCM 对癫痫患者的认知和行为 有正向改善作用,能显著改善癫痫患者的执行功能 和言语记忆[18,19]。精神共患病在癫痫患者中很常 见,据估计,20%~30%的癫痫患者伴有精神障碍[20], LCM 可改善癫痫患者的情绪及精神状态[21]。一项 关于 LCM 与卡马西平治疗局灶性癫痫的 Ⅲ 期国 际随机双盲试验数据发现卡马西平升高血脂,而 LCM 对血脂没有影响, 支持 LCM 作为新发局灶性 癫痫的合适选择^[22]。据报道 LCM 可引起肝酶升高^[23]、 低钠血症[24]、骨密度减低[25], 此外已有 LCM 心脏毒 副作用的报道,使用 LCM 的癫痫患者诱发出心房 颤动[26]、完全性房室传导阻滞[27]、QRS 延长[28], 持续 性室性心动过速[29]等, 当药物剂量过高时心脏不良 反应则更为明显, 临床医生在开具 LCM 处方时需 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。

1.2 吡仑帕奈

PER 是突触后神经元上离子型 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸 (α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4isoxazolepropionic acid, AMPA) 受体拮抗剂, 通过 与 AMPA 受体非竞争性结合, 从而抑制谷氨酸诱 导的过度神经传递,发挥抗癫痫作用[30]。即使在谷

氨酸水平升高时也不会被谷氨酸取代, 维持拮抗 AMPA 受体的作用, 延长药物作用时间。在治疗剂 量下, PER 被认为仅阻断一小部分 AMPA 受体电 流,足以延缓癫痫样放电,同时保留大多数正常的 突触传递^[30]。PER 口服给药后, 吸收迅速且完全, 空腹状态药物作用的峰值时间为 0.5~2.5 h。进食 并不会影响其吸收程度, 但会减慢吸收速度, 药物 的峰值浓度较空腹状态时低 28%~40%, 并伴有药 物作用峰值时间延迟 2~3 h。半衰期平均为 105 h, 肝功能不全者半衰期延长。PER 具有较高的蛋白 质结合率 (>95%) 和较长的半衰期 (~105 h), 主要 由细胞色素 P450 (CYP) 3A4 代谢, 使用 CYP 诱导 剂 (如奥卡西平) 会降低 1/2~2/3 的 PER 血药浓 度。该药在体内的排泄 30% 经尿液,约 70% 经粪 便,另有少量可经唾液[31,32]。

PER 是第一个获得监管批准的 AMPA 受体拮 抗剂。2012年,美国 FDA 批准 PER 口服片剂上 市, 并仅可作为添加治疗用于 12 岁及以上的局灶 性癫痫发作患者。2017年7月,美国 FDA 批准了 PER 作为单一疗法的补充新药申请, 用于 12 岁及 以上癫痫患者的局灶性发作,包括局灶性伴全面强 直阵挛发作的治疗[33]。日本在 2020 年 1 月获得 PER 单药治疗的适应症。PER 于 2019 年 9 月在我 国上市,每天一次用于12岁及以上局灶性癫痫的 添加治疗,在2020年7月拿到单药治疗的免临床 批准。这使得更多的患者可以选择单剂 ASMs 治 疗。不良反应监管试验中报告的 PER 最常见的不 良反应是头晕、嗜睡、疲劳、易怒、恶心和跌倒[33]及 体重增加^[34]等。同时, 使用 PER 最大的问题是, 每 天剂量为 8mg 或更多时, PER 容易引起或加重精神 和行为不良事件,尤其是愤怒、敌意和攻击[35]。关 于认知功能的变化,美国和英国的一项研究对 12~18岁的使用 PER 治疗的局灶性癫痫患者进行 认知功能随访评估, 结果显示 PER 治疗组与安慰剂 组在整体认知评分上无差异, 在其他一些领域有细 微的差异:相较于安慰剂组,使用 PER 治疗的患者 情景记忆能力得到了一定的改善, 但其连续性注意 力和记忆速度均有所下降。总的来说, PER 对儿童 认知功能的影响较小[36,37]。

临床试验阶段的疗效和耐受性

2.1 临床试验阶段拉考沙胺单药治疗的疗效和耐 受性

LCM 使神经元钠通道缓慢失活。一项 Ⅲ 期双 盲转单药研究(SP902; NCT00520741)是 2007 年

8月至2012年12月在美国、加拿大、欧洲和澳大利 亚进行的以 16~70 岁的局灶性癫痫患者作为研究 对象的试验。共425例局灶性癫痫患者入组,其中 共有 271 例 (63.8%) 完成了 LCM 的 CM (即服用多 种 ASMs 的患者通过逐渐减少 ASMs 转换为 LCM 单药治疗)。在 400 mg/d 组中, 41.7% 的患者在 10 周单药治疗期间发作频率比基线下降≥50%,14.9% 保持癫痫无发作。在 300 mg/d 组中, 癫痫发作频 率降低≥50%或变为癫痫无发作的患者比例与 400 mg/d 组相当[38]。两项非盲转单药试验, 其中一 项为前瞻性试验[39],另一项为回顾性试验[40]。对 58 例患者进行的非盲前瞻性单中心研究显示, 在停用 联合 ASMs 1年后, LCM 单药治疗的保留率为 63.8%, 其中 32 例患者 (55.2%) 癫痫无发作[39]。对西班牙 6 个癫痫中心收集的 66 例患者进行的回顾性研究显 示, 2/3 的患者使用 LCM 单一疗法可达到癫痫无发 作[40]。SP0993型(NCT01243177)是在欧洲、北美和 亚太地区的 29 个国家 185 个地点 (癫痫专科或普 通神经病学中心)进行的一项 Ⅲ 期、多中心、随机、 双盲、非劣效性试验[41], 用来比较 LCM 和卡马西平 控释片(Controlled-release carbamazepine, CBZ-CR) 单药治疗癫痫患者的有效性和安全性。共888例局 灶性癫痫患者入组,随机分配治疗药物,444 例服 用 LCM 的患者和 442 例服用 CBZ-CR 的患者被纳 入完整分析数据集。在这项大规模的双盲试验中, 在完整的分析数据集中,超过6个月的随访期,328 例 (74%) LCM 单药治疗和 332 例 (75%) 接受 CBZ-CR 单药的患者报告了药物相关性不良事件, 分别 有 47 例 (11%) 和 69 例 (16%), 出现了导致停药的 药物相关性紧急不良事件。LCM 单药治疗组 327 例 (74%) 和 CBZ-CR 单药治疗组 308 例 (70%) 达到 癫痫无发作。研究结果显示 LCM 单药治疗局灶性 癫痫的安全性及有效性并不劣于 CBZ-CR。LCM 作为一线单药治疗,对于年龄在16岁及以上的新 诊断局灶性癫痫患者具有良好的疗效和耐受性,是 新诊断癫痫患者的一种合适的治疗选择[41]。多中 心、双盲研究(SP902; NCT00520741) 最常见的药 物相关性不良反应(>10%)为头晕(24.0%)、头痛 (14.4%)、恶心(13.4%)、惊厥(11.5%)、嗜睡 (10.4%)和疲劳(10.1%);大多数药物相关性不良 反应 (74.1%) 为轻度至中度。17 例患者 (4%, 均接 受 400 mg/d) 出现严重的药物相关性不良反应[38]。

2.2 临床试验阶段吡仑帕奈单药治疗的疗效和耐受性

PER 是一种高效、选择性的 AMPA 型谷氨酸受

体拮抗剂,具有广谱的抗惊厥活性和新颖的作用 机制,是合理综合治疗的首选药物[4]。Kwan等[42] 在 9 个 Ⅱ期和Ⅲ期研究的非盲延期阶段 (Openlabelextension, OLEx) 部分中, 报道了患者转为 PER 单药治疗的病例。在参与 OLEx 研究的 2245 例患者中,7例具有耐药性的局灶性癫痫患者,停 用了所有除 PER 外其他所有 ASMs, 转为 PER 单药 治疗。患者接受 PER 单药治疗的持续时间长达 1099 天(>3年)。大多数模式剂量为12 mg。其中5例 患者在基线检查和最后 13 周单药治疗期间的总体 癫痫发作频率降低≥90%, 其中3例患者无癫痫发 作。PER 单药治疗总体疗效良好, 单药治疗有效性 与辅助治疗的临床和上市后经验一致。5 例患者在 PER 单药治疗期间最常见的紧急不良反应事件 (Treatment-emergent adverse events, TEAEs) 是精 神疾病(2例患者),包括易怒、情绪波动、紧张和 惊恐发作。PER 单药治疗安全性与 PER 辅助治疗 相似。342 号研究 (NCT03201900; FREEDOM)[43] 是一项非盲性、单臂、Ⅲ 期临床研究。它是日本和 韩国首次对年龄在12岁及以上的新诊断的局灶起 源痫性发作(Focal-onset seizures, FOS)继发或不继 发全面性痫性发作(Focal to bilateral tonic-clonic seizures, FBTCS)的癫痫患者进行 PER 单药治疗的 研究。对最初诊断为局灶性发作的癫痫患者进行 PER 单药治疗(4 mg/d, 或癫痫发作后滴定至 8 mg/d)的研究。在26周的维持期内,4 mg/d的癫 痫自由率为 46/73 (63.0%), 最后评估剂量 (4 mg/d 或 8 mg/d)的癫痫自由率为 54/73 (74.0%)。 PER 单 药疗法 (4 mg/d 或 8 mg/d) 可能适用于目前未经治 疗的 FOS 伴/不伴 FBTCS。

3 常规临床工作中的疗效和耐受性

3.1 常规临床工作中拉考沙胺单药治疗的疗效和 耐受性

2018年 Maloney 等[44]发表了一项 LCM 单药治疗的研究,对 45 例患者进行了回顾性、非干预性、单中心研究。本研究的主要目的是评估在常规临床工作中 LCM 单药治疗癫痫患者的随访 1 年后的保留率及疗效,结果显示 12 个月的保留率为51%(n=23),40%(n=18)癫痫患者的发作频率减少了50%以上,35.5%(n=16)的癫痫患者发作消失[44]。Zawar等[45]报道了一例患有药物难治性 Jeavons 综合征 15 岁女性,经标准日剂量的 LCM 单药治疗后癫痫缓解。这突出了在其他药物无效或不能耐受的情况下,LCM 作为治疗该综合征的一种选择的

潜在作用。国内有研究发现 72 例接受 LCM 治疗 的癫痫患者被纳入研究, 其中有 6 例接受 LCM 单 药治疗,结果显示在抗癫痫治疗中加入 LCM 使约 69%的患儿产生积极反应,癫痫无发作率在14%~ 20%之间。到研究结束时,11例癫痫发作频率减 少≥50%, 其中 6 例接受 LCM 单药治疗的患者获得 癫痫发作自由[46]。

3.2 常规临床工作中 PER 单药治疗的疗效和耐受性

Dirani 等[47]报告一例 Lafora 病患者, 在接受 PER 单药治疗后,发作频率及相关的神经和认知功 能障碍有了显著的改善, 表明 PER 是第一个潜在的 有效治疗 Lafora 病的药物。在西班牙 20 家医院正 常临床诊疗条件下,进行了一项关于 PER 单药治疗 FOS 癫痫患者的有效性和安全性的回顾性、观察 性、非干预性研究[48]。98 例 FOS 患者接受 PER 单 药治疗(初始单药或转换性单药治疗),80%的患者 在1年后仍继续接受治疗。大多数患者在低剂量 时癫痫发作有所改善。6个月和12个月时的应答 率分别为 70.1% 和 52.8%, 同一时间点的癫痫发作 自由率分别为 56.1% 和 41.5%。单药治疗通常耐受 性良好, 很少有患者在转为单药治疗后出现癫痫发 作恶化。在最后一次随访中, 仅有 16% 的患者报告 了导致停药的短暂不良事件。在这方面,欧洲先前 的一项研究[49]表明, PER 单一疗法是可行的, 该研 究的患者人数较少, 随访时间较短。两项临床研究 已经表明,在高达4%的局灶性癫痫或特发性全面 性癫痫 (Idiopathic generalized epilepsy, IGE) 患者 中, 通过转换为 PER 单药治疗, 可以获得良好的疗 效和耐受性[50,51]。

4 小结与展望

目前单一疗法许可证的监管程序是讨论的主 要焦点,为促进癫痫治疗的进一步研究,需要新的 ASMs 单一疗法许可证政策。第三代新型 ASMs 在 选择性作用机制、对认知功能无副作用和缺乏相互 作用方面显示出明显的优势。LCM 和 PER 的优点 是没有相互作用的干净的药代动力学。目前的研 究结果清楚地表明了 LCM 和 PER 在癫痫患者单药 治疗方面具有良好的疗效和耐受性, 因此 LCM 和 PER 可相关癫痫患者初始单药治疗的有价值的选 择。初步研究表明, LCM 和 PER 对认知功能无不 良影响。需要进一步的安全性数据,特别是关于体 重增加、骨骼健康和妊娠期畸形率的数据,因为这 些变量将影响第三代新型 ASMs 作为初始单一疗法 的未来成功率。

参考文献

- Baulac M, De Boer H, Elger C, et al. Epilepsy priorities in Europe: a report of the ILAE-IBE epilepsy advocacy Europe task force. Epilepsia, 2015, 56(11): 1687-1695.
- 2 Vossler DG, Weingarten M, Gidal BE, et al. Summary of antiepileptic drugs available in the United States of America. Epilepsy Curr, 2018, 18(4_suppl): 1-26.
- Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. Neurology, 2012, 78(20):
- 4 Tsai JJ, Wu T, Leung H, et al. Perampanel, an AMPA receptor antagonist: from clinical research to practice in clinical settings. Acta Neurol Scand, 2018, 137(4): 378-391.
- 5 Johannessen Landmark C, Johannessen SI, Patsalos PN. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: Current status and future prospects. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2020, 16(3): 227-238.
- 6 Singh KP, Verma N. Teratogenic potential of third-generation antiepileptic drugs: Current status and research needs. Pharmacol Rep, 2019, 71(3): 491-502.
- Santulli L, Coppola A, Balestrini S, et al. The challenges of treating epilepsy with 25 antiepileptic drugs. Pharmacol Res, 2016, 107:
- Gschwind MA, Seeck M. Modern management of seizures and epilepsy. Swiss Med Wkly, 2016, 146: w14310.
- Brigo F. Lacosamide monotherapy for newly diagnosed epilepsy. Lancet Neurol, 2017, 16(1): 20-22.
- 10 Mintzer S, French JA, Perucca E, et al. Is a separate monotherapy indication warranted for antiepileptic drugs? Lancet Neurol, 2015, 14(12): 1229-1240.
- 11 Holtkamp D, Opitz T, Niespodziany I, et al. Activity of the anticonvulsant lacosamide in experimental and human epilepsy via selective effects on slow Na+ channel inactivation. Epilepsia, 2017, 58(1): 27-41.
- 12 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. Neuroreport, 2018, 29(16): 1384-1390.
- 13 凡振玉, 王天成. 拉考沙胺在老年癫痫患者中的应用进展. 癫痫 杂志, 2021, 7(02): 147-151.
- 14 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.
- 15 Cawello W. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of lacosamide. Clin Pharmacokinet, 2015, 54(9): 901-914.
- 16 Hoy SM. Lacosamide: a review in focal-onset seizures in patients with epilepsy. CNS Drugs, 2018, 32(5): 473-484.
- Rosenow F, Brandt C, Bozorg A, et al. Lacosamide in patients with epilepsy of cerebrovascular etiology. Acta Neurol Scand, 2020, 141(6): 473-482.
- 18 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 Behav Case Rep, 2018, 10: 35-37.
- 19 Meschede C, Witt JA, Rademacher M, et al. Evaluating the longerterm cognitive effects of adjunctive perampanel compared to lacosamide in a naturalistic outpatient setting. Seizure, 2018, 58: 141-146.

- 20 Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. Acta Neurol Scand, 2004, 110(4): 207-220.
- Chen B, Choi H, Hirsch LJ, et al. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. Epilepsy Behav, 2017, 76: 24-31.
- 22 Mintzer S, Dimova S, Zhang Y, et al. Effects of lacosamide and carbamazepine on lipids in a randomized trial. Epilepsia, 2020, 61(12): 2696-2704.
- 23 Matsudaira T, Terada T, Araki Y, et al. HyperCKemia associated with lacosamide therapy in an elderly patient with focal onset epilepsy. Seizure-Eur J Epilep, 2018, 63: 14-16.
- 24 Gupta SS, Patti R, Lindsay D, et al. Lacosamide: Associated Hyponatremia. Am J Ther, 2018, 25(6): e729-e730.
- 25 Simko J, Fekete S, Malakova J, et al. The effect of lacosamide on bone tissue in orchidectomised male albino Wistar rats. Biomed Pap, 2015, 159(3): 394-399.
- 26 Corbellini ÁB, Torre PP, Hristova VN, et al. Cardioembolic acute cerebral micro-infarcts in the context of atrial fibrillation after lowdose intravenous infusion of lacosamide. Epileptic Disord, 2020, 22(1): 83-89.
- 27 Lachuer C, Corny J, Bézie Y, et al. Complete atrioventricular block in an elderly patient treated with low-dose lacosamide. Cardiovasc Toxicol, 2018, 18(6): 579-582.
- 28 Ng PC, Schimmel J, Wang GS. Lacosamide overdose: a case of QRS prolongation and seizure. J Emerg Med, 2019, 56(6): 652-656.
- 29 Berei TJ, Lillyblad MP, Almquist AK. Lacosamide-induced recurrent ventricular tachycardia in the acute care setting. J Pharm Pract, 2018, 31(2): 222-226.
- 30 Potschka H, Trinka E. Perampanel: Does it have broad-spectrum potential? Epilepsia, 2019, 60: 22-36.
- 31 Yamamoto Y, Shiratani Y, Asai S, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of perampanel in Japanese patients with epilepsy. Seizure, 2020, 83: 181-186.
- 32 Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: a novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. Epilepsia, 2015, 56(1): 12-27.
- 33 Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. Epilepsia, 2013, 54(8): 1481-1489.
- 34 Brodie MJ, Stephen LJ. Prospective audit with adjunctive perampanel: preliminary observations in focal epilepsy. Epilepsy Behav, 2016, 54: 100-103.
- 35 Ettinger AB, LoPresti A, Yang H, et al. Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the noncompetitive AMPA receptor antagonist perampanel. Epilepsia, 2015, 56(8): 1252-1263.
- 36 Meador KJ, Yang H, Piña-Garza JE, et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: a randomized trial. Epilepsia, 2016, 57(2): 243-251.
- 37 褚思嘉, 汤继宏. 第三代新型抗癫痫药吡仑帕奈在癫痫治疗中的

- 研究进展. 癫痫杂志, 2021, 7(01): 58-61.
- 38 Wechsler RT, Li G, French J, et al. Conversion to lacosamide monotherapy in the treatment of focal epilepsy: results from a historical-controlled, multicenter, double-blind study. Epilepsia, 2014, 55(7): 1088-1098.
- Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N, et al. Lacosamide monotherapy for partial onset seizures. Seizure, 2015, 27: 71-74.
- Giráldez BG, Toledano R, García-Morales I, et al. Long-term efficacy and safety of lacosamide monotherapy in the treatment of partial-onset seizures: a multicenter evaluation. Seizure, 2015, 29: 119-122.
- 41 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. Lancet Neurol, 2017, 16(1): 43-54.
- 42 Kwan P, Mintzer S, Laurenza A, et al. Evaluation of perampanel as monotherapy for focal seizures: experience from open-label extension studies. Epilepsy Behav Case Rep, 2018, 9: 1-5.
- 43 Yamamoto T, Lim SC, Ninomiya H, et al. Efficacy and safety of perampanel monotherapy in patients with focal-onset seizures with newly diagnosed epilepsy or recurrence of epilepsy after a period of remission: The open-label Study 342 (FREEDOM Study). Epilepsia Open, 2020, 5(2): 274-284.
- 44 Maloney E, McGinty RN, Costello DJ. Real world experience with lacosamide monotherapy-a single center 1-year follow-up study. Epilepsy Res, 2018, 142: 16-19.
- 45 Zawar I, Franic L, Knight EP. Response to lacosamide monotherapy in a patient with medically refractory Jeavons syndrome: a case report and review of the literature. Epileptic Disord, 2020, 22(5): 643-647.
- 46 Zhao T, Li H, Ma L, et al. Safety, efficacy, and tolerability of lacosamide for the treatment of epilepsy in pediatric patients in Uygur, China. Epilepsy Behav, 2021, 117: 107814.
- Dirani M, Nasreddine W, Abdulla F, et al. Seizure control and improvement of neurological dysfunction in Lafora disease with perampanel. Epilepsy Behav Case Rep, 2014, 2: 164-166.
- Toledano Delgado R, García-Morales I, Parejo-Carbonell B, et al. Effectiveness and safety of perampanel monotherapy for focal and generalized tonic-clonic seizures: Experience from a national multicenter registry. Epilepsia, 2020, 61(6): 1109-1119.
- 49 Gil-Nagel A, Burd S, Toledo M, et al. A retrospective, multicentre study of perampanel given as monotherapy in routine clinical care in people with epilepsy. Seizure, 2018, 54: 61-66.
- Jaramillo JA, María JCE, Úbeda JMG, et al. Effectiveness and safety of perampanel as early add-on treatment in patients with epilepsy and focal seizures in the routine clinical practice: Spain prospective study (PERADON). Epilepsy Behav, 2020, 102: 106655.
- 51 Villanueva V, Montoya J, Castillo A, et al. Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: The 12-month GENERAL study. Epilepsia, 2018, 59(9): 1740-1752.

・教学园地・

新医科+5G 背景下神经病学课堂 教学模式新探索



刘文钰1,吴欣桐1,周东1

四川大学华西医院 神经内科 (成都 610041)

【摘要】 本文针对《神经病学》课程教学"一言堂"模式存在的诸多问题,提出在新医科背景下探索如何利用 5G 技术结合现有线上线下混合教学模式,如翻转课堂与线上答疑会结合、手机教学与计算机辅助结合、对分课堂与科研实践结合等来改善教学效果。各大院校应更应立足自身学校发展优势,提前研究 5G 及相关技术发展趋势,抢先布局打造 5G 智慧校园,以期在未来课程教学改革中实现教学水平和科研水平双提升。新型线上线下混合模式教学可有效改善学习气氛,增强学生的自我学习能力,有助于课堂上师生之间的沟通交流,达到教师引导、学生为主体的教学模式,最终让新技术照亮未来课堂。

【关键词】 新医科; 神经病学; 5G 技术; 混合教学

医学教育是培养医药卫生人才的教育活动,培养合格的医务人员是其最主要的任务¹¹,在新的时代背景下,"健康中国"被提升为国家战略,高质量的医学教育是实现健康中国的必要条件,也是当今中国重要的基础工程。近年来我国经济快速发展,医学知识及先进技术也快速更新,培养具备较高临床、科研及人文素质的全方位医学人才迫在眉睫¹²。如何紧跟时代步伐,在崭新的时代背景下,突破传统医疗教育模式,进一步加强医学生各项能力的培养,是当今医学教育所面临的挑战。

2019 年 4 月,教育部相关部门开始实施发布 "六卓越一拔尖" 计划 2.0,紧接着有关部门开展了多次组织学习和讨论,重点强调 "四新"建设,"新医科"便是其中之一。自此,新医科已然成为当代经济环境下医学高等教育改革的重要战略选择^[3,4]。医学课程教学改革也已经成为众多高等教育学校的教学改革热地。基于此,各高校对于急需适应新医科背景的教育提出了更全面的要求。作为授课教师,如何激发学生学习的潜能,让学生在课堂上自主的"忙"起来,教学授课"活"起来,真正做到"坐到前面来,把头抬起来,提出问题来",进一步提高学生的应用能力和创新性,也成为亟待思考的问题。

2019年同样也是 5G 技术的商用元年, 5G 网络

技术相对 4G 移动通信技术有着重大突破, 其特点 主要是超低延迟,超高传输速率,传输量大,首批 重点行业的应用包括制造业、研发设计、远程操 控、电力、医疗等高新产业,在帮助企业降低成本、 提高质量、增加效能等方面取得了显著成效。目 前,5G 也从重点领域试点探索阶段转入快速推广 阶段。教育领域无疑是接下来应广泛布局的一个 重点领域, 在医学教育和医疗服务领域, 这些优势 不仅可以使远在千里之外近距离的感受远程教学, 同时也让优质的教学资源、医疗资源共享变成可 能。如在去年世界新冠疫情大流行期间,在四川省 卫健委领导下,四川大学华西医院基于医院 5G 信 息技术平台,以华西医院为中心节点,实现全省新 型冠状病毒感染肺炎的远程会诊"一张网",为全 省 27 家省市级新型冠状病毒感染肺炎救治定点医 院实施专业、及时、同质化的医疗指导。高校智能 学习体系建设必然是教育教学的大趋势,5G 技术 的出现代表着智能学习教育体系进入传统课堂,并 以一种新的教学手段丰富现阶段的高校教学,并将 有趋势成为常态化教学手段, 必将为高等教育和学 科建设带来巨变[5]。

《神经病学》是临床医学中重要的专业课程^[6], 是着力研究神经系统的一门重要临床学科。中枢 神经系统包括脑和脊髓,有精细的神经解剖结构, 复杂的神经纤维束传导,神经系统异常可以表现为 运动,感觉,语言,意识等各个方面的障碍,至今仍 有很多未解之谜。《神经病学》的知识复杂而抽 象,病种繁杂,定性定位分析、诊断的难度大,但目

DOI: 10.7507/2096-0247.20210058

基金项目: 四川省科技厅项目 (2019YFH0196, 2020YJ0062) 通信作者: 吴欣桐, Email: 36853839@qq.com; 周东, Email: zhoudong66@yahoo.de

前教学形式多为在课堂上单纯讲授理论知识,导致 课程学习过程中大部分学生为应付考试而对基本 概念和知识点死记硬背,对内容理解不深刻,也不 利于培养学生临床思维。且课程本身课时安排较 为紧张,通常授课老师以点带面,对常见病,多发 病,以及教学大纲要求的重点疾病进行着重讲授, 学生对神经内科一些复杂病的了解不够深入,对于 神经内科的基本功如问诊,体格检查不能完全掌握。

这些客观原因导致神经病学课程教学"一言 堂"模式的"合理"存在。但事实上,神经病学课 程的理论知识复杂, 尤其需要学生主动思考、主动 提问,这就要求教师的上课内容以及形式更加丰富 多彩,真正将教与学、思与动相结合,调动学生的 积极性主动去学习,实现"先学后教、以学定教" 的教学目标。在科学技术飞速发展, 医学知识日新 月异的今天,神经病学课程教学中应该如何充分利 用先进技术,摆脱传统填鸭式的"一言堂"教学, 提高同学们知识的获得感和成就感呢? 本文的主 要内容是探索新医科和 5G 技术背景下《神经病 学》课程教学新模式。

1 翻转课堂+手机教学

"翻转课堂"模式已经被很多高校老师采纳 并有不少成功案例报道。在此模式下, 学生可以成 为课堂的主角,他们更为主动地参与到整个教学环 节中[7]。在这个过程中, 教师传统的主角光环褪 去, 教师通过设计教学活动, 引导学生讨论, 学生 感觉到教学内容充实,课堂上参与积极性提高。在 每次课程结束后,教师也不断总结反思,再次加工 和改进课程内容, 使学生变被动学习为主动学习[8]。 例如在讲癫痫的时候, 教师要求同学们自学课本知 识, 并把已经准备好的 PPT 讲义提前发给学生, 以 帮助其消化,并要求在原来 PPT 的基础上进一步查 阅资料如科普知识等以丰富教学相关内容。课程 内容分为三部分相应分给三个组的学生提前学 习。学生通过消化的课本基础知识,观察教师提供 的典型癫痫发作教学视频中的癫痫发作细节,并根 据查询的资料理解癫痫的临床表现及定位诊断。 这样章节中各个小知识点有理论,有临床案例,学 生兴趣很浓,积极性也可以提到很大提高。

由于网络的普遍,各大高校教学环节中学生手 机问题一直是一个难以解决的难题,课堂上"低头 一族"现象普遍存在,与其"封杀"手机不如主动 欢迎它的"加入",和平共处取长补短。在校园 5G 智慧网络容量大、速度快的背景下, 充分利用手 机移动终端为"翻转课堂"实现更多互动[9]。在教 学过程中, 教师讲课内容不可照本宣科, 通过课程 内容穿插自己的心得体会和研究成果, 然后提出某 些具体问题,这些问题书本上没有,只能通过网络 查询补充材料。同时让学生利用微信公众平台分 享查询探究的内容,交流网络学习经验,课堂上的 手机已经变成了教学的一部分。然后老师再从自 身的科研角度做出讲解,组织小组讨论,改善以往 课堂气氛,进而达到教学相长的目的。

采用"翻转课堂+手机教学"的模式,不仅体 现了教学的多样性、灵活性与系统性, 也在很大程 度上提升了教师在教学理念、教学设计、信息技术 应用等方面的教学能力,从另一方面解决了课堂手机问题。

2 线上精准慕课+线下课堂

在现代 5G 通讯技术的支持下,海量数据通过 云端计算渲染后通过 5G 网络下传, 网络上包罗万 象的信息可以成为我们高校课堂教学的最好的资 源。"慕课"(MOOC),即大型开放式网络课程 在网络大环境下应运而生,然而"慕课"却有着明 显的缺陷, 最主要的仍是互动性不足。课堂教学是 实体的, 师生可以相互交流的所在。以"慕课"为 代表的在线课堂导致缺乏必要的沟通交流, 无法确 保学生的注意力集中,同时也忽略了学生对于课程 的接受程度[10]。

这是由"慕课"的教学模式特点决定的。 "慕课"所自带的丰富学习资源,在某种程度上确 实拓宽了学习的知识范围,但也极易把一些课程的 主线淹没,这种情况下教师便不易把握"慕课"教 学内容及进度, 也丧失了制定教学目标的原有目 的。为了避免上诉情形发生,在教学环节上利用传 统"慕课"模式, 打造精准"慕课"学习模式。如 授课教师精心设计和准备课程视频,同时将课程背 景视频、音频、多媒体课件等资料提前放到"慕 课"云端,学生可随时通过手机和电脑访问,通过 云端的教学资源提前学习课堂内容, 带着疑问进行 线下课堂学习[11]。如此,建立与形成由课前疑问、 课堂讨论、课堂测验等要素相互贯通的线上线下混 合式课堂教学法。比如授课教师拍摄微视频对比 较难的神经病学知识点进行补充讲解,以便于同学 在课堂上或者课后进行再学习。

这种线上与线下相结合的教学方法,深度融合 了信息技术和教育教学两方面。如在讲述癫痫时, 学生不能理解癫痫的病因,即脑部神经元异常放电 的意思,此外,很多疾病的病因也是了解内容,但

却是理解疾病发生及针对性治疗的关键。在课堂 上由于教学进度等因素,无法完全讨论发病机制的 各种假说, 教师基于丰富的临床经验和科学研究, 可以结合相关文献做成微视频,以便于同学们线上 反复学习,提出问题,线下课堂提问,这种模式可 以保障老师的教学进度又能保证学生对内容的掌 握。此外,对于重点掌握的内容,教师通过手机端 或者电脑端把本节的疑难问题作为课堂任务进行 发布, 学生通过移动端参与问题的讨论, 学生的互 动数据通过"慕课"中课堂记录反馈在授课教师 的"慕课"课堂中,教师可以第一时间掌握学生的 学习动态及重难点掌握程度, 进而调整课堂设计。

这样的"线上精准慕课+线下课堂"的教学形 式,有助于师生高效互动,提升学生在课堂学习的 参与感和兴趣。5G 技术不仅可以保证网络教学视 频的流畅播放,同时也有效地利用了课前课后时 间,有效延长学习时长,网络教学也将变成常态化 教学手段。

3 对分课堂+临床实践

"对分课堂"模式是把课程 45 分钟分为三个 阶段:讲授、吸收及讨论。顾名思义,在一些重点 难点章节授课教师对知识点的讲解是很重要的。 教师通过自己对课本知识点的理解以一种学生容 易理解的方式去教授, 学生在教师讲授之后会变得 更好吸收领会, 为了加强知识点的理解通过课堂讨 论进一步巩固[12]。这种模式下教师讲授了课堂中的 精华部分, 学生又有充分自主学习的机会, 大大地 提高学生的课堂参与度[13,14]。课堂讨论的过程中, 教师不仅要总结上课内容精华, 引导学生参与讨论 和总结,加深对所学知识的理解,还要循循善诱临 床思维。例如在讲解癫痫发作的分类这一节内容 时, 教师通过 PPT 讲解部分性发作和全面性发作的 区别,并要求同学们自行讨论,总结癫痫发作的具 体临床表现,尝试让学生们自己先对具体的临床表 现进行分类。

神经系统疾病的病史询问、体格检查、定位定 性的诊断思维等, 仅通过课堂教学, 学生常常难以 理解和掌握。神经病学学科尤其具有专业性强、实 践性强的特点,知识复杂而抽象,是需要理论联系 实际的一个典型课程,同时,神经病学也是发展最 为迅速的学科之一,对大脑的认识正在逐渐深 入[15, 16]。因此, 教师还需要把课堂延伸到临床实 践,甚至前沿的科学研究领域,通过临床问诊和神 经系统查体,解读辅助检查包括磁共振、腰椎穿

刺、脑电图、肌电图等的结果,向学生展示正规诊 断流程和规范治疗,将书本的概念对接到临床。从 典型的病例入手培养临床思维;也鼓励学有余力 的学生进入课题组参与临床科研探索, 在理论教学 改革的环境下结合创新性临床建设,不仅可以提高 学生的专业能力, 也可以提高学生的科研素养, 实 现全方位发展。

神经病学是一门临床实践与理论知识紧密联 系的学科,在"新医科背景+5G"下传统的教学模 式改变是大势所趋。为了适应新时期课程教学,在 "新医科"背景下,本文提出了基于 5G 网络技术 的神经病学课堂教学模式新探索,包括"翻转课 堂"与课堂手机的结合,线上精准"慕课"与线下 课堂辅助的结合,对分课堂与临床实践的结合等教 学手段运用到课程教学中,从传统的"一言堂"模 式逐渐过渡到学生为主体, 教师引导的教学模式, 从而提 高《神经病学》课程及其临床实践课程的教学质 量,最终培养具备较强专业能力,较高科研素养和 创新能力, 综合素质强的"多元化"医学人才。

参考文献

- 1 向永红, 张云, 农智新, 等. 医疗新常态下医学生临床实践教学中 医患沟通技能及人文素养培育模式研究.大学教育,2021,(5):71-75.
- 2 补充作者. 国内外临床医学高等教育基本情况的调查分析-覆盖全球53个国家的问卷调查研究. 大学教育, 2021, (3): 66-69.
- 3 赵生美, 梁少宇, 陈蕾. 新医科背景下临床研究通识教育课程体 系构建. 医学教育研究与实践, 2021, 29(2): 203-206.
- 4 朱云柯, 林锋, 马林, 等. 协同育人背景下医学研究生培养与过程 管理问题浅析. 医学教育研究与实践, 2020, 28(6): 961-965.
- 5 赵莎, 张振宇, 邓雪琴, 等. 5G背景下继续医学教育的探讨. 中国 继续医学教育, 2020, 12(6): 1-4.
- 6 贾建平, 陈生弟. 神经病学.北京: 人民卫生出版社, 2018.
- 7 何克抗. 从"翻转课堂"的本质,看"翻转课堂"在我国未来的 发展. 理论探讨, 2014, 7:5-16.
- 8 韩秀凤, 辛萍. "翻转课堂" 教学模式研究现状. 考试周刊, 2016, 15: 163-164.
- 9 卫玲, 余凤琼, 张蕾. CAI-PBL-CBT 结合翻转课堂在神经病学临 床教学中的运用. 科教导刊(中旬刊), 2020, 32: 73-75.
- 10 陈子超. 基于微课和慕课的翻转课堂教学设计研究. 中国电化教 育, 2017, 9: 130-134.
- 11 李强, 钱伟东. 文化资本视角下神经病学慕课教育的初步分析. 中国继续医学教育, 2021, 13(12): 115-118.
- 12 杨芬, 张光运, 石进, 等. 四步法临床思维培训在神经病学教学中 的应用.继续医学教育, 2021, 35(1): 42-43.
- 13 张学新. 对分课堂中国教育的新智. 北京: 科学出版社, 2016.
- 14 孙雅娟. 试析网络环境中对分课堂教学模式与翻转课堂的整合. 课程教育研究, 2019, 48:53.
- 15 马毓, 李红燕. 神经病学专业型硕士研究生规范化培训的思考. 中国继续医学教育, 2021, 13(8): 87-91.
- 16 于佳, 王欣. 脑科学:读懂大脑,热爱生命. 国际人才交流, 2021, (4): 32-37.

・Epilepsia专栏・

利用自动病变检测规划立体定向脑电图: 可行性回顾性研究



Wagstyl Konrad*, Adler Sophie*, Pimpel Birgit, et al 郭玉洁 译,慕洁

【摘要】 本回顾性横断面研究评估了将深度学习的难治性癫痫患儿的结构性磁共振成像(MRI)纳入到规 划立体定向脑电图 (SEEG) 植人的可行性和潜在益处。本研究旨在评估自动病变检测与 SEEG 检测出癫痫发作起 始区 (SOZ) 之间的共定位程度。将神经网络分类器应用于基于皮层 MRI 数据的三个队列:① 对 34 例局灶性皮 质发育不良(FCD)患者的神经网络进行学习、训练和交叉验证;②对20名健康儿童对照者进行特异性评估; ③ 对 34 例患儿纳入 SEEG 植入计划的可行性进行了评价。SEEG 电极触点的坐标与分类器预测的病变进行核 验。临床神经生理学家鉴定癫痫发作起源和易激惹区的 SEEG 电极触点位置。若 SOZ 坐标点和分类器预测的病 变之间的距离<10 mm 则被认为是共定位的。影像学诊断病灶的分类敏感度为 74%(25/34)。对照组中未检测到 异常(特异性=100%)。在 34 例 SEEG 植入患者中, 21 例有局灶性皮层 SOZ, 其中 8 例经病理证实为 FCD。分类 器正确地检测了这 8 例 FCD 患者中的 7 例 (86%)。组织病理学存在异质性的局灶性皮层病变患者中, 62% 的患 者分类器输出结果与 SOZ 之间存在共定位。3 例患者中, 电临床提示为局灶性癫痫, SEEG 上无 SOZ 定位点, 但 在这些患者中, 分类器识别了尚未植人的额外异常点。自动病变检测与 SEEG 之间的共定位存在高度的一致性。 我们已经建立了一个框架,将基于深度学习的 MRI 自动病变检测纳入到 SEEG 植入计划。我们的发现支持了对 自动 MRI 分析的前瞻性评估, 以规划最佳电极植入轨迹方案。

【关键词】 深度学习;癫痫;神经影像; 儿科学; 立体定向脑电图

要点

- 机器-学习分类器被成功训练可识别局灶性 皮质发育不良(FCD)
- 分类器识别到的 FCD 患者中, 62% 与立体定 向脑电图(SEEG)定位的癫痫发作起始区结果一 致,而且86%病理组织学证实为FCD
- 分类器在 SEEG 局灶性癫痫患者未植入电极 区域发现了额外的异常-癫痫发作起始区
- 纳入了机器学习的磁共振成像 (MRI) 自动分 析可协助规划立体定向脑电图电极植入轨迹

约 1/3 的癫痫患儿是药物难治性的。有明确局 灶性癫痫发作起始区(SOZ)的儿童患者行神经外 科切除术后,约70%可达到癫痫无发作。外科治疗 要由多学科小组 (MDT) 讨论制定术前方案, 要考 虑到癫痫发作症状学、神经心理学、神经发育和神 经精神评估的结果,以及非侵入性神经成像技术, 包括视频脑电图(VEEG)、磁共振成像(MRI)、正 电子发射断层扫描(PET)和脑磁图。在复杂的患 者中,这些非侵入性的检查结果也是不确定的。

立体定向脑电图(SEEG)可用于定位复杂癫痫 患者的 SOZ。在这个过程中, 植入深部电极可直接 记录脑电活动。目前,电极放置方案是基于 MDT 讨论产生的假设的临床决策。半数选择 SEEG 患 者, MRI 扫描并未显示任何病变或非特异性异常, 这就限制了其准确定位癫痫发作起始区的潜在 能力。

利用机器学习,自动病变检测方法旨在基于结 构 MRI 生成假定的病变位置。这些方法包括基于 体素和基于表面的方法。我们以前开发了一种公 开可用、强大和可被复制的基于表面的方法来识别 局灶性皮质发育不良(FCD)。然而, 大多数先前的 研究都是基于组织学或放射学证实的 FCD 队列, 这并不能完全捕捉到 MDT 进行术前评估的诊断不 明确患者的复杂性和异质性。

这项回顾性研究的目的是建立和评估一个框 架,使用自动病变检测发现和调整 SEEG 电极植入 计划。我们训练了一个分类器来检测 MRI 阳性的 FCD 患者的局灶性皮质病变,并对接受 SEEG 检查 的复杂癫痫患者进行了评估。将分类器识别的集

DOI: 10.7507/2096-0247.20210059

通信作者:Wagstyl Konrad, Email: k.wagstyl@ucl.ac.uk

#共同第一作者



群区与 SEEG 合并,来评估二者的共定位效果。

1 材料和方法

1.1 参与者

- 1.1.1 MRI 阳性队列 在医院伦理审查委员会的许可下,对来自大奥蒙德街医院(GOSH)的34例患者(平均年龄=11.6岁,范围=3.6~18.5岁,女20例)进行了回顾性队列研究。患者均有放射学鉴定的FCD,均在GOSH做过3TMRI扫描并接受三维(3D)T1加权(T1w)和流体衰减反转恢复(FLAIR)成像。年龄<3岁的患者,MRI扫描显示严重的运动伪影,或没有下面一节中描述的完整要求被排除在外。
- **1.1.2** SEEG 队列 识别所有在 2015 年— 2018 年期间在 GOSH 接受 SEEG 的患者 (n=66;图 1)。但是存在以下原因则被排除在外:放射学显示结节

性硬化症 (n=9)、海马硬化症 (n=2)、血管性/缺血性病变 (n=4)、多发性肌炎 (n=1)、先前做过切除手术 (n=12) 和大的 MRI 可检测的病变且 SEEG 可明确确定病变范围 (n=4)。最终 SEEG 患者数 34 例 (平均年龄=11.7 岁,范围=3.6 ~ 18.5 岁,女 17 例)。 **1.1.3** 对照组 对照组为 20 名足月出生的参与者 (平均年龄=16.8 岁,范围=8.4 ~ 28.2 岁,女 14 名),既往无任何神经病诊断史。

1.1.4 MRI 数据获得 所有患者和对照组行全身 3T MRI (Magnetom Prisma, 西门子医疗系统) 扫描,使用 20 通道接收头线圈和身体用于传输的线圈和 80 米 T/m 磁场梯度。采用以下协议获取 3D 结构 T1w 图像和 FLAIR 图像:磁化制备的快速采集梯度回波 (重复时间[TR]=2 300 ms,回波时间 [TE]=2.74 ms,视场[FOV]=256×256 mm,翻转角度=8°,体素大小=1×1×1 mm³和 FLAIR (TR=4000 ms,

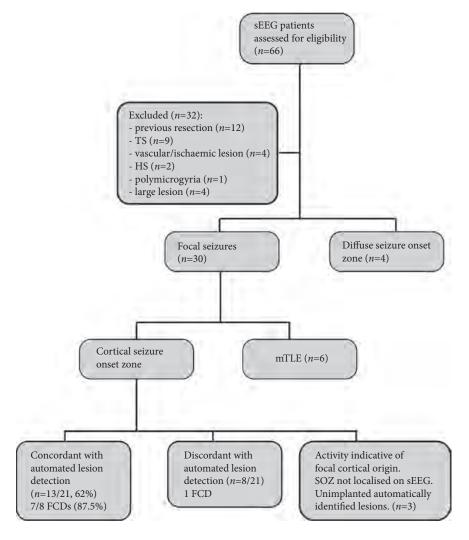


图 1 纳入标准流程图和磁共振成像/立体脑电图(SEEG)共定位结果

给出了纳入标准、脑电图结果的流程图, 并与接受脑电图的患者的自动病变检测相一致。FCD, 局灶性皮质发育不良; HS, 海马硬化; mTLE, 颞叶内侧癫痫; SOZ, 癫痫发作起始区; TS, 结节性硬化症

TE=395 ms, 反转时间=1800 ms, FOV=256×256 mm, 翻转角度=120°, 体素大小为 0.65×1×0.65 mm³)。

1.1.5 MRI 影像后处理 基于表面的 T1 和 FLAIR 数据后处理遵循我们以前发表的自动 FCD 检测途

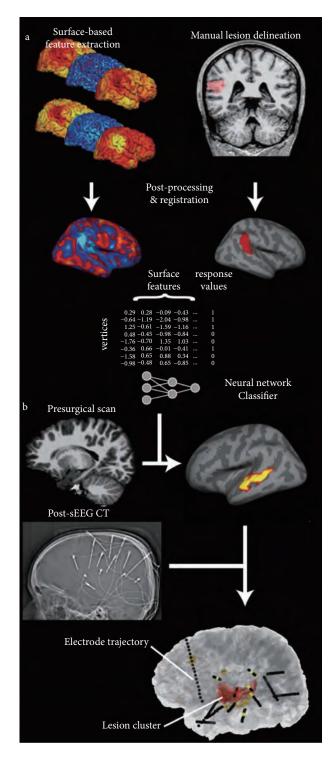


图 2 病变自动检测和立体脑电图(SEEG)共定位途径

a. 对磁共振成像 (MRI) 阳性患者队列基于表面的特征提取、病变标记和神经网络分类器的训练; b. SEEG 患者术前 MRI 分级的测试。分类器输出的异常集群区与 SEEG 电极植入术后计算机断层扫描 (CT) 中提取数据的显示

(https://github.com/kwagstyl/FCDdetection; 图 2)。 简言之:

- ① 所有参与者皮质重建都是使用 Freesurfer 版本 5.3 生成的。这会产生灰质和白质三角网格曲面, 其中顶点在曲面之间配对。
- ②为34例 MRI 阳性患者做病变标记。由一位经验丰富的儿科神经放射学专家在 T1w 和 FLAIR 图像上发现局灶性皮质病变。三维二进制标记是手动绘制的。病变标记首先映射到单个表面重建,然后映射到双侧对称的模板 (fsaverage_sym)。
- ③ 形态/强度特征的测量。在所有参与者中,每个顶点都计算了以下层组: (A)皮质厚度,(B)灰白质对比强度,(C)曲率,(D)脑沟深度,(E)固有曲率和(F)FLAIR信号强度在25%、50%和75%的皮层厚度以及灰白质边界,皮层下0.5mm和1mm。特征的选择是由放射科医生识别皮层病变的临床特征以及我们以前的工作经验来获得的。
- ④ 平滑化。用 10 mm 高斯核将以下特征平滑化:皮质厚度、灰白质对比度强度和所有皮质和皮质下深度的 FLAIR 强度,以提高每顶点测量的稳定性。固有曲率用 20 mm 高斯核平滑,以提供一个测量折叠模式异常,相邻沟回间是稳定的。人工勾画的病变有一个 1 185 mm²的中位区域和 789 mm²中位绝对偏差,这比平滑高斯核大的多。
- ⑤ 标记注册到双侧对称模板空间, 所有特征都登记给 fsaverage_sym。
- ⑥ 特征的标准化。特征经过了两个标准化流程。(a)使用学科内 z 评分对特征进行统一标准化,该评分根据平均和标准差的个体间差异进行调整,例如与年龄有关的皮质厚度变化;(b)使用受试者之间的 z 评分对特征进行统一标准化,其中每个参与者的每顶点特征通过健康对照人群中的均值和标准差进行统一化。这调整了区域间的平均值和标准差的差异,如整个皮层厚度的正常变异性。
- ⑦ 半球间不对称。每个特征的右半球顶点值 从左半球值中减去,以创建左半球不对称图,反之 亦然。
- ⑧ 深度学习分类。利用 MATLABR2018a (数学工程) 神经网络工具箱创建了一个非线性分类器。为了避免详尽地测试不同的神经网络结构可能导致过度拟合,我们使用了一个隐藏层,并确定了该层中的节点数如下。我们对对照队列中基于输入表面的特征进行了主成分分析,并使用最小主成分数来解释>99%的方差作为隐藏节点的数目。神经网络被训练成将每个顶点分类为有病灶的或

无病灶的。该网络被训练为从每个 MRI 阳性患者 基于表面顶点的测量。输入测量为统一标准化皮 质厚度、灰白质强度对比、沟深、平均曲率、不同皮 质深度, 六个统一标准化 FLAIR 强度样本、固有曲 率以及半球间不对称测量。为了进行训练,人工病 变标记的顶点被提取为有病灶的样本,并从对侧非 病灶半球中提取相同数量的随机选择的顶点作为 健康样本。

⑨ 集群化和阈值化。每顶点预测值的输出超 过指定的阈值,即被相邻连接的顶点则被聚集成簇 (集群化)。分类器的阈值是通过计算训练数据集 上的 Youden 指数 (敏感性+特异性-100) 在一个值 范围内并确定最佳阈值来确定的。<50 mm² 集群区 按照噪音排除在外。

1.2 病变阳性队列和对照组队列分类器评估

为了评估分类器对病变阳性队列的准确性, 使 用留一法交叉验证法对网络进行训练,对 33 例病 变阳性受试者进行训练,并对第34例进行测试。 如果预测的集群与人工勾画的病变重叠,则记录为 检测到病变。然后对所有 34 例患者的样本进行网 络训练,并在对照组上进行测试,以计算特异性。 分类器在对照组中识别的任何皮层异常集群都被 记录为假阳性。

1.3 立体定向脑电图

3D 电极植入轨迹是设计出并放置在患者的大 脑中需使用机器人辅助手术。手术前和术后的计 算机断层扫描(CT)与CT血管造影同时进行,CT 血管造影是利用 FMRIB 软件库的 FLIRT 对术前 T1 结构相钆-增强 MRI 进行的, 具有相互交叉的信息 成本函数。用 Slicer 进行检查 (www.slicer.org)。从 术后 CT 看,每个深部电极 (图 2)都有使用多个半 导电极接触定位点来确定精确的三维坐标。脑电 活动由神经生理学专家评估,每个电极触点被归类 为位于 SOZ 内、易激惹区或不在致痫网络。SOZ 是通过对发作期脑电图和根据已公布的发作模式 的标准来确定的。对所有有发作起始区的都被认 为是局灶性发作,癫痫发作时脑电的起始要早于临 床症状开始。我们还进行了刺激性研究,在一些患 者中引起了惯常癫痫发作,但缺乏刺激引发癫痫发 作并不排除对 SOZ 的识别。

1.4 立体定向脑电图与 MRI 病变集群区的比较

分类器预测的病变集群通过 Slicer Space 将原 来的 MRI 进行表面重建 (图 2)。计算出从每个集 群到每个电极接触点的最小欧氏距离。如果病变 集群在 SOZ 电极接触点 10 mm 以内,则自动识别

的病变集群区和 SEEG 被记为可共同定位。神经影 像学处理(K.W., S.a.) 和神经生理学评估(B.P., R.T.) 独立进行, 以避免偏见。

1.5 分析病变检测如何改变电极放置

为评估将自动病变检测纳入电极植入计划的 前瞻性影响, 计算每个患者潜在病变采样所需的额 外电极数如下。

预测病变集群区域出现以下情况被排除在外:

- 单侧植入的对侧半球在植入前就有较强的植 入证据;
 - 明显的伪影(如运动或颅骨剥离伪影);
 - 不在基于分类器预测值的前三个集群中。

如果预测的病变区已经在 SEEG 植入电极触点 10毫米以内,则被归类为二者是一致的。这个 10 mm 阈值被选择作为脑电采样半径,它可平衡两个电 极触点间影响记录信号的风险以及结构 MRI 特征 的空间特异性。然后,使用经验法计算需要额外电 极的剩余病变集群数,即在 10 mm 内没有电极的 区域需要插入额外的电极数。

1.6 此项前瞻性研究的统计学效力计算

效力计算是为未来的前瞻性研究估计适当的 样本大小。首先, 我们计算了从我们的研究结果中 得到阳性结果的统计可能性。然后,使用1000个 随机生成的队列估计给定样本大小的阳性结果的 置信区间, 其中从这个回顾性队列中估计对患者计 划有意义的可能性概率,并计算队列的预测阳性 结果。

1.7 数据和代码的可用性

所有复制自动病变检测分析的代码和比较自 动病变检测与 SEEG 深部电极触点的代码都可以从 以下网址自由获得 https://github.com/MELDProject. 完整的结果表也可从以下网址查得 https://github.com/ MELDProject.用 Nilearn 和 Raincloud 处理数据和绘 制图表。

2 结果

2.1 MRI 阳性队列和对照组的分类器病变检测结果

在 MRI 上可见 FCD 的 34 例患者中, 分类器能 够检测到 25 例(敏感性=74%)。在9 例未检出的患 者中,有2例没有发现病变集群,其余7例患者 中,发现了1~4个病变集群。在20名健康对照 中, 未检出异常(特异性=100%)。

2.2 SEEG 植入

2.2.1 植入指征 有三种类型的 SEEG 植入指征 (表 1): ① 不一致: 13 例患者植入术前已发现病

表 1 自动 MRI 病变检测和根据术前指征行 SEEG 检查及术后癫痫无发作率、组织病理学的结果比较

Patient	sEEG indication	sEEG outcome	Clusters, n	Concordance of sEEG & automated clusters	Surgery	Histology	Outcome	Follow-up time, mo
1	Lesion-negative	Focal	2	N	TC & laser	n.a.	Seizure-free	4
2	Lesion-negative	Focal	0	N	Y	non-diag	Seizure-free	27
3	Lesion-negative	Focal	3	Y	Y	non-diag	Not seizure-free	8
4	Lesion-negative	Focal	2	N	N	n.a.	n.a.	n.a.
5	Lesion-negative	Focal	0	N	N	n.a.	n.a.	n.a.
6	Lesion-negative	Focal	1	N	Y	FCD IIA	Seizure-free	2
7	Discordance	Focal	4	Y	Y	FCD IIB	Seizure-free	14
8	Discordance	Focal	7	Y	Y	non-diag	Seizure-free	45
9	Discordance	Focal	3	Y	Y	FCD II	Seizure-free	22
10	Discordance	Focal	5	Y	Y	non-diag	Not seizure-free	14
11	Discordance	Focal	1	Y	Y	FCD IIB	Seizure-free	28
12	Discordance	Focal	2	N	Y	Other	Not seizure-free	18
13	Discordance	Focal	2	Y	Y	Other	Not seizure-free	16
14	Discordance	Focal	4	Y	Y	FCD IIB	Seizure-free	7
15	Discordance	Focal	3	N	Y	non-diag	Not seizure-free	7
16	Not definitive	Focal	1	Y	Y	FCD IIB	Seizure-free	12
17	Not definitive	Focal	3	Y	Y	non-diag	Seizure-free	2
18	Not definitive	Focal	2	Y	Y	FCD IIB	Seizure-free	21
19	Lesion-negative	Focal	4	Y	N	n.a.	n.a.	n.a.
20	Discordance	Focal	6	Y	Y	FCD IIA	Seizure-free	2
21	Discordance	Focal	1	N	TC	n.a.	Not seizure-free	10
22	Lesion-negative	mTLE	1	n.a.	Y	non-diag	Seizure-free	13
23	Lesion-negative	mTLE	1	n.a.	Y	non-diag	Seizure-free	20
24	Lesion-negative	mTLE	0	n.a.	Y	Other	Not seizure-free	17
25	Lesion-negative	mTLE	0	n.a.	Y	non-diag	Not seizure-free	14
26	Lesion-negative	mTLE	2	n.a.	Y	non-diag	Seizure-free	7
27	Discordance	mTLE	1	n.a.	Y	HS	Seizure-free	14
28	Lesion-negative	Diffuse	1	n.a.	N	n.a.	n.a.	n.a.
29	Lesion-negative	Diffuse	4	n.a.	N	n.a.	n.a.	n.a.
30	Lesion-negative	Diffuse	4	n.a.	N	n.a.	n.a.	n.a.
31	Not definitive	Diffuse (Rasmussen)	1	n.a.	TC	n.a.	Not seizure-free	23
32	Not definitive	Likely focal	2	n.a.	TC	n.a.	Not seizure-free	28
33	Discordance	Likely focal	7	n.a.	N	n.a.	n.a.	n.a.
34	Lesion-negative	Likely focal	6	n.a.	N	n.a.	n.a.	n.a.

Note: "Discordance" indicates that an MRI abnormality was identified but was discordant with other presurgical investigations. "Not definitive" indicates that presurgical MRI was not definitive.

 $Abbreviations: FCD, focal \ cortical \ dysplasia; HS, hippocampal \ sclerosis; MRI, magnetic \ resonance \ imaging; \ mTLE, mesial \ temporal \ lobe \ epilepsy;$ N, no (ie, no colocalization or no surgery); n.a., Dnot applicable; non-diag, nondiagnostic; sEEG, stereoelectroencephalography; TC, thermocoagulation; Y, yes.

变, 但其他数据表明 SOZ 可能位于其他位置; ② 5 例患者 MRI 不确定; ③ 16 例患者被植入, 因为 MRI 没有发现病变 (MRI 阴性)。

2.2.2 SEEG 植入结果 在 34 例患者中的 21 例 (62%), 在 SEEG 发现了局灶性皮质 SOZ(表 1)。 在这 21 例患者中, 16 例 (76%) 随后接受了癫痫手 术, 16 例 (63%) 中有 10 例在最后一次随访无癫痫 发作(Engel1级)。组织学为 FCDIIB5 例, FCDIIA2 例, FCDII 未明确 1 例, 未诊断 6 例, 其他情况 2 例。8 例组织学 FCD 患者中, 都在最后的随访中均 无癫痫发作(Engell级)。2 例患者接受了热凝试验 治疗, 其中之一对此有反应, 随后在同一位置行激 光消融术,至今无癫痫发作。3 例患者尚未接受切 除手术(表1),其中2例患者需接受第二次脑电图 植入, 以更彻底地绘制 SOZ 图, 第 3 例患者需接受 热凝治疗, 但父母拒绝。

7 例患者 SEEG 未检测到局灶性皮质 SOZ。在 其中 3 例患者中, 虽然没有发现局灶性 SOZ, 但发 现癫痫发作的模式是局灶性起源,只是在怀疑皮层 异常的位置没有得到充分的采样证明。其中 2 例 接受了热凝治疗。在7例患者中,有4例发作被描 述为弥漫性发作,包括1例后来被诊断为 Rasmussen 脑炎患者。

还有 6 例患者, SEEG 显示是颞叶内侧 SOZ。 所有6名患者都接受了癫痫手术。4例患者的组织 学无明确诊断,1例患者为海马硬化,1例患者是海 马胶质瘤。6 例患者中有 4 例 (67%) 在最后一次随 访中无癫痫发作(Engell级)。

2.3 自动病变检测与 SEEG 结果的比较

在 21 例 SEEG 识别出局灶性皮质 SOZ 的患者 中,13 例患者的自动预测病变与 SEEG 确定的 SOZ 重合(62%;图1)。在8例组织病理学证实的FCD 中,7 例患者的预测病变与 SEEG 确定的 SOZ 重合 (88%; 图 1)。 术前, 其中 1 例 MRI 阴性, 2 例手 术前影像学不明确,5例术前相关检查不一致。在 这 5 例患者中, 术前神经影像学与电生理学不一 致, 3 例最初是 MRI 阴性, 随后发现了值得怀疑的 轻微的 MRI 异常, 另外 2 例患者影像学报告有病 变。图 3 显示了 3 个病例研究, 预测的病变与 SEEG 发作期电极记录到的起始区触点位置重合。

在其余的 13 例患者中, 有 6 例有经 SEEG 证实 为颞叶内侧 SOZ。自动皮层分析无法明确识别颞 叶内侧病变(即海马和杏仁核异常),因为这些结 构不是作为皮层重建的一部分而分割的。然而,就 在这6例中的2例患者中,自动皮层分析方法确实

发现了同侧颞叶新皮层的异常,这也说明了颞叶内 侧癫痫与同侧颞叶新皮层异常有关。运用自动分 析方法还发现另2例患者并无新皮层集群,余下2 例有颞叶外侧新皮层集群。

3 例发作模式被认为是局灶性起源, 但术前怀 疑的皮质异常并没有得到充分采样证实。在其中2 例中, 我们的自动方法确定了受影响半球的结构皮 层异常,这些异常区域并未植入电极,所以也就不 能回顾性分析是否是致痫区。

在 34 例总队列中, 平均每例患者有 (2.53±1.99) 个集群(范围=0~7个集群)。有趣的是,6例术后 未达到癫痫发作的局灶性癫痫患者都通过自动 皮层分析发现了额外的新皮层集群,与 SEEG 上归 类为发作期触点的位置并不一致(表1)。未来的 前瞻性研究可以将电极植入到这些假定的病变 位置。

2.4 对植入前计划的影响

利用自动 MRI 分析来提高预测 SEEG 患者 SOZ 的前瞻性研究的可行性分析, 需要 14 个额外 的电极,以确保分类器识别的前3个集群在所有34 例患者中被取样。集群是根据它们的平均分类器 预测值对每个集群的所有顶点进行排序的。这一 分析表明, 平均每 2 例 SEEG 患者需要一个额外的 电极。统计学计算表明, 我们需要评估至少 35 例 接受 SEEG 的患者以取得 90% 的可信度, 从而为 10 例患者的癫痫灶定位提供辅助证据。值得注意的 是,这一队列包括那些后来被发现有弥漫性 SOZ 或颞叶内侧癫痫患者。为了确保在至少 10 例患者 中发现一致的结构异常和 SOZ, 将需要 21 例局灶 性 SOZ 患者。最后, 为给一个不做 SEEG 就不能找 到 SOZ 的患者提供新的靶向植入点, 我们将需要 植入26例患者。

3 讨论

我们已经开发出了一条途径, 用于自动检测局 灶性皮质病变,并测试了将该技术纳入规划 SEEG 轨迹的可行性。在影像学已经诊断 FCD 患者的训 练队列中, 我们的分类器能够检测到 74%, 同时保 持 100% 的特异性。在三级神经外科中心接受 SEEG 的难治性癫痫患者的复杂队列代表中,在最 终组织学证实 FCD II 型的 8 例患者中, 自动病变检 测与 SOZ 电极触点共定位病灶占 88% (7 例)。在 组织病理学存在异质性的局灶性 SOZ, 自动病变检 测与 SOZ 电极触点共定位程度 62% (13/21 例)。将 自动病变预测纳入电极植入策略需要平均每2例

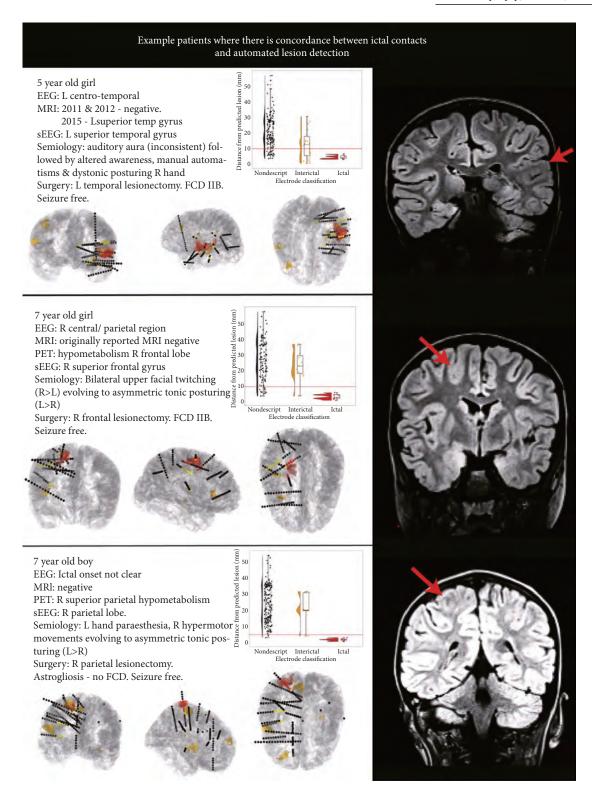


图 3 样本中 3 例患者的病例研究,其中在发作期接触点位置和自动病变检测之间存在共定位

发作期电极触点位置(红色触点)在自动分类器预测病变(红色集群)的10毫米以内。每个患者,一个简短的临床概述(左上),一个立体定向脑电图(SEEG)电极触点位置与预测病变距离的绘图(右上),下边的图形象化展示电极植入位置(发作期触点=红色,发作间期=黄色,其他=黑色)与自动预测集群(红色,顶部集群,黄色=其他集群)MRI(Flair)红色箭头指示病变位置。L: 左; R: 右; FCD: 局灶性皮质发育不良; PET: 正电子发射断层扫描

患者增加一个电极。增加植入电极数目会考虑到 可能造成临床变化和增加相对较小的出血风险而 错过识别病变区域的潜力,而我们的这项工作为将 这些人工智能纳入到临床实践的前瞻性研究奠定了框架。

近年来, 在基于结构 MRI 扫描的局灶性致痫

异常的自动检测方面取得了相当大的进展。这些 方法使用后处理和机器学习技术的结合来自动描 述结构异常。敏感性(74%)和特异性(100%)与类 似的基于表面的病变检测方法相一致,敏感性在 72%~74%之间,特异性在90%~100%之间。然 而,这些研究一般对组织病理学证实的 FCD 病例 和健康对照组的算法进行了评估,并不能反映难治 性癫痫患者的复杂性和异质性。因此,目前尚不清 楚这些算法将如何前瞻性地执行,以及它们如何被 用来为临床决策提供信息。本研究评估了这些技 术在临床上显示的复杂队列上的可行性,并演示了 如何将这些方法纳入术前计划。

结合这些技术的优点是,它们可以提供客观的 病变假设,即使在 SOZ 难以识别的患者中,也可能 产生更有力的植入前假设。如,在我们的研究中, 有 3 例局灶性癫痫症状的患者通过 SEEG 植入未识 别到 SOZ。在其中 2 例中, 我们的算法检测到无植 入电极的额外异常,并且是合理的病变假设。为了 验证这些假设,需要进行一项前瞻性研究,将自动 病变检测纳入 SEEG 植入计划。积极的影响将包括 增加术前信心,在 MRI 阴性患者中识别 SOZ,改善 皮层病变边界的划定,以及潜在减少所需的 SEEG 电极的数量。这些发展提供了改善临床结果和减 轻财政负担的可能性。

这项研究的一个局限性是它是回顾性的。由 此得出的一个推论是, 当确定的集群与 SOZ 不一 致时,它们很难解释。在所有34例患者中,分类器 平均检测到每例患者 2.53 个集群。由于用 SEEG 对 大脑进行不完全采样,一些检测到的 MRI 集群不 接近植入的电极。这些集群是否是假阳性或是否 会表现出发作期活动是不可能确定的,特别是在组 织学没能诊断和无发作的患者。在与症状学不一 致的集群(即弥漫性 SOZs 患者的集群)中,不可能 确定这些是假阳性或皮质组织是否会表现出组织 学异常。对于在先前研究的局灶性癫痫患者发现 了 MRI 上目前不确定临床意义的病灶外的结构异 常这种情况更复杂。

然而, SEEG 是评估局灶性癫痫新诊断技术的 最佳方法,因为它是准确评估发作起始区除术后结 果的唯一方法。因此,任何非侵入性技术都需要验 证,未来的研究将需要充分阐明这些集群脑电和组 织病理学基础。

第二个限制是用于分类器训练和验证的样本 大小相对较小,未来的研究纳入局灶性皮层癫痫患 者和对照组应跨越多个中心, 具有广泛的代表性年

龄,将有助于改善这一点。此外,更大的研究将考 虑到开发和评估深度学习工具,如集成模型和图卷 积网络。

第三个限制是,我们目前仅限于检测局灶性皮 质病变,一些病变阴性患者其实是有颞叶内侧病变 (表 1)。未来需要开发一种用于检测自动皮层和 颞叶内侧病变的联合算法。

总之, 我们的研究证明了将基于深度学习结构 MRI 的皮层病变检测纳入到疑似局灶性癫痫患者 的 SEEG 植入计划的可行性。此外, 我们评估了为 充分采样自动检测到的任何额外结构目标而植入 所需的额外电极的影响。这些分析为临床实践中 自动病变检测的前瞻性评价奠定了基础。

致谢 这项工作和 S.A. 由 Rosetrees 信托基金 (A2665) 资助。K.W. 由韦康信托基金 (215901/Z/19/Z) 供资。A.C. 由 GOSH 儿童慈善外科医生奖学金资助。这项研究得到了 国家卫生研究所 GOSH 生物医学研究中心的支持。所表达 的意见是提交人的意见, 而不一定是国家卫生局、国家人权 机构或卫生部的意见。T.B. 得到 GOSH 儿童慈善组织的 支持。

利益冲突 提交人无任何利益冲突需要披露。我们确 认已经阅读了本杂志关于出版物所涉问题的道德立场,并 申明本报告符合这些准则。

- 1 Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. N Engl J Med, 2011, 365: 919-926.
- Wyllie E. Surgical treatment of epilepsy in children. Pediatr Neurol, 1998, 19(1): 179-188.
- 3 Gonzalez-Martinez J, Mullin J, Bulacio J, et al. Stereoelectroencephalography in children and adolescents withdifficult-to-localize refractory focal epilepsy. Neurosurgery, 2014, 75(3): 258-268.
- 4 McGovern RA, Knight EP, Gupta A, et al. Robot-assisted stereoelectroencephalographyin children. J Neurosurg Pediatr, 2018, 23: 288-296.
- 5 Huppertz H-J, Grimm C, Fauser S, et al. Enhanced visualization ofblurred gray-white matter junctions in focal cortical dysplasia byvoxel-based 3D MRI analysis. Epilepsy Res, 2005, 67(1): 35-50.
- 6 Wagner J, Weber B, Urbach H, et al. Morphometric MRI analysis improves detection of focal corticaldysplasia type II. Brain, 2011, 134: 2844-2854.
- Wang ZI, Jones SE, Jaisani Z, et al. Voxel-based morphometricmagnetic resonance imaging (MRI) postprocessing in MRInegativeepilepsies. Ann Neurol, 2015, 77: 1060-1075.
- 8 Hong SJ, Kim H, Schrader D, Bernasconi N, Bernhardt BC, Bernasconi A. Automated detection of cortical dysplasia type II inMRI-negative epilepsy. Neurology, 2014, 83(1): 48-55.
- Adler S, Wagstyl K, Gunny R, et al. Novel surface features for automateddetection of focal cortical dysplasias in paediatric epilepsy. Neuroimage Clin, 2017, 14(1): 18-27.

- 10 Hoyos-Osorio K, álvarez AM, Orozco áA, et al. Clustering-based undersampling to supportautomatic detection of focal cortical dysplasias. In: MendozaM, Velastín S, editors Progress in Pattern Recognition, ImageAnalysis, Computer Vision, and Applications. Cham, Switzerland: Springer, 2017: 298-305.
- 11 Jin B, Krishnan B, Adler S, et al. Automated detection of focalcortical dysplasia type II with surface-based magnetic resonanceimaging postprocessing and machine learning. Epilepsia, 2018, 59(4): 982-992.
- 12 Mo JJ, Zhang JG, Li WL, et al. Clinical value of machine learningin the automated detection of focal cortical dysplasia usingquantitative multimodal surface-based features. Front Neurosci, 2018, 12: 1008.
- 13 Fischl B. FreeSurfer. Neuroimage, 2012, 62(3): 774-781.
- 14 Greve DN, Van der Haegen L, Cai Q, et al. A surface-based analysisof language lateralization and cortical asymmetry. J Cogn Neurosci, 2013, 25(6): 1477-1492.
- 15 Sharma JD, Seunarine KK, Tahir MZ, et al. Accuracy ofrobotassisted versus optical frameless navigated stereoelectroencephalographyelectrode placement in children. J Neurosurg Pediatr, 2019, 23(2): 297-302.
- 16 Jenkinson M, Bannister P, Brady M, et al. Improved optimizationfor the robust and accurate linear registration and motioncorrection of brain images. Neuroimage, 2002, 17(5): 825-841.
- 17 Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functionaland structural MR image analysis and implementation asFSL. Neuroimage, 2004, 23(Suppl): 208-219.
- 18 Kikinis R, Pieper SD, Vosburgh KG. 3D slicer: a platform for subject-specific image analysis, visualization, and clinical support. In: Jolesz FA, ed. Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy. New York, NY: Springer, 2014: 277-289.
- 19 Narizzano M, Arnulfo G, Ricci S, et al. SEEG assistant: a 3DSlicerextension to support epilepsy surgery. BMC Bioinformatics, 2017, 18(1): 124.
- 20 Perucca P, Dubeau F, Gotman J. Intracranial electroencephalo-

- graphicseizure-onset patterns: effect of underlying pathology. Brain, 2014, 137(1): 183-196.
- 21 Lagarde S, Buzori S, Trebuchon A, et al. The repertoire of seizureonset patterns in human focal epilepsies: determinants and prognosticvalues. Epilepsia, 2019, 60(1): 85-95.
- 22 David O, Blauwblomme T, Job AS, et al. Imaging the seizureonset zone with stereo-electroencephalography. Brain, 2011, 134(11): 2898-2911.
- 23 Abraham A, Pedregosa F, Eickenberg M, et al. Machine learningfor neuroimaging with scikit-learn. Front Neuroinform, 2014, 8(1): 14.
- 24 Allen M, Poggiali D, Whitaker K, et al. Raincloud plots: a multiplatform tool for robust data visualization. Wellcome Open Res, 2019, 4(1): 63.
- 25 Adler S, Blackwood M, Northam GB, et al. Multimodal computationalneocortical anatomy in pediatric hippocampal sclerosis. AnnClin Transl Neurol, 2018, 5(5): 1200-1210.
- 26 McGovern RA, Ruggieri P, Bulacio J, et al. Risk analysis of hemorrhage in stereo-electroencephalography procedures. Epilepsia, 2019, 60(3): 571-580.
- 27 Adler S, Hong SJ, Liu M, et al. Topographic principles of corticalfluid-attenuated inversion recovery signal in temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 2018, 5(5): 627-635.
- 28 Galovic M, van Dooren VQH, Postma T, et al. Progressive corticalthinning in patients with focal epilepsy. JAMA Neurol, 2019, 76(10): 1230.
- 29 Adler S, Whitaker K, Semmelroch M, et al. Multi-centre EpilepsyLesion Detection (MELD) project: conducting clinical research inan open-science framework. f1000research. 2018.
- 30 Rosen BE. Ensemble learning using decorrelated neural networks. Conn Sci, 1996, 8: 373-384.
- 31 Cucurull G, Wagstyl K, Casanova A, et al. Convolutional neuralnetworks for mesh-based parcellation of the cerebral cortex. 2018. [cited 2018 Jun 14]. Available from https://openr eview.net/pdf?id=rkKvB Aiiz.

译自: Wagstyl K, Adler S, Pimpel B, et al. Planning stereoelectroencephalography using automated lesion detection: Retrospective feasibility study. Epilepsia, 2020, 61(7): 1406-1416.

Published by John Wiley & Sons Australia, Ltd. The Publisher takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and isnot liable for any errors which may occur. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form orby any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyrightowner. To reuse any of the material, please contact John Wiley & Son Australia (E-mail: corporatesaleschina@wiley.com).

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

・Epilepsia专栏・

癫痫持续状态的脑脊液和血液生物标志物



Aurélie Hanin, Virginie Lambrecq, Jérôme Alexandre Denis, et al 孙威 译. 慕洁

【摘要】 癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 是一种由于终止癫痫发作的机制失效或导致异常长时间癫痫 发作的机制启动而导致的状态, 需要紧急应用抗癫痫药物。难治性 SE 需用麻醉药物, 并可能导致脑损伤、分子和 细胞改变(如炎症、神经元和星形胶质细胞损伤),可能导致神经系统的后遗症和癫痫的进一步发展。基于人口 统计学、临床和脑电图(EEG)情况的预后评分是可用的,可以预测死亡风险,但对幸存者脑损伤的严重程度的评 估较差。需要新的生物标志物以更准确地预测重症监护室住院患者的预后。在此, 我们总结了 SE 患者和动物模 型的研究结果。在脑脊液和血液中可以检测到特异的蛋白质标记物。最早被描述的神经元死亡标志物之一是神 经元特异性烯醇化酶(Neuron-specific enolase, NSE)。SE 后的炎症反应所导致的胶质增生可以通过增高的 S100β或一些细胞因子(高迁移率族蛋白 1)被检测到。其他蛋白质, 如颗粒蛋白前体 (programanulin) 可能反映了大脑 对兴奋性毒性的适应所产生的神经保护机制。这些新的生物标志物旨在前瞻性地确定残障的严重程度和发展, 以及 SE 患者随后的癫痫。我们通过评估每种生物标志物的脑特异性、在体液中的稳定性和对诸如溶血等外部干 扰的敏感性来讨论其优缺点。最后,我们强调需要进一步开发和验证这些生物标志物,以便更好地评估严重的 SE患者。

【关键词】 重症监护; 癫痫; 炎症; 神经元损伤; 预后

要点

- 难治性癫痫持续状态与分子和细胞的改变有 关, 二者可能导致脑损伤、神经元丢失和随后的 癫痫
- 从癫痫持续状态的患者和动物模型中获得的 体液和脑组织中可以检测到特异的生物标志物
- 神经元特异性烯醇酶蛋白是一种有用的神经 元丢失的生物标志物,由于其最高水平与最坏的结 局相关
- •细胞因子水平升高可能提示感染或自身免疫 性癫痫持续状态,并明确需要个体化治疗的具体 病因
- 需要对这些生物标志物和临床资料进行进一 步纵向随访研究,以更好地评估其在癫痫持续状态 中的预后价值

癫痫是最常见的神经系统疾病之一,影响了大 约 0.7% 的人群。癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE)是一种由于癫痫发作终止机制失效或导致异常 长时间癫痫发作的机制启动而导致的状态。大多 数 SE 可以用足够的抗癫痫药物治疗, 这类患者通

生物标志物如何帮助管理癫痫持续状态

我们就进一步开发和验证这些生物标志物、以及它

常恢复良好。然而,约 25%的 SE 病例是难治性 的,需应用麻醉药物。对于这些患者,SE可能导致

脑损伤,伴有细胞和分子改变(如炎症,或神经元

和星形胶质细胞损伤),这可能导致随后的不可逆

的神经系统后遗症(图1)、癫痫的进一步进展,死

亡率为 7%~39%。死亡率的差异取决于 SE 的症状

学(非惊厥性 SE 伴昏迷的死亡率增加)、意识水平

(意识障碍患者的死亡率增加)和年龄(65岁以上

(图 2)和磁共振成像 (MRI) (图 1),可以帮助临床 医生更准确地预测 SE 的结局。脑脊液 (CSF) 生物

标志物已经在神经系统疾病如阿尔茨海默病、帕金

森病、多发性硬化症或脑外伤中确定。在 SE 中, 即

使脑脊液生物标志物已经被提出,仍无一个在临床

在本综述中, 我们对目前在 CSF 和血液中有前 景的 SE 生物标志物的研究进行了概述 (表 1、图 3)。

中被证实用于诊断 SE 或预测其临床结局。

们在 SE 患者评估中的应用进行了讨论。

新的生物标志物结合临床资料、脑电图(EEG)

患者的死亡率增加)。

SE可能出现很多临床表现(即局灶性 SE、失神 性 SE、全面性惊厥性 SE、肌阵挛性 SE、非惊厥性

DOI: 10.7507/2096-0247.20210060

通信作者: Vincent Navarro, Email: vincent.navarro@aphp.fr

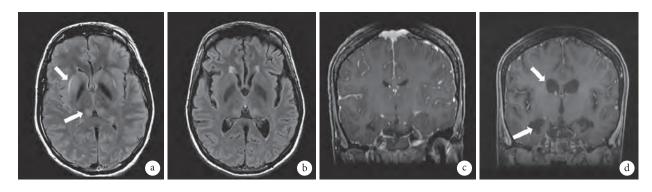


图 1 1 例 17 岁新发持续性难治性癫痫持续状态患者的进行性脑磁共振成像(MRI)变化

MRI 是在全面性癫痫持续状态发作数天后 (a,c) 和 8 周后 (b,d) 进行的。轴位液体衰减反转恢复 (FLAIR) 序列 (a,b) 显示在屏状核和丘脑枕 (箭头) 出现初始高信号。冠状位 T1 序列 (c,d) 显示第二次 MRI (d) 出现严重萎缩,累及皮质和皮质下区域,即脑室扩大和海马萎缩 (箭头)

SE)。惊厥性 SE 的诊断主要依赖于临床评估。另一方面,非惊厥性 SE 的诊断依赖于 EEG 记录(图 2),这需要专业的临床人员和设备,并非所有医疗单位都能随时提供。虽然临床症状学和脑电图是诊断 SE 的最好特征,但非脑电图的生物标志物将会有很大帮助,特别是对非惊厥性 SE 的诊断。

临床 SE 预后因素,如全面性惊厥性持续状态、高龄患者、SE 持续时间长,与死亡率较高相关。但最重要的预后因素是潜在的病因:与停用抗癫痫药物相关的 SE 患者相比,中毒后 SE 或与急性脑损伤相关的 SE 患者的死亡率更高。然而,单一病因引起的 SE 的结局具有异质性。基于人口统计学、临床和脑电图状况的预后评分是可用的。然而,他们预测了不良结局(如死亡),但是幸存者脑损伤的严重程度却没有得到很好的评价。需要新的生物标志物以更准确地预测重症监护室收治的 SE 患者的预后。即使一些生物化学的生物标志物对 SE 无特异性,我们也认为它们可以与临床资料和临床辅助资料(EEG 和 MRI)相结合,帮助临床医生预测 SE 的预后。

可以确定 SE 病因的生物标志物在临床实践中可能非常有用。现在有指南来确定急性期 SE 的病因。癫痫持续状态病因识别工具(Status epilepticus etiology identification tool, SEEIT)是基于症状学、头部计算机断层扫描(CT)扫描和初步血液检查[如血糖、基础代谢检查,和抗癫痫药物水平(若可以的话)]。根据这些最初的结果,这一工具旨在提出更具体的血液或脑脊液检查。我们可以推测我们未来分离出 SE 急性原因的特异性生物标志物的能力。类似地,我们可以确定可能提示感染性或自身免疫性 SE 的生物标志物,如细胞因子水平或特异性白细胞介素。

生物标志物也可用于确定需要个体化治疗的 具体的病因。因此,最近特别提出了白细胞介素 6 (IL-6)单克隆抗体用于新发难治性癫痫持续状态 (New onset refractory status epilepticus, NORSE)和 IL-1 受体拮抗剂在热性感染相关癫痫综合征 (Febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) 中的应用。

2 对癫痫持续状态的生理反应及晚期后果

一个好的体液生物标志物是如下的一种分子:① 在体液中的检测为高敏感性和高特异性;② 生化检测简单、快速和可靠;③ 在体液中稳定,与 SE 中发生的分子和细胞改变有关。

在 SE 期间, 首先发生生理反应, 然后病理性的晚期后果可导致神经元死亡和随后的癫痫。

惊厥性 SE 时,一些生理变化发生在脑部以外;其中许多可能会加重急性脑损伤。这些变化包括:①体温升高;②血浆儿茶酚胺浓度立即显著升高,可引起脑血流量增加;③低血糖;④明显而迅速进展的酸中毒,轻则可能对大脑有益,重则可能对大脑有害。

我们对 SE 的晚期后果和致痫过程的认识主要来自于诱发性 SE 动物模型。癫痫发生是指最初的大脑损伤 (如颅脑外伤、卒中或 SE) 触发一系列分子和细胞改变,最终导致自发性癫痫发作的现象。SE 后可见五种主要改变。

①一个主要的变化是神经元死亡。这种急性神经变性的起源主要来自兴奋毒性过程。海马和杏仁核以及包括丘脑在内的许多颞外区域都有这种现象。减少神经变性的治疗方法降低了大鼠 SE 后的行为学结果。神经元丢失可以通过特异性蛋白如神经元标志物的血药浓度来评估;

癫痫杂志 2021年7月第7卷第4期 • 369 •

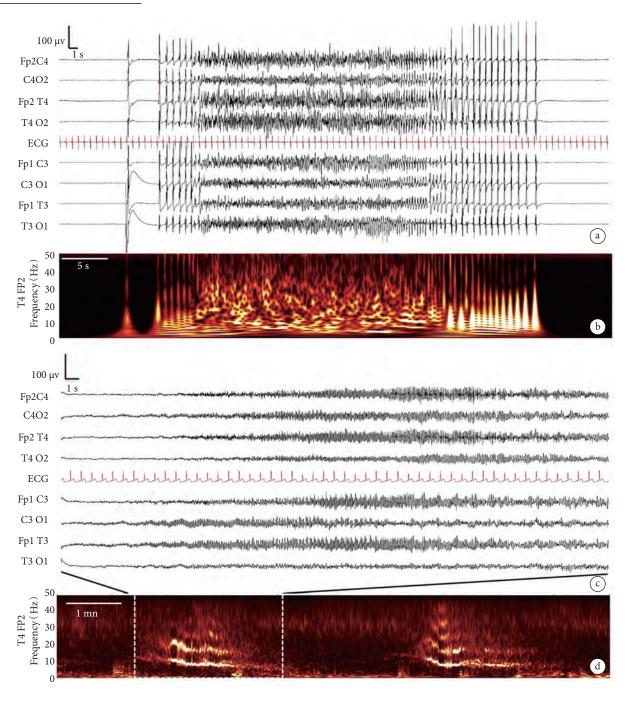


图 2 癫痫持续状态时主要的脑电图改变

截取自同一患者(如图1所示)的双导脑电图(a),显示与高剂量巴比妥相关的长时间等电压活动(描记的最初数秒),交替出现反复癫 痫发作, 开始和结束时出现高波幅棘波。脑电图信号的时频分析(b)显示了癫痫发作的频谱特征。截取自一个的 20 岁的表现为抗 NMDA 受体脑炎相关的难治性癫痫持续状态患者的双导脑电图 (c)。脑电图显示发作期活动持续增减。较长时间 (10 min) 的时频分 析(d)显示两次癫痫发作的频谱特征。发作 c 的频谱特征显示在虚线框中

- ② 神经发生增加可以在几天内检测到, 并持 续达 SE 发作后的 4 周。这一过程可能反映了大脑 对神经元死亡的适应,并可以通过参与神经生长因 子的介质的水平进行评估,如颗粒蛋白前体 (Progranulin, PGRN)。然而, 神经发生仅限于某 些大脑区域, 尤其是海马;
- ③ 胶质增生是由炎症反应引起的。已报道, 胶质细胞标志物胶质纤维酸性蛋白(Glial fibrillary
- acidic protein, GFAP)和胶质细胞分泌的蛋白(如 细胞因子和趋化因子)的表达增加,这是神经元死 亡后兴奋中毒过程中细胞因子释放和与清除过程 相关的胶质细胞激活的结果。胶质增生可能改变 离子稳态、进一步增加神经元兴奋性;
- ④ 血脑屏障 (Blood-brain barrier, BBB) 破坏可 能通过直接机制(钾内流)或通过脑内血清蛋白的 渗漏促进癫痫发生的发展,导致胶质细胞激活、炎

表 1 癫痫持续状态的潜在的 CSF 和血液生物标志物

日 子 河	12 H	CSF/脑组	CSF/脑组织研究结果	血液研究结果	充结果	35. 35. 37. 37. 37. 37. 37. 37. 37. 37. 37. 37	<u>н</u>	口类性的
物理生理学	生物你志物	动物模型	人类	动物模型	人类	观石が111	71.	日即映陷
酸中毒	乳酸	ı	全面性 SE 患者水平升 高[28]	ı	ı	升高幅度可作为作为发 病率或死亡率的指标 ^[28]	生化检测快速	并非特异性地与 SE 相关 对非惊厥性 SE 未见研究
	Hd	ı	1	诱发癫痫发作 5 分 钟后 pH 值下降 ^[30]	I	1		
急性神经元损 NSE伤	NSE	I	隐源性/症状性 SE 患者 NSE 水平升高[35]	鋰-匹鲁卡品 SE 动物模型水平升高[21]	SE 后 24-48 小时达 高峰, 7 天时正常 ^[36] 临床下全面性惊厥 性 SE 水平最高 ^[37]	预后与血浆 NSE 峰值 高度相关 ^[36,37]	神经元特异性好体液稳 定性高与 SE 的神经元死亡、持续时间和预后相关	对溶血高度敏感两种主要的抗癫痫药物可降低 其血浆水平(预后评估的 偏差)
血脑屏障破坏	血脑屏障破坏 CSF-血浆白蛋白比值	I	与对照组相比, SE 和全 面强直-阵挛性发作患者 的比值增加 ^{155, 42}	I	I	ı	ı	对SE并非特异在临床评估中不能系统进行腰椎 穿刺
胶质增生	S100-B	从第一天到后期 (56 天) 均升高 ⁽⁴⁸⁾	I	注射锂-匹鲁卡品后 第一天 S100-B 降 低,第 14 天升高 ⁽⁴⁸⁾	癫痫患者 S100-B 水平较高 ^[47]	较高的血浆 S100-B 水平与不良预后相关 ^[47]	几乎为脑特异性仅在血 脑屏障破坏时在血中释 放	在 SE 患者血液或脑脊液 中未见研究
	GFAP	海马中染色增高[59]	癫痫发作后儿童脑脊液 GFAP 水平升高 ^[49]	ı	ı	CSF GFAP 与 SE 严重 程度相关 ^[40]	GFAP 在脑以外不产生	需要更多的更大队列和 纵向随访的研究以验证 其预后价值
神经炎症	IL-1 β	海马组织中 IL-1β mRNA 表达增加 ^[56,57]	IL-1ra增多, IL-1β减少 ^[52]	I	结果不一致[53,54]	I	I	分子不稳定
	IL-6	ı	1	在所有研究中血液 水平升高 ^[53, 58]	在所有研究中血液 水平升高 ^[53, 58]	1	ı	分子不稳定
	HMGB1	应用海人酸后和人类癫痫组织中染色增加 ^[51]	1	I	I	1	血液中稳定性好	人类体液中未见研究
轴索损伤	Tau	I	50% 的 SE 患者 CSF 水平 较高	I	I	雅治性 SE 患者、残疾 和慢性癫痫患者 CSF tau 水平较高 ^[60]	与 SE 预后相关	在血液标本中未见研究
	NFH	I	SE和反复全面强直-阵挛发作患者水平较高 ^[62]	I	I	I	I	在血液标本中未见研究
神经发生	颗粒蛋白前体	海马和皮层在 48-96 小时 mRNA 增高[63]	SE患者 PGRN 水平升 高 ^[24]	1	1	对临床预后无影响[24]	1	在血液标本中未见研究

注:临床和临床前研究的总结 缩略语:GFAP:胶质纤维酸性蛋白;HMGB1, 高迁移率族蛋白 B1;NFH,神经丝重链蛋白;NSE, 神经元特异性烯醇化酶

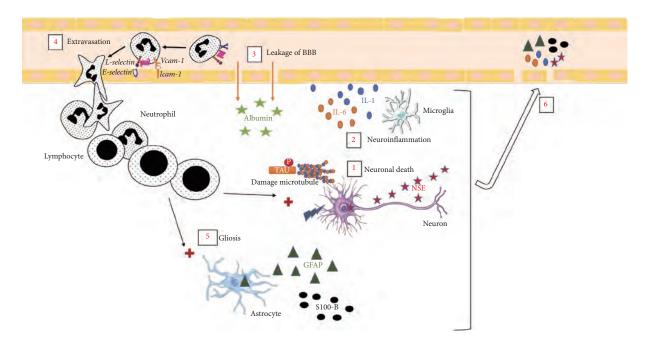


图 3 与癫痫持续状态病理生理学相关的生物标志物

癫痫持续状态时, 出现分子和细胞改变: 神经元死亡后释放神经元特异性烯醇化酶(1)和出现产生细胞因子的神经炎症(2)。血脑屏 障被破坏;白蛋白可加重炎症过程(3),白细胞可被吸引(4)。所有这些过程导致胶质增生(5),后者可通过 GFAP 和 S100-B 分析确 定。所有这些分子都能穿过血脑屏障, 并在血液样本中被检测出来(6) 注: BBB, 血脑屏障; GFAP, 胶质纤维酸性蛋白; IL, 白介 素; NSE, 神经元特异性烯醇化酶

症和钾缓冲障碍;

⑤ 轴索损伤可以通过检测脑脊液中的 tau 蛋 白来评估。

癫痫持续状态的潜在的脑脊液和血液生 物标志物

脑脊液 (Cerebrospinal fluid, CSF) 是一种很有 前途的生物标志物的来源。与血浆或血清相比, 脑 脊液与脑的细胞外间隙接触密切, 其组成密切反映 脑内发生的生化改变。脑脊液生物标志物已在阿 尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症或颅脑外伤 等神经系统疾病中被证实。

在 SE 中, 即使脑脊液生物标志物已经被提出, 没有一个被证实可用于临床。一些在脑内高表达 的蛋白(如 S100-B、神经元特异性烯醇化酶和细胞 因子)在血清中即使浓度低也可以被检测到。从SE 的血液生物标记物中获益是非常有用的, 因为腰椎 穿刺是侵入性的,不能在常规的临床护理中对 SE 患者系统地进行检查,并且在数天或数周的动态研 究和患者随访时不易被重复检查。

在此, 我们概述了与 SE 的病理生理学相关的 生物标志物。

4 酸中毒

SE 患者和动物模型中可见明显的、迅速进展

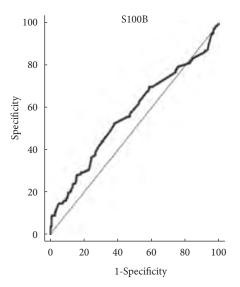


图 4 S100-B 的受试者工作特征曲线示例

引自: Predictive Value of S100-B and Copeptin for Outcomes following Seizure the BISTRO International Cohort Study (p.8), Yonathan Freund, 2015, PLOS One. 该研究评估了除临床变量 外 S100-B 在预测癫痫发作患者预后方面的性能。绘制了受试 者工作特征曲线,可以通过计算曲线下面积来评价生物标志 物的价值, 并可以通过 Youden 法来确定阈值。S100-B 的敏感 性为 0.57, 特异性为 0.53。最好的生物标志物应该同时具有大 约 100% 的敏感性和大约 0 分的"1-特异性"

的酸中毒。在人类,一项针对 29 例不同病因的成 人全面性 SE 患者的研究显示, 所有 SE 患者的脑脊 液乳酸水平均升高,平均值为(3.74±0.31) mmol/L, 而对照组为(1.60±0.10) mmol/L。该研究提示, 乳 酸升高的幅度可作为发病率或死亡率的预测指标,因为预后差的患者 CSF 乳酸水平[(5.36±0.58)mmol/L]明显高于恢复良好的患者[(3.01±0.22)mmol/L]。然而, CSF 乳酸升高常见于急性脑损伤后,可能对惊厥性 SE 并不特异。

注射荷包牡丹碱所致的大鼠 SE 模型亦可见酸中毒,在诱导癫痫发作后 5 min pH 值从 (7.41±0.06)降至 (6.91±0.48)。

然而, 肌肉剧烈收缩后亦可发生酸中毒。虽然 肌肉收缩后乳酸水平升高, 惊厥性 SE 后可能明显 升高, 但酸中毒与 SE 并无特异性关联。尽管如此, CSF 乳酸和预后之间的相关性是有希望的, 酸中毒 可能提供一个相关的 SE 生物标志物。

5 急性神经元损伤

神经元损伤的标志物如 NSE, 也称为烯醇化酶-2, 可以对 SE 中的脑损伤程度进行评估。烯醇化酶是在所有能进行糖酵解的组织的细胞质中表达的一种酶。它催化 2-磷酸-D-甘油酸转化为磷酸烯醇丙酮酸, 是厌氧糖酵解 (一种促使葡萄糖生成乳酸的反应) 的关键酶。根据组成二聚体的亚基(α, β, γ)的不同, 已经描述了许多同工酶。在神经系统中, 胶质细胞表达 αα 亚型。神经元表达的NSE 是一种非常稳定的 γ 亚基同型二聚体, 半衰期约为 24 小时。它存在于中枢和周围神经系统或神经内分泌组织中,尤其是在胺前体摄取脱羧(Amine precursor uptake decarboxylation, APUD)系统的细胞中。使用 γ 亚单位特异性的单克隆抗体检测 NSE。

NSE 水平与局灶性或全面性发作的关系首先被研究。31 例频繁发作或耐药性癫痫发作的患者血清和 CSF 中 NSE 水平均升高。然而, NSE 水平与癫痫发作持续时间的相关性存在矛盾的结果。

与 12 例对照组相比, CSF 中 NSE 浓度的增加 首次在 11 例患有隐源性/远期症状性 SE (1 个月以上没有任何急性神经系统损伤) 的患者中被报道。 SE 患者的 CSF-NSE 平均浓度 (30.8±18.33 ng/mL) 高于对照组 (10.76±3.08 ng/mL)。在一项前瞻性研究中,监测了 19 例持续性 SE 患者 (包括 11 例的 1个月以上没有任何急性神经系统损伤者) 的血清 NSE, NSE 水平分别在确诊 SE 后 24、48、72 h 和 7天进行。在 SE 发作后 24h 和 48h 时, 所有患者的血清 NSE 的平均峰值 (24.87 ng/mL)和 11 例无急性神经系统损伤的病人血清 NSE 的平均峰值 (15.44 ng/mL) 较正常对照组 (5.36 ng/mL) 和癫痫

对照组增高(4.61 ng/mL)。NSE 在 SE 后 7d 正常。 此外, 预后与血清 NSE 峰值高度相关: 血清 NSE 水平与第 1 周时的格拉斯哥预后量表评分 (Glasgow Outcome Scale score) 负相关。NSE 水平 也与 SE 持续时间相关: SE 起病时 NSE 水平正常 的患者, SE 的时间明显短于 NSE 水平较高的患 者。在另一项研究中, 测定了四种 SE 亚型的血清 NSE 水平:复杂部分性 SE、失神性 SE、全面性惊厥 性 SE 和急性症状性肌阵挛性 SE (其中 1/3 继发于 缺氧)。与对照组(5.02 ng/mL)相比,所有四种亚 型 NSE 均显著升高,而且在复杂部分性 SE (23.88 ng/mL) 和急性症状性肌阵挛性 SE (37.83 ng/mL) 中 NSE 水平更高。与急性症状性 SE (即患者有 1 个月内的神经系统损伤,包括缺氧)相比, NSE 水 平没有明显改变者见于远期症状性 SE 患者(即患 者1个月以上没有任何急性神经系统损伤,或者有 慢性癫痫或者停药)。根据格拉斯哥预后评分,急 性症状性肌阵挛性 SE 中 NSE 水平最高的患者预后

锂-匹罗卡品诱导的 SE 大鼠也观察到类似的结果。在该模型中,血清 NSE 水平从对照状态的 (5.4±0.4) ng/mL (平均值±SD)上升到 SE 后的 (30.4±1.3) ng/mL。SE 后血清 NSE 水平升高与脑损伤的大体组织学证据相关。

血清中 NSE 水平升高可用血脑屏障通透性增加所解释。NSE 具有良好的神经元特异性(肿瘤除外),并且似乎与 SE 持续时间和预后相关,这是有效的预后生物标志物的两个关键要求。然而,临床上常用的两种抗癫痫药物,即卡马西平和奥卡西平,可降低血清 NSE 水平。此外, NSE 对外周血和CSF 的溶血高度敏感。的确,通过体外溶解红细胞和血栓细胞, NSE 水平明显升高,并且可以看到NSE 水平人为升高,因为血红蛋白浓度达 47 mg/dL。为了更好地监测这一生物标志物,需要一种合适的预分析方法来避免溶血。

因此,尽管 NSE 具有良好的特性(良好的神经元特异性、体液中的稳定性、与 SE 中出现的细胞改变[即神经元死亡]的相关性,且与 SE 的持续时间和预后有良好的相关性),目前 NSE 仍未被用作一个有效的 SE 生物标志物。

6 血脑屏障的完整性

BBB 是中枢神经系统 (CNS) 最重要的血管屏障。它是由一种特殊的血管内皮组成, 后者与星形胶质细胞、神经元和周细胞相互作用, 限制许多物

质从血液进入大脑。在匹鲁卡品致痫大鼠中, BBB 功能障碍更严重的大鼠自发性癫痫发作数量增加, 提示 BBB 功能障碍在癫痫发生中的潜在的直接作 用。CSF/血清白蛋白比值可以检测 BBB 功能障 碍。白蛋白主要在肝脏中合成;因此,CSF中的大 部分白蛋白是通过 BBB 来自于血液。CSF/血清白 蛋白比值升高,提示 BBB 损害,见于各种 CNS 疾 病如炎症性疾病、脑肿瘤或颅脑外伤的患者。

已报道, 与 20 例对照组患者 (4.79×10⁻³) 相比, 11 例 SE 患者 (33.4×10⁻³) 脑脊液/血清白蛋白比值 升高。31 例全面强直-阵挛性发作患者的脑脊液/血 清白蛋白比值高于 25 例无癫痫发作的患者 (8.4± 2.6 vs. 4.7±1.4) _o

7 急性星形胶质细胞损伤

BBB 功能障碍导致的脑内血清蛋白渗漏可能 导致胶质细胞激活和炎症。在 SE 中, 已有报道胶 质细胞标志物(GFAP)和胶质细胞产生的蛋白(如 细胞因子、趋化因子、S100-β蛋白亦称 S100-B)的 表达增加。

S100蛋白是一类钙结合蛋白家族, 具有细胞内 外功能, 如维持细胞骨架结构, 细胞内通讯, 调节 细胞周期和能量代谢,并在神经细胞生长中发挥作 用。S100蛋白由两个亚基(α和β)组成,形成二聚 体结构(即 $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, 或 $\beta\beta$)。S100-B 蛋白至少含有 一个β亚基。S100-B 先前被认为对星形胶质细胞 和雪旺细胞具有特异性,但 S100-B 也可在脑外的 细胞类型(如软骨细胞、脂肪细胞、黑素细胞)中检 测到, 尽管浓度较低。S100-B 经肾脏清除, 在血液 中的半衰期约为 1.5 h。在纳米浓度下, S100-B 可以 增强发育过程中神经元的存活,刺激皮质神经元的 轴突生长。相比之下, 微摩尔水平的 S100-B 通过 诱导细胞凋亡和刺激促炎性细胞因子的表达产生 毒性作用。由于 S100-B 在脑和 CSF 中表达, 在正 常受试者血清中浓度低,在BBB障碍时可能渗出, 在细胞溶解时释放, 因此被提出作为神经系统疾病 的生物标志物。据报道, CSF 和血清 S100-B 水平在 急性脑损伤(如颅脑外伤)中升高,且与损伤的严 重程度成正比。

已在孤立的癫痫发作中研究了 S100-B。我们 进行了一项研究来评估除了临床变量外, S100-B 与 和肽素在预测癫痫发作后急诊住院患者预后方面 的性能。与其他患者相比, 预后不良(7天内死亡、 住院、癫痫发作复发、再住院或返回急诊科)的患 者 S100-B 血清水平更高。然而, 这个生物标志物

并没有改善对癫痫发作后不良预后的预测。据我 们所知,没有其他研究评价 S100-B 作为 SE 患者的 生物标志物。

在锂-匹鲁卡品 SE 大鼠模型中研究了星形胶质 细胞的动态改变。S100-B的 CSF 水平从第一天开 始(SE 期间)到后期(标志为出现自发性癫痫发作) 均升高, 提示 SE 发作后星形胶质细胞激活。与对 照组相比, 锂-匹鲁卡品诱导的 SE 后第一天血清中 S100-B 水平下降, 在 14 天时升高。血清 S100-B 水 平的升高提示星形胶质细胞的激活和 BBB 的长期 改变。

S100-B 是一种潜在的 SE 的生物标志物:它在 大脑和 CSF 中表达, 当 BBB 发生改变如 SE 时, 可 在血液中释放,在 SE 大鼠模型和癫痫发作患者中 升高。然而, 仍需在 SE 患者中对 S100-B 进行评估。

胶质纤维酸性蛋白(GFAP)是一种 CNS 特异 性的中间丝,仅在白质内星形胶质细胞中表达。在 CNS中, GFAP 对于星形胶质细胞的结构组织、星 形胶质细胞与一些神经元(包括浦肯野细胞)之间 的通讯以及维持 BBB 的完整性都具有至关重要的 作用。

与对照组相比,癫痫发作的患儿 CSF 的 GFAP 水平升高。此外,发作的持续时间与 CSF 的 GFAP 水平及 SE 严重程度呈正相关。另一方面, 癫痫发 作的病因似乎并不影响 GFAP 水平。据我们所知, 没有其他针对儿童或者成人的研究。在血液中, GFAP 可能是比 S100-B 更好的 SE 的生物标志物, 因为大脑外从未检测到 GFAP 的产生。SE 动物模 型的免疫组化研究表明, SE 后海马、黑质和皮质区 GFAP 染色进行性增加。

最后, 基于目前在 SE 动物模型和癫痫患者的 研究,由于在大脑和 CSF 中表达、能够在血液中被 释放、在 SE 后升高, S100-B 和 GFAP 有可能成为 SE 的相关生物标志物。然而, 为了更好地评估这 些生物标志物识别 SE 患者、预测其临床预后的能 力, 有必要对大量的 SE 患者进行进一步的纵向随 访研究。

8 神经炎症

越来越多的证据表明脑部炎症在癫痫中的作 用。继发于 BBB 破坏或神经元死亡的胶质细胞激 活可诱导神经炎症,并可导致 SE 患者 CSF 和血液 中细胞因子/趋化因子的增加。细胞因子如 Il-1β、 Il-6、CRP、高迁移率族蛋白 1(High mobility group box 1, HMGB1)已被检测,以确定他们在癫痫中的

潜在生物标志物的意义。

HMGB1 满足一个良好的体液生物标志物的许 多标准,包括在血液中良好的稳定性。在海马内注 射海人酸后的小鼠星形胶质细胞和从海马硬化手 术中获得的人类癫痫组织中发现 HMGB1 染色增 高。此外, HMGB1 拮抗剂可延迟首次自发性癫痫 发作的时间,减少癫痫发作的复发。它也必须在人 体体液中进行评估。

在 IL-1β 中观察到相互矛盾的结果。IL-1 受体 (IL-1R)及其配体促炎细胞因子 IL-1β 通常与 BBB 破坏和神经元损伤相关,提示 BBB 在癫痫小鼠和 癫痫患者的脑部炎症中都发挥着关键作用。与16 例对照者相比,8例长时间局灶性或反复强直-阵挛 性癫痫患者 CSF 中白细胞介素-1 受体拮抗剂 (IL-1ra)升高、IL-1β水平下降。癫痫发作后患者的 IL-1ra 水平升高或降低均有报道。此外, 一项对 85 例 全面强直-阵挛性癫痫的儿童进行的研究报道, CSF 中 IL-1β 与 NSE 水平呈正相关。据我们所知, 尚无 其他评价 IL-1β 作为 SE 患者的生物标志物的研究。

在 SE 动物模型, SE 后的脑细胞内可见 IL-1R 和 IL-1β 的诱导。如, 在 SE 大鼠的海马内观察到快 速和持续增加的 Il-1β 信使核糖核酸 (mRNA)。Il-1β是一个不太稳定的分子,这解释了在目前描述 的不一致的结果中,为何在癫痫发作和样本之间的 时间间隔可能起着重要的作用。

IL-6 似乎是一种很好的体液生物标志物, 在所 有对癫痫患者和 SE 动物模型进行的研究中都显示 了血液水平的升高。在患者反复全面强直-阵挛性 癫痫发作后也观察到 CSF 的 IL-6 升高。然而, 目 前还缺乏关于患者 SE 过程中血液或 CSF 中细胞因 子水平的研究。

在 SE 中可见急性炎症反应。然而, 据我们所 知, SE 后细胞因子水平的紊乱以及血液的细胞因 子或 HMGB1 水平与患者预后之间的相关性并未被 研究。

9 急性轴索损伤

两种最成熟的轴索损伤的 CSF 生物标志物是 tau 蛋白 (一种磷酸化微管相关蛋白) 和神经丝轻链 蛋白(NFL)。

只有少数研究评估了 tau 蛋白作为癫痫发作相 关神经元损伤的预后生物标志物的潜力。SE 患者 CSF 的 tau 蛋白水平升高, 并与预后相关。在 28 例 无急性脑损伤、CNS 感染或神经退行性疾病的 SE 患者中,有14例CSF的tau水平升高。此外,与抗 癫痫药物控制的 SE 患者相比, 出现难治性 SE 的患 者 CSF 的 tau 水平更高。而且, CSF tau 水平与 SE 持续时间、较高风险的后遗症和继发性癫痫呈正相 关。然而,使用异丙酚治疗的患者 CSF tau 蛋白水 平显著升高,已知异丙酚可诱导 tau 蛋白磷酸化。 在难治性和超难治性 SE 病例中 tau 蛋白的显著增 加,以及 tau 蛋白对患者持续状态严重程度、发展 为残疾和继发性癫痫的前瞻性的识别能力值得进 一步验证。

神经丝由神经元特异性中间丝组成。每根丝 由一个轻链亚基(NFL)和一个中链亚基(NFM)或 一个重链亚基(NFH)组成。与对照组相比, SE 患 者和反复全面强直-阵挛性发作的患者中发现了高 水平的 NFH。然而,没有研究将 NFH 水平与患者 的临床预后相关联。

10 神经发生

体液生物标志物可以反映 SE 的严重程度以及 大脑对兴奋毒性的适应所产生的神经保护机制。 然而,目前关于 SE 后人类神经保护机制的知识还 很缺乏。PGRN负责轴突的生长和限制过度的神经 炎症反应。越来越多的证据提示 PGRN 在溶酶体 中的作用。

在患者中, SE 和单次强直-阵挛性发作后 CSF 中 PGRN 水平升高, 但两组之间并没有观察到显著 性差异。未发现 PGRN 水平与 SE 时间相关。此 外,较高的 CSF PGRN 水平对临床预后无影响。然 而,该队列是异质性的,且并不完全足够。为了进 一步研究 SE 和 PGRN 之间的关系,尚需一个具有 更多的同质患者的更大的队列。

在匹鲁卡品诱导的 SE 大鼠中研究了 PGRN 的 作用。有报道在皮质和海马中 mRNA 和蛋白的升 高。PGRN的升高是延迟的,在SE发病后48~96h 达到高峰。PGRN 升高主要见于活化的小胶质细胞 中,这可以解释其升高延迟。提高脑 PGRN 水平可 能通过激活内溶酶体系统和促进再生而起到神经 保护作用。因此, PGRN 可能成为一种潜在的 SE 治疗的新策略。

神经营养因子参与神经元的存活以及神经元 前体的增殖和分化,可以作为 SE 的预后的生物标 志物。SE 后神经营养因子的上调被认为反映了一 种潜在的神经保护作用。此外,研究表明,在匹鲁 卡品 SE 模型中表达 FGF-2/BDNF 的载体与增加神 经发生、限制神经元损伤和减少自发性癫痫发作 有关。

11 其他潜在的生物标志物

本综述报道了一些在 SE 中报道的 CSF 和血液 中潜在的蛋白质生物标志物。近年来, 其他类型的 体液生物标志物如脂类或 microRNAs 生物标志物 也被研究。

CSF 的 microRNAs 是颞叶癫痫和 SE 的很有希 望的生物标志物; 20个 microRNAs 在 SE 患者和对 照组患者之间有差异表达。这些 microRNAs 的靶 点包括调节神经元死亡、神经炎症或胶质增生的蛋 白质;这些机制参与了 SE 的后期结果。因此,这 一新的方法可用于区别 SE 与其他神经系统疾病。

脂类也可以为 SE 提供一个新的生物标志物来 源。事实上, 脑内胆固醇稳态紊乱在神经系统疾病 中已被报道,其中兴奋毒性起重要作用。此外,脑 内胆固醇的累积与神经元丢失和癫痫异常有关。 在大脑、血清或 CSF 水平可检测的脂类生物标志物 的可用性可能代表了前瞻性预后研究的新工具。 SE 中内源性神经类固醇已有研究。

它们可以通过 γ-氨基丁酸 A (GABA_A)受体氯 通道复合物调节神经元的兴奋性。最近的两项研 究报道了 SE 患者 CSF 中的低水平神经类固醇 (即 别孕烯醇酮和孕酮),提示它们可能被用作一种新 的治疗药物。首个用于成人超难治性 SE 的别孕烯 醇酮为其作为一种新型治疗药物的临床开发提供 了原则证据。然而, 二期试验未能证明其有效性。

有些生物标记物对 SE 的一个临床亚型或病因 更为特异。因此,确定新发难治性癫痫持续状态 (最严重的 SE 类型)的特异性生物标志物可能是有 用的。

12 结论

CSF 和血液中可以检测到大量反映 CNS 内不 同细胞类型或结构损伤的与 SE 相关的生物标志 物。本文综述了旨在识别 SE 的诊断和预后标志物 的动物和人类研究结果。

惊厥性 SE 的诊断主要依赖于临床评估。另一 方面, 非惊厥性 SE 的诊断依赖于脑电图记录。在 这种情况下, 非脑电图的生物标志物, 如神经元或 轴索损伤蛋白, 可能对非惊厥性 SE 的诊断和治疗 很有意义。

生物标志物也可以用于确定 SE 的病因。NSE 水平升高与 SE 临床亚型的相关性大于与 SE 病因 的相关性。另一方面,早期细胞因子水平的增加, 如 II-1β、II-6、或 S100-B, 应该更多地与感染性或自

身免疫性 SE 相关。这些生物标志物可以指导特异 性治疗的启动。

基于人口统计学、临床和脑电图情况的预后评 分已经可用。然而,它们主要是预测死亡率,而幸 存者脑损伤的严重程度尚不清楚。NSE、tau 蛋白 和 GFAP 的最高水平与最差的预后相关。全面强 直-阵挛性癫痫发作和 SE 后血清 NSE 水平升高,可 能主要是由于 NSE 通过渗透性增强的 BBB 扩散增 加,导致从脑向血清转移。血清 NSE 也可能是癫 痫发作的相关生物标志物,与神经元死亡无关。否 则,这种解释不能解释 CSF 中 NSE 的增加。

需要对这些生物标志物和临床资料进行进一 步的纵向随访研究来评估它们的预后价值, 尤其是 它们对于前瞻性地确定患者发展为继发性癫痫或 预测认知预后的能力。

据我们所知,本综述中所述的生物标志物中没 有一个是疾病特异性的。在轻度颅脑损伤(酸中 毒、NSE、S100-B、细胞因子、白蛋白、CSF/血清比 值), 卒中(NSE、S100-B、细胞因子、PGRN)和感染 (细胞因子)中也报道了蛋白生物标志物。一个好 的体液生物标志物是一种分子, 它在体液中的检测 可以提供高度敏感性和特异性的结果。应该在特 异性和敏感性的表现之间做到折衷。这可以用受 试者工作特征(ROC)曲线来表示,以评价生物标 志物的价值并确定阈值(图 4, Freund, et al)。没 有任何关于 SE 中生物标志物的研究报道了 ROC 曲线,以确定其性能。且在关于生物标志物的报道 中, 仅1篇按照指南统一报道了体液生物标志物在 神经系统疾病中的研究。然而,该研究旨在建立癫 痫发作后 S100-B 的增量预后价值, 因此与 SE 无 关。根据 Simon 的分类, 其他研究由于设计不当, 对于可能用于确定一个生物标志物的临床用途也 有最低水平的证据。因此,我们不能根据性能对不 同的生物标志物进行排名。需要更多的遵循这些 指南的研究,以验证其临床潜力。我们也建议进行 独立的研究, 通过特定的设计来评估用于 SE 诊断、 特定病因或预后的生物标志物。

良好的体液生物标志物是一种生化检测简单、 快速、可靠,并在体液中稳定的分子。我们可以从 检测的实用性来评价这些不同的生物标志物。首 先,根据生化检测的平均时间,我们可以将上述生 物标志物分为三类:对于酸中毒生物标志物、S100-B和 NSE 的数小时;对于白蛋白比率和细胞因子 水平的数天;对于 PGRN 和 tau 蛋白可达数周。其 次,要考虑生化检测的可靠性。与评估 PGRN 或

tau 水平的人工方法相比,在检测 S100-B 和 NSE 水平时使用的自动方法的数据可能更可靠。然而, NSE 对溶血非常敏感,需要一种合适的预分析方法来进行良好的监测。第三,有些生物标记物在体液中不太稳定。如,与 Il-6 相比 Il-1β 是一种不稳定的分子,与 NSE 相比 S100-B 蛋白半衰期较短,这解释了为什么癫痫发作和样本之间间隔的时间会导致不同的结果。从其物理和生化特性来看, NSE 似乎是最有价值的生物标志物。

确定合适的生物标志物可以帮助临床医生做 出更准确的诊断,特别是对非惊厥性 SE;确定 SE 的病因;预测临床预后;并进行治疗。生物标记 物将与临床和临床辅助资料(脑电图和 MRI)相结 合,以对重症监护室收治的 SE 患者进行整体观察。

致谢 感谢 Stephen Withmarsh 和 Mark Williams (大脑和脊髓研究所, ICM, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, 索邦大学, F-75013, 法国巴黎) 对文稿的批判性阅读。本研究得到了"未来投资"项目(ANR-10-IAIHU-06)、"医学研究基金会"(FDM20170839111)和巴黎公立医院研究基金会(EPIRES- Marie-Laure PLV Merchandising)的支持。

利益冲突 V.N. 报告来自 UCB、LivaNova 和 EISAI 的个人费用,但不包括提交的工作。其他作者没有披露。我们确认,我们已经阅读了该杂志在涉及道德出版问题上的立场,并确认本报告符合这些准则。

参考文献

- 1 Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology, 2017, 88: 296-303.
- 2 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(9): 1515–1523.
- 3 Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. Lancet Neurol, 2011, 10: 922-930.
- 4 Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. A clinical score for prognosis of status epilepticus in adults. Neurology, 2006, 66: 1736-1738.
- 5 Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, *et al.* Epidemiology of status epilepticus in adults: a population-based study on incidence, causes, and outcomes. Epilepsia, 2019, 60(1): 53-62.
- 6 Meletti S, Giovannini G, d'Orsi G, et al. New-onset refractory status epilepticus with claustrum damage: definition of the clinical and neuroimaging features. Front Neurol, 2017, 8(1): 111.
- 7 Tschampa HJ, Greschus S, Sassen R, *et al.* Thalamus lesions in chronic and acute seizure disorders. Neuroradiology, 2011, 53(2): 245-254.
- 8 Zetterberg H, Smith DH, Blennow K. Biomarkers of mild

- traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood. Nat Rev Neurol, 2013, 9(1): 201-210.
- 9 Blennow K, Hampel H, Weiner M, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. Nat Rev Neurol, 2010, 6(1): 131-144.
- 10 Hall S, Surova Y, Öhrfelt A, *et al.* CSF biomarkers and clinical progression of Parkinson disease. Neurology, 2015, 84(1): 57-63.
- 11 Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. J Neuroimmunol, 2006, 180(1): 17-28.
- 12 Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. Seizure, 2017, 44: 65-73.
- 13 Ciurans J, Grau-López L, Jiménez M, et al. Refractory status epilepticus: Impact of baseline comorbidity and usefulness of STESS and EMSE scoring systems in predicting mortality and functional outcome. Seizure, 2018, 56: 98-103.
- 14 Alvarez V, Westover MB, Drislane FW, et al. Evaluation of a clinical tool for early etiology identification in status epilepticus. Epilepsia, 2014, 55(11): 2059-2068.
- 15 Jun JS, Lee ST, Kim R, et al. Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus. Ann Neurol, 2018, 84(4): 940-945.
- 16 Meldrum BS, Horton RW. Physiology of status epilepticus in primates. Arch Neurol, 1973, 28(1): 1-9.
- 17 Huang CW, Cheng JT, Tsai JJ, et al. Diabetic hyperglycemia aggravates seizures and status epilepticus-induced hippocampal damage. Neurotox Res, 2009, 15(1): 71-81.
- 18 Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, et al. Acute systemic complications of convulsive status epilepticus-asystematic review. Crit Care Med, 2018, 46(1): 138-145.
- 19 Jutila L, Immonen A, Partanen K, *et al.* Neurobiology of epileptogenesis in the temporal lobe. Adv Tech Stand Neurosurg, 2002, 27(1): 5-22.
- 20 Brandt C, Gastens AM, Mz S, et al. Treatment with valproate after status epilepticus: effect on neuronal damage, epileptogenesis, and behavioral alterations in rats. Neuropharmacology, 2006, 51: 789-804
- 21 Sankar R, Shin DH, Wasterlain CG. Serum neuron-specific enolase is a marker for neuronal damage following status epilepticus in the rat. Epilepsy Res, 1997, 28(1): 129-136.
- 22 Parent JM, Yu TW, Leibowitz RT, *et al.* Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. J Neurosci Off J Soc Neurosci, 1997, 17: 3727-3738.
- 23 Jakubs K, Nanobashvili A, Bonde S, *et al.* Environment matters: synaptic properties of neurons born in the epileptic adult brain develop to reduce excitability. Neuron, 2006, 52(8): 1047-1059.
- 24 Huchtemann T, Körtvélyessy P, Feistner H, *et al.* Progranulin levels in status epilepticus as a marker of neuronal recovery and neuroprotection. Epilepsy Behav, 2015, 49(1): 170-172.
- 25 Ravizza T, Gagliardi B, Noé F, *et al.* Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. Neurobiol Dis, 2008, 29(1): 142-160.
- 26 Vezzani A, Baram TZ. New roles for interleukin-1 Beta in the mechanisms of epilepsy. Epilepsy Curr, 2007, 7(1): 45-50.
- 27 Gorter JA, van Vliet EA, Aronica E. Status epilepticus, blood-brain barrier disruption, inflammation, and epileptogenesis. Epilepsy

- Behav, 2015, 49(1): 13-16.
- 28 Calabrese VP, Gruemer HD, James K, et al. Cerebrospinal fluid lactate levels and prognosis in status epilepticus. Epilepsia, 1991, 32(3): 816-821.
- 29 Chatzikonstantinou A, Ebert AD, Hennerici MG. Cerebrospinal fluid findings after epileptic seizures. Epileptic Disord, 2015, 17: 453-459
- 30 Sokrab TE, Kalimo H, Johansson BB. Endogenous serum albumin content in brain after short-lasting epileptic seizures. Brain Res, 1989, 489: 231-236.
- 31 Royds JA, Davies-Jones GA, Lewtas NA, et al. Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1983, 46: 1031-1036.
- 32 Rabinowicz AL, Correale J, Boutros RB, et al. Neuron-specific enolase is increased after single seizures during inpatient video/EEG monitoring. Epilepsia, 1996, 37(1): 122-125.
- 33 Suzuki Y, Toribe Y, Goto M, et al. Serum and CSF neuron-specific enolase in patients with West syndrome. Neurology, 1999, 53(7):
- 34 Tanabe T, Suzuki S, Hara K, et al. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase levels after febrile seizures. Epilepsia, 2001, 42(3): 504-507.
- 35 Correale J, Rabinowicz AL, Heck CN, et al. Status epilepticus increases CSF levels of neuron-specific enolase and alters the blood-brain barrier. Neurology, 1995, 50(5): 1388-1391.
- 36 DeGiorgio CM, Correale JD, Gott PS, et al. Serum neuron-specific enolase in human status epilepticus. Neurology, 1995, 45(4): 1134-
- 37 DeGiorgio CM, Heck CN, Rabinowicz AL, et al. Serum neuronspecific enolase in the major subtypes of status epilepticus. Neurology, 1999, 52(3): 746-749.
- 38 Maiti R, Mishra BR, Sanyal S, et al. Effect of carbamazepine and oxcarbazepine on serum neuron-specific enolase in focal seizures: A randomized controlled trial. Epilepsy Res, 2017, 138(1): 5-10.
- Ramont L, Thoannes H, Volondat A, et al. Effects of hemolysis and storage condition on neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum: implications in clinical practice. Clin Chem Lab Med, 2005, 43(5): 1215-1217.
- 40 van Vliet EA, da Costa AS, Redeker S, et al. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. Brain J Neurol, 2007, 130(3): 521-534.
- 41 Tibbling G, Link H, Ohman S. Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference values. Scand J Clin Lab Invest, 1977, 37(2): 385-390.
- 42 Li YJ, Wang ZH, Zhang B, et al. Disruption of the blood-brain barrier after generalized tonic-clonic seizures correlates with cerebrospinal fluid MMP-9 levels. J Neuroinflammation, 2013, 10(1): 80.
- 43 Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. Int J Biochem Cell Biol, 2001, 33(3): 637-668.
- 44 Sen J, Belli A. S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? J Neurosci Res, 2007, 85(5): 1373-1380.
- 45 Beaudeux J-L, Laribi S. S100B protein serum level as a biomarker of minor head injury. Ann Biol Clin (Paris), 2013, 71(1): 71-78.
- 46 Rezaei O, Pakdaman H, Gharehgozli K, et al. S100 B: A new concept in neurocritical care. Iran J Neurol, 2017, 16(1): 83-89.
- 47 Freund Y, Bloom B, Bokobza J, et al. Predictive value of S100-B and

- copeptin for outcomes following seizure: the BISTRO International Cohort Study. PLoS One, 2015, 10: e0122405.
- Vizuete AFK, Hennemann MM, Gonçalves CA, et al. Phasedependent astroglial alterations in Li-Pilocarpineinduced status epilepticus in young rats. Neurochem Res, 2017, 42(11): 2730-2742.
- Gurnett CA, Landt M, Wong M. Analysis of cerebrospinal fluid glial fibrillary acidic protein after seizures in children. Epilepsia, 2003, 44(8): 1455-1458.
- 50 Chali F, Djelti F, Eugene E, et al. Inhibiting cholesterol degradation induces neuronal sclerosis and epileptic activity in mouse hippocampus. Eur J Neurosci, 2015, 41(5): 1345-1355.
- 51 Maroso M, Balosso S, Ravizza T, et al. Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. Nat Med, 2010, 16(2): 413-419.
- 52 Lehtimäki KA, Keränen T, Palmio J, et al. Levels of IL-1-beta, and IL-1ra in cerebrospinal fluid of human patients after single and prolonged seizures. Neuro Immuno Modulation, 2010, 17(1): 19-22.
- Lehtimäki KA, Keränen T, Palmio J, et al. Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy. Acta Neurol Scand, 2007, 116(2): 226-230.
- 54 Alapirtti T, Rinta S, Hulkkonen J, et al. Interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1beta production in patients with focal epilepsy: a video-EEG study. J Neurol Sci, 2009, 280(1): 94-97.
- Shi LM, Chen RJ, Zhang H, et al. Cerebrospinal fluid nuron specific enolase, interleukin-1β and erythropoietin concentrations in children after seizures. Childs Nerv Syst, 2017, 33: 805-811.
- 56 Lehtimäki KA, Peltola J, Koskikallio E, et al. Expression of cytokines and cytokine receptors in the rat brain after kainic acidinduced seizures. Brain Res Mol Brain Res, 2003, 110(2): 253-260.
- Vezzani A, Conti M, De Luigi A, et al. Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. J Neurosci, 1999, 19: 5054-
- Lehtimäki KA, Keränen T, Huhtala H, et al. Regulation of IL-6 system in cerebrospinal fluid and serum compartments by seizures: the effect of seizure type and duration. J Neuroimmunol, 2004, 152(1): 121-5.
- Palmio J, Suhonen J, Keränen T, et al. Cerebrospinal fluid tau as a marker of neuronal damage after epileptic seizure. Seizure, 2009, 18(3): 474-477.
- 60 Monti G, Tondelli M, Giovannini G, et al. Cerebrospinal fluid tau proteins in status epilepticus. Epilepsy Behav, 2015, 49(1): 150-154.
- Whittington RA, Bretteville A, Virág L, et al. Anesthesia-induced hypothermia mediates decreased ARC gene and protein expression through ERK/MAPK inactivation. Sci Rep, 2013, 3: 1388.
- 62 Rejdak K, Kuhle J, Rüegg S, et al. Protein 70 as markers of seizurerelated brain injury. Epilepsia, 2012, 53(6): 922-927.
- 63 Zhu S, Tai C, Petkau TL, et al. Progranulin promotes activation of microglia/macrophage after pilocarpine-induced status epilepticus. Brain Res, 2013, 1530: 54-65.
- 64 Lenzer-Fanara JR, Li T, Salerni EA, et al. VEGF treatment during status epilepticus attenuates long-term seizure-associated alterations in astrocyte morphology. Epilepsy Behav, 2017, 70(1):
- Simonato M, Zucchini S. Are the neurotrophic factors a suitable

- therapeutic target for the prevention of epileptogenesis? Epilepsia, 2010, 51(1): 48-51.
- 66 Raoof R, Jimenez-Mateos EM, Bauer S, et al. Cerebrospinal fluid microRNAs are potential biomarkers of temporal lobe epilepsy and status epilepticus. Sci Rep, 2017, 7: 3328.
- 67 Valenza M, Cattaneo E. Cholesterol dysfunction in neurodegenerative diseases: is Huntington's disease in the list? Prog Neurogibol, 2006, 80(1): 165-176.
- 68 Meletti S, Lucchi C, Monti G, et al. Decreased allopregnanolone levels in cerebrospinal fluid obtained during status epilepticus. Epilepsia, 2017, 58(1): 16-20.
- 69 Meletti S, Lucchi C, Monti G, et al. Low levels of progesterone and derivatives in cerebrospinal fluid of patients affected by status epilepticus. J Neurochem, 2018, 147: 275-284.
- 70 Vaitkevicius H, Husain AM, Rosenthal ES, et al. First-in-man

- allopregnanolone use in super-refractory status epilepticus. Ann Clin Transl Neurol, 2017, 4: 411-414.
- Rosenthal ES, Claassen J, Wainwright MS, et al. Brexanolone as adjunctive therapy in super-refractory status epilepticus. Ann Neurol, 2017, 82(2): 342-352.
- 72 Ng GJL, Quek AML, Cheung C, et al. Stroke biomarkers in clinical practice: a critical appraisal. Neurochem Int, 2017, 107(1): 11-22.
- 73 van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP, et al. Biomarkers in sepsis. Crit Care Clin, 2018, 34(1): 139-152.
- 74 Gnanapavan S, Hegen H, Khalil M, et al. Guidelines for uniform reporting of body fluid biomarker studies in neurologic disorders. Neurology, 2014, 83(5): 1210-1216.
- 75 Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(5): 1446-1452.

译自:Hanin A, Lambrecq V, Denis JA, et al. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers of status epilepticus. Epilepsia, 2020, 61(1): 6-18.

Published by John Wiley & Sons Australia, Ltd. The Publisher takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and isnot liable for any errors which may occur. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form orby any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyrightowner. To reuse any of the material, please contact John Wiley & Son Australia (E-mail: corporatesaleschina@wiley.com).

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

・病例分析・

WDR45 基因突变致 Rett 样症状 与痉挛共存发作一例



李沁晏, 廉荣镇

郴州市第一人民医院儿童 神经内科 (郴州 423000)

WDR45 基因突变为 X 连锁显性遗传, 多为女 性发病,近来研究发现,男性嵌合体及半合子也可 发病,具有和女性患儿相同的临床表现[1]。由于 WDR45 基因突变为 β 螺旋蛋白相关性神经变性病 (beta-propeller protein associated neurodegeneration, BPAN)的致病基因,容易引起婴儿痉挛症、 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 及其他癫痫性脑病。 目前研究认为: WDR45 在 AMPK- ULK1 下游参与 自噬调控,通过与ATG2相互作用促进自噬小体膜 的延伸与形成[2]。据报道, 儿童期 BPAN 为静止性 全面性的发育延迟,包括运动、语言、认知,其中 66% 患儿伴癫痫发作, 到青中年进展为进行性加重 多巴反应性帕金森样、肌张力障碍、痴呆等锥体外 系症状[3]。本文通过夜间长程视频脑电图(VEEG) 发现1例6岁的WDR45基因突变女性患儿,监测 到雷特样症状 (Rett-like features) 合并痉挛发作经 过,临床非常罕见,故将其脑电图(EEG)特征和临 床诊治经过报道如下,以供参考。

病例介绍 患儿,女,6岁。因"发作性抽搐1月余,加重2天"于2019年5月就诊于湖南省郴州市第一人民医院儿童神经内科。患儿既往5年以来一直以"四肢运动障碍、认知言语障碍"在基层康复科住院治疗,一年前转入我院康复科,近1个月来多次发作而转住我科。患儿抽搐多发生在睡醒后不久,表现为双眼凝视,双手稍屈曲,双手胸前不自主打节拍舞蹈样动作,发作时口唇不发绀,不吐沫,双上下肢稍有抖动,大小便无失禁,持续时间约5~10 min 左右,能自行缓解,缓解后如常。每日发作约4~5次。患儿系第1胎第1产,38周自然生产,出生时有缺氧史,体重3000g,父母健康,非近亲结婚,否认家族遗传病史。体格检查,

体重 17.8 kg, 身高 95 cm, 心肺无异常; 患儿平时 少言寡语,精神发育迟滞,听理解能力欠佳,只能 发"嗯嗯啊啊",四肢肌力正常,肌张力检查不配 合, 行走欠稳, 四肢活动协调性欠佳, 精细活动欠 佳, 原始反射已消失, 病理征(-)。学习障碍、言 语、动作发育迟缓,严重智力障碍。发育商评估: 42分,《湖南省0~7岁脑瘫儿童70项评估量表》 评分: 139分。辅助检查: 心电图示窦性心动过 速;胸部平片:未见明显异常;心脏彩超示:① 心脏形态、结构及各瓣膜活动未见明显异常;②左 心功能测值 EF、FS 正常范围。实验室检查: 肾功 能、电解质、大小便常规、血常规、结核抗体:阴 性, 乙肝两对半: (-), 甲功三项大致正常。谷草 转氨酶 74.1 U/L; 脑脊液、血尿酸、氨基酸代谢正 常:头部磁共振成像(MRI)平扫示: 脑白质减 少, 脑萎缩样改变, 左侧颞窝蛛网膜囊肿(图 1、 图 2)。脑干诱发电位 V 波阈值均> 60 dB, 斜视、无 视力异常。

脑电图特点 经 NeurofaxEEG-1200 夜间 15 h 长程 VEEG 监测,显示患儿出现大量广泛及多灶的 棘慢波、慢波(呈高度失律),有时呈间断节律性发 放数秒至二十余秒,伴不典型失神发作(图 2、图 3), 监测到 8 次双手转圈运动(图 4、图 5),EEG为周期 性尖波间断发放;3次紧随成串强直痉挛发作(图 6、图 7),为周期性尖波基础上,出现尖波复合广泛性

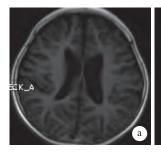




图 1 患儿头部 MRI

a. T1fair; b. T2. MRI 显示脑白质减少, 脑萎缩样改变

DOI: 10.7507/2096-0247.20210061

基金项目: 湖南省自然科学基金(2017JJ3142); 郴州市级重点研

发与技术创新引导专项(ZDYF2020119)

通信作者:李沁晏, Email: lqy1378651@sohu.com

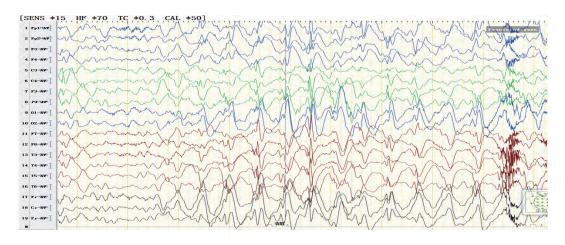
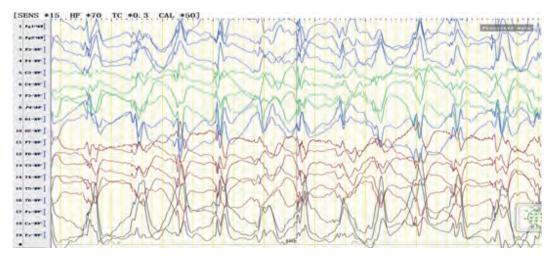


图 2 清醒期不典型失神发作: 广泛性 1.5~2.5 Hz 棘慢波、慢波阵发, 表现为动作停止片刻



不典型失神发作: 广泛性 1.5~2.5 Hz 棘慢波发放, 患儿发呆愣神片刻

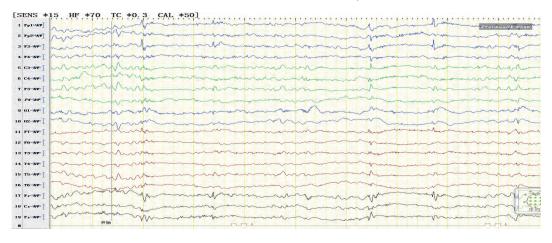


图 4 刻板转圈运动发作: 周期性尖波间隔 0.5~1 s 发放

低波幅快节律发放 1~2.5 s, 并附夜间睡眠关灯下 视频发作录像图,证实癫痫及非癫痫性事件同时存 在(Rett 样症状与痉挛共存)。5次未发生痉挛的刻 板性转圈运动持续时间为 5 min 20 s、5 min 40 s、6 min 50 s、9 min、8 min 10 s。转圈同时伴成串痉挛发作 为转圈动作持续 8 min、13 min 5 s、9 min 30 s 后出 现,成串痉挛发作时间均超过3 min 以上。首次给 予托吡酯 12.5 mg/kg 抗癫痫治疗, 患儿服药后无不 良反应,3个月随访后患儿痉挛发作消失,高度失律 明显改善,为多量广泛性棘慢波、多棘慢波发放;2 年来随访患儿仍然有刻板手部运动症状,至 2021 年3月经3次复查VEEG为多灶及广泛性放电,偶 有不典型失神发作,未出现强直发作,痉挛发作消 失,有肢体轻微震颤、共济失调表现。

癫痫杂志 2021年7月第7卷第4期 • 381 •

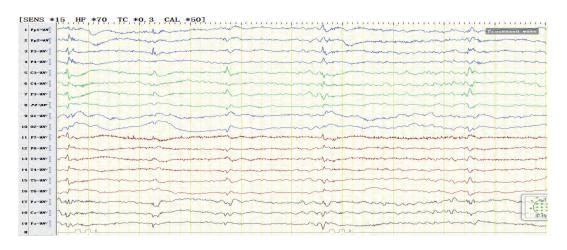


图 5 刻板转圈运动发作:周期性尖波间隔 1~2.2 s 发放

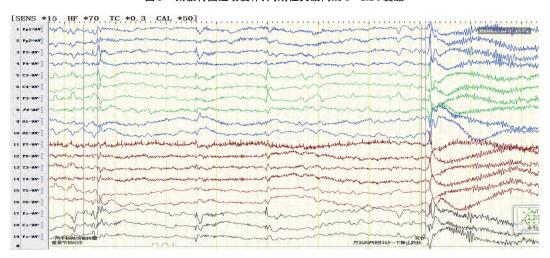


图 6 刻板转圈运动+痉挛发作:周期性尖波+尖波复合广泛性低波幅快节律发放 2 s 左右

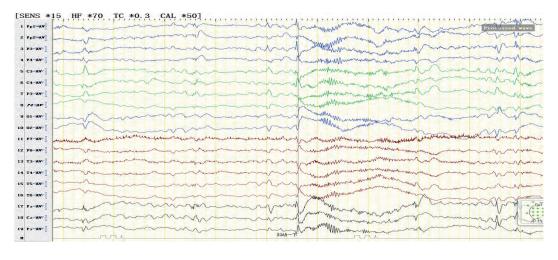


图 7 刻板转圈运动+痉挛发作: 周期性尖波+尖波复合广泛性低波幅快节律发放 1.4 s 左右

遗传学结果 经家属知情同意,抽取患儿及父 母静脉血各 2 mL, EDTA 抗凝, 提取外周血 DNA。 用全外显子检测技术进行癫痫相关基因检测。当 检测到与 NBIA5 的 WDR45 基因突变位点时, 通过 新一代测序+Sanger 测序验证对 PCR 产物进行直接 测序,与 NCBI 参考序列进行比较,验证突变位

点。测序结果示该患儿均存在 WDR45 基因 Xp11.23 基因突变, 位于 11 号外显子先证者在基因 WDR45 上发生 c1010_101delnsAA 杂合突变, 父亲 和母亲均未发生突变。该突变通过中国人群特有 数据库"神州基因组数据库"、人类外显子数据库 (ExAC)、参考人群千人基因组(1000G)和人群基 因组突变频率数据库 (gnomAD) 没有发现。证实基因 WDR45 (OMIM: 300526) 的突变导致 X 连锁显性遗传疾病为神经退行性疾病伴脑铁沉积症 5型 (NBIA5, Neurodegeneration with brain iron accumulation 5) (OMIM: 300894, Haack et al., 2012)。

讨论 神经退行性变伴脑铁沉积症5型被称为 儿童期静态性脑病伴成年期神经变性病(Static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood, SENDA), 目前认为发病率<1/100 万^[4], 头部 MRI 显示以基底节区为主异常铁沉积, 特别 是黑质, 可累及苍白球、小脑, 主要表现为 T1 像呈 现高信号, T2 像呈低信号, 但是早期铁沉积不太典 型[5],本例患儿仅表现脑萎缩。该患儿自幼精神运 动发育迟缓, 言语功能落后, 一直以脑瘫治疗, 癫 痫起病年龄为6岁, VEEG 监测中发现患儿出现癫 痫性痉挛发作伴随 Rett 样症状, 所谓 "Rett-like 是 指 Rett 综合征的表型与临床标准不完全符合的明 显重叠特征[6],包括精神运动迟缓、伴或不伴退行 性、刻板性的手部运动、手的失用、语言逐渐丧失 等这些类似 Rett 的患者, 也称类 Rett 样症状或 Rett 样表型。

Rett 综合征 EEG 一般表现为: 部分患者被动 的手部刻板运动之后可引起中央区重复的棘波或 棘慢波(或 Rolandic 区), 部分患者放电被对侧手 部运动所抑制,目前普遍认为多数为非癫痫性事 件; 而此例 Rett 样症状的患儿频繁的手部刻板运 动期间放电没有被抑制,出现了周期性尖波发放, 在患儿多次手部运动时间达 8 min 以上后, 伴有成 串痉挛发作。研究证据证明[7]: Rett 综合征或 Rett 样综合征皮质发育的关键基因的表达改变在宏观 和微观上的神经网络功能,随着细胞内信号和蛋白 质的表达失调控制着电路的兴奋性[8],某些基因改 变如 MECP2、CDKL5、FOXG1 神经递质出现过度 兴奋和抑制如: GluN2A、NMDAR、AMPAR、GluA2、 GluN2B、GABA、KCC2、Glutamate、Ca2+等[9-11]均可 使兴奋细胞膜突触前电位或抑制突触后电位,导致 兴奋/抑制平衡失调。此例患儿出现这种反常现 象,可能为患儿手部的刻板运动,引起了感觉与运 动带皮层的兴奋细胞膜突触前电位异常兴奋, 但患 儿原发性皮层功能不全又导致兴奋抑制失衡, 当持 续时间过长,运动皮层出现去抑制状态,结果加强 后抑制又反馈性导致兴奋性和癫痫活动,从而形成 一系列恶性循环。

2019年报道, 超过 80 种基因[12,13]与 Rett 或 Rett

样表型相关, 148种 WDR45^[14]基因变异体陆续被报 道,以及近年发现的某些基因学[15.16]如: KCNO2、 GRin, Kif1A, MEF2C TCF4, IQSEC2, SDHA, WDE45、SCN2A、STXBP1的改变可能会影响 GABA 合成酶、囊泡膜 GABA 转运体,或调节跨膜结合蛋 白受体使神经周围网 PNNS 兴奋性增高,或 PV 及 中间神经元增高等等均可导致 GABA 传递增强,这 些因素可使突触反应异常,使 GABAergic 兴奋性增 高,抑制效应增强,从而使高表达的额叶 GABAergic 神经皮质抑制功能出现异常[17],也可导致兴奋抑制 失衡。WDR45 突变为大细胞自噬/自噬基因导致 B-螺旋蛋白相关神经变性, Wan H 等[18]认为 WDR45 通过调节内质网稳态和神经元死亡促进神经退行 性病变, 使额叶皮质和基底节区的神经元减少, 这 是引起 Rett 样症状产生的基础病因。目前报道的 新发 WDR45 突变患者中, 痉挛发作常常出现 3 岁 以下男性患儿中[19], 女性少见, 女性癫痫发作较男 性更温和, 而此女性患儿 6 岁才开始出现痉挛发 作, 这是目前为止由 WDR45 引起痉挛发作报道起 病年龄最晚^[20]的女性患儿;并且该患儿在 VEEG 监 测下, 刻板运动发作和痉挛发作同时存在被记录, 这一临床和脑电特征非常罕见, 故特以此临床借鉴。

参考文献

- 1 李文辉, 陈倩, 王华, 等. 儿童β螺旋蛋白相关性神经变性的基因型和表型特点. 中华儿科杂志, 2019, 57(11): 830-836.
- 2 Nakashima M, Takano K, Tsuyusaki Y, *et al.* WDR45 mutations in three male patients with West syndrome. J Hum Genet, 2016, 61(7): 653-661.
- 3 万慧达. 基于蛋白质组学方法研究自噬基因PINK1和WDR45突变诱发的神经退行性病变机制[D]. 上海: 华东师范大学, 2019: 81-86
- 4 Hoffjan S, Ibisler A, Tschentscher A, *et al.* WDR45 mutations in Rett (-like) syndrome and developmental delay: Case report and an appraisal of the literature. Mol Cell Probes, 2016, 30(1): 44-49.
- 5 Schönewolf-Greulich B, Bisgaard AM, Møller RS, Dunø M, *et al.* Clinician"s guide to genes associated with Rett-like phenotypes-Investigation of a Danish cohort and review of the literature. Clin Genet, 2019, 95(2): 221-230.
- 6 赵敏, 冯英, 陈玉霞, 刘玲, 等. 2例神经退行性变伴脑铁沉积症 5型患儿临床及遗传学分析. 临床儿科杂志, 2018, 36(11): 820-823+830.
- 7 李国华,李国平,等.清华大学出版社.抑制和兴奋的联合减少是 Rett综合征皮层处理的环路性改变的基础.美国国家科学院, 2016,113: E7287-296.
- 8 Banerjee A, Miller MT, Li K, *et al.* Towards a better diagnosis and treatment of Rett syndrome: a model synaptic disorder. Brain, 2019, 142(2): 239-248.
- 9 Ip JPK, Mellios N, Sur M. Rett syndrome: insights into genetic, molecular and circuit mechanisms. Nat Rev Neurosci, 2018, 19(6): 368-382.

• 383 • 癫痫杂志 2021年7月第7卷第4期

10 Zhu YC, Xiong ZQ. Molecular and Synaptic Bases of CDKL5 Disorder. Dev Neurobiol, 2019, 79(1): 8-19.

- 11 Ehrhart F, Sangani NB, Curfs LMG. Current developments in the genetics of Rett and Rett-like syndrome. Curr Opin Psychiatry, 2018, 31(2): 103-108.
- 12 Operto FF, Mazza R, Pastorino GMG. Epilepsy and genetic in Rett syndrome: A review. Brain Behav, 2019, 9(5): e01250.
- 13 Tang X, Lan X, Song X, et al. De novo variants in WDR45 underlie beta-propeller protein-associated neurodegeneration in five independent families. Mol Genet Genomic Med, 2020, 8(11): e1499.
- 14 Ehrhart F, Coort S.L, Eijssen L, et al Integrated analysis of human transcriptome data for Rett syndrome finds a network of involved genes. The world Journal of Biological Psychiatry, 2019, 21(10): 712-725.
- 15 Wang J, Zhang Q, Chen Y, et al. Rett and Rett-like syndrome: Expanding the genetic spectrum to KIF1A and GRIN1 gene. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(11): e968.

- 16 Yoo Y, Jung J, Lee YN, et al. GABBR2 mutations determine phenotype in rett syndrome and epileptic encephalopathy. Ann Neurol, 2017, 82(3): 466-478.
- 17 Vidal S, Xiol C, Pascual-Alonso A, et al. Genetic landscape of Rett syndrome spectrum: improvements and challenges. Int J Mol Sci, 2019, 20(16): 3925.
- 18 Wan H, Wang Q, Chen X, et al. WDR45 contributes to neurodegeneration through regulation of ER homeostasis and neuronal death. Autophagy, 2020, 16(3): 531-547.
- 19 Krey I, Krois-Neudenberger J, Hentschel J, et al. Genotypephenotype correlation on 45 individuals with West syndrome. Eur J Paediatr Neurol, 2020, 25: 134-138.
- 20 Christoforou S, Christodoulou K, Anastasiadou V, et al. Earlyonset presentation of a new subtype of \beta-Propeller proteinassociated neurodegeneration (BPAN) caused by a de novo WDR45 deletion in a 6 year-old female patient. Eur J Med Genet, 2020, 63(3): 103765.



·世界舞台 中国好声音·

儿童痉挛发作的手术策略分析

刘一鸥1,周文静1,洪波2,王海祥1,林久銮1,孙朝晖1,王思瑜1

- 1. 清华大学玉泉医院 癫痫中心(北京 100049)
- 2. 清华大学医学院 生物工程系(北京 100084)

背景 癫痫性痉挛(ES)是儿童最常见的发作类型之一。关于 ES 患儿手术疗效的数据却很少, ES 既往被认为术后疗效不佳,此外,关于 ES 的电临床特征及其对术后疗效的影响尚不清楚。由于痉挛发作症状表现的对称性和癫痫发作起始放电的广泛性,致痫区定位困难,癫痫手术难度大。但最新研究表明,若选择适合手术条件的痉挛发作类型,可以达到和其他局灶性癫痫相似的手术疗效。因此,探讨影响儿童ES手术预后的影响因素,有助于帮助更多的药物难治性痉挛发作患儿达到手术治愈的目的。

方法 2013年1月至-2019年1月300余例难治性ES 患儿被转诊到北京清华大学玉泉医院癫痫中心进行手术评估,回顾性人组其中接受手术治疗的64例药物难治性痉挛发作的患儿,他们均经过完善的术前评估检查、多学科专家会诊就手术计划达成共识。需要强调的是,手术的选择取决于MRI、PET和VEEG数据的一致性。回顾性总结分析其痉挛发作的病因、临床特点、手术方式及其与手术疗效的关系,并进一步提出了儿童痉挛发作术前评估的流程图。

结果 64 例患儿中,53 例 (82.8%) 预后较好, 11 例 (17.2%) 预后不佳。53 例 (83%) 在 MRI 上有 可识别病灶。最常见病因为皮质发育畸形 25 例 (39%),其次为结节性硬化症 19 例 (30%)、围产期 缺氧 11 例 (17%)。从手术部位来看, 16 例 (25%) 行额叶切除手术, 其中 12 例手术效果良好; 13 例 (20%) 行多脑叶切除手术, 其中 12 例效果良好; 13 例 (20%) 行半球切除手术, 其中 12 例取得了良好的结果。单因素分析显示, 发作间期有 γ 高频段 (χ^2 =4.161; P=0.041)、MRI 与发作间期癫痫放电 (IEDs) 的一致性 (χ^2 =6.148; P=0.013),PET 与 IEDs 的一致性 (χ^2 =4.281; Y=0.039) 与较好的手术疗效相关。MRI 与 IEDs 的一致性[OR=0.083, 95% Y=0.014] 影响手术疗效的重要因素。

结论 切除性手术是治疗儿童耐药性 ES 的有效方法,对影响癫痫预后疗效因素的深入了解有助于建立标准的、有效的痉挛发作手术流程,从而使更多以前未考虑过手术的痉挛发作患者受益。本研究表明, MRI 与 IEDs 的一致性, PET 与 IEDs 的一致性, 发作间期γ高频段, 术中脑电监测持续放电与良好的手术疗效相关。我们提出儿童 ES 术前评估的工作流程图, 以简化儿童癫痫性痉挛术前评估过程。

摘译自:Liu Y, Zhou W, Hong B, *et al*. Analysis of surgical strategies for children with epileptic spasms. Epileptic Disorders, 2021, 23(1): 85-93.