

从病例看“自身免疫（相关）性癫痫”在临床诊治中的挑战



金丽日, 吴立文

中国医学科学院 北京协和医院 神经科 (北京 100730)

【摘要】 通过回顾性分析 3 例代表性临床病例的诊断、治疗及后期随访资料, 以揭示目前有关“自身免疫（相关）性癫痫”在诊断和治疗方面存在的挑战和问题, 并通过文献复习来探讨合理的应对策略。3 例患者中, 2 例因反复癫痫发作就诊, 在临床未明显提示免疫病因的情况下, 多次送检相关抗体或启动免疫治疗。另 1 例患者临床除了癫痫发作, 还有其他脑病表现, 结合病史和影像所见高度提示免疫病因, 最终经抗体检测阳性结果证实。3 例患者的诊治经过提示, 目前对“自身免疫（相关）性癫痫”诊断和治疗存在一定程度“过度化”情况。“自身免疫”和“癫痫”的关系较为复杂。自身免疫性脑炎中的癫痫发作和慢性自身免疫（相关）性癫痫之间的界限仍不清晰, 缺乏可用于实际操作的标准 (如生物标记物) 是造成后者混乱临床诊疗现状的重要原因。现阶段, 理清诸如“急性症状性发作”和“癫痫”等基本概念, 仔细全面评估患者, 尽早识别出自身免疫性脑炎中已经确定的、具有一定表型特征的综合征, 以及使用可指导临床送检抗体或启动免疫治疗的相关评测量表, 可帮助临床医生更加合理、有效地诊疗。

【关键词】 癫痫发作; 癫痫; 自身免疫性病因; 免疫治疗

随着人们对脑炎的自身免疫性病因不断深入了解, 自身免疫性脑炎 (Autoimmune encephalitis) 已被越来越多临床医生认识和接受^[1]。在此背景下, 癫痫领域也相应提出了“自身免疫性癫痫 (Autoimmune epilepsy)”这一概念。尤其值得关注的是, 2017 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 在最新的六大癫痫病因分类中, 单独列出了一种“免疫性”病因, 初衷是希望临床医生对尽早发现免疫病因并尽早启动免疫治疗予以重视^[2]。然而, 由于在相关概念层面上仍存在定义模糊、认识不统一的情况, 给临床实践带来一定程度的混乱, 甚至造成诊断和治疗的“泛化、过度化”。本文通过回顾性分析 3 例临床病例的诊断、治疗及近期随访资料, 来探讨目前国内存在的某种程度上诊疗“扩大化”的问题并分析其成因, 以引起临床医生的注意。同时, 通过结合工作经验和相关文献复习, 来探讨解决之道。

1 临床资料

回顾 3 例代表性病例的诊治及随访资料, 总结如下:

例 1 男, 39 岁。于 2019 年 12 月因“发作性

‘朦胧状态’近 2 年, 反复抽搐 3 月余”来我院就诊。患者主诉约 2 年前开始发作性进入“朦胧状态” (“做梦样”), 发作时心里明白, 可听到旁人讲话, 但无法理解内容, 自己也不能言语, 每次发作持续 1~2 min, 发作 3~5 次/月。当地曾行头部磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 及脑电图 (Electroencephalogram, EEG) 检查均正常。未予诊断、治疗。近 3 个月开始出现全身抽搐伴意识丧失, 每次发作约 2~3 min, 共发作 2 次。于当地上级医院复查头部 MRI 仍正常, EEG 示: 双侧前头部稍多 theta 慢波。当地行腰穿检查: 压力正常范围, 脑脊液常规、生化、细胞学、病原学筛查均阴性, 并先后两次血清及一次脑脊液送检自身免疫性抗体筛查, 结果均为阴性。起病以来, 发作间期如常, 否认记忆减退、精神行为异常或睡眠障碍等。既往有高血压病 5 年。否认脑部疾病、免疫或肿瘤性疾病史。入院查体未见明确异常。我院复查 EEG 示: 左颞额少量慢波, 未见痫样放电。最终临床诊断为局灶性癫痫, 颞叶癫痫可能性大, 癫痫病因不明 (隐源性)。给予奥卡西平 0.45 g, 每日两次, 随诊至今无发作。

例 2 男, 37 岁。于 2021 年 5 月因“反复发作性愣神半年、全身抽搐 2 月余”就诊。患者约半年前开始发作性愣神, 伴咂嘴动作, 每次 1~2 min,



约2~3个月发作一次,未就诊。近2个月来,上诉发作后继发全身抽搐,每次数分钟,遂至当地医院行头部MRI及EEG检查,结果均未见异常,未予治疗。本次就诊前一天开始反复出现3次全身抽搐发作,每次5~10 min,发作间期神智不清,送至当地医院急诊。起病以来,发作间期如常,否认记忆减退、运动障碍、精神行为异常或睡眠障碍。10年前大片皮肤烧伤史(面部及胸腹部著)。否认脑炎、脑外伤及免疫性疾病史。无特殊家族史。本次因发作持续状态被送至当地急诊后,给予静脉泵入丙戊酸钠(Sodium valproate, VPA)及肌注苯巴比妥,发作停止,意识转清。复查头部MRI仍未见异常。之后将抗发作药物调整为VPA 1 g,每日两次+拉莫三嗪 25 mg,每日两次+左乙拉西坦 1 g,每日两次,逐渐减量苯巴比妥。入院后第二天再发全身抽搐,再次给予静脉泵入VPA,发作逐渐减少并最终停止,但患者意识持续不恢复(浅-中度昏迷),遂先后两次腰穿检查(相隔1周):脑脊液无色透明,压力正常,白细胞 $8 \times 10^6/L$ (1次),生化正常。先后进行两次脑脊液和一次血清自身免疫性脑炎抗体筛查,结果均为阴性,脑脊液病原学二代测序无阳性发现。考虑“抗体阴性自身免疫性脑炎、自身免疫性癫痫”,给予静注人免疫球蛋白(5 d),后加用激素冲击(1 g/d,共3 d),患者仍持续昏迷。再次复查头部MRI示:双侧脑叶弥漫性肿胀,T2相可见对称性双侧岛叶、颞叶内侧及扣带回为著片状高信号,上述改变在DWI为高信号,ADC为低信号。EEG示:双侧弥漫性的 δ 波,部分波形为三相波。结合MRI和EEG所见,考虑此时符合弥漫性脑病表现,随即检测血氨水平,结果为 $269.8 \mu\text{mol/L}$ (参考值:9~33 $\mu\text{mol/L}$)。上级医生追问药物治疗方案,发现抽搐复发后再次静脉使用VPA治疗期间,一直未停经鼻饲的口服药物,包括VPA 2 g/d。考虑VPA相关脑病,立即停用VPA,继续鼻饲拉莫三嗪和左乙拉西坦,并给予鼻饲乳果糖等降氨治疗。2天后患者意识转清,复查血氨降至 $53.4 \mu\text{mol/L}$ 。出院后2个月门诊随访,无癫痫发作(口服拉莫三嗪和左乙拉西坦)。最终诊断为:①局灶性癫痫、颞叶癫痫可能性大,癫痫病因不明;②VPA相关高氨血症性脑病(解释入院期间再次抽搐发作控制后持续昏迷)。

例3 男,69岁。于2019年10月因“发作性愣神、抽搐1年半”来我院就诊。患者自2018年5月开始发作性“脑子空白”感,数秒即过。不久出现反复愣神发作,有时伴双手摸索动作,每次持

续约2 min。之后间断出现过数次全身抽搐发作,每次数分钟。近3个月出现一侧口角和/或上肢抽动一下(面-臂肌张力障碍性发作),每天数次发作,故来我院就诊。患者病程中曾至外院就诊,但均未予诊断和治疗。我院门诊查体发现近记忆力减退。仔细追问家属表明,患者除了上述癫痫发作,还有近记忆减退(忘记刚设置的存折密码)、脾气暴躁、睡眠障碍(白天思睡、睡眠中双手反复摸索动作等)。进一步复习外院2018年8月头部MRI,FLAIR序列显示已经可见双侧杏仁核高信号改变。综上,患者存在多种脑病临床表现,结合颞叶型癫痫发作尤其后期出现的面-臂肌张力障碍性发作以及影像学边缘系统受累,考虑要重点排查免疫性病因,遂送检血清筛查自身免疫性脑炎抗体,结果显示其中富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1(Leucine-rich glioma inactivated-1, LGi1)抗体阳性,血生化显示钠水平低(119 mmol/L)。最终诊断LGil脑炎,建议进行免疫治疗,但患者及家属拒绝免疫治疗,仅选择接受口服抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs)。

2 结果

分析上述3例患者诊疗经过,可以得出以下印象:①目前,临床上对于表现反复癫痫发作的患者,存在送检自身免疫性抗体和启动免疫治疗的指征过于宽泛的情况。例1、2反映了这种倾向。例1因慢性反复癫痫发作就诊,但除了癫痫发作之外,并无脑病的其他表现,也没有影像学等辅助检查的支持,提示自身免疫性病因可能性不大,多次进行脑炎抗体筛查的做法并不合适。例2同样存在病史并未提示较强自身免疫性病因但多次送检抗体的情况,并且即使在多次抗体筛查均阴性的情况下,仍启动免疫治疗,有免疫治疗指征掌握过于宽松的嫌疑。例2的诊疗经过也提示,对于诊断抗体阴性的自身免疫性脑炎或癫痫一定要慎重,诊断之前首先要排除其他病因(如本例后期的代谢性脑病);②如例3所示,癫痫发作通常不是自身免疫性脑炎的唯一表现。实际上,临床确诊为自身免疫性脑炎患者中,绝大多数患者还有脑病的其他表现,如记忆障碍、精神行为异常、睡眠障碍、运动障碍及植物神经紊乱等,这些症状有时表现轻微,不仔细问诊可能被漏掉。

3 讨论

从癫痫的诊疗难度看,本文前两个病例本身并

不困难,但在诊疗过程中反映出一些值得关注的问题,即存在某种程度诊断“过度化”倾向,需引起注意,因为过度诊断往往导致过度治疗(如例2所示)。这不仅会造成医疗资源的浪费,也会给患者带来风险(如激素相关不良事件)。那么,该如何尽可能避免上述情况,我们认为应至少做到如下三点:

3.1 弄清相关概念的区别及意义

在2017年ILAE提出癫痫的六大病因中,免疫病因近些年尤其受到临床关注。相应地,这一领域出现了很多概念,例如,“免疫性癫痫”、“自身免疫性癫痫”、“自身免疫相关性癫痫”、“自身免疫性脑炎相关性癫痫”、“抗体阴性自身免疫性癫痫”、“自身免疫性发作”、“自身免疫性脑炎”、“自身免疫介导脑炎”“抗体阴性自身免疫性脑炎”等等。面对这些概念,不禁会让人产生疑惑:应该如何正确区分和使用?相关概念的提出是否必要及合理?

首先,就是要区分癫痫发作(痫性发作)与癫痫。简而言之,癫痫发作是一个症状学层面的概念,而癫痫则是一个疾病层面的概念,癫痫是一种以反复出现癫痫发作为主要临床特征的慢性疾病。根据2014版ILAE癫痫实用性定义^[3]和2015年中国抗癫痫协会制定的《癫痫临床诊疗指南》中有关癫痫诊断的注意事项^[4],患者的癫痫发作必须是“非诱发性”发作才能诊断为癫痫,而“诱发性”癫痫发作,如急性症状性发作(举例:热惊厥、脑卒中及脑炎的急性期痫性发作),即使反复出现也不诊断为癫痫。换言之,在疾病急性期出现的癫痫发作,只是疾病急性期的一个症状而已,不能将诊断上升为疾病(癫痫)层面^[5]。一般而言,对于急性症状性发作,多数患者不发展成慢性癫痫状态^[6],因此不需要长期服用ASMs;而对于诊断癫痫的患者,一般规律服用至少2~3年药物已是共识。混淆这两个概念,会造成临床上癫痫的过度诊断和ASMs过度使用。鉴于上述认识,对于自身免疫性脑炎中的痫性发作,由于尚处在炎症急性活动期,本质上属于“诱发性”痫性发作,应该将痫性发作看成自身免疫性脑炎的症状之一,不能也没有必要诊断为“自身免疫性癫痫”。只有当疾病到了没有明显炎症活动的慢性稳定期,此时临床若仍有反复痫性发作,才能考虑诊断为“自身免疫性癫痫”。不难理解,例2最初考虑为“自身免疫性脑炎、自身免疫性癫痫”,这一诊断本身就存在语义上的自相矛盾,应避免类似的诊断。另外,尽管例3到我院就诊时病史已经长达1年半,但考虑

到仍处于活动性炎症阶段,并且推测免疫治疗后大概率仍可获益^[7],因此应该诊断为自身免疫性脑炎而非“自身免疫性癫痫”。需要注意的是,目前自身免疫性脑炎和“自身免疫性癫痫”的具体时间分界还是比较模糊的,尚无统一的标准,两者的区分更多是理论和概念层面的,尚缺乏临床操作层面的区分标准,这也是造成临床诊断混乱的原因之一。有学者建议,在自身免疫性脑炎1年后仍持续有癫痫发作时,才考虑诊断为自身免疫性癫痫^[8]。我们认为,鉴于不同抗体介导的脑炎的病程演变和预后差异较大,并且还受到是否及何时接受过免疫治疗的影响,确定一个固定的时间分界点来区分二者并不现实。

其次,要关注一个诊断称谓的变化,ILAE建议由“自身免疫性癫痫”变为“自身免疫相关性癫痫(Autoimmune-associated epilepsy)”^[9]。考虑到目前多数医生仍习惯使用前者,以下使用“自身免疫(相关)性癫痫”来体现这一术语转变。不难看出,术语转变旨在“弱化”免疫性(尤其抗体介导)机制在癫痫致病中的作用,理由在于:①越来越多的证据显示,在慢性癫痫期,实际上免疫治疗效果往往不佳^[10-11]。推测可能的原因是,慢性期致病机制主要是T细胞免疫毒性反应,而非神经元抗体直接介导所致^[12]。显然,这也提示将自身免疫性脑炎的治疗策略套用到“自身免疫(相关性)癫痫”中很可能并不合适;②在慢性癫痫期,致病机制除了潜在免疫因素外,可能还至少存在结构性异常因素(如海马硬化、神经胶质增生)^[13]。需要讨论的是,从癫痫治疗角度而言,考虑到免疫治疗在慢性癫痫阶段可能已经不占主要地位了,不免会让人质疑使用“自身免疫(相关性)癫痫”这一诊断术语的合理性和必要性。以Rasmussen脑炎为例,目前人们认为“自身免疫”在致病机制发挥作用,但免疫治疗效果通常不佳,而半球性手术治疗往往有效^[12]。因此,若将诊断称谓由“Rasmussen脑炎”改为“自身免疫性Rasmussen脑炎”并不合适,甚至有学者提出“Rasmussen综合征”的称谓可能更合适,因为“炎症”的病因暗示作用有可能导致免疫治疗的“过度”使用。上述考虑同样适用于免疫治疗效果不佳的抗谷氨酸脱羧酶65(Glutamic acid decarboxylase 65, GAD65)抗体阳性癫痫患者或肿瘤神经元抗体阳性癫痫患者。有“免疫因素”参与致病并不意味着一定要启动免疫治疗或免疫治疗一定有效。我们认为,仅根据慢性癫痫致病或致病机制中有“免疫因素”参与,就将“自身



免疫(相关)性”等字眼笼统地加在疾病诊断名称中的做法并不合适,有导致免疫治疗“过度化”的风险。

3.2 了解自身免疫性脑炎与“自身免疫(相关)性癫痫”的联系

基于目前认识,自身免疫性脑炎与“自身免疫(相关)性癫痫”的关系大体上可以用图1来理解。如图1所示,两者之间的界限并不清晰,不论是表型还是疾病时程上,都存在着交叉重叠。

临床上,两者之间的联系大体分两种情况:①部分患者先被诊断为自身免疫性脑炎,如抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-Methyl-D-Aspartate receptors, NMDAR)脑炎、LGI1脑炎等。之后逐渐转为慢性癫痫状态,即进入所谓的“自身免疫(相关)性癫痫”的阶段。在急性期,痫性发作的发生率及具体类型因病因(特异性抗体)不同而存在差异。绝大多数情况下,痫性发作仅是急性期众多临床症状之一,痫性发作作为自身免疫性脑炎的唯一临床症状的情况是很少见的。目前研究显示,抗神经元表面抗原抗体介导自身免疫性脑炎的最终转成慢性癫痫状态的患者比例较低(可能不超过10%)^[8,14-15];②部分患者主要因为慢性反复痫性发作就诊,进行抗体等免疫学检查,结果提示病因学中有“免疫因素”参与,例如特异性抗体阳性,进而诊断为“自身免疫(相关)性癫痫”。临床上,这种情况的患者又可大致分成两种:a.部分患者除了有痫性发作之外,往往还有脑病的其它表现,如记忆力下降、精神行为异常、意识障碍、植物神经功能异常、运动障碍或睡眠障碍等。只不过由于这些症状可能轻微或不明显,家属和患者往往并不主动提供,而更多关注了痫性发作。本文例3就是这种情况,提示临床医生应该仔细全面询问病史和查体。不难理解,若还有其他辅助检查(如脑脊液、MRI等)也支持有活动性炎症证据,尤其尚未接受过免疫治疗,则提示这类患者实际上仍处于自身免疫性脑炎阶段,而不应诊断为“自身免疫(相关性)癫痫”。对于这类患者,仍有必要启动免疫治疗,例3就属于这种情况;b.少数患者临床除了痫性发作之外,确实无或至少无明显的其他脑病表现,辅助检查也未提示活动性免疫炎症的证据,这类患者似乎符合“自身免疫(相关性)癫痫”状态。不过,这类患者中发现相关抗体的比例并不高且抗体的临床意义也存在争议。近期一项对以往数据进行汇总分析的研究显示,在排除了自身免疫性脑炎或急性症状性发作后,在慢性癫痫(主要

是局灶性癫痫)患者中,发现有致病意义的抗体比例仅为5.9%^[16]。另有研究显示,在拟行手术治疗的病因不明难治性局灶性癫痫患者中,中枢神经系统特异性抗体阳性的比例也仅为8.14%^[17]。这些研究提示,尽管ILAE将“免疫病因”作为6大病因之一单独提出,所谓的“自身免疫(相关性)癫痫”在总的癫痫患者群中所占比例可能并不大。此外,尤其值得进一步关注的是,对于慢性癫痫状态患者,在发现了传统上认为有致病意义的神经元表面抗原抗体(如NMDAR抗体、LGI1抗体等)之后,即使不启动免疫治疗其长期预后也较好,甚至要好于那些接受免疫治疗的患者^[18]。上述研究结果对相关抗体在慢性癫痫患者致病机制中是否以及在多大程度上发挥了作用提出了质疑。我们认为,观察抗体阳性慢性癫痫患者在免疫治疗后长期发作预后的前瞻性研究有助于回答这些疑问。

3.3 合理利用相关量表,在“及时正确”和“过度”诊疗之间找到最佳平衡点

自身免疫性脑炎和“自身免疫(相关)性癫痫”的患者均可能以痫性发作为主要临床表现就诊,而两者之间又缺乏统一明确的区分标准,使得临床诊疗面临较大的困惑和挑战。一方面,正确诊断并及时启动免疫治疗是自身免疫性脑炎预后的重要影响因素。大量临床病例已经证实,早期免疫治疗是有效改善难治性痫性发作预后的主要手段^[19-20]。另一方面,正如本文例1和2所示,也要尽可能避免诊疗“过度化”。总体而言,对于所有新发病性发作患者不加选择地进行抗体筛查并不合适,这会造成医疗资源浪费和患者家庭经济负担的增加。因此,如何平衡好上述两方面考虑,是每个临床医生都要面对的问题。近些年来,国外学者提出了一些临床相关预测量表,试图回答诸如“是否应该送检抗体以及是否应该启动免疫治疗”等重要问题,可供临床参考使用。在诊断方面,如果临床判断倾向于自身免疫性脑炎,推荐APE(Antibody prevalence in epilepsy)2量表,该量表共10个评分项,总分18分。若评分 ≥ 4 ,则预测特异性抗体阳性的敏感性为98%,特异性85%^[21]。若临床判断倾向于慢性癫痫状态,即考虑“自身免疫(相关性)癫痫”时,推荐使用ACES(Antibodies contributing to focal epilepsy signs and symptoms)量表,此量表简单且容易操作,仅有6个评分项,总分6分。如果评分 ≥ 2 ,则预测特异性抗体阳性的敏感性为100%,特异性85%^[22]。对于怀疑“免疫病因”的痫性发作患者,有学者建议联合使用APE2和ACES

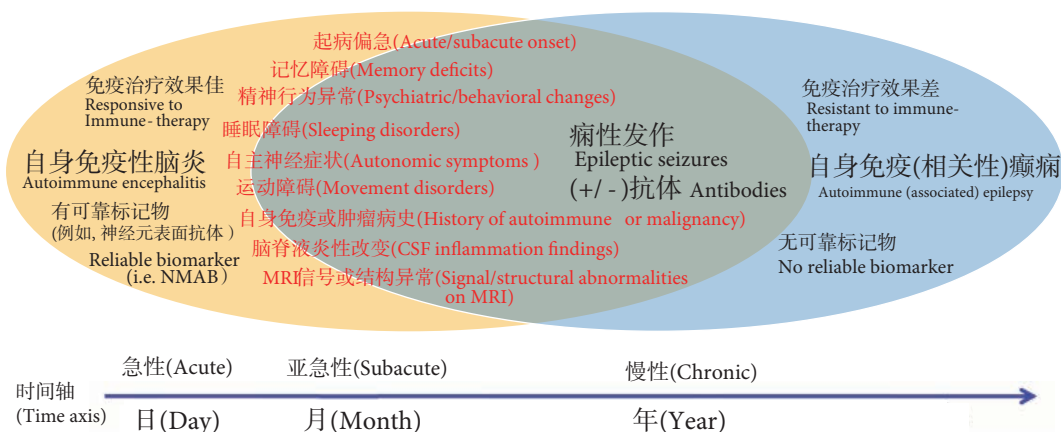


图1 自身免疫性脑炎与自身免疫(相关)性癫痫的关系

Fig.1 The relationship between autoimmune encephalitis and autoimmune (associated) epilepsy

注: NMAB: 神经元表面自身抗体; CSF: 脑脊液; MRI: 核磁共振成像; +/-: 阳性/阴性

Notes: NMAB: neuronal membrane auto-antibodies; CSF: cerebral spinal fluid; MRI: magnetic resonance imaging; +/-: positive/negative

量表: 对于 APE2 评分 ≥ 4 患者, 以及 APE2 评分结果 ≤ 3 且 ACES 评分 ≥ 2 的患者, 均应送检相关抗体^[16]。对于拟行术前评估的不明原因局灶性癫痫患者, 推荐使用 APES (Antibody prevalence in epilepsy before surgery) 量表^[17]。在是否启动免疫治疗方面, 可参考 RITE (Response to immunotherapy in epilepsy) 量表, 本量表有 11 个评分项, 共 19 分。如果评分 ≥ 7 , 则预测免疫治疗后发作预后良好的敏感性为 88%, 特异性 84%^[23]。

套用上述量表, 本文 3 例病例的 ACES 评分为 0、0、3 分; APE2 评分为 0、3、7 分; RITE 评分为 0、3、7 分。提示支持例 1 和 2 送检抗体和启动免疫治疗的力度均不强, 而例 3 的情况正相反, 均与我们最初的临床判断相一致。当然, 这些量表的实用性和有效性仍有待于更多临床实践来检验, 尤其在儿童患者、不同类型抗体及不同族群患者中的研究数据还较少。不难理解, 使用上述量表必然存在“假阳性”和“假阴性”病例, 发生率取决于评分截点的设定、临床是否同时送检脑脊液等因素。实际上, 临床实际情况往往比较复杂, 诸如抗体阴性或临床表现不太支持“免疫病因”, 但试验性免疫治疗有效的个案时有所见。因此, 本文所反映的诊疗“过度化”是相对意义上的, 在临床中是难以绝对避免的!

综上, 自身免疫和痫性发作的关系密切且复杂。目前, 自身免疫性脑炎已被广大临床医生所接受, 由包括痫性发作在内的不同表征组成的临床上可识别的“疾病实体/综合征”, 如 NMDA 受体脑炎、LGII 脑炎等, 也已被大家认可, 相关诊断标准和治疗方案也日趋明朗。形成鲜明对比的是, “自

身免疫(相关)性癫痫”仍处于一种概念意义上的存在。由于缺乏特异性指标(biomarker), 同时也尚无一个成型的、可供临床识别的、具有特定表型的“疾病实体/综合征”, 目前临床上诊断及治疗“自身免疫(相关)性癫痫”仍有较大难度。因此, 在现阶段, “自身免疫(相关)性癫痫”在临床诊疗中不宜扩大化使用。此外, “自身免疫(相关)性癫痫”这一名称的适当性及合理性也有待商榷。上述临床诊疗困境的解决, 尚有待于更深入的有关各种抗体及先天免疫标记物(如细胞因子、趋化因子)的致病机制、相关分子及形态病理学、以及更多临床病例, 尤其是各种免疫治疗的长期预后等方面的研究。现阶段, 作为权宜之计, 临床合理使用相关预测量表可能会在一定程度上减少诊疗“过度化”。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Graus F, Titulaer MJ, Balu R, *et al.* A clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
- 2 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(2): 512-521.
- 3 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(2): 475-482.
- 4 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2015
- 5 Beghi E, Carpio A, Forsgren L, *et al.* Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*, 2010, 51(3): 671-675.

- 6 Hesdorffer DC, Benn EKT, Cascino GD, *et al.* Is a first acute symptomatic seizure epilepsy?: mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*, 2009, 50(4): 1102-1108.
- 7 金丽日, 柳青, 任海涛, 等. 富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白抗体阳性边缘系统脑炎一例临床特点. *中华神经科杂志*, 2013, 46(7): 461-464.
- 8 Geis C, Planagumà J, Carreño M, *et al.* Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 926-940.
- 9 Steriade C, Britton J, Dale RC, *et al.* Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia*, 2020, 61(7): 1341-1351.
- 10 Peltola J, Kulmala P, Isojarvi J, *et al.* Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology*, 2000, 55: 46-50.
- 11 Dalmau J, Graus F, Villarejo A, *et al.* Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*, 2004, 127: 1831-1844.
- 12 Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, *et al.* Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol*, 2014, 13: 195-205.
- 13 Carreño M, Bien CG, Asadi-Pooya AA, *et al.* Epilepsy surgery in drug-resistant temporal lobe epilepsy associated with neuronal antibodies. *Epilepsy Res*, 2017, 129: 101-105.
- 14 de Bruijn M, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, *et al.* Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology*, 2019, 7(92): e2185-e2196.
- 15 Liu X, Yan B, Wang R, *et al.* Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: a follow-up study. *Epilepsia*, 2017, 58: 2104-2111.
- 16 Steriade C, Gillinder L, Rickett K, *et al.* Discerning the role of autoimmunity and autoantibodies in epilepsy: a review. *JAMA Neurol*, 2021, 78(11): 1383-1390.
- 17 Li Y, Tymchuk S, Barry J, *et al.* Antibody prevalence in epilepsy before surgery (apes) in drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia*, 2021, 62(3): 720-728.
- 18 McGinty RN, Handel A, Moloney T, *et al.* Clinical features which predict neuronal surface autoantibodies in new-onset focal epilepsy: implications for immunotherapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(3): 291-294.
- 19 Thompson J, Bi M, Murchison AG, *et al.* The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain*, 2018, 141: 348-356.
- 20 Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, *et al.* Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 157-165.
- 21 Dubey D, Pittock SJ, McKeon A. Antibody prevalence in epilepsy and encephalopathy score: increased specificity and applicability. *Epilepsia*, 2019, 60(2): 367-369.
- 22 de Bruijn MAAM, Bastiaansen AEM, Mojzisova H, *et al.* Antibodies contributing to focal epilepsy signs and symptoms score. *Ann Neurol*, 2021, 89(4): 698-710.
- 23 Dubey D, Singh J, Britton JW, *et al.* Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58(7): 1181-1189.

• 论 著 •

儿童额叶癫痫的临床特征以及切除性手术预后研究——儿童癫痫中心的经验



张筱瑜¹, 张龔罔¹, 卢晓栋¹, 王新华¹, 周水珍¹, 王艺¹, 赵瑞², 李昊², 沈瑾³, 张大江³, 马洋洋⁴, 周渊峰¹

1. 复旦大学附属儿科医院 神经科(上海 201102)

2. 神经外科(上海 201102)

3. 影像科(上海 201102)

4. 病理科(上海 201102)

【摘要】 目的 分析儿童额叶癫痫的临床特征、手术预后以及两者的相关性。方法 回顾性分析 2017 年 1 月—2019 年 12 月复旦大学附属儿科医院三级癫痫中心收治并进行额叶致痫灶切除手术的额叶癫痫患儿 18 例, 收集临床、头颅影像学、脑电图、智力发育以及病理等资料, 术后随访至少 2 年以上并记录癫痫发作情况, 利用单因素方法分析手术预后和临床表型之间的相关性。结果 18 例患儿中男 11 例、女 7 例, 平均手术年龄 (6.8±2.73) 岁, 年龄范围 21 月龄~11 岁, 病程 1 个月~9 年。17 例表现为局灶性发作、1 例表现为全面性癫痫性痉挛发作。发作间期额区放电 11 例、额区外多脑区放电 7 例, 发作期额区起始 9 例、额区外起始 9 例。核磁共振成像阳性改变 14 例、阴性 4 例。病因分别为局部皮层发育不良 14 例、发育性肿瘤 2 例、结节性硬化和胶质增生各 1 例。致痫灶直接切除 11 例、立体定向脑电图深部电极植入后致痫灶切除 7 例。根据 Engel 分级, 术后 2 年 I 级 14 例 (77.8%)、II 级 1 例 (5.6%)、III 级 2 例 (11.0%)、IV 级 1 例 (5.6%)。术后预后在性别、起病年龄、病程、致痫灶侧别、核磁共振成像阳性发现、发作间期放电和发作期放电起始、病因、智力发育水平以及立体定向脑电图植入上无统计学差异, 在致痫灶或致痫灶未能完成切除上存在统计学差异。结论 儿童额叶癫痫中局部皮层发育不良是最常见的病因, 通过手术完整切除致痫灶可以获得良好的癫痫发作控制的结局。

【关键词】 额叶癫痫; 儿童; 临床特征; 切除性手术; 预后

Clinical features and outcomes of resective surgery in children with frontal lobe epilepsy: The experience of children's epilepsy center

ZHANG Xiaoyu¹, ZHANG Yanjiang¹, LU Xiaodong¹, WANG Xinhua¹, ZHOU Shuizhen¹, WANG Yi¹, ZHAO Rui², LI Hao², SHEN Jin³, ZHANG Dajiang³, MA Yangyang⁴, ZHOU Yuanfeng¹

1. Department of Neurology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

2. Department of Neurosurgery, Shanghai 201102, China

3. Department of Radiology, Shanghai 201102, China

4. Department of Pathology, Shanghai 201102, China

Corresponding author: ZHOU Yuanfeng, Email: yuanfengzhou@fudan.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate clinical features and surgical outcome in children with frontal lobe epilepsy by evaluating the correlation between the predictive factors and seizure freedom. **Methods** 18 children who underwent frontal lobe epileptogenic resection in the Epilepsy Center of the Children's Hospital of Fudan University between January 2017 and December 2019 with a minimum follow up of 2 year were analyzed retrospectively. Each patient was evaluated with detailed data to predict postsurgical seizure freedom by analysis of variance. **Results** Of the 18 patients, there were 11 males and 7 females, the age at surgery ranged from 21 months to 11 years old (6.8±2.73) and the duration of seizures was from 1 month to 9 years. 17 patients had focal seizures, while 1 had generalized epileptic spasm. In scalp EEG, interictal and initial ictal discharges were frontal in 11 and 9 cases, respectively. MRI was indicative of FCD in 10 cases,

DOI: 10.7507/2096-0247.202203001

基金项目: 上海市卫生健康委员会 (201940351); 上海市重大科技专项资助 (2018SHZDZX03)

通信作者: 周渊峰, Email: yuanfengzhou@fudan.edu.cn



tumor in 2, tuberous sclerosis and gliosis lesion in 1 case each. 4 patients were MRI negative. 11 patients underwent epileptogenic lesion resections directly and 7 cases received depth electrodes implantation and underwent stereo-electroencephalography to localize epileptogenic zone. At follow-up of 2 years, 14 (77.8%) patients remained seizure-free (Engel I), 1 (5.6%) had marked seizure reduction (Engel II), 2 (11.0%) showed minor improvement (Engel III), and only 1 (5.6%) showed no response (Engel IV). About predictors of seizure recurrence, there were no significant differences in gender, age at surgery, age of seizure onset, duration of epilepsy, lateralization of epileptogenic zone, positive MRI findings, interictal and ictal discharge, etiology, intellectual development and stereo-electroencephalography implantation, while significantly higher rates of seizure freedom correlated with complete the resection of the epileptogenic zone.

Conclusions Focal cortical dysplasia is the most common cause in childhood with frontal lobe epilepsy and complete resection of the epileptogenic zone can lead to good seizure control outcome.

【Key words】 Frontal lobe epilepsy; Children; Clinical feature; Resective surgery; Outcome

在儿童癫痫进行手术干预群体中, 仅次于颞叶癫痫, 额叶癫痫 (Frontal lobe epilepsy, FLE) 是第二类常见的颞叶外局灶性癫痫^[1-2]。在包括成人和儿童 FLE 研究发现, 术后预测良好的因素包括致痫灶明确且可完整切除、病灶位于右侧半球和非功能区皮层和头皮脑电图显示单侧或区域性癫痫样放电等^[2-4], 来自儿童癫痫中心报告较少, 本文对在我院儿童癫痫中心手术的 18 例儿童 FLE 的资料进行回顾性总结, 分析和探讨儿童 FLE 临床和脑电图等特征以及与手术预后的相关性, 以提高对儿童 FLE 的认识和早期手术干预的可能性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2016 年 1 月—2019 年 12 月复旦大学附属儿科医院癫痫中心收治并进行额叶致痫灶切除手术的 18 例 FLE 患儿, 其中男 11 例、女 7 例; 手术年龄: 平均 (6.8±2.73) 岁, 范围 21 月龄~11 岁, 其中 <3 岁 2 例、≥3 岁~6 岁 6 例、≥6 岁~12 岁 10 例; 起病年龄: 平均 (4.77±2.74) 岁, 范围 6 月龄~10.5 岁, 其中 <3 岁 6 例、≥3 岁~6 岁 5 例、≥6 岁~12 岁 7 例; 病程: 平均 (2.00±1.39) 年, 1 个月~9 年, 其中 <1 年 5 例、≥1 年~3 年 10 例、≥3 年 3 例。详见表 1。该研究获得复旦大学附属儿科医院医学伦理委员会审核批准及所有患儿监护人知情同意。

1.2 I 期无创性术前评估和检查

1.2.1 脑电图 脑电图 (Electroencephalography, EEG) 记录发作间期异常癫痫样放电并至少监测到 3 次以上的惯常癫痫发作。癫痫发作类型根据发作症状学和同步 EEG 改变, 分成局灶性发作、全面性发作或不能分类。头皮 EEG 发作间期放电分成脑区性 (放电仅涉及额叶及邻近区域) 和多脑区放电 (放电涉及除额叶外的其他脑叶); 发作起始放电

分成脑区性 (放电起始于脑叶及邻近区域) 和非脑区性 (包括一侧性 (放电起始于一侧半球) 和弥漫性 (双侧半球同时累及))。

1.2.2 头颅影像学 采用 3.0T 核磁进行常规头颅核磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) T1WI、T2WI 以及轴位、冠状位、矢状位 T2 液体衰减反转恢复 (Fluid-Attenuated Inversion Recovery, FLAIR) 3mm 薄层和 T1 1mm 薄层; 正电子发射计算机断层显像 (Positron Emission Tomography, PET) 1mm 薄层。MRI 和 PET 由 2 位经验丰富的神经放射科医生进行分析, MRI 分成阳性 (明确存在皮层和皮层下结构异常信号) 和阴性; PET 分成额叶低代谢和额叶外多脑区低代谢。

1.2.3 神经发育或智力发育评估 3 岁以下儿童采用 Gesell 发育量表, 发育商 (Development Quotient, DQ) 在 76~85 为边缘状态, 55~75 为轻度发育迟缓, 40~54 为中度发育迟缓, 25~39 为重度发育迟缓, <24 为极重度发育迟缓; 3 岁以上儿童采用韦氏智力发育量表, 智商 (Intelligence Quotient, IQ) 在 70~79 为边界, 50~69 为轻度智力障碍, 35~49 为中度智力障碍, 20~34 为重度智力障碍, <20 为极重度智力障碍。

1.3 手术方案

根据 I 期无创性术前检查和评估结果, 11 例患儿可以定位致痫灶行直接手术切除; 7 例患儿不能准确定位致痫灶经进一步深部电极植入立体定向脑电图 (Stereo-EEG, SEEG) 后再行致痫灶切除。

1.4 病理

组织切片取自福尔马林固定、石蜡包埋的脑组织, 并用苏木精和伊红 (H&E) 染色。分析标本的病理特征, 如星形胶质细胞增生、异常分层、异位神经元、神经元发育不良、气球样细胞和海马硬化。经 H&E、固蓝和甲酚紫染色, 以识别气球样细胞。所有载玻片均由经验丰富的神经病理学家审核。

表 1 不同手术预后儿童额叶癫痫临床特征比较

Tab.1 Clinical characteristics compared between different seizure outcome groups

预测因素 Predictors	预后良好 (Engel I 和 II 级) Good prognosis (Engel I & II)	预后不良 (Engel III 和 IV 级) poor prognosis (Engel III & IV)	P 值
性别 Sex			
男 Male	9 (60%)	2 (66.7%)	0.829
女 Female	6 (40%)	1 (33.3%)	
手术年龄 (岁) Age of surgery	7.12±3.32	6.17±3.55	0.671
起病年龄 (岁) Seizure onset age	4.88±3.20	3.67±3.76	0.717
病程 (年) Epilepsy duration	1.97±2.19	2.37±2.03	0.388
核磁阳性 MRI positive findings	12 (80%)	2 (66.7%)	0.612
致痫灶侧别 Lateralization of epileptogenic zone			
左侧 Left	6 (40%)	2 (66.7%)	0.396
右侧 Right	9 (60%)	1 (33.3%)	
发作间期 EEG Interictal discharge in EEG			
脑区性 Interictal	11 (73.3%)	1 (33.3%)	0.180
多脑区 Muti-regional	4 (26.7%)	2 (66.7%)	
发作期 EEG (脑区起始) Ictal discharge in EEG	9 (60%)	1 (33.3%)	0.396
发作频率 (每日发作) Seizure Frequency (Daily)	10 (66.7%)	3 (100%)	0.239
智力发育异常 Abnormal intellectual development	11 (73.3%)	1 (33.3%)	0.180
病因 (FCD) Etiology (FCD)	12 (80%)	2 (66.7%)	0.612
SEEG 植入 SEEG implantation	6 (40%)	1 (33.3%)	0.829
致痫灶完整切除 Complete resection	15 (100%)	2 (66.7%)	0.001*

1.5 随访和疗效

所有患儿在术后 6 个月复查头颅 MRI; 术后 6、12、24、36、48 和 60 个月进行评估手术疗效; 18 例患儿均随访至 24 个月, 其中 15 例患儿已随访至 36 个月、10 例患儿已随访至 48 个月、6 例患儿已随访至 60 个月。评价采用 Engel 手术疗效分级标准: I 级癫痫完全控制 (I a) 或者仅有先兆症状产生 (I b); II 级癫痫发作极少 (≤ 3 次/年); III 级发作明显改善, 减少 $\geq 75\%$; IV 级无明显改善, 减少 $< 75\%$ 。

1.6 统计软件和方法

利用 STATA12.0 软件, 根据术后 24 个月年预后为结局, 分成预后良好组 (Engel I 和 II 级) 和预后不良组 (Engel III 和 IV 级), 计量资料采用 t 检验和计数资料利用 Fisher 确切概率法比较两组间的差异, 以 P 值 < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

2.1.1 癫痫发作表型 局灶性发作 17 例 (94.4%),

其中局灶性发作伴意识损害 15 例 (83.3%)、局灶性发作伴意识保留 2 例 (11.1%); 全面性癫痫性痉挛发作 1 例 (5.6%)。发作频率: 每日均有发作 13 例、每周均有发作 3 例、每月均有发作 2 例。

2.1.2 头皮脑电图 发作间期脑区性放电 11 例 (61.1%), 主要位于额区、中线额区或额-中央区、多脑区放电 7 例 (38.9%)。发作期放电脑区起始 10 例 (55.6%) [其中起始于额区 9 例 (50%)、起始于颞区 1 例 (5.6%)]、起始一侧半球 2 例 (11.1%)、弥漫性起始 6 例 (33.3%)。

2.1.3 头颅影像学 头颅 MRI 阳性或可疑阳性 14 例 (77.8%)、阴性 4 例 (22.2%)。PET 低代谢位于额叶 11 例 (61.1%)、额叶外多脑区低代谢 7 例 (38.9%), 主要位于岛叶、颞叶和顶叶。

2.1.4 神经发育或智力发育评估 3 例患儿进行 Gesell 发育量表评估, 2 例轻度-中度发育迟缓、1 例重度-极重度发育迟缓。15 例患儿进行韦氏智力发育评估, 4 例智力发育正常、1 例为边界水平、6 例轻度智力发育障碍、2 例中度智力发育障碍、2 例重度智力发育障碍。

2.1.5 病理 最常见的病理改变为局部皮层发育不良 (Focal cortical dysplasias, FCD) 14 例 (77.8%)、发育性肿瘤 2 例 (11.1%)、结节性硬化和胶质增生各 1 例 (5.6%)。在 FCD 中, FCD II a 型 5 例 (27.8%)、FCD II b 型 9 例 (50%)。

2.2 额叶致痫灶位置

致痫灶位于左侧额叶 8 例 (44.4%), 其中额叶外侧面 4 例、额叶内侧面 2 例、额叶底面 1 例、中央前回 1 例。致痫灶位于右侧额叶 10 例 (55.6%), 其中额叶外侧面 6 例、额叶内侧面 1 例、额叶底面 3 例。致痫灶位于额叶外侧面最常见, 共 10 例 (55.6%)。

2.3 随访

术后复查头颅核磁, 致痫灶或致痫病灶完整切除 16 例、未完整切除 2 例 (1 例临近左侧额下回语言区、1 例位于额眶深部)。随访至术后 6 个月时, Engel I a 级 17 例 (94.4%)、III 级 1 例 (5.6%)。至术后 12 个月时, Engel I a 级 14 例 (77.8%)、II 级 1 例 (5.6%, 为结节性硬化患儿出现新的颞叶起始的癫痫发作)、III 级 3 例 (16.6%)。至术后 24 个月时, Engel I a 级 14 例 (77.8%)、II 级 1 例 (5.6%)、III 级 2 例 (11.0%)、IV 级 1 例 (5.6%)。至术后 36 个月时, Engel I a 级 10 例 (66.6%)、III 级 4 例 (26.7%, 2 例抗癫痫发作药物减量中复发)、IV 级 1 例 (6.7%)。至术后 48 个月时, Engel I a 级 7 例 (70%)、III 级 2 例 (20%)、IV 级 1 例 (10%)。至术后 60 个月时, Engel I 级 4 例 (66.6%)、III 级 1 例 (16.7%)、IV 级 1 例 (16.7%)。

3 讨论

在儿童患者中, FLE 约占儿童难治性癫痫手术的 20 ~ 30%^[1-2], 经额叶致痫病灶或致痫灶切除, 患儿术后 2 年无发作率可达到 70%, 本研究中术后 2 年时无发作率为 77.8%, 与文献报道基本相同^[5-7]。而随着时间的延长, 儿童无发作率在 63% ~ 66% 之间, 成人的无发作率为 47% ~ 50%^[2,7], 可能的原因在于相对于成人 FLE, FCD 是儿童 FLE 最常见的病因^[6,8]。本研究中 FCD 比例达到 70% 以上, 随着近年来影像检测发展和多模态影像融合以及后处理技术的应用, FCD 检出率提升并早期进行手术干预可改善手术预后^[9]。

就手术良好结果预测因素而言, 在包括儿童和成人 FLE 的研究结果提示头颅 MRI 明确的致痫病灶并可完全切除是独立的预测指标, 其他预测因素包括致痫病灶位于右侧额叶、致痫病灶远离功能皮

层、EEG 单侧或脑区性癫痫样放电以及缺乏术后急性癫痫发作, 同时上述研究也发现手术年龄大和较长的癫痫病程是术后发作的危险因素^[2-4]。一项儿童和青少年 FLE 单中心的研究结果也显示术前更短的癫痫病程、EEG 脑区性癫痫样放电、远离功能皮层的致痫区并完整切除以及术后没有出现早期癫痫发作是术后无发作的预测因素^[6]。本研究发现致痫灶未完整切除是术后复发的危险因素, 因此规范的术前评估确定致痫灶能否完整的切除以及手术切除范围规划对预后至关重要。

一项包括儿童和成人 FLE 手术的荟萃分析显示, 上述手术年龄和癫痫病程没有预测价值^[10]。虽然本研究除致痫灶侧别、EEG 发作间期和发作期放电在预后上无明显差异, 也未发现手术年龄和癫痫病程的预测价值, 但本研究病例较少且随访时间较短, 应考虑到反复癫痫发作的风险、未成熟大脑可塑性以及频繁癫痫放电和抗癫痫发作药物对未成熟大脑的有害影响, 在儿童结构性病因导致的耐药性 FLE 应考虑尽早进行规范的术前评估和手术干预的可能性, 同时期望今后开展儿童多癫痫中心前瞻性长期随访研究以进一步分析儿童 FLE 手术结局和影响预后的预测因素相关性。

综上, 儿童额叶癫痫中 FCD 是最常见的病因, 多数通过术前评估并完整切除致痫灶可以获得良好的癫痫发作控制的结局。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, *et al.* Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia*, 2008, 49(1): 146-155.
- 2 Pinheiro-Martins AP, Bianchin MM, Velasco TR, *et al.* Independent predictors and a prognostic model for surgical outcome in refractory frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2012, 99(1-2): 55-63.
- 3 Jeha LE, Najm I, Bingaman W, *et al.* Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain*, 2007, 130(Pt2): 574-584.
- 4 Kral T, Kuczaty S, Blümcke I, *et al.* Postsurgical outcome of children and adolescents with medically refractory frontal lobe epilepsies. *Childs Nerv Syst*, 2001, 17(10): 595-601.
- 5 Vachhrajani S, de Ribaupierre S, Otsubo H, *et al.* Neurosurgical management of frontal lobe epilepsy in children. *J Neurosurg Pediatr*, 2012, 10(3): 206-216.
- 6 Ramantani G, Kadish NE, Mayer H, *et al.* Frontal lobe epilepsy surgery in childhood and adolescence: predictors of long-term seizure freedom, overall cognitive and adaptive functioning. *Neurosurgery*, 2018, 83(1): 93-103.
- 7 Samuel PJ, Menon RN, Chandran A, *et al.* Seizure outcome and its

- predictors after frontal lobe epilepsy surgery. *Acta Neurol Scand*, 2019, 140(4): 259-267.
- 8 Englot DJ, Wang DD, Rolston JD, *et al*. Rates and predictors of long-term seizure freedom after frontal lobe epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*, 2012, 116(5): 1042-1048.
- 9 Simasathien T, Vadera S, Najm I, *et al*. Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 2013, 73(5): 646-654.
- 10 Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Kurt G, *et al*. Outcomes of resective surgery in children and adolescents with focal lesional epilepsy: The experience of a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav*, 2016, 63: 67-72.

• 论 著 •

脆弱拟杆菌 839 治疗新诊断“可能的自身免疫相关癫痫”的疗效



林楚慧¹, 曾婷¹, 吴倩仪^{2,3}, 操德智⁴, 黎冰梅^{2,3}, 邓宇虹^{1,2,3}

1. 广州医科大学附属第二医院 临床营养科 (广州 510260)
2. 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)
3. 教育部和广东省神经致病基因与离子通道病重点实验室 (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 对单独服用脆弱拟杆菌 839 (*Bacteroides fragilis* 839, BF839) 以治疗“可能的自身免疫相关癫痫”的患者进行回顾性分析, 以寻找新方法治疗癫痫。**方法** 15 例新诊断且未经规范抗癫痫发作药物治疗的患者, 诊断考虑“可能的自身免疫相关癫痫”, 给予单独口服 BF839 启动治疗, 回顾这部分患者的发作变化、共患病及脑电图改变、不良反应等信息。**结果** 在 14~33 个月的随访期间, 73.33% (11/15) 的患者在随访期达到了 1 年缓解, 7 例患者的缓解时间>24 个月, 4 例患者的缓解时间>30 个月。73.33% (11/15) 的患者自我报告共患病改善, 脑电图好转率为 57.14% (4/7), 无患者由于不良反应导致退出, 12 个月的保留率为 73.33% (11/15)。**结论** 首次报道早期单独应用肠道菌群制剂可有效治疗“可能的自身免疫相关癫痫”, 由于其较低的不良反应及对共患病的改善, 还可作为诊断性治疗工具使用。这不仅对显著提高自身免疫相关癫痫的早期诊断率和缓解率、避免患者发展成难治性癫痫具有重要意义, 还刷新了我们对癫痫病因的认知。

【关键词】 癫痫; 脆弱拟杆菌 839; 微生物群; 自身免疫相关癫痫

Assessing the effect of early use of bacteroides fragilis 839 in the treatment of “possible autoimmune-related epilepsy”

LIN Chuhui¹, ZENG Ting¹, WU Qianyi^{2,3}, CAO Dezhi⁴, LI Bingmei^{2,3}, DENG Yuhong^{1,2,3}

1. Department of Clinical Nutrition, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China
 2. Institute of Neuroscience and Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China
 3. Key Laboratory of Neurogenetics and Channelopathies of Guangdong Province and the Ministry of Education of China, Guangzhou 510260, China
 4. Department of Neurology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 5180038, China
- Corresponding author: DENG Yuhong, Email: 1376708863@qq.com

【Abstract】 Objective To retrospectively analyze patients taking *Bacteroides fragilis* (BF839) alone for their “possible autoimmune-related epilepsy” to find new treatments for epilepsy. **Methods** 15 newly diagnosed patients who were not treated with standard Anti-seizure medications were diagnosed with “possible autoimmune-related epilepsy” and were given oral BF839 to initiate treatment. Seizure changes, self-reported improvement of comorbidities, EEG, adverse reactions and other information were reviewed. **Results** During the follow-up period of 14~33 months, 73.33% (11/15) patients achieved 1-year remission during the follow-up period, 7 patients had a remission time of more than 24 months, and 4 patients had a remission time of more than 30 months. 73.33% (11/15) of the patients reported that their comorbidities improved, and the EEG improvement rate was 57.14% (4/7). No patients withdrew due to adverse reactions, and the 12-month retention rate was 73.33% (11/15). **Conclusion** It is the first report that the early application of intestinal flora preparation alone can effectively treat “possible autoimmune-related epilepsy”, and it can also be used as a diagnostic treatment tool due to its lower adverse reactions and improvement of comorbidities. This is not only of great significance to significantly improve the early diagnosis rate and remission rate of autoimmune-related epilepsy, and to



prevent patients from developing refractory epilepsy, but also refreshes our understanding of the etiology of epilepsy.

【Key words】Epilepsy; *Bacteroides fragilis* 839; Microbiota; Autoimmune-associated epilepsy

病因在癫痫患者的诊断和治疗中起着核心作用。“免疫性病因”确定了一组可以从病因治疗中获益的患者,并被2017年国际抗癫痫联盟(ILAE)作为一组独立的病因与结构、遗传、感染、代谢性、不明原因性并列为6大病因之一^[1]。2020年ILAE提出了继发于自身免疫性脑炎的急性症状性癫痫发作(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^[2]。“自身免疫相关癫痫”被ILAE定义为免疫介导的脑部疾病的慢性癫痫发作^[2],这一概念与Levine^[3]于2002年提出并广为使用的自身免疫性癫痫(autoimmune epilepsy)概念有所重叠。尽管近二十年来发现了一些特异性神经抗体,但由于该类患者隐袭起病,临床表现复杂,还可能大量抗体阴性的患者,以至于2020年ILAE仍然认为自身免疫相关癫痫(或自身免疫性癫痫)的诊断是一个“挑战性的难题”^[2],并指出该类患者对抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs)、经典免疫治疗、手术治疗反应均差,往往发展成难治性癫痫,因此,临床急需有效的诊断和治疗方法。

本团队于2021年报道了脆弱拟杆菌839(*Bacteroides fragilis* 839, BF839)可安全、有效辅助治疗难治性癫痫,还可改善共患病^[4],基于它是一个具有强大免疫调节功能的肠道菌,我们认为BF839对免疫性病因癫痫的疗效可能更佳,由于其无严重副作用,已上市20年,还有潜力作为“自身免疫相关癫痫”的“诊断性治疗”工具。本文回顾了广州医科大学附属第二医院神经内科癫痫专科门诊就诊的15例不明原因、未经治疗的新诊癫痫患者,诊断考虑“可能的自身免疫相关癫痫”,患者自愿选择单独口服BF839启动治疗,观察其长期的疗效,为探讨这一观点提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 研究对象 回顾性分析2019年8月—2021年2月在广州医科大学附属第二医院神经内科癫痫专科门诊就诊的15例患者,随访截止至2022年3月。本研究通过广州医科大学附属第二医院临床研究与应用伦理委员会审批(伦理批件号

为:2022-hg-ks-11)。

1.1.2 纳入标准 ①确诊为病因不明癫痫;②开始治疗前至少发作 ≥ 2 次/年;③脑电图有明确癫痫放电;④就诊前半年未经规范抗癫痫药治疗;⑤进行过“自身免疫相关癫痫量表”(表1)筛查,评分 >4 分,诊断考虑“可能的自身免疫相关癫痫”的患者。

1.1.3 排除标准 ①排除其它可选病因的癫痫(如外伤,明确的遗传性癫痫、代谢性病因、颅内肿瘤等);②治疗前1个月使用过其它益生菌或接受粪菌移植、偶然因素诱发且不伴脑电图异常的癫痫样发作的患者被排除在外。

1.1.4 退出标准 停药或不规则服用BF839超过月均剂量的20%。

1.2 方法

患者的临床资料是通过回顾性的病历资料获得的,由于发作不严重或出于对药物副作用的担心和参考既往曾有的临床研究经验^[4],15例患者选择了仅单独口服BF839启动治疗,回顾这部分患者的保留率、发作变化、ASMs添加及自我报告的共患病改善情况、脑电图、不良反应等信息。在研究中,通过电话或微信进行随访,研究结束时,共回顾随访了14~33个月。

1.3 疗效观察

1.3.1 主要观察指标 发作情况:记录患者服菌前后各时段的发作频率/次数;缓解,定义为在某一时段内完全无发作(一般为 ≥ 1 年);复发,定义为患者缓解一年后的癫痫复发。

1.3.2 次要观察指标 记录各时点的保留率、退出原因及退出前后发作改变、ASMs添加、患者自我报告的共患病改变、复查的脑电图改变、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、皮疹等)。

1.4 统计学分析

所有数据采用SPSS 22.0统计软件分析和保存。本研究结果皆为描述性分析,计量资料均用($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用率(%)表示。

2 结果

2.1 一般资料

共入组15例患者,其中男9例、女6例,在开

表 1 自身免疫相关癫痫筛查量表
Tab.1 Screening scale for autoimmune-related epilepsy

条目 Items	分数 Score
1、新发的不明原因癫痫	1
2、早期出现癫痫持续状态或发作频繁	1
3、伴精神症状、认知功能减退、抽动症或多动症或自闭症之一	1
4、发作前感染前驱症状(流涕、喉咙痛、低烧、腹泻等)	2
5、存在消化系统的慢性疾病(如长期便秘、腹泻、腹痛、消瘦等)	1
6、起病前有明显压力、精神刺激、失眠	1
7、细胞免疫异常(如白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸或嗜碱细胞、淋巴细胞亚群标记物CD3、CD4、CD8、CD19、NK比例及绝对值)	1
8、体液免疫异常(如自身抗体组、抗核抗体、血管内皮细胞抗体、天疱疮抗体、免疫球蛋白、白介素6、肿瘤坏死因子、补体等)	1
9、合并12种经典自身免疫性疾病(1型糖尿病、银屑病、类风湿性关节炎、甲亢、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、乳糜泻)	2
10、合并其它非典型的免疫性相关性疾病,如过敏性鼻炎、鼻窦炎、湿疹、荨麻疹、颈部或腹腔淋巴结肿大、内分泌紊乱、食物过敏、乳糜泻、哮喘等	1
11、新发的难治性癫痫(至少两种ASMs耐药)	2
12、脑脊液检查结果与炎症反应一致	2
13、头颅磁共振提示多灶性损害(一侧或双侧内侧颞叶、多灶性灰质、白质T2/FLAIR高信号,或同时表现为脱髓鞘或炎症)	2
14、脑电图背景慢化,或慢波增多(局灶或弥散)或多灶性的放电	2
15、检测到神经自身抗体(NMDA-R、GABAAR、GABABR、AMPA-R、DPPX、mGluR1、mGluR5、LGI1、CASPR-2、neurexin-3α、MOG等)	2
总分	22

注: ≥4分考虑可能的自身免疫相关癫痫

始入组时均未使用 ASMs 治疗; 年龄 2~22 岁, 平均年龄为 (8.20±5.81) 岁, 80% 为 12 岁以下儿童; 病程 1~84 个月, 平均病程 (25.73±31.52) 个月; 入组前每月发作次数 0.17~180.00 次, 平均每月发作次数 (12.85±46.25); 入组前头颅核磁共振/波谱 (MRI/MRS) 异常患者占 53.30% (8/15)。具体患者信息见表 2、3。

2.2 随访情况及保留率

所有患者均完成了 14 个月的随访, 6 个月的保留率是 100%; 持续服菌 12 个月以上的保留率为 73.33% (11/15); 完成 18 个月随访 13 例, 持续服菌 18 个月以上的保留率为 61.54% (8/13); 完成 24 个月随访 9 例, 持续服菌 24 个月的保留率为 44.44% (4/9); 完成 30 个月随访 5 例, 持续服菌 30 个月的保留率是 60.00% (3/5)。

2.3 发作次数的改变

2.3.1 随访时间 ≥ 12 个月的患者 随访时间 ≥ 12 个月 15 例, 在 0~12 个月期间, 2 例 (患者 7、12) 分别在服菌后第 9、8 个月停菌退出。在无退出的 13 例患者中, 53.84% (7/13) 的患者在启动后的 1 年无发作, 退出的患者 7 也在启动后维持了 12 个月

无发作, 实际上无发作率为 57.14% (8/14)。由于益生菌的起效时间较慢, 一般为第 2~3 个月起效, 若自治疗的后半年开始计算, 78.57% (11/14) 的患者在 7~12 个月期间无发作。

2.3.2 随访时间 ≥ 18 个月的患者 随访时间 ≥ 18 个月 13 例, 在 0~18 个月间, 除了以上 2 例 (患者 7、12), 另外 2 例 (患者 9、13) 均在第 12 个月退出。在坚持服菌的 9 例患者中, 78.78% (7/9) 的患者 13~18 个月期间无发作, 若加上退出也无发作的患者 7 和 13, 13~18 个月的无发作率为 81.19% (9/11)。

2.3.3 随访时间 ≥ 24 个月的患者 随访时间 ≥ 24 个月 9 例, 在 0~24 个月期间, 5 例 (患者 1、2、6、7、9) 分别在第 18、24、19、9、12 个月退出。所有患者在 19~24 个月期间均无发作。

2.3.4 随访时间 ≥ 30 个月的患者 随访时间 ≥ 30 个月 5 例, 在 0~30 个月期间, 2 例 (患者 1、2) 分别在第 18、24 个月退出, 1 例 (患者 5) 在维持了 24 个月无发作后, 在第 25 个月服用花旗参后复发, 加药后很快控制。25~30 个月的无发作率是 80.00% (4/5)。

总体而言, 73.33% (11/15) 的患者在随访期达

表 2 15 例患者的详细情况
Tab.2 Details of 15 patients

患者 编号 No.	年龄 (岁) Age (Years)	病程 (月) Course of disease (Months)	量表 评分 Scale score	近 1~3 年基线 发作次数 Baseline seizures in recent 1~3 years	总随访月数 (月) Total follow- up months (Months)	是否退出 whether to quit	退出月份 (月) Exit months for exit	退出原因 Reason for exit	BF839 干预后发作次数				是否加药及 (第n月) Whether to add medicine (nth month)	头颅核磁 共振/波谱 MRI/MRS
									0~6个月 months	7~12个月 months	13~18个月 months	19~24个月 months	25~30个月 months	
1	8.00	84.00	8.00	A 3次/12个月	32	是	18.00	治愈	0	0	0	0	0	异常 ^a
2	4.00	4.00	8.00	SE 3次/4个月	33	是	24.00	治愈	SE 1	0	0	0	0	正常
3	5.00	54.00	7.00	A 3次/12个月	33	否	/	/	0	0	0	0	0	异常 ^b
4	13.00	2.00	6.00	A 1次/2个月	32	否	/	/	0	0	0	0	0	异常 ^c
5	7.00	18.00	6.00	B 3次/18个月	32	否	/	/	0	0	0	0	0	异常 ^d
6	3.00	5.00	7.00	A2次/5个月	29	是	19.00	治愈	0	0	0	0	0	正常
7	10.00	3.00	5.00	A2次/3个月	26	是	9.00	治愈	0	0	0	0	0	正常
8	6.00	3.00	6.00	A 1次/3个月 B 4次/2个月	26	否	/	/	A1B14	A2B3	0	0	0	正常
9	18.00	72.00	8.00	A 2次/12个月 C 4次/1个月	24	是	12.00	好转/不严重	A1	0	A2	NA	NA	异常 ^e
10	2.00	19.00	8.00	A2次/12个月	22	否	/	/	A2	0	0	NA	NA	正常
11	9.00	1.00	5.00	B 180次/1个月	20	否	/	/	C 90次/月 *6月	C 90次/月 *6月	C 45次/月 *6月	NA	NA	异常 ^f
12	2.00	5.00	7.00	A 10次/5个月	20	是	8.00	好转/不严重	A1B9	A8B4	A5B15	NA	NA	正常
13	22.00	84.00	7.00	A 2次/12个月	20	是	12.00	好转/不严重	0	A1	0	NA	NA	异常 ^g
14	10.00	3.00	8.00	B 2次/3个月	14	否	/	/	0	0	NA	NA	NA	异常 ^h
15	4.00	29.00	7.00	A 7次/29个月	14	否	/	/	0	0	NA	NA	NA	正常

注: MRI/MRS发作类型: a. 右侧海马神经元缺失; b. 双侧颞顶枕脑白质信号异常; c. 右侧颞角稍宽; d. 右侧海马略小; e. 右侧颞角增大; f. 右侧颞角增大; g. 双侧室旁白质小缺血灶; h. 左侧海马硬化。SE (status epilepticus): 癫痫持续状态; A: 伴意识障碍的强直-阵挛发作, 包括局灶性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”; B: 局灶起源, 有意识受损的运动或非运动发作, 全面性起源的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、强直发作、失张力发作、未知起源的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”; C: 无意识受损的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”。NA: 未达随访时间, 无数据

表 3 15 例患者的自身免疫相关癫痫筛查量表评分情况

Tab.3 The score of screening scale for autoimmune-related epilepsy of 15 patients

评分条目 Scoring item	分数 Score	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	No.7	No.8	No.9	No.10	No.11	No.12	No.13	No.14	No.15
1	1	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
2	1		√													
3	1	√	√	√												
4	2	√	√				√	√			√		√			√
5	1					√	√	√	√	√	√		√		√	√
6	1													√		
7	1		√	√					√	√	√	√	√	√		√
8	1					√					√				√	
9	2															
10	1				√	√	√	√	√	√		√			√	
11	2															
12	2														√	
13	2	√		√	√					√		√		√		
14	2	√	√	√	√	√	√		√	√	√		√	√	√	√
15	2															
总分 Total score		8	8	7	6	6	7	5	6	8	8	5	7	7	8	7

到了1年缓解。7例缓解时间>24个月,4例缓解时间>30个月。患者2启动后在第1个月有1次癫痫持续状态,此后维持无发作32个月。26.67%(4/15)的患者在随访期间未达到1年缓解。这4例未缓解的患者,有3例(9、12、13)分别在第1年内退出的,而缓解≥1年的11例患者中,仅1例(患者7)在1年内退出的。

2.3.5 退出原因及退出后观察 在随访的14~33个月期间,7例患者陆续退出,退出的原因为:①3例自认为“发作好转/不严重”;②4例自认为“已治愈”。退出后的随访:2例(患者9、12)分别在第12、8个月退出后加重,其余5例患者(1、2、6、7、13)分别在第18、24、19、9、12个月退出,能继续保持无发作6~15个月。

2.4 抗癫痫发作药物使用

共有20.00%(3/15)的患者添加了ASMs。2例(患者9、12)由于退出后发作增加而添加药物,此后均未达到无发作>6个月。患者5在保持了0~24个月无发作后,第25个月因服花旗参后发作2次,遂加ASMs,此后半年无发作。

2.5 共患病

73.33%(11/15)患者自我报告共患病(不限于脑部病变)有好转。患者1报告口腔溃疡消失;患

者2报告焦虑情绪减轻;患者3报告认知改善;患者4报告过敏性鼻炎好转,患者5报告频发的扁桃体炎消失,体重增长,认知改善;患者6报告腹痛呕吐减轻,体重增加;患者8报告头痛腹痛好转;患者11报告频发的唇炎消失;患者12报告体力和食欲改善;患者14报告认知改善,体重增加;患者15报告频发的中耳炎消失。

2.6 脑电图

6例患者在1年内复查了脑电图,4例(患者2、4、5、11)获得改善但未正常、2例无改善(患者1、12,);3例患者在第2年复查了脑电图,2例(患者4、5)改善但未正常、1例(患者10)无改善。脑电图好转率为57.14%(4/7)。

2.7 不良反应

所有患者服用BF893的过程中未报告明显不良反应,无患者由于不良反应而导致退出。其中1例患者(患者12)停药后加药,报告与丙戊酸钠同服时原有的腹痛加重(单吃菌时曾减轻),并出现食欲差、体重不增(单吃菌时无此现象)。

3 讨论

自身免疫相关癫痫近20年来才被认为是癫痫的病因之一^[3],其真正的发病率未知。我们最近对

至少有过 3 次复诊经历的门诊癫痫患者,进行了患者病因自我认知量表的调查,发现 50 例癫痫患者中无 1 例被医生告知或自己认为是“免疫相关性癫痫”病因,侧面反映了自身免疫相关癫痫的诊断率非常低。2019 年 Husari 等^[5]认为:所有病因不明的癫痫患者均应接受“抗体依赖的癫痫脑病量表评分(Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy score, APE2)评分,若 APE2 $\geq$ 4 可进行神经特异性抗体评估,若抗体阳性,则这些病例符合“确定的自身免疫相关癫痫”的标准;若抗体阴性(或者无法获得抗体检查),应考虑尝试免疫治疗的诊断试验,对免疫诊断性治疗试验良好反应或 APE2 评分 $\geq$ 7,可诊断为“很可能的自身免疫相关癫痫”;对尝试免疫诊断性治疗效果不佳,但 APE2 评分量表 $>4\sim 6$ 分的患者,可诊断为“可能的自身免疫相关癫痫”。该量表的设计是基于大多数神经抗体阳性患者的临床表现制作的,然而自身免疫相关癫痫通常被认为主要是由 T 细胞介导的免疫炎症反应^[2],而不是 B 淋巴细胞抗体介导的,抗体阳性不应是诊断的“金标准”。因此我们认为:使用 APE2 量表作为筛查工具,会导致大量漏筛情况。本研究在其基础上结合肠道情况、患者的其它自身免疫合并症以及其它系统的自身免疫抗体阳性(免疫异常通常波及全身多个器官)、细胞免疫异常等指标,自拟了新的“自身免疫相关癫痫筛查量表”(表 1)。拟诊了 15 例“可能的自身免疫相关癫痫患者”。对他们的回顾分析结果显示:单独服用 BF839,可使 73.33%(11/15)的患者达到 1 年缓解,7 例患者的缓解时间 >24 个月,4 例患者的缓解时间 >30 个月。据 Kwan 等^[6]2018 年的报道:尽管上市了更多新型 ASMs,但新诊癫痫患者第一个 ASMs 的 1 年缓解率与 20 年前类似,仍为约 50%^[6-7]。这说明服用 BF839 的疗法对于这部分患者来说,可能较 ASMs 疗法更为有效。

自身免疫相关癫痫诊断困难的原因包括:抗体阳性的不同表型临床表现的多样化;对于不表现为急性脑炎特征、隐袭起病的初发患者,很少能立即进行抗体检测;存在大量抗体阴性的患者;即使进行免疫性诊断治疗,也因为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、价格昂贵的缺点,难以作为常规诊断性治疗工具。由于诊断的不及时导致患者在持续的免疫炎症损伤下,容易进展成难治性癫痫,这也许是既往研究发现“自身免疫相关癫痫的抗癫痫发作药物

治疗效果很差,免疫治疗通常也无效”^[2]的原因,而早期的免疫干预与良好的预后相关^[8]。近期有报道:对脑炎后和自身免疫相关癫痫进行生酮饮食,可使 30% 的患者达到 1 年缓解,70% 的患者减少 $>50\%$ 发作^[9],由于肠道菌群也被认为是生酮饮食起效的机制之一,提示这两种方法可能有共同的机制和疗效。本研究结果显示:使用肠道菌群制剂不仅有更高的 1 年缓解率,且副作用低,依从性好,无患者由于不良反应而导致退出,12 个月的保留率为 73.33%,显然更适合作为“诊断性治疗工具”。我们认为:对于所有病因诊断不明的癫痫患者,均应该进行“自身免疫相关癫痫筛查量表”筛查,对于 ≥ 4 分的患者,若进行肠道菌群的诊断性试验治疗有效,则可以考虑是“自身免疫相关癫痫”。

在未缓解的 4 例患者中,3 例是在 1 年内退出的。而缓解的 11 例患者中,仅 1 例是在 1 年内退出的,说明坚持治疗能带来缓解,这不仅从另一方面证实这是一个有效的疗法,也提示我们疗程最好超过 1 年。在退出治疗的 7 例患者中,5 例能保持停药后持续无发作 6~15 个月,表明其本身有“治愈”功能,而不仅仅是控制发作。原因可能是由于肠道菌群紊乱在自身免疫性癫痫的发病原因中占据了主要地位,肠道菌群的紊乱一旦得到纠正,患者病情则可以得到长期缓解,尤其对于儿童而言,菌群更容易定植。本研究组的患者 80% 为 12 岁以下儿童,可能意味着该疗法对儿童的复发率更低。

结果显示 73.33%(11/15) 患者的共患病得到改善,这与 2021 年我们发现 48.9%(23/47) 患者报告共患病好转相似^[4]。这些共患病往往不明原因,可能与癫痫有相同的免疫性发病机制,而针对肠道进行的免疫调节往往可以影响全身的免疫反应,故可以一并改善患者的脑部和其它系统的共患病。

我们也注意到:我国学者罗向阳等^[10]报道:静脉使用丙种球蛋白治疗各种类型的癫痫(MRI 异常患者占 56%),6 个月的评估,总体治疗有效率为 79%,其中首诊单独使用丙球的有效率为 89%,6 个月的缓解率为 24%;许继平等^[11]报道免疫球蛋白添加治疗难治性癫痫的近期总有效率为 77.8%。本团队最近的研究也发现 BF839 还可有效治疗难治性的遗传性和外伤性癫痫^[4],这些都提示临床上可能存在大量自身免疫相关癫痫未被诊断,或者免疫因素参与了大量癫痫患者的发病机制(尽管免疫因素可能不是主要病因),将来也可能在更广泛病因的癫痫中使用免疫疗法。

在过去的十年中,对肠道微生物在调节大脑功

能方面作用的研究迅速增加,微生物群和大脑通过多种途径相互沟通,包括免疫系统、微生物代谢产物、迷走神经和肠道神经系统等,越来越多的临床和临床前证据表明,肠道微生态失衡可能是神经系统疾病的关键易感性因素,包括阿尔茨海默病、自闭症谱系障碍、多动症、帕金森病等^[12]。目前也有临床研究发现应用肠道菌群制剂可有效治疗难治性癫痫^[4, 13-14],本研究则进一步增加了这个证据,因此,肠道菌群紊乱可能是癫痫的重要病因之一,具体的机制有待研究。

本文首次评估了早期单独使用肠道菌群制剂可有效治疗“可能的自身免疫相关癫痫”,由于其良好的安全性和依从性,还可以作为诊断性治疗的工具使用。这一可能极为有效的疗法,不仅能显著提高自身免疫相关癫痫的诊断率和治愈率,对避免患者进展成难治性癫痫有重要意义,还刷新了我们对癫痫病因的认知。由于采用回顾性研究设计,选择偏倚是本研究潜在的局限性。此外,样本量偏小,需要更多病例和更长期的研究。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- 2 Steriade C, Britton J, Dale RC, *et al.* Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: conceptual definitions. *Epilepsia*, 2020, 61(7): 1341-1351.
- 3 Levite M. Autoimmune epilepsy. *Nat Immunol*, 2002, 3(6): 500.
- 4 邓宇虹, 林楚慧, 操德智. 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. *癫痫杂志*, 2021, 7(4): 288-295.
- 5 Husari KS, Dubey D. Autoimmune Epilepsy. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(3): 685-702.
- 6 Chen ZB, 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.
- 7 Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*, 2001, 42(10): 1255-1260.
- 8 Toledano M, Britton JW, McKeon A, *et al.* Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology*, 2014, 82(18): 1578-1586.
- 9 Husari KS, Cervenka MC. Therapy for the treatment of post-encephalitic and autoimmune-associated epilepsies. *Front Neurol*, 2021, 12: 624202.
- 10 罗向阳, 李平甘, 李栋方, 等. 免疫球蛋白治疗儿童癫痫的疗效及机制分析. *中华神经医学杂志*, 2010, 9(3): 299-303, 307.
- 11 许继平, 李玉莲, 苗丰莲, 等. 免疫球蛋白治疗儿童难治性癫痫的近、远期疗效与体液免疫功能的研究. *中国免疫学杂志*, 2003, 19(9): 649-650.
- 12 John FC, O'Riordan KJ, Cowan CSM, *et al.* The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, 2019, 99(4): 1877-2013.
- 13 He Z, Cui BT, Zhang T, *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.
- 14 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): 875-888.

儿童癫痫发病危险因素的 Meta 分析



孙祥¹, 周晓丽², 高峰², 张倩², 周忆频¹

1. 天津市第三中心医院 神经外科 (天津 300170)

2. 天津市疾病预防控制中心 毒理科 (天津 300011)

【摘要】 目的 通过系统回顾并分析儿童癫痫发生的危险因素, 探讨儿童癫痫发病的相关病因, 为防治儿童癫痫发病的危险因素提供循证策略。**方法** 通过在 PubMed、Embase、VIP、CNKI、Web of science、Cohrane、CBM 上搜索建库至今有关儿童癫痫发病危险因素的研究, 选取研究类型为病例对照研究的文献, 通过两位评议员对文献进行筛选和质量评价, 最终选取符合要求的文献纳入研究, 并通过 RevMan5.3 软件对提取的目标数据进行统计分析。**结果** 共纳入 9 篇文献进行儿童癫痫发病危险因素的 Meta 分析, 研究对象共计 3 792 例, 其中对照组 1 922 例, 病例组 1 870 例。Meta 分析结果提示: 不良围产期、癫痫家族史、高热惊厥、中枢神经系统感染与儿童癫痫发生密切相关, 其 OR 值分别为 [OR=3.46, 95%CI (2.51, 4.79)]、[OR=4.77, 95%CI (3.83, 5.95)]、[OR=7.81, 95%CI (5.64, 10.80)]、[OR=3.00, 95%CI (1.44, 6.26)], P 均 <0.05 。**结论** 不良围产期、癫痫家族史、高热惊厥、中枢神经系统感染是目前儿童癫痫发病的危险因素。

【关键词】 儿童癫痫; Meta; 发病; 危险因素

Meta-analysis of risk factors for epilepsy in children

SUN Xiang¹, ZHOU Xiaoli², GAO Zheng², ZHANG Qian², ZHOU Yipin¹

1. Neurosurgery, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

2. Department of Toxicology, Tianjin Center for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China

Corresponding author: ZHOU Yipin, Email: szx20200208@163.com

【Abstract】 Objective To systematically review and analyze the risk factors of epilepsy in children, to explore the related etiology of epilepsy in children, and to provide evidence-based strategies for reducing the occurrence of epilepsy in children. **Methods** PubMed, Embase, VIP, CNKI, Web of science, Cochrane, and CBM were searched for relevant studies on risk factors for childhood epilepsy since the establishment of the database, and the study type was selected as a case-control study. After screening and quality evaluation, the literatures that met the requirements were finally selected for inclusion in the study, and the extracted target data were statistically analyzed by RevMan5.3 software. **Results** A total of 9 literatures were included for Meta-analysis of the risk factors of epilepsy in children. A total of 3 792 cases were studied, including 1 922 cases in the control group and 1 870 cases in the case group. Meta-analysis results showed that adverse perinatal period, family history of epilepsy, febrile seizures, and central nervous system infection were closely related to the occurrence of epilepsy in children, and the OR values were OR=3.46, 95%CI (2.51, 4.79), OR=4.77, 95%CI (3.83, 5.95), OR=7.81, 95%CI (5.64, 10.80), OR=3.00, 95%CI (1.44, 6.26), P values were all less than 0.05. **Conclusions** Adverse perinatal period, family history of epilepsy, febrile seizures, and central nervous system infection are the current risk factors for childhood epilepsy.

【Key words】 Epilepsy in children; Meta; Onset; Risk factors

癫痫是世界范围内的一个重大健康问题^[1], 也是最常见的神经系统疾病之一, 其中活动性癫痫的患病率在发展中国家明显高于发达国家, 尤其是在农村地区^[2]。癫痫发作的病因, 如代谢、畸形与遗传

性疾病, 对疾病预后有很大影响, 明确癫痫危险因素对了解癫痫发病机制和治疗癫痫有重要意义^[3], 不仅在结局预测方面, 而且在预防策略制定中也很重要。癫痫在儿童期很常见, 其病因也多种多样^[4-5]。癫痫终生累积发病率为 3%, 癫痫的发病年龄有两个高峰, 分别在儿童期和老年期^[6]。儿童癫痫的病因与成年后的癫痫的发病病因不同^[7-8]。目前遗传

DOI: 10.7507/2096-0247.202202010

基金项目: 天津市卫生健康科技项目 (RC20206)

通信作者: 周忆频, Email: szx20200208@163.com



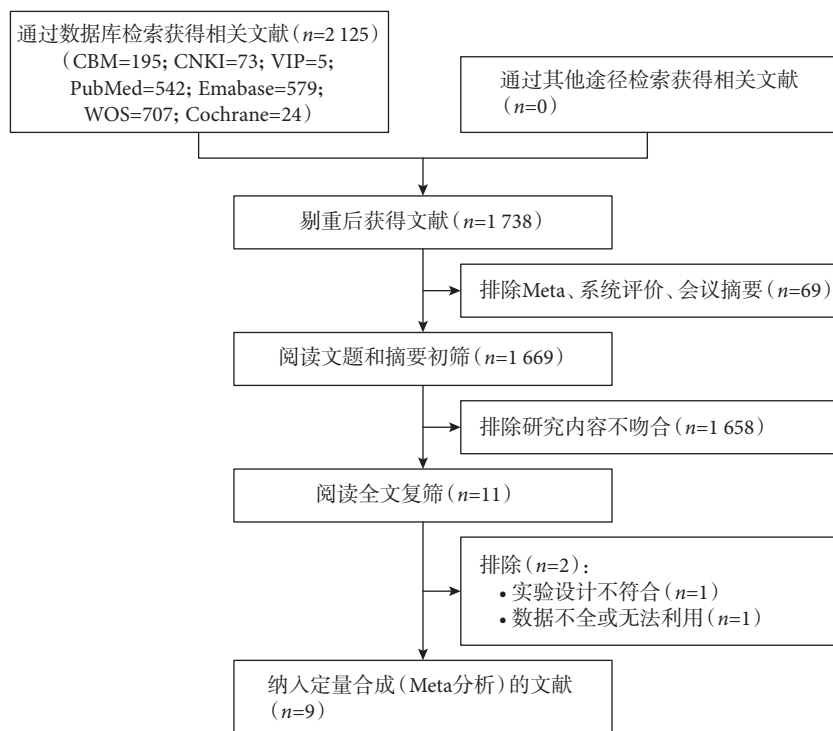


图1 文献筛选流程及结果

Fig.1 Literature screening process and results

因素对癫痫病因的影响现已得到广泛认可^[9-12]。在儿童中,家族史、围产期损伤、发育缺陷、遗传因素、退行性中枢神经系统或其他畸形和围产期事件(即窒息和中枢神经系统出血)通常都被认定为癫痫的可能病因^[13-18]。通过查阅文献,目前尚无关于儿童癫痫发病危险因素 Meta 分析的相关文献报道,因此本文通过对近年来国内外发表的关于儿童癫痫危险因素的病例对照研究进行 Meta 分析,综合判断儿童癫痫发病的危险因素。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究设计 相关研究应为病例对照研究,通过暴露因素进行分组,分为正常对照组和病例组的现状和回顾性研究。暴露的条件需基本相同。语种包含中、英语。

1.1.2 研究对象 具有明确临床或实验室诊断的儿童癫痫患者,性别、种族、国家不限,病例数目不限,年龄≤18岁。

1.1.3 结局指标 原始研究有明确的危险因素 OR 值和 95% 可信区间 (95%CI),或数据通过相关公式能够得出其 OR 值和 95%CI。

1.2 排除标准

根据 NOS 量表对纳入文献进行质量评价,对

文献质量差,数据不完整或不全面的文章予以剔除;排除对照组具有相关病史的研究。

1.3 文献检索

通过建立检索策略在 PubMed、Embase、VIP、CNKI、Web of science、Cochrane、CBM 上搜索建库至今的有关儿童癫痫发病危险因素的相关研究,并对相关参考文献进行检索。中文主题词为:儿童、幼儿、小儿、癫痫、羊癫疯、羊角风、羊癫疯和癫痫发作、羊痫风、短暂脑功能失调综合征、羊癫风、危险因素、影响因素、病因、相关因素、病例对照研究;英文主题词为:Children、Epilepsy、Epilepsies、Seizure Disorder、Seizure Disorders、Awakening Epilepsy、Epilepsy Awakening、Epilepsy Cryptogenic、Cryptogenic Epilepsies、Cryptogenic Epilepsy、Epilepsies Cryptogenic、Risk factors、Factor Risk、Case-Control Study、Studies Case-Control、Study Case-Control、Case-Comparison Studies、Case Comparison Studies、Case-Comparison Study、Studies Case-Comparison、Study Case-Comparison、Studies Case Control、Study Case Control。两名评议员对文献根据纳入标准进行筛选,遇到有分歧的文章由第三名成员协商判断。检索流程见图 1。

1.4 纳入研究的方法学质量评价

根据 NOS 量表对纳入的文献进行方法质量评

表 1 纳入研究的基本特征

Tab.1 Basic characteristics of included studies

纳入研究 Included studies	国家(地区) Country/(Region)	例数(病例组/对照组) Number of cases(Case group/Control group)	年龄 Age	匹配情况 Match	危险因子 Risk factor
Burton, 2012 ^[19]	海地	112/113	6~14岁	Y	1
Masri, 2008 ^[20]	约旦	55/111	1~12月龄	Y	1、2
Cansu, 2007 ^[21]	土耳其	805/846	1~16岁	Y	1、2、3、4
Habbal, 2021 ^[22]	叙利亚	167/167	28天~28岁	Y and sex	2、3
Daoud, 2003 ^[23]	约旦	200/200	3月龄~14岁	Y and sex	1、2、3、4
Asadi-Pooya, 2005 ^[24]	伊朗	142/138	3月龄~18岁	Y and sex	2
Thomas, 2011 ^[25]	印度	82/160	1~12岁	NS	2、4
兰州军区协作组, 1990 ^[26]	中国	187/187	<18岁	Y and sex	1、2、3、4
章素芳, 2017 ^[27]	中国	120/100	0~7岁	NS	2、3

注: NS: 原始文章中未体现; Y and sex: 病例组与对照组间进行了年龄和性别匹配; Sex: 两组间只匹配性别; 1: 不良围产期; 2: 癫痫家族史; 3: 高热惊厥; 4: 中枢神经系统感染

Notes: NS: Not reflected in the original article; Y and sex: Age and sex matched between case and control groups; Sex: Only gender was matched between the two groups; 1: Bad perinatal period; 2: Family history of epilepsy; 3: Febrile seizures; 4: Central nervous system infections

价, 根据相关指标给予判断, 符合一项给予一颗星, 满分 9 颗星。

1.5 统计分析

通过 RevMan5.3 软件进行统计分析, 对收集的相同指标的数据进行异质性检验以及 OR 值和 95%CI 的合并, 当异质性检验 $I^2 < 50\%$ 时, 采用固定效应模型进行分析, 当异质性检验 $I^2 \geq 50\%$ 时, 改用随机效应进行统计分析, 并采用敏感性分析判断结果稳定性。当纳入文献数 > 7 时, 采用漏斗图分析潜在的发表偏倚。以 P 值 < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果和纳入研究的基本特征

共检出相关文献 2 125 篇, 根据纳入排除标准, 最终纳入 9 篇文献^[19-27]。英文 7 篇, 中文 2 篇, 研究对象共计 3 792 例, 其中对照组 1 922 例, 病例组 1 870 例。所有纳入文献均为病例对照研究, 研究人群均为 0~18 岁儿童, 纳入研究人群基本特征见表 1。

2.2 纳入研究的方法学质量评价

所有纳入文献采用 NOS 量表进行星级评分, 其中 2 篇文献评分为 8 颗星, 4 篇文献评分为 7 颗星, 3 篇文献评分为 6 颗星(表 2)。

2.3 主要危险因素的 Meta 分析

根据纳入文献中数据完整性和报道的危险因素种类, 我们选择了不良围产期、癫痫家族史、高

热惊厥(Febrile seizure, FS)、中枢神经系统感染 4 项指标进行 Meta 分析。

2.3.1 不良围产期与儿童癫痫的关系 共有 5 篇文献纳入相关研究^[19-21, 23, 26], Meta 分析结果表明 5 篇文献之间存在较强异质性, $I^2 = 74\%$ ($> 50\%$), 通过敏感性分析发现, 去掉兰州军区协作组^[26]的研究之后, 其他各项研究之间异质性消失。可以使用固定效应进行 Meta 分析, 得到 $[OR = 3.46, 95\%CI (2.51, 4.79)]$, $P < 0.000 01$, 表明具有不良围产期的儿童发生癫痫的几率是正常对照组的 3.46 倍(图 2)。

2.3.2 癫痫家族史与儿童癫痫的关系 共有 8 篇文献纳入相关研究^[20-27], 8 篇文献之间无异质性, $I^2 = 39\%$ ($< 50\%$), 使用固定效应进行 Meta 分析, 得到 $[OR = 4.77, 95\%CI (3.83, 5.95)]$, $P < 0.000 01$, 表明具有癫痫家族史的儿童发生癫痫的几率是正常对照组的 4.77 倍(图 3)。以参考文献的 LN(OR) 值为横坐标, 以 seLN(OR) 值为纵坐标绘癫痫家族史与儿童癫痫关系的漏斗图(图 4)。结果显示, 癫痫家族史的漏斗图基本对称, Egger's、Begg's 检验结果分别为: $P = 0.308$ 、 $P = 0.286$, 提示无发表性偏倚。

2.3.3 高热惊厥与儿童癫痫的关系 共有 5 篇文献纳入相关研究^[21-23, 26-27], 5 篇文献之间无异质性, $I^2 = 45\%$ ($< 50\%$), 使用固定效应进行 Meta 分析, 得到 $[OR = 7.81, 95\%CI (5.64, 10.80)]$, $P < 0.000 01$, 表明具有癫痫家族史的儿童发生癫痫的几率是正常对照组的 7.81 倍(图 5)。

2.3.4 中枢神经系统感染与儿童癫痫的关系 共

表 2 纳入研究的方法学质量评价
Tab.2 Methodological quality assessment of included studies

纳入研究 Included studies	选择性 Selective				可比性 Comparability		暴露情况 Exposure			得分 Score
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧		
Burton, 2012 ^[19]	★	★	★	★	★	★	★	★	8颗星	
Masri, 2008 ^[20]	★	★		★	★	★	★	★	7颗星	
Cansu, 2007 ^[21]	★	★		★	★		★	★	6颗星	
Habbal, 2021 ^[22]	★	★		★	★★		★	★	7颗星	
Daoud 2003 ^[23]	★	★		★	★★		★	★	7颗星	
Asadi-Pooya, 2005 ^[24]	★	★		★	★★		★	★	7颗星	
Thomas, 2011 ^[25]	★	★		★	★		★	★	6颗星	
兰州军区协作组, 1990 ^[26]	★	★	★	★	★★		★	★	8颗星	
章素芳, 2017 ^[27]	★	★		★	★		★	★	6颗星	

注：NOS对文献质量的评价采用了星级系统的半量化原则，满分为9颗“★”。① 病例的定义和诊断是否恰当；② 病例的代表性；③ 对照的选择；④ 对照的确定；⑤ 设计和统计分析时考虑病例和对照的可比性；⑥ 暴露的调整和评估方法；⑦ 病例和对照评估方法是否相同；⑧ 无应答率

Notes: NOS used the semi-quantitative principle of star system to evaluate the quality of literature, with a full score of 9 "★". ① The appropriateness of the case definition and diagnosis; ② Representativeness of cases; ③ Selection of controls; ④ Determination of the comparison; ⑤ Consider case and control comparability in design and statistical analysis; ⑥ Exposure adjustment and assessment methods; ⑦ Whether case and control assessment methods are the same; ⑧ Non-response rate

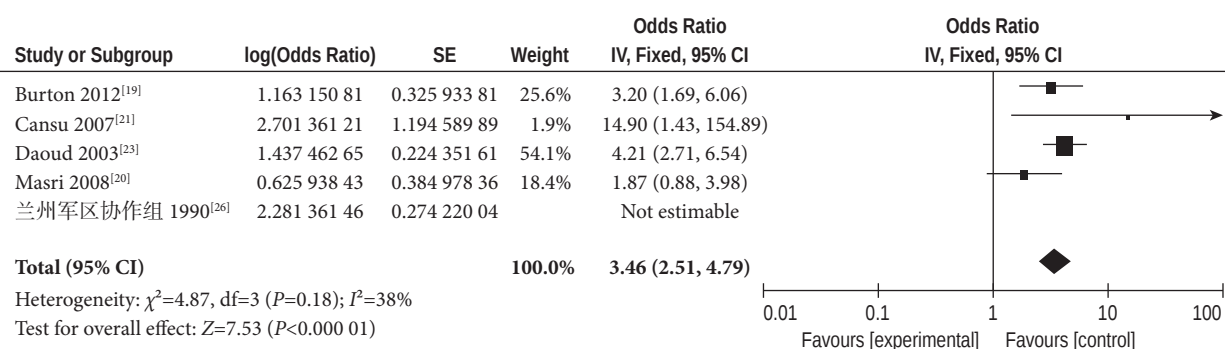


图 2 不良围产期与儿童癫痫关系的 Meta 分析

Fig.2 Meta-analysis of the relationship between adverse perinatal period and children's epilepsy

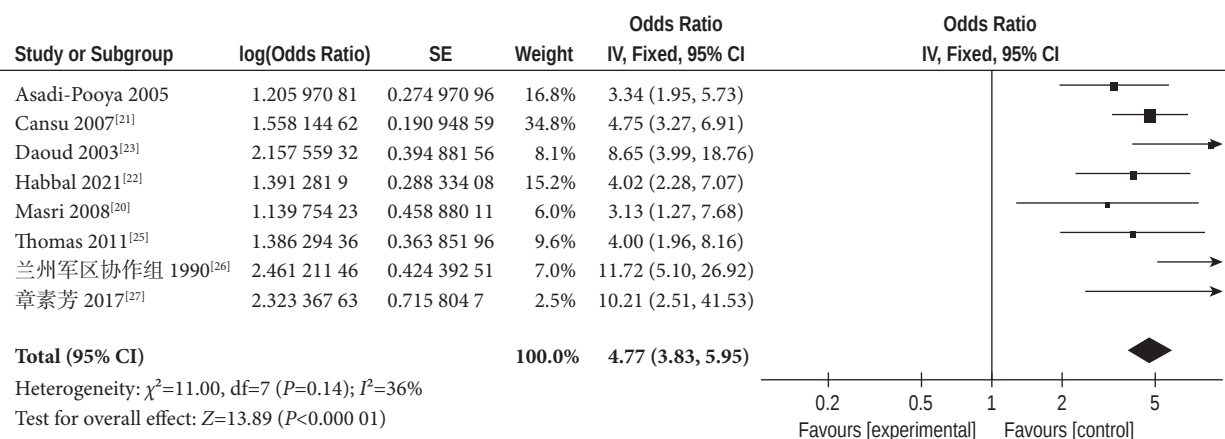


图 3 癫痫家族史与儿童癫痫关系的 Meta 分析

Fig.3 Meta-analysis of the relationship between family history of epilepsy and epilepsy in children

有 4 篇文献纳入相关研究^[21, 23, 25-26], Meta 分析结果表明 4 篇文献之间存在较强异质性, $I^2=64\%$ ($>50\%$), 通过敏感性分析发现, 去掉任何一篇研究都不能降低其他研究之间的异质性, 使用随机效应进行 Meta 分析, 得到 $[OR=3.00, 95\%CI(1.44, 6.26)]$, $P<0.05$, 表明具有中枢神经系统感染的儿童发生癫痫的几率是正常对照组的 3.00 倍(图 6)。

3 讨论

儿童癫痫, 又名 Rolando (罗兰多) 癫痫, 其中良性部分性癫痫最常见, 具有明显的家族遗传性, 表现为短暂、单纯部分面部偏侧运动发作难治性癫痫综合征。本病儿童期发作时, 具有高度的临床、遗传异质性和年龄依赖性。频繁的癫痫发作和(或)癫痫样放电造成神经系统进行性损伤^[28]。婴儿痉挛症、早期肌阵挛癫痫脑病、婴儿游走性部分性癫痫、Dravet 综合征、Lennox-Gastaut 综合征及 Doose 综合征等皆是明确的癫痫综合征, 其中尚未分型的儿童非特异性脑病也包含其中^[29]。临床中, 儿童癫痫属于一种高发疾病, 对其生活质量和健康发育都有重要影响, 若未采取正确治疗措施, 不仅是对大脑造成一定的损伤, 也会影响未来的成长^[30]。因此, 有必要明确儿童癫痫发病的高危影响因素,

从而降低儿童癫痫的发生。

本 Meta 分析结果表明, 不良围产期与儿童癫痫发病密切相关。围产期是指孕期 28 周到产后 28 天期间的重要时期, 未发育成熟的胎儿大脑暴露在感染、炎症的环境中, 增加了婴儿出生时大脑损伤的几率, 这比出生后遭遇缺氧、缺血所致脑损伤有时候更严重。神经系统不良发育不仅会引起癫痫, 还会引起认知障碍、脑瘫、精神分裂症等疾病风险的增加^[31]。因此, 加强产检意识以及产后护理, 能够降低孩子出生后癫痫发生的概率。癫痫家族史与癫痫发作的关系已得到广大学者们的共识,

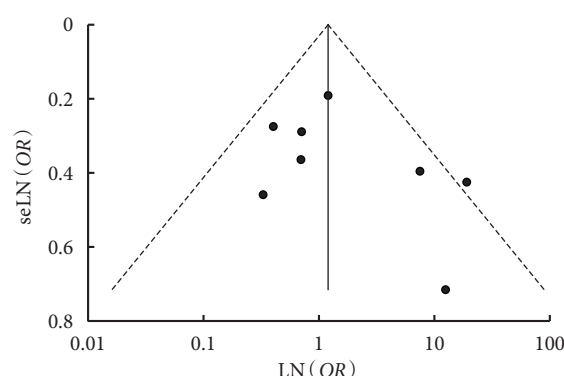


图 4 癫痫家族史发表偏倚分析

Fig.4 Analysis of publication bias in family history of epilepsy

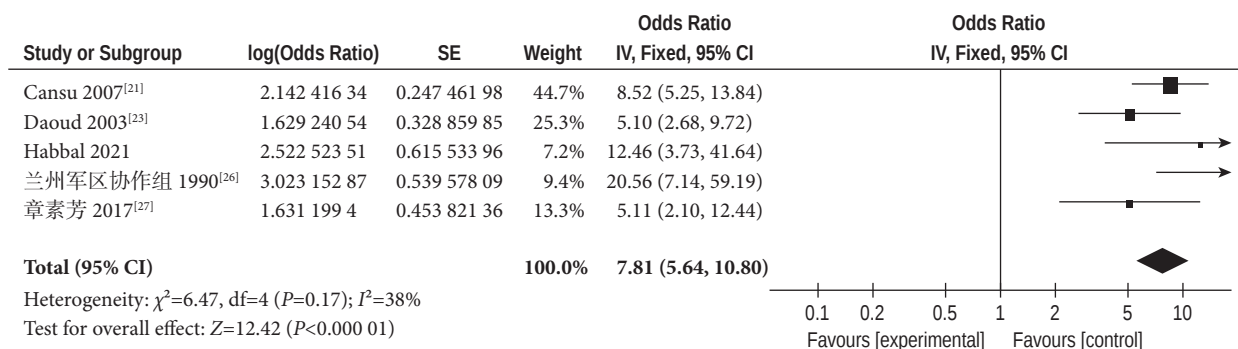


图 5 高热惊厥与儿童癫痫关系的 Meta 分析

Fig.5 Meta-analysis of the relationship between febrile seizures and epilepsy in children

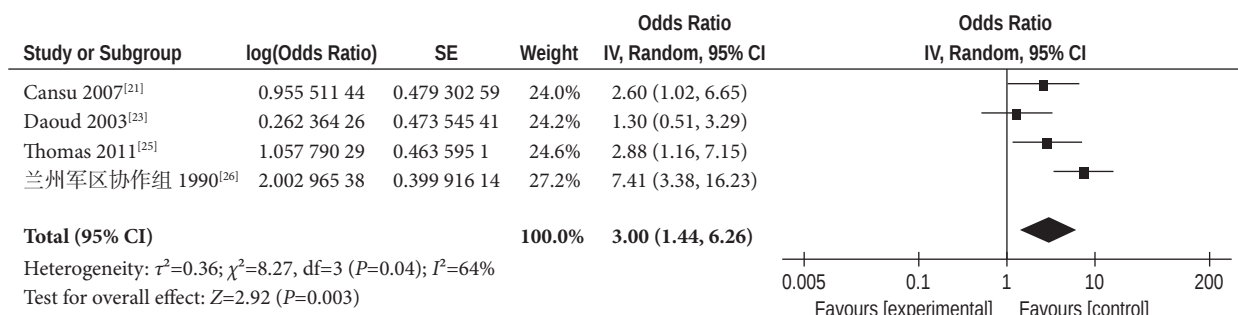


图 6 中枢神经系统感染与儿童癫痫关系的 Meta 分析

Fig.6 Meta-analysis of the relationship between central nervous system infection and epilepsy in children

儿童癫痫的发生与家族癫痫病史同样密切相关,本研究通过高质量的8篇文献有关癫痫发病危险因素的OR值及95%CI进行分析研究发现,具有家族癫痫史的儿童是无癫痫家族史儿童发生癫痫的概率为4.77倍,这与和国外很多相关研究也是一致的^[32-33]。此外在家族遗传风险方面,近亲结婚在一级、二级、三级及其他亲属之间的发生概率也是不尽相同。因此,癫痫高发人群家族,更要加强防范癫痫发作的意识,优生优育,降低儿童癫痫发生的概率。FS在儿童癫痫发作中也是重要的危险因素,本研究结果表明FS增加了发生儿童癫痫的风险。FS是以儿童高热引起的惊厥为主要临床表现,高发年龄在3月龄~5岁期间^[34]。多数患儿经过积极治疗预后良好,但婴幼儿尚处于神经系统发育不够成熟时期,对于外界伤害刺激会比成年人更敏感,当热性惊厥持续发作或造成神经元的损伤,发生继发癫痫的概率增加^[35]。因此,对于发生FS的患儿,积极尽早找到病因,并进行规范治疗,能够降低惊厥引起的癫痫发生。中枢神经系统感染包括病毒性、真菌性、细菌性、寄生虫性等,如治疗不及时可能导致癫痫发生。神经系统感染后发生癫痫与否与感染部位、病因、病变性质、临床表现等密切相关^[36]。儿童是中枢神经系统感染的高发人群,其次是老年人群^[37]。本研究结果表明具有中枢神经系统感染的儿童是无感染的儿童癫痫发病率的3.00倍。有研究报道,无菌性脑膜炎病史并没有增加癫痫的风险,而脑膜炎的风险增加了癫痫发生的5倍,脑炎增加了16倍^[38]。正确识别不同病原体与中枢神经系统感染的临床特点与癫痫发病的关系,有助于对癫痫发作做出合理的判断和诊疗。

本Meta分析是基于儿童癫痫发病危险因素的病例对照研究的二次研究,大多数研究来自于发展中国家,体现了癫痫发病的局域性。本研究的9篇文献中,每篇文献都进行了多种儿童癫痫发病危险因素相关研究,我们根据综合判断,选取了具有典型代表的四个研究危险因子进行了深入探讨。此外还有一些其他相关危险因素相关研究数据尚不够充分,如神经系统发育异常、发育迟缓等,今后我们会继续跟踪相关研究报道,进一步完善儿童癫痫发病危险因素的Meta分析和研究。

利益冲突 所有作者无利益冲突。

参考文献

1 Gledhill RF. In the shadow of epilepsy. *The Lancet*, 1997,

- 350(9080): 811.
- 2 Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, *et al*. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 883-890.
- 3 Hauser WA. Recent developments in the epidemiology of epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 1995, 162(92): 17-21.
- 4 Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia*, 2000, 41(1): 2-9.
- 5 Verity CM, Greenwood R, Golding J. Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N Engl J Med*, 1998, 338(24): 1723-1728.
- 6 Beghi E, Giussani G, Nichols E, *et al*. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 357-375.
- 7 Hauser WA. Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia*, 1992, 33(Suppl 4): 6-14.
- 8 Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2002, 8(3): 171-181.
- 9 Eisner V, Pauli LL, Livingston S. Epilepsy in the families of epileptics. *The Journal of Pediatrics*, 1960, 56(3): 347-354.
- 10 Thom, DA, Walker GS. Epilepsy in the offspring of epileptics. *The American Journal of Psychiatry*, 1992, 78(4): 613-627.
- 11 Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE, *et al*. The risk of seizure disorders among relatives of patients with childhood onset epilepsy. *Neurology*, 1982, 32(2): 174-179.
- 12 Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*, 1993, 34(3): 453-468.
- 13 Sidenvall R, Heijbel J, Blomquist HK, *et al*. An incident case-control study of first unprovoked febrile seizures in children: a population-based study of pre-and perinatal risk factors. *Epilepsia*, 2001, 42(10): 1261-1265.
- 14 Jennett B. Trauma as a cause of epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol*, 1973, 15(1): 56-62.
- 15 Bergamasco B, Benna P, Ferrero P, *et al*. Neonatal hypoxia and epileptic risk: a clinical prospective study. *Epilepsia*, 1984, 25(2): 131-136.
- 16 Braathen G, Theorell K. A general hospital population of childhood epilepsy. *Acta Paediatr*, 1995, 84(10): 1143-1146.
- 17 Vera, Ehrenstein, Lars, *et al*. Postterm delivery and risk for epilepsy in childhood. *Pediatrics*, 2007, 119(3): e554-e561.
- 18 Altunbasak S, Herguner O, Burgut HR. Risk factors predicting refractoriness in epileptic children with partial seizures. *Journal of Child Neurology*, 2007, 22(2): 195-199.
- 19 Burton KJ, Rogathe J, Whittaker R, *et al*. Epilepsy in Tanzanian children: Association with perinatal events and other risk factors. *Epilepsia*, 2012, 53(4): 752-760.
- 20 Masri A, Ba Dran E, Hamamy H, *et al*. Etiologies, outcomes, and risk factors for epilepsy in infants: A case-control study. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008, 110(4): 352-356.
- 21 Cansu A, Serdarolu A, Deniz Yüksel, *et al*. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. *Seizure*, 2007, 16(4): 338-344.
- 22 Habbal AA, Alsharif A, Almubark A, *et al*. Risk factors associated with epilepsy in children and adolescents: a case-control study from Syria. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 114(4): 264-271.
- 23 Daoud AS, Batieha A, Bashtawi M, *et al*. Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study from Irbid, Jordan. *Seizure*, 2003,



- 12(3): 171-174.
- 24 Asadi-Pooya AA, Hojabri K. Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study. *Epilepsy & Behavior*, 2005, 6(2): 203-206.
- 25 Thomas VA, Anil S, Vivek OV. Risk factors of childhood epilepsy in Kerala. *Ann Indian Acad Neurol*, 2011, 14(4): 283-286.
- 26 兰州军区协作组. 西北五省区儿童癫痫危险因素研究: 附187例对照分析. *临床儿科杂志*, 1990, 8(4): 216-218.
- 27 章素芳, 程鹏. 癫痫患儿发病的危险因素的分析. *中国当代医药*, 2017, 24(17): 83-85.
- 28 康庆云, 廖红梅, 杨赛, 等. 离子通道基因突变相关儿童癫痫性脑病33例临床特征和基因突变分析. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16(12): 774-776.
- 29 Covanis A. Epileptic encephalopathies(including severe epilepsy syndromes). *Epilepsia*, 2012, 53(s4): 114-126.
- 30 王蕾. 全面护理方式对小儿癫痫护理工作的影响探究. *实用临床护理学电子杂志*, 2020, 5(2): 121-129.
- 31 富建华, 张丹. 围产期感染对子代近远期中枢神经系统的影响. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(6): 4.
- 32 Edwards T, Scott AG, Munyoki G, *et al.* Active convulsive epilepsy in a rural district of Kenya: a study of prevalence and possible risk factors. *Lancet Neurology*, 2008, 7(1): 50-56.
- 33 Record EJ, Bumbut A, Shih S, *et al.* Risk factors, etiologies, and comorbidities in urban pediatric epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 115: 107716.
- 34 中华医学会儿科学分会神经学组. 热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2017年实用版). *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(18): 149-153.
- 35 Seshia SS, Huntsman RJ, Lowry NJ, *et al.* Neonatal seizures: diagnosis and management. *Chin J Contemp Pediatr*, 2019, 13(2): 81-100.
- 36 胡蜀湘, 廖卫平. 中枢神经系统感染与癫痫. *临床荟萃*, 2004, 19(21): 1206-1209.
- 37 Nicolosi A, Hauser WA, Beghi E, *et al.* Epidemiology of central nervous system infections in Olmsted County, Minnesota, 1950-1981. *J Infect Dis*, 1986, 154(3): 399-408.
- 38 Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, *et al.* The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology*, 1988, 38(9): 1407-1410.

• 论 著 •

CYP2C9 多态性在癫痫患儿丙戊酸相关性脂质代谢中的作用

林清双¹, 郑荔莉¹, 鞏小愉², 翁爱彬¹

1. 莆田学院附属医院 药剂科 (莆田 351100)

2. 莆田学院药学与医学技术学院 (莆田 351100)

【摘要】 目的 研究 CYP2C9 多态性对长期服用丙戊酸钠 (Valproic acid, VPA) 癫痫患儿的相关血脂代谢和 VPA 血药浓度的影响。**方法** 收集莆田学院附属医院医疗集团莆田市妇幼保健院 2018 年 6 月—2021 年 3 月健康查体的健康儿童和癫痫患儿的病例信息, 最后纳入的 92 名对照组与 92 例癫痫组治疗前后的血清血脂浓度进行比较。检测癫痫患儿的 CYP2C9 基因的多态性, 分型后比较血脂及 VPA 血药浓度。**结果** ① 对照组与癫痫组治疗前脂质无统计学差异 ($P>0.05$); ② 癫痫组 VPA 治疗后的总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、总胆固醇/高密度脂蛋白、低密度脂蛋白/高密度脂蛋白与对照组存在统计学差异 ($P<0.05$), 在甘油三酯、低密度脂蛋白、总胆固醇/高密度脂蛋白、低密度脂蛋白/高密度脂蛋白与治疗前存在统计学差异 ($P<0.05$); ③ VPA 血药浓度与血脂间的无相关性 ($P>0.05$), CYP2C9 野生型的 VPA 血药浓度、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、总胆固醇/高密度脂蛋白、低密度脂蛋白/高密度脂蛋白 ($P<0.05$)。**结论** CYP2C9 基因多态性、长期服用 VPA 致癫痫患儿的血清血脂水平发生变化。

【关键词】 癫痫患儿; CYP2C9; 丙戊酸钠; 血脂; 亚临床动脉粥样硬化

Role of CYP2C9 polymorphism in valproate-related lipid metabolic in epilepsy children

LIN Qing-shuang¹, ZHENG Lili¹, HUI Xiaoyu², WENG Aibin¹

1. Department of Clinical Pharmacology, The Affiliated Hospital (Group) of Putian University, Putian 351100, China

2. Pharmaceutical and Medical Technology College of Putian University, Putian 351100, China

Corresponding author: WENG Aibin, Email: fjptyyyjk@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the influence of the CYP2C9 polymorphism on lipid profile and blood concentration in epileptic children with VPA. **Methods** This study collected the information of healthy children and epilepsy children who were treated with VPA in the First Affiliated Hospital of Putian University during June, 2018 to March, 2021. 184 cases Serum lipids were collected and compared between epilepsy group before and after treatment with VPA with the control group. The polymorphism of CYP2C9 gene in children with epilepsy was detected, and lipid and VPA concentration were compared after classification. **Results** ① There was no significant difference in lipid between the control group and the epilepsy group before treatment ($P>0.05$); ② The TC, HDL, LDL, TC/HDL, LDL/HDL were statistically different in VPA treatment group from the control group ($P<0.05$), and there were statistical differences in TG, LDL, TC/HDL, LDL/HDL between the trial group before the initiation and VPA treatment ($P<0.05$); ③ There is no correlation between VPA blood concentration and lipid ($P>0.05$). VPA concentration, TC, HDL, LDL, TC/HDL and LDL/HDL in CYP2C9 wild-type were statistically different from heterozygous mutant. **Conclusions** CYP2C9 polymorphism and long-term use of VPA caused the changes in serum lipid levels in epilepsy children.

【Key words】 Epilepsy; CYP2C9; Valproic acid; Lipid; Subclinical atherosclerosis

癫痫患儿长期服用抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 导致的不良反应如肥

胖、亚临床动脉粥样硬化和成年后可能进展为动脉粥样硬化, 所以对于癫痫儿童的心血管防治临床应及早介入跟踪并干预^[1]。但丙戊酸钠 (Valproic acid, VPA) 导致动脉粥样硬化仍有争议, 有学者认为 VPA 作为酶抑制剂, 会降低中间产物的代谢, 增

DOI: 10.7507/2096-0247.202112004

基金项目: 福建莆田市科技局资助项目 (2018S3F013)

通信作者: 翁爱彬, Email: fjptyyyjk@163.com



加反馈抑制从而减少胆固醇的生成,从而保护患者避免形成动脉粥样硬化^[2]。VPA 说明书指出其常见的不良反应为体重增加,临床对照研究发现 VPA 治疗前后患者的脂类代谢异常和体重指数的增高^[3]。

动脉粥样硬化仍然是一个复杂的多因素疾病,被认为因个体基因多态性与各种环境之间的相互作用引起。CYP2C9 部分介导了患者血管内源性血管调节剂的生物合成^[4-5],同时 CYP2C9 也影响着 VPA 体内代谢过程^[6-7]。目前对于 CYP2C9 等位突变对于 VPA 单药治疗癫痫患儿的代谢异常和亚临床动脉粥样硬化的研究较少。亚洲人常见的 CYP2C9 是*3 基因位点,突变率达 0.07%~10.0%,*2 位点的突变在白人中常见,亚洲人群较少观察到^[8-9]。本研究 CYP2C9*3 多态性对单独接受 VPA 治疗的癫痫患儿致亚临床动脉粥样硬化的危险因素指标:总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(High-Density Lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(Low-Density Lipoprotein, LDL)、致动脉粥样硬化率(TC/HDL、LDL/HDL)的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集莆田学院附属医院医疗集团莆田市妇幼保健院 2018 年 6 月—2021 年 3 月进行 VPA 监测的 0~14 岁癫痫患儿;收集同期来我院健康查体 0~14 岁儿童的生化指标作为对照样本。该研究获得莆田学院附属医院医学伦理委员会审核批准,所有患儿监护人知情同意。

1.2 癫痫患儿选择标准

通过我院 HIS 系统筛选,筛选条件为“癫痫”、“丙戊酸钠”“0~14 岁”,再进行人工筛选,剔除合并使用其他 ASM、CYP450 酶诱导药物、CYP450 酶抑制药物,肝、肾功能不全等其他诊断等。最终保留单用 VPA 的患儿信息。收集患儿用药前的生化结果和单用 VPA 半年后再次来我院监测 VPA 血药浓度和生化常规共 92 例,进行 CYP2C9*3 (c.1075A>C, rs1057910) 位点基因的测定。按照基因型结果分为快、中、慢三种代谢型。

1.3 癫痫组和对照组的生化指标收集

收集在我院以健康查体为目的的健康儿童和癫痫组治疗前后的生化指标:TC、TG、HDL、LDL、TC/HDL、LDL/HDL。

1.4 统计分析

使用 SPSS 26.0 分析数据,为了验证基因结果

是否符合群体遗传学规律,利用 Hardy-Weinberg 平衡法,计算每个等位基因的频率。采用单因素方差分析、独立样本 *t* 检验, χ^2 检验分析率比分布, Spearman 检测相关性,以 *P* 值<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 组别间资料和一般基线分布

对照组和癫痫组共入组 184 例(其中癫痫组 92 例),两组经 *t* 检验,发现年龄、性别之间无统计学差异(*P*>0.05)。见表 1。

2.2 对照组与癫痫组治疗前和 VPA 治疗 6 个月后生化的比较

在癫痫患儿确诊后,第一次(用药前)测定的相关脂质指标与对照组比较,两组间无统计学差异(*P*>0.05)。经 VPA 治疗 6 个月后,收集到的相关指标与对照组比较发现,其中 TC、LDL、TC/HDL、LDL/HDL 有所升高(*P*<0.05),而 HDL 则较对照组有所下降(*P*<0.05)。癫痫组治疗前后的比较发现, TG、LDL、TC/HDL、LDL/HDL 之间具有统计学差异(*P*<0.05),经 VPA 治疗 6 个月后的癫痫患儿较治疗前有所升高,并发现 HDL 比较也提示了治疗后有所下降(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 CYP2C9 多态性与 VPA 治疗前后的相关脂质的变化比较

本次纳入的癫痫组 CYP2C9*3 多态性发现野生型 80 例,杂合突变型 12 例,无纯合突变型存在。基因多态性符合 Hardy-Weinberg 平衡(*P*>0.05)。用药前,癫痫患儿快代谢型与中代谢型间相关脂质比较发现无统计学差异(*P*>0.05)。服用 VPA 6 个月后,患儿的 VPA 血药浓度在不同代谢型间存在统计学差异(*P*<0.05)。患儿的 VPA 血药浓度与各脂质间均无相关性(*P*>0.05)。而野生型组与突变组间的 TC、HDL、LDL、TC/HDL、LDL/HDL 间存在统计学差异(*P*<0.05),快代谢型的 TC、LDL 低于中代谢型,而 HDL 则是快代谢型高于中代谢型。这说明患儿体内脂质的代谢可能不直接依赖

表 1 一般基线分布

Tab.1 General baseline distribution

组别 Group	例数 Number of cases	年龄 Age	性别(男/女) Gender (Male/Female)
对照组 Control group	92	5.7±3.9	49/43
癫痫组 Epilepsy group	92	5.9±3.5	53/39

表 2 对照组与用药前后癫痫组的血脂比较

Tab.2 Comparison of blood lipid between control group and epilepsy group before and after treatment

组别 Group	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	TC/HDL	LDL/HDL
对照组 Control group	3.4±0.6	0.8±0.5	1.5±0.4	1.7±0.5	2.4±0.7	1.2±0.5
癫痫组 Epilepsy group						
用药前 Before medication	3.6±0.8 ^a	0.7±0.3 ^a	1.5±0.3 ^a	2.0±0.7 ^a	2.6±0.8 ^a	1.4±0.7 ^a
用药后 After medication	4.3±0.9 ^{b,c}	0.9±0.6 ^{a,d}	1.4±0.3 ^{b,d}	2.9±0.8 ^{b,d}	3.2±1.1 ^{b,d}	2.1±0.9 ^{b,d}

注：与对照组比较，a为 $P>0.05$ ，b为 $P<0.05$ ；VPA治疗前后对比，c为 $P>0.05$ ，d为 $P<0.05$

Notes: Compared with the control group: a: $P>0.05$, b: $P<0.05$; Before and after VPA treatment: c: $P>0.05$, d: $P<0.05$

表 3 癫痫组中 CYP2C9*3 不同代谢型用药前后脂质、VPA 血药浓度的比较

Tab.3 Comparison of lipid and VPA plasma concentrations of CYP2C9 * 3 with different metabolic types in epilepsy group before and after administration

组别 Group	例数 Number	VPA (μg/ml)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	TC/HDL	LDL/HDL
用药前 Before medication								
快代谢型 Extensive metabolizer	80	—	3.6±0.8	0.8±0.3	1.5±0.4	1.8±0.6	2.5±0.8	1.3±0.6
中代谢型 Intermediate metabolizer	12	—	3.8±0.6 ^a	0.9±0.4 ^a	1.4±0.3 ^a	2.2±0.7 ^a	2.7±0.4 ^a	1.5±0.5 ^a
用药后 After medication								
快代谢型 Extensive metabolizer	80	55.8±10	3.8±0.7	0.8±0.6	1.5±0.2	2.8±0.6	2.5±0.3	1.6±0.3
中代谢型 Intermediate metabolizer	12	63.2±25.8 ^c	4.3±0.9 ^c	1.0±0.5 ^b	1.4±0.3 ^c	2.9±0.8 ^c	2.7±0.2 ^c	1.7±0.4 ^c

注：用药前快代谢型与中代谢型比较，a为 $P>0.05$ ；用药后对比，快代谢型与中代谢型比较，b为 $P>0.05$ ，c为 $P<0.05$

Notes: Before treatment, the comparison of extensive metabolism and intermediate metabolism, a: $P>0.05$. After treatment, the comparison of extensive metabolism and intermediate metabolism, b: $P>0.05$, and c is $P<0.05$

于 VPA 体内的浓度，可能是服用 VPA 后，CYP450 酶系联合 VPA 共同影响胆固醇合成和代谢。见表 3。

3 讨论

本研究发现，癫痫患儿进行治疗前，其相关脂质的监测值与对照组无差异，表明脂质的变化与癫痫无直接关系，癫痫不会影响脂质的合成和代谢。而经 VPA 治疗后的脂质较治疗前、健康对照组有所变化，其中代表脂质的指标 TC、LDL 均高于治疗前和健康对照组，而 HDL 起到保护冠心病这一指标也有所下降。计算所得致动脉粥样硬化率 (TC/HDL、LDL/HDL) 用药后也较癫痫组治疗前、健康对照组有所增高，提示患者脂质的变化可能与服用 VPA 有关，这与先前分别在成人、儿童癫痫患者中关于 VPA 与脂质的相关性研究得出的结论一致^[3, 10]。

目前关于 VPA 与脂质的相关性研究方面，有学者提出脂质变化与患者服用 VPA 的剂量无关^[3]，而未进一步验证脂质与癫痫患者体内 VPA 血药浓度、CYP450 代谢酶的相关性。其中 CYP450 酶系是人体重要的药物代谢酶，参与 70%~80% 药物的

I 相代谢，包括参与了 VPA 在体内的代谢^[9, 11]。CYP2C9 酶参与超过 15% 药物的代谢^[12]，亚洲人突变率较高的是 CYP2C9*3，其中 CYP2C9*3*1 (快代谢型) 是指野生型基因，具有临床意义的突变型是 CYP2C9*3*2 (中代谢型) 和 CYP2C9*3*3 (慢代谢型)。与野生型基因 CYP2C9*3*1 相比，已鉴定的 CYP2C9*3 突变等位基因仅有 3-5% 的酶活性^[13]。本研究仅发现 CYP2C9*3*2 (中代谢型)，突变率为 6.5%，符合亚洲人种的突变率 2%~10%^[14]。CYP2C9*3 纯合突变较为罕见^[15-16]，本研究纳入的样本未发现纯合突变。

本研究收集了患儿服用 6 个月 VPA 后的血药浓度发现，血药浓度与脂质无统计学相关性，但 CYP2C9 基因多态性与 VPA 的血药浓度、脂质均具有显著相关性，这与 CYP2C9 参与 VPA 的代谢有关，使得代谢酶突变型患儿的 VPA 代谢减弱而导致 VPA 的浓度较野生型高^[15]。CYP450 相关酶含量及活性与肝活检标本中血脂存在相关性^[17]，但血清血脂水平与 CYP450 酶的相关性报道较少^[16]，应继续跟踪研究癫痫患者服用 ASM 后导致的肥胖、血脂和亚临床动脉粥样硬化等与 CYP450 酶系的相关性。

癫痫患儿因长期服用 VPA, 体重增加是常见的不良反应。CYP2C9*3 代谢酶的遗传多态性显著改变了 VPA 的药代动力学并导致了 VPA 诱导的不良反应的个体间的差异性^[18]。因 CYP2C9*3 多态性致患儿 VPA 代谢异常后导致患儿体内血脂升高是本文的研究结果, 故患儿为 CYP2C9*3 代谢酶突变型, 更应长期监测患儿血脂变化, 并积极引导体育锻炼, 并制定患儿的饮食摄入, 防止患儿肥胖症等亚临床健康问题。

本文研究了动脉粥样硬化的危险因素之一——血清中的血脂, 但因条件有限因素未纳入其他危险因素, 如患者服用 VPA 前后的体重指数、血压、空腹和餐后血糖、血管壁厚度等因素^[16]。持续监测癫痫患儿的血脂, 能及时防治癫痫患儿亚临床动脉粥样硬化, 并为评价 ASM 的不良反应提供新思路。由于本研究的样本量较少, 需进一步长期对服用不同 ASM 的癫痫患儿进行大样本的跟踪研究, 为癫痫患儿有效预防因 ASM 所致的不良反应提供新的办法。

利益冲突 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Karakaya Z, Cavkaytar E, Tosun M, *et al.* Subclinical cardiovascular dysfunction in children and adolescents with asthma. *J Asthma*, 2020, 115: 1-15.
- 2 Lopinto-Khoury C, Mintzer S. Antiepileptic drugs and markers of vascular risk. *Curr Treat Options Neurol*, 2010, 12(4): 300-308.
- 3 赵晶, 冯伟, 罗新民, 等. 丙戊酸钠对成人癫痫患者脂质代谢的影响. *中国新药与临床杂志*, 2010, 29(3): 203-206.
- 4 Fisslthaler B, Popp R, Kiss L, *et al.* Cytochrome P450 2C is an EDHF synthase in coronary arteries. *Nature*, 1999, 401(6752): 493-497.
- 5 Fleming I, Michaelis UR, Bredenkotter D, *et al.* Endothelium-derived hyperpolarizing factor synthase (Cytochrome P450 2C9) is a functionally significant source of reactive oxygen species in coronary arteries. *Circ Res*, 2001, 88(1): 44-51.
- 6 尹胜菊, 许新升, 刘新风, 等. 细胞色素P450 2C9基因多态性与癫痫易感性及其与丙戊酸血清浓度相关性. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(19): 1906-1908.
- 7 沈建玲, 李惠英, 任丹阳, 等. 丙戊酸的相关代谢酶基因多态性研究进展. *海峡药学*, 2019, 31(4): 100-103.
- 8 赵阳阳, 许智慧, 刘妍, 等. 细胞色素P450基因多态性与药物代谢研究进展. *临床药物治疗杂志*, 2017, 15(4): 1-6.
- 9 Xiong Y, Wang M, Fang K, *et al.* A systematic genetic polymorphism analysis of the CYP2C9 gene in four different geographical Han populations in mainland China. *Genomics*, 2011, 97(5): 277-281.
- 10 何知广, 黄汉辉, 罗运好, 等. 丙戊酸钠对癫痫患儿脂质代谢的影响. *中国药师*, 2010, 13(4): 546-547.
- 11 Budi, T, Toth, K, Nagy A, *et al.* Clinical significance of CYP2C9-status guided valproic acid therapy in children. *Epilepsia*, 2015, 56(6): 849-855.
- 12 Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*, 2013, 138(1): 103-141.
- 13 Anderson GD. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology*, 2004, 63(Suppl 4): 3-8.
- 14 Gaikwad T, Ghosh K, Shetty S. VKORC1 and CYP2C9 genotype distribution in Asian countries. *Thromb Res*, 2014, 134(3): 537-544.
- 15 Yoon HY, Ahn MH, Yee J, *et al.* Influence of CYP2C9 and CYP2A6 on plasma concentrations of valproic acid: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(8): 1053-1058.
- 16 Phabphal K, Geater A, Limapichart K, *et al.* Role of CYP2C9 polymorphism in phenytoin-related metabolic abnormalities and subclinical atherosclerosis in young adult epileptic patients. *Seizure*, 2013, 22(2): 103-108.
- 17 Donato MT, Lahoz A, Jimnez N, *et al.* Potential impact of steatosis on cytochrome P450 enzymes of human hepatocytes isolated from fatty liver grafts. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(9): 1556-1562.
- 18 Monostory K, Nagy A, Toth K, *et al.* Relevance of CYP2C9 Function in Valproate Therapy. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(1): 99-106.



• 论 著 •

海马硬化致颞叶癫痫的临床及磁共振成像诊断



党连荣

天水市第三人民医院 放射科 (天水 741000)

【摘要】 目的 研究磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) T2-flair 序列对海马硬化的诊断价值。**方法** 回顾性分析 2019 年 3 月—2020 年 12 月于天水市第三人民医院癫痫中心就诊的 135 例海马硬化所致癫痫患者的临床资料, 研究 MRI T2-flair 序列多轴位扫描中海马硬化信号变化与癫痫抽搐发作频率相关性。**结果** 单纯性海马硬化 109 例, 伴有其他病灶的海马硬化 26 例, 其中合并海绵状血管瘤 8 例、外伤性或感染性软化灶 9 例、局灶性皮层发育不良 2 例、脑裂畸形 1 例、巨脑回 1 例、围产期脑损伤 5 例。海马硬化 MRI 影像特点为: ① 海马体积略增大、结构模糊、T2-flair 显示海马信号略增高 15 例, 占 11.11%; ② 海马结构模糊、T2-flair 呈斑点状高信号、体积无变化 17 例, 占 12.59%; ③ 海马固缩成小团块状, T2-flair 序列为高信号 103 例, 占 76.30%。统计发现海马硬化信号与抽搐发作频率具有相关性 ($\chi^2=94.94$, $P<0.05$), 海马硬化信号越高、癫痫发作频率越高。**结论** MRI T2-flair 序列多轴位扫描可提高海马硬化诊断准确性, 海马硬化信号变化越明显, 癫痫发作频率越呈增加趋势。

【关键词】 海马硬化; 癫痫; 磁共振成像

The clinic and Magnetic resonance imaging diagnostic in patients with temporal lobe epilepsy by hippocampal sclerosis

DANG Lianrong

Department of Radiology, the Third People's Hospital of Tianshui City, Gansu Province, Tianshui 741000, China

Corresponding author: DANG Lianrong, Email: tsdlr@126.com

【Abstract】 Objective The research goal: to study the diagnostic value of T2-flair sequence of magnetic resonance imaging (MRI) in hippocampal sclerosis. **Methods** The clinical data of 135 patients with epilepsy caused by hippocampal sclerosis in the Epilepsy Center of Tianshui Third People's Hospital from March 2019 to December 2020 were analyzed retrospectively, studying the correlation between the changes of hippocampal sclerosis signal and the frequency of epileptic seizures in MRI T2-flair sequence multi axial scanning. **Results** There were 109 cases of simple hippocampal sclerosis and 26 cases of hippocampal sclerosis with other lesions, including 8 cases of cavernous hemangioma, 9 cases of traumatic or infectious malacia, 2 cases of focal cortical dysplasia, 1 case of cerebral fissure malformation, 1 case of giant gyrus and 5 cases of perinatal brain injury. MRI features of hippocampal sclerosis were as follows: hippocampal volume increased slightly, structure blurred, and T2-flair showed slightly increased hippocampal signal in 15 cases, accounting for 11.11%; The hippocampal formation was fuzzy, T2-flair was punctate hyperintense, and the volume did not change in 17 cases (12.59%); Hippocampal pyknosis into small lumps, T2-flair sequence showed high signal in 103 cases, accounting for 76.30%. Statistics showed that there was a correlation between hippocampal sclerosis signal and seizure frequency ($\chi^2=94.94$, $P<0.05$). The higher the hippocampal sclerosis signal, the more the seizure frequency. **Conclusion** MRI T2-flair sequence multi axial scanning can improve the diagnostic accuracy of hippocampal sclerosis. As the change of hippocampal sclerosis signal becomes more obvious, the trend of seizure frequency increases.

【Key words】 Hippocampal sclerosis; Epilepsy; Magnetic resonance imaging

颞叶癫痫临床中比较常见, 尤其海马硬化所致

癫痫, 在儿童中占有较大比例。通常大部分癫痫患儿在 6 月龄 ~ 6 岁时有热性惊厥史, 诱发海马变性, 导致选择性神经细胞丢失和胶质细胞增生, 最终形成海马硬化^[1-4]。部分患者有围产期脑损伤、脑

炎、脑外伤、脑发育不良及脑血管发育异常等疾病所致癫痫抽搐发作史^[5],导致脑组织短暂缺血缺氧,海马对缺氧和低血糖比较敏感,引起海马损伤变性硬化^[6],最终可能形成“双源”致痫灶。但基层医院影像科医生在颅脑磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)检查时,忽视海马长轴和短轴等多轴位MRI联合扫描观察,影响海马结构完整显示,出现误诊或漏诊。为此,作者在颅脑MRI常规扫描基础上增加T2-flair序列冠状位与矢状位等多轴位扫描作为癫痫患者MRI检查。本文对海马硬化MRI多轴位扫描图像特点进行研究,探讨癫痫患者颅脑MRI T2-flair多轴位扫描对海马硬化的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2019年3月—2020年12月在水南市第三人民医院癫痫中心就诊的135例海马硬化所致癫痫患者,其中男75例、女60例,年龄为4~61岁,平均(26.38±3.24)岁,病程2~47年,平均(6.35±2.31)年。该研究获得天水市第三人民医院医学伦理委员会审核批准,且所有患者/患儿监护人知情同意。

1.1.1 纳入标准 ①所有患者均有癫痫抽搐发作病史2年或以上,患者抽搐发作48h后临床症状稳定时进行颅脑MRI扫描检查;②脑电图检查有痫样放电。

1.1.2 排除标准 ①脑卒中;②颅内急、慢性感染疾病;③遗传代谢性疾病如钙磷代谢异常;④各种颅脑肿瘤;⑤MRI检查发现发育性海马结构异常或海马旋转不良;⑥既往中枢神经手术史;⑦不能配合完成颅脑MRI检查的患者。

1.2 MRI检查方法

采用Siemens Skyra 3.0T磁共振成像仪,16通道头部线圈,进行常规MRI检查获得T1WI、T2WI、T2-flair轴位、冠状位和矢状位图像。扫描范围包括从延髓至颅顶区域。T1WI扫描参数:TE/TR=9 ms/2 000 ms,扫描层厚6 mm,层间距1.2 mm。T2WI扫描参数:TE/TR=99 ms/420 ms,扫描层厚6 mm,层间距1.2 mm;T2-flair横轴位扫描参数:TE/TR=99 ms/8 000 ms,扫描层厚6 mm,层间距1.2 mm;T2-flair冠状位和矢状位扫描参数:TE/TR=92 ms/8 000 ms,扫描层厚5 mm,层间距1.2 mm。横断面轴位沿海马长轴、冠状位垂直于海马长轴及矢状位垂直于眶间连线进行扫描。所有患者均行MRI常规T1和T2轴位,T2-flair轴

位、冠状位及矢状位扫描检查。

1.3 MRI图像评价

由一名影像科高级职称医师在PACS系统上对本组研究的每个病例逐层阅片,观察各层面T1WI、T2WI及T2-flair多轴位对海马信号变化特点进行目测分析比较,尤其是T2-flair冠、矢状位信号变化特点。依据本组海马硬化及是否伴有其他病灶MRI影像特点,可分为单纯性海马硬化和伴有其他病灶的海马硬化。

1.4 统计学分析

根据患者癫痫发作频次对研究病例进行分组。患者每年发作3次以内者,称为年癫痫发作;每年发作3次以上至10次以内者,称为月癫痫发作;每年发作10次以上者,称为频繁癫痫发作。并依据海马硬化T2-flair信号变化与癫痫发作频次相关性进行 χ^2 检验,以P值<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

135例海马硬化患者中MRI扫描显示单纯性海马硬化109例,伴有其他病灶的海马硬化26例,其中伴有海绵状血管瘤8例、外伤性或感染性软化灶9例、局灶性皮层发育不良2例、脑裂畸形1例、巨脑回1例(图1)、围产期缺血缺氧所致白质减少并伴有软化灶5例。海马硬化MRI扫描检查影像特点为:①海马体积略增大,结构模糊,T2-flair显示海马信号略增高,脉络膜裂及颞角略变窄15例,占11.11%;②海马结构模糊,T2-flair呈斑点状高信号,体积无变化17例,占12.59%;③海马体积缩小,固缩成小团块状,T2-flair序列呈高信号,脉络膜裂及颞角略扩大(图2)103例,占76.30%。78例海马硬化患者伴有乳头体、穹隆、杏仁核及海马旁回出现不同程度萎缩。

单纯性海马硬化以年抽搐发作19例、月抽搐发作41例、频繁发作49例;伴有其他病灶的海马硬化患者26例,均以频繁发作就诊。本研究结果显示海马硬化MRI信号变化与癫痫发作频次有相关性($\chi^2=94.94$, $P<0.05$),海马硬化T2-flair信号越高,癫痫发作频率越多(表1)。

3 讨论

颞叶癫痫中海马硬化所致患者抽搐发作是临床中常见类型^[7],其病因较多,如围产期缺氧缺血所致脑损伤、脑发育畸形、脑血管畸形、外伤和感染性瘢痕脑等病因所致抽搐发作,导致大脑缺氧引起海马变性硬化,形成“新”的致痫灶。有报道

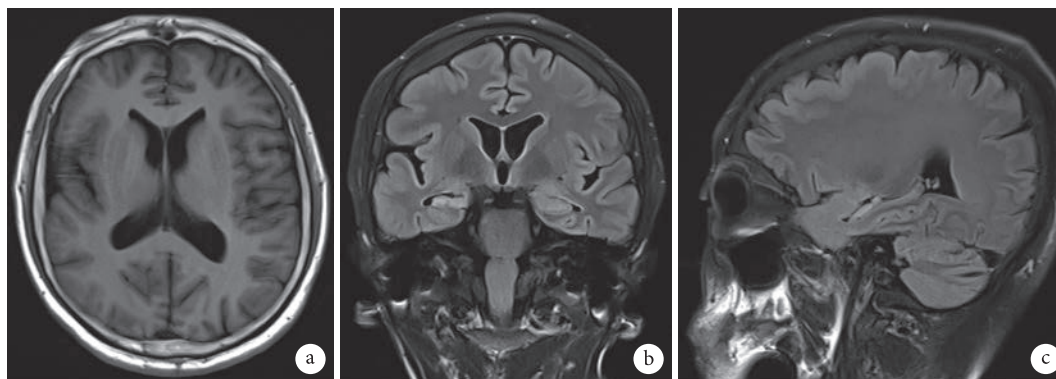


图1 伴有右侧大脑发育不良的海马硬化

Fig.1 Hippocampal sclerosis accompanied by right brain dysplasia

患者 男, 32 岁, 抽搐发作病史 13 年余。a, b, c. T2-flair 轴位、冠、矢状位示右侧巨脑回, 双侧海马体积缩小, 结构模糊, 信号增高, 右侧为显著, 右侧杏仁核萎缩、信号增高

Patient, male, 32 years old, had a history of convulsions for more than 13 years. a, b, c. T2 flair axial position, coronal and sagittal positions show the right giant gyrus. The volume of bilateral hippocampus is reduced, the structure is blurred, the signal is increased, which is significant on the right, the amygdala atrophied and signal are increased on the right



图2 单纯性海马硬化

Fig.2 Simple hippocampal sclerosis

患者 男, 11 岁, 抽搐发作病史 4 年余。a, b, c. T2-flair 冠、矢状位示杏仁体及海马信号增高, 结构消失, 体积缩小

Patient, male, 11 years old, with a history of convulsion for more than 4 years. a, b, c. T2 flair coronal and sagittal positions show that the signal of amygdala and hippocampus increased, the structure disappeared and the volume decreased

表1 海马硬化 T2-flair 信号变化与癫痫发作频率相关性

Tab.1 Correlation between T2 flair signal changes in hippocampal sclerosis and seizure frequency

海马硬化T2-flair信号 T2 flair signal in hippocampal sclerosis	年癫痫发作 Yearly seizures	月癫痫发作 Monthly seizures	频繁癫痫发作 Frequent seizures
略高信号 Slightly higher signal	13	2	0
斑点状高信号 Spotted high signal	4	11	2
团块状高信号 Lumpy high signal	2	28	73

称, 海马硬化也是引起癫痫的重要病因, 最终形成“双源”癫痫灶^[8]。此外, 还有大部分癫痫患者, 可能婴幼儿时期存在高热惊厥和其他精神心理创伤等病史, 诱发海马硬化引起癫痫重要病因。有研究发现, 海马对各种应急损伤、炎症和缺氧比较敏感, 尤其是婴幼儿期, 反复高热惊厥及感染住院病史, 部分成人可能也存在^[9]。前期高热惊厥和各种

脑及海马损伤可能是后期癫痫发生的基础。海马损伤是一种渐进的病理过程, 早期可能是高热惊厥和/或各种应急损伤, 诱发海马变性, 但持续反复高热惊厥等其他损伤, 超出海马自身修复限度, 海马自身神经细胞变性、凋亡及胶质细胞增生, 从局部波及至整体, 神经元丢失和胶质细胞增生, 海马体积硬化而缩小形成海马硬化^[10-13]。

本组伴有其他病灶的海马硬化 26 例,包括海绵状血管瘤、外伤性或感染性软化灶、局灶性皮层发育不良、脑裂畸形、巨脑回、围产期缺血缺氧所致软化灶,表明这些疾病有可能是引起患者早期抽搐发作主要致病因素,早期患者及其家属未引起足够重视和系统治疗,导致中、后期继发性海马损伤或变性。也可能患者伴有其他病灶初期原本存在海马硬化致痫灶,但在 MRI 扫描检查时关注了影像显示明显的伴有病灶,如脑发育畸形,而忽视了海马硬化的影像观察。本组伴有其他病灶的海马硬化患者均以频繁抽搐发作就诊, MRI T2-flair 提示双侧海马损伤程度不一致,伴有其他病灶一侧海马硬化更明显、信号较高,对侧较轻。可能与患侧致痫灶异常放电,引起同侧海马首先受累,随着病程延长,逐渐累及到对侧有关。本组研究推断可能原有伴有病灶具有异常致痫放电性,导致同侧或(和)对侧海马相继损伤变性硬化,最终可能形成“双源”致痫灶,导致患者抽搐发作更频繁有关^[14]。但伴有其他病灶患者癫痫发作与海马硬化和其他病灶有无相关性、是否有致痫功能,需要在临床中大量病例进行长期追踪观察进一步验证研究。

本研究发现 MRI T2-flair 序列显示海马硬化信号增高较弱患者,年、月癫痫发作多见,而海马硬化信号增高较明显患者,以频繁癫痫发作多见,可能与海马硬化严重程度有关^[14]。统计结果显示,海马硬化 T2-flair 序列信号增高与癫痫抽搐发作频次有相关性。海马硬化所致癫痫患者未经系统、科学、合理地抗癫痫治疗,海马硬化信号变化和癫痫抽搐发作频次可能存在正反馈现象,随着病程延长,海马硬化逐渐加重,抽搐发作频次增加,最终形成难治性癫痫。但文献提示两者间是否相互存在因果关系,说法不一,近年来比较一致看法是海马硬化与癫痫两者间可相互影响、相互促进,形成恶性循环^[9]。本组 MRI T2-flair 序列显示双侧不对称海马硬化,可能患侧海马样放电流经海马联合或前联合传导至对侧海马,长期反复抽搐发作导致对侧缺氧损伤变性,最终形成双侧海马硬化^[15-17]。也有文献报道海马硬化发生可能与原本海马存在发育不良病理现象,在此基础上易感损伤有关^[16]。

本研究以 MRI Flair 多轴位扫描为技术支撑。由于 T2-flair 有效抑制脑脊液在 T2 相上高信号干扰,比较清楚显示海马细微解剖结构及胶质细胞增生所致信号变化细节^[18-19]。本组所有病例 MRI T2-flair 序列多角度扫描显示海马硬化信号略增高或高信号,体积略增大或缩小,内部结构模糊等直接影像特点,部分患者伴有乳头体、穹隆、杏仁核及海

马旁回萎缩等间接 MRI 征象出现。因此,影像科医师在癫痫患者 MRI 检查阅片时,除了关注海马硬化 MRI 影像征象外,还应多结合临床抽搐发作类型和频次可提高海马硬化患者的诊断准确性和可靠性,指导临床医生选择比较科学的治疗方法。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 徐冬梅, 苗建军. 520例儿童癫痫与高热惊厥的关系分析. 神经疾病与精神卫生, 2003, 3(2): 131-132.
- Harvey AS, Grattan-Smith JD, Desmond PM, et al. Febrile seizures and hippocampal sclerosis: frequent and related findings in intractable temporal lobe epilepsy of childhood. *Pediatr Neurol*, 1995, 12(3): 201.
- French JA, Williamson PD, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: results of history and physical examination. *Ann Neurol*, 1993, 34(6): 774.
- Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia*, 2012, 53(9): 1481-1488.
- 党连荣. 脑室周围白质软化症的CT征象分析. 中国临床医学影像杂志, 2015, 26(9): 612-615.
- 党连荣, 裴慧杰, 王文娟, 等. 3.0T磁共振对癫痫患者颅脑检查诊断分析. 甘肃医药, 2021, 40(8): 729-731.
- Mueller SG, Laxer KD, Schuff N, et al. Voxel-based T₂ relaxation rate measurements in temporal lobe epilepsy (TLE) with and without mesial temporal sclerosis. *Epilepsia*, 2007, 48: 220-228.
- 张一玮, 有慧, 冯逢. 颞叶癫痫伴海马硬化MRI诊断研究进展. 国际医学放射学杂志, 2017, 40(5): 528-531.
- 关乐, 卢洁, 曹燕翔, 等. 海马硬化致颞叶癫痫的SPECT与MRI研究. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15(11): 870-874.
- 颜有霞, 梁长虹, 黄飏, 等. 海马硬化的MRI及¹H-MRS研究. 放射学实践, 2008, 23(1): 17-19.
- Chan S, Bello JA, Shinnar S, et al. Hippocampal malrotation is associated with prolonged febrile seizures: results of the FEBSTAT study. *Am J Roentgenol*, 2015, 205(5): 1068-1074.
- Koyama R. Findings from FEBSTAT study. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2015, 146(1): 66.
- Lewis D, Hesdorffer D, Moshe SL, et al. Reply: to PMID 24318290. *Ann Neurol*, 2014, 76(2): 316-317.
- 王焕明, 胡飞, 陈俊, 等. 海马硬化型颞叶癫痫的外科治疗--附42例报告. 癫痫杂志, 2019, 5(3): 182-186.
- Cherian A, Radhakrishnan A, Parameswaran S, et al. Do sphenoidal electrodes aid in surgical decision making in drug resistant temporal lobe epilepsy? *Chin Neurophysiol*, 2012, 123: 463-470.
- 杨涛, 程景良, 张艳, 等. 弥散加权成像和表现弥散系数值对颅内囊性病变鉴别的价值. 中华放射学杂志, 2004, 38: 1277-1280.
- 韦勇, 肖恩华. 儿童热性惊厥海马MRI的研究进展. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2016, 6(2): 116-119.
- 高枚春, 陆钦池. 颞叶癫痫海马硬化的影像学诊断. 神经病学与神经康复学杂志, 2009, 6(1): 81-85.
- Briellmann RS, Pell GS, Wellard RM, et al. MR imaging of epilepsy: state of the art at 1.5T and potential of 3T. *Epileptic Disord*, 2003, 5(1): 3-20.

• 综述 •

癫痫发作的报警与预警



王薇薇, 吴逊

北京大学第一医院 神经内科 (北京 100034)

【摘要】 癫痫是一种最常见的神经系统疾病, 特点为多数发作无诱因且难以预测。发作可导致合并症, 包括外伤及癫痫猝死 (Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP), 并致生活质量下降。过去 20 年广泛研究了发作的预警和报警, 开发很多方法及设备, 如头皮脑电图、颅内脑电图、肌电图、皮肤电变化、心率和心率变异性 (Heart rate variability, HRV)。其中 HRV 是最有前景的方法。发作发放通过网络导致交感神经和副交感神经间不平衡并且改变了自主神经发放合并心率异常。过去 20 年用计算机方法开发了 HRV 的谱分析。HRV 的变化早于脑电图发作和临床发作的开始。HRV 可能是癫痫发作的预警和报警的指标。现在虽有很多关于癫痫的 HRV 算法, 但是缺少标准的对于癫痫患者的方案, 并且没有固定的监测模式, 使之难以转化为临床实用, 解决这个问题是十分重要的。总结出一个 HRV 评估的最低方案可用于所有癫痫患者的研究十分必要, 可使 HRV 成为预警癫痫发作的有用工具。

【关键词】 癫痫发作; 预警; 报警; 心率; 心率变异性

癫痫是常见的神经系统疾病, 20%~30% 为药物难治性发作, 常为无明显诱因无预期的发作, 可导致生活质量下降, 严重外伤并增加癫痫猝死 (Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) 的风险^[1-4]。约半数的发作未被本人或家属发现: 全面性发作为 31%~100%, 复杂部分性发作为 48%~73%, 单纯部分性发作为 26%, 入睡中发作 86% 及清醒时发作的 32% 未被发现^[5]。长期视频脑电图 (Video electroencephalogram, VEEG) 监测也有 55.5% 的发作未被发现, 患者常低估其发作频率^[6]。如能及时发现甚至预知发作可以减少合并症, 改善患者生活质量^[1,2,6-8]。过去 20 多年开展了很多发现或预测发作的算法或设备的研究^[8-9], 但多为小样本非前瞻性研究, 甚至基于有创性脑电图 (Electroencephalogram, EEG), 因此不适用于所有患者^[8], 也缺乏临床有效性的标准^[5]。有些患者在发作前期就有生理变化^[10], 其中最明显的是自主神经系统的变化^[11]。发作发放通过皮质、边缘系统和下丘脑介导影响自主神经系统, 发作间发放也可导致自主神经平衡失调, 其中杏仁核、扣带回、岛叶皮质、前额叶皮质通过丘脑、下丘脑及延髓导致副交感及交感系统调节心脏功能的失调, 主要表现为心率变化及心率变异性 (Heart rate variability, HRV) 异常, 这是目前研究最多, 已用于临床的报警或预警^[11-17]。

1 癫痫发作报警和预警方法

任何方法及算法均应确定其敏感性、特异性、失效率/每小时、平均预测时间、接收器工作特点 (Receiver operating characteristic, ROC) 及 ROC 下面积 (Area under curve, AUC)^[8]。应具有高敏感性 ($\geq 90\%$) 低失效率 ($<0.2/\text{日}$)^[18]。大多数患者及看护人接受 100% 的正确率及 1 次/周的失效率, 医生可以接受 90% 正确率及 2 次/周或 1 次/月的失效率 (视发作频率而定)^[11]。包括三方面: 发作的预测 (seizure-forecasting)、发作的预报 (seizure-prediction) 即预警及发现发作 (seizure-detection) 即报警。

1.1 发作的预测

过去 10 多年有很大进步。2005 年成立第一个国际预测协作组, 2009 年前瞻性临床试验使用植入装置 (Neuro vista device) 预测敏感性达 65%~100%。2014 年改进了算法使仪器可以学习, 理论上可以了解发作前大脑动态变化。其基础为个体的生理及激素变化的周期假设如睡眠周期、月经、生殖周期、糖皮质激素及褪黑素周期。发作有些触发因素如温度、应激、外环境变化、酒精、违禁药品、剥夺睡眠以及雌激素、孕酮及催乳素释放因子的变化。据报道 33.3%~60% 癫痫患者的发作有诱发因素。80%~90% 的发作与生理节奏有关^[8]。

患者长期记录发作日记, 包括发作的时间及危险因素, 并测定多种生理信号, 利用可配带的装置

及移动 APP 算法,可能做出预测,但对皮质醇浓度和血氧浓度及节律性生理变化尚未深入研究^[8]。

如能预测对患者、医生、看护人、药理学家均有帮助,可以在高发作的可能时间给药,在低发作可能时间减药或停药,达到提高疗效和减少不良反应的效果。目前的一些算法的精确性和临床有效性尚有限,其前瞻性预测尚未确认,是今后进一步研究的课题。

1.2 发作的预报和报警

1.2.1 脑电图 各专家一致同意长程 VEEG 可用于发现发作,其平均重复敏感性 92%,失败率 0.117/h,主要有三种算法:自动发现发作系统 (automatic seizure detection system): 可以定量的发现发作,在 10-20 系统 21 个电极敏感性为 84%,8 个额颞电极 79%,7 个颞顶枕电极 68%。患者特异性算法 (patient-specific algorithms) 包括子波分析、自回归、非线性指数等,敏感性 90%~100%,失败报警率 (False alarm rate, FAR) 0.02/h~0.0275/h。个别报告可在发作前 51 s (中位值) 发现发作。非患者特异性算法 (non-patient-specific algorithms) 有多种算法,敏感性 73.2%,FAR 0.08/h~5.38/h,10~44 s (中位值) 后发现发作^[6]。

基于长程 VEEG 监测必须长期在头皮上安置电极,报告发作均有数十秒延迟,因此临床应用价值有限^[1,6]。

1.2.2 心功能监测 包括心率 (Heart rate, HR)、HRV、QRS 形态变化 (校正 QT 间隔) 等^[3]。ECG 的敏感性低仅 70%,FAR 达 50.64/24h。增加噪声过滤技术可以减少失败率^[5]。HRV 为非线性、不稳定的随机信号,用线性加非线性分析更为有利^[19]。但 HRV 易受运动、应激呼吸、睡眠周期的影响,使其区分发作类型及区分非癫痫性发作的能力受到影响^[3]。

多模态计算:如 HR 校正 QT 间隔,血氧饱和度及皮肤电活动 (Electrical dermal activity, EDA)^[6],使局限发作及全面强直阵挛发作的敏感性达 81%~94%,FAR 0.015/h;HR 加速器 (Acc) 并改进计法在强直阵挛发作可使敏感性达 97.1%^[3]。HRV 改进算法达 100%,特异性 99.91%,发现潜伏期 2.6s (Matching Pursuit 算法及 Wigne-Ville Distribution 算法)^[9]。

1.2.3 肌电图 表面肌电图用过度荷载指示器 (accelermotors)^[18] 或加速器 (accelarometes) 置于腕部^[5]。或将运动传感器置于褥垫下^[5] 均不足以发现非惊厥发作^[18]。对惊厥发作敏感性 94%~100%,

FAR 0.67/24 h~2.53/24 h,发现潜伏期 38~73 s (平均 55 s) 可用于报警^[5]。

1.2.4 皮肤电活动 多与其他监测项目合用,不足以发现非惊厥发作^[18]。

1.2.5 报警狗 Dalziel 等^[20] 调研 63 例癫痫患者,29 例有宠物狗,其中 9 例的宠物狗对其发作有反应,3 例可以报警。宠物狗经训练后可于数分钟前报警,但机制不明^[10]。

目前虽有众多项目及算法,较为成熟并已用于临床的是 HR 及 HRV^[9]。

2 心率

心率变化可用于发现癫痫网络源于或扩布至中枢自主神经网络结构,其优点:① 高信噪比;② 记录容易;③ 心率分析复杂性低。但有很多因素影响心率变化如年龄、性别、发作类型、病因、致病区侧别,这些因素对心率变化发现发作的影响程度尚不清楚^[21]。正常心率上线与年龄有关:>15 岁,100 次/min,6~11 月龄为>169 次/min。发作性心率过速 (Ictal tachycardia, IT) 的定义:>100 次/min 或>120 次/min 或与基础期比增加 10 次/min^[15],可达 150~210 次/min^[22]。发作性心动过缓 (Ictal bradycardia, IB) 定义为 RR 间期>2.0 s,IB 可达 20~40 次/min^[22]。发作性心脏停跳 (Ictal arrhythmia, IA) 的定义为 RR 间期>3.0 s^[22]。

癫痫患者发作间期心率在正常范围内^[11] 癫痫 IT 的发生率为 80%~100%,HR 超过基础值 50% 即报警 (敏感性 92%,FAR 1.88/h),不同的阈值有差异:超过基础值 20% 敏感性 59.3%,FAR 7.2/h;超过 60% 分别为 18.8% 及 0.5/h^[3]。IB 发生率<5%,IA 发生率为 0.3%~0.4%^[17]。Rugg-Gunn 等^[23] 对 19 例癫痫患者植入环状检测器>22 万患者小时,发现 IB 为 36.7% (一般住院患者为 5%),IA 为 16% (一般住院患者为 0.3%~0.4%)。

为了评价发作性 HR 的动态变化可用非线性分析方法如李氏指数 (Lyapunov exponent) 或 Lorenz 测定,比较 2 个连续 RR 间期纵向 (SD₁) 纵向 (SD₂) 标准差及 SD₁/SD₂,此比例高表示交感神经张力增高^[3,11]。测定连续 5 个 QRS,将 R 峰组成矩阵可以发现发作开始 (全面性发作敏感性为 86%,部分性发作为 89.5%~100%)^[3]。

IT 可发生于发作开始前 10~35 s,在 EEG 发作开始前 8~19 s;IB 常始于发作开始后 10~30 s 并可发展为 IA^[15]。颞叶内侧发作比颞叶外侧发作更常见 IT,颞叶内侧发作 98% IT 早于发作开始,颞

叶外发作为 23% ~ 75.9%^[15]。线性回归分析发现 IT 最常见于 3 种抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 治疗失败者 ($P < 0.001$) 及部分发作全面化 ($P = 0.001$)^[24-25]。

Toth 等^[26] 分析 31 例各类型癫痫患者病例发现, 于发作开始后即刻心率增加, 发作后 5 ~ 6 h 恢复至基础水平。Kosal 等^[4] 将 60 例 18 岁以下儿童分为三组: 组一难治性癫痫, 组二已控制发作, 组三健康儿童, 每组各 20 例, 组一中 10 例, 组二中 5 例 QTc ($QTc = QT/RR^{1/2}$) 分散 > 50 ms。

Zijmans 等^[27] 在 81 例难治性全面性及部分性发作患者中发现, 281 次中 93% 发作前 1 min 及发作后 3 min 心率增加 10 次/min, 发作的 23% (患者的 49%) IT 先于临床及 EEG 发作。Scherthane 等^[28] 报道 30 例患者头皮 EEG 92 次发作, 11 例硬膜下电极 35 次发作, IT 见于 82.5% 的发作, 其中 76.1% 早于头皮 EEG, 45.7% 早于有创 EEG。Hirsch 等^[16] 发现 13 例患者 78 次发作于 iEEG (颅内电极) 发作开始后继之 IT 开始, 平均潜伏期: 发作为 21.6 s, 患者为 23.7 s。因此 IT 为发作的早期现象, 早于头皮 EEG 及临床但不早于 iEEG, 可作为无创性标记物。

在癫痫发作前及发作开始时 HR 变化虽很明显, 但受很多因素的影响作为发作预报尚待观察^[21]。

3 心率变异性

3.1 定义

HRV 为连续心跳时间间隔 (RR 间期) 的变化, 反映自主神经交感系统和副交感系统功能的平衡, 为自主神经对心脏调控的指标, 是对心脏起搏影响的镜子^[7,18,22]。HRV 的变化早于癫痫发作开始及 EEG 发作开始前数秒至数分钟, 因此可预测或发现发作^[28]。近 25 年来, 研究发现癫痫患者有 HRV 的变化^[29]。正常 HRV 有赖于副交感和交感两者的平衡^[4,30]。HRV 增加反映副交感神经系统活动增加, HRV 减低为交感神经系统活动增加^[31-32]。

3.2 心率变异性的多样性

HRV 有很多不同的度量, 含义也各不相同^[33]。

3.2.1 时间领域的度量 ① RR 间隔的标准差 (Standard deviation of all R-R, SDNN), 反映在记录时内所有心动周期对变化的反应^[33-34]; ② 5 min 记录中全部 RR 间隔的平均标准差 (Standard deviation of mean N-N intervals in 5-minute recording, SDANN)^[33]; ③ 连续差别总和的平方根 (Rood mean squares of successive differences, RMSSD)^[33], 代表心率的短时间内变异^[29]; ④ 5 min 记录中全部

RR 间隔标准差的均值指数 (Standard deviation of all R-R interval index, Index of SDNN)^[33]; ⑤ 相邻 RR 间隔间的标准差 (Standard deviation of differences between adjacent NN intervals, SDSD)^[33]; ⑥ > 50 ms 连续 RR 间隔的差异 (Numbers of pairs of adjacent NN intervals deffering by more than 50ms in the entire reording, NN50)^[29,33]; ⑦ > 50 ms 连续 RR 间隔差的百分比 (Percent of numbers of pairs of adjacent NN intervals deffering by more than 50ms in the entire reording, NN50%)^[29,33]; ⑧ 三角指数 (Triangle index), 全部 RR 间隔的完整性及密度^[33]。

3.2.2 频率领域的度量 ① 超低频的能量 (Power in very low frequency range, VLF), 单位 ms^2 , $0.003 \sim 0.04$ Hz^[11,33-34], 生理机制不明^[5]; ② 低频能量 (Power in low frequency range, LF), 单位 ms^2 , $0.04 \sim 0.15$ Hz, 受副交感及交感神经两者的影响^[33-34]; ③ 高频能量 (Power in high frequency range, HF), 单位 ms^2 , $0.15 \sim 0.4$ Hz, 反应副交感神经活动^[33-34]; ④ LF/HF 比值^[32], 代表交感及迷走神经间的平衡^[34], LF/HF 值下降代表交感神经张力下降^[30]; ⑤ LFnu [LF/(总功率-VLF)] $\times 100$ ^[34]; ⑥ HFnu [HF/(总功率-VLF)] $\times 100$ ^[34]; ⑦ SD_1 , Poincare plot 分析中垂直于线性的标准差, 为短时变异^[31]; ⑧ SD_2 , Poincare plot 分析中沿线性的标准差, 为长时间变异^[31]; ⑨ SD_1/SD_2 代表交感与副交感两者的关系^[31]; ⑩ 心脏交感指数 (Cardia sympathetic index, CSI), 用不同移动窗 (30、50、100 个 RR 间隔) 以 Lorenz plot 计算发作时最大值比非发作时最大值^[2]。

3.3 癫痫患者心率变异性度量的最低方案

① 5 min 清醒 RMSSD; ② 5 min 睡眠 RMSSD; ③ 睡眠/清醒 RMSSD 比值; ④ 在强直阵挛发作后至少 8 h 测定 5 min; ⑤ 在非强直阵挛发作、电发作后至少 1 h 测定 5 min; ⑥ 在估计下一次发作前 1 h 测定 5 min。本方案的优点为可以在长程 EEG 监测时进行, 可以简化分析方法^[32]。

3.4 癫痫发作与 HRV

3.4.1 发作间期 自主神经功能正常^[31]。

3.4.2 发作前 Eggleston 等^[15] 在 3 例癫痫患者 6 次发作中发现, HRV 谱分析均在发作前 10 s 至发作后 24 s 副交感受抑制。Behbahani 等^[35] 发现 12 例患者 133 次发作于发作前 5 min HRV 已出现 LF/HF 增加 (与发作前 240 min 比 $P = 0.03$), SD_1/SD_2 增加 (与发作前 240 min 比 $P = 0.0431$)。Novak 等^[36] 报道 7 例成人 TIE 均在发作开始前 30 s 及发作开始时 HF 功率增高。HRV 时间领域结合频率领域分

析敏感性可达 91%，并出现于发作前^[7]。HRV 可以作为发作的预警^[4,36]。Jeppesen 等^[18]报道一项多中心的 100 例病例发现，206 次发作中，HRV 敏感性 93.1%，FAR 100/日，可以发现 2/3 的发作。失败原因：突然体力活动如坐起 ($n=26$)，情绪应激 ($n=8$)，如厕 ($n=7$)，从抽搐发作后状态醒来 ($n=3$)。

3.4.3 发作时及发作后 Toth 等^[26]发现 31 例各类型癫痫发作即刻 HR 增高，发作后 5~6 h 恢复至基础期；时间领域发作后下降可持续 5~6 h；HF 发作早期下降，LF 发作后下降。

3.4.4 癫痫患者与健康人对比 Yildiz 等^[34]对 37 例癫痫全面性发作研究时发现，32 例健康对照组比 HRV 4 个时间领域 (SDNN、SDANN、RMSSD、HRV 三角指数) 均降低，副交感张力 (HFnu 降低) 明显下降，交感张力上升 (LFnu 及 LF/HF 增加)。Baysal-Kirac 等^[37]报道 47 例难治性癫痫与 75 例健康对照比 24hHRV 中 SDNN、SDNN 指数、SDANN 指数均降低 ($P<0.05$)。Goit 等^[30]发现 65 例未用药癫痫患者与匹配的 65 例对照组相比：时间领域 RMSSD、PNN50 明显降低，SDNN 增高，频率领域 HF、HFnu 及 LF 降低，LFnu、LF/HF 增高，SD₁、SD₂ 降低 SD₁/SD₂ 增高。但 Persson 等^[38]发现 22 例未经治疗的癫痫患者与匹配对照组比 HRV 无差别。Persson 等^[14]将 60 例 18 岁以下儿童分为三组：组 1 难治性癫痫、组 2 已控制发作、组 3 对照组，每组各 20 例。HRV 时间领域：组 1 PNN50 低于组 3 ($P<0.05$)。组 2、组 3 无差别；RMSSD 和 SDNN 低于组 3 ($P<0.05$)，组 2、组 3 无差别；三角指数组 1 低于组 3 ($P<0.05$)，组 2、组 3 无差别。频率领域：LF 组 1 比组 3 明显下降 ($P<0.05$)，HF 组 3 明显高于组 1 ($P<0.05$)，虽高于组 2 但无统计学差异。发作前标准化 LF 及 LF/HF 明显增加，表明交感占优势，其他参数无变化。

3.5 不同癫痫类型与 HRV

3.5.1 临床下发作 临床下发作的定义“脑电图为发作波型，但无运动、感觉和意识的异常表现，患者意识清楚睡眠中无任何运动亦未清醒”^[39]。Brotherstone 等^[39]报道 11 例患者 (2 例 19 次全面性发作及 9 例 TLE 9 次临床下发作) 的临床下发作时用压力反射 (baroreflex) 测定迷走神经张力下降，HRV SDNN50 下降。表明全面性临床下发作副交感活动增加 RR 周期变异性下降，TLE 临床下发作副交感活动下降，RR 周期变异性增加。

3.5.2 全面性癫痫 全面强直阵挛发作 (Generalized

tonic clonic seizure, GTCS) 在发作前 8~13 s HR 增加^[40]，及心脏副交感活动指数 (Cardiac index of parasympathetic activity, CIPA) 上升^[1]。

3.5.3 部分性发作 Mukherjee 等^[32]报道部分性发作难治组 ($n=31$) 发作对照组 ($n=30$)，前者 LF ($P=0.07$) 及 LFnu ($P=0.048$) 明显高于后者。HF ($P=0.013$) 明显低于后者，表明副交感活动下降，而交感活动无变化。但 Sathyaprabha 等^[41]报道难治性部分性发作患者与匹配对照组比交感及副交感活动均降低，应用 HRV 线性加非线性算法发现发作的敏感性 96.4%，FAR 0.49/h^[9]。Jeppesen 等^[10]报道 6 例颞叶癫痫 (Temporal lobe epilepsy, TLE) 均在发作开始前及开始时 HF 呈双峰值，均大于无发作时，表明发作开始前副交感活动受到抑制。Novak 等^[36]报道发作前 HF 及 LF 均上升，HF 在发作前 30 s 最高继之突然明显下降，LF 最大值在发作开始时，有预警作用。Suorsa 等^[42]报道 18 例难治性 TLE [平均随访 (6.1±1.4) 年] HRV 的时间和频率领域均值低于发作对照组 ($n=18$)。Harnod 等^[43]报道 25 例额叶癫痫 (Frontal lobe epilepsy, FLE) 发作间 HF 低。发作时 HF 增高，交感活动增加^[29]。

3.5.4 癫痫综合征 ① Dravet 综合征：HRV 下降，副交感受抑制^[32]；② Lennox-Gastaut 综合征：HRV 显著下降^[32]；③ 热水性癫痫：LF、LF/HF 增加，RMSSD 下降^[32]。

3.5.5 婴儿癫痫 HRV 发现发作的敏感性 85.7%，特异性 84.6%^[44]。为交感活动占优势^[32]。

3.5.6 与精神性发作鉴别 癫痫发作自主神经变化明显大于精神性发作，发作间期两者无差别^[45-46]。

3.6 癫痫外科与心率变异性

3.6.1 外科手术治疗 Persson 等^[14]报道 11 例外科治疗预后好与 10 例预后不好者比较，后者 SDNN、VLF、LF 及总功率明显低于前者。HRV 可用于预测外科治疗的预后^[32]。

3.6.2 迷走神经电刺激 HRV 可预测迷走神经刺激 (Vagus nerve stimulation, VNS) 的适应证^[32]，线性 HRV 表明副交感调控损害较少或迷走神经张力较低者 VNS 可能有效^[13]。

3.7 癫痫猝死与心率变异性

SUDEP 发生率：成人 1.2/1 000/年 (范围 0.64~2.32)，儿童 0.22/1 000/年 (范围 0.16~0.31)，总人口 0.5/1 000/年 (范围 0.31~1.08)^[47]，在准备外科治疗者中为 1/100/年^[14]。HRV 下降 SUDEP 风险增加^[37]。Eppinger 等^[48]报道 9 例癫痫患者 HRV 显著低于一般癫痫患者及对照组，随访中均出现

SUDEP, 认为 HRV 为 SUDEP 风险的标志物。

4 小结与展望

癫痫患者的发作难以预测, 如能预警和预报可以减少外伤和 SUDEP 并提高生活质量。近十多年来受到广泛关注, 有很多研究且设计了多种设备, 其中最具有前途的是心率变化尤其是 HRV, 可作为发作的标志物, 也很可能作为发作的预警和报警的根据。但尚待深入研究, 希望 HRV 的研究向临床实践跨越, 应开展多中心、大样本前瞻性研究。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Van de Vel A, Smets K, Wauters K *et al.* Automated non-EEG based seizure detection: do users have a say? *Epilepsy & Behavior*, 2016, 62(1): 121-128.
- 2 Jeppesen J, Beniczky S, Johansen P, *et al.* Using Lorenz plot and cardiac sympathetic index of heart rate variability for detecting seizures for patients with epilepsy. *Annu Int Cont IEEE Eng Med Biol Soc*, 2014, 22(S3): 4563-4566.
- 3 van Westrhenen A, De Cooman T, Lazeron RHC *et al.* Ictal autonomic changes as a tool for seizure detection: a systematic review. *Clin Autonomic Research*, 2019, 29(2): 161-181.
- 4 Kosal E, Serdaroglu A, Cilsal E, *et al.* Can heart rate variability in children with epilepsy be used to predict seizures? *Seizure*, 2014, 23(5): 357-362.
- 5 Beniczky S, Jeppesen J. Nonelectroencephalography-based seizure detection. *Curr Opin Neural*, 2019, 32(2): 198-204.
- 6 Baumgartner C, Koreen JP. Seizure detection using scalp-EEG. *Epilepsia*, 2018, 59(S1): 14-22.
- 7 Fujwara K, Miyajima M, Yamaku wa T, *et al.* Epileptic seizure prediction based on multivariate statistical process control of heart rate variability feature. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2016, 63(6): 1321-1332.
- 8 Stirling RE, Cook MJ, Grayden DB, *et al.* Seizure forecasting and cyclic control of seizure. *Epilepsia*, 2021, 62(Suppl 1): 2-14.
- 9 Qaraqe M, Ismail M, Serpedin E, *et al.* Epileptic seizure onset detection based on EEG and ECG data fusion. *Epilepsy & Behavior*, 2016, 58(1): 48-60.
- 10 Jeppesen J, Beniczky S, Fuglsang-Frederiken A, *et al.* Detection of epileptic-seizures by means of pauser spectrum analysis of heart rate variability: a pilot study. *Technology and Health Care*, 2010, 18(6): 417-426.
- 11 Tomson T, Ericson M, Ihrman C, *et al.* Heart rate variability in patient with epilepsy. *Epilepsy Research*, 1998, 30(1): 77-83.
- 12 Varon C, Montalto A, Janson K, *et al.* Interictal cardiorespiratory variability in temporal lobe and absence epilepsy in childhood. *Physiol Meas*. 2015, 36(4): 845-856.
- 13 Liu HY, Yang Z, Meng FG, *et al.* Preoperative heart rate variability as predictors of vagus nerve stimulation outcome in patients with drug-resistant epilepsy. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 38-56.
- 14 Persson H, Kumlien E, Ericson M, *et al.* Preoperative heart rate variability in relation to surgery outcome in refractory epilepsy. *Neurology*, 2005, 65(7): 1021-1025.
- 15 Eggleston KS, Olin BD, Fisher RS. Ictal tachycardia: the head-heart connection. *seizure*, 2014, 23(7): 496-505.
- 16 Hirsch M, Altermüller D-M, Schulze-Bonhage A. Lantenies from intracranial seizure onset to ictal tachycardia: a comparison to surface EEG patterns and other clinical signs. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1639-1647.
- 17 Sevcencu C, Struijk JJ. Autonomic alteration and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 725-737.
- 18 Jeppesen J, Fuglsang-Frederiken A, Johansen P, *et al.* Seizure detection based on heart rate variability using a wearable electrocardiography device. *Epilepsia*, 2019, 60(10): 2105-2113.
- 19 Schiecke C, Wachter M, Piper D, *et al.* Time-variant, frequency-selective, linear and nonlinear analysis of heart rate variability in children with temporal lobe epilepsy. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2014, 61(6): 1798-1808.
- 20 Dalziel DJ, Uthman BM, McGorry SP, *et al.* Seizure-alert dogs, a review and preliminary study. *Seizure*, 2003, 12(2): 115-120.
- 21 Osario I, Manly BEJ. Probability of detection of clinical seizures using heart rate changes. *Seizure*. 2015, 30(2): 120-123.
- 22 王薇薇, 吴逊. 癫痫及癫痫发作中的心功能障碍. *中华神经科杂志*, 2014, 47(3): 189-192.
- 23 Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, *et al.* Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet*, 2004, 364(9452): 2212-2219.
- 24 Moseley BD, Nickels K, Briston J, *et al.* How common in ictal hypoxemia and bradycardia in children with partial complex and generalized convulsion seizure? *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1219-1224.
- 25 王薇薇, 吴逊. 癫痫自主神经发作及发作时的自主神经症状. *临床神经病学杂志*, 2015, 28(4): 241-243.
- 26 Toth V, Hejmel L, Fogarasi A, *et al.* Perictal heart rate variability analysis suggests long-term postictal autonomic disturbance in epilepsy. *European J Neurol*, 2010, 17(6): 780-797.
- 27 Zijlmans M, Flanagan D, Gotman J. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizure: prevalence and definition of an objective clinical sign. *Epilepsia*, 2002, 43(8): 847-854.
- 28 Schernthaner C, Lindinger RJ, Squirrell M, *et al.* Autonomic epilepsy: the influence of epileptic discharges on heart rate and rhythm. *Wein Klin Wochenschn*, 1999, 111(10): 392-401.
- 29 Myers KA, Bello-Espinosa LE, Symoneds JD, *et al.* Heart rate variability in epilepsy: a potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk. *Epilepsia*, 2018, 59(7): 1372-1380.
- 30 Goit RK, Jha SK, Pant BN. Alteration of cardiac autonomic function in patients with newly diagnosed epilepsy. *Physiol Reports*, 2016, 4(11): e12826: 1-5.
- 31 Myers KA, Sivathamboo S, Perucca P. Heart rate variability measurement in epilepsy: How can we move from research to clinical practice? *Epilepsia*, 2018, 59(12): 2169-2178.
- 32 Mukherjee S, Tripathi M, Chandra PS, *et al.* Cardiovascular autonomic function in well-controlled and intractable partial epilepsies. *Epilepsy Research*, 2009, 85(2-3): 261-269.
- 33 Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart J*, 1996, 17(3): 354-381.
- 34 Yildiz Gu, Dogan EA, Dogan U, *et al.* Analysis of 24 hours rate variations in patients with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior* 2011, 20(2): 349-345.



- 35 Behbahani S, Dabanloo NJ, Nasrabodi AM, *et al.* Preictal heart rate variability assessment of epileptic seizures by means of linear and non-linear analysis. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2013, 13(8): 797-803.
- 36 Novak VV, Reeves LA, Novak P, *et al.* Time-frequency mapping of R-R interval during complex partial seizures of temporal lobe origin. *J Auton Nerv Syst*, 1999, 77(2-3): 195-202.
- 37 Baysal-Kirac L, Serbeet NG, Sahin E, *et al.* Analysis of heart rate variability and risk factors for SUDEP in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2017, 71(1): 60-64.
- 38 Persson H, Ericson M, Tomson T. Heart rate variability in patient with untreat epilepsy. *Seizure*, 2007, 16(6): 504-508.
- 39 Brotherstone R, Mcllellon A. Parasympathetic alteration during subclinical seizures. *Seizure*, 2012, 21(5): 391-398.
- 40 Leumezen F, Schernthaner C, Lurgen S, *et al.* Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia*, 2003, 44(3): 348-354.
- 41 Sathyaprabha TN, Satishchandra P, Netravathi K, *et al.* Cardiac autonomic dysfunction in chronic refractory epilepsy. *Epilepsy Research*, 2006, 72(1): 49-56.
- 42 Suorsa E, Korpelainen JT, Ansakorpi H, *et al.* Heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy-a long-term follow-up study. *Epilepsy Research*, 2011, 93(1): 80-83.
- 43 Harnod T, Yang CCH, Hsin Y-L, *et al.* Heart rate variability in patients with frontal lobe epilepsy. *Seizure*, 2009, 18(1): 21-25.
- 44 Malarvilli MB, Mesbah M. Newborn seizure detection based on heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2009, 56(11): 2594-2603.
- 45 Jeppesen J, Beniczky C, Johansen P, *et al.* Comparing maximum autonomic activity of psychogenic non-epileptic seizures and epileptic seizures using heart rate variability. *Seizure*, 2016, 37(1): 13-19.
- 46 Ponnusamy A, Margues JLB, Reuber M. Comparison of heart variability parameters during complex partial seizures and psychogenic non-epileptic seizures. *Epilepsia*, 2012, 53(8): 1314-1321.
- 47 Harden C, Tomson T, Gloso D, *et al.* Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*, 2017, 17(3): 180-187.
- 48 Eppinger N, Shauman R, Jokert H, *et al.* Reduced heart rate variability(HRV) in victims of sudden death in epilepsy(SUDEP). *Epilepsia*, 2004, 45(suppl 3): 65.

• 综述 •

Nod 样受体蛋白 3 及其抑制药物在癫痫中的研究进展

孙素娟^{1,2}, 刘学伍^{1,2}

1. 山东大学齐鲁医院 神经内科 (济南 250012)

2. 山东大学癫痫病学研究所 (济南 250012)

【摘要】 癫痫病因复杂多样, 多数癫痫患者病因不清, 近年来越来越多的证据表明炎症在癫痫中发挥了重要作用。Nod 样受体蛋白 3 (Nod-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体是目前研究最为深入的炎症体, 抑制 NLRP3 炎症小体具有潜在的抗癫痫作用, NLRP3 炎症小体作用机制及其各种抑制药物仍在探索之中, 继续深入研究 NLRP3 炎症小体与癫痫的关系, 有利于进一步明确癫痫病因, 推动抗癫痫发作药物开发的进步。本文对目前已知的 NLRP3 及其抑制药物在癫痫中的研究进展进行综述, 为预防和治疗癫痫提供新的思路和靶点。

【关键词】 癫痫; 炎症; Nod 样受体蛋白 3; 药物

癫痫是多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电所致的临床综合征, 影响全球超 7 000 万人^[1]。引起癫痫的病因非常复杂, 已知因素包括急性脑损伤、中枢神经系统感染, 神经系统变性病、遗传等, 但许多癫痫患者病因不清。近年来, 越来越多的证据表明, 炎症是癫痫发生发展中非常重要的一个原因^[2], 在癫痫发生过程中, 局部或系统性不受调节的炎症反应会导致神经连接不当和神经元网络过度刺激, 从而促进癫痫的发生^[3]。癫痫发生与脑组织中的慢性炎症状态有关, 并伴有轻微神经元损伤和胶质增生^[4]。

Nod 样受体蛋白 3 (Nod-like receptor protein 3, NLRP3) 是目前研究最为深入的炎症体, 多项研究表明, NLRP3 激活后促进多种炎症因子的释放, 进而加重癫痫发作^[5], 本文就目前已知的 NLRP3 及其抑制药物在癫痫中的研究进展进行综述, 为预防和治疗癫痫提供新的思路和靶点。

1 NLRP3 炎症小体的结构和激活

1.1 NLRP3 炎症小体的结构

NLRP3 炎症小体是 Nod 样受体 (NOD-like receptor, NLR) 家族中 NLRP 亚家族的成员之一, 由 NLRP3、凋亡相关斑点蛋白 (Apoptosis-associated speck-like protein, ASC) 和磷酸化的半胱氨酸天冬

氨酸蛋白水解酶-1 (Cysteiny aspartate-specific protease-1, caspase-1) 前体组成, NLRP3 包含一个氨基末端嘧啶结构域, 主要参与信号传递过程、一个核苷酸结合 NACHT 结构域, 为 NLRP3 的主体部分, 参与 NLR 寡聚化形成炎症小体的核心结构和一个羧基末端富含亮氨酸重复序列 (LRR) 结构域, 主要参与内源和外源性危险信号的识别过程。当 NLRP3 激活后, 其氨基末端的效应结构域 (Pyrindomain, PYD) 识别并结合 ASC 的 PYD, 募集 ASC 和 Caspase-1 的前体, 从而形成 NLRP3 炎症小体, NLRP3 炎症小体能使磷酸化的 caspase-1 去磷酸化而活化, 进而促进白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-18 等炎症因子前体的成熟。

1.2 NLRP3 炎症小体的激活

NLRP3 炎症小体的激活机制包括钾离子外流、钙离子内流、线粒体功能障碍、活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 增多、溶酶体破裂等^[6]。NLRP3 炎症小体的激活主要分为两个阶段, 第一阶段为启动阶段, 固有免疫细胞在病原相关分子模式 (Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (Damage associated molecular patterns, DAMPs) 作用下, 通过 IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α 等细胞因子介导作用于 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 或肿瘤坏死因子受体 (Tumor necrosis factor receptor, TNFR), 激活核因子- κ B (Nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路, 上调 NLRP3、IL-1 β 前体、IL-18 前体的表达^[7-8]。第二阶段为炎症小体的活化阶段, 在 NLRP3 内源性激活



剂或外源性激活剂作用下, NLRP3 小体聚集形成活性炎症小体, 切割 Pro-caspase-1 形成 caspase-1, 进而在 caspase-1 作用下, Pro-IL-1 β 和 Pro-IL-18 被切割为成熟的 IL-1 β 和 IL-18, 参与各种炎症反应^[9]。

2 NLRP3 与癫痫

2.1 NLRP3 参与癫痫发生的机制

有研究表明, NLRP3 在颞叶内侧癫痫硬化海马中表达增加, 并与 IL-1 β 、caspase-1 蛋白增加有关^[10], 难治性颞叶癫痫患者外周血 IL-1 β 、脑皮质 NLRP3 的表达水平高于对照组。匹罗卡品腹腔注射造模的野生型小鼠海马 NLRP3、IL-1 β 表达水平高于对照组。NLRP3 基因敲除小鼠外周血中的 IL-1 β 水平低于野生型组, 海马 CA3 区神经元坏死和凋亡水平低^[3], NLRP3 炎症体激活可导致癫痫神经元的凋亡^[11]。另外 NLRP3 炎症体激活通过调节环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB)/抑制元件沉默转录因子 (Repressor element silencing transcription factor, REST)/SP1 转录因子 (SP1 transcription factor, SP1) 信号通路增强腺苷激酶 (Adenosine kinases, ADK) 表达, 从而加速小鼠癫痫的发生^[12]。

2.2 NLRP3 在癫痫中的激活机制

2.2.1 TRPV4 诱导 NLRP3 炎症小体激活 瞬时受体电位香草素亚型 4 (Transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4) 是 TRPV 通道家族成员, 对 Ca²⁺ 具有选择性渗透性, 其激活诱导 Ca²⁺ 内流, 以增加细胞内游离 Ca²⁺ 浓度。Wang 等^[13] 利用小鼠颞叶癫痫 (Temporal lobe epilepsy, TLE) 氯化铝-匹罗卡品模型, 探索 TRPV4 与癫痫和 NLRP3 之间的关系。结果表明, TRPV4 受体激动剂处理显著增加了 NLRP3、凋亡相关斑点蛋白 (Apoptosis associated speck-like protein containing a CARD domain, ASC) 和 caspase-1 的蛋白质水平, 在给予 TRPV4 特异性拮抗剂后, 海马 CA1 和 CA3 区有更多细胞存活。这一结果表明, 阻断 TRPV4 显示了癫痫后的神经保护作用。TRPV4 激动剂处理后, 活性氧生成也会增多, TRPV4 的激活同时增加了三叉神经节神经元中四乙基氯化铵敏感的钾电流, 这表明 TRPV4 的激活可能通过增加钾的释放来降低细胞内钾。TRPV4 诱导 NLRP3 炎症小体激活的具体机制需要在未来的研究中阐明。

2.2.2 TRPM2 诱导 NLRP3 炎症小体激活 TRPM2 是一种新发现的非选择性 Ca²⁺ 通道, TRPM2 通道通过介导氧化应激和炎症反应, 参与多种急性和慢

性神经退行性疾病的发展^[14]。匹罗卡品诱发癫痫后 24 h, 海马中 TRPM2 蛋白和 mRNA 表达上调, TRPM2 基因敲除降低了细胞因子表达 (IL-1 β 、TNF- α 、CXCL2 和 IL-6)、炎症相关蛋白表达 (NLRP3、ASC 和 Caspase-1), 减轻了胶质细胞激活、神经元变性, 减轻了癫痫小鼠海马中的自噬 [Beclin-1 和自噬相关蛋白 5 (Autophagy related protein 5, ATG5) 蛋白表达], 改善了癫痫引起的认知障碍和焦虑样行为^[15]。

2.2.3 通过 Rev-Erba 激活来抑制 NF- κ B/NLRP3 炎症体轴 细胞核受体 Rev-Erba Rev-Erba 是一种由 NR1D1 基因编码的昼夜节律核受体, 是一种重要的转录调节因子, 抑制各种生理和病理生理过程的基因表达, 如炎症, 昼夜节律, 神经发生和代谢, 使其成为癫痫、神经退行性疾病、炎症疾病和代谢紊乱的潜在治疗目标。Yue 等^[16] 在小鼠匹罗卡品癫痫模型中使用 Rev-Erba 特异性激动剂 SR9009 探索其与 NLRP3 激活之间的联系, 证明 SR9009 治疗可抑制 TLE 后 NLRP3 炎症体激活、炎症细胞因子 (IL-1 β 、IL-18、IL-6 和 TNF α) 的产生、星形细胞增生、小胶质细胞增生和海马神经元损伤, 进而减轻癫痫发作。

2.2.4 Stat3 通过增强 NLRP3 启动子乙酰化增强 NLRP3 炎症体表达 信号转导因子和转录激活因子 (Signal transducer and activator of transcription 3, Stat3) 与 NLRP3 启动子区组蛋白 H3K9 H3K9 结合, 增强 H3K9 乙酰化, 进而增加 NLRP3 转录和 NLRP3/caspase-1 介导的神经元焦亡, 导致癫痫小鼠神经元损伤加重。沉默 Stat3 导致 H3K9Ac 水平降低, 相对于单独沉默 Stat3, 在增加 H3K9 乙酰化后, 细胞存活率降低, 凋亡率增加, 焦亡相关因子水平显著增加^[17]。

2.2.5 内质网应激与 NLRP3 炎症小体激活相互促进 Yue 等^[18] 研究表明 NLRP3 炎症成分和内质网应激反应 (Endoplasmic reticulum stress response, ERS) 相关标记物在 TLE 患者的颞叶新皮质中上调, 主要定位于神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞。TLE 患者颞叶新皮质中 NLRP3 蛋白水平与 ER 相关标记物的表达呈正相关。在用 MCC950 阻断 NLRP3 炎症小体后, 癫痫小鼠海马中内质网相关标记物的表达显著降低。此外, 特异性 ERS 抑制剂 TUDCA 也降低了癫痫条件下小鼠海马中 NLRP3 成分的表达, 具体机制可能与活性氧 (ROS) 的产生、高水平的细胞外 ATP 和钾离子、细胞内 Ca²⁺ 动员、缺氧和酸中毒等有关, 需要进一步研究证明。



2.2.6 Klotho 通过激活 Nrf2 信号通路减轻 NLRP3 炎症体介导的神经炎症 Klotho 是一种抗衰老蛋白基因,该基因通过抑制 NLRP3 炎症体的激活来减轻 TLE 诱导的神经炎症。在伴有认知损伤的 TLE 下,过度表达 klotho 通过核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 相关的抗炎信号减轻炎症损伤,进而减轻氯化锂-匹罗卡品大鼠癫痫发作,因此靶向 klotho 可能是一种新的、有前途的治疗 TLE 相关认知障碍的方法^[19]。

2.3 通过抑制 NLRP3 炎症体激活减轻癫痫的药物

2.3.1 索马鲁肽 索马鲁肽是一种胰高血糖素样肽-1 类似物,已作为每周一次的 II 型糖尿病新药进入市场。Wang 等^[20]通过实验证明索马鲁肽 10 或 25 nM/(kg·d),每隔 1 天 1 次预防性给药均可阻断 NLRP3 炎症体的激活,并减少炎症细胞因子的分泌,使 PTZ 小鼠 CA1、CA3 区海马神经元数量增加,核固缩和碎裂减少,降低戊四唑 (Pentetrazol, PTZ) 点燃小鼠的癫痫发作严重程度,改善认知功能障碍。

2.3.2 阿曼托黄素 阿曼托黄素影响由 NF- κ B 信号转导途径介导的炎症介质产生,包括诱导型环氧合酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2)、一氧化氮合酶 (Nitric oxide synthase, NOS)、肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 IL-6 等^[21]。阿曼托黄素 25 mg/(kg·d) 治疗可显著抑制小鼠 PTZ 点燃诱导的 NLRP3、ASC 和 caspase-1 及炎症因子 IL-1 β 、IL-18 和 TNF- α 的表达,在 BV2 细胞 (小鼠小胶质细胞) 中也观察到这种抑制的神经保护作用,同时阿曼托黄素治疗可显著增加 Bcl-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)/Bax 基因 (BCL2-associated X, Bax) 的比率,并降低凋亡相关蛋白的表达,阻断 PTZ 点燃引起的海马神经元凋亡^[22]。

2.3.3 白细胞介素-10 Sun 等^[23]发现体外抑制 IL-1 β 的最佳 IL-10 浓度为 50 ng/ml, IL-10 通过抑制 STAT-3 进而显著抑制 NLRP3 炎症体活性,从而抑制 caspase-1 相关的 IL-1 β 成熟,另外, IL-10 以 STAT-3 依赖的方式直接减少 Pro-IL-1 β 的数量,进而减少炎症反应,减轻癫痫发作。

2.3.4 布洛芬 Liu 等^[24]研究了布洛芬在 PTZ 诱导的慢性癫痫大鼠模型中的作用,结果表明,布洛芬 30 mg/(kg·d) 通过 COX-2/NLRP3/IL-18 途径降低了 PTZ 诱导大鼠的癫痫评分和海马神经元损伤。此外,全细胞膜片钳结果显示,布洛芬影响癫痫大鼠的动作电位特性,包括频率、潜伏期和持续时

间,表明它可能影响神经元的兴奋性。布洛芬的这些作用可能是其抗癫痫和神经保护作用的基础。

2.3.5 柴胡龙骨牡蛎汤 Xia 等^[25]通过建立 PTZ 癫痫大鼠模型,每天给予柴胡龙骨牡蛎汤 25 g/(kg·d) 持续 4 周,血清 IL-1 β 和 TNF- α 、海马 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 和 TNF- α 的 mRNA、NLRP3 和 Caspase-1 表达均降低,大鼠癫痫和认知功能得到改善,证明柴胡龙骨牡蛎汤可改善癫痫大鼠海马神经元的焦亡,具有明显的抗癫痫作用。

2.3.6 胍丁胺 Li 等^[26]在 PTZ 诱导小鼠癫痫前 30 分钟注射胍丁胺 (10 mg/kg) 连续 14 d, PTZ 完全点燃发生率从 76.67% 降至 31.67%。胍丁胺也增加了全身性癫痫发作的潜伏期,并缩短了全身性癫痫发作的持续时间。胍丁胺处理的海马 CA1 和 CA3 区域的细胞数量显著增加,同时降低了焦亡相关蛋白 Gasdermin D 在蛋白质和 mRNA 水平的表达。胍丁胺抑制 NLRP3 的表达,减弱了 PTZ 点燃诱导的 ASC、Caspase-1 和 IL-1 β 表达的增加。胍丁胺处理 BV2 小胶质细胞,显著降低了小胶质细胞中 NLRP3、ASC、Caspase-1 和 IL-1 β 的蛋白质和 mRNA 表达,同时抑制了 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、髓样分化因子 88 (Myeloid differentiation factor 88, MYD88)、磷酸化 NF- κ B 抑制蛋白 (Phosphonated inhibitor of nuclear factor kappaB, p-I κ B α)、磷酸化 p65 蛋白 (Phosphorylation p65 protein, p-p65) 的表达。因此,胍丁胺对焦亡的抑制作用是通过抑制 TLR4/MYD88/NF- κ B/NLRP3 炎症体途径介导的。

2.3.7 姜黄素 He 等^[27]通过建立大鼠海人酸 (Kainic acid, KA) 癫痫模型发现,在 KA 给药前 1 周开始,口服姜黄素 100 mg/(kg·d),连续 7 d,降低了大鼠海马组织中 NLRP3 和 IL-1 β 蛋白的表达水平,明显改善 KA 诱导的大鼠空间学习和记忆缺陷,减轻了癫痫发作严重程度。

2.3.8 雷帕霉素 作为 mTOR 的抑制剂,雷帕霉素可以抑制 NF- κ B 的活性^[28]。Aghaie 等^[29]通过建立 PTZ 癫痫大鼠模型,实验组在 PTZ 注射 30 min 前腹腔注射 0.5 mg/kg、1 mg/kg 和 2 mg/kg 雷帕霉素,为期 1 个月。与 PTZ 组相比,雷帕霉素 0.5 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg 均可增加血清中的过氧化氢酶和超氧化物歧化酶水平,并显著降低 IL-1 β 和 NLRP3 的基因和蛋白的表达,减轻 PTZ 癫痫大鼠的焦虑和抑郁行为。

2.3.9 石杉碱甲 石杉碱甲 (Hup-A) 是一种天然存在的倍半萜生物碱,来源于石杉,是一种可逆的

选择性乙酰胆碱酯酶 (Acetylcholinesterase, AChE) 抑制剂^[30]。Moghaddam 等^[31]通过实验验证 Hup-A 0.1 mg/(kg·d) 显著抑制 KA 诱导的大鼠 TLE 模型的氧化应激、炎症和 AChE 活性, 该药物可能通过减少氧化应激, 降低 KA 诱导的小胶质细胞 NLRP3 表达和海马组织中的 caspase-1 活性。总之, Hup-A 可能是一种潜在的保护物质, 通过减轻神经炎症和保护神经元, 改善癫痫的严重程度和一些与癫痫有关的记忆缺陷。

2.3.10 黑芥子苷 Aghaie 等^[32]通过建立 PTZ 大鼠癫痫模型, 证明在 PTZ 前 30 min 口服黑芥子苷 (20 mg/kg), 连续 7 d, 显著延迟了癫痫症状的出现, 增加了癫痫大鼠的记忆参数。此外, 黑芥子苷提高了超氧化物歧化酶和过氧化氢酶水平, 在海马水平抑制 IL-1 β 和 NLRP3 基因和蛋白质的表达。

2.3.11 CY-09 Shen 等^[33]在注射 PTZ 前 30 min 给予 CY-09 (2.5 mg/kg), 每隔 1 天 1 次, 共 9 次, 可显著降低 PTZ 诱导的 caspase-1 和 IL-1 β 的表达。与 PTZ 组相比, CY-09 还抑制 PTZ 诱导的血清中 IL-1 β 的水平。CY-09 通过减少 IL-1 β 的生成, 有利于减少 PTZ 诱导的星形胶质细胞活化, 显著降低了 Bax/Bcl-2 比率, 清楚地表明 CY-09 通过抑制 IL-1 β 的成熟而对海马神经元发挥保护作用, 进而减轻癫痫发作。

2.3.12 MCC950 Shen 等^[11]通过使用 NLRP3 抑制剂 MCC950 处理暴露于游离 Mg²⁺溶液中的神经母细胞瘤 (SH-SY5Y), 发现 MCC950 处理使 NLRP3 炎症体表达降低, 神经元凋亡减轻。同时与野生型小鼠相比, 在 NLRP3 基因敲除小鼠中, PTZ 诱导的神经元丢失被显著抑制, 从而减轻了癫痫发作。

2.3.13 阿纳金拉和卡那单抗 阿纳金拉和卡那单抗都是 IL-1 受体拮抗剂。DeSena 等^[34]报道了一例青春期女性, 有持续性全身炎症和癫痫症状, 对多种抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 无反应。对该患者外周血单个核细胞 (Peripheral blood mononuclear cells, PBMC) 的基线基因表达研究显示, 包括局灶粘附、血小板激活和 Rap1 信号都显著激活, 后者是 NLRP3 炎症体产生 IL-1 β 的上游调节器。阿纳金拉 100 mg/d 的治疗后, 癫痫发作频率迅速下降了大约 80%, 炎症标志物迅速恢复正常。阿纳金拉后来增加到每天两次, 100 mg/次, 患者 2 个月内无临床明显的癫痫发作。该患者每 4 周更换 1 次 300 mg 的卡那单抗, 治疗后长期无癫痫发作。

3 小结与展望

综上, 癫痫发病原因复杂多样, 目前约 30% 的癫痫患者属于难治性癫痫, 现有的 ASMs 治疗效果不佳。因此, 探索癫痫发病的具体机制, 开发新的 ASMs 具有重大意义。NLRP3 炎症小体是目前研究最为深入的炎症小体, 参与多种疾病的发生发展, NLRP3 炎症小体激活后经过一系列的级联反应, 释放大量的炎症介质, 促进癫痫发生。然而目前 NLRP3 炎症小体在癫痫中的激活机制及 NLRP3 激活后诱导癫痫发生的机制尚不清楚, 目前已知与癫痫相关的 NLRP3 抑制药物大多在动物试验阶段。因此, 在未来的研究中, NLRP3 在癫痫中的作用机制及 NLRP3 相关的新的药物靶点及 ASMs, 需要继续探索。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18024.
- 2 Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. Nat Rev Neurol, 2019, 15(8): 459-472.
- 3 Wu C, Zhang G, Chen L, *et al.* The role of nlrp3 and il-1beta in refractory epilepsy brain injury. Front Neurol, 2019, 10: 1418.
- 4 Alyu F, Dikmen M. Inflammatory aspects of epileptogenesis: contribution of molecular inflammatory mechanisms. Acta Neuropsychiatr, 2017, 29(1): 1-16.
- 5 Mohseni-Moghaddam P, Roghani M, Khaleghzadeh-Ahangar H, *et al.* A literature overview on epilepsy and inflammasome activation. Brain Res Bull, 2021, 172: 229-235.
- 6 Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, *et al.* Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov., 2018, 17(8): 588-606.
- 7 Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis. Circ Res, 2018, 122(12): 1722-1740.
- 8 Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, *et al.* Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. J Immunol, 2009, 183(2): 787-791.
- 9 Zeng QZ, Yang F, Li CG, *et al.* Paclitaxel enhances the innate immunity by promoting nlrp3 inflammasome activation in macrophages. Front Immunol, 2019, 10: 72.
- 10 Cristina de BTE, Leandro MVE, Boni RDB, *et al.* NLRP3 and NLRP1 inflammasomes are up-regulated in patients with mesial temporal lobe epilepsy and may contribute to overexpression of caspase-1 and IL-beta in sclerotic hippocampi. Brain Res, 2021, 1752: 147230.
- 11 Shen K, Mao Q, Yin X, *et al.* NLRP3 Inflammasome activation leads to epileptic neuronal apoptosis. Curr Neurovasc Res, 2018, 15(4): 276-281.



- 12 Zhang H, Yu S, Xia L, *et al.* NLRP3 inflammasome activation enhances ADK expression to accelerate epilepsy in mice. *Neurochem Res*, 2022, 47(3): 713-722.
- 13 Wang Z, Zhou L, An D, *et al.* TRPV4-induced inflammatory response is involved in neuronal death in pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in mice. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 386.
- 14 Malko P, Syed Mortadza SA, McWilliam J, *et al.* TRPM2 channel in microglia as a new player in neuroinflammation associated with a spectrum of central nervous system pathologies. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 239.
- 15 Hu H, Zhu T, Gong L, *et al.* Transient receptor potential melastatin 2 contributes to neuroinflammation and negatively regulates cognitive outcomes in a pilocarpine-induced mouse model of epilepsy. *Int Immunopharmacol*, 2020, 87: 106824.
- 16 Yue J, He J, Wei Y, *et al.* Decreased expression of Rev-Erbalpha in the epileptic foci of temporal lobe epilepsy and activation of Rev-Erbalpha have anti-inflammatory and neuroprotective effects in the pilocarpine model. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 43.
- 17 Jiang Q, Tang G, Zhong XM, *et al.* Role of Stat3 in NLRP3/caspase-1-mediated hippocampal neuronal pyroptosis in epileptic mice. *Synapse*, 2021, 75(12): e22221.
- 18 Yue J, Wei YJ, Yang XL, *et al.* NLRP3 inflammasome and endoplasmic reticulum stress in the epileptogenic zone in temporal lobe epilepsy: molecular insights into their interdependence. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2020, 46(7): 770-785.
- 19 Xiang T, Luo X, Ye L, *et al.* Klotho alleviates NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation in a temporal lobe epilepsy rat model by activating the Nrf2 signaling pathway. *Epilepsy Behav*, 2022, 128: 108509.
- 20 Wang L, Ding J, Zhu C, *et al.* Semaglutide attenuates seizure severity and ameliorates cognitive dysfunction by blocking the NLR family pyrin domain containing 3 inflammasome in pentylenetetrazolekindled mice. *Int J Mol Med*, 2021, 48(6): 219.
- 21 Sakthivel KM, Guruvayoorappan C. Amentoflavone inhibits iNOS, COX-2 expression and modulates cytokine profile, NF-kappaB signal transduction pathways in rats with ulcerative colitis. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(3): 907-916.
- 22 Rong S, Wan D, Fan Y, *et al.* Amentoflavone Affects Epileptogenesis and Exerts Neuroprotective Effects by Inhibiting NLRP3 Inflammasome. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 856.
- 23 Sun Y, Ma J, Li D, *et al.* Interleukin-10 inhibits interleukin-1beta production and inflammasome activation of microglia in epileptic seizures. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 66.
- 24 Liu R, Wu S, Guo C, *et al.* Ibuprofen exerts antiepileptic and neuroprotective effects in the rat model of pentylenetetrazol-induced epilepsy via the cox-2/nlrp3/il-18 pathway. *Neurochem Res*, 2020, 45(10): 2516-2526.
- 25 Xia S, Yang P, Li F, *et al.* Chaihu-Longgu-Muli Decoction exerts an antiepileptic effect in rats by improving pyroptosis in hippocampal neurons. *J Ethnopharmacol*, 2021, 270: 113794.
- 26 Li X, Lin J, Hua Y, *et al.* Agmatine alleviates epileptic seizures and hippocampal neuronal damage by inhibiting gasdermin d-mediated pyroptosis. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 627557.
- 27 He Q, Jiang L, Man S, *et al.* Curcumin reduces neuronal loss and inhibits the nlrp3 inflammasome activation in an epileptic rat model. *Curr Neurovasc Res*, 2018, 15(3): 186-192.
- 28 Dai J, Jiang C, Chen H, *et al.* Rapamycin attenuates high glucose-induced inflammation through modulation of mtor/nf-kappab pathways in macrophages. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1292.
- 29 Aghaie F, Moradifar F, Hosseini A. Rapamycin attenuates depression and anxiety-like behaviors through modulation of the NLRP3 pathway in pentylenetetrazole-kindled male Wistar rats. *Fundam Clin Pharmacol*, 2021, 35(6): 1045-1054.
- 30 Wang ZF, Wang J, Zhang HY, *et al.* Huperzine A exhibits anti-inflammatory and neuroprotective effects in a rat model of transient focal cerebral ischemia. *J Neurochem*, 2008, 106(4): 1594-1603.
- 31 Mohseni-Moghaddam P, Sadr SS, Roghani M, *et al.* Huperzine A ameliorates cognitive dysfunction and neuroinflammation in kainic acid-induced epileptic rats by antioxidant activity and NLRP3/caspase-1 pathway inhibition. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019, 46(4): 360-372.
- 32 Shen K, Jiang W, Zhang C, *et al.* Molecular mechanism of a specific NLRP3 inhibitor to alleviate seizure severity induced by pentylenetetrazole. *Curr Mol Pharmacol*, 2021, 14(4): 579-586.
- 33 Kursun O, Yemisci M, van den Maagdenberg A, *et al.* Migraine and neuroinflammation: the inflammasome perspective. *J Headache Pain*, 2021, 22(1): 55.
- 34 DeSena AD, Do T, Schultert GS. Systemic autoinflammation with intractable epilepsy managed with interleukin-1 blockade. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 38.

耐药癫痫动物模型的研究进展



刘钱坤, 陈阳美

重庆医科大学附属第二医院 神经内科 (重庆 400010)

【摘要】 耐药癫痫的治疗依然是神经科重大难题。在研究耐药癫痫病理生理改变及筛选抗癫痫发作药物时, 所选择的癫痫模型起到十分重要的作用。本文就近年来国内外的耐药癫痫模型研究进展作一比较, 8种耐药癫痫的依次为: 3-巯基丙酸模型、海马海人酸模型、锂-匹罗卡品模型、角膜点燃模型、单纯杏仁核点燃模型、抗苯妥英钠杏仁核点燃模型、苯巴比妥耐药癫痫模型、抗拉莫三嗪杏仁核点燃模型。这些模型中, 前三种为单纯化学点燃模型, 之后两种主要为单纯电点燃模型, 最后三种为化学刺激加电点燃模型。本文从设备条件、造模过程、成功率、耐药评估、海马病理改变等多方面归纳对比, 以便学者根据实验室条件和实验目的选用合适的耐药癫痫模型。

【关键词】 癫痫; 耐药癫痫; 药物筛选; 动物模型

癫痫是神经系统常见的慢性疾病之一, 其以异常放电的神经元的引起的短暂大脑功能障碍为特征, 全世界约有多达 7 000 万人受其影响^[1]。虽然常规抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 可以控制大部分患者的癫痫发作, 但仍有大约 30% 的患者对药物不耐受^[2-3]。不耐受患者中仅少于 1% 会选择手术治疗, 绝大多数依然期待药物治疗^[4]。耐药癫痫会增加患者的身心负担而且还可能对患者认知功能受损甚至猝死^[5-6]。耐药癫痫模型的开发应该跟疾病的病理过程息息相关, 以此更好的模拟疾病的发生发展过程, 进而为干预疾病打下正确的现实基础。根据患者对 ASMs 的动态反应, 国外有学者认为耐药癫痫动物模型可以被定义为反复的惊厥发作对单用药物治疗不反应或反应弱, 同时用到两种及以上最大可耐受剂量的 ASMs^[7]。癫痫耐药是一个亟待解决的问题, 选择正确的动物模型有助于研究的进一步展开。多种耐药癫痫模型如表 1^[8-21] 所示, 并给予补充说明如下。

1 3-巯基丙酸模型

3-巯基丙酸 (3-mercaptopropionic acid, MP) 模型最先被 Enrique 等^[8] 学者建立报道, 旨在建立一个耐药筛选模型, 连续 23 天, 每天一次腹腔注射给药, 通过给予 MP 抑制抑制性神经递质 γ -氨基丁酸 (Gamma-aminobutyric acid, GABA) 的合成, 导致瑞士白化小鼠兴奋性痫性发作的原理来实现。该

模型简称为 MP23 模型, 具有简易的优势, 具有潜在的推广应用价值。该模型在构建过程中第 19 天, 小鼠的痫性发作分数为 4.33 ± 0.02 , 第 23 天变为 5.66 ± 0.02 ($P < 0.05$)。该模型于第 24 天检测耐药性, 发现对苯妥英钠有极高的耐药性为 100%, 对苯巴比妥耐药率为 80%。在造模过程中总的死亡率为 20%。该模型报道小鼠的耐药特性在造模完成后至少 7 天内保持稳定。在具有耐药特性的小鼠取脑区组织免疫组织化学染色发现 P 糖蛋白 (P-gp; Mdr1) 的高表达。在大脑皮层、海马和纹状体都可以见 P 糖蛋白的表达升高。P 糖蛋白属于 ATP 依赖的外排转运体超家族中的一种膜蛋白, 如今有研究证实了某些 ASMs 是作为 P 糖蛋白的底物而存在的^[22], 也有研究表明^[23], 血脑屏障上 ATP 依赖的外排转运体的底物经静脉给药于大鼠时, 可见脑组织间液和脑脊液里药物浓度比血浆低, 也有实验证明对于 P 糖蛋白的底物药物, 在 Mdr1a(-/-) 大鼠脑脊液的药物浓度比野生型大鼠的高^[24]。这些结果表明, 耐药癫痫中 P 糖蛋白的表达上调可能加重了药物抵抗。

2 海马海人酸模型

海马海人酸模型是通过单次在立体定位仪下海马内注射海人酸, Baraban 等^[9,25] 报道, 大多数小鼠在注射后可诱发癫痫持续状态, 之后发生高度频繁的脑电图性癫痫发作和较少的惊厥发作。Riban 等^[9] 在 2002 年报道了该模型的从海马记录的脑电图痫性发作对主要的 ASMs (如卡马西平、苯妥英和丙戊酸盐) 具有抗药性, 而地西洋可以抑制



表 1 多种耐药癫痫模型的对照表

模型	设备条件	造模时间 (天)	刷选期试药	造模后 仍能抗痫	给药后耐药的判别	总成功率	自发性复发性 癫痫 (SRS)	病理改变	种属
3-巯基丙酸模型	3-巯基丙酸(MP)试剂	23	苯妥英、卡马西平 各自单次	卡马西平、安定、左乙 拉西坦	发作分数改变无显 著差别	80% ^[8]	?	多脑区的P糖蛋白↑	瑞士白化鼠
海马内海人酸点燃 模型	定位仪、微量泵、脑电 图、海人酸试剂	21	卡马西平、苯妥 英、丙戊酸盐	地西洋	脑电图放电差异、 发作频率	?	是	2个月海马硬化 ^[9]	多类小鼠
锂-匹罗卡品模型1	视频脑电图	90	苯妥英每天给药	?	发作频次：筛选期 较基线期降低 <50%	20% ^[10] (6/30)	是	P糖蛋白↑、洗脱期 脑内ASMs浓度低	SD大鼠
锂-匹罗卡品模型2	视频脑电图	56	苯妥英、卡马西平 每天给药	?	发作持续时间和频 率减少<50%	20% ^[11] (12/60)	?	海马硬化+、苔藓纤维 发芽++	
杏仁核点燃模型1	定位仪、BL-420F系统	40~65	苯妥英、卡马西平 每隔一周	?	后放电阈值增高 <20%	12% ^[12] (7/60)	?	海马硬化+、苔藓纤维 发芽+	
角膜点燃模型	电惊厥仪等	21~35	多种	有亲属差异	相对差异	?	?	?	NMRI小鼠等
6 Hz改良角膜点 燃模型	电惊厥仪	21	苯妥英、丙戊酸、 拉莫三唑、柴胡加 龙骨牡蛎汤、天麻 钩藤饮	左乙拉西坦、风引汤	发作分数无显著差 别	80% ^[13]	?	胶质细胞激活	C57BL/6J小鼠
抗苯妥英杏仁核 燃模型	生物机能系统	28~42	苯妥英	左乙拉西坦	后放电阈值增高 <20%	?	否	线粒体蛋白质的表达 差异 ^[14] 、谷氨酸和 GABA的释放改变 ^[15] 、 突触囊泡转运↑ ^[16] ， P-gp↑ ^[17] 。	Wistar大鼠
抗苯巴比妥杏仁核 点燃模型	定位仪、电惊厥仪、视 频脑电图	84	苯巴比妥	?	发作持续时间和频 率减少<50%	SRS后36% (4/11) ^[18]	是	2个月P-gp↑ ^[18] ， GABA受体的亚基表 达 ^[19] 和结合 ^[20] 特征发 生改变	SD大鼠
抗拉莫三唑杏仁核 点燃模型	Biopac MP 100 system	21~28	拉莫三唑	针对GABA受体或 GABA摄取蛋白的药物 和某些Ca2+通道调节 剂等	发作分数、后发放 电位持续时间差异 显著	全面点燃后69% ^[21]	否	?	

注：“?”表示目前尚未知；GABA，γ-氨基丁酸；ASMs，抗癫痫发作药物

这些局灶性脑电图痫性发作。由于该模型为自发性慢性癫痫模型,再加上海马内放电的高复发,ASMs 极易地在 ASMs 注射后 1~2 h 内进行测试,也可在慢性治疗期间进行测试,因此 Guillemain 等^[26]在 2012 年提议该模型适合作为难以治疗的局灶性癫痫发作的模型。

近年来,海马内测海人酸模型在 NMRI、瑞士、C57BL/6 或 FVB/N 小鼠均有研究, Klein 等^[27]在 2015 年构建了这个模型,并检查了 FVB/N 癫痫小鼠对 ASMs 的个体反应,在 ASMs 注射后 2 h 内监测视频脑电,发现局灶性非惊厥性癫痫发作对卡马西平和苯妥英有抗药性,而丙戊酸盐和左乙拉西坦具有中度、苯巴比妥和地西洋具有显著的抗癫痫作用。而参与测试的这 6 种 ASMs 似乎都抑制了全身性抽搐发作。

3 锂-匹罗卡品模型

该模型给予 SD 大鼠腹腔注射匹罗卡品让其出现 IV 级及以上癫痫持续发作 90 min 后用 10 mg/kg 地西洋终止发作,将 14 d 后有自发性癫痫发作的大鼠视为造模成功,在其右侧杏仁核植入电极监测脑电图^[28]。模型制作成功后记录大鼠痫性发作频率、持续时间和发作级别。2 周后开始行耐药筛选,同时腹腔注射苯巴比妥 (Phenobarbital, PB)^[18], 30 mg/kg, 2 次/d, 给药过程共持续 2 周并记录癫痫发作次数和脑电图较之前的变化,用 PB 后癫痫发作持续时间和发作频率减少>50% 的为药物敏感的大鼠,反之则为耐 PB 的大鼠。后面继续用卡马西平 (Carbamazepine, CBZ) 进行类似筛选,判断方法同上,对 PB 和 CBZ 均耐药者纳入耐药组。

按许兰等^[11]的建立方法,60 只 SD 大鼠参与造模,44 只完成造模过程,癫痫发作 29 只,最终筛选出符合耐药条件的 12 只,耐药率 12/29=41%。此种模型的病理改变如表 1 所述,同时具有模型稳定的特点。

也有学者用锂-匹罗卡品制作耐苯妥英钠的 SD 大鼠耐药癫痫模型^[10],监测视频脑电,46~60 d 为基线期,61~75 d 为筛选期,筛选期间给予苯妥英钠 (2 次/d),76~90 d 为苯妥英钠洗脱期。根据苯妥英钠给药前后癫痫频次变化筛选出苯妥英钠耐药模型 (筛选期发作频次较基线期降低<50%),余为苯妥英钠不耐药模型鼠。

4 杏仁核点燃模型

杏仁核点燃模型被唐太峰等^[12]探索过,每日

予 SD 大鼠杏仁核 1 次电刺激,连续 3 次 4~5 级全面发作视为点燃成功,于第二天记录后发放电位阈值 (After discharge threshold, ADT),即引起大鼠全面发作所需的最小电流强度。再进行耐药筛选,当给予 ASMs 后,ADT 值与未用药时相比增加不超过 20% 视为耐药癫痫鼠。1 次/周,先用苯妥英钠筛选,筛选期 3 周,再用同样方法用 PB 筛选,最终满足对两种药物耐药即表示此模型的造模成功。

该模型的建立需要立体定位仪, BL-420F 生物机能系统等设备,在唐太峰等学者的研究中,该模型成功点燃需要 3~30 d,在点燃过程中,除去死亡和电极脱落的数量,点燃成功率为 24/47 (51%),最终通过耐药筛选出 7 只 (7/24=29%) 耐药癫痫模型。该模型具有稳定的优点,又符合临床上对耐药癫痫的定义,能较好地模拟癫痫的病理改变。有学者就把杏仁核点燃模型和锂-匹罗卡品模型两种耐药癫痫模型的大鼠海马区的病理改变做了一次比较,发现两者在海马神经元坏死方面无明显差异,但匹罗卡品敏感组和耐药组的苔藓纤维发芽均较杏仁核模型明显加重^[11]。但关于苔藓纤维发芽是否促进癫痫发生,不同学者对此持不同意见。

5 角膜点燃模型

6 Hz 模型通过角膜电刺激造模,于上世纪 50 年代提出,由于该模型在癫痫发作形式和脑电图模式上与精神运动性癫痫在临床发生是的表现相似, Toman 等^[29]将其作为精神运动性癫痫发作模型。近 10 年来,6 Hz 模型已更多地应用于 ASMs 筛选^[30]。6 Hz 模型小鼠有异常的行为表现,小鼠极度活跃,不会产生类似焦虑的行为,但快感缺失,有社交障碍,学习和记忆能力也受到严重损害。因此,6 Hz 模型可被用来研究癫痫的严重并发症^[31],其致病机制的文献在近 5 年比较多。6 Hz 模型制作简单,周期短,点燃后脑内异常痫性放电持续时间长。与化学点燃模型相比,电点燃可避免外来物质的相互作用对后续实验的影响,并且有助于发作阈值的测定。但是,6 Hz 模型作为一种急性模型,不能很好的模拟耐药癫痫形成过程中的神经网络和神经细胞的改变^[32]。慢性癫痫发作的模型也往往是高度劳动强度和资源密集型的,因此不适合于早期评估大规模化学库的中等至高等通量药物发现。

60 Hz 角膜点燃模型 (Corneally kindled model, CKM) 是一种中等通量的继发性局灶性惊厥模型,在技术上可行且危害小^[33]。该模型经常用于前线药物评估,尽管最小的药物抵抗但表现出与海马点燃

的大鼠相一致的药理学变化^[34-35]。2015年美国国家神经疾病和卒中研究所癫痫治疗筛查计划甚至将60 Hz CKM 优先用于初步鉴定抗惊厥效果并可反复评估^[36-37]。此外,60 Hz CKM 表现出行为共存病^[36,38]和病理生理学改变^[39],例如记忆缺陷和星形胶质细胞增生。近4年有Koneval Z等^[40]建立了耐拉莫三嗪60 Hz角膜炎快速点燃小鼠模型,于角膜炎刺激30 min前给予拉莫三嗪,每天两次直至点燃,判断标准为引发持续5级发作。然后隔一天刺激一次,而其他小鼠仍然2次/d直至点燃。该种拉莫三嗪耐药的角膜炎点燃模型也对卡马西平、瑞替加滨和丙戊酸耐药。

6 6Hz 改良角膜炎点燃模型

该模型由浙江中医药大学陆美海等^[13]优化,是相对于其他小鼠品系的改良,采用8周龄C57BL/6J小鼠在电惊厥仪刺激下行角膜炎点燃(44 mA, 0.2 ms, 3 s, 6 Hz),连续3周,2次/d,两次间隔>4 h,可见颞叶胶质细胞增生的病理改变,该研究发现该模型对3种ASM(s)(苯妥英钠、丙戊酸钠、拉莫三嗪)和2种中药方剂(柴胡加龙骨牡蛎汤、天麻钩藤饮)存在一定耐药性。但中药风引汤可以降低改良的6 Hz模型的发作级别和大发作概率。可见耐药癫痫模型仍然存在可控制发作的药物。

7 抗苯妥英钠杏仁核点燃模型

Goddard等^[41]学者提出了最原始的杏仁核点燃模型,在点燃模型中发现,局灶性癫痫发作阶段对ASM(s)的反应远低于继发的全身癫痫发作,跟临床上表现一致。后来有学者发现,被完全点燃的200多只大鼠的平均数据显示对苯妥英钠的敏感性分为三种:16%对苯妥英钠(或其前药福苯妥英钠)有一致的抗癫痫反应、23%无抗癫痫反应、61%有不同的反应^[42-43]。其中无抗癫痫反应的一组被认为是代表了临床上药物难治性癫痫。Löscher等^[44]曾发现除左乙拉西坦外,所有被检测的ASM(s)在苯妥英钠无反应者中显著降低或根本无效,这表明点燃的Wistar大鼠的苯妥英钠耐药可扩展到其他ASM(s)。Töllner等^[45]证明耐苯妥英钠杏仁核点燃大鼠中丙戊酸盐抗癫痫反应与其对黑质网状结构(Substantia Nigra Pars Reticulata, SNr)GABA能神经元放电频率和模式的影响存在相关性。黑质网状结构是一个主要的基底神经节输出结构,涉及癫痫的传播,癫痫控制,和癫痫诱导的神经可塑性。这些数据证明了SNr参与了药物抵

抗性癫痫,并强调了基底神经节作为新的治疗选择的靶结构的相关性。

8 抗苯巴比妥杏仁核点燃模型

该种模型通过电刺激基底外侧杏仁核,约在1个月后产生慢性自发性癫痫模型^[46-47],在此模型上进行视频脑电监测,给予最大耐受剂量的PB,历经基线期(给药前2周),干预期(2周),洗脱期(2周),再根据给药前后癫痫发作频率差异判断大鼠对PB是否反应,发作持续时间和频率减少<50%可以认为对PB耐药。在Brandt等^[47-49]的三项独立的前瞻性研究中,约40%的大鼠对PB的治疗具有耐药性,证明了该模型的重现性。其中一项研究表明对PB耐药的大鼠有83%的概率也对苯妥英钠耐药。也有研究表明,PB-无应答者的平均发作频率显著高于应答者^[50],这与临床经验一致,即癫痫早期发作频率是预测难治性的主要危险因素之一^[51-52]。然而,对治疗的抗药性也发生在与应答者在发作频率上无差异的大鼠身上,这表明仅疾病严重程度不足以解释ASM(s)耐药性^[52]。除了平均发作频率的差异外,Gastens等^[53]还发现PB-无应答者在行为和认知改变方面与应答者不同。此外,大多数(90%)的PB-无反应应答者表现出海马损伤,而这种损伤仅在7%的应答者中确定,因此海马神经元丢失,特别是在齿状回中,是PB耐药大鼠的一个特征^[19-20]。同样,Löscher等^[54]在大鼠模型中的这些观察与临床经验是一致的,因为精神疾病和海马硬化症是ASM(s)抵抗的预测因子。除了海马损伤外,PB-无应答者与应答者相比,在癫痫灶中外排转运体P-gp的脑表达增加^[18]。此外,GABAA受体的亚基表达和结合特性在无应答者中发生了改变^[19-20],这可能与PB耐药有关,因为这种药物主要作用于GABAA受体^[55]。由此可见,PB耐药大鼠模型对于新药的筛选或有目标的耐药机制假设验证具有较好地适应性。

9 抗拉莫三嗪杏仁核点燃模型

抗拉莫三嗪杏仁核点燃模型是通过在杏仁核电刺激前给予低剂量的拉莫三嗪,从而产生对拉莫三嗪甚至其他ASM(s)的药物抵抗。此种模型被美国用到癫痫治疗筛查方案中。2019年Metcalf等^[21]用这种模型测试了一系列ASM(s),最后得出五种钠通道阻滞剂(醋酸艾司利卡西平、拉科酰胺、拉莫三嗪、苯妥英钠和卢非酰胺)在本模型中要么无效,要么不耐受的剂量下有效。相反,针对GABA受体

(氯巴占、氯硝西泮、PB)或 GABA 摄取蛋白(噻加宾)的药物对惊厥发作具有剂量依赖性的疗效。作用于调节 Ca^{2+} 通道的药物表现出差异活性:乙琥胺无效,而加巴喷丁则中等有效。依佐加滨和丙戊酸盐也是高度有效的,而托吡酯和左乙拉西坦在试验剂量下无效。

该模型使用的是 SD 大鼠,每天接受腹腔注射拉莫三嗪(5 mg/kg, 0.04 mL/10g)。在拉莫三嗪给药后 1 h,动物通过拴系电极(塑料)连接到 Biopac MP100 系统,给予阈下电刺激 200 μA , 50 Hz, 2 s (5 d/周, 3 ~ 4 周),记录基线和刺激后脑电图(Electroencephalogram, EEG)。直到大鼠发生 4 分及以上发作连续 4 次或 5 次即可认为全面点燃。两天后,给予大鼠拉莫三嗪(30 mg/kg, 静脉注射)进行耐药筛选。在电刺激前给予 ASMs,根据癫痫发作分数和后发放电位持续时间与之前比较有无显著性差异来判断耐药与否。在参与实验的大鼠行为发作按 Racine 量表评分^[56-57],行为发作评分为 0~2 的动物被认为是“受保护的”^[58-60]。

10 小结与展望

综上,以上模型都存在一个共性——所有模型的耐药表现为至少对两种 ASMs 抵抗,其中对钠离子通道阻滞剂耐药有高重复率。病理改变以 P-gp 的高表达具有高重复率。6 Hz 点燃模型和 MP23 模型为造模和监测相对简单的急性癫痫发作模型,其余为成功率相对低的高强度劳动和资金密集型的慢性癫痫发作模型。虽然如今存在这么多可供选择的耐药癫痫动物模型,但是以上任何一种动物模型,除了疾病的某方面都不能完全复制人体的疾病过程。在今后的科研过程中,从各类模型中根据现有条件和需求选择合适的、能够说明问题的模型是一门学问。尽管新药的开发达到了 20 多种,但癫痫耐药率几乎一直持续在 30% 左右,有待改善,这就不得不值得反思,致力于耐药机制的研究和新药的开发,需要思考临床前研究有无缺陷,其中动物模型的使用和结果对于填补临床转化的空白至关重要。此外,模型的选择亦或构建是关键,可以为今后的耐药机制和新药开发提供有效借鉴。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 1996, 61(5): 433-443.
- 2 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report:

- a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- 3 Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, *et al.* The epidemiology of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2018, 59(12): 2179-2193.
- 4 Jr engel J. The current place of epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31(2): 192-197.
- 5 Maguire MJ, Jackson CF, Marson AG, *et al.* Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 7(7).
- 6 Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(2): 106-116.
- 7 Stables JP, Bertram E, Dudek FE, *et al.* Therapy discovery for pharmacoresistant epilepsy and for disease-modifying therapeutics: summary of the Nih/ninds/aes Models II Workshop. *Epilepsia*, 2010, 44(12): 1472-1478.
- 8 Enrique A, Goicoechea S, Castao R, *et al.* New model of pharmacoresistant seizures induced by 3-mercaptopropionic acid in mice. *Epilepsy Research*, 2017, 129: 8-16.
- 9 Riban V, Bouilleret V, Pham-lê BT, *et al.* Evolution of hippocampal epileptic activity during the development of hippocampal sclerosis in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, 2002, 112(1): 101-111.
- 10 方子妍, 吴逢春, 陈树达, 等. 苯妥英钠耐药性颞叶内侧癫痫大鼠模型的构建. *癫痫杂志*, 2019, 5(1): 21-25.
- 11 许兰, 王丽琨, 周鑫, 等. 两种耐药性颞叶癫痫模型海马硬化及苔藓纤维发芽的对比. *贵州医科大学学报*, 2019, 44(10): 1145-1150.
- 12 唐太峰, 伍国锋. 耐苯巴比妥钠及苯妥英钠杏仁核点燃大鼠癫痫模型的制作. *贵州医科大学学报*, 2016, 41(6): 671-674.
- 13 陆海美, 谢美娟, 李姝, 等. 6 Hz 角膜点燃耐药癫痫小鼠模型改良及 3 种中药方剂的作用. *药理学报*, 2018, 53(7): 1048-1053.
- 14 Jiang W, Du B, Chi Z, *et al.* Preliminary explorations of the role of mitochondrial proteins in refractory epilepsy: some findings from comparative proteomics. *Journal of Neuroscience Research*, 2007, 85(14): 3160-3170.
- 15 Rocha L. Effects of high frequency electrical stimulation and verapamil on seizure susceptibility and glutamate and gaba release in a model of phenytoin-resistant seizures. *Neuropharmacology*, 2011, 61(4): 807-814.
- 16 Zeng K, Wang X, Wang Y, *et al.* Enhanced synaptic vesicle traffic in hippocampus of phenytoin-resistant kindled rats. *Neurochemical Research*, 2009, 34(5): 899-904.
- 17 Potschka H, Volk HA, Löscher W. Pharmacoresistance and expression of multidrug transporter P-glycoprotein in kindled rats. *Neuroreport*, 2004, (10): 1657-1661.
- 18 Volk HA, Löscher W. Multidrug resistance in epilepsy: rats with drug-resistant seizures exhibit enhanced brain expression of p-glycoprotein compared with rats with drug-responsive seizures. *Brain*, 2005, 128(Pt 6): 1358-1368.
- 19 Bethmann K, Fritschy JM, Brandt C, *et al.* Antiepileptic drug resistant rats differ from drug responsive rats in GABA A receptor subunit expression in a model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2008, 31(2): 169-187.
- 20 Volk HA, Arabadzisz D, Fritschy JM, *et al.* Antiepileptic drug-resistant rats differ from drug-responsive rats in hippocampal neurodegeneration and GABA(A) receptor ligand binding in a model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2006, 2(3): 633-646.

- 21 Metcalf CS, Huff J, Thomson KE, *et al.* Evaluation of antiseizure drug efficacy and tolerability in the rat lamotrigine-resistant amygdala kindling model. *Epilepsia Open*, 2019, 4(3): 452-463.
- 22 Zhang C, Zuo Z, Kwan P, *et al.* In vitro transport profile of carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine acetate, and their active metabolites by human p-glycoprotein. *Epilepsia*, 2011, 52(10): 1894-1904.
- 23 Chen C, Zhou H, Guan C, *et al.* Applicability of free drug hypothesis to drugs with good membrane permeability that are not efflux transporter substrates: a microdialysis study in rats. *Pharmacology Research & Perspectives*, 2020, 8(2): e00575.
- 24 Nagaya Y, Nozaki Y, Takenaka O, *et al.* Investigation of utility of cerebrospinal fluid drug concentration as a surrogate for interstitial fluid concentration using microdialysis coupled with cisternal cerebrospinal fluid sampling in wild-type and *mdr1a*(-/-) rats. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2016, (1): 57-66.
- 25 Baraban SC, Löscher W. What new modeling approaches will help us identify promising drug treatments? *Adv Exp Med Biol*, 2014, 813: 283-294.
- 26 Guillemain I, Kahane P, Depaulis A. Animal models to study aetiopathology of epilepsy: what are the features to model? *Epileptic Disord*, 2012, 14(3): 217-225.
- 27 Klein S, Bankstahl M, Löscher W. Inter-individual variation in the effect of antiepileptic drugs in the intrahippocampal kainate model of mesial temporal lobe epilepsy in mice. *Neuropharmacology*, 2015, 9: 53-62.
- 28 Wang L, Shi J, Wu G, *et al.* Hippocampal low-frequency stimulation increased SV2A expression and inhibited the seizure degree in pharmacoresistant amygdala-kindling epileptic rats. *Epilepsy Res*, 2014, (9): 1483-1491.
- 29 Toman JEP. Neuropharmacologic considerations in psychic seizures. *Neurology*, 1951, 1(6): 444-460.
- 30 Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 2011, 20(5): 359-368.
- 31 Albertini G, Walrave L, Demuyser T, *et al.* 6hz corneal kindling in mice triggers neurobehavioral comorbidities accompanied by relevant changes in c-fos immunoreactivity throughout the brain. *Epilepsia*, 2018, 59(1): 67-78.
- 32 Florek-luszczki M, Wlaz A, Kondrat-wrobel MW, *et al.* Effects of win 55, 212-2 (a non-selective cannabinoid cb1 and cb2 receptor agonist) on the protective action of various classical antiepileptic drugs in the mouse 6hz psychomotor seizure model. *Journal of Neural Transmission*, 2014, (7): 707-715.
- 33 Matagne A, Klitgaard H. Validation of corneally kindled mice: a sensitive screening model for partial epilepsy in man. *Epilepsy Res*, 1998, 31(1): 59-71.
- 34 Leclercq K, Matagne A, Kaminski RM. Low potency and limited efficacy of antiepileptic drugs in the mouse 6 Hz corneal kindling model. *Epilepsy Res*, 2014, 108(4): 675-683.
- 35 Rowley NM, White HS. Comparative anticonvulsant efficacy in the corneal kindled mouse model of partial epilepsy: correlation with other seizure and epilepsy models. *Epilepsy Res*, 2010, 92(2): 163-169.
- 36 Barker-haliski ML, Vanegas F, Mau MJ, *et al.* Acute cognitive impact of antiseizure drugs in naive rodents and corneal-kindled mice. *Epilepsia*, 2016, 57(9): 1386-1397.
- 37 Barker-haliski ML, Johnson K, Billingsley P, *et al.* Validation of a preclinical drug screening platform for pharmacoresistant epilepsy. *Neurochem Res*, 2017, 42(7): 1904-1918.
- 38 Remigio GJ, Loewen JL, Heuston S, *et al.* Corneal kindled C57BL/6 mice exhibit saturated dentate gyrus long-term potentiation and associated memory deficits in the absence of overt neuron loss. *Neurobiol Dis*, 2017, 105: 221-234.
- 39 Loewen JL, Barker-haliski ML, Dahle EJ, *et al.* Neuronal injury, gliosis, and glial proliferation in two models of temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2016, 75(4): 366-378.
- 40 Koneval Z, Knox KM, White HS, *et al.* Lamotrigine-resistant corneal-kindled mice: a model of pharmacoresistant partial epilepsy for moderate-throughput drug discovery. *Epilepsia*, 2018, 59(6): 1245-1256.
- 41 Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol*, 1969, 25(3): 295-330.
- 42 Löscher W. Animal models of drug-resistant epilepsy. *Novartis Found Symp*, 2002, 243: 149-166.
- 43 Löscher W. Animal models of intractable epilepsy. *Prog Neurobiol*, 1997, 53(2): 239-258.
- 44 Lösche S, eds. Models of seizures and epilepsy. Elsevier, San Diego, 2006: 551-567.
- 45 Töllner K, Wolf S, Löscher W, *et al.* The anticonvulsant response to valproate in kindled rats is correlated with its effect on neuronal firing in the substantia nigra pars reticulata: a new mechanism of pharmacoresistance. *J Neurosci*, 2011, 31(45): 16423-16434.
- 46 Brandt C, Glien M, Potschka H, *et al.* Epileptogenesis and neuropathology after different types of status epilepticus induced by prolonged electrical stimulation of the basolateral amygdala in rats. *Epilepsy Res*, 2003, 50(1): 83-103.
- 47 Brandt C, Volk HA, Löscher W. Striking differences in individual anticonvulsant response to phenobarbital in rats with spontaneous seizures after status epilepticus. *Epilepsia*, 2004, 45(12): 1488-1497.
- 48 Bethmann K, Brandt C, Löscher W. Resistance to phenobarbital extends to phenytoin in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2007, 48(4): 816-826.
- 49 Brandt C, Löscher W. Antiepileptic efficacy of lamotrigine in phenobarbital-resistant and -responsive epileptic rats: a pilot study. *Epilepsy Res*, 2014, 108(7): 1145-1157.
- 50 Löscher W, Brandt C. High seizure frequency prior to antiepileptic treatment is a predictor of pharmacoresistant epilepsy in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51(1): 89-97.
- 51 Rogawski MA. The intrinsic severity hypothesis of pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 2013, 54(s2): 33-40.
- 52 Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *The New England Journal of Medicine*, 2000, 342(5): 314-319.
- 53 Gastens AM, Brandt C, Bankstahl JP, *et al.* Predictors of pharmacoresistant epilepsy: pharmacoresistant rats differ from pharmacoresponsive rats in behavioral and cognitive abnormalities associated with experimentally induced epilepsy. *Epilepsia*, 2008, 49(10): 1759-1776.
- 54 Löscher W. Fit for purpose application of currently existing animal models in the discovery of novel epilepsy therapies. *Epilepsy Res*, 2016, 126: 157-184.
- 55 Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med*, 2004, 10(7): 685-692.



- 56 Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1972, 32(3): 281-294.
- 57 Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, *et al*. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *European Journal of Pharmacology*, 1998, 353(2): 191-206.
- 58 Barton ME, White HS. The effect of CGX-1007 and CI-1041, novel NMDA receptor antagonists, on kindling acquisition and expression. *Epilepsy Res*, 2004, 59(1): 1-12.
- 59 Klein BD, Jacobson CA, Metcalf CS, *et al*. Evaluation of cannabidiol in animal seizure models by the epilepsy therapy screening program (ETSP). *Neurochem Res*, 2017, 42(7): 1939-1948.
- 60 Srivastava AK, Alex AB, Wilcox KS, *et al*. Rapid loss of efficacy to the antiseizure drugs lamotrigine and carbamazepine: a novel experimental model of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(7): 1186-1194.

• 综述 •

发育性及癫痫性脑病的遗传学研究进展

童培¹, 刘艳²

1. 广东省妇幼保健院 儿科 (广州 510000)

2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院 儿科 (武汉 430000)

【摘要】 发育性及癫痫性脑病是一组疾病的总称,其持续频繁癫痫发作伴发作间期异常放电严重影响患儿大脑的发育和成熟,且抗癫痫药物难以控制其发作,可导致认知功能和运动发育落后。近来随着基因2代测序技术发展迅速,发现某些离子通道型基因发生突变可导致发育性及癫痫性脑病,对疾病的早期诊断及干预有重要作用。本文主要对发育性及癫痫性脑病相关离子通道类基因做一综述。

【关键词】 癫痫; 脑病; 发育; 婴儿

癫痫性脑病 (Epileptic encephalopathies, EE) 是一组疾病的总称,由大脑异常放电导致的进行性精神运动发育障碍,癫痫持续存在严重影响认知行为;而部分患儿表现为发育障碍,没有与进行性运动发育落后相关的频繁癫痫发作,因此提出了发育性脑病的概念;2017年国际抗癫痫联盟提出了新的癫痫相关脑病的概念,即发育性及癫痫性脑病 (Developmental and epileptic encephalopathies, DEE), DEE 通常早期发病,频繁癫痫发作,伴进行性运动发育迟缓,与发育因素和癫痫发作均相关,即使其癫痫发作能被控制,但是脑病表现不能逆转,甚至可能继续加重,由于无法区分到底是发育性还是癫痫性因素在整个疾病的发展中起主要作用,所以临床上应重视遗传学的影响^[1]。

癫痫是一种多病因参与的慢性中枢神经系统疾患,是一个有关病因、病理生理学及临床表现复杂的症候群而不是一个单独的疾病^[2]。许多形式的癫痫病都有遗传基础^[3]。而 DEE 病因异质性大,可能与遗传、发育、代谢、结构异常相关,且发病机制目前尚未明确,国外有文献报道癫痫性脑病中约 27%~33% 是由单基因发生突变引起^[4]。近年来癫痫遗传学发展迅速,国内外研究表明许多编码离子通道类基因是癫痫的致病基因,离子通道基因突变被认为是癫痫主要的遗传学病因,故癫痫又被称为“离子通道病”。随着基因二代测序技术的迅猛发展,已经很大程度上提高了癫痫相关疾病的检出率。离子通道是一种跨细胞膜的大分子蛋白质,可以调节体内可兴奋组织的兴奋性,对 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、

Ca^{2+} 等离子具有选择性,某离子通过该通道时,神经元细胞膜电位会发生变化,与癫痫发作关系密切。编码离子通道蛋白的基因发生突变可影响离子通道功能,使神经电网络出现紊乱,引起神经组织兴奋性异常改变,从而导致癫痫发作。本文主要对引起 DEE 的几种离子通道类基因相关进展作一综述。

1 钠离子通道类基因

电压门控钠离子通道是神经元细胞发生动作电位的重要结构,在调节细胞膜电位、细胞增殖、维持细胞离子稳态和凋亡等生理过程中起重要作用,故钠离子通道自身或是相关基因的变异皆能导致疾病发生。钠离子通道通常是由 α 、 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ 这 3 个亚基构成的复合体,中央是亲水通道,具有高度选择性,只允许钠离子通过。 α 亚基有 9 个亚型,为钠离子通道的功能性亚单位, β 亚基有 4 个亚型,是 α 亚基的辅助性单位,具有调节 α 亚基表达及功能的特性。

通过检索国内外文献,与癫痫性脑病相关常见的几种钠离子通道类基因有 *SCN1A*、*SCN2A*、*SCN8A* 等,发生突变可致癫痫性脑病^[5-7],其变异主要分为功能缺失型 (Loss-of-function, LOF) 和功能获得型 (Gain-of-function, GOF)。既往报道的 *SCN1A* 突变见于许多临床表型,如热性惊厥、Dravet 综合征、全面性癫痫伴热性惊厥附加症,较少见于婴儿痉挛症、婴儿癫痫伴游走性局灶性发作、Lennox-Gastaut 综合征等。*SCN1A* 突变由于突变位点的不同所导致的临床表型也不相同,突变位点对钠离子通道功能的影响越大,其表型越严重。如癫痫性脑病中的 Dravet 综合征,其 *SCN1A* 基因突变导致钠



离子通道功能严重损伤甚至功能完全丧失。而有些突变位点对钠离子通道影响较小,钠离子通道功能轻中度损伤则表现为热性惊厥或全面性癫痫伴热性惊厥附加症^[8]。国内有研究对 547 例 Dravet 综合征患儿行基因检测,其中 69.3% 的患儿检测结果为 *SCN1A* 发生突变,且 92.9% 为新生突变,研究结果表明 Dravet 综合征的发生和 *SCN1A* 变异存在相关性,对于临床疑诊为 Dravet 综合征的患儿应尽早行基因检测以便早期诊断^[9]。*SCN2A* 最初报道见于婴儿良性家族性癫痫,后随着基因检测技术的发展,发现其可导致不同类型的癫痫性脑病,如大田原综合征、婴儿痉挛症、Dravet 综合征等,*SCN2A* 功能验证提示突变位点不同对功能的影响也不同,部分位点变异(如 L1563V、F1597L 等)可导致钠离子功能增强,癫痫多发生于早期,可导致多种早发性癫痫脑病、婴儿良性家族性癫痫等,使用钠离子通道抑制剂可控制癫痫发作,而部分位点突变(如 L1330F、G899S 等)则使钠离子功能减弱,其癫痫发生较晚,能引起更重的癫痫表型,且使用钠离子通道抑制剂会加重癫痫发作;苗圃等^[10]报道的 2 例大田原综合征基因检测结果均提示为 *SCN2A* 突变,变异位点为 c.2995G>A、c.4015A>G,临床表现为起病早,病情严重且多种抗癫痫药治疗效果不佳。Nakamura 等^[11]报道 9 例大田原综合征患儿检测出 *SCN2A* 发生突变,其异常表达导致钠离子通道快速失活。Wolff 等^[6]报道的 9 例 *SCN2A* 突变患儿中有 6 例皆于 1 岁左右出现婴儿痉挛症,均表现为严重的精神运动发育落后和药物难治,且 *SCN2A* 发生 GOF 变异可导致早期癫痫发作,而 LOF 变异则与相对晚发的癫痫、不伴癫痫的智力缺陷或孤独症谱系疾病相关。因此,同一基因不同位点发生突变可导致不同的临床表型。此外,*SCN8A* 发生变异被证实与发育性和癫痫性脑病相关,功能研究表明 *SCN8A* 相关癫痫病主要是由单等位基因 GOF 改变引起导致神经元过度兴奋的疾病,而少数 LOF 变异可见于智力障碍、孤独症谱系疾病、运动障碍等患者,其并非一定患有癫痫^[12-13]。Wengert 等^[14]报道了 2 个家庭中 3 例 *SCN8A* 突变导致的发育性及癫痫性脑病,3 例名患儿变异位点分别为 c.805G>A、c.805G>A、c.2464G>A,功能分析表明两个家庭均发生 LOF 变异,且 *SCN8A* LOF 变异杂合子携带者表现为轻微认知障碍,而纯合突变个体则表现为严重的 DEE。Pons 等^[15]报道了 1 例以非癫痫性震颤发作为首发症状的发育性及癫痫性脑病,其基因检测结果提示为 *SCN8A* (c.4408C>A) 发生变异。

2 钾离子通道类基因

钾离子通道存在于所有的真核细胞,它分布最广、类型最多,主要参与神经细胞静息电位的形成和动作电位复极化过程的调节,直接影响动作电位的频率和幅度。钾离子通道是由 2 个 α 亚基和 2 个 β 亚基组成的四聚体, α 亚基形成通道孔,而 β 亚基在保证钾离子通道正常的生物学特性和对神经细胞膜精准的电位方面起重要作用。当编码钾离子通道相关基因发生突变,可能导致钾离子通道功能减弱或缺失,通过影响神经元细胞的复极化过程和阈值大小,使得神经元细胞兴奋性增高,继而诱发癫痫发作。

编码钾离子通道相关基因发生突变与癫痫性脑病的发生存在着密切的联系,目前已知可导致癫痫性脑病的相关基因有 *KCNA2*、*KCNQ2*、*KCNQ3*、*KCNT1*、*KCNT2*、*KCNB1* 等。已有研究报道指出 *KCNA2* 基因发生突变是 DEE 的遗传性病因之一^[16]。国内有研究报道 8 例 *KCNA2* 突变的 DEE 患儿中,其中 6 例均携带 c.1214C>T 基因变异,起病年龄为 5~11 月龄,均表现为多种类型的癫痫发作,起病前智力、运动发育正常,起病后均有不同程度倒退,5 例病程中脑电图检测到 Rolandic 区放电达到睡眠期癫痫性电持续状态 (Electrical status epilepticus during sleep, ESES),所以 *KCNA2* 变异可导致伴有多种癫痫发作类型的难治性 DEE^[17]。*KCNQ2* 发生突变导致严重的癫痫性脑病大部分是新发的错义突变,可导致电压门控钾通道产生 M 电流,致使钾离子功能严重障碍或缺失,从而诱发癫痫发作^[8]。Kato 等^[19]报道的 10 例大田原综合征患儿均为 *KCNQ2* 发生错义突变,表现为强直发作伴严重的智力运动发育落后,而既往报道的 *KCNQ2* 突变见于良性家族性新生儿癫痫,其突变主要为移码突变或无义突变。Weckhuysen 等^[20]研究指出在良性家族性新生儿癫痫患儿中 60-70% 可见 *KCNQ2* 和 *KCNQ3* 基因变异,而少数严重智力落后且预后不良的早发型癫痫性脑病患儿中可见 *KCNQ2* 基因变异。有研究报道 84 例不明原因的新生儿癫痫性脑病中 *KCNQ2* 基因突变占 13%^[21]。婴儿游走性部分性癫痫与 *KCNT1* 基因变异相关,其可能的机制为该基因突变影响钾离子通道的功能,使神经元细胞的兴奋性和抑制性无法维持动态平衡,诱发癫痫发作,进一步进展为癫痫性脑病^[22]。

3 钙离子通道类基因

钙离子通道是一种镶嵌于细胞膜脂质双分子



层的膜蛋白,通过调节神经末梢突触前膜的神经递质释放来参与神经、肌肉、内分泌等系统的生理过程,主要分为电压门控型、配体门控型、机械门控型钙离子通道;其中电压依赖性钙通道是 Ca^{2+} 内流主要途径,可分为高电压、低电压依赖性钙通道,前者由 $\alpha 1$ 、 β 、 γ 、 $\alpha 2\delta$ 这 4 个亚基构成, $\alpha 1$ 为功能亚基,其余均为辅助亚基,后者仅由 $\alpha 1$ 亚基组成^[23]。其中编码电压门控型钙离子通道的基因突变最常见。当编码钙离子通道的基因发生变异,钙离子通道蛋白功能出现障碍,神经递质的释放也会受影响,使神经元兴奋性增高,从而引起癫痫发作。有研究通过钙离子成像的方法观察癫痫发作和神经元细胞的情况,证明了钙离子内流和细胞去极化相关,钙离子内流被触发后进而爆发更迅速的去极化过程^[24]。

目前已有研究报道的可导致发育性和癫痫性脑病的钙离子通道类基因有 *CACNA1E*、*CACNA2D2*、*CACNA1A* 等^[25-27]。Helbig 等^[25] 于 2019 年研究报道了 30 例 *CACNA1E* 发生变异的 DEE 患儿,首次发作均在 1 岁内起病,常见的临床表型为各类型癫痫发作且药物难治、严重的发育障碍、大头畸形、运动障碍和肌张力减弱,30 例患儿中 80% 对普通抗癫痫药物几乎无效,有 5 例 DEE 患儿对托吡酯有反应,癫痫发作次数减少直至无发作,可能机制为托吡酯可抑制钙离子通道,阻断钙通道电流从而控制癫痫发作。国内报道了 3 例 *CACNA1E* 突变相关的发育性及癫痫性脑病患儿,均为新发突变,临床表现为早期起病、多类型癫痫发作、发育迟滞、肌张力低下,其中两例患儿服用抗癫痫药物后(1 例使用丙戊酸,1 例联合使用托吡酯)癫痫发作可控制,但运动发育严重落后且不可逆,另一例患儿对抗癫痫药物无反应^[28]。丙戊酸和托吡酯均可抑制钙通道的活性,从而可能控制钙离子通道相关基因突变导致的 DEE 患儿癫痫发作,但仍需要进一步研究证明。编码钙离子通道 α 亚基的 *CACNA1A* 发生突变可导致发育性及癫痫性脑病、进行性视神经萎缩、大小脑萎缩等^[29]。国外有研究报道了 4 例 *CACNA1A* 突变导致的 DEE,其变异主要分为功能缺失型 LOF 和 GOF,两种变异均导致严重的 DEE 表型,4 例患儿均表现为出生后 6 月内起病,出现严重的痉挛发作以及震颤、共济失调、交替性偏瘫等,有效区分 LOF 与 GOF 突变相关的表型有助于指导未来的治疗方法,功能学预测 GOF 变异患儿对钙离子通道拮抗剂有反应,而携带显性负性的 LOF 患儿可能对伴侣蛋白的肽抑制剂有反应,这些伴侣蛋白旨在

增强通道向细胞膜的运输,所以,明确特定突变影响钙离子通道功能和定位的机制将改善 *CACNA1A* 相关 DEE 患者的干预和治疗^[27]。

4 氯离子通道类基因

氯离子是生物体内最丰富的阴离子,哺乳动物体内存在 9 种电压门控氯离子通道 (Voltage-gated chloride channels, ClCs),其中以 ClC-4 与癫痫关系最为密切,ClCs 跨膜转运可改变细胞膜内外电压差,因此可参与调节神经细胞的兴奋性,通道功能和结构发生异常时会影响神经元的兴奋性,可能诱发癫痫发作^[30]。

目前已发现的可能与癫痫相关的氯离子通道类基因有 *CLCN-1*、*CLCN-2*、*CLCN-3*、*CLCN-4*、*CLCN-6* 等^[31],而与 DEE 相关的氯离子通道类基因则鲜有报道。有研究报道 1 例 West 综合征患儿发现 *CLCN-6* 杂合突变,其变异位点为 c.533A>C^[32]。

5 小结与展望

综上,无论是哪种基因编码的离子通道障碍引发癫痫,其发病机制都和电解质的转运与分布异常相关,而各种导致神经元兴奋性增高的因素均对癫痫发作起重要作用。随着二代基因测序技术的发展,越来越多的 DEE 相关致病基因被发现,使得临床医生对 DEE 分子水平的病因和发病机制有了进一步的认识,对其早期诊断和治疗、评估再育风险有重要作用;但 DEE 患者并没有明确的基因型和表型对应关系,常常同一个临床表型可由多个不同的致病基因导致或者同一个致病基因可导致多个不同的临床表型,这大大增加了诊断的难度;且目前基因突变相关的 DEE 大多无明确有效的治疗方案,一般其癫痫发作难控制。希望在未来基因测序和编辑技术以及某些癫痫靶向药物的问世能为 DEE 患儿带来福音。

利益冲突 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- 2 苏艳, 赵世刚, 杨蕴天, 等. 癫痫病因及发病机制. *脑与神经疾病杂志*, 2016, 24(4): 262-264.
- 3 Thomas RH, Berkovic SF. The hidden genetics of epilepsy: a clinically important new paradigm. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(5): 283-292.
- 4 Olson HE, Kelly M, LaCoursiere CM, et al. Genetics and genotype-



- phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann Neurol*, 2017, 81(3): 419-429.
- 5 Lim BC, Hwang H, Kim H, *et al.* Epilepsy phenotype associated with a chromosome 2q24. 3 deletion involving SCN1A: migrating partial seizures of infancy or atypical Dravet syndrome? *Epilepsy Res*, 2015, 109: 34-39.
- 6 Wolff M, Johannesen KM, UBS H, *et al.* Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain*, 2017, 140(5): 1316-1336.
- 7 Wang J, Gao H, Bao X, *et al.* SCN8A mutations in Chinese patients with early onset epileptic encephalopathy and benign infantile seizures. *BMC Med Genet*, 2017, 18(1): 104.
- 8 Catterall WA, Kalume F, Oakley JC. NaV1. 1 channels and epilepsy. *J Physiol*, 2010, 588(11): 1849-1859.
- 9 田小娟, 张月华, 杨小玲, 等. 547 例 Dravet 综合征患儿 SCN1A 基因突变与遗传特点研究. *癫痫杂志*, 2016, 2(1): 3-8.
- 10 苗圃, 王健达, 郭雨帆等. SCN2A 基因突变导致大田原综合征 2 例报告及文献复习. *临床儿科杂志*, 2019, 37(3): 223-227.
- 11 Nakamura K, Kato M, Osaka H, *et al.* Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology*, 2013, 81(11): 992-998.
- 12 Liu Y, Schubert J, Sonnenberg L, *et al.* Neuronal mechanisms of mutations in SCN8A causing epilepsy or intellectual disability. *Brain*, 2019, 142: 376-390.
- 13 Wagnon JL, Mencacci NE, Barker BS, *et al.* Partial loss-of-function of sodium channel SCN8A in familial isolated myoclonus. *Hum Mutat*, 2018, 39: 965-969.
- 14 Wengert ER, Tronhjelm CE, Wagnon JL, *et al.* Biallelic inherited SCN8A variants, a rare cause of SCN8A-related developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia*, 2019, 60(1): 1-9.
- 15 Pons L, Lesca G, Sanlaville D, *et al.* Neonatal tremor episodes and hyperekplexia-like presentation at onset in a child with SCN8A developmental and epileptic encephalopathy. *Epileptic Disord*, 2018, 20(4): 289-294.
- 16 Kearney JA. KCNA2-related epileptic encephalopathy. *Pediatr Neurol Briefs*, 2015, 29(4): 27.
- 17 龚潘, 薛姣, 焦荃如, 等. KCNA2基因相关发育及癫痫性脑病患儿的基因型及表型特点. *中华儿科杂志*, 2020, 58(1): 35-40.
- 18 屈晓旋, 谢涵, 姜玉武. KCNQ2 基因相关癫痫: 一种谱系疾病. *中国医师杂志*, 2017, 19(8): 1134-1138.
- 19 Kato M, Yamagata T, Kubota M, *et al.* Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. *Epilepsia*, 2013, 54(7): 1282-1287.
- 20 Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, *et al.* KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol*, 2012, 71(1): 15-25.
- 21 Weckhuysen S, Ivanovic V, Hendrickx R, *et al.* Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum: clinical and neuroimaging findings in 17 patients. *Neurology*, 2013, 81(19): 1697-1703.
- 22 Lim CX, Ricos MG, Dibbens LM, *et al.* KCNT1 mutations in seizure disorders: the phenotypic spectrum and functional effects. *J Med Genet*, 2016, 53(4): 217-225.
- 23 郎悦, 王小峰, 尹剑, 等. 离子通道与癫痫遗传学研究进展. *中华神经科杂志*, 2018, 51(8): 642-648.
- 24 Berdyeva TK, Frady EP, Nassi JJ, *et al.* Direct imaging of hippocampal epileptiform calcium motifs following kainic acid administration in freely behaving mice. *Front Neurosci*, 2016, (10): 53.
- 25 Helbig KL, Lauerer RJ, Bahr JC, *et al.* De novo pathogenic variants in CACNA1E caused developmental and epileptic encephalopathy with contractures, macrocephaly, and dyskinesias. *Am J Hum Genet*, 2019, 104(3): 562.
- 26 Punetha J, Karaca E, Gezdirici A, *et al.* Biallelic CACNA2D2 variants in epileptic encephalopathy and cerebellar atrophy. *ANNALS of Clinical Translational Neurology*, 2019, (5): 1-12.
- 27 Jiang X, Praveen K, Nazzareno D, *et al.* Both gain-of-function and loss-of-function de novo CACNA1A mutations cause severe developmental epileptic encephalopathies in the spectrum of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 2019, (60): 1881-1894.
- 28 胡春辉, 杨滢, 马洁卉, 等. CACNA1E基因突变相关发育性癫痫性脑病 3 例. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(12): 931-934.
- 29 Reinson K, Oiglane-Shlik E, Talvik I, *et al.* Biallelic CACNA1A mutations cause early onset epileptic encephalopathy with progressive cerebral, cerebellar, and optic nerve atrophy. *Am J Med Genet A*, 2016, 170(8): 2173-2176.
- 30 Qi Y, Mair N, Kummer KK, *et al.* Identification of Chloride Channels CLCN3 and CLCN5 Mediating the Excitatory Cl⁻ Currents Activated by Sphingosine-1-Phosphate in Sensory Neurons. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 33.
- 31 贺海兰, 彭镜. 电压门控氯离子通道与癫痫研究进展. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(24): 1911-1914.
- 32 Peng J, Wang Y, He F, *et al.* Novel West syndrome candidate genes in a Chinese cohort. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24: (12): 1196-1206.

• 综 述 •

耐药性癫痫的研究进展

李志强, 张鸿

中国医科大学附属盛京医院 神经内科(沈阳 110004)



【摘要】 耐药性癫痫(Drug-resistant epilepsy, DRE)患者约占全部癫痫患者30%, 尽管引入了各种新的抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs), 部分癫痫患者仍无法控制发作。这类患者过早死亡、受伤、心理社会功能障碍的风险增加, 生活质量降低, 因此临床迫切需要开发更有效的治疗方法。然而, 由于各种类型的癫痫和癫痫发作和时间模式复杂化, 尤其是耐药机制尚未完全了解, 耐药仍是癫痫治疗中的一项艰巨挑战。现就近年来有关DRE的研究进展, 包括定义、流行病学、潜在机制、预警因子和治疗等做一综述, 以期对疾病的早期临床诊断、治疗和预后提供新思路。

【关键词】 耐药性癫痫; 定义; 流行病学; 潜在机制; 预警因子; 治疗

癫痫是最常见和最易致残的神经系统疾病之一^[1], 全世界约有7 000万癫痫患者^[2]。自20世纪90年代以来, 已经推出了多种第二代及第三代抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs), 很大程度上增加了为每位患者制定个性化治疗的机会。然而, 部分患者经药物治疗后仍无法控制癫痫发作, 产生了耐药性, 即耐药性癫痫(Drug-resistant epilepsy, DRE)。有研究显示, 癫痫患者合并DRE的患病率为30%, 合并发病率为15%^[3], 其中癫痫患者的发病年龄、症状性癫痫、异常的神经影像学表现、异常的脑电图结果、智力迟钝史、神经精神障碍、发热性癫痫发作和癫痫持续状态增加了发生DRE的风险^[3]。由于伴随疾病、心理功能障碍、社会污名化、生活质量降低、死亡风险增加和预期寿命降低^[4], 给这类患者的经济、身体、心理等方面对患者、家庭及社会造成了极大负担。从理论上讲, DRE通常可以在治疗早期时发现, 但到目前为止, 耐药发生的机制仍未完全了解, DRE的诊断主要依赖于药物治疗的结果, 这通常需要长达数年的时间。在此期间, 反复发作不仅会加重患者的脑功能障碍, 还可能延误早期的个体化和优化治疗。因此, 对于新确诊的癫痫患者, 若能早期识别、早期预判未来发展成为DRE的可能性, 就可以制定更有效的治疗计划, 从而达到改善预后的目的。本综述阐明了DRE的定义, 流行病学, 潜在的耐药机制, 可能的早期预测因素及治疗进展。

1 定义

既往诸多临床研究中DRE的界定标准并不统一, 从而限制了其研究数据的可比性。我国学者在1998年提出了较为认同的定义, 即频繁的癫痫发作, 至少每月4次以上、应用适当的第一线ASMs正规治疗且药物的血药浓度达有效范围, 无严重药物副反应, 至少观察2年仍不能控制发作, 影响日常生活、无进行性中枢神经系统疾病或占位性病变者。在2010年, 国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)任命一个工作组制定了DRE的共识定义, 即至少2种适当的ASMs正规治疗, 药物已经用至最大耐受剂量, 患者不能达到12个月或治疗前最长发作间隔的3倍时间内无发作^[5]。该定义包括两个分类层次, 1级分类应对每个患者的治疗提供了一个通用的方案, 如ASMs序贯试验, 而2级分类则在1级分类标准的基础上提供了一组DRE的核心定义, 即两种恰当且可耐受的ASMs正规治疗足够长的时间仍不能实现持续性癫痫无发作。

2 流行病学

癫痫患病率是指某一特定时间内任何人群中受癫痫影响的比例, 而发病率则是某一特定时间内人群中新病例的发生率, 通过统计方法计算的流行率或发病率值都只是估计值。由于病例确定方法的不同、缺乏挨家挨户的研究以及活动性癫痫定义的差异, 为癫痫等复杂症状建立现实的流行病学指标一直是一项挑战^[6]。DRE的流行病学研究将面临许多相同的问题, 并且确定和识别耐药患者的复杂

性也会增加^[7]。一项荟萃分析纳入了 35 项研究, 包括 13 080 例癫痫患者和 3 941 例 DRE 患者, 各研究对 DRE 的定义差异很大, 仅 4 项研究符合 ILAE 定义的要求, 其数据显示癫痫患者 DRE 的合并患病率为 30% [95%CI (0.19, 0.42)], 合并发病率为 15% [95%CI (0.11, 0.19)]^[3]。此外, 另一篇最新的荟萃分析纳入了 103 篇文章, 显示 DRE 的累积发病率在儿童研究中为 25.0% [95%CI (16.8, 34.3)], 而在成人研究中为 14.6% [95%CI (8.8, 21.6)], 在社区人群中, DRE 患病率为 13.7% [95%CI (9.2, 19.0)], 而在临床队列中为 36.3% [95%CI (30.4, 42.4)], 并且经回归分析证实, DRE 在临床人群和局灶性癫痫中患病率较高^[8]。由于这两项研究中存在高质量数据有限, 定义缺乏一致性, 数据间存在较高的异质性和偏倚风险等问题, 未来相关研究应更多基于 ILAE 定义来设计更佳的研究方案, 产生准确可靠的结果。

3 潜在的耐药机制

近年来, 关于 DRE 耐药性的研究取得了一定的进展, 提出了各种耐药相关假说, 但 DRE 耐药的具体分子机制仍不明确, 其中比较热门的假说包括靶点假说、药代动力学假说、转运蛋白假说、神经元网络假说、内在的严重性假说、基因变异假说和表观遗传假说等。

3.1 靶点理论

耐药主要是由于大脑内药物作用靶点在分子水平上的获得性改变, 导致了 DRE 患者对治疗的敏感性降低^[9]。靶点假说主要基于卡马西平对海马神经元电压门控钠通道的研究, 发现了卡马西平对卡马西平耐药患者电压依赖性 Na⁺通道作用的丧失, 并认为这种敏感性的丧失可以解释 DRE 的进展, 构成了靶点假说的核心^[10]。除了电压依赖性钠离子通道外, γ -氨基丁酸 A (γ -aminobutyric acid A, GABA_A) 受体也可能发生改变。毛果芸香碱模型的研究进一步证明, GABA_A 受体的内化, 即这些受体从突触膜运输到膜下隔室, 导致功能性突触后 GABA_A 受体数量减少, 使患者对通过 GABA_A 受体发挥作用的 ASMs 产生抵抗^[11]。此外, 还有研究者认为在癫痫发生期间, GABA_A 受体可能从成人超极化抑制性受体转变为新生儿去极化兴奋性受体, 降低了对药物的敏感性^[12]。然而, 部分 DRE 患者对作用于不同治疗靶点的多个 ASMs 具有耐药性, 这一证据破坏了靶点假说的普遍性, 反而支持可能存在一种对单个 AED 非特异性的机制^[13]。目

前关于该假说的证据相当有限, 有待进一步研究和验证。

3.2 转运体假说

一些外排转运蛋白在血脑屏障 (Blood brain barrier, BBB) 的内皮细胞和其他脑细胞中过表达, 这些过表达的转运蛋白可能会降低致痫灶附近 ASMs 的细胞外浓度, 从而使这些病理改变引起的癫痫对 ASMs 的治疗产生耐药性^[14]。由外排转运蛋白引起的多药耐药性 (Multidrug resistance, MDR) 最早在化疗耐受性癌症中得到证实, 作为解释对多种 ASMs 的耐药性的假定机制^[13]。现目前最受关注的 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 是人类多药耐药-1 (Multi-drug-resistance-1, MDR1; ABCB1) 基因的产物, 具有广泛的底物特异性, 包括目前临床使用的各种结构不同的药物, 所以又称为多药转运体^[9]。此外, 在 DRE 患者的脑毛细血管内皮细胞和星形胶质细胞中也可能存在某些多药耐药蛋白 (Multidrug resistance protein, MRP) 的过度表达, 从而增加了 BBB 通透性。Brandt 等^[16]在动物癫痫模型中进一步证实了 P-糖蛋白抑制剂与苯巴比妥合用可逆转对苯巴比妥的耐药性。然而, 转运体假说仍存在争议, 需进一步研究来确定 BBB 外排转运蛋白过表达的临床相关性^[13]。

3.3 药代动力学假说

DRE 患者多药转运体表达和功能的改变不一定局限于大脑, 也可能发生在其他组织中。位于外周器官如肠道、肝脏和肾脏中的外排转运蛋白过表达降低了 DRE 患者的药物血浆浓度, 从而减少了 ASMs 可通过 BBB 并到达癫痫灶的数量^[13]。其中 P-糖蛋白可能是阻止药物从肠腔进入血液的屏障, 从而降低了药物的口服生物利用度^[17]。然而, 在动物癫痫模型中没有发现 ASMs 应答者和无应答者的药物血浆浓度的差异^[18]。并且 Lazarowski 等^[19]提出的药代动力学假说仅基于两个案例研究, 目前尚不清楚他们的观察是否仅局限于这些案例, 或者是一个更广泛的现象, 需进一步验证。

3.4 神经网络假说

Fang 等^[20]认为在基因和微环境的影响下, 反复发作过度神经活动的病理紊乱可诱发神经元变性坏死、胶质增生、轴突发芽、突触重组和神经网络重塑。在错误信息的引导下, 癫痫引起的损伤脑内残余神经元会向非生理方向延伸, 并与下突触形成异常连接, 从而形成了病理条件下的新型神经网络, 改变了癫痫样放电的来源或途径。异常神经网络的形成不仅避免了内源性抗癫痫系统的抑制作



用,也阻止了传统 ASMs 进入其靶点,最终导致了耐药性。其实,早在提出神经网络假说之前,海马硬化就被认为在 ASMs 的耐药机制中起着重要作用^[21],海马锥体神经元和齿状回的功能改变可能与耐药性密切相关。这一观点在癫痫手术切除颞叶的耐药患者中得到了证实,即切除受影响的组织通常会逆转耐药性^[22]。然而,该假说存在一定局限性,即神经网络的变化不会导致所有癫痫患者的耐药性^[13]。

3.5 内在严重程度假说

耐药性不是由特定的耐药因素造成的,而是癫痫本身的严重程度不断进展所致,即越严重的癫痫越难以治疗^[23]。随后, Rogawski 等^[24]提出了内在严重程度假说,认为耐药性是与疾病严重程度相关的癫痫的固有特性。发作频率被认为是癫痫严重程度的一个重要标志,因此,治疗前的高发作频率可能是与治疗后期癫痫长期缓解几率低的重要因素之一^[23]。此外,海马结构损伤的严重程度或其他代表疾病严重性的指标也可能与耐药性相关。然而,该假说不能充分适用于表现出波动或进化模式的 DRE 类型,此外,几乎没有证据支持癫痫的严重程度和 ASMs 反应之间存在直接的机制联系^[25],尚需动物癫痫模型或相关研究进一步验证。

3.6 基因变异假说

基因变异假说是最有力的假说之一,也可能是最基本的耐药原因,即癫痫患者存在内源性基因变异,通过各种机制降低 ASMs 的有效性。主要靶点、转运蛋白和药物代谢酶中的基因变异都可能是耐药机制的原因之一。SCN1A 基因的多态性,可能会影响编码蛋白的构象、结合或其他活性或转录后 miRNA 的稳定性,最终导致机体对钠通道阻断型 ASMs 的反应减弱,从而耐药^[26]。编码 P-糖蛋白的 ABCB1 基因则是另一个备受关注的研究热点,近年来基于不同的定义和患者群体,研究者们发现了许多基于该基因多态性的关联,但结果差异较大,仍然没有定论^[27]。此外,目前还没有可靠的、普遍的试验模型来支持由基因变异驱动的耐药机制,还需要更有力的可重复的药物基因组学研究来证明这一假说。

3.7 表观遗传假说

基因组是内源性变异的来源之一,导致不同人群之间存在不同的疾病风险。除此之外,变异还有其他来源,如基因组之外的组群,有表观基因组、转录组、蛋白质组、微生物组等。其中,构成表观基因组的分子包括组蛋白和非编码 RNA。Kobow 等^[28]认为癫痫发作可以介导表观遗传修饰,从而导

致持续的基因组甲基化、组蛋白密度、翻译后修饰以及非编码 RNA 的变化,这些变化在上述的内在严重性假说中也可能发挥重要作用。然而,由于表观基因组是动态变化的,短时间内和不同器官内都会发生变化,研究表观基因组相关耐药机制具有一定的挑战性^[28]。此外,相关研究还需要从表观现象中分离因果关系,即表观基因组改变导致了耐药性,还是耐药性产生后对表观基因组产生了影响。对此,目前仍缺乏可靠的实验证据来证明和解释这一假说,有待进一步研究。

总体来说,DRE 患者是一个高度异质性的群体,其耐药机制可能是多变的和多因素共同作用的,即耐药性很可能不是由单一机制引起的,而是更有可能是由几种机制引起的,这些机制可能同时发生在同一患者身上。

4 预警因子

尽管人们对潜在的分子和细胞途径的了解越来越多,但由于癫痫的复杂性和多因素性及其异质性,目前还没有更有效方法来预防高危人群的癫痫发展^[29],尤其是耐药性的产生。因此,DRE 特异性治疗的远景依赖于预警模型的建立,通过开发新的无创性预警因子来早期识别 DRE,进而改善疾病早期预后和支持精确医学。

近年来,在美国、加拿大、西欧和印度的研究已经确定了一些临床预测因素,如早期发病、脑电图异常、单纯部分性、强直性和肌阵挛性发作、癫痫持续状态史、发育迟缓以及计算机断层扫描和磁共振成像的异常脑成像结果等^[30]。Zhang 等^[31]在一组纳入 107 例伴有听觉特征的 DRE 患者的研究中发现,癫痫发作年龄 ≤ 10 岁,第一用药是奥卡西平和睡眠中癫痫发作可能有助于早期诊断 DRE。其中,与耐药性相关的最有意义的预测因素是第一用药,早期使用奥卡西平是耐药的负向预测因子,这可能为减少耐药风险提供一个干预点。Orozco 等^[32]在对哥伦比亚地区 133 例成年全面性癫痫患者的研究中发现,伴有先兆的全面性癫痫、神经系统检查异常和癫痫持续状态是 DRE 的预测因素。在较早的一项关于儿童的前瞻性病例对照研究中发现,发病年龄 <1 岁、发病时发作频率高、新生儿癫痫发作阳性史、癫痫发育延迟和持续状态、神经功能缺陷、脑成像结果异常在儿童 DRE 患者中更常见^[30]。类似的,最近的一项对儿童的回顾性队列研究中表明,预测因素主要有发病年龄 <1 岁、先前的神经功能障碍和异常脑电图结果,而神经功能障碍则是最

强的预测因素^[33]。为评估 2 岁以下儿童 DRE 的预测因素, Yildiz 等^[34] 将 229 例年龄在 1~24 月龄之间确诊的癫痫患儿纳入研究, 其中, 140 例 (61%) 患者符合 DRE 的标准, 多元逻辑回归分析显示癫痫持续状态、发育迟缓、多灶性癫痫样放电 DRE 强有力的预测因素。Voll 等^[35] 也支持这一观点, 在一项专门针对成人全局性癫痫患者的研究中, 发现发育迟缓意味着更广泛和严重的脑损伤, 它是一个明确的孤立危险因素, 可预测全面性癫痫的耐药性, 除此之外, 隐源性癫痫和症状性癫痫患者发生 DRE 的风险明显高于特发性癫痫患者, 神经影像学异常也是 DRE 的预测因子^[35]。

越来越多的证据表明, 炎症在癫痫中起着重要的病理生理作用^[36]。一些基本无创的血液预警因子可能帮助早期预测 DRE 的发生, 现已有研究显示, DRE 患者血清中 CD4 T 细胞的比例显著增加, 尤其是表现为 Th17 和 Th1 表型的促炎 CD4 T 细胞的比例显著增加。并且与对照组相比, 癫痫和 DRE 患者血清中的神经保护因子和抗炎细胞因子 IL-4 降低^[37], 同时, DRE 患者的血清神经丝轻链 (Neurofilament light chain, NFL) 水平也显著升高。此外, 有研究表明 DRE 患者血液中高迁移率蛋白 1 (High mobility group box 1, HMGB1) 水平显著高于健康对照组和药物控制癫痫患者^[38], HMGB1 可以作为 DRE 的潜在生物标志物, 用于提高现有临床指标的敏感性和准确性^[39]。趋化因子是一种可能将外周炎症与神经元过度兴奋联系起来的介质, 有数据显示, 趋化因子 C-C 基序配体 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2) 多态性将导致更高水平的 CCL2 产生, 与 DRE 高易感性相关^[40], 血浆中胸腺和活化调节趋化因子 (Thymus and activation regulated chemokine, TARC; CCL17) 和可溶性细胞内粘附分子 5 (Intercellular adhesion molecule 5, ICAM5) 的比值准确地区分了对照组和 DRE 患者^[41]。

多项靶标研究和全基因组 miRNA 表达谱表明, miRNAs 在癫痫患者大脑中存在差异性表达, 并通过调节与癫痫相关的靶点和通路, 如钾通道、c-氨基丁酸、神经营养因子信号传导和轴突引导等参与癫痫发作。一项慢性 DRE 大鼠模型研究报道称, miR-146a 基因沉默可减轻 DRE 的病理改变, 从而改善耐药^[42]。考虑到 miR-146a 和 miR-134 在神经炎症和树突功能中的作用, 另一项前瞻性研究分析了 162 例部分性发作伴有意识障碍的癫痫患者血清 miR-134 和 miR-146a 水平^[43], 结果表明, DRE 患者循环 miR-134 和 miR-146a 水平均升高。

数据分析表明, 循环 miR-134/146a 水平升高的患者发生 DRE 的风险显著更高。因此, 血清 miR-134/146a 水平升高可能与 DRE 的高风险相关, 并可构成新的无创性分子标记物, 改善疾病早期预后, 支持精准医疗^[43]。

5 治疗

若怀疑癫痫患者存在耐药性, 需要对癫痫的诊断进行重新评估诊断及治疗方案是否正确, 除外“医源性 DRE”, 并排除心因性非癫痫性发作^[44]。一旦确诊为 DRE, 需要考虑各种治疗方法, 最常见的是进行 ASMs 的序贯试验, 在连续的 ASMs 方案下, DRE 患者产生癫痫发作的可能性逐渐降低^[45], 联合治疗也已广泛应用于 DRE 患者^[46]。目前, 已有几种新型药物正在进行临床试验, 如依维莫司 (Everolimus)^[47]、塞奥巴马 (Cenobamate)^[48] 等。使用一些作用于耐药机制的药物进行附加治疗, 如使用 P-糖蛋白抑制剂或抗炎药物等, 也是一种很有前途的克服耐药的治疗途径。另外, 非药物治疗方法发展飞速, 包括癫痫手术、迷走神经刺激 (Vagus nerve stimulation, VNS)、脑深部刺激 (Deep brain stimulation, DBS)、响应神经刺激 (Responsive neurostimulation, RNS)、生酮饮食 (Ketogenic diet, KD) 等^[49]。此外, 精准医疗是一种根据基因、生物标志物、表型或社会心理特征针对个体患者需求的个性化治疗, 近年来, 由于患者病历的广泛数字化, 基因、影像、电生理和生化测试的发展以及健康信息和通信技术的进步, 促进了精准医疗的发展^[50], 这种可以识别特定癫痫的病因并建立合理的治疗方法, 可能为治疗 DRE 提供新策略。新的成像技术也可能有助于增加对癫痫患者耐药机制的了解, 并指导个别患者的治疗。遗传学在确定对药物反应敏感的患者以及确定某些类型癫痫的病因学基础方面发挥了重要作用, 促进了癫痫的精准治疗。

6 小结与展望

综上, 克服耐药性仍是在治疗癫痫患者时面临的一个关键挑战, 需要基础研究者和临床医生的共同努力。未来研究应更加关注癫痫患者产生耐药性的具体分子机制, 进一步建立临床相关的非侵入性预警模型, 使临床医生在疾病早期即给予适当的干预治疗或提供更个体化的精准治疗, 改善 DRE 患者的临床预后。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18024.
- 2 Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, *et al.* Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. Epilepsia, 2010, 51(5): 883-890.
- 3 Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, *et al.* The epidemiology of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Epilepsia, 2018, 59(12): 2179-2193.
- 4 Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, *et al.* The consequences of refractory epilepsy and its treatment. Epilepsy Behav, 2014, 37: 59-70.
- 5 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia, 2010, 51(6): 1069-1077.
- 6 Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity-the worldwide prevalence of epilepsy. Epilepsia, 2014, 55(7): 958-962.
- 7 Janmohamed M, Brodie MJ, Kwan P. Pharmacoresistance - epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment. Neuropharmacology, 2020, 168: 107790.
- 8 Sultana B, Panzini MA, Veilleux Carpentier A, *et al.* Incidence and Prevalence of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Neurology, 2021, 96(17): 805-817.
- 9 Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. Brain, 2006, 129(Pt 1): 18-35.
- 10 Remy S, Gabriel S, Urban BW, *et al.* A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. Ann Neurol, 2003, 53(4): 469-479.
- 11 Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. J Neurosci, 2005, 25(34): 7724-7733.
- 12 Ben-Ari Y, Khalilov I, Kahle KT, *et al.* The GABA excitatory/inhibitory shift in brain maturation and neurological disorders. Neuroscientist, 2012, 18(5): 467-486.
- 13 Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-resistant epilepsy: multiple hypotheses, few answers. Front Neurol, 2017, 8: 301.
- 14 Löscher W, Potschka H. Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. Nat Rev Neurosci, 2005, 6(8): 591-602.
- 15 Saunders NR, Habgood MD, Møllgård K, *et al.* The biological significance of brain barrier mechanisms: help or hindrance in drug delivery to the central nervous system? F1000Res, 2016, 5.
- 16 Brandt C, Bethmann K, Gastens AM, *et al.* The multidrug transporter hypothesis of drug resistance in epilepsy: proof-of-principle in a rat model of temporal lobe epilepsy. Neurobiol Dis, 2006, 24(1): 202-211.
- 17 Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. Trends Pharmacol Sci, 2004, 25(8): 423-429.
- 18 Löscher W. Animal models of seizures and epilepsy: past, present, and future role for the discovery of antiseizure drugs. Neurochem Res, 2017, 42(7): 1873-1888.
- 19 Lazarowski A, Czornyj L, Lubienieki F, *et al.* ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy. Epilepsia, 2007, 48 Suppl 5: 140-149.
- 20 Fang M, Xi ZQ, Wu Y, *et al.* A new hypothesis of drug refractory epilepsy: neural network hypothesis. Med Hypotheses, 2011, 76(6): 871-876.
- 21 Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. Epilepsia, 2005, 46(6): 858-877.
- 22 Wiebe S, Jette N. Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy. Nat Rev Neurol, 2012, 8(12): 669-677.
- 23 Rogawski MA, Johnson MR. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness. Epilepsy Curr, 2008, 8(5): 127-130.
- 24 Rogawski MA. The intrinsic severity hypothesis of pharmacoresistance to antiepileptic drugs. Epilepsia, 2013, 54 Suppl 2: 33-40.
- 25 Loscher W, Klotz U, Zimprich F, *et al.* The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. Epilepsia, 2009, 50(1): 1-23.
- 26 Tate SK, Depondt C, Sisodiya SM, *et al.* Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(15): 5507-5512.
- 27 Loscher 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.
- 28 Kobow K, El-Osta A, Blümcke I. The methylation hypothesis of pharmacoresistance in epilepsy. Epilepsia, 2013, 54 Suppl 2: 41-47.
- 29 Pitkänen A, Löscher W, Vezzani A, *et al.* Advances in the development of biomarkers for epilepsy. The Lancet Neurology, 2016, 15(8): 843-856.
- 30 Gururaj A, Sztriha L, Hertecant J, *et al.* Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. J Psychosom Res, 2006, 61(3): 343-347.
- 31 Zhang L, Zhu X, Peng A, *et al.* Predictors of drug-resistance in epilepsy with auditory features. Epilepsy Res, 2020, 164: 106353.
- 32 Orozco-Hernandez JP, Quintero-Moreno JF, Marin-Medina DS, *et al.* Multivariable prediction model of drug resistance in adult patients with generalized epilepsy from Colombia: a case-control study. Epilepsy Behav, 2018, 88: 176-180.
- 33 Boonluksiri P, Visuthibhan A, Katanyuwong K. Clinical prediction rule of drug resistant epilepsy in children. J Epilepsy Res, 2015, 5(2): 84-88.
- 34 Yildiz EP, Gunes D, Bektas G, *et al.* Predictive factors of drug-resistant epilepsy in children presenting under 2 years of age: experience of a tertiary center in Turkey. Acta Neurol Belg, 2018, 118(1): 71-75.
- 35 Voll A, Hernandez-Ronquillo L, Buckley S, *et al.* Predicting drug resistance in adult patients with generalized epilepsy: A case-control study. Epilepsy Behav, 2015, 53: 126-130.
- 36 Vezzani A, French J, Bartfai T, *et al.* The role of inflammation in epilepsy. Nat Rev Neurol, 2011, 7(1): 31-40.
- 37 Ouedraogo O, Rebillard RM, Jamann H, *et al.* Increased frequency of proinflammatory CD4 T cells and pathological levels of serum neurofilament light chain in adult drug-resistant epilepsy. Epilepsia, 2021, 62(1): 176-189.
- 38 Walker LE, Frigerio F, Ravizza T, *et al.* Molecular isoforms of high-mobility group box 1 are mechanistic biomarkers for epilepsy. J Clin Invest, 2019, 129(5): 2166.
- 39 van Vliet EA, Aronica E, Vezzani A, *et al.* Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarker candidates in



- epilepsy: emerging evidence from preclinical and clinical studies. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018, 44(1): 91-111.
- 40 He X, Li Y, Liu Z, *et al*. The association between CCL2 polymorphisms and drug-resistant epilepsy in Chinese children. *Epileptic Disord*, 2013, 15(3): 272-277.
- 41 Pollard JR, Eidelman O, Mueller GP, *et al*. The TARC/sICAM5 ratio in patient plasma is a candidate biomarker for drug resistant epilepsy. *Front Neurol*, 2012, 3: 181.
- 42 Zhang HL, Lin YH, Qu Y, *et al*. The effect of miR-146a gene silencing on drug-resistance and expression of protein of P-gp and MRP1 in epilepsy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(8): 2372-2379.
- 43 Leontariti M, Avgeris M, Katsarou MS, *et al*. Circulating miR-146a and miR-134 in predicting drug-resistant epilepsy in patients with focal impaired awareness seizures. *Epilepsia*, 2020, 61(5): 959-970.
- 44 Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Epidemiology of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*, 2015, 46: 60-65.
- 45 Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, *et al*. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 2012, 78(20): 1548-1554.
- 46 Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, *et al*. Epilepsy: new advances. *The Lancet*, 2015, 385(9971): 884-898.
- 47 Arnold S. Cenobamate: new hope for treatment-resistant epilepsy. *The Lancet Neurology*, 2020, 19(1): 23-24.
- 48 Zaccara G, Schmidt D. Antiepileptic Drugs in clinical development: differentiate or die? *Curr Pharm Des*, 2017, 23(37): 5593-5605.
- 49 Engel J, Jr. What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture. *Neurology*, 2016, 87(23): 2483-2489.
- 50 Nabbout R, Kuchenbuch M. Impact of predictive, preventive and precision medicine strategies in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(12): 674-688.

• Epilepsia 专栏 •

炎症、癫痫发作和癫痫发生： 对人类疾病的探索

Tan TH, Perucca P, O'Brien TJ, *et al*

高凡凯 李硕 译, 薛国芳 审

【摘要】 癫痫在历史上被认为是一种神经元信号异常传导的疾病, 表现为癫痫发作。随着大量自身抗体的发现和对自身免疫性脑炎认识的不断加深, 人们越来越重视先天性和适应性免疫系统在癫痫发作和癫痫发生中的作用。在不同的癫痫发作相关的神经炎症和自身免疫性疾病中, 不同程度观察到了致病性抗体、补体激活、CD8⁺细胞毒性 T 细胞和小胶质细胞激活。这些异常的免疫反应被认为会导致神经元信号传导破坏, 产生急性症状性癫痫发作, 并且在某些情况下, 还会发展为长期的自身免疫性癫痫。虽然早期使用免疫调节疗法可以改善自身免疫性脑炎和自身免疫性癫痫的预后, 但患者的识别和治疗方法的选择并不总是明确。本篇综述讨论了免疫系统的不同成分在各种形式的癫痫发作中的作用, 包括自身免疫性脑炎、自身免疫性癫痫、Rasmussen 脑炎、热性感染相关性癫痫综合征和新发难治性癫痫持续状态。尤其是讨论了在这些疾病中观察到的病理生理学和独特的细胞因子谱, 及其与诊断、预后和治疗决策的联系。

【关键词】 神经系统自身免疫性疾病、细胞因子、癫痫、癫痫发作

要点

- 先天性和适应性免疫反应均与癫痫发作和癫痫发生有关, 其机制包括致病性抗体、细胞毒性 T 细胞、补体激活和反应性小胶质细胞

- 目前自身免疫性癫痫的诊断需要自身抗体阳性或存在综合征表现, 但它们并不会总是皆出现。需要新的生物标记物来协助准确诊断和及时治疗

- 对于自身免疫性和神经炎症介导的癫痫发作如何合理和及时地进行免疫治疗以及何时停止免疫治疗的决策还不是很清楚。更多地了解潜在发病机制将有助于合理的治疗选择

- 细胞因子是一个参与细胞间通讯的小分子家族, 是表征异常免疫反应、识别各种癫痫发作和癫痫综合征中持续炎症的潜在生物标志物

- 抗体介导的自身免疫性脑炎升高了 B 细胞趋化因子、C-X-C 基序配体 13 以及 T 辅助 (Th) 17 细胞相关细胞因子白细胞介素 (IL)-17 和 IL-23 的水平; 目前的二线疗法包括利妥昔单抗和环磷酰胺, 但不单独使用抗 Th17 疗法

- 在新发难治性癫痫持续状态和热性感染相关性癫痫综合征和针对这些细胞因子的治疗中发现升高的促炎细胞因子, 如 IL-6、肿瘤坏死因子 α 和

IL-1 β , 在这种情况下针对这些细胞因子的治疗在一些情况下有效

近年来, 随着我们对自身免疫性脑炎认识的加深, 自身免疫和神经炎症在癫痫发作和癫痫发生中的作用越来越引起人们的兴趣。越来越多的人认识到, 神经炎症在这些过程中起着一系列的连续作用 (图 1)。众所周知, 自身免疫性脑炎 (Autoimmune encephalitis, AEs) 可导致急性症状性癫痫发作和癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE), 具有不同的长期致病潜力, 免疫系统在其中起着关键的致病作用。自身免疫性脑炎包括抗体阳性和抗体阴性 AEs, 它们可能是副肿瘤综合征的一部分, 也可能单独发生。此外, 还存在这样的综合征: 以前健康的患者出现难治性 SE 和脑病, 未发现具体病因, 但推测可能存在自身免疫或神经炎症机制, 如新发难治性癫痫持续状态 (New-onset refractory status epilepticus, NORSE)、热性感染相关性癫痫综合征 (Febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES)、学龄期儿童的恶性癫痫性脑病 (Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children, DESC) 和 Rasmussen 脑炎, 这些情况通常以发展为慢性耐药性癫痫 (Drug-resistant epilepsy, DRE) 而告终。炎症的细微变化主要涉及小胶质细胞、星形胶质细胞、神经元和血脑屏障 (Blood-brain barrier,



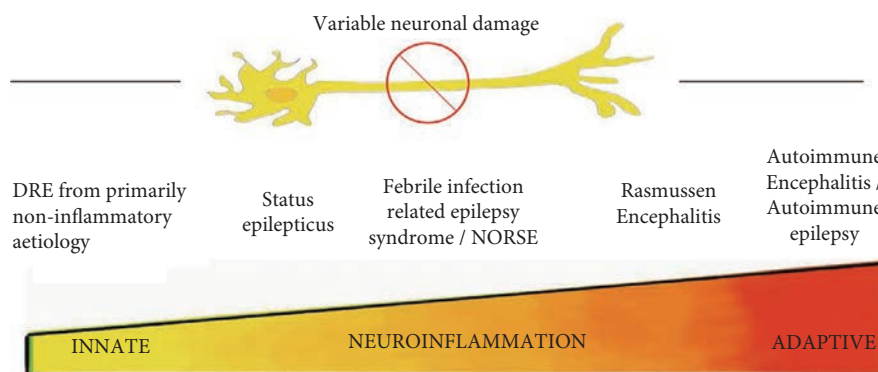


图1 神经炎症和癫痫谱

图的一端是自身免疫性癫痫，其中免疫系统具有关键的致病作用。适应性免疫系统主要参与其中，并且有很好的证据表明免疫治疗有效；图的另一端为炎症水平低的癫痫，主要涉及先天免疫系统。中间是 Rasmussen 脑炎、NORSE 和 FIRES 等综合征，其中神经炎症也很重要，但对免疫治疗的反应较低。与此同时，神经元损伤是多变的，可以在全部范围内观察到，且与疾病有关

BBB)的内皮细胞，这类变化在对患有 SE 和 DRE 的患者进行血清学、脑脊液 (Cerebrospinal fluid, CSF) 或组织病理学检测时被观察到，其中的因果关系更为复杂。DRE 患者的脑组织样本中促炎细胞因子如白细胞介素 1- β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 和高迁移率族蛋白 B1 (High-mobility group protein B1, HMGB1) 升高，在动物研究中，它们不仅在癫痫发作的情况下升高，而且似乎有助于癫痫发生和癫痫发作控制的恶化。这种潜在的正反馈循环可以解释为什么新发 SE 患者的癫痫风险随着 SE 严重程度的增加而增加。尤其是，新发的 SE 患者发展为癫痫的一般风险为 30% ~ 40%，而在难治性癫痫持续状态 (定义为使用了两种抗癫痫发作药物但仍有癫痫发作) 的患者中上升至 87.5%。

本文对炎症在癫痫发作产生和癫痫发生中的作用进行了批判性综述，通过对代表性疾病的探索，突出了免疫系统不同分支的致病机制。尤其是讨论了属于以下两类的各种疾病：表现为 NORSE 的 AEs 和神经炎症相关综合征。对于每种疾病，皆会回顾其临床表现和病程，之后是推定的免疫机制。

抗体检测的特异性取决于所使用的实验室技术，且基于细胞的检测优于其他技术 (如蛋白质印迹)，进一步的讨论超出了本综述的范围。若读者希望获得有关 AEs 相关癫痫发作的更全面的临床信息，可参阅其他优秀的综述。

1 自身免疫性脑炎

AEs 包括一组正在不断扩大的综合征，免疫系统在其发病机制中起关键作用。癫痫发作 (包括最极端的情况：SE) 是这组疾病的共同特征，这与 Graus 等概述的诊断标准一致。越来越多的抗体被

证明与 AEs 的一些亚型相关。但这些抗体的致病机制不同：其中针对神经元细胞表面抗原或突触蛋白的抗体被认为是通过直接作用致病的；而那些针对神经元细胞内抗原的抗体则被认为是自身免疫过程中潜在的附带现象，T 细胞可能在其中起主要作用。AEs 不同综合征间的治疗效果和癫痫发生率、癫痫复发率有所不同。与针对细胞内抗原的抗体相比，存在细胞表面抗原抗体的患者对免疫疗法的治疗效果更好，并且后续出现癫痫的可能性更低。AEs 后癫痫的发生可能是由于持续的炎症，或由于炎症过程消退后持续存在的神经元网络的不可逆变化而导致自发性癫痫发作。

抗富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白 (Anti-leucine rich glioma inactivated 1, LGI1)、 γ -氨基丁酸 A 受体 (γ -aminobutyric acid A receptor, GABA_AR)、 γ -氨基丁酸 B 受体 (γ -aminobutyric acid B receptor, GABA_BR) 抗体介导的 AEs 的癫痫发作风险最高，约 74% ~ 90% 的抗 LGI1 抗体介导的 AEs 患者和 >90% 的抗 GABA_AR 抗体和抗 GABA_BR 抗体介导的 AEs 患者出现癫痫发作。据估计，6% ~ 19% 的抗 LGI1 抗体介导的 AEs 患者和 20% ~ 64% 的抗 GABA_BR 抗体介导的 AEs 患者出现 SE。在一项 26 例抗 GABA_AR 抗体介导的 AEs 患者的研究中，11 例发生了 SE 或部分性发作持续状态 (Epilepsia partialis continua, EPC)，然而，在一项 6 例高滴度抗体患者组成的小队列研究中，SE 或 EPC 的发生率为 100%。EPC 是局灶性运动性 SE 的一种类型，表现为持续数小时至数周的自发局灶性阵挛或肌阵挛性运动。在抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (Anti-N-methyl-d-aspartate receptor, NMDAR) 抗体介导的 AEs 患者中，高达 80% 出现癫痫发作，10% 出现

SE。与副肿瘤性边缘性脑炎相关的癫痫发作也很常见,约40%~60%的副肿瘤性边缘性脑炎的患者会出现癫痫发作。反之,表现为SE的患者患中枢神经系统(Central nervous system, CNS)自身免疫性疾病的风险约为2.5%,且往往为年轻的难治性癫痫发作的患者。正确认识AEs很重要,AEs的治疗不能仅仅依赖抗癫痫发作药物,在某些情况下还包括对癫痫发作和SE进行早期免疫治疗和肿瘤检查。

与神经元细胞表面抗原相关的两种最常见的AEs是抗NMDAR抗体和抗LGI1抗体介导的AEs。尽管在这两种情况下发生急性症状性癫痫发作的风险很高,但发生慢性癫痫的风险很低。不到5%~33%由抗NMDAR抗体介导的AEs患者在>2年的随访中出现长期癫痫发作。尽管高达30%~40%的抗LGI1抗体介导的AEs患者持续使用抗癫痫发作药物,但仅有9%~22%的患者在≥2年的随访后仍有癫痫发作。这表明,至少在大多数情况下,癫痫发作的产生是可逆的。抗GABA_BR抗体介导的AEs出现急性症状性癫痫发作的概率也很高,但与抗NMDAR抗体和抗LGI1抗体介导的AEs不同,它发展为癫痫的风险更高。一项包括11例抗GABA_BR抗体介导的AE患者的研究发现,患者2年后出现持续癫痫发作的概率为45%。相比之下,在另一组由15例抗GABA_BR介导的AE患者组成的队列研究表明在3~72个月的随访时间里,5例在6个月内死亡、2例失访、7例癫痫无发作,但该研究并未描述抗癫痫发作药物的使用情况。因此,在决定撤销该组的抗癫痫发作药物时,应考虑到这一点。在这些情况下,几乎没有证据来指导抗癫痫发作药物的选择;然而,在一项针对153例抗LGI1、NMDAR或GABA_BR抗体介导的AEs患者的研究中,尽管在其他两种亚型中无差异,但仍有人认为在治疗与LGI1脑炎有关的癫痫发作方面卡马西平比左乙拉西坦和丙戊酸钠更有效。同样,一项回顾性研究发现钠通道阻断剂(卡马西平、奥卡西平、拉克酰胺和苯妥英钠)似乎对控制癫痫发作更有效:在50例疑似AEs患者中,9例在单独服用这些抗癫痫发作药物或仅加入免疫疗法后癫痫发作得到控制。相比之下,尽管左乙拉西坦是最常见的抗癫痫发作药物,但服用左乙拉西坦的患者并不能达到癫痫无发作^[44]。值得注意的是,这9例药物治疗有效的癫痫患者包括1例抗LGI1抗体阳性、1例抗接触蛋白相关蛋白2(Anti-Contactin Associated Protein 2, CASPR2)抗体阳性和1例高滴度谷氨酸脱羧酶65(Glutamic acid

decarboxylase 65, GAD65)抗体阳性患者,其余为抗电压门控钾通道复合物(Anti-voltage-gated potassium channel complex, VGKCc)抗体阳性、抗甲状腺过氧化物酶(Anti-Thyroid Peroxidase, TPO)抗体阳性、抗神经节乙酰胆碱受体抗体阳性患者,同时也存在抗体阴性的患者,说明其中也可能存在非免疫机制。在选择抗癫痫发作药物时,也需要考虑药物的副作用。在抗LGI1抗体阳性的AEs群体中,29%~41%的患者对抗癫痫发作药物如卡马西平、苯妥英钠、丙戊酸钠和左乙拉西坦等存在皮肤不良反应,如Stevens-Johnson综合症。目前尚不清楚为什么抗LGI1阳性的AEs患者有如此高的皮肤不良反应风险。抗LGI1抗体阳性的AEs患者中HLADRB1*07:01等位基因和DQB1*02:02等位基因的阳性率高于健康对照组,表明抗LGI1阳性的AEs有遗传倾向。这虽然可能提供了对自身免疫机制的见解,但它们不同于与抗癫痫发作药物皮肤药物反应风险增加相关的HLA亚型。除皮肤不良反应外,56%~65%的抗LGI1阳性的AEs患者出现低钠血症,这些患者大多有认知障碍,钠通道阻断剂可能会加重这种情况。当使用这些药物时,应警惕这些副作用的产生。

虽然抗体介导的AEs患者发展为癫痫的风险一般为低至中度,但针对抗细胞内抗原抗体和抗GAD抗原抗体介导的边缘性脑炎发展为癫痫的风险显著增加。例如,大多数抗Hu抗体和抗GAD抗体介导的自身免疫性边缘性脑炎都会发展为癫痫。

此外,还存在自身免疫性癫痫的概念,根据2017年国际抗癫痫联盟(ILAE)癫痫分类系统,自身免疫性癫痫是指“有证据表明存在由自身免疫介导的中枢神经系统炎症”的癫痫。该分类包括与AEs相关的癫痫患者,以及那些患有癫痫但不完全符合AEs诊断标准的患者。在某些人群中,自身免疫性癫痫的发病率可能相对较高。例如,在一项对112例原因不明的成人发作性癫痫患者的研究中发现,34.8%的病例存在血清自身免疫抗体,包括抗LGI1、NMDAR、GAD、Hu和VGKCc抗体。然而,这些抗体并未在脑脊液中进行检测,并且血清GAD和VGKCc的滴度较低,这两种抗体在自身免疫性神经系统综合征方面的意义仍值得怀疑。

ILAE癫痫分类系统更加强调病因,提醒临床医生要治疗潜在的炎症,而不仅仅是癫痫发作。然而,正如前文所述,许多AEs患者,特别是那些具有神经元细胞表面抗原抗体的患者,不会发展成癫痫。考虑到这一点,最近ILAE建议将患者分成两

组：①继发于自身免疫性脑炎的急性症状性癫痫发作，即在疾病炎症急性期（或疾病复发期）出现癫痫发作的患者，且免疫疗法可能有效；②自身免疫相关性癫痫，指超过这些时期且对免疫治疗无效的癫痫发作。该分组有助于基于潜在的病理生理学和癫痫发生机制进行更有针对性的讨论，从而指导治疗和更好地定义治疗终点。

1.1 疾病的免疫学机制

1.1.1 抗 NMDAR 抗体介导的自身免疫性脑炎

抗 NMDAR 抗体介导的 AEs 是一种包括癫痫发作、认知功能障碍和精神症状在内的综合征，这些症状可发展为昏迷、自主神经功能障碍和运动障碍。在疾病早期，30%~58% 的患者在脑电图 (Electroencephalography, EEG) 上表现为极度 δ 刷（在对称、广泛同步的 1~3 Hz 的 δ 波基础上，叠加 20~30 Hz 的 β 波），这可能与较差的预后相关。在抗 NMDAR 抗体介导的 AEs 成人患者中 70%~90% 为女性，20%~59% 患有相关肿瘤，绝大多数是卵巢畸胎瘤。在这些患者中发现，卵巢畸胎瘤中含有表达 NMDAR 的神经组织，免疫荧光技术已经证明患者的自身抗体可与这些受体结合。此外，肿瘤相关生发中心合成 NMDAR (NR1) 抗体的证据表明，肿瘤通过这种机制产生相关抗体免疫攻击隐藏于免疫豁免部位如中枢神经系统等特殊部位的抗原，导致这些部位免疫耐受的失效。疱疹病毒性脑炎和暴露于免疫检查点抑制剂也可导致继发性 AEs，最常见的是抗 NMDAR 介导的 AEs，这提供了免疫耐受失效的其他例子。

无论诱发事件是什么，随后的脑炎还涉及鞘内抗体的产生，大多数研究显示，抗 NMDAR 抗体的脑脊液和血清浓度均很高，并且在中枢神经系统血管周围和间质有浸润的抗体分泌细胞。NMDAR 抗体进入中枢神经系统后，通过与神经元细胞表面的 NMDAR 结合和交联发挥作用，最终导致其内化和功能丧失（图 2）。这一过程似乎具有浓度依赖性和可逆性，并且脑脊液中抗体滴度通常与病程一致。在对尸检的病理研究中，免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG) 沉积物遍布整个中枢神经系统，以海马、基底前脑、基底节区和颈髓为主，并且其中主要为 IgG1 亚类，这是对可溶性和膜蛋白抗原的反应而诱导的一个亚类。虽然 IgG1 激活的周围补体已经显示沉积在畸胎瘤的神经成分中，但在抗 NMDAR 抗体介导的 AEs 患者的中枢神经系统中似乎没有出现这种情况。

此外，尸检标本可以在海马、基底前脑、基底

节区和脊髓看到小胶质细胞的激活，如小胶质细胞形态改变和 CD68 抗体免疫反应性改变。小胶质细胞是中枢神经系统的常驻免疫细胞，具有吞噬、细胞因子分泌和 T 细胞激活以及抗原呈递的特性，这些特性因抗原刺激而异。这些特性可以起神经保护作用，也可以在各种人类中枢神经系统疾病中导致神经退行性变。在适应性细胞免疫方面，抗 NMDAR 抗体介导的 AEs 患者的活检和尸检标本的病理标本检查显示：T 细胞极少浸润到脑实质，并且表达细胞毒性标志物（如 T 细胞胞浆内抗原-1、颗粒酶 B、穿孔蛋白）的细胞很少，这表明细胞免疫的作用小于体液免疫（表 1）。

目前还不完全了解在抗 NMDAR 抗体阳性的 AEs 患者中癫痫是如何发作的。谷氨酸是主要的中枢兴奋神经递质和 NMDAR 激动剂。一项研究利用海马体内微透析测量细胞外中枢神经系统谷氨酸浓度和利用深度电极记录癫痫发作，6 例耐药性癫痫患者在癫痫发作期间和发作前细胞外液中谷氨酸的浓度增加。虽然谷氨酸具有兴奋活性，但它也可能参与限制癫痫发作活动的负反馈机制。在啮齿动物模型中，谷氨酸通过 NMDAR 依赖的途径促进小胶质细胞树突向神经元延伸，导致小胶质细胞 ATP 释放和 P2Y₁₂ 受体激活。在 P2Y₁₂ 基因敲除小鼠中，小胶质细胞树突延伸的减少与诱发癫痫发作的延长有关，这表明这种 NMDAR 依赖的小胶质细胞-神经元相互作用具有抗癫痫作用。另一个可能的机制是抑制性 GABA 能中间神经元上的 NMDAR 减少，导致兴奋性神经元的去抑制作用和癫痫发作阈值降低。与 GRIN1 相关的神经发育障碍是由 GRIN1（编码 NMDAR 的 GluN1 亚单位）功能丧失或适应性突变引起的，约 65% 的患者出现了癫痫发作，这进一步支持了 NMDAR 在癫痫发作中起作用。这种疾病模型也模拟了抗 NMDAR 抗体介导的 AEs 的其他功能障碍，如运动障碍和认知功能障碍。功能丧失与异常均可能导致癫痫发作，这也提示了癫痫发作产生和 NMDAR 之间的复杂性。

总的来说，活检或尸检标本的人类病理研究并未发现显著的神经元死亡。虽然在常规磁共振成像 (MRI) 扫描上没有显示明显的长期脑部结构变化，但在更详细的体积、功能和弥散张量成像 (DTI) MRI 上可以显示出海马区萎缩、海马区功能连接改变和广泛的白质损伤，这与疾病的严重程度和长期认知障碍结果相一致。MRI 上的相对细微的改变和病理上较少神经元的死亡，以及急性癫痫



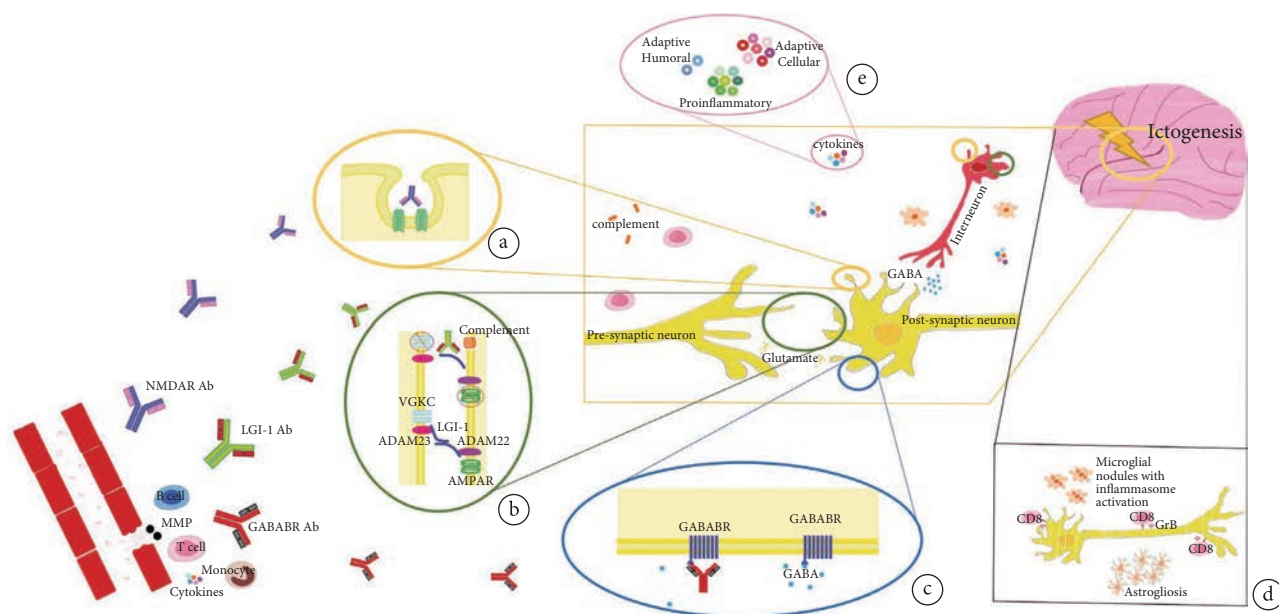


图2 疾病中的自身免疫和神经炎症机制

免疫耐受性丧失和炎症反应导致涉及基质金属蛋白酶和细胞因子的血脑屏障渗漏,炎症介质和细胞外渗到中枢神经系统(CNS)。随后发生局部免疫反应和鞘内产生抗体和细胞因子。抗体可通过(a)受体内化(抗NMDAR自身免疫性脑炎)、(b)破坏突触蛋白定位(抗LGI1自身免疫性脑炎)或(c)充当神经递质拮抗剂(抗GABA_BR自身免疫性脑炎)发挥作用。(d)Rasmussen脑炎中出现CD8⁺细胞毒性T细胞相关的神经元损伤和小胶质细胞活化和炎症小体上调的星形胶质细胞增生。(e)许多细胞因子协调这些反应,它们形成细胞之间的交流,并且观察到涉及到的免疫系统之间独特的交流方式。ADAM22,一种去整合素和金属肽酶结构域22;ADAM23,一种去整合素和金属肽酶结构域23;AMPA,α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体;GABA,γ-氨基丁酸;GABA_BR Ab,γ-氨基丁酸B受体抗体;GrB,颗粒酶B;LGI1 ab,富含亮氨酸的胶质瘤活化1抗体;MMP,基质金属蛋白酶;NMDAR ab,N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体;VGKC,电压门控钾通道

发作的高风险但长期癫痫的低风险,这些证据支持这主要是一个由抗体介导的可逆的过程,其中神经元网络中具有急性功能变化和低致痫潜能。然而,详细影像学研究的慢性变化解释了大多数病人存在的远期功能和认知障碍。

1.1.2 抗LGI1抗体介导的自身免疫性脑炎 边缘性脑炎是抗LGI1抗体阳性的AEs患者最常见的表现,在男性患者中更为常见,发病年龄通常在60~70岁,约10%的病例与潜在的恶性肿瘤有关。这种综合征典型表现为在数周至数月内出现的早期面臂肌张力障碍性发作(Early faciobrachial dystonic seizures, FBDSs),随后出现其他癫痫类型发作、记忆障碍、行为改变、失眠、自主神经功能紊乱和低钠血症。FBDSs是本病的主要特征,发生在25%~47%的患者中,通常先于其他症状数周至一个月。主要表现为面部和手臂的短暂肌张力障碍性收缩,每次持续1~5s,每天可发生2~960次,平均为10~66次/天。FBDSs还可伴有其他特征,如呼吸困难、口腔不自主发声,约1/4的患者出现意识丧失。在大多数FBDSs中,未发现与之相关的EEG异常,这一表现曾在过去导致了其围绕癫痫病因的争论。然而,在一项包含7例FBDSs患者

的研究中,7例FBDSs均在右侧额叶区检测到慢波,结合前期的运动活动,提示为皮质起源。42%的病例MRI显示在基底神经节有T1或T2改变,这通常在无FBDSs的患者中看不到。FBDSs患者的PET扫描结果包含基底神经节高代谢,较少见的低代谢,以及相关的运动和感觉皮层高代谢。这些特征,连同EEG结果、PET上的基底神经节和皮质变化,以及MRI上的基底神经节异常,提示涉及基底神经节和初级运动皮层的网络的深部癫痫发作源。在没有接受免疫治疗的情况下,仅有10%~42%的FBDSs会得到缓解,而在接受免疫治疗的情况下,89%~100%的FBDSs会得到缓解,这提示了免疫功能紊乱在这种疾病的发病过程中发挥重要作用。早期识别这种症状,特别是在出现认知障碍之前,可以更早地开始免疫治疗对阻止症状发展和预防长期认知障碍非常重要。

LGI1抗体被认为是病理性的,抗体的滴度与疾病活动和疾病复发相关。与抗NMDAR抗体介导的AEs不同,尽管可能存在补体固定的IgG1,但抗LGI1抗体阳性的AEs主要是IgG4亚型抗体,这可能与更严重的疾病表现有关。在手术和尸检病理标本中发现补体在神经元上的沉积与神经元急

表 1 AEs、NORSE、FIRES 和 Rasmussen 脑炎的人类组织病理学研究

类型 (n, 样本大小)	组织病理学				
	适应性免疫	适应性细胞	遗传性	神经元损伤	参考文献
抗AMDAR AEs (n=29)	• IgG在海马和杏仁核、前脑基底节、脊髓中沉积; • 血管周围存在B淋巴细胞和浆细胞	• 血管周围的T淋巴细胞套很少(1%), 显示有激活的标志物(如grB, perforin); • 罕见的实质性淋巴细胞浸润	• 小胶质细胞增殖和激活, 特别是在海马、基底前脑基底神经节、脊髓(与IgG沉积的分布相似); • 无补体沉积	• 最少的神经元丢失; • 较少见的是海马锥体细胞的丧失	18, 33, 62-63
抗LGI1/ VGKCc AEs (n=6)	• IgG在神经元细胞表面的沉积或在1例样本的弥漫性背景染色; • 血管周围B淋巴细胞(轻度)	• 局部血管周围T淋巴细胞袖套化的程度很低; • 可变的、轻度的实质性浸润(边缘系统-扣带回、海马、杏仁核; 以及中脑); • 存在GrB阳性T细胞; 不与神经元相邻; 没有GrB释放的证据(可能不重要)	• 小胶质细胞增殖情况不一; • 海马和杏仁核中的巨噬细胞; • 补体在神经元上的沉积与神经元死亡的标志物共同定位(TUNEL检测反应性)	• 海马和杏仁核的神经元细胞明显丧失, 并伴有反应性星形胶质细胞	18, 174-176
抗GABA _B R AEs (n=1)	• 血管周围的B淋巴细胞	• 实质和血管周围CD4+和CD8+T淋巴细胞浸润	• 实质中活化的小胶质细胞和星形胶质细胞	• 海马锥体神经元损失和坏死	95
副肿瘤性边缘 脑炎: 抗hu, 抗ta, 抗ma或 抗体阴性 (n=19)	• 无表面IgG沉积; • 弥漫性的细胞质IgG染色	• T淋巴细胞实质和血管周围浸润; • GrB阳性T淋巴细胞与神经元相邻, CD107a共染(GrB释放的标志物)的出现表明GrB介导的神经元细胞毒性; • 与表面抗原组相比, CD8:CD3比例高(细胞毒性T淋巴细胞)	• 小胶质细胞增生; • 无补体沉积	• 显著的胶质增生和神经元细胞坏死	18, 36
隐源性 NORSE (n=8)	• 未报道	• 大部分没有细胞浸润; • 2/8有“炎症”现象	• 小胶质细胞增生和激活	• 全身斑点状的神经元细胞缺失和反应性胶质增生	138, 146-147, 177
FIRES/ AERRPS (n=22)	• 未报道	• 大多数人没有细胞浸润; • 1例患者--脑膜浸润(细胞类型不清楚); • 1例患者-轻度血管周围CD8+T淋巴细胞浸润	• 1例患者-毛细血管周围的中性粒细胞浸润; 血管周围的小胶质细胞围绕着头海绵状区域; • 新特异性蛋白升高(免疫激活的非特异性标志物); • 1例患者-NK细胞活性降低	• 胶质增生和神经元缺失(如双侧海马)	5, 133, 143-144, 148
Rasmussen 脑炎 (n=71)	• 脑膜和血管周围的CD20+B淋巴细胞套(不在脑实质中)	• 克隆性扩张, 中枢神经系统局限性的CD8+ >CD4+ (Th1) 淋巴细胞实质浸润, 呈多灶分布; • GrB阳性的T淋巴细胞附着在神经元上	• 小胶质细胞激活和小胶质细胞结节形成; • 弥漫性IgG、白蛋白、补体(C3/C4)染色, C9neo抗原无染色, 表明IgG和补体的沉积是由于BBB渗漏而非病理性的	• 星形细胞的反应; • 广泛的皮质, 白质和深灰质神经元损伤和损失仅限于一个半球	131, 158, 160, 178

注: 对某些中枢神经系统解剖区域和小样本进行选择活体活检/检查会导致病变位置出现偏差。NORSE病理学很可能受到选择偏倚的影响, 因为已确定病因(如自身免疫性或感染性)或对治疗有反应的患者不太可能进行活体活检。AEs, 自身免疫性脑炎; AERRPS, 伴有难治性重复部分性癫痫发作的急性脑炎; BBB, 血脑屏障; FIRES, 热性感染相关性癫痫综合征; GABA_BR, γ-氨基丁酸B受体; GrB, 颗粒酶B; IgG, 免疫球蛋白G; LGI1, 富含亮氨酸的胶质瘤抗原1; NMDAR, N-甲基-D-天冬氨酸受体; NORSE, 新发难治性癫痫持续状态; VGKCc, 电压门控钾通道复合物

性死亡有关, 这表明补体介导的神经元细胞损伤可能在疾病的发病机制中起作用(表 1)。与此相一致的是, 在常规 MRI 上经常出现海马萎缩或全脑

萎缩。鉴于神经元细胞死亡是一个不可逆的过程, 这可能部分地解释了为什么与抗 NMDAR 抗体介导的 AEs 相比, 抗 LGI1 抗体阳性的 AEs 长期癫痫

的发病率更高。

就急性癫痫发作的产生而言,非炎症性机制或直接抗体介导的作用被推测发挥了重要作用。LGI1是由神经元分泌的一种蛋白质,它与突触前去整合素和金属蛋白酶结构域的蛋白质(Disintegrin metalloproteinase domain-containing protein, ADAM)23和突触后ADAM22结合,形成跨突触的蛋白质复合物。这些相互作用对突触前钾通道(Kv1亚单位)和突触后 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR)的定位和功能很重要,这对快速兴奋性突触传递和海马的长期突触可塑性很重要。在啮齿类动物的抗体转移研究中,抗LGI1抗体阻止了LGI1-ADAM22/23的相互作用,这反过来又可逆地降低突触前Kv1.1通道的水平,导致谷氨酸能活性增加和神经元过度兴奋。此外,存在于兴奋性和抑制性神经元中的突触后AMPA受体也随之减少。抑制性中间神经元上AMPA受体的缺失也可能导致神经元去抑制和癫痫发作(图2)。

1.1.3 抗GABABR抗体介导的自身免疫性脑炎

抗GABA_BR抗体阳性的AEs表现为边缘性脑炎,早期有反复癫痫发作,也有不少人出现SE。癫痫发作过后80%~90%以上的患者会出现记忆障碍、精神错乱和行为改变。通常是在神经系统疾病发病之后,有一半人被诊断出癌症,其中最常见的是小细胞肺癌。男性患者占60%以上,发病年龄在50~70岁之间最常见,其中未合并小细胞肺癌的患者中发病年龄较早。死亡率从30%~60%不等,最常见的死因是癌症恶化,也有继发于SE和感染相关的并发症。即使幸存下来,大多数人仍然存在认知功能缺陷。

无论有无合并抗GABA_BR阳性抗体的AEs,小细胞肺癌组织都表达GABA_BR。这种共同抗原可以解释副肿瘤病例中免疫耐受的丧失。GABA_BR抗体可在血清和脑脊液中检测到,某些情况下只能在脑脊液中发现,进而说明了抗体是鞘内产生的。抗体与GABA_BR的细胞外B1亚基结构域结合,其中也包含GABA结合位点。与抗NMDAR抗体不同,抗GABA_BR抗体不会导致受体的内化,因此被认为是通过干扰GABA_BR功能而发挥作用的。GABA_BR介导突触前和突触后的抑制,干扰这一功能将促进神经元过度兴奋和癫痫发作(图2)。

抗体介导的病理学可能不是导致疾病的唯一因素。一例发病1个月后的患者尸检结果显示:

双颞、脑实质CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞浸润、小胶质细胞和星形胶质细胞增生。还观察到血管周围T细胞、B细胞以及巨噬细胞浸润。在海马内发现神经元损伤和坏死,并与细胞毒性T细胞共同定位,提示这是细胞介导的损伤。相比之下,一例患者在诊断后20个月的病理结果显示只有反应性星形胶质细胞增多。此外,抗GABA_BR抗体主要是IgG1亚型,而且可以固定补体,这在暴露于患者血清的小鼠大脑中得到了证实,这也可能导致神经元死亡,从而导致癫痫发作。此外,由此产生的神经元网络的永久性改变可以解释大多数抗GABA_BR介导的AEs患者中出现的持续的认知障碍的原因。

1.1.4 与肿瘤细胞抗体有关的副肿瘤性边缘性脑炎

自身免疫性边缘脑炎表现为亚急性工作记忆缺陷、癫痫发作和精神症状,可能与细胞表面抗体或突触抗体(如前面讨论的抗LGI1抗体)或针对细胞内抗原的神经抗体有关。许多肿瘤神经抗体是针对与肿瘤相关的细胞内神经抗原(例如,抗Ma2抗体阳性病例中90%与癌症相关,其中最常见的是睾丸癌;而抗Hu抗体阳性病例中约85%与癌症有关,其中最常见的是小细胞肺癌)。在大多数情况下,肿瘤诊断落后于神经系统表现,诊断肿瘤后进行抗肿瘤治疗似乎比免疫治疗更有效。因此,神经抗体与肿瘤的相关性知识指导肿瘤学的检查,及时开始抗肿瘤治疗,进而有可能改善预后。如,在16例小细胞肺癌合并边缘性脑炎的患者中,8例抗Hu抗体阴性的患者的治疗效果优于8例抗Hu抗体阳性的患者。然而,与抗NMDAR和抗LGI1抗体不同,这些抗体似乎没有致病性,在病理研究中没有明显的免疫球蛋白沉积或补体激活迹象,且对抗体清除疗法普遍缺乏反应。相反,细胞免疫似乎更重要:细胞毒性T细胞浸润,颗粒酶B介导的神经元损伤,以及活检和尸检标本上明显的神经元损失和胶质增生(表1)。在另一项研究中,有3例抗Ma2或抗Hu抗体阳性的AEs患者因DRE接受了癫痫手术,活检标本提示为神经元损伤和胶质增生,其中两个标本还有淋巴细胞浸润。无淋巴细胞浸润的患者在急性脑炎发作11年后才接受了手术,而有淋巴细胞浸润的患者则在1年以内接受了手术。这些有限的证据可能表明,与活动性炎症相反,神经元损伤和胶质增生以及随之而来的神经网络改变对于长期癫痫发作的患者来说是重要的癫痫发病机制。这可能会对慢性与急性癫痫的免疫治疗效果有影响,但还需要更多的研究。

1.1.5 预测自身免疫性癫痫的发展:自身免疫指纹

AEs 患者中只有一部分会发展成癫痫, 随后的“自身免疫相关性癫痫”可能是由于持续的炎症或永久性神经元和胶质网络改变或两者共同导致的。免疫疗法对由持续的炎症导致的癫痫有效, 而某些情况可能只需要使用抗癫痫发作药物, 长期免疫疗法反而会产生许多副作用, 因此研究导致癫痫存在差异的潜在机制很重要。需要寻找生物标志物来帮助临床医生区分上述两种情况。

此外, 临床医生遇到成年性突发性的 DRE 患者时, 通常会怀疑其是自身免疫因素介导。在一项研究中, 112 例病因不明的癫痫患者中有 23 例血清抗 VGKCc、抗 LGI1、抗高滴度 GAD、抗 NMDAR 或抗 Hu 抗体阳性, 提示为自身免疫性因素。这项研究中, 使用免疫疗法的短期 (4~6 周) 效果虽然不错, 但抗体阳性免疫疗法的效果不一定更佳, 抗体阴性的患者免疫治疗的效果也很明显。也就是说, 患者是否对免疫治疗有效是未知的, 需要开发更多的诊断工具来预测治疗效果。

用抗体作为自身免疫性癫痫的生物标志物的方法是有问题的, 原因有几个。首先, 并非所有的自身免疫性癫痫都是由抗体介导的, 也并非所有的抗体都是已知的; 第二, 可能需要进行多次检测才可以发现相关抗体; 第三, 在慢性癫痫中, 抗体滴度并不总是与炎症活动或对免疫疗法的反应相关。最后, 检测的抗体, 尤其是血清抗体, 并不一定与免疫疾病有因果关系 (如, 在无神经系统疾病的人群中, 有 8% 的人存在低水平的抗 GAD65 抗体)。以上这些因素限制了使用抗体来检测自身免疫相关疾病的敏感性、特异性和实用性。鉴于抗体是免疫激活级联反应的特异性靶向下游产物, 可以推测其“并不特异”, 但更普遍的上游免疫改变可能对持续活动性炎症相关的自身免疫性癫痫的整体检测更敏感。一些研究将研究点转向各种血清和脑脊液中的细胞因子和其作为预测疾病活动、预后和治疗效果的生物标志物的潜力。在抗 NMDAR 和抗 LGI1 阳性的 AEs 患者的脑脊液中发现了致病性 B 细胞相关趋化因子, 如 C-X-C 基序趋化因子配体 13 (C-X-C motif chemokine ligand 13, CXCL13)。在抗 NMDAR 抗体介导的 AEs 患者中, CXCL13 水平与发病后 8 个月较差的功能状态呈正相关, 并在复发时再次升高。C-X-C 基序趋化因子配体 10 (C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10) 具有趋化 T 细胞、巨噬细胞和 B 细胞的特性, 抗 NMDAR 抗体阳性的 AEs 患者在发病后 4~60 天 (早期和症状最明显的时期) 被发现脑脊

液中 CXCL10 升高, 说明在不同免疫细胞类型之间存在复杂的相互作用。Th17 细胞可能在 AEs 中发挥重要的致病作用, 因为与 Th17 相关的细胞因子 (IL-17 和 IL-23) 在抗 NMDAR 和抗 LGI1 阳性的 AEs 中含量比细胞内抗原阳性的脑炎患者和健康对照组高。尤其有趣的是, 抗 IL-17 和 IL-23 的免疫治疗已经应用于银屑病和克罗恩病等疾病。在抗 NMDAR 和抗 LGI1 抗体阳性的 AEs 患者中, 利妥昔单抗 (抗 B 细胞治疗) 和环磷酰胺 (抑制 B 细胞和 T 细胞的活性) 已被用作一线治疗失败后的二线治疗中。在混合型的 AEs 人群中, 发现其他一些分子在疾病活动时升高, 其中包括促炎的 IL-6、TNF- α 和 HMGB1 以及 Th1 相关的细胞因子干扰素 γ (Interferon γ , IFN γ) 和 IL-12。相反, Th2 相关的细胞因子 IL-4、Treg 相关的细胞因子 IL-10 和转化生长因子 β (Transforming growth factor β , TGF- β) 没有升高 (参见原文表 2)。值得注意的是, 酶联免疫吸附试验 (Enzyme-linked immunosorbent assays, ELISAs) 或双重珠免疫测定实验被用来评估这些细胞因子的浓度, 其灵敏度在 pg/ml 的范围内。未来的试验 (可能会利用更敏感的检测方法, 如单分子阵列分析法 (在 fg/ml 的范围内其敏感度更高) 可能会发现 ELISAs 和多重珠免疫分析法不能发现的更微妙的变化。

总的来说, 在临床使用之前仍需要对细胞因子和炎症分子测试方法进行改进。识别各种特征及其与炎症活动、预后和复发的相关性有助于完善临床治疗途径。例如, 在自身免疫性相关癫痫患者中停止免疫治疗, 在假设存在潜在自身免疫性病因的情况下, 在耐药性癫痫患者中开始免疫治疗, 这些决定仍然很难做出可以从生物标志物方面入手解决这些难题。除了可以明确免疫疗法的时机外, 也可以根据免疫环境来指导选择更具针对性的治疗方法。

2 炎症相关癫痫持续状态

有几种综合征表现为先前健康的患者出现新发难治性 SE。其中包括 RE、NORSE、FIRES、DESC 和伴有难治性重复部分性癫痫发作的急性脑炎 (Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, AERRPS), 其中 DESC 和 AERRPS 代表相同的综合征 (分别由法国和日本团队描述), 目前归入总称 FIRES 下。

NORSE 是由一组具有不同病因的疾病组成的综合征。FIRES 可以被视为 NORSE 的一个类别,



与发病前的发热有关,虽然它最常见于儿科病例中,但可以发生在所有年龄段。在一项针对 130 例 NORSE 患者的多中心研究中,大多数患者无明确的病因,其中,23 例(18%)有已知的与自身免疫性/副肿瘤性脑炎相关的抗体(抗 NMDAR、抗 GAD65、抗 Hu 和抗 CRMP5 抗体)、25 例(19%)有抗体或诊断为相关性不明确,如抗 VGKC 复合物、抗纹状体和抗 Ro 抗体,或诊断为如与自身免疫性甲状腺炎、脑狼疮或血清阴性副肿瘤病例相关的类固醇反应性脑病。后面这些病例可能代表血清阴性自身免疫性脑炎的情况,但在不了解病例细节的情况下很难确定。除自身免疫性/副肿瘤性病因外,其余已确定的病因包括 15 例患者(12%)的非典型感染和其他疾病的混合。考虑到这种数据上的诊断不确定性,29%(38/130)~48%(63/130)的 NORSE 患者具有可识别的病因,18%(23/130)~37%(48/130)的患者有自身免疫/副肿瘤原因。鉴于大多数已确定病因的病例由自身免疫性/副肿瘤性病因组成,因此,隐源性 NORSE 患者通常接受经验性的免疫治疗,尽管结果各不相同。尽管在隐源性疾病中起作用的病因机制可以解释一些变异性,但目前尚无生物标志物可以准确预测患者对治疗的反应。RE 与未知触发因素导致的异常免疫反应有关,其在组织病理学上涉及细胞毒性 T 细胞、反应性小胶质细胞和显著的神经元丢失,而没有病毒感染的证据。

与非副肿瘤相比,AEs、NORSE、FIRES 和 RE 的死亡率和 DRE 更高。据报道,NORSE 的死亡率为 22%,92% 的存活患者仍在服用抗癫痫发作药物,尽管他们平均服用药物 6 个月,但在随访中仍有 37% 的患者存在持续癫痫发作。FIRES 的死亡率为 9%~14%,超过 90% 的存活患者发生 DRE;超过 80% 的病例出现认知障碍。在大多数患者中,RE 还会导致显著的神经系统后遗症和慢性癫痫。在癫痫谱最严重的一端更好地了解这些疾病的病理生理学,不仅有助于研发更好的诊断和预后生物标志物以及更有效的治疗方法,而且还可以增加我们对癫痫发生的一般理解。

2.1 疾病的免疫机制

2.1.1 NORSE 和 FIRES 对于这些疾病,没有普遍接受的诊断或治疗方案,导致不同临床医生在治疗方法上存在显著差异。在一项涉及 107 名神经重症监护从业人员的调查中,他们中的大多数人在美国的三级医院工作,尽管患者存在自身免疫或副肿瘤病因,但 25% 的人不会常规对出现 NORSE 的患

者进行自身免疫检查。尽管大多数从业者在怀疑患者存在自身免疫或副肿瘤的原因或者 1 周后病情没有改善时,会考虑使用皮质类固醇和血浆置换(Plasma exchange, PLEX),但仍有 29% 的受访者不会使用静脉注射免疫球蛋白(Intravenous immunoglobulin, IVIg),24% 不会使用 PLEX。此外,尽管 29% 的人 would 添加非类固醇类免疫抑制剂,但 42% 的人永远不会使用这些药物,这凸显了管理这些患者的临床医生面临的不确定性。治疗方法缺乏一致性的部分原因可能是在隐源性病例中缺乏诊断确定性以及缺乏强有力的治疗试验,大多数建议基于专家意见、病例系列或队列研究。除了这种不确定性之外,免疫疗法成功率在不同的病例系列中也存在差异,与 FIRES 相比,在 NORSE 中取得的成功率要大得多。在某些病例中观察到的较低成功率可能继发于非免疫病因、免疫抑制的治疗剂量不足或延迟开始以及免疫治疗方案异质性及其各种组合。例如,在大多数免疫疗法被认为不成功的病例中,仅尝试了 IVIg、类固醇和 PLEX 等一线免疫疗法。这可能代表治疗不足,因为当单用一线药物失败时,使用二线免疫抑制剂(如利妥昔单抗、环磷酰胺或托珠单抗)可以控制癫痫发作或总体临床改善。不愿升级免疫疗法的部分原因可能是临床医生对这些药物的副作用的担忧与对潜在病因的不确定性。因此,需要改进的生物标志物以使临床医生能够更有信心地识别具有免疫病因学的亚群。这不仅可以实现更早的治疗,这获得类似于 AEs 的预后益处,而且还可以实现更积极的免疫治疗并防止治疗不充分。

大多数已知的非隐源性 NORSE 病例是由免疫介导的疾病引起的。然而,FIRES 的情况并非如此,尽管该病中的抗体测试是可变的,并且通常不包括许多新发现的自身抗体。在包含 77 例 FIRES 患者的大型病例研究中,35% 的患者进行了免疫学检测,但仅限于寡克隆带、抗 GAD 抗体、抗 VGKC 抗体和抗谷氨酸受体 3 型(Glutamate receptor type 3, GluR3)抗体,其中大多数为阴性。同样,另一个包含 12 例患者的病例(其中 3 例进行 CSF 分析,所有患者都进行了血清分析)中发现,所有样本中均不存在针对 NMDAR、AMPA、GABA_AR、LGI1 或 CASPR2 的抗体。此外,在许多情况下使用一线免疫疗法对于 FIRES(如糖皮质激素、IVIg 和 PLEX)的临床效果令人失望。尽管由于缺乏强有力的自身免疫证据,相同保守的免疫疗法对于 NORSE 可能发挥更大的作用。二线治疗的证据主要靠病例

报告。有研究描述了患者使用利妥昔单抗后减少了 50% 的癫痫发作,但由于淋巴细胞减少,在两次给药后不得不停止治疗。另一例使用利妥昔单抗治疗的病例,在静脉注射甲基强的松龙、IVIg 和 PLEX 未能控制癫痫发作后,报道该患者在治疗后 5 天因持续的癫痫发作、脑水肿和多器官衰竭而死亡,因此限制了这种疗法的潜在有效性。还描述了一例 AERRPS 病例,在 IVIg 和静脉注射甲基强的松龙未能起效的情况下,使用他克莫司使癫痫发作得到控制,病理学显示存在浸润性 T 细胞、中性粒细胞和小胶质细胞,但这并不是在大多数 FIRES 病例的典型改变。

大多数 FIRES 的病理学研究并未显示炎症细胞浸润。常见的异常改变是神经元细胞丢失和反应性神经胶质增生,只有轻度炎症,如散在的 T 细胞或软脑膜炎。NORSE 的有限病理学研究显示了罕见的炎症改变,表现为非特异性反应性小胶质细胞激活或双侧海马炎症,但在大多数报道中缺乏显著的免疫细胞浸润(表 1)。这与大多数非隐源性 NORSE 是免疫介导的事实以及经常(可能被高估)假设很大一部分隐源性病例也是免疫介导的事实有些不一致。然而,并非所有 AEs 病例都有明显的细胞浸润。若果患者已经符合 AEs 的诊断标准或对经验性免疫疗法表现出良好的反应,则不需要进行诊断性活检,这会导致选择偏倚。这些因素可能部分解释了 NORSE 患者活检标本炎症水平低于预期的原因。

总的来说,与 NORSE 相比,FIRES 的炎症浸润较少,对一线免疫疗法的反应较差。有趣的是,一些主要是 FIRES 研究证明了 CSF 细胞因子谱中的促炎性改变,尽管这些研究中没有非炎性 SE 组的对照。这种改变是 SE 的原因还是结果仍不清楚,这些细胞因子在预测免疫治疗反应的临床效果也未知。

在 FIRES 中,促炎细胞因子如 IL6 和参与先天免疫反应的细胞因子如 CXCL8/IL-8,中性粒细胞趋化因子,以及参与巨噬细胞募集的 C-C 基序配体 4 (C-C motif ligand 4, CCL4) 和 C-C 基序配体 3 (C-C motif ligand 3, CCL3) 在 CSF 中升高。值得注意的是,脑脊液中的 IL-6 往往比血浆中的 IL-6 更高,这表明是中枢神经系统特异性炎症。IL-1 β 是一种促炎细胞因子,在耐药性癫痫患者的脑组织中上调。在动物模型中,它与发热、神经元过度兴奋和癫痫发作的产生有关。尽管受到检测阈值和广泛的浓度变异性的限制,但在 FIRES 中,脑

脊液或血清中的 IL-1 β 在两次研究之间并没有持续升高。与健康对照或患有非炎症性神经疾病的患者相比,其他促炎分子如 TNF- α 和 IFN- γ 在 CSF 中不同程度地升高。抗炎细胞因子如 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1RA) 和 IL-10 也不同程度地升高。即使在 CSF 和血清中升高时,一例患者的基于细胞的试验所示 IL-1RA 也表现出功能缺陷,这与 IL1RN 基因非编码区的多重不确定显著性多态性相关。考虑到发热性 SE 中的 IL1RA 减少而不是在 FIRES 中升高,可能影响 IL-1RA 功能和产生的遗传因素在 FIRES 的发病机理中很重要。CXCL10 是多种细胞类型[包括自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞以及 T 和 B 细胞]的趋化因子,它在 CSF 中升高,同时基质金属蛋白酶(MMP)-9 的表达增加,基质金属蛋白酶 9 参与炎症细胞穿过血脑屏障的迁移。其他细胞因子如对 T 细胞发育重要的 IL-2、参与 Th1 途径的 IL-12、参与 Th2 途径的 IL-4、参与 Th17 途径的 IL-17 和 CXCL12 (一种稳态趋化因子) 在 CSF 中似乎没有变化。值得注意的是,IL-6 和 IL-8 的升高以及新喋呤(一种免疫激活的非特异性标记物)的升高也在发热性 SE 患者的 CSF 中发现,其水平明显高于非炎症性神经疾病或每日癫痫发作的慢性癫痫患者。这表明在发热的 SE 中存在炎症环境,并且这些标记物不是 FIRES 患者所特有的。另一方面,在 FIRES 和无发热 SE 对照之间存在不同的细胞因子谱,这表明这些变化不仅仅是由于癫痫发作活动所致。在 NORSE 中,也可以看到细胞因子的改变,但与 FIRES 相反,这些改变似乎涉及先天和适应性免疫系统,IL-6、TNF- α 、IL-2、IL-12、IL-4 和 IL-10 水平升高,这可以解释 NORSE 对一线免疫疗法如 IVIg 和 PLEX 反应更好,因为这些疗法主要通过改变适应性免疫系统而起作用。与 AEs 研究一样,在这些研究中使用了 ELISA 和多重磁珠分析来测量细胞因子水平,未来利用高灵敏度技术的研究可能会揭示超出当前检测极限水平的差异,并有助于增进我们对这些疾病的了解。在 FIRES 和 NORSE 中发现的细胞因子谱(参见原文表 2)支持免疫在其发病机制中的作用,并且有限的利用抗细胞因子疗法的成功病例报道提示了这种作用的重要性。这些病例报告在对多种其他免疫疗法如 (IVIg、类固醇、PLEX) 和二线疗法(如利妥昔单抗)效果不佳的病例中,使用了诸如阿那白滞素(一种 IL-1 受体拮抗剂)和托珠单抗(一种 IL-6 受体拮抗剂)等疗法。此外,在接受阿那白滞素治疗后,一例患者出现了 IL-8 和 IL-6 水

平正常化以及癫痫发作频率降低。这些都是有潜力的治疗方法,但报告偏倚可能会影响这些发现的普遍性,还需要进行更广泛的研究。

FIRES 和 NORSE 中细胞因子改变的预后意义尚不清楚,但是从发热性 SE 文献中获得的证据表明可能与预后相关。特别是,与 MRI 正常的发热性 SE 患者相比,T2 MRI 海马高信号的患者具有更高的 IL-6 和 IL-8 以及更低的 IL-1RA/IL-6 和 IL-1RA/IL-8 比率。T2 MRI 海马高信号与发热性 SE 中海马硬化和萎缩的发展相关,并且该组中炎性细胞因子的升高表明更大的炎症反应与神经元损伤的增加相关,并可能诱发随后的癫痫。

总的来说,NORSE、FIRES 和发热性 SE 之间有报道重叠,但细胞因子谱存在存在定量和定性差异。尚需进行进一步研究,以更好地描述这些特征及其与疾病病因和随后癫痫发展的关系。这反过来将有助于选择患者进行试验,观察抗细胞因子疗法的抗癫痫特性。

2.1.2 Rasmussen 脑炎 该疾病主要出现于儿童,通常孤立于一个大脑半球,并以不常见的局灶性癫痫发作开始,然后演变为频繁的局灶性感性癫痫发作,其中 63% 与进行性偏瘫有关。随后是半球功能的进行性丧失,伴随 MRI 上的单侧半球萎缩和组织病理学上的神经元丧失相关的偏瘫、偏盲、认知能力下降和言语障碍加重。最终患者稳定下来,但大多数留下永久性神经功能缺损,尽管癫痫发作频率降低,但 > 90% 的病例中仍存在癫痫。

如 Pardo 等所述,RE 有 4 个进行性病理阶段,这些阶段呈多灶性分布,每个患者都存在不同的阶段。① 0 期是正常皮质,没有 T 细胞浸润、小胶质细胞激活或神经元丢失。有趣的是,最近的一项研究发现皮质中存在小的 3~7 个细胞的小胶质细胞结节,其中一些被 HLA-DR (激活标志物) 染色,否则将被归类为 0 期,这表明小胶质细胞可能在设定 CD8⁺T 细胞介导的脑炎的分期中起重要作用;② 1 期或早期,以神经元周围和血管周围炎性细胞浸润结节为特征,主要为淋巴细胞,伴有小胶质细胞和星形胶质细胞活化,神经元损伤最小;③ 第 2 阶段或中间阶段表现为淋巴细胞浸润增加,小胶质细胞和星形细胞反应呈泛层状分布,有神经元损伤和神经元脱落的证据。浸润淋巴细胞主要为 CD8⁺,多于 CD4⁺T 细胞,仅见少量的血管周围 B 细胞。这些 CD8⁺T 细胞被克隆扩增,亚群受到 CNS 限制,表明局部器官特异性复制是对局部抗原的反应。此外,发现这些具有颗粒酶 B 免疫反应性

的 CD8⁺T 细胞与神经元和星形胶质细胞并列,支持它们在疾病中的病理作用;④ 第 3 阶段或晚期的典型特征是显著的神经元丢失和伴随的皮质萎缩以及持续的星形胶质细胞和小胶质细胞激活。在这个阶段淋巴细胞浸润不太明显。第 4 阶段或终末期包括广泛的皮质损伤,伴有空泡化或完全的泛层神经元脱落和变性,星形胶质细胞增生,仅有极少量的残留炎症改变。白质和深层皮质结构也同样受累(表 1)。

众所周知,CD8⁺和 CD4⁺T 细胞在 RE 中发挥核心作用,与皮质发育不良相比,IFN- γ mRNA 转录物在疾病早期升高,这可能是由这些活化细胞所致。然而,小胶质细胞的重要性也必须得到认可,因为这些细胞在驱动早期炎症和炎症反应中起着关键作用(图 2)。在一项研究中,发现培养的人类小胶质细胞表达的炎症小体相关 mRNA 水平增加,例如 NLRP1、NLRP3 和 CASP1。这些转录本仅在培养的星形胶质细胞和神经元中发现低水平或最低水平,这意味着小胶质细胞是负责 CNS 疾病中炎症小体反应的主要细胞。NLRP1 和 NLRP3 编码的蛋白质在暴露于病原体相关分子模式 (Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 或危险相关分子模式 (Danger-associated molecular patterns, DAMP) 时组装形成炎症小体,这些蛋白质由模式识别受体 (例如, Toll 样受体) 检测。炎症小体是先天免疫系统的重要组成部分,它们的形成导致 caspase-1 的激活,这种酶反过来将 pro-IL-1 β 和 pro-pro-IL-18 切割成它们的促炎活性细胞因子形式。在 RE 方面,与多发性硬化症和内侧颞叶硬化症对照相比,来自手术患者的脑标本显示 NLRP1、NLRP2、casp1 (编码 caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 的基因) 的 mRNA 转录水平升高。另一项涉及 RE 患者切除组织的研究显示, Toll 样受体 7 (Toll-like receptor 7, TLR7) 和 Toll 样受体 3 (Toll-like receptor 3, TLR3) 表达上调,同时对疾病早期受影响组织中小胶质细胞上的 TLR7 (而非 TLR3) 进行相应的免疫组织化学染色,这在低级别肿瘤患者的对照组织中未见。这对应于小胶质细胞结节内 caspase-1 和炎性体产物 IL-18 和 IL-1 β 的免疫组织化学检测以及基因表达上调的增加。此外,在 CSF 中, TNF- α 、IFN- γ 和颗粒酶 B 的水平与 CD8⁺和 CD4⁺T 细胞一起升高 (参见原文表 2)。TNF- α 是一种促炎细胞因子,主要由中枢神经系统中的小胶质细胞产生。

尽管先天性和适应性细胞免疫机制参与 RE 的

发病机制,但研究并未揭示抗体介导机制的重要作用,也未发现疾病特异性抗体。例如,对 RE 中抗 GluR3 抗体阳性的研究产生了相互矛盾的结果,即使在阳性的情况下,这种抗体对 RE 也不是特异性的,因此它的存在最多是自身免疫的标志物。筛选针对 VGKCc、LGI1、GAD、NMDAR、甘氨酸受体、AMPA 受体和 GABA 受体的其他抗体同样没有收获。一项使用基于细胞的测定法的研究在 53 例患者中的 2 例中检测到血清中针对 AMPAR 亚基 GluA2/3 的抗体,并在 53 例患者中的 10 例中发现抗体与培养的海马和皮质神经元结合。这与使用这些方法没有产生阳性结果的对照样本形成对比。然而,抗体阳性与临床差异并不对应,并且在一例患者中,抗 AMPAR 抗体仅出现在随后的血清样本中,这意味着即使发现了这些抗体,这些抗体也可能是疾病的附带现象,而不是病理性的。

导致结构网络变化的总神经元损失与伴随功能变化的炎症环境之间的相互作用如何导致癫痫发作尚未完全阐明。与非 RE 标本相比,RE 标本中的小胶质细胞活化增加,并伴有 pannexin 通道的相关表达。在同一项研究中,膜片钳显示与非 RE 神经元相比,RE 神经元细胞电容增加并且输入电阻降低。这表明炎症增加和锥体神经元膜特性的改变可以解释所观察到的兴奋性增高。

鉴于细胞介导的免疫似乎在 RE 中发挥重要作用,一些病例中显示,IVIg、类固醇、他克莫司和那他珠单抗等药物在某些情况下可有效改善认知和癫痫发作。据报道,抗 TNF α 疗法阿达木单抗可显著减轻癫痫发作负担。有趣的是,在个案报道中提到对抗体和 B 细胞的靶向治疗(如利妥昔单抗和免疫吸附)也可以减少癫痫发作的负担,这突出了 RE 中免疫反应的复杂性。值得注意的是,定义治疗干预成功或失败的两个主要目标为:癫痫发作减少和功能衰退减少。与往常一样,治疗方案的选择取决于个体患者症状的组合和严重程度,以及任何干预措施的风险和益处。治疗决策的困难在于风险收益量表接近平衡。例如,半球切除术仍然是唯一可以完全控制癫痫发作的治疗方法,据报道在高达 70%~80% 的病例中有效,仍使其成为严重癫痫患者的有效治疗方法。然而,术后功能障碍(如认知、语言和运动障碍)可能很严重,并且取决于病前功能、半球优势和手术年龄——这些问题需要考虑并纳入最终治疗建议。目前尽管治疗的最佳选择和持续时间尚不清楚,但免疫疗法仍可用于预防功能衰退。鉴于 RE 中免疫反应的复杂性,使用

针对细胞和先天免疫系统的联合免疫疗法可能比单模式疗法更成功,但目前这仍然是理论上的。

3 小结

本文重点介绍了自身免疫性脑炎和适应性癫痫患者癫痫发作和癫痫发生过程中涉及的各种免疫机制。适应性免疫反应的范围包括从很大程度上由可逆的抗体介导的抗 NMDAR AEs 和抗 LGI1 AEs 癫痫发作(随后癫痫发作的风险最小),到丰富的 CD8⁺ T 细胞介导的 RE 疾病(患者几乎普遍发生癫痫)。先天免疫反应同样重要,小胶质细胞在产生各种炎症介质和影响神经元对 FIRES 中促炎和抗炎细胞因子改变的兴奋性方面起着重要作用。针对免疫系统功能障碍的免疫调节疗法已成功用于这些疾病,尽管该疗法的疗效并不总是与假设的疾病机制相关,这暴露了我们在认识上的差距。然而,这些情况说明了自身免疫、炎症、癫痫发作和癫痫发生之间复杂的相互作用,这些理论有助于治疗方案的选择和疾病改善疗法的开发,这也可能对更广泛的癫痫患者群体产生影响。

参考文献

- 1 Wandinger KP, Leypoldt F, Junker R. Autoantibody-Mediated Encephalitis. *Dtsch Arztebl Int*, 2018, 115(40): 666-673.
- 2 Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30(3): 345-353.
- 3 Nabbut R, Vezzani A, Dulac O, *et al*. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1): 99-108.
- 4 Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, *et al*. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*, 2015, 85(18): 1604-1613.
- 5 Kramer U, Chi CS, Lin KL, *et al*. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia*, 2011, 52(11): 1956-1965.
- 6 Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(8): 459-472.
- 7 Vezzani A, Dingledine R, Rossetti AO. Immunity and inflammation in status epilepticus and its sequelae: possibilities for therapeutic application. *Expert review of neurotherapeutics*, 2015, 15(9): 1081-1092.
- 8 van Vliet EA, Aronica E, Vezzani A, *et al*. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarker candidates in epilepsy: emerging evidence from preclinical and clinical studies. *Neuropathology and applied neurobiology*, 2018, 44(1): 91-111.
- 9 Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, *et al*. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2005, 76(4): 534-539.



- 10 Santamarina E, Gonzalez M, Toledo M, *et al.* Prognosis of status epilepticus (SE): relationship between SE duration and subsequent development of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2015, 49: 138-140.
- 11 Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, *et al.* Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. *Annals of neurology*, 1998, 44(6): 908-912.
- 12 Ruiz-García R, Martínez-Hernández E, Saiz A, *et al.* The diagnostic value of onconeural antibodies depends on how they are tested. *Frontiers in immunology*, 2020, 11: 1482.
- 13 Geis C, Planagumà J, Carreño M, *et al.* Autoimmune seizures and epilepsy. *The Journal of clinical investigation*, 2019, 129(3): 926-940.
- 14 Graus F, Titulaer MJ, Balu R, *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
- 15 Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *The neurologist*, 2007, 13(5): 261-271.
- 16 Esposito S, Principi N, Calabresi P, *et al.* An evolving redefinition of autoimmune encephalitis. *Autoimmunity reviews*, 2019, 18(2): 155-163.
- 17 Quek AML, O'Toole O. Autoimmune epilepsy: the evolving science of neural autoimmunity and its impact on epilepsy management. *Seminars in neurology*, 2018, 38(3): 290-302.
- 18 Bien CG, Vincent A, Barnett MH, *et al.* Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain: a journal of neurology*, 2012, 135(Pt 5): 1622-1638.
- 19 Rada A, Birnbacher R, Gobbi C, *et al.* Seizures associated with antibodies against cell surface antigens are acute symptomatic and not indicative of epilepsy: insights from long-term data. *Journal of neurology*, 2021, 268(3): 1059-1069.
- 20 Steriade C, Britton J, Dale RC, *et al.* Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia*, 2020, 61(7): 1341-1351.
- 21 van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, *et al.* Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*, 2016, 87(14): 1449-1456.
- 22 Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, *et al.* Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol*, 2010, 9(8): 776-785.
- 23 Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, *et al.* Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA_A receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 2014, 13(3): 276-286.
- 24 Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, *et al.* Investigations in GABA(A) receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology*, 2017, 88(11): 1012-1020.
- 25 O'Connor K, Waters P, Komorowski L, *et al.* GABA(A) receptor autoimmunity: a multicenter experience. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 2019, 6(3): e552.
- 26 Lancaster E, Lai M, Peng X, *et al.* Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1): 67-76.
- 27 Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, *et al.* Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology*, 2013, 81(17): 1500-1506.
- 28 Lin J, Li C, Li A, *et al.* Encephalitis with antibodies against the GABA(B) receptor: high mortality and risk factors. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10: 1030.
- 29 Yao L, Yue W, Xunyi W, *et al.* Clinical features and long-term outcomes of seizures associated with autoimmune encephalitis: A follow-up study in East China. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2019, 68: 73-79.
- 30 de Bruijn M, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, *et al.* Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABA(B)R encephalitis. *Neurology*, 2019, 92(19): e2185-e2196.
- 31 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.
- 32 Obeso JA, Rothwell JC, Marsden CD. The spectrum of cortical myoclonus. From focal reflex jerks to spontaneous motor epilepsy. *Brain*, 1985, 108 (Pt 1): 193-124.
- 33 Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, *et al.* Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12): 1091-1098.
- 34 Irani SR, Bera K, Waters P, *et al.* N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*, 2010, 133(Pt 6): 1655-1667.
- 35 Chi X, Wang W, Huang C, *et al.* Risk factors for mortality in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Acta neurologica Scandinavica*, 2017, 136(4): 298-304.
- 36 Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, *et al.* Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*, 2000, 123 (Pt 7): 1481-1494.
- 37 Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, *et al.* Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clinic Proceedings*, 2003, 78(11): 1363-1368.
- 38 Spatola M, Novy J, Du Pasquier R, *et al.* Status epilepticus of inflammatory etiology: a cohort study. *Neurology*, 2015, 85(5): 464-470.
- 39 Broadley J, Seneviratne U, Beech P, *et al.* Prognosticating autoimmune encephalitis: a systematic review. *Journal of Autoimmunity*, 2019, 96: 24-34.
- 40 Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology*, 2011, 77(2): 179-189.
- 41 Liu X, Yan B, Wang R, *et al.* Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: a follow-up study. *Epilepsia*, 2017, 58(12): 2104-2111.
- 42 Celicanin M, Blaabjerg M, Maersk-Møller C, *et al.* Autoimmune encephalitis associated with voltage-gated potassium channels-complex and leucine-rich glioma-inactivated 1 antibodies - a national cohort study. *European Journal of Neurology*, 2017, 24(8): 999-1005.
- 43 Flanagan EP, Kotsenas AL, Britton JW, *et al.* Basal ganglia T1 hyperintensity in LGI1-autoantibody faciobrachial dystonic seizures. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2015, 2(6): e161.



- 44 Feyissa AM, López Chiriboga AS, Britton JW. Antiepileptic drug therapy in patients with autoimmune epilepsy. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2017, 4(4): e353.
- 45 Irani SR, Michell AW, Lang B, *et al.* Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Annals of Neurology*, 2011, 69(5): 892-900.
- 46 Thompson J, Bi M, Murchison AG, *et al.* The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain*, 2018, 141(2): 348-356.
- 47 Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, *et al.* Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain*, 2013, 136(Pt 10): 3151-3162.
- 48 van Sonderen A, Roelen DL, Stoop JA, *et al.* Anti-LGI1 encephalitis is strongly associated with HLA-DR7 and HLA-DRB4. *Annals of Neurology*, 2017, 81(2): 193-198.
- 49 Kim TJ, Lee ST, Moon J, *et al.* Anti-LGI1 encephalitis is associated with unique HLA subtypes. *Annals of Neurology*, 2017, 81(2): 183-192.
- 50 Mueller SH, Färber A, Prüss H, *et al.* Genetic predisposition in anti-LGI1 and anti-NMDA receptor encephalitis. *Annals of Neurology*, 2018, 83(4): 863-869.
- 51 Shi YW, Min FL, Zhou D, *et al.* HLA-A*24: 02 as a common risk factor for antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions. *Neurology*, 2017, 88(23): 2183-2191.
- 52 Man CB, Kwan P, Baum L, *et al.* Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*, 2007, 48(5): 1015-1018.
- 53 McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, *et al.* HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *The New England Journal of Medicine*, 2011, 364(12): 1134-1143.
- 54 Honnorat J, Dideot A, Karantoni E, *et al.* Autoimmune limbic encephalopathy and anti-Hu antibodies in children without cancer. *Neurology*, 2013, 80(24): 2226-2232.
- 55 Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, *et al.* Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Annals of Neurology*, 2010, 67(4): 470-478.
- 56 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.
- 57 Dubey D, Alqallaf A, Hays R, *et al.* Neurological autoantibody prevalence in epilepsy of unknown etiology. *JAMA Neurology*, 2017, 74(4): 397-402.
- 58 Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, *et al.* Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, 2012, 79(11): 1094-1100.
- 59 Jeannin-Mayer S, André-Obadia N, Rosenberg S, *et al.* EEG analysis in anti-NMDA receptor encephalitis: Description of typical patterns. *Clinical Neurophysiology*, 2019, 130(2): 289-296.
- 60 Gillinder L, Warren N, Hartel G, *et al.* EEG findings in NMDA encephalitis - a systematic review. *Seizure*, 2019, 65: 20-24.
- 61 Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, *et al.* Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157-165.
- 62 Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, *et al.* Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of Neurology*, 2007, 61(1): 25-36.
- 63 Tüzün E, Zhou L, Baehring JM, *et al.* Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathologica*, 2009, 118(6): 737-743.
- 64 Makuch M, Wilson R, Al-Diwani A, *et al.* N-methyl-D-aspartate receptor antibody production from germinal center reactions: Therapeutic implications. *Annals of Neurology*, 2018, 83(3): 553-561.
- 65 Armangue T, Spatola M, Vlagea A, *et al.* Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol*, 2018, 17(9): 760-772.
- 66 Williams TJ, Benavides DR, Patrice KA, *et al.* Association of autoimmune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer. *JAMA Neurology*, 2016, 73(8): 928-933.
- 67 Lee SK, Lee ST. The laboratory diagnosis of autoimmune encephalitis. *Journal of Epilepsy Research*, 2016, 6(2): 45-50.
- 68 Martinez-Hernandez E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y, *et al.* Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*, 2011, 77(6): 589-593.
- 69 Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, *et al.* Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *The Journal of Neuroscience*, 2010, 30(17): 5866-5875.
- 70 Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, *et al.* Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol*, 2014, 13(2): 167-177.
- 71 Vidarsson G, Dekkers G, Rispen T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Frontiers in Immunology*, 2014, 5: 520.
- 72 Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, *et al.* Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1): 63-74.
- 73 Dheen ST, Kaur C, Ling EA. Microglial activation and its implications in the brain diseases. *Current Medicinal Chemistry*, 2007, 14(11): 1189-1197.
- 74 Town T, Nikolic V, Tan J. The microglial "activation" continuum: from innate to adaptive responses. *Journal of Neuroinflammation*, 2005, 2: 24.
- 75 During MJ, Spencer DD. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet*, 1993, 341(8861): 1607-1610.
- 76 Eyo UB, Peng J, Swiatkowski P, *et al.* Neuronal hyperactivity recruits microglial processes via neuronal NMDA receptors and microglial P2Y12 receptors after status epilepticus. *The Journal of Neuroscience*, 2014, 34(32): 10528-10540.
- 77 Manto M, Dalmau J, Dideot A, *et al.* In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2010, 5: 31.
- 78 Moscato EH, Peng X, Jain A, *et al.* Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Annals of Neurology*, 2014, 76(1): 108-119.
- 79 Platzer K, Lemke JR. GRIN1-Related Neurodevelopmental Disorder. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, *et al.* *GeneReviews(R)*. Seattle (WA), 1993.
- 80 Hanada T. Ionotropic glutamate receptors in epilepsy: a review

- focusing on AMPA and NMDA Receptors. *Biomolecules*, 2020, 10(3).
- 81 Finke C, Kopp UA, Scheel M, *et al.* Functional and structural brain changes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Annals of Neurology*, 2013, 74(2): 284-296.
 - 82 Finke C, Kopp UA, Pajkert A, *et al.* Structural hippocampal damage following anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis. *Biological Psychiatry*, 2016, 79(9): 727-734.
 - 83 Finke C, Kopp UA, Prüss H, *et al.* Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2012, 83(2): 195-198.
 - 84 Aurangzeb S, Symmonds M, Knight RK, *et al.* LGI1-antibody encephalitis is characterised by frequent, multifocal clinical and subclinical seizures. *Seizure*, 2017, 50: 14-17.
 - 85 Navarro V, Kas A, Apartis E, *et al.* Motor cortex and hippocampus are the two main cortical targets in LGI1-antibody encephalitis. *Brain*, 2016, 139(Pt 4): 1079-1093.
 - 86 Boesebeck F, Schwarz O, Dohmen B, *et al.* Faciobrachial dystonic seizures arise from cortico-subcortical abnormal brain areas. *Journal of Neurology*, 2013, 260(6): 1684-1686.
 - 87 Finke C, Prüss H, Heine J, *et al.* Evaluation of cognitive deficits and structural hippocampal damage in encephalitis with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibodies. *JAMA Neurology*, 2017, 74(1): 50-59.
 - 88 Irani SR, Alexander S, Waters P, *et al.* Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*, 2010, 133(9): 2734-2748.
 - 89 Bien CG, Bien CI, Dogan Onugoren M, *et al.* Routine diagnostics for neural antibodies, clinical correlates, treatment and functional outcome. *Journal of Neurology*, 2020, 267(7): 2101-2114.
 - 90 Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiological Reviews*, 2017, 97(2): 839-887.
 - 91 Yamagata A, Fukai S. Insights into the mechanisms of epilepsy from structural biology of LGI1-ADAM22. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 2020, 77(2): 267-274.
 - 92 Petit-Pedrol M, Sell J, Planagumà J, *et al.* LGI1 antibodies alter Kv1.1 and AMPA receptors changing synaptic excitability, plasticity and memory. *Brain*, 2018, 141(11): 3144-3159.
 - 93 Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, *et al.* Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *The Journal of Neuroscience*, 2013, 33(46): 18161-18174.
 - 94 Boronat A, Sabater L, Saiz A, *et al.* GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology*, 2011, 76(9): 795-800.
 - 95 Maureille A, Fenoul T, Joubert B, *et al.* Isolated seizures are a common early feature of paraneoplastic anti-GABA(B) receptor encephalitis. *Journal of Neurology*, 2019, 266(1): 195-206.
 - 96 Dogan Onugoren M, Deuretzbacher D, Haensch CA, *et al.* Limbic encephalitis due to GABAB and AMPA receptor antibodies: a case series. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2015, 86(9): 965-972.
 - 97 Zhao XH, Yang X, Liu XW, *et al.* Clinical features and outcomes of Chinese patients with anti-γ-aminobutyric acid B receptor encephalitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020, 20(1): 617-622.
 - 98 Benarroch EE. GABAB receptors: structure, functions, and clinical implications. *Neurology*, 2012, 78(8): 578-584.
 - 99 Nibber A, Mann EO, Pettingill P, *et al.* Pathogenic potential of antibodies to the GABA(B) receptor. *Epilepsia Open*, 2017, 2(3): 355-359.
 - 100 Frisullo G, Della Marca G, Mirabella M, *et al.* A human anti-neuronal autoantibody against GABA B receptor induces experimental autoimmune agrypnia. *Experimental Neurology*, 2007, 204(2): 808-818.
 - 101 Dalmau J, Graus F, Villarejo A, *et al.* Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*, 2004, 127(Pt 8): 1831-1844.
 - 102 Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, *et al.* Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2009, 80(4): 412-416.
 - 103 Sillevs Smitt P, Grefkens J, de Leeuw B, *et al.* Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *Journal of Neurology*, 2002, 249(6): 745-753.
 - 104 Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, *et al.* Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain*, 1997, 120 (Pt 6): 923-928.
 - 105 Heine J, Ly LT, Lieker I, *et al.* Immunoadsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study. *Journal of neurology*, 2016, 263(12): 2395-2402.
 - 106 Carreño M, Bien CG, Asadi-Pooya AA, *et al.* Epilepsy surgery in drug resistant temporal lobe epilepsy associated with neuronal antibodies. *Epilepsy Research*, 2017, 129: 101-105.
 - 107 Baysal-Kirac L, Tuzun E, Erdag E, *et al.* Neuronal autoantibodies in epilepsy patients with peri-ictal autonomic findings. *Journal of Neurology*, 2016, 263(3): 455-466.
 - 108 Vanli-Yavuz EN, Erdag E, Tuzun E, *et al.* Neuronal autoantibodies in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2016, 87(7): 684-692.
 - 109 Graus F, Saiz A, Dalmau J. GAD antibodies in neurological disorders - insights and challenges. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(7): 353-365.
 - 110 Lin YT, Yang X, Lv JW, *et al.* CXCL13 is a biomarker of anti-leucine-rich glioma-inactivated protein 1 encephalitis patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2019, 15: 2909-2915.
 - 111 Leypoldt F, Höftberger R, Titulaer MJ, *et al.* Investigations on CXCL13 in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a potential biomarker of treatment response. *JAMA Neurology*, 2015, 72(2): 180-186.
 - 112 Liba Z, Kayserova J, Elisak M, *et al.* Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: the clinical course in light of the chemokine and cytokine levels in cerebrospinal fluid. *Journal of Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 55.
 - 113 Ulusoy C, Tüzün E, Kürtüncü M, *et al.* Comparison of the cytokine profiles of patients with neuronal-antibody-associated central nervous system disorders. *The International Journal of Neuroscience*, 2012, 122(6): 284-289.
 - 114 Campa M, Mansouri B, Warren R, *et al.* A review of biologic therapies targeting IL-23 and IL-17 for use in moderate-to-severe



- plaque psoriasis. *Dermatology and Therapy*, 2016, 6(1): 1-12.
- 115 Lamb YN, Duggan ST. Ustekinumab: a review in moderate to severe crohn's disease. *Drugs*, 2017, 77(10): 1105-1114.
- 116 Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, *et al.* Anti-LGI1-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome. *Neurology*, 2016, 87(8): 759-765.
- 117 Ai P, Zhang X, Xie Z, *et al.* The HMGB1 is increased in CSF of patients with an Anti-NMDAR encephalitis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2018, 137(2): 277-282.
- 118 Ichiyama T, Shoji H, Takahashi Y, *et al.* Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: comparison with herpes simplex encephalitis. *Cytokine*, 2008, 44(1): 149-153.
- 119 Leng SX, McElhaney JE, Walston JD, *et al.* ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 2008, 63(8): 879-884.
- 120 Wu D, Milutinovic MD, Walt DR. Single molecule array (Simoa) assay with optimal antibody pairs for cytokine detection in human serum samples. *The Analyst*, 2015, 140(18): 6277-6282.
- 121 Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, *et al.* Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*, 2018, 59(4): 739-744.
- 122 Nababout R. FIRES and IHHE: delineation of the syndromes . *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 6): 54-56.
- 123 Mikaeloff Y, Jambaque I, Hertz-Pannier L, *et al.* Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy research*, 2006, 69(1): 67-79.
- 124 Sakuma H, Fukumizu M, Kohyama J. [Efficacy of anticonvulsants on acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS). *Brain and Development*, 2001, 33(5): 385-390.
- 125 Bien CG, Granata T, Antozzi C, *et al.* Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain*, 2005, 128(Pt 3): 454-471.
- 126 Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, *et al.* New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): state of the art and perspectives. *Epilepsia*, 2018, 59(4): 745-752.
- 127 Alparslan C, Kamit-Can F, Anil AB, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) treated with immunomodulation in an 8-year-old boy and review of the literature. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 2017, 59(4): 463-466.
- 128 Jun JS, Lee ST, Kim R, *et al.* Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus. *Annals of Neurology*, 2018, 84(6): 940-945.
- 129 van Baalen A, Häusler M, Plecko-Startinig B, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome without detectable autoantibodies and response to immunotherapy: a case series and discussion of epileptogenesis in FIRES. *Neuropediatrics*, 2012, 43(4): 209-216.
- 130 Li Y, Uccelli A, Laxer KD, *et al.* Local-clonal expansion of infiltrating T lymphocytes in chronic encephalitis of Rasmussen. *Journal of Immunology*, 1997, 158(3): 1428-1437.
- 131 Pardo CA, Vining EP, Guo L, *et al.* The pathology of Rasmussen syndrome: stages of cortical involvement and neuropathological studies in 45 hemispherectomies. *Epilepsia*, 2004, 45(5): 516-526.
- 132 Wang D, Blümcke I, Gui Q, *et al.* Clinico-pathological investigations of Rasmussen encephalitis suggest multifocal disease progression and associated focal cortical dysplasia. *Epileptic Disorders*, 2013, 15(1): 32-43.
- 133 Howell KB, Katanyuwong K, Mackay MT, *et al.* Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia*, 2012, 53(1): 101-110.
- 134 Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, *et al.* Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2010, 121(4): 251-256.
- 135 Bien CG, Widman G, Urbach H, *et al.* The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain*, 2002, 125(Pt 8): 1751-1759.
- 136 Cabrera Kang CM, Gaspard N, LaRoche SM, *et al.* Survey of the diagnostic and therapeutic approach to new-onset refractory status epilepticus. *Seizure*, 2017, 46: 24-30.
- 137 Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure*, 2019, 68: 72-78.
- 138 Li J, Saldivar C, Maganti RK. Plasma exchange in cryptogenic new onset refractory status epilepticus. *Seizure*, 2013, 22(1): 70-73.
- 139 Khawaja AM, DeWolfe JL, Miller DW, *et al.* New-onset refractory status epilepticus (NORSE)-The potential role for immunotherapy. *Epilepsy & Behavior*, 2015, 47: 17-23.
- 140 Iizuka T, Kanazawa N, Kaneko J, *et al.* Cryptogenic NORSE: Its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 2017, 4(6): e396.
- 141 Gall CR, Jumma O, Mohanraj R. Five cases of new onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome: outcomes with early immunotherapy. *Seizure*, 2013, 22(3): 217-220.
- 142 Caraballo RH, Reyes G, Avaria MF, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. *Seizure*, 2013, 22(7): 553-559.
- 143 Sato Y, Numata-Uematsu Y, Uematsu M, *et al.* Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: Pathological findings and a new therapeutic approach using tacrolimus. *Brain & Development*, 2016, 38(8): 772-776.
- 144 van Baalen A, Häusler M, Boor R, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1323-1328.
- 145 Dilella R, Mauri E, Aronica E, *et al.* Therapeutic effect of Anakinra in the relapsing chronic phase of febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia Open*, 2019, 4(2): 344-350.
- 146 Costello DJ, Kilbride RD, Cole AJ. Cryptogenic New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) in adults-Infectious or not? *Journal of the Neurological Sciences*, 2009, 277(1-2): 26-31.
- 147 Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, *et al.* The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Annals of the Academy of Medicine*, 2005, 34(7): 417-420.
- 148 Wakamoto H, Takahashi Y, Ebihara T, *et al.* An immunologic case study of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. *Brain & Development*, 2012, 34(9): 763-767.
- 149 Kothur K, Bandodkar S, Wienholt L, *et al.* Etiology is the key determinant of neuroinflammation in epilepsy: Elevation of cerebrospinal fluid cytokines and chemokines in febrile infection-related epilepsy syndrome and febrile status epilepticus. *Epilepsia*, 2019, 60(8): 1678-1688.
- 150 Clarkson BD S, LaFrance-Corey RG, Kahoud RJ, *et al.* Functional deficiency in endogenous interleukin-1 receptor antagonist in

- patients with febrile infection-related epilepsy syndrome. *Annals of Neurology*, 2019, 85(4): 526-537.
- 151 Kenney-Jung DL, Vezzani A, Kahoud RJ, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra. *Annals of Neurology*, 2016, 80(6): 939-945.
 - 152 Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, *et al.* Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2015, 86(7): 820-822.
 - 153 Vezzani A, Maroso M, Balosso S, *et al.* IL-1 receptor/Toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2011, 25(7): 1281-1289.
 - 154 Gallentine WB, Shinnar S, Hesdorffer DC, *et al.* Plasma cytokines associated with febrile status epilepticus in children: A potential biomarker for acute hippocampal injury. *Epilepsia*, 2017, 58(6): 1102-1111.
 - 155 Manicone AM, McGuire JK. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2008, 19(1): 34-41.
 - 156 Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, *et al.* Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Annals of Neurology*, 2014, 75(2): 178-185.
 - 157 Tröscher A R, Wimmer I, Quemada-Garrido L, *et al.* Microglial nodules provide the environment for pathogenic T cells in human encephalitis. *Acta Neuropathologica*, 2019, 137(4): 619-635.
 - 158 Schwab N, Bien CG, Waschbisch A, *et al.* CD8+ T-cell clones dominate brain infiltrates in Rasmussen encephalitis and persist in the periphery. *Brain*, 2009, 132(Pt 5): 1236-1246.
 - 159 Ramaswamy V, Walsh JG, Sinclair DB, *et al.* Inflammasome induction in Rasmussen's encephalitis: cortical and associated white matter pathogenesis. *Journal of Neuroinflammation*, 2013, 10: 152.
 - 160 Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, *et al.* Destruction of neurons by cytotoxic T cells: a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Annals of Neurology*, 2002, 51(3): 311-318.
 - 161 Owens GC, Huynh MN, Chang JW, *et al.* Differential expression of interferon- γ and chemokine genes distinguishes Rasmussen encephalitis from cortical dysplasia and provides evidence for an early Th1 immune response. *Journal of Neuroinflammation*, 2013, 10: 56.
 - 162 Guo H, Callaway JB, Ting J P. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature Medicine*, 2015, 21(7): 677-687.
 - 163 Takahashi Y, Mine J, Kubota Y, *et al.* A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4+ T cells, TNF α , and Granzyme B in CSF. *Epilepsia*, 2009, 50(6): 1419-1431.
 - 164 Sawada M, Kondo N, Suzumura A, *et al.* Production of tumor necrosis factor-alpha by microglia and astrocytes in culture. *Brain Research*, 1989, 491(2): 394-397.
 - 165 Samanci B, Tektürk P, Tüzün E, *et al.* Neuronal autoantibodies in patients with Rasmussen's encephalitis. *Epileptic Disorders*, 2016, 18(2): 204-210.
 - 166 Nibber A, Clover L, Pettingill P, *et al.* Antibodies to AMPA receptors in Rasmussen's encephalitis. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2016, 20(2): 222-227.
 - 167 Cepeda C, Chang JW, Owens GC, *et al.* In Rasmussen encephalitis, hemichannels associated with microglial activation are linked to cortical pyramidal neuron coupling: a possible mechanism for cellular hyperexcitability. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2015, 21(2): 152-163.
 - 168 Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, *et al.* Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. *Brain & Development*, 2013, 35(8): 778-785.
 - 169 Bittner S, Simon OJ, Göbel K, *et al.* Rasmussen encephalitis treated with natalizumab. *Neurology*, 2013, 81(4): 395-397.
 - 170 Lagarde S, Villeneuve N, Trébuchon A, *et al.* Anti-tumor necrosis factor alpha therapy (adalimumab) in Rasmussen's encephalitis: An open pilot study. *Epilepsia*, 2016, 57(6): 956-966.
 - 171 Thilo B, Stinge R, Knudsen K, *et al.* A case of Rasmussen encephalitis treated with rituximab. *Nat Rev Neurol*, 2009, 5(8): 458-462.
 - 172 El Tawil S, Morris R, Mullatti N, *et al.* Adult onset Rasmussen's encephalitis associated with reflex language induced seizures responsive to Rituximab therapy. *Seizure*, 2016, 42: 60-62.
 - 173 Bien CG, Schramm J. Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: promising prospects and a dilemma. *Epilepsy Research*, 2009, 86(2-3): 101-112.
 - 174 Khan NL, Jeffree MA, Good C, *et al.* Histopathology of VGKC antibody-associated limbic encephalitis. *Neurology*, 2009, 72(19): 1703-1705.
 - 175 Park DC, Murman DL, Perry KD, *et al.* An autopsy case of limbic encephalitis with voltage-gated potassium channel antibodies. *European Journal of Neurology*, 2007, 14(10): e5-e6.
 - 176 Dunstan EJ, Winer JB. Autoimmune limbic encephalitis causing fits, rapidly progressive confusion and hyponatraemia. *Age and Ageing*, 2006, 35(5): 536-537.
 - 177 Juhász C, Buth A, Chugani DC, *et al.* Successful surgical treatment of an inflammatory lesion associated with new-onset refractory status epilepticus. *Neurosurgical Focus*, 2013, 34(6): E5.
 - 178 Al Nimer F, Jelcic I, Kempf C, *et al.* Phenotypic and functional complexity of brain-infiltrating T cells in Rasmussen encephalitis. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, 2018, 5(1).
 - 179 Choi J, Nordli DR, Alden TD, *et al.* Cellular injury and neuroinflammation in children with chronic intractable epilepsy. *Journal of Neuroinflammation*, 2009, 6(1): 1-14.

译自: Tan TH, Perucca P, O'Brien TJ, Kwan P, Monif M. Inflammation, ictogenesis, and epileptogenesis: An exploration through human disease. *Epilepsia*. 2021, 62(2): 303-324.

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

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

• 经验交流 •

视频回放归因分析用于长程视频脑电监测 护理质量管理



钟会娟, 黄凌凤

厦门弘爱医院 功能神经外科(厦门 361006)

【摘要】 目的 探讨长程视频脑电监测过程中护理质量管理方法。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月—2019 年 12 月期间于厦门弘爱医院行脑电图监测的 4 935 例患者病例资料, 医、护、技三方通过对监测视频回放及脑电图报告重新阅图, 重点对监测过程中护理方面存在问题进行回顾性归因分析, 找寻监测过程中存在的常见护理问题, 以期确定有效整改措施, 提高视频脑电图监测护理质量。**结果** 深呼吸诱发试验落实不规范、肌电电极位置单一、摄像头调整不及时、电极松脱、发作时遮挡摄像头、发作时未及时呼救、未根据发作特点确定患者体位、发作性事件识别记录有遗漏、潜在坠床隐患、出现临床发作时处理方法瑕疵、睡眠周期和清醒脑电图过程完整性欠缺等共计 11 项护理问题为监测中护理问题的多发病点。**结论** 视频回放归因分析及措施制定可以改善和提高长程视频脑电监测护理质量。

【关键词】 视频回放; 长程视频脑电监测护理; 归因分析

长程视频脑电图监测 (Video electroencephalogram, VEEG) 因有行为学方面的视频监测, 为识别和判断各种伪差及其来源提供了可靠的依据^[1], 在癫痫诊断与治疗方面的重要性日益被人们所认识。VEEG 监测时间长, 根据患者实际情况一般为 3~72 h 不等^[2-3], 监测中确保患者安全, 并尽量减少伪差是操作者的最高目标, 现将厦门弘爱医院 2019 年 1 月—2019 年 12 月期间 4 935 例 VEEG 监测过程质量管理情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组 4 935 例患者, 年龄 2 月龄~82 岁, 监测时长 8~24 h。其中“癫痫或癫痫待查”4 031 例, 其他诊断 904 例, 异常患者监测视频及脑电图报告 87 份, 监测期间患者出现各种类型的发作事件 421 例, 处理及时患者全程安全; 4 例患儿因出现发热、哭闹无法配合等原因提前结束检查, 2 例患者因呼吸浅慢、指脉氧下降等病情变化转至监护室抢救治疗, 余 4 929 例患者均完成 8~24 h 的 VEEG 检测, 均获得优质的图像。该研究获得厦门弘爱医院医学伦理委员会审核批准及患者/患儿监护人知情同意。

1.2 方法

患者均采用头皮 EEG 描记, VEEG 使用美国 Bio-Logic EEG32 通道 VEEG 监测系统, 按国际 10/20 系统安装电极。在患者清醒期能配合, 把握适应证情况下完成睁闭眼、闪光刺激及过度换气等诱发试验。所有患者在记录过程中有自然睡眠的 EEG, 一般包括清醒、睡眠和觉醒后的 EEG, 且至少有一个完整的睡眠周期^[4]。监测时间为 8~24 h, 记录完成后, 数据回放均采用目测分析方法进行回放分析, 书写技术性描述报告。

2 监测过程质量管理

2.1 检查前准备

护士详细介绍头发、穿衣、洗澡等检查准备要求。对 3 岁以下患儿告知监护人睡眠剥夺方法, 确保检查当天患儿能在睡眠时完成电极佩戴, 减少因哭闹等原因影响电极佩戴质量^[5]。针对一些存在恐惧心理的患者, 带其到病房观看检查现场, 尤其告知患者, 电极线并没有带电, 解除患者因紧张造成出汗, 肌电干扰。检查前检查患者头皮头发准备情况, 防止油脂过多造成电阻过大引起伪差。协助患者穿衣更换棉织衣服, 防止静电伪差。

2.2 电极佩戴

选择合适的电极佩戴方法, 确保电极佩戴固定良好不脱落。EEG 检查成功与否, 与电极的安装及固定的牢固性密切相关^[4,6]。常见的电极佩戴方法有



剃发、传统火棉胶法、3M 胶带固定法等^[7], 选择患者接受的电极佩戴方法, 才能取得患者配合。癫痫患者普遍存在情绪不稳定、焦虑、对刺激反应过大、冲动易怒、敏感多疑、性格孤僻等心理^[8], 剃发及局部剪发会给女性患者造成巨大精神压力, 针对女性患者建议采取李晓宁等^[9]改良方法佩戴。合适的电极固定方法患者容易接受、全程舒适配合好、图形抓取良好稳定, 利于脑电技师阅图分析, 是获得一份高质量报告的前提。

2.3 仪器电极线检查

开始前检查机器性能及电极接触情况, 减少来自电极及仪器的伪差。电极佩戴前常规进行仪器电极、导线、放大器、线路连接等检查, 发现导线断裂、连接松动等情况及时处理更换。使用中患者出现发作后必须检查电极线有无损伤。利用视频监测的优势, 采取在视频监测下对患者及家属进行仪器线路防损害宣教, 保证仪器线路正常运转, 降低由仪器导致的伪差。定期对电极线、电极、放大器、摄像头进行检查维修检测保养, 确保机器性能良好。

2.4 过程巡视

做好过程巡视, 及时处理电极脱落移位。电极脱落移位是 EEG 监测失败的常见原因^[10], 全程告知患者保持安静、卧位舒适。护士每小时床边巡视, 出现发作时随时处理巡视, 观察电极有无移位、脱落, 同时注意观察 EEG 图形质量, 及时处理由于室温过高过低导致的各种伪差。通过空调温度调整, 及时开窗通风, 确保患者无出汗伪差及因此造成电极松动、盐桥效应等。患者出现发作后规范处理, 防止导线扯断及脱落, 确保患者发作时图象质量。

2.5 宣教注意事项

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

行为情况进行干预、指导。

2.6 诱发试验落实

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

2.7 发作性事件处理

及时识别发作性事件, 规范发作处理流程。检查过程中, 需专人守护, 防坠床、跌伤, 患者发作后要及时掀开被子充分暴露患者, 若出现全面-强直阵挛发作时, 立即松解领口、皮带, 头偏向一侧, 避免强行按压抽搐的肢体, 以免造成骨折或脱臼; 避免患者拽拉导线、电极; 遵医嘱给予吸氧, 地西洋、鲁米那钠等处理。密切观察患者呼吸及心电变化。患者出现躁狂等症状时, 及时清理病房其他病患, 妥善约束保护患者及仪器, 做好自我防护, 可在安保协助下遵医嘱给药, 注意心理护理, 防止激惹患者, 及时汇报上级医生及护士长。为患者进行操作时必须至少有 2 名家属在场协助, 防止伤人, 必要时停止监测。若患者癫痫发作时间长疑似癫痫持续状态时, 应迅速控制癫痫发作, 必要时送监护室进一步抢救。我们在临床监测中发现, 患者出现发作时, 医、护、技三方同时到达现场进行处理, 可以避免出现危险识别滞后及技术性盲区, 以便及时做出正确诊治^[11]。

2.8 电极清洁消毒

保持电极清洁, 规范电极消毒。美国临床神经生理学会指南中关于临床 EEG 操作的最低技术要求指出, 保持电极的清洁以及为有传染性疾病(病毒性肝炎、朊蛋白病、获得性免疫缺陷综合征)的患者进行记录后做好恰当的防护措施都是非常必要的^[12]。EEG 电极清洁及消毒管理工作临床容易被人们忽视, 长期记录后的导电膏不及时处理, 容易造成电极与皮肤间电阻过大引起伪差, 电极清洁与消毒是预防伪差和患者感染防护所必须的。

2.9 阅图点评

定期阅图点评图象质量情况, 存在问题纠正, 持续质量改进。除定时巡视及视频监控指导外, 每

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

3 讨论

VEEG 在癫痫定性、定位、定型、定因四个方面诊断中发挥很重要的作用^[13]。由于其可以采集到患者更多的异常放电信息,越来越广泛地应用于临床诊断,但因为监测时程长,受到干扰的几率也会增加^[14]。VEEG 监测质量直接影响结果判断^[15],有报道儿童非癫痫性发作疾病误诊中 58.6% 系 EEG 伪差所致^[16]。心电伪差和体动伪差很容易造成视频脑电图的假阳性,干扰医师的判断和治疗,造成误诊,甚至是错误的治疗方案^[17]。因此,确保 VEEG 监测质量对癫痫的诊断、分类及手术方法的选择具有重要的意义。脑电信号微弱,EEG 描记时对环境的要求较高,要尽量避免各种自身及外来干扰,才能完成一份合格、高质量、伪差少的 EEG 报告。脑电检查工作者要重视监测过程质量,熟练掌握脑电操作技巧,及时识别并排除伪差干扰,为临床诊断提供真实、可靠具有临床意义的诊断依据。我们认为检查前准备充分、患者全程配合好、做好各种伪差管理、电极清洁消毒处理规范,则可供技术人员阅读的图就越多,EEG 阳性率及准确率无形中就会提高。同时规范诱发试验落实,正确识别及处理发作性事件,做好疑难病例阅图点评,医务人员脑电监测技术水平也会逐步提高。

利益冲突 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Dericioglu N, Saygi S, Cigir A. The value of provocation methods in patients suspected of having non-epileptic seizures. *Seizure*, 1999, 8(3): 152-156.
- 2 刘晓燕. 长程 EEG 监测中需要注意的一些问题. *临床神经电生理学杂志*, 2001, 10(4): 251-252.
- 3 蔡冬梅, 肖棉棉. 提高癫痫患者视频脑电图监测质量的相关护理. *护理实践与研究*, 2011, 8(12): 85-86.
- 4 王宝婵, 王华燕. 脑电图长期监测电极安装方法的改良. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2010, 19(1): 56-57.
- 5 中国抗癫痫协会脑电图和神经电生理分会. 临床脑电图技术操作指南. *癫痫杂志*, 2022, 8(1): 2-40.
- 6 覃小雅, 袁媛, 陈彦, 等. 头皮脑电图在迷走神经电刺激治疗难治性癫痫研究中的应用. *生物医学工程学杂志*, 2020, 37(4): 699-707.
- 7 张静, 高晨. 视频脑电监护电极固定方法及导电剂改良. *实用医技杂志*, 2005, 12(12): 3463-3464.
- 8 赵亚玲, 马现文, 魏琦, 等. 成年癫痫患者的生活质量及其心理干预的作用. *神经疾病与精神卫生*, 2005, 5(2): 133-135.
- 9 李晓宁, 杜军丽, 陈静, 等. 女性患者长程视频脑电图头皮电极固定方法探讨. *华西医学*, 2014, 29(4): 676-678.
- 10 朱燕珍, 朱许琼, 郑民纓. 长程视频脑电监测失败的原因分析及护理对策. *护士进修杂志*, 2009, 24(15): 1429-1430.
- 11 李静雯, 李晓宁, 刘永红, 等. 长程视频脑电图监测中患者心脏停搏 1 例. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2018, 17(4): 372-373.
- 12 陈玉娟. 美国临床神经生理学会指南 1: 临床脑电图操作的最低技术要求. *现代电生理学杂志*, 2009, 16(1): 39-42.
- 13 高杰, 邓艳春. 长程视频脑电监测对癫痫的诊断价值. *卒中与神经疾病*, 2015, 22(6): 344-346.
- 14 孟茜, 常红, 张珊珊, 等. 根因分析法在提高癫痫患者长程视频脑电图监测质量中的应用. *现代临床护理*, 2017, 16(3): 19-22.
- 15 朱燕珍, 黄妃文, 卢锡林. 视频脑电监测在静脉用苯二氮卓类药物控制癫痫发作中的应用. *实用医学杂志*, 2018, 34(4): 657-684.
- 16 孔峰, 虞婕, 臧玉萍, 等. 儿童非癫痫性发作事件的动态脑电图监测. *临床神经电生理学杂志*, 2002, 11(3): 160-162.
- 17 乔保俊, 徐冉冉, 张亮, 等. 品管圈对降低癫痫患者视频脑电图伪差的效果评价. *护理实践与研究*, 2018, 15(12): 39-41.

• 病例分析 •

ACTL6B 基因新生突变致癫痫及发育迟缓一例并文献复习



陈云, 刘开宇, 杨再兰, 邵赵婧, 周浩

贵州省人民医院 儿童神经专科(贵阳 550002)

癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病, 主要由于大脑神经元高度同步异常放电所致。癫痫病因复杂, 包括遗传性、代谢性、免疫性、结构性、感染性及病因不明等^[1]。由于二代测序技术及生物信息分析技术的快速发展, 越来越多的癫痫被发现与遗传学病因相关^[2], 特别是发育性及癫痫性脑病等特殊癫痫综合征与遗传基因的突变密切相关^[1]。肌动蛋白相关蛋白 α (Actin associated protein alpha, ACTL6B) 基因位于 7 号染色体, 其突变可导致癫痫与严重智力障碍^[3], 目前相关病例报道较少, 国内暂无该基因相关病例报道。现报道一例 ACTL6B 基因突变导致的癫痫患儿病例, 并进行相关文献复习, 以提高临床医师对该基因突变相关表型的认识。

病例资料 患儿 女, 1 岁 7 月龄。因“反复抽搐 11 个月、发育迟缓 9 个月”于 2021 年 9 月首次就诊于贵州省人民医院。患儿于 3 月龄时出现抽搐, 表现为双手外展、双下肢伸直 1~2 下, 每 7~10 天发作 1 次; 5 月龄开始发育落后, 抽搐增多, 成串发作, 每 1~3 天发作 1 串, 每串 5~6 下, 外院予“补钙”治疗。7 月龄时出现成串点头、双上肢轻微环抱、双下肢上抬屈曲发作, 每 2~3 天发作 1 串, 每串 2~4 下, 外院考虑“发育迟缓”, 予康复训练 13 天无明显缓解; 8 月龄时发作频繁, 每天发作 1~2 串, 每串 10 余下, 每串持续约 3~4 min, 时有不自主发笑, 未加用抗癫痫发作药物治疗, 于 1 岁 2 月龄就诊。体格检查: 生命体征平稳, 体格发育正常, 四肢肌张力减低, 余无明显异常。患儿系 G3P2 (第 1 胎孕 4 个月时因“胎动停止”行人工流产, 具体原因不详), 足月顺产出生, 出生体质量 3 kg, Apgar 评分不详, 出生时无窒息、黄疸、低血糖史。发病前生长发育正常, 2 月龄会抬头、逗笑。5 月龄出现发育迟缓, 竖头不稳, 不会独坐, 不

追声、追物, 1 岁 2 月龄仅能独坐数秒, 不会爬, 不能扶站、扶走, 双手不持物, 不能追声、追物, 偶有咿呀发音; 刻板动作, 喜欢看手、玩手。父母均体健, 非近亲结婚。否认家族遗传病史。入院后血常规、血氨、乳酸、电解质、肝肾功、血糖、同型半胱氨酸、铜蓝蛋白、甲状腺功能等未见异常。视听觉诱发电位未见异常。腹部彩超、心脏彩超无异常。血、尿串联质谱分析无异常。儿童神经心理发育检查量表 (DST): 发育商 (DQ) <50, 智力指数 (MI) <50。运动评估: 粗大运动发育非常差 (DQ=57), 精细运动发育非常差 (DQ=46)。头颅磁共振成像提示髓鞘发育不良 (图 1)。脑电图示: 发作间期可见全头多灶性痫样放电, 发作期可见全头同步痫样放电, 符合痉挛发作特征性改变 (图 2)。

基于患者癫痫发病早, 伴发育迟缓, 头颅影像学等常规辅助检查未发现病因, 高度怀疑遗传性病因。根据《赫尔辛基宣言》原则, 患儿监护人知情同意, 并签署知情同意书, 提取患者及父母外周血 DNA, 进行家系全外显子组测序 (赛福基因公司)。结果发现患儿携带 ACTL6B 基因杂合错义突变 (NM_016188.5): c.1027G>A/p.Gly343Arg, 为既往已报道的致病性突变位点^[3], 经 Sanger 测序验证及父母来源分析提示为新生突变 (图 3)。根据美国医学遗传学与基因组学学会指南^[4]对突变进行致病性分析, 考虑该基因突变为致病性突变 (PS2-VeryStrong + PM2-Supporting + PP2 + PP3)。

结合患儿临床表现及遗传检测结果, 诊断为“ACTL6B 基因突变相关癫痫及发育迟缓”, 予托吡酯 0.6 mg/(kg·d) 起始, 逐渐加量至 3.7 mg/(kg·d) 抗癫痫发作治疗, 患儿抽搐减少。出院后规律儿童神经专科门诊随访, 末次随访至 2022 年 2 月 (1 岁 7 月龄), 持续 5 个月无癫痫发作, 但发育无明显进步。

讨论 以“ACTL6B”为关键词检索 Pubmed、人类基因组突变数据库 (HGMD)、在线人类孟德尔遗传数据库 (OMIM)、CNKI 及万方数据库, 检



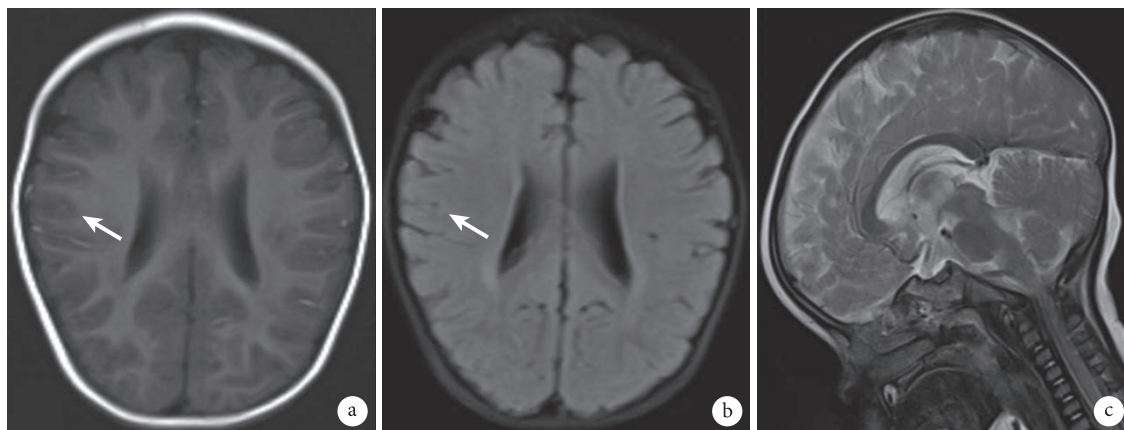


图1 *ACTL6B* 突变相关癫痫性脑病患儿头颅磁共振成像
箭头示髓鞘发育不良

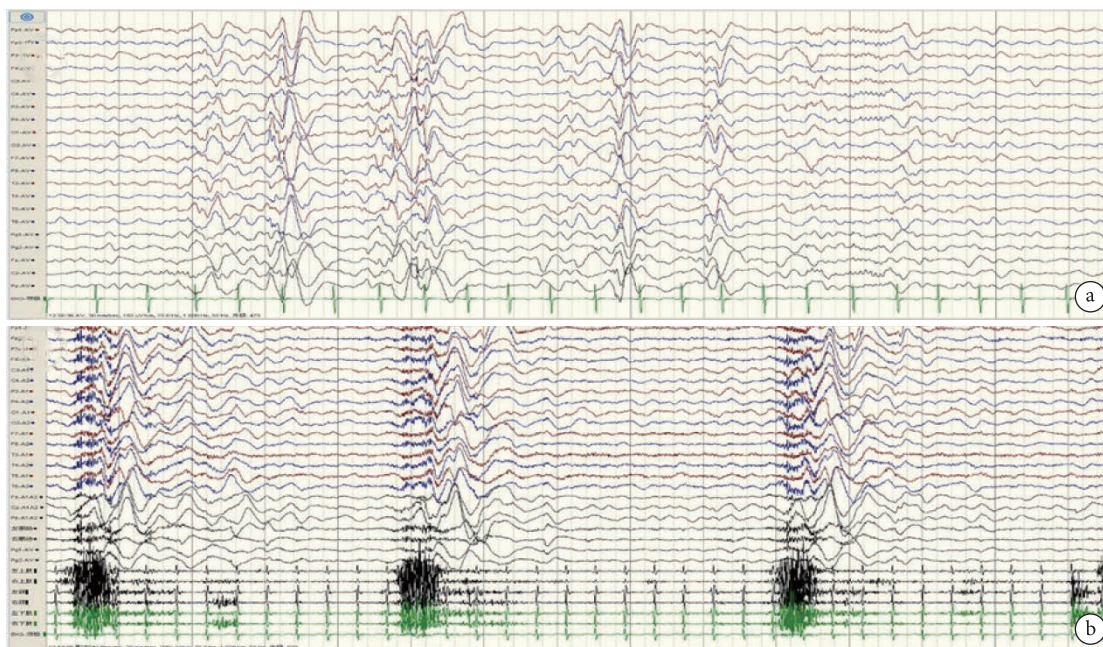


图2 *ACTL6B* 突变相关癫痫性脑病患儿视频脑电图

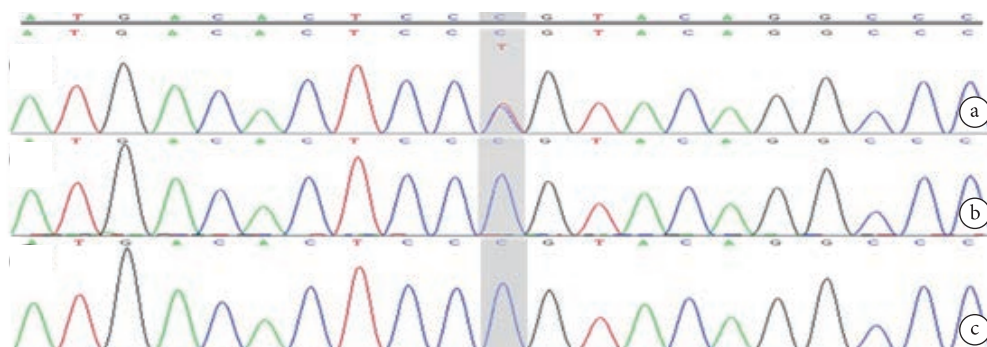


图3 癫痫性脑病患儿及其父母 Sanger 测序图
测序图显示为被检测碱基的反向互补序列

索时间为建库至 2021 年 11 月。其中 CNKI 及万方数据库未检索到相关中文文献,英文文献中,7 篇文献共 39 例患者临床信息完整,包括 6 个家系及

25 例散发病例,共涉及 24 个突变位点,突变类型以无义突变最常见^[3,5-10]。39 例患者中,10 例为常染色体显性遗传模式(均为散发病例),29 例患者为

表 1 既往报道的 *ACTL6B* 基因突变病例特点 (29 例 AR-*ACTL6B*, 10 例 AD-*ACTL6B*)

特点	汇总 (%)	AR- <i>ACTL6B</i>	AD- <i>ACTL6B</i>	本例患者
男:女	14:26	12:17	2:8	/
小头畸形	26/40 (65.0)	21/29	5/10	-
ID/DD	40/40 (100.0)	29/29	10/10	+
无语言 (≥1岁)	30/31 (96.8)	20/20	9/10	+
不能行走 (≥2岁)	16/22 (72.7)	12/13	4/9	/
行走困难 (≥2岁)	6/22 (27.3)	1/13	5/9	/
肌张力减退	33/34 (97.1)	27/27	5/6	+
肢体痉挛	25/27 (92.6)	25/26	NA	-
癫痫	26/39 (66.7)	24/29	1/9	+
肌阵挛	11/26 (42.3)	11/24	0/1	-
强直	9/26 (34.6)	9/24	0/1	-
局灶性	9/26 (34.6)	9/24	0/1	-
痉挛发作	5/26 (19.2)	3/24	1/1	+
强直阵挛	1/26 (3.8)	1/24	0/1	-
失张力	1/26 (3.8)	1/24	0/1	-
ASD或ASD样表现	16/24 (66.7)	9/14	6/9	+
异质性面容	18/28 (64.3)	9/17	9/10	-
喂养困难	15/24 (62.5)	12/15	3/8	-
EEG异常	23/27 (85.2)	22/23	1/3	+
头颅MRI异常	24/31 (77.4)	21/23	3/7	-
胼胝体发育不良	17/24 (70.8)	16/21	1/3	-
皮层萎缩	16/24 (66.7)	15/21	1/3	-
髓鞘发育不良	10/24 (41.7)	10/21	0/3	+

注: AR: 常染色体隐性; AD: 常染色体显性; ID/DD: 智力障碍/发育迟缓; NA: 无可用的临床资料; ASD: 孤独症谱系障碍; 年龄 1岁以内以及语言发育不详的患者未纳入“无语言”统计; “行走困难”包括: 需借助外力方能行走、行走步态异常

常染色体隐性遗传模式, 所有患者均有明显智力障碍, 其次为严重的语言运动发育迟缓。25 例患者合并癫痫发作, 癫痫发病年龄为 0~60 月龄 (除外 4 例发病年龄不详及 1 例产前发病), 70% 的患者癫痫于生后 3 月内起病, 90% 于 1 岁以内起病, 仅 2 例患者于 1 岁后起病; 癫痫发作形式包括肌阵挛、强直、痉挛、肌张力及局灶性发作等, 以肌阵挛最常见。脑电图主要表现为局灶或多灶性痫样放电, 极少数为皮层下放电或爆发抑制, 其中 3 例患者脑电图表现为广泛性尖慢、棘慢复合波但临床无癫痫发作^[7]。其他常见表现包括小头畸形、肌张力减低、肢体痉挛状态、自闭症或自闭症特征性行为以及喂养困难等, 部分患者伴异质性面容 (包括前额宽或凸出、眼距宽、宽嘴巴等)。异常头颅影像学以胼胝体发育不良、皮层萎缩最常见, 其次为髓

鞘化延迟, 部分患者伴局灶性异常信号。大部分患者癫痫发作对苯巴比妥、丙戊酸钠、氯硝西泮、拉莫三嗪、氨己烯酸、左乙拉西坦及促皮质素等药物联合抗癫痫治疗, 但疗效欠佳。相关临床特点见表 1。

儿童癫痫病因复杂, 具有高度的表型及遗传异质性。通过对大量癫痫患者进行全基因组或全外显子组测序, 鉴定、识别了大量致病性基因变异位点, 这些致病基因涉及一系列神经发育通路, 包括离子通道、神经递质转运、突触小泡转运、染色质重塑、mTOR 信号通路等^[2]。本研究报道了一例由 *ACTL6B* 基因新生突变导致的癫痫并发育迟缓。*ACTL6B* 基因仅在人体有丝分裂期后的神经元中特异性表达, 编码有丝分裂期后神经元中的神经元特异性 Brg1 相关因子 BAF (Brg1 associated factor,



nBAF)复合体的一个组件^[11], nBAF 复合体在染色质重塑及组蛋白乙酰化过程中发挥作用,参与调节神经元分化、树突分支、突触功能及长时程记忆等^[12-13]。

目前,与 *ACTL6B* 突变关联的疾病包括常染色体隐性遗传 (Autosome recessive, AR) 的发育性及癫痫性脑病 76 型 (Developmental and epileptic encephalopathy, DEE-76, OMIM: 618468) 及常染色体显性遗传 (Autosomal dominant, AD) 的智力发育障碍伴严重语言和运动功能缺陷 (OMIM: 618470)。包括本例报道,目前仅报道 50 余例 *ACTL6B* 基因突变导致的神经发育障碍病例,所有患者均有不同程度的智力障碍或发育迟缓^[5],可伴孤独症谱系障碍 (Autism spectrum disorder, ASD) 或 ASD 样表现,但 AR-*ACTL6B* 及 AD-*ACTL6B* 患者表型却有较明显差异^[3,5]。与 AD-*ACTL6B* 患者相比,AR-*ACTL6B* 患者的临床表型更严重,智力障碍或发育落后更严重,语言及运动功能缺陷突出,部分病人甚至在婴幼儿期即死亡^[3,6,8]。AR-*ACTL6B* 患者更常合并癫痫发作,大多数为药物难治性癫痫,头颅影像学多表现为皮层萎缩或胼胝体发育不良^[3,5]。对于 AD-*ACTL6B* 患者,目前仅发现两个突变位点,其中 c.1027G>A/p.Gly343Arg 为热点突变位点,这些患者均以智力障碍、发育迟缓及语言运动功能缺陷为主要特点,但较少伴有癫痫发作、头颅影像学异常^[3]。包括本例患者,目前仅有 2 例 AD-*ACTL6B* 患者合并癫痫发作,且均为痉挛发作,1 例患者于 3 月龄开始出现痉挛发作,1 岁 6 月龄转为强直-阵挛发作,头颅影像学提示广泛脑萎缩,该患者对氨己烯酸、唑尼沙胺、左乙拉西坦及拉莫三嗪治疗反应均不佳^[3]。本例患者亦于 3 月龄出现癫痫发作,与既往报道病例比较,本例患者发作形式较单一,未见明显皮层萎缩或胼胝体发育不良,目前仅使用托吡酯单药治疗,癫痫控制效果良好,但精神运动发育无明显进步。

关于 AR-*ACTL6B* 及 AD-*ACTL6B* 患者临床差异性,目前研究显示可能与双等位基因突变导致蛋白功能丧失、而显性突变可能与蛋白获得功能机制相关^[3,5]。通过体外形态学分析、RNA 测序等技术, Bell 等^[3]发现 *ACTL6B* 敲除或双等位基因突变细胞系中参与调节神经分化过程的 24 个基因出现表达异常,早期神经元成熟分化延迟;在 *ACTL6B* 敲除的细胞系中重新转入表达有 *ACTL6B* 双等位基因突变的细胞系时不能拯救上述基因的异常表达,而重新转入野生型的 *ACTL6B* 却可以拯救基因的异

常表达,研究者认为隐性遗传的 *ACTL6B* 患者由于蛋白功能丧失而致病^[3]。同时, Wenderski 等^[5]研究发现携带 *ACTL6B* 双等位基因突变的神经元蛋白不稳定,染色质亲和性发生了改变,从而导致与 nBAF 复合体的合并减少及突触特异性改变;另外,基因敲除的小鼠模型表现出刻板运动、重复行为、过度活跃及焦虑等自闭症特征性行为,与该基因导致的人类自闭症特征性行为一致,研究者认为该基因功能丧失为常染色体隐性遗传的自闭症的重要病因之一^[5]。此外, Ahn 等^[14]通过电生理研究发现携带 *ACTL6B* 突变的神经元平均点燃速度和爆发频率均增加,从而导致癫痫发生。关于显性突变,目前的研究暂未能观察到类似双等位基因突变的转录效应^[3],提示 AR-*ACTL6B*、AD-*ACTL6B* 涉及不同的分子通路,可能由于突变导致蛋白获得某种新的功能,比如以野生型副本蛋白发挥作用或产生毒害 nBAF 复合体的功能从而导致疾病,推测显性突变为功能获得型突变^[3,5]。有趣的是,研究显示携带 *Actl6b* 杂合突变的老鼠表现出记忆缺陷^[15],且人群携带 *de novo* 错义突变可导致神经发育障碍^[3],然而在那些携带纯合无义突变患者的杂合亲属中却没有观察到明显神经发育障碍及记忆缺陷表现^[3,5],相关机制需进一步研究明确。

综上,本研究在国内首次报道了 *ACTL6B* 突变导致癫痫及发育迟缓病例,目前关于 *ACTL6B* 突变相关神经发育障碍包括常 AR 及 AD 两种遗传模式,可能涉及不同致病机制。患者均以突出的智力障碍或不同程度的发育迟缓为主要特点,癫痫发作以隐性遗传患者为主,发作形式多样,且多为药物难治性癫痫。因此,对于临床上原因不明的癫痫合并严重智力障碍或发育迟缓的患儿,应尽早进行基因检测以识别该基因。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Scheffer I E, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- 2 胡子英,王红艳,王艺. 癫痫遗传学及表观遗传学研究进展. *癫痫杂志*, 2016, 2(6): 515-522.
- 3 Bell S, Rousseau J, Peng H, et al. Mutations in *ACTL6B* cause neurodevelopmental deficits and epilepsy and lead to loss of dendrites in human neurons. *The American Journal of Human Genetics*, 2019, 104(5): 815-834.
- 4 Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and

- Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- 5 Wenderski W, Wang L, Krokhotin A, *et al*. Loss of the neural-specific BAF subunit ACTL6B relieves repression of early response genes and causes recessive autism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(18): 10055-10066.
- 6 Maddirevula S, Alzahrani F, Al-Owain M, *et al*. Autozygome and high throughput confirmation of disease genes candidacy. *Genet Med*, 2019, 21(3): 736-742.
- 7 Yüksel Z, Yazol M, Gümüş E. Pathogenic homozygous variations in ACTL6B cause DECAM syndrome: developmental delay, epileptic encephalopathy, cerebral atrophy, and abnormal myelination. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2019.
- 8 Fichera M, Failla P, Saccuzzo L, *et al*. Mutations in ACTL6B, coding for a subunit of the neuron-specific chromatin remodeling complex nBAF, cause early onset severe developmental and epileptic encephalopathy with brain hypomyelination and cerebellar atrophy. *Human Genetics*, 2019, 138(2): 187-198.
- 9 Sajan SA, Jhangiani SN, Muzny DM, *et al*. Enrichment of mutations in chromatin regulators in people with Rett syndrome lacking mutations in MECP2. *Genet Med*, 2017, 19(1): 13-19.
- 10 Karaca E, Harel T, Pehlivan D, *et al*. Genes that affect brain structure and function identified by rare variant analyses of mendelian neurologic disease. *Neuron*, 2015, 88(3): 499-513.
- 11 Olave I, Wang W, Xue Y, *et al*. Identification of a polymorphic, neuron-specific chromatin remodeling complex. *Genes Dev*, 2002, 16(19): 2509-2517.
- 12 Wu JI, Lessard J, Olave I A, *et al*. Regulation of dendritic development by neuron-specific chromatin remodeling complexes. *Neuron*, 2007, 56(1): 94-108.
- 13 Vogel CA, Kramar EA, Matheos DP, *et al*. Mutation of neuron-specific chromatin remodeling subunit BAF53b: rescue of plasticity and memory by manipulating actin remodeling. *Learn Mem*, 2017, 24(5): 199-209.
- 14 Ahn LY, Coatti GC, Liu J, *et al*. An epilepsy-associated ACTL6B variant captures neuronal hyperexcitability in a human induced pluripotent stem cell model. *Journal of Neuroscience Research*, 2021, 99(1): 110-123.
- 15 Vogel-Ciernia A, Matheos DP, Barrett RM, *et al*. The neuron-specific chromatin regulatory subunit BAF53b is necessary for synaptic plasticity and memory. *Nature neuroscience*, 2013, 16(5): 552-561.

• 病例分析 •

首发为帕金森症状的抗 GAD65 抗体综合征一例

杨国语¹, 李若照², 薛红^{1,2}

1. 贵州中医药大学 研究生院 (贵阳 550002)

2. 贵州中医药大学第二附属医院 神经内科 (贵阳 550003)

谷氨酸脱羧酶 65 (Glutamic acid decarboxylase65, GAD65) 抗体与多种非神经系统和神经系统综合征相关, 包括僵人综合征 (Stiff-person syndrome, SPS)、自身免疫性小脑共济失调 (Cerebellar ataxia, CA)、自身免疫性癫痫 (Autoimmune epilepsy, AE)^[1]。抗 GAD65 抗体在自身免疫性脑炎急性期痫性发作常先于其他脑炎症状出现, 发作形式多样, 如新发难治性癫痫持续状态、全面强直-阵挛性发作、局灶性进展为双侧强直阵挛发作、局灶性伴知觉障碍性发作、局灶性伴有运动症状的知觉保留性发作、自主神经性发作、自动症、偏转发作等, 上述发作形式可单一刻板出现或为多种形式的相互组合出现^[2]。GAD65 抗体主要表达在 γ -氨基丁酸 (gamma-Aminobutyric acid, GABA) 能神经元突触胞浆内^[3]。GAD65 催化谷氨酸脱羧转化为 GABA, 这是中枢神经系统中主要的抑制性神经递质。广泛性焦虑症抗体与多种神经综合征相关, 包括僵硬人综合征、小脑共济失调和边缘脑炎, 这些都被认为与 GABA 能传递有关^[4]。GAD65 被短暂激活, 以响应 GABA 能神经传递的临时促进需求^[5]。本文回顾性分析一例贵州中医药大学第二附属医院收治的以帕金森为首发症状的抗 GAD65 抗体综合征患者一例, 现总结分析如下:

病例资料 患者 男, 71 岁。因“渐进性行动迟缓、行走不稳 3+年, 发作性四肢抖动半年”于 2020 年 10 月收治我院神经内科。3+年前 (2017 年 9 月) 患者无明显诱因出现行动迟缓, 行走不稳, 以活动起始时明显, 呈小步态, 不敢上下楼梯, 无肢体不自主抖动, 无饮水呛咳、声音嘶哑、吞咽困难, 无肢体偏瘫、抽搐等不适, 曾就诊外院, 诊断考虑“帕金森病”, 予“多巴丝肼 0.125 g 每日三次、吡

贝地尔缓释片 25 mg 每日两次”治疗后, 症状缓解不明显, 上述症状持续存在, 并进行性加重。2+年前患者逐渐出现站立时双下肢不自主抖动, 平躺及坐位时无抖动症状, 构音欠清, 肢体摆臂动作减少, 行走时宽基底步态, 起立困难, 无饮水呛咳、声音嘶哑、吞咽困难, 无抽搐等症状, 曾多次复诊于当地医院, 调整为口服“多巴丝肼 0.125 g 每日三次、吡贝地尔缓释片 25 mg 每日两次、司来吉兰片 5 mg 每日一次”控制症状, 症状仍改善不明显。1+年前 (2019 年 6 月) 患者行走困难、行走不稳进行性加重, 站立时双下肢不自主抖动, 平躺及坐位时无抖动症状, 肢体摆臂动作减少, 行走时宽基底步态, 起立困难, 言语含混, 无饮水呛咳、声音嘶哑、吞咽困难, 无肢体偏瘫、抽搐等症, 就诊于我科, 诊断为“小脑共济失调、多系统萎缩可能”, 予停用“多巴丝肼、吡贝地尔缓释片、司来吉兰片”药物后, 予中药、针灸等治疗后症状稍好转出院。半年前患者感上述症状加重, 全身肢体僵硬, 言语含混, 生活不能自理, 并出现发作性肢体抖动, 每日约 10 余次左右, 每次持续时间约 10 余秒不等, 发作前后未诉有任何不适。发作时意识清醒, 双上肢有上抬摸索动作, 随之四肢抖动, 患者自觉有四肢及床悬空高挂的感觉, 无头痛、头晕, 无发热、记忆力下降, 无精神行为异常等症状, 患者再次就诊于我院门诊, 收入我科住院治疗。

既往有“高血压、“右侧大脑后动脉 P2 段局部狭窄、右侧大脑前动脉 A2 段动脉瘤待排”、“肺结核”等病史, 结核已治愈。个人史: 40+年吸烟史, 约 1 包/2d, 现为 2~3 支/d; 40+年饮酒史, 既往约半斤/d, 近半年偶有饮酒。体格检查: 心肺腹(-)。神经系统查体: 神志清楚, 高级皮层功能正常, 言语含混, 双瞳孔圆形等大, 光敏, 眼球各向运动受限, 有轻微水平眼震, 鼻唇沟对称无变浅, 伸舌居中, 咽反射消失, 余脑神经(-); 双上



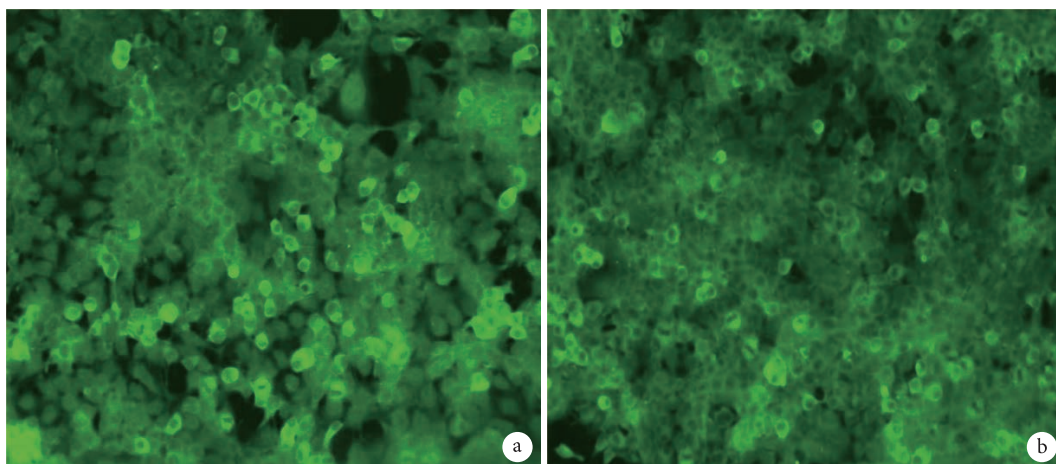


图1 自身免疫性脑炎抗体检测结果

a, b. 为转染细胞检测患者血清 GAD65 抗体弱阳性 (1:10)

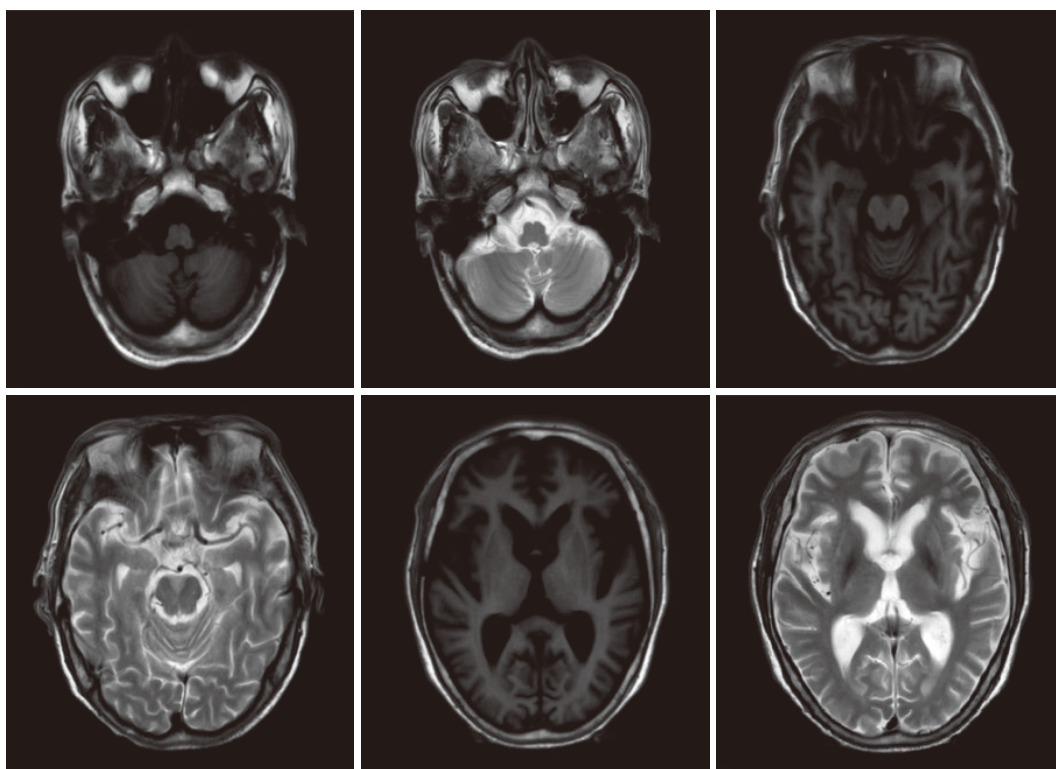


图2 患者头颅 MRI

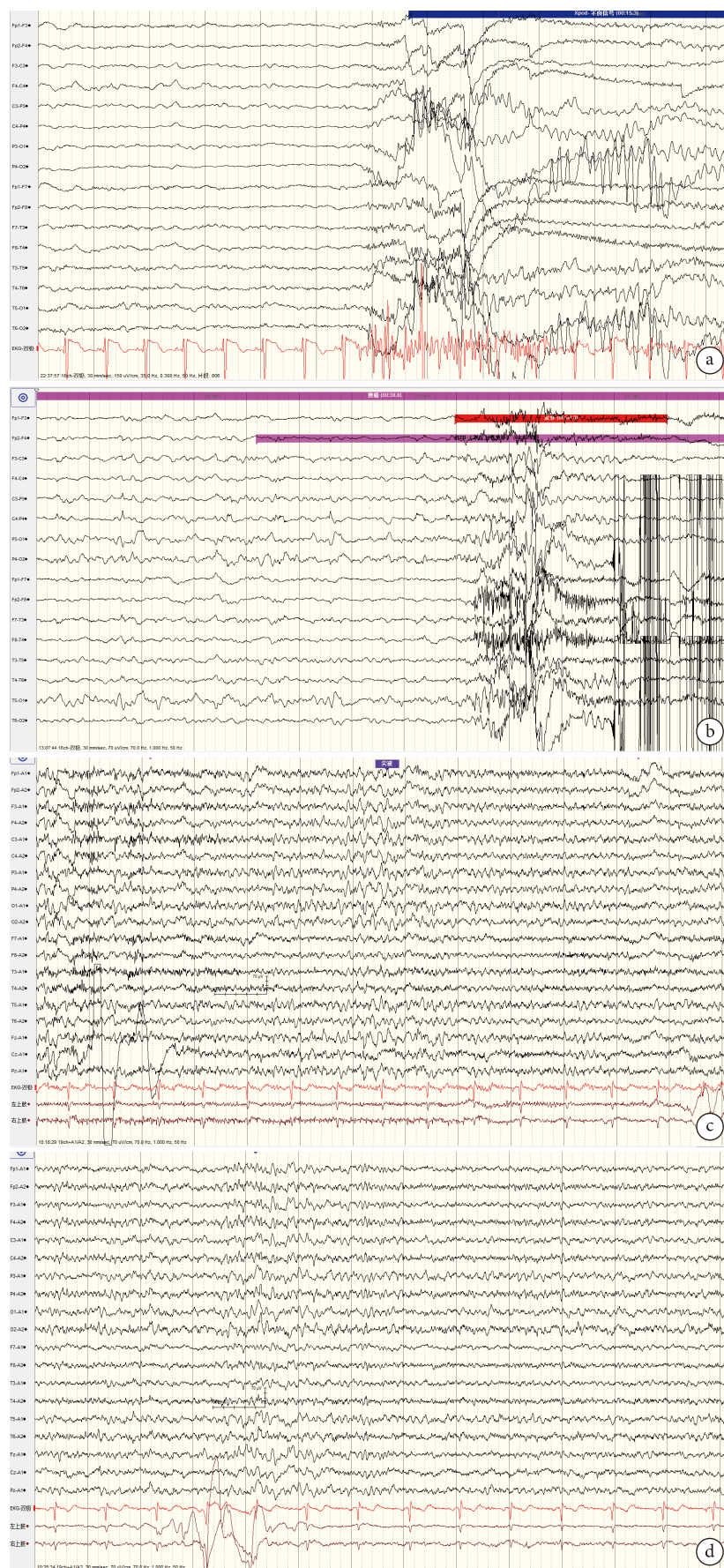
脑白质深部多发缺血灶 (Fazekas1-2 级), 左侧侧脑室后三角旁小微出血灶

肢肌张力增高, 呈铅管样改变, 双下肢肌张力稍增高, 躯干肌肉僵硬, 四肢肌力 4 级, 不能行走, 搀扶站立时双下肢抖动, 双上肢腱反射 (+++), 双下肢腱反射 (++), 病理征未引出。双上肢指鼻试验欠稳准, 轮替试验笨拙, 双下肢跟膝胫试验、闭目难立征不能完成。四肢针刺觉及深感觉对称存在, 脑膜刺激征 (-)。

辅助检查 乙肝表面抗原: 乙型肝炎表面抗体、乙型肝炎 e 抗体、乙型肝炎核心抗体 阳性。自

身免疫性脑炎相关抗体: 血清抗体 GAD65 抗体 IgG 1:10 (图 1), 余未见异常。肿瘤标志物: 糖类抗原 72-4: 7.08 u/mL。贫血全套: 铁蛋白: 648.30 ng/mL, 叶酸: 4.0 nmol/L。

影像学检查 2020-11-12 头颅磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 平扫示: ① 脑白质深部多发缺血灶 (Fazekas1-2 级); ② 脑萎缩; ③ 左侧上颌窦粘膜增厚; ④ DWI 未见异常; ⑤ 左侧侧脑室后三角旁小微出血灶 (图 2)。2021.1.7



肌电图提示：左侧尺神经轻度损害。2020-11-10 长程视频脑电图示：记录过程中患者出现 10 余次临床发作事件：四肢阵发性抽搐，持续时间 5~8 s 左右，同步脑电显示双侧中央区、顶区、中颞区、后颞区阵发性高波幅 θ 节律发放，持续 5~8 s，并伴随同步肌电干扰。2020-12-29 长程视频脑电图示：患者出现 1 次临床发作事件：表现为四肢抖动，持续时间 4 s，同步脑电可见阵发性 θ 慢波节律发放，与临床事件同步，伴随肌电干扰（图 3）。

治疗经过 患者以渐进性的行动迟缓，行走不稳为主要症状，且多次住院治疗，均以“帕金森病”为主要诊断，经治疗后效果不佳，而后随之出现发作性的四肢抖动，患者既往使用抗帕金森类药物，病情未见好转，还呈渐进性加重，结合患者 24 h 脑电图出现阵发性高波幅 θ 节律发放，考虑伴有癫痫发作。根据患者的自身免疫性脑炎相关抗体的结果回示；血清抗体 GAD65 抗体 IgG 1:10，抗 GAD65 抗体相关性癫痫发作诊断明确。遂予中医药内服、中医特色外治法治疗。西医治疗予停用多巴丝肼片，予左乙拉西坦片（0.5 g/d）、甲泼尼龙琥珀酸钠片（60 mg/d，每日减量 4 mg）、静脉注射免疫球蛋白（Intravenous immunoglobulin, IVIG）（22.5 g/d）治疗。经上述治疗后，患者自觉症状较前减轻。患者在 2020.12.20 日住院后行 24 h 脑电图检测，发作 1 次，发作次数较前明显减少，甲泼尼龙琥珀酸钠片减量至（48 mg/d），嘱患者出院后持续家庭肢体功能康复治疗，定期行人免疫球蛋白及口服泼尼松龙治疗。后随诊中患者因自身原因未继续行人免疫球蛋白治疗，仍规律口服泼尼松龙。3 月后随诊，患者家属诉患者发作性四肢不自主抖动较前明显减少，步态不稳较前稍缓解。

讨论 抗 GAD65 抗体的产生最近被确定为中枢神经系统自身免疫性疾病和多内分泌自身免疫的生物标志物。三种主要的临床综合征已被描述与 GAD65 抗体的血清阳性相关：AE、SPS 和 CA。有研究统计了 5 个不同地区的 119 例自身免疫性脑炎、难治性癫痫以及未明确诊断的神经系统疾病的患者，17 例（14.3%）检出抗 GAD65 抗体阳性，且均明确有癫痫的发作，其中共济失调和躯体局部麻木各 1 例（6%）、有认知类疾病 8 例（47%），精神症状在抗 GAD65 阳性患者中较少见，仅 1 例抗 GAD65 阳性患者（6%），而 34 例抗 GAD65 阴性患者（33%）有精神症状^[6]。在该统计中，GAD65 抗体阳性的患者均有癫痫的发作。本例患者初诊中也以“帕金森病”治疗，在出现癫痫发作后才考虑是否

有自身免疫性疾病的可能。另外一项研究统计了抗 GAD65 抗体综合征中各综合征出现的概率，在 306 例 GAD65 抗体阳性的患者中有 SPS 161 例、CA 104 例、边缘性脑炎 41 例，其中在 CA 患者中几乎均出现步态共济失调、肢体共济失调；边缘性脑炎的患者中也几乎均有癫痫的发作^[5]。抗 GAD65 抗体综合征因其会出现多种神经系统症状，在临床诊断中容易出现漏诊、错诊；在临床的诊断中，在出现 SPS 和帕金森病症状的患者中是否也可常规行脑脊液、血清中自身抗体的检测，排除自身免疫性疾病的可能。

抗 GAD65 相关性癫痫的病理生理机制尚不清楚。抗 GAD65 可以破坏谷氨酸-GABA 的平衡，有利于谷氨酸的积累和 GABA 的减少，导致神经元兴奋和癫痫发作^[7]。抗 GAD65 抗体自身相关癫痫发作特征类似于另一种自身抗体介导的自身免疫性脑炎，包括异常高的发作频率、每次发作时间短、个体内发作变异性或多灶性。在这种临床情况下，在脑脊液中检测到高滴度的抗 GAD65 抗体可以证实诊断。抗体面板有助于在筛选抗 GAD65 抗体时检测所有可能的抗体，以便更好地区分哪些患者可能对免疫治疗有反应^[8]。常规脑脊液参数通常用于首发癫痫发作或新诊断癫痫的检查。但在自身免疫性疾病中，尤其是在 AE 中，血液检测也不应被忽视，因为神经自身抗体可能只能在血清中检测到。尤其是在抗 GAD65 抗体相关的癫痫中，大多数抗体是在血清中发现，从脑脊液样本中获得的阳性结果率较低，抗 GAD65 抗体滴度大多不适用于监测疾病活动性但是可用于在低滴度指标出现时对疾病的鉴别诊断，但当低滴度或仅含血清的抗体出现时，结合患者出现典型的临床综合征就可诊断为抗 GAD65 抗体综合征^[9]。本例患者后期出现癫痫的发作，24 h 内发作 10 余次，且发作时间短、频率高，符合 GAD65 抗体引发得癫痫特点为发作频率多、时间短，且该患者的脑脊液检查为阴性报告，是在其血清抗体检测的中检出来低滴度的抗 GAD65 抗体（1:10）。

有研究对抗 GAD65 癫痫的 MRI 影像学特点进行研究，最常见的表现是临床上顽固性，复杂的部分癫痫发作和颞叶癫痫发作。实质萎缩是最常见的影像学表现（47%），其中一部分患者表现为皮质/皮质下实质 T2 高强度（37%）或海马信号异常（26%）。无患者表现为实质/软脑膜增强异常^[10]。在对 7 例抗 GAD 抗体阳性患者的头颅 MRI 检查，3 例海马硬化海马硬化（Hippocampal sclerosis, HS）、1 例腔

隙性缺血灶、1例为皮层下软化灶及白质病变^[11]。虽然有部分患者出现HS,但是并不能作为诊断抗GAD65相关性癫痫的指征,本例患者的头部MRI检测中并未出现HS,还需结合患者的脑电图、血清抗体、脑脊液等检测综合评估。

在治疗上,IVIG和泼尼松龙治疗是抗GAD65抗体相关疾病的标准一线免疫疗法,但也应考虑到免疫治疗可能发生的严重不良反应,是否需要长期使用免疫调节、免疫抑制剂药物进行治疗更有争议。在如何调节药物的使用中,根据抗GAD65抗体滴度可能不是指导长期免疫治疗的有效指标,应谨慎结合患者的临床症状来调整治疗方案^[12]。该例患者使用IVIG和口服泼尼松龙治疗,且临床症状较前有明显缓解。有报道称,早期开始免疫治疗可使一些患者完全控制癫痫发作,并可以逆转脑组织损伤,但若已经发生HS等永久性损伤,免疫治疗效果较差。建议对所有处于疾病早期阶段的患者进行免疫治疗试验。对于有非癫痫症状的患者,即使在后期,也值得考虑更积极的免疫治疗^[7]。尽管免疫治疗仍然是AE治疗的基石,但GAD65抗体相关AE患者仍然对免疫治疗和抗癫痫发作药物具有难治性。一般来说,一线疗法包括类固醇和免疫球蛋白,若6个月后没有改善可行第二疗法,如利妥昔单抗、硫唑嘌呤及麦考酚酸莫酯等,但预后往往不佳,大多数患者仍有明显残疾^[13]。此例患者虽出现共济失调症状,但在泼尼松龙治疗联合免疫球蛋白治疗后好转,出院后继续口服泼尼松龙治疗,随访半年后,病情稳定,癫痫控制无发作,但仍有步态不稳的情况,其远期疗效有待加强跟踪随访。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Feyissa AM, Mirro EA, Wabulya A, *et al.* Brain-responsive neurostimulation treatment in patients with GAD65 antibody-associated autoimmune mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia Open*, 2020, 5(2): 307-313.
- 2 樊雪梅, 李鑫鑫, 黄贤会, 等. 抗谷氨酸脱羧酶65抗体相关癫痫发作的研究进展. *癫痫杂志*, 2021, 7(3): 246-251.
- 3 樊雪梅. 抗GAD65抗体相关癫痫发作的临床异质性研究. 吉林大学, 硕士学位论文, 2021.
- 4 Dade M, Berzero G, Izquierdo C, *et al.* Neurological syndromes associated with Anti-GAD antibodies. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3701.
- 5 Conde-Blanco E, Pascual-Diaz S, Carreño M, *et al.* Volumetric and shape analysis of the hippocampus in temporal lobe epilepsy with GAD65 antibodies compared with non-immune epilepsy. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 101-109.
- 6 Vinke AM, Schaper FLWVJ, Vlooswijk MCG, *et al.* Anti-GAD antibodies in a cohort of neuropsychiatric patients. *Epilepsy Behav*, 2018, 82: 25-28.
- 7 Dalakas MC, Li M, Fujii M, *et al.* Stiff person syndrome: quantification, specificity, and intrathecal synthesis of GAD65 antibodies. *Neurology*, 2001, 57(5): 780-784.
- 8 Chengyu L, Weixiong S, Chao C, *et al.* Clinical features and immunotherapy outcomes of anti-glutamic acid decarboxylase 65 antibody-associated neurological disorders. *J Neuroimmunol*, 2020, 345: 577289.
- 9 Langenbruch L, Wiendl H, Groß C, *et al.* Diagnostic utility of cerebrospinal fluid (CSF) findings in seizures and epilepsy with and without autoimmune-associated disease. *Seizure*, 2021, 91: 233-243.
- 10 Fredriksen JR, Carr CM, Koeller KK, *et al.* MRI findings in glutamic acid decarboxylase associated autoimmune epilepsy. *Neuroradiology*, 2018, 60(3): 239-245.
- 11 王小鹏, 韩曙光, 唐海, 等. 抗GAD65抗体脑炎的临床特点. *国际感染病学(电子版)*, 2019, 8(4): 128-129.
- 12 Di Giacomo R, Deleo F, Pastori C, *et al.* Predictive value of high titer of GAD65 antibodies in a case of limbic encephalitis. *J Neuroimmunol*, 2019, 337: 577063.
- 13 杨桦, 赵敏, 任雪飞, 等. 抗谷氨酸脱羧酶65抗体相关性小脑性共济失调1例报道. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(1): 85-86.

• 病例分析 •

以腹痛为主诉的躯体化障碍 误诊为腹型癫痫一例

孙欢¹, 杨辉^{1,2}

1. 贵州中医药大学第二临床医学院 神经内科 (贵阳 550003)

2. 贵州中医药大学第二附属医院 神经内科 (贵阳 550003)

躯体化障碍属于一种焦虑障碍疾病,其起病的主要因素多由社会心理因素、生活压力等引起^[1],可累及躯体多处不适感,患者往往多次就医后未发现明显的器质性病变,未找到症状出现的根本所在,对其生活质量及家庭经济造成不良影响,同时还会导致医疗资源的浪费^[2]。其临床症状复杂且反复发作,没有充足的证据支持躯体疾病诊断^[3],症状多样且不具备特殊性,不能做出特异性的诊断,容易造成误诊。导致大多数患者多次就医,最终通过医学检查都未发现明显器质性病变。现就贵州中医药大学第二附属医院神经内科收治的一例误诊为腹型癫痫的患者临床资料作一分析,以期对相关基础的临床诊治提供一定参考。

病历介绍 患者 女,69岁。因“反复腹痛2+个月,加重1周”入院。2个月前患者无明显诱因出现腹痛,疼痛时间较长,约2~3h,自觉腹痛时轻时重,轻时呈隐隐作痛,重时感绞痛伴大汗淋漓,夜间可稍缓解,时有头部昏沉不适,平素情绪低落、莫名紧张,无腹泻,无饮食不洁,偶感心慌,无胸闷、头痛,就诊于当地医院行“胃镜检查”回示“慢性胃炎”,给予对症处理后,患者腹痛未见缓解。于外院行脑电图提示:清醒期:清醒安静状态下各导以8~9 Hz,27~85 μ V之活动为背景,顶叶优势存在,左右基本对称,调节幅尚欠佳,可见右侧顶区、枕区 δ 阵发性3.0~3.5 Hz高波幅 δ 活动;睡眠期:睡眠周期存在:进入睡眠期,出现中低波幅的 θ 节律;间断出现顶尖波、纺锤波、K-复合波,未进入慢波睡眠。结论:异常脑电图:可见右侧顶区、枕区阵发性高波幅满波活动。考虑“腹型癫痫”,予“丙戊酸钠缓释片”口服(具体用量不详)后患者腹痛症状减轻,但服药后出现嗜睡、

言语不清,停用“丙戊酸钠缓释片”,改用“左乙拉西坦片1g口服,每日两次”治疗后患者腹痛程度减轻。近1周来患者感腹痛加重,呈绞痛,以每天下午16点左右症状较明显,疼痛持续约3~4h,予“地西洋注射液”静推后患者腹痛部分减轻,今患者为求进一步诊治,就诊于我院门诊,由门诊以“发作性腹痛原因:癫痫?”收入我科。既往有8+年的“抑郁症”病史,先后服用“帕罗西汀、草酸艾司西酞普兰”等药物口服控制病情;2+个月前于外院调整药物为“度洛西汀肠溶片早上60mg,中午30mg,氯硝西洋片0.5mg必要时口服”控制病情;现口服“富马酸喹硫平片0.075g每晚口服、劳拉西洋片1mg每晚口服”控制焦虑症状,予“佐匹克隆7.5mg每晚口服”助眠。

体格检查: T: 36.5℃, P: 71次/分, R: 18次/分, BP: 104/74 mmHg。心肺腹无特殊。神志清楚,言语流利,对答切题,检查配合,记忆力、理解力、尚可,表情忧愁,右下肢静止性震颤,四肢肌力5级,四肢肌张力增高,双手腕关节呈齿轮样肌张力增高,双下肢腱反射(+++),感觉检查未见异常。共济运动不能配合检查,脑膜刺激征(-)。

辅助检查: 随机血糖: 7.2 mmol/L。心电图示: ① 窦性心律(HR: 71次/min); ② 电轴左偏。外院上、下腹部计算机断层扫描(CT)示: ① 肝右叶小点状钙化; ② 左肾小囊肿,建议超声检查; ③ 胆囊未明确显示,术后改变? ④ 胸腰椎退行性变,骶椎腰化T12椎体压缩变窄。外院运动诱发试验示: 皮质脊髓束传导通路正常,功能未见明显异常。外院腰椎CT示: ① 腰椎骨质增生; ② 腰4椎体向前滑脱(I°); ③ L2-3、L3-4、L4-5椎间盘向后膨出; ④ 扫及左肾中部实质内囊性病灶; ⑤ 右肾中部前缘实质内约3mm低密度影,其内CT值负值,考虑错构瘤,建议MRI检查。外院脑电图示: 发作间期: 未见明显异常。发作期: 未



见临床发作。结论：异常脑电图：可见右侧顶区、枕区阵发性高波幅满波活动。

于我院查 24 h 动态脑电图示：慢波：双侧额、中央区、前额区可见有 5.5 ~ 7.6 Hz, 49 ~ 71 uV 的单个 θ 波单个或 2 ~ 3 个成串发放；病理波：清醒状态下、睡眠中偶见 SPH 导联散在尖波发放；发作期：记录过程中有 2 ~ 3 h 感腹痛发作，同步脑电图未见明显异常癫痫样波发放。胸腹部 CT 血管造影 (CTA) 示：① 主动脉弓上方可见一分支血管向右上行走行，发育异常？建议完善颈部 CTA 检查；② 升主动脉、主动脉弓、降主动脉未见明显异常；③ 腹主动脉 CTA 未见明显异常。无痛肠镜示：① 结肠多发息肉钳平其中 2 枚；② 结肠多发憩室；③ 痔疮。头颅+颈椎 MRI 示：① 脑白质多发缺血灶，脑萎缩；② 空泡蝶鞍；③ 双侧上颌窦及筛窦粘膜增厚；④ 颅脑 DWI 未见异常；⑤ 颈椎退行性变；⑥ C3/4-C5/6 椎间盘突出并脊髓受压；C6/7 椎间盘膨出。胸部 CT 示：考虑慢支炎并双肺多发慢性感染。妇科检查：白带支原体、衣原体未见明显异常。妇科彩超 (经阴道)：子宫肌瘤可能。

治疗经过 患者入院以来，予抗癫痫发作药物治疗，予盐酸度洛西汀肠溶片改为盐酸帕罗西汀片后，每天腹痛仍发作，疼痛剧烈难忍，以下午 16 点左右疼痛明显，疼痛持续约 3 ~ 4 h。后改为富马酸喹硫平片、劳拉西泮片控制焦虑症状，佐匹克隆帮助睡眠，盐酸度洛西汀肠溶片联合氯硝西泮片口服控制抑郁症状，在此治疗基础上加用安慰剂治疗，辅以心理精神治疗，患者腹痛得到明显缓解。继续目前治疗方案，告知患者尽可能保持心情愉悦、转移注意力等，直到未反复出现发作性剧烈腹痛后出院，后期追踪患者，患者未出现腹痛情况。

诊断过程 患者以“反复腹痛”为主要表现，体现为每天发作性腹痛，疼痛持续时间 3 ~ 4 h，具有刻板性、重复性，且于外院行脑电图提示异常，在给予抗癫痫发作药物治疗后，短期内见症状有所好转，不排除癫痫病可能；可初步诊断为发作性腹痛原因：癫痫？需进一步完善 24 h 动态脑电图，拟完善相关检查排除腹腔器质性病变。同时考虑患者是否因服用盐酸度洛西汀肠溶片药物引起的副作用导致腹痛可能。

于我院住院期间查全腹部 CT、肠镜、胸腹部 CTA、妇科彩超、头颅+颈椎 MRI、胸部 CT 等，均排除器质性病变引起患者腹痛。24 h 视频脑电图捕捉到患者在腹痛发作时同步脑电图未见明显异

常癫痫样波发放；同时，患者既往无“癫痫及家族患癫痫”病史，未出现“肢体抽搐、意识障碍”等特征性表现，抗癫痫发作药物治疗刚开始可短期缓解疼痛症状，后抗癫痫发作药物治疗未见明显效果。患者既往有 8+年“抑郁症”病史，平时时有情绪低落、心情差等抑郁表现，时有莫名紧张、容易烦躁等轻躁狂表现，故考虑患者腹痛原因为焦虑、抑郁状态引起的主观感受，故排除腹型癫痫，修正诊断：躯体化障碍。结合患者神经系统查体，考虑患者帕金森综合征，后期追踪患者，患者停药后症状消失，患者有服用“盐酸度洛西汀肠溶片、为盐酸帕罗西汀片”等精神类药物病史，考虑患者药源性帕金森综合征。

讨论 躯体化障碍患者往往表现为躯体的不适，症状不具备特殊性，多就诊于内科，如神经内科等，造成医疗资源的滥用或进行昂贵的、非必要的检查和治疗。很多出现的躯体症状找不到具体的生物学原因，多数用躯体化来解释患者出现的症状。该患者以“腹痛”为主诉，属于躯体化疼痛障碍，躯体化疼痛障碍主要表现为一种持久性的疼痛，其中背部、头部、腹部及胸部骨骼肌疼痛较为典型。有证据表明，躯体化障碍主要表现为疼痛感知及情绪调节相关的区域的改变，包括前额叶、体感皮质、边缘区域 (扣带回皮质、海马、脑岛、杏仁核、丘脑和下丘脑) 以及运动皮质^[4]。研究结果显示，海马体积缩小、前额叶及颞叶皮质的萎缩是抑郁症或焦虑症患者皮质和皮质下常见的病理改变，尾状核体积的变化可能提示焦虑性抑郁症的存在^[5]。研究发现，躯体化障碍患者右侧额下回的脑白质体积显著增大，左侧额下回纵束的脑白质体积较对照组显著减少^[6]。有研究通过鉴定躯体化障碍患者的自发皮层振荡异常，记录了静息状态期间的自发脑电图数据，与对照组比较，躯体化障碍患者在顶叶区域显示出更大的休息状态 α 振荡 (8.5 ~ 12.5 Hz)，在焦虑与抑郁症的影响后，观察到躯体化障碍患者 α 振荡和躯体化严重程度之间的显著相关性^[7]。躯体化疼痛障碍患者静息状态顶叶区域的脑电频谱功率密度增大，其中以 α 波尤为显著，静息状态额顶 α 波功能连接增强^[8]。相关研究显示，以左侧躯体症状为主的患者多为大脑右侧半球受累所致，另外躯体化障碍患者多合并皮质功能异常^[9]；提示躯体化障碍患者可出现脑电功能改变，亦有可能出现脑电图异常。该患者既往予外院查脑电图异常，再结合该患者症状表现特点，易误诊为癫痫。腹型癫痫是癫痫中一种特殊类型，以脑神

神经元异常放电引起反复痫性发作为特征^[10]。腹型癫痫约占癫痫患者数的1%，大多见于儿童或者青少年，成人较罕见^[11]。腹痛的特点，主要表现为突发的、反复发作的、剧烈样绞痛或者刀割样疼痛，持续时间几分钟甚至几小时不等；发作期间脑电图提示癫痫样波发放，可出现棘波、棘慢波等病理波改变。使用抗癫痫发作药物，如苯妥英钠、卡马西平、丙戊酸钠后症状可明显缓解^[12]，且长期有效。多项研究证实躯体化障碍患者女性多于男性^[13-15]；躯体化障碍患者往往伴有不同程度的抑郁及焦虑；在对躯体化障碍患者进行心理安慰治疗后，其症状得到明显改善^[16-18]。

该患者以“反复腹痛”为主诉，每日发作及持续时间相对固定，具有刻板性及重复性，且首次脑电图提示异常，根据以上症状及检查易误诊为腹型癫痫。回顾患者既往“抑郁症”病史，平素易情绪低落、烦躁，莫名紧张等，通过测评躯体形式障碍筛选表及躯体形式障碍评定表辅助诊断躯体化障碍，给予患者安慰剂治疗及心理疏导后患者症状逐渐减轻直至消失；结合既往研究提示，躯体化疼痛障碍患者可出现脑电功能异常，因此必要时可通过多次脑电图检查，捕捉患者在发作期的脑电图情况。现如今，心理健康越来越得到人们的重视，在常规治疗的基础上加用心理安慰疗法的疗效明显，通过医护人员与患者的深入交流，建立良好的医患关系，了解患者存在的心理障碍，解决患者心理存在的问题，有助于患者的康复。

综上，对于因躯体化障碍引起的一系列症状的患者，需全面分析、综合考虑，以免造成误诊，进行一些不必要的检查，导致医疗资料的浪费及给家庭、社会增加经济负担。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

1 张雅楠, 金超, 宁亮, 等. 综合医院内科门诊心理障碍患者躯体

化症状临床特征及相关因素. 中华心血管病杂志, 2019, (11): 907-912.

- 2 杨程惠, 周波, 周凡, 等. 躯体症状障碍患者疾病认知现状及影响因素分析. 中国全科医学, 2020, 23(32): 4039-4046.
- 3 Hüsing P, Löwe B, Toussaint A. Comparing the diagnostic concepts of ICD-10 somatoform disorders and DSM-5 somatic symptom disorders in patients from a psychosomatic outpatient clinic. J Psychosom Res, 2018, 113: 74-80.
- 4 Rossetti M G, Delvecchio G, Calati R, et al. Structural neuroimaging of somatoform disorders: a systematic review. Neurosci Biobehav Rev, 2021, 122: 66-78.
- 5 Zhao K, Liu H, Yan R, et al. Cortical thickness and subcortical structure volume abnormalities in patients with major depression with and without anxious symptoms. Brain Behav, 2017, 7(8): e00754.
- 6 Zhao J, Su Q, Liu F, et al. Regional white matter volume abnormalities in first-episode somatization disorder. Int J Psychophysiol, 2018, 133: 12-16.
- 7 Ye Q, Yan D, Yao M, et al. Hyperexcitability of cortical oscillations in patients with somatoform pain disorder: a resting-state eeg study. Neural Plast, 2019, 19: 2687150.
- 8 闫栋. 躯体化疼痛障碍患者EEG改变及相关骨骼肌衰老机制研究. 南方医科大学, 2020, 博士学位论文: 1-60.
- 9 Edgcomb J B, Kerner B. Predictors and outcomes of somatization in bipolar I disorder: a latent class mixture modeling approach. J Affect Disord, 2018, 227: 681-687.
- 10 Hayashida A, Tomizawa Y, Nakahara T, et al. Abdominal Epilepsy associated with alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc, 2016, 64(5): 1146-7.
- 11 肖秀珍, 欧阳远寒, 宋治, 等. 癫痫发病中突触机制的研究进展. 中南大学学报:医学版, 2018, 43(1): 90-94.
- 12 孟令章, 柴一峰. 腹型癫痫案. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(6): 269.
- 13 董香丽, 孙伟铭, 袁也丰. 躯体化障碍患者家属焦虑情绪及影响因素分析. 现代预防医学, 2016, 43(7): 1253-1256.
- 14 王发荣. 丁苯酞软胶囊在基底动脉尖综合征治疗中的应用效果. 临床医学研究与实践, 2018, 3(35): 33-34.
- 15 李奕男, 杨晓乐. 中药熏蒸疗法联合度洛西汀治疗躯体化障碍患者的临床观察. 国际精神病学杂志, 2021, 48(4): 667-669.
- 16 袁春媛. 小剂量抗精神病药联合心理疗法治疗躯体化障碍的临床效果. 世界复合医学, 2021, 7(10): 166-170.
- 17 赵蔚, 胡全喜, 张秀莲. 小剂量抗精神病药联合心理疗法治疗躯体化障碍的疗效观察. 中国实用医药, 2020, 15(6): 157-159.
- 18 饶贵优, 林燕. 小剂量抗精神病药联合心理疗法治疗躯体化障碍的疗效观察. 数理医药学杂志, 2020, 33(4): 594-595.

