

焦虑合并抑郁的初诊癫痫患者生活质量及影响因素的研究



徐寒冬¹, 王吉平²

1. 复旦大学附属金山医院 神经内科(上海 201508)

2. 复旦大学附属金山医院 科教科(上海 201508)

【摘要】 目的 调查伴有焦虑和抑郁的初诊癫痫患者的生活质量状况及影响因素。方法 采用方便采样选取 2022 年 6 月–2022 年 12 月在上海复旦大学附属金山医院新诊断的 180 例癫痫患者作为研究对象, 其中男 113 例、女 67 例, 年龄 18~92 岁, 平均(53.57±15.98)岁。使用癫痫生活质量量表-31 项(Quality of life in epilepsy-31, QOLIE-31)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression rating scale-24, HAMD-24)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety rating scale, HAMA)和癫痫自我管理量表(Epilepsy self-management scale, ESMS)评估患者的生活质量、抑郁水平、焦虑水平和自我管理能力。将患者分为焦虑合并抑郁组(HAMA≥14 且 HAMD>17)和对照组(HAMA<14 且 HAMD≤17), 比较其一般特征和量表得分。使用 Spearman 相关分析、Pearson 相关分析和多元线性回归分析确定合并抑郁的癫痫患者生活质量的影响因素。结果 与对照组相比, 合并焦虑与抑郁的老年患者比例较高, 失业率较高, 在过去一年中个人和家庭年收入较低, 癫痫发作频率较高, 药物依从性较低($P<0.05$)。相关分析显示, 癫痫患者伴有焦虑和抑郁的生活质量能力与焦虑和抑郁的严重程度呈负相关($r=-0.589, -0.620, P<0.05$)。多元线性回归分析结果显示, 过去一年中癫痫发作频率($\beta=-1.379, P<0.05$)、焦虑的严重程度($\beta=-0.279, P<0.05$)和抑郁的严重程度($\beta=-0.361, P<0.05$)对合并焦虑和抑郁的癫痫患者生活质量能力产生影响。这些因素占生活质量的总变异的 44.1% ($R^2=0.4411, P<0.05$)。结论 焦虑合并抑郁的癫痫患者的近一年发作频率、焦虑及抑郁严重程度是其生活质量能力的重要影响因素, 对于焦虑合并抑郁的癫痫患者, 需要综合考虑这些因素, 并为其提供相应的支持和干预。

【关键词】 癫痫; 生活质量; 焦虑; 抑郁; 影响因素; 自我管理

Analysis of quality of life and influencing factors in newly diagnosed epilepsy patients with co-morbid anxiety and depression

XU Handong¹, WANG Jiping²

1. Department of Neurology, Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201508, China

2. Department of Science and Education, Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201508, China

Corresponding author: WANG Jiping, Email: xueer89220@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the status of quality of life and influencing factors among newly diagnosed epilepsy patients with co-morbid anxiety and depression. **Methods** A total of 180 newly diagnosed epilepsy patients from June 2022 to December 2022 in a district of Shanghai were selected as the study subjects. The Quality of Life in Epilepsy-31 (QOLIE-31), Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-24), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA), and Epilepsy Self-Management Scale (ESMS) were used to assess patients' quality of life, depression levels, anxiety levels, and self-management abilities, respectively. Patients were divided into the co-morbid depression group (HAMA ≥ 14 and HAMD > 17) and the control group (HAMA < 14 and HAMD ≤ 17), and their general characteristics and scale scores were compared. Spearman correlation, Pearson correlation, and multiple linear regression analysis were used to identify influencing factors of quality of life in epilepsy patients with co-morbid depression. **Results** Compared to the control group, the anxiety comorbid with depression group of older adults had a higher proportion, higher unemployment rate,

DOI: 10.7507/2096-0247.202312004

基金项目: 金山区癫痫防治管理项目

通信作者: 王吉平, Email: xueer89220@sina.com



lower personal and family annual income in the past year, higher frequency of epileptic seizures, and lower medication adherence ($P<0.05$). The correlational analysis revealed a negative correlation between the quality of life abilities of epilepsy patients with comorbid anxiety and depression and the severity of anxiety and depression. ($r=-0.589, -0.620, P<0.05$). The results of multiple linear regression analysis showed that the frequency of seizures in the past year ($\beta=-1.379, P<0.05$), severity of anxiety ($\beta=-0.279, P<0.05$), and severity of depression ($\beta=-0.361, P<0.05$) have an impact on the ability to quality of life in epilepsy patients with co-morbid anxiety and depression. These factors account for 44.1% of the total variability in quality of life ($R^2=0.441, P<0.05$). **Conclusion** The frequency of seizures in the past year, as well as the severity of anxiety and depression, are important factors that influence the ability to quality of life in epilepsy patients with comorbid anxiety and depression. For these patients, it is crucial to take into account these factors and provide appropriate support and interventions.

【Key words】 Epilepsy; Quality of life; Anxiety; Depression; Influencing factors; Self-Management

在癫痫患者中,焦虑或抑郁发生比例很高,分别达到 42% 和 39.3%,同时合并抑郁和焦虑的比例为 24%^[1]。这表明抑郁和焦虑在癫痫患者中普遍存在,并且对其生活质量产生重要影响。抑郁与癫痫之间存在密切关系^[2],研究发现,与一般人群相比,癫痫患者更容易患抑郁症,尤其是控制不良的患者更为明显。然而,这种关联的本质是复杂的。有证据表明,癫痫发作和抑郁发作存在双向关系,癫痫的诊断是抑郁发作的危险因素,而抑郁也是癫痫发作的危险因素。癫痫患者合并焦虑常常与抗癫痫发作药物的使用、癫痫发作控制效果不佳、就业情况、婚姻状况等因素有关^[3,4]。对于报告大量或严重药物副作用的患者,除了调整抗癫痫发作药物的治疗方案外,还可能需关注并存的焦虑或情绪障碍。研究发现,焦虑障碍与癫痫患者的自杀风险有关,合并焦虑的癫痫患者的自杀风险增加了 11.4 倍,因此需要重视^[5]。同时,焦虑合并抑郁会对患者的生活质量产生负面影响,尤其是当焦虑和抑郁同时存在的情况下^[6]。因此,对焦虑合并抑郁的癫痫患者,除了关注癫痫发作情况外,还需要重视并提供相应的心理支持和干预,以改善其生活质量以及心理状态。本研究旨在调查上海市某区焦虑合并抑郁的癫痫患者生活质量,并分析其影响因素,为制定适合该区域的癫痫防治管理模式以及提高癫痫患者的生活质量提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为横断面调查研究,采用方便抽样的方法,选取 2022 年 6 月—2022 年 12 月在上海某区新筛查出的癫痫患者 180 例作为研究对象,研究对象均知情并签署知情同意书。纳入标准:① 年龄 ≥ 18 周岁;② 经临床发作和(或)脑电图发现痫样放电确诊强直-阵挛性发作的癫痫患者;③ 具备

正常的沟通、理解能力;④ 患者本人签署知情同意书。排除标准:① 活动性精神障碍患者;② 存在进行性神经系统疾患或其他系统的慢性疾病者。本研究经过复旦大学附属金山医院医学伦理委员会批准(JIEC 2022-S42)。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料的采集 采取面对面调查的方式,开展调查前对家庭医生进行集中培训,培训结束后给予考核,考核通过后由家庭医生对癫痫患者进行问卷调查。调查内容包括患者的一般人口学资料(性别、年龄、婚姻状况、职业、文化程度等)和临床资料(首次发病年纪、病史、疾病原因、发作频率、服用药物种数等)。

1.2.2 生活质量的评估 使用癫痫患者生活质量量表-31(Quality of life in epilepsy-31, QOLIE-31)评估患者生活质量状况^[7]。该量表共 31 项,由 7 个分项组成:① 对发作担忧程度;② 对日常生活满意程度;③ 情绪;④ 精力/疲劳;⑤ 认知功能;⑥ 药物影响;⑦ 社会功能。评分系统是可用于每个项目(原始分数从 1~4 或 1~6),并且针对每个刻度计算。原始值已转换为 0~100 分数,较高的值反映更好的生活质量。

1.2.3 焦虑严重程度的评估 汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety rating scale, HAMA)用于评估患者的焦虑程度,包括 14 个条目,每项 0(无症状)~4(极重)分,总分 0~56 分,分数越高患者的焦虑情况程度越严重^[8]。总分 >29 分,可能为严重焦虑; ≥ 21 分,肯定有明显焦虑; ≥ 14 分,肯定有焦虑; ≥ 7 分,可能有焦虑; <7 分,没有焦虑症状。

1.2.4 抑郁严重程度的评估 汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression rating scale-24, HAMD-24)用于评估患者的抑郁程度,包括 24 个条目^[9]。根据 HAMD 评分值划分抑郁症严重程度,0~7 分,无抑郁;8~17 分可能有抑郁症;18~24 分轻中度抑

郁和>24分重度抑郁,其中>17分,肯定有抑郁症。

1.2.5 自我管理的评估 采用癫痫患者自我管理量表(Epilepsy Self-Management Scale, ESMS)评测患者的自我管理能力和该量表分为五个维度,包括药物管理、信息管理、安全管理、发作管理和生活方式管理,共38个条目^[10]。所有的条目采用Likert 5级评分法,分值从“从不”至“经常”分别赋值为1~5分,部分条目进行了反向计分。总分为38~190分,得分越高表示患者的自我管理行为越好。

1.3 分组方法

根据HAMA及HAMD得分将患者分为焦虑合并抑郁组(HAMA≥14分且HAMD>17分)和对照组(HAMA<14分且HAMD≤17分)。

1.4 统计学方法

应用SPSS 26.0软件进行统计分析。对于呈正态分布的计量资料,使用 $\bar{x}\pm s$ 表示,并采用独立样本 t 检验来比较两组之间的差异,非正态分布的计量资料,采用非参数检验。对于计数资料,使用例数和百分数表示,并采用 χ^2 检验进行比较。在探究焦虑合并抑郁的癫痫患者生活质量的影响因素时,使用Spearman相关、Pearson相关和多重线性回归分析。设置检验水准(α)为0.05,从 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入180例患者,其中男113例、女67例,年龄18~92岁,平均(53.57±15.98)岁。根据分组方法,最终确认对照组53例(36.8%),焦虑合并抑郁组89例(63.2%)。两组患者在性别、文化程度、婚姻状态、首次发病年纪、病史、癫痫发作持续时间、服药种类、药物不良反应、慢性病史、随访频率有无专科医生、及监测血药浓度等方面等差异均无统计学意义($P>0.05$)。相比于对照组,焦虑合并抑郁组老年人占比更高、失业率更高、近一年个人及家庭年收入更低、癫痫发作频率更高、服药依从性更低(P 均 <0.05)。见表1。

2.2 患者量表评分分析

与对照组相比,焦虑合并抑郁患者组ESMS、QOLIE-31总分及发作担忧、综合生活质量、情绪健康、认知功能、药物影响、社会活动得分均较低($P<0.05$)。见表2。

2.3 患者生活质量的影响因素分析

Pearson相关分析显示,癫痫患者焦虑合并抑郁的生活质量能力与抑郁严重程度及焦虑严重程

度呈负相关($r=-0.589, -0.620, P<0.05$);患者的发作担忧、综合生活质量、认知功能、认知功能、药物影响、社会活动与抑郁严重程度呈负相关($r=-0.413, -0.466, -0.449, -0.496, -0.388, P<0.05$),与焦虑严重程度呈负相关($r=-0.579, -0.432, -0.317, -0.520, -0.599, P<0.05$);患者的抑郁严重程度焦虑呈正相关($r=0.693, P<0.05$)。Spearman相关分析显示,焦虑合并抑郁的癫痫患者的生活质量与近一年发作频率、服药依从性相关($r=-0.304, 0.214, P<0.05$),而与年龄、职业、近一年个人及家庭收入、药物不良等无关($P>0.05$)。

以QOLIE-31总分为因变量,以相关分析有统计学意义的变量作为自变量,代入回归方程,多重线性回归分析结果显示,近一年发作频率($\beta=-1.379, P<0.05$)、焦虑严重程度($\beta=-0.279, P<0.05$)、抑郁严重程度($\beta=-0.361, P<0.05$)对焦虑合并抑郁的癫痫患者的生活质量有影响,可解释生活质量总变异的44.1%(调整后 $R^2=0.441, P<0.05$)。

3 讨论

3.1 焦虑合并抑郁的癫痫患者的一般情况

本研究焦虑合并抑郁的癫痫患者所占比例为49.44%,高于波兰的一项研究结果^[11]。本研究结果显示相较于对照组,焦虑合并抑郁组的患者在以下方面显示出显著差异。首先焦虑合并抑郁组中老年人的比例较高,这可能与年龄与焦虑抑郁症的发病风险增加有关^[12]。老年人可能面临更多的健康问题和生活压力,导致焦虑和抑郁症的发生率增加。其次,焦虑合并抑郁组中个人及家庭年收入较低,这可能是焦虑抑郁症影响了患者的工作能力和职业发展,从而导致经济困难。此外,焦虑抑郁症可能会增加患者对医疗费用和药物费用的负担,进一步降低他们的收入水平^[13]。同时,焦虑合并抑郁组中癫痫发作的频率更高,这表明焦虑和抑郁症与癫痫发作之间可能存在一定的关联。焦虑和抑郁症可以增加患者的兴奋性,从而影响神经传导和引发癫痫发作^[14]。最后,焦虑合并抑郁组中患者的药物依从性较低,这可能是由于焦虑和抑郁症对患者的认知和行为产生了负面影响^[15]。焦虑和抑郁症可能导致患者对治疗的主动性减弱,影响他们按时服药和遵循医疗指导。

3.2 焦虑合并抑郁的癫痫患者的生活质量量表评分分析

研究结果显示,焦虑合并抑郁患者组在自我管理方面的得分较低,这可能意味着他们在管理自己

表 1 两组癫痫患者一般临床资料比较 (n, %)

变量	n (%)	对照组 (n=55)	焦虑合并抑郁 (n=89)	t 值	P 值
性别					
男	91 (63.2)	33 (60.0)	58 (65.2)	0.390	0.532
女	53 (36.8)	22 (40.0)	31 (34.8)		
年龄					
<30	9 (6.3)	5 (9.1)	4 (4.5)	10.484	0.005
30 ~ 50	48 (33.3)	44 (47.3)	22 (24.7)		
>50	87 (60.4)	24 (43.6)	63 (70.8)		
文化程度					
初中及以下	121 (84.0)	43 (78.2)	78 (87.6)	2.266	0.132
高中及以上	23 (16.0)	12 (21.8)	11 (12.4)		
职业					
有	54 (37.5)	29 (52.7)	25 (28.1)	8.804	0.003
无	90 (62.5)	26 (47.3)	64 (71.9)		
近一年自己的平均收入					
1000元以下	8 (5.6)	5 (9.1)	3 (3.4)	33.945	0.000
1000 ~ 2000元	66 (45.8)	14 (25.5)	52 (58.4)		
2000 ~ 4000元	34 (23.6)	11 (20.0)	23 (25.8)		
4000元以上	30 (20.8)	24 (43.6)	6 (6.7)		
无收入	6 (4.2)	1 (1.8)	5 (5.6)		
近一年家庭的平均收入					
1000 ~ 2000元	18 (12.5)	5 (9.1)	13 (14.6)	22.868	0.000
2000 ~ 4000元	79 (54.9)	19 (34.5)	60 (67.4)		
4000元以上	47 (32.6)	31 (56.4)	16 (18.0)		
首次发病年纪					
<18岁	40 (27.8)	20 (36.4)	20 (22.5)	4.846	0.183
18 ~ 30岁	33 (22.9)	14 (25.5)	19 (21.3)		
31 ~ 50岁	34 (23.6)	10 (18.2)	24 (27.0)		
>50岁	37 (25.7)	11 (20.0)	26 (29.2)		
病史					
<10年	54 (37.5)	20 (36.4)	34 (38.2)	1.856	0.395
10 ~ 20年	31 (21.5)	15 (27.3)	16 (18.0)		
>20年	59 (41.0)	20 (36.4)	39 (43.8)		
近一年发作频率					
0次	54 (37.5)	29 (52.7)	25 (28.1)	9.312	0.010
<3次	26 (18.1)	9 (16.4)	17 (19.1)		
≥3次	64 (44.4)	17 (30.9)	47 (52.8)		
癫痫发作持续时间					
<30 s以下	9 (6.3)	3 (5.5)	6 (6.7)	3.436	0.488
30 s ~ 1 min	11 (7.6)	4 (7.3)	7 (7.9)		

续表 1

变量	n (%)	对照组 (n=55)	焦虑合并抑郁 (n=89)	t 值	P 值
1 min ~ 2 min	40 (27.8)	20 (36.4)	20 (22.5)		
2 min ~ 4 min	19 (13.2)	7 (12.7)	12 (13.5)		
>4 min	65 (45.1)	21 (38.2)	44 (49.4)		
服药依从性					
每周1次或以上	13 (9.0)	1 (1.8)	12 (13.5)	11.843	0.008
每月1到4次	34 (23.6)	8 (14.5)	26 (29.2)		
几个月1次	67 (46.5)	31 (56.4)	36 (40.4)		
从不	30 (20.8)	15 (27.3)	15 (16.9)		
抗癫痫发作药物种类					
单药	41 (28.5)	15 (27.3)	26 (29.2)	0.063	0.802
多药	103 (71.5)	40 (72.7)	63 (70.8)		
有无药物不良反应					
无	116 (80.6)	49 (89.1)	67 (75.3)	4.139	0.042
有	28 (19.4)	6 (10.9)	22 (24.7)		
既往慢性病史					
无	96 (66.7)	42 (76.4)	54 (60.7)	3.765	0.052
有	48 (33.3)	13 (23.6)	35 (39.3)		
专科随访					
1次/月	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	7.138	0.129
1次/2 ~ 3月	2 (1.4)	1 (1.8)	1 (1.1)		
更长时间的定期随访	9 (6.6)	7 (12.7)	2 (2.2)		
不规则的随访	41 (28.5)	14 (25.5)	27 (30.3)		
基本不随访	91 (63.2)	33 (60.0)	58 (65.2)		
专科医生					
固定的一个神经科医生	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.769	0.413
固定的几个神经科医生	1 (0.7)	1 (1.8)	0 (0.0)		
不固定的医生	45 (31.3)	18 (32.7)	27 (30.3)		
几乎没有医生	98 (68.1)	36 (65.5)	62 (69.7)		
监测血药浓度					
从没有	127 (88.2)	48 (87.3)	79 (88.8)	0.073	0.788
偶尔	17 (11.8)	7 (12.7)	10 (11.2)		
经常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		

的情绪、应对压力、处理问题和制定目标等方面存在困难。焦虑和抑郁症可能导致患者自我管理能力的下降，需要额外的支持和干预来帮助他们建立积极的自我管理策略^[16]。同时，焦虑合并抑郁患者组在生活质量的总体得分以及对发作担忧的得分较低。这表明患者对于生活的满意度较低，并且对于癫痫发作的担忧程度较高。应当引起足够重视

癫痫患者情绪障碍的问题，因其对患者预后和生活质量有显著的影响，我们需要进行及早的筛查和诊断，并采取适当的治疗措施^[17, 18]。然后，焦虑合并抑郁患者组在综合生活质量方面的得分较低。综合生活质量指标可以综合评估患者在生理、心理、社交和环境等方面的生活状况。低分可能意味着患者在多个方面都存在问题或困难^[19]。此外，焦虑

合并抑郁患者组在情绪健康方面的得分较低。焦虑和抑郁症常常伴随着负面情绪、消极情绪和情绪波动等问题,从而影响患者的情绪健康和情绪稳定性^[20]。研究还显示,焦虑合并抑郁患者组在认知功能方面的得分较低。焦虑和抑郁症可能对患者的思维、注意力、记忆和决策等认知功能产生不利影响。这可能导致患者在处理信息、解决问题和做出决策时存在困难^[21]。此外,焦虑合并抑郁患者组在药物影响方面的得分较低。这可能意味着患者对药物治疗的效果感到不满意,或者药物副作用对他们的日常生活产生了负面影响,可能需要进一步的医疗评估和调整来改善药物治疗的效果和减轻副作用。最后,焦虑合并抑郁患者组在社会活动方面的得分较低。焦虑和抑郁症可能导致患者对社交活动的兴趣和参与程度下降,从而影响他们的社交互动和社会支持网络^[22]。综上所述,焦虑合并抑郁患者组在自我管理、生活质量各维度得分较低,这反映了焦虑和抑郁症对患者的整体生活状态产生了负面影响。

3.3 共患抑郁的癫痫患者的生活质量的影响因素

本研究结果显示,近一年发作频率、焦虑严重程度和抑郁严重程度对焦虑合并抑郁的癫痫患者的生活质量能力有显著影响。这些结果强调了焦虑合并抑郁的癫痫患者面临的困境和挑战,以及焦虑和抑郁对他们生活质量的负面影响。具体来说,近一年癫痫发作频率越高,患者的生活质量能力越低,这表明癫痫发作对其日常生活的影响较大^[23]。同时,焦虑和抑郁的严重程度越高,患者的生活质量能力也越低,这暗示了焦虑和抑郁对患者心理和情绪状态的影响。焦虑和抑郁可能导致患者情绪不稳定、社交能力下降以及认知功能受损等问题,这些因素进一步降低了他们的生活质量。焦虑和抑郁的双重负担使得癫痫患者更加容易感到失落、焦虑和心理压力^[24]。基于这些研究结果,为焦虑合并抑郁的癫痫患者提供相应的支持和干预尤为重要。旨在减少癫痫发作频率、缓解焦虑和抑郁症状,同时改善患者的心理健康状况和生活质量。这可能包括改善药物治疗计划,提供心理支持和咨询,以及促进社交支持和康复活动。综合管理焦虑合并抑郁的癫痫患者,有助于提高他们的生活质量和整体健康状况。

4 结论

焦虑合并抑郁的癫痫患者的近一年发作频率、焦虑严重程度、抑郁严重程度是其生活质量能力的

表 2 两组癫痫患者的量表评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

量表	对照组 (n=55)	焦虑合并抑郁组 (n=89)	T/Z 值 P 值
HAMA	8.22±3.13	23.01±6.20	15.411 0.000
HAMD	10.35±4.21	27.33±6.82	11.923 0.001
ESMS	105.93±4.04	100.36±6.54	12.380 0.001
QOLIE-31	61.33±6.20	48.70±6.26	-8.719 0.000
发作担忧	67.42±13.78	53.84±16.24	-4.833 0.000
综合生活质量	79.09±5.37	64.78±12.59	-7.594 0.000
情绪健康	52.36±4.48	49.81±4.88	-2.979 0.003
精力/疲劳	47.05±5.65	50.70±6.13	-3.600 0.000
认知功能	64.14±12.77	42.48±10.18	-8.141 0.000
药物影响	66.46±11.33	54.46±12.29	-5.197 0.000
社会活动	57.39±9.66	41.27±10.65	-7.571 0.000

重要影响因素,对于焦虑合并抑郁的癫痫患者,需要综合考虑这些因素,并为其提供相应的支持和干预。对于焦虑合并抑郁的癫痫患者,以下是一些建议的支持和干预方面:首先确保癫痫的药物治疗计划得到有效执行,帮助患者控制癫痫发作的频率和严重程度。其次,提供心理咨询和心理治疗,帮助患者处理焦虑和抑郁情绪,提升他们的心理健康水平。同时,教授应对焦虑和抑郁的技巧和策略,例如深呼吸练习、放松技巧和积极的情绪调节方法,帮助患者缓解情绪不适。还要鼓励患者与家人、朋友建立良好的支持网络,提供情感支持和理解,帮助患者应对焦虑和抑郁带来的挑战。通过综合考虑近一年发作频率、焦虑严重程度和抑郁严重程度,以及提供相应的支持和干预,可以改善焦虑合并抑郁的癫痫患者的生活质量能力,提升他们的整体健康和幸福感。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, *et al.* Anxiety disorders, subsyndromic depressive episodes, and major depressive episodes: do they differ on their impact on the quality of life of patients with epilepsy? *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1152-1158.
- 2 Kanner AM. Depression and the risk of neurological disorders. *Lancet* (London, England), 2005, 366(9492): 1147-1148.
- 3 Gómez-Arias B, Crail-Meléndez D, López-Zapata R, *et al.* Severity of anxiety and depression are related to a higher perception of adverse effects of antiepileptic drugs. *Seizure*, 2012, 21(8): 588-594.
- 4 Jacoby A, Snape D, Lane S, *et al.* Self-reported anxiety and sleep problems in people with epilepsy and their association with quality of life. *Epilepsy Behav*, 2015, 43: 149-158.
- 5 Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, *et al.* Epilepsy and

- risk of suicide: a population-based case-control study. *The Lancet Neurology*, 2007, 6(8): 693-698.
- 6 Brandt C, Mula M. Anxiety disorders in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 59: 87-91.
 - 7 Cramer J A, Perrine K, Devinsky O, *et al.* Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*, 1998, 39(1): 81-88.
 - 8 Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of general psychiatry*, 1988, 45(8): 742-747.
 - 9 Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, *et al.* Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Movement disorders:official journal of the Movement Disorder Society*, 2011, 26(3): 407-415.
 - 10 王乾贝, 乔曼, 郑颖, 等. 癫痫自我管理行为量表汉化及其信效度评价. *护理学报*, 2018, 25(20): 42-46.
 - 11 Gugała-Iwaniuk M, Sławińska K, Bochyńska A, *et al.* The prevalence of depressive and anxiety symptoms in Polish epilepsy patients - The context of pharmaco-resistance. *Epilepsy Behav*. 2021;114(Pt A): 107522.
 - 12 Tournier JD, Smith R, Raffelt D, *et al.* MRtrix3: a fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *NeuroImage*, 2019, 202: 116137.
 - 13 李兰, 陈琼珍, 黄秋芳, 等. 脑卒中后偏瘫患者焦虑抑郁原因的质性研究. *内科*, 2020, 15(5): 614-616.
 - 14 Cramer JA, Colman S, Anastassopoulos KP, *et al.* Associations between seizure severity change and patient characteristics, changes in seizure frequency, and health-related quality of life in patients with focal seizures treated with adjunctive eslicarbazepine acetate: Post hoc analyses of clinical trial results. *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107312.
 - 15 Banks J, Varley J, Fitzsimons M, Doherty CP. Self-reported antiepilepsy medication adherence and its connection to perception of medication error. *Epilepsy Behav*, 2020, 104(Pt A): 106896.
 - 16 Michaelis R, Tang V, Goldstein LH, *et al.* Psychological treatments for adults and children with epilepsy: Evidence-based recommendations by the International League Against Epilepsy Psychology Task Force. *Epilepsia*. 2018;59(7): 1282-1302.
 - 17 中国抗癫痫协会共患病专业委员会. 癫痫伴焦虑诊断治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2018, 4(3): 185-191.
 - 18 中国抗癫痫协会共患病专业委员会. 癫痫伴抑郁诊断治疗的中国专家共识 (2022 修订版). *癫痫杂志*, 2022, 8(6): 488-493.
 - 19 Modi A C, Patel A D, Mara CA, *et al.* Pilot randomized controlled clinical trial of an adherence social norms intervention for adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2023, 140: 109082.
 - 20 McGee RE, Sajatovic M, Quarells RC, *et al.* Depression and quality of life among African Americans with epilepsy: Findings from the Managing Epilepsy Well (MEW) Network integrated database. *Epilepsy Behav*, 2019, 94: 301-306.
 - 21 谢征雯, 金卫东, 王翰, 等. 计算机化认知行为疗法对老年轻度认知功能障碍患者抑郁焦虑的影响. *武汉大学报(医学版)*, 2022, 43(3): 457-460.
 - 22 Lang AC, Stevens J, Mara CA, *et al.* Predictors of objective treatment adherence in adolescents with epilepsy: the important role of motivation. *Epilepsy Behav*, 2023, 142: 109192.
 - 23 Wojewodka G, Mckinlay A, Ridsdale L. Best care for older people with epilepsy: a scoping review. *Seizure*, 2021, 85: 70-89.
 - 24 Hao X, Zhou D, Li Z, *et al.* Severe psychological distress among patients with epilepsy during the COVID-19 outbreak in southwest China. *Epilepsia*, 2020, 61(6): 1166-1173.

• 论 著 •

脑皮层电极监测对双重病理所致难治性癫痫临床疗效的初步分析

王中鸣^{1,2}, 李广丽^{1,2}, 彭琼^{1,2}, 黄亚辉^{1,2}, 卢军^{1,2}, 谢琪³, 周桂云^{1,2}

1. 湖南省脑科医院 癫痫中心(长沙 410073)
2. 湖南中医药大学临床医学院(长沙 410073)
3. 湖南省脑科医院 康复医学科(长沙 410073)

【摘要】 目的 探讨脑皮层电极(Electro-Cortico-Graphy, ECoG)监测对双重病理所致难治性癫痫的临床疗效。方法 回顾性分析2020年1月–2021年12月于湖南省脑科医院行手术治疗的10例术后病理检验证实为具有内侧颞叶硬化(Medial temporal lobe sclerosis, MTS)及局灶性皮层发育不良(Focal cortical dysplasia, FCD)双重病理的难治性癫痫患者,均口服药物效果较差,所有患者均经充分术前评估确定致痫灶切除范围,术中应用脑皮层电极对相应部位皮层脑电进行监测,确定痫性放电的部位及范围,行致痫灶切除、皮层热灼,再行皮层脑电监测用以调整切除策略。术后随访24~48个月,根据Engel分级评定患者预后。结果 本组10例患者中,术后有1例患者出现急性硬膜下出血,1例患者出现语言及命名障碍,但出院时均得到恢复,其余患者未发现颅内感染、偏瘫、失语等神经功能缺损;术后发作控制Engel I级占9例(占90%),Engel III级1例(10%)。结论 皮层电极监测对于双重病理所致难治性癫痫安全、有效。

【关键词】 皮层电极监测; 双重病理征; 难治性癫痫; 手术治疗

Clinical effect of cortical electrode monitoring on intractable epilepsy caused by double pathology

WANG Zhongming^{1,2}, LI Guangli^{1,2}, PENG Qiong^{1,2}, HUANG Yahui^{1,2}, LU Jun^{1,2}, XIE Qi³, ZHOU Guiyun^{1,2}

1. Clinical School of Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410073, China
2. Epilepsy Center, Hunan Brain Hospital, Changsha 410073, China
3. Department of Rehabilitation Medicine, Hunan Brain Hospital Changsha 410073, China

Corresponding author: ZHOU Guiyun, Email: 254490374@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect of Electro-Cortico-Graphy (ECoG) monitoring on refractory epilepsy caused by double pathology. **Methods** A retrospective analysis was performed on 10 patients with refractory epilepsy who underwent surgical treatment in Hunan Brain Hospital from January 2020 to December 2021. The diagnosis of postoperative disease was dual pathology of medial temporal lobe sclerosis (MTS) and focal cortical dysplasia (FCD), and the effect of oral drugs was poor. All patients underwent full preoperative evaluation to determine the scope of excision of epileptogenic lesions. Cortical electrodes were used to monitor the location and scope of epileptic discharge during the operation. Epileptogenic lesions were excised, cortical heat cauterization was performed, and then cortical EEG monitoring was performed to adjust the excision strategy. The patients were followed up for 24 to 48 months, and the prognosis was assessed according to the Engel scale. **Results** Among the 10 patients, 1 patient had acute subdural hemorrhage after surgery, 1 patient had speech and naming disorders, but all of them were recovered at discharge. The other patients had no neurological defects such as intracranial infection, hemiplegia, aphasia, etc. Engel grade I was observed in 9 cases (90%) and Engel grade III was observed in 1 case (10%). **Conclusion** Cortical electrode monitoring is safe and effective for refractory epilepsy caused by double pathological signs.

【Key words】 Electro-Cortico-Graphy; Double pathological signs; Refractory epilepsy; Surgical treatment

DOI: 10.7507/2096-0247.202402002

基金项目: 湖南省卫生健康委科研项目(B202303077762); 湖南省自然科学基金(2023JJ60291)

通信作者: 周桂云, Email: 254490374@qq.com



癫痫是临床诊治常见的神经系统慢性疾病,2010年国际抗癫痫联盟将正确应用抗癫痫发作药物(单药或联合用药)后控制不佳、仍然反复发作,未能达到持续未发作者称为药物难治性癫痫,颞叶癫痫(Temporal lobe epilepsy, TLE)是最常见的药物难治性癫痫之一,70%的TLE患者的核磁存在内侧颞叶硬化^[1],目前临床治疗主要采取显微手术彻底切除致痫灶,现代癫痫外科通过核磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射断层摄影术(Positron emission tomography, PET)、视频脑电图(Video electroencephalogram, VEEG)及多模态影像融合检查和定位致痫灶,但仍有部分患者无法精准定位导致手术效果不佳,研究表明导致其术后预后不良的独立危险因素是MTS合并FCD^[2];故而通过术中皮层脑电监测可以及时调整手术切除范围及策略,从而获得更好的手术效果、保护正常脑组织以及降低术后并发症的发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2020年1月—2021年12月于湖南省脑科医院行手术治疗的10例术后病检证实为MTS及FCD的难治性癫痫患者,其中男5例、女5例,年龄12~59岁,平均年龄(29±5.72)岁,病程1~24年,平均病程(11.7±4.45)年,入院前服用抗癫痫发作药物种类1~4种,平均(2.31±1.12)种,具体见表1。本研究所有患者均签署知情同意书,并获得湖南省脑科医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①确诊为药物难治性癫痫,术后病理学检查证实为FCDⅢa型;②术前均行致痫灶评估,临床资料保存完整;③随访2年以上;④同意行术中皮层电极监测及术后随访。

1.2.2 排除标准 ①合并其他神经系统疾病;②全身情况较差、认知障碍及精神障碍等不能配合治疗;③术后病理学检查非FCDⅢa型;④不同意行术中皮层电极监测及术后随访。

1.3 方法

根据患者术前评估及多模态影像融合结果,根据解剖-临床-电生理进行定位颅内致痫灶,确定切除范围,手术采用气管插管,静脉复合麻醉,避免麻醉过深影响皮层脑电图监测,采用8导的皮层电极(北京华科恒生医疗科技有限公司),常规开颅后于术前确定的致痫灶及周围皮层作地毯式脑电图监测,对于深部致痫灶,如海马、杏仁核,垂直插

入深部电极予以监测异常放电情况,共进行3~6次,根据脑电图异常放电的部位,调整手术方式(单纯致痫灶切除、致痫灶切除+皮层热灼或裁剪式切除)及切除范围,切除后再行皮层脑电图监测,若仍有癫痫波发放,则扩大切除范围,若超过安全切除范围或重要功能区,采用双极电凝行皮层热灼或裁剪式切除至脑电图正常。

2 结果

2.1 术前评估结果

术前评估结果包括:①MRI评估结果:头部MRI-FLAIR像出现典型海马萎缩外观或/和海马信号增加,其中提示左侧海马硬化5例,右侧海马硬化5例;②VEEG结果:采集发作期视频脑电图起源为左侧颞叶5例、右侧颞叶4例、起源双侧1例,与MRI评估结果不一致1例;③PET-CT结果:提示致痫灶位于左侧颞叶6例、右侧颞叶4例。

2.2 术中皮层电极监测结果

10例患者在术前定位的致痫灶及周围可发现密集的尖波、棘波等癫痫波发放,切除致痫灶后4例患者癫痫波消失,6例患者根据脑电图监测结果、功能区毗邻关系行扩大切除范围或采用双极电凝行皮层热灼或裁剪式切除。

2.3 术后并发症

10例患者术后有1例患者出现急性硬膜下出血,1例患者出现语言及命名障碍,但出院时均得到恢复,其余患者未发现颅内感染、偏瘫、失语等神经功能缺损。

2.4 随访

采用恩格尔(Engel)分级评定患者预后,其中Engel I级(癫痫完全控制或者仅有先兆症状产生)占9例(占90%),Engel III级(发作明显改善,减少≥75%)1例(10%)。所有患者数据收集见表2。

3 讨论

我国目前有近1000万癫痫患者,每年新发患病人数约65万~70万,这个数字也会随着我国社会人口老龄化的加剧不断扩大,现代各种机制及作用靶点的抗癫痫发作药物不断被研发上市,但仍只有2/3的癫痫患者能得以内科治疗控制发作,对于规范化应用抗癫痫发作药物后控制不佳的药物难治性癫痫患者,早期进行外科干预不仅可以改善患者预后和生活质量,也能减轻患者长期服药的经济负担^[3],目前癫痫外科手术干预包括切除性手术、



表 1 患者临床资料

序号	性别	年龄 (岁)	病史 (年)	发作形式	MRI	VEEG	PET	病检	手术部位	Engel 分级
1	男	32	1	局灶性	左侧海马硬化	左侧蝶骨电极区、前颞区为著中-大量中-高波幅尖波、尖慢波散发、连续发放,可扩及左侧额极及中颞区	左侧颞叶放射性分布较右侧降低	FCD III a型	左侧颞叶、海马、杏仁核	Engel I 级
2	男	16	12	局灶性	右侧海马硬化	提示右侧放电	右侧颞叶放射性分布较左侧降低。	FCD III a型	右侧颞叶、海马、杏仁核	Engel I 级
3	女	15	8	继发GTCS	右侧海马硬化	右侧蝶骨电极、前颞、中颞区可见较多不同步的尖波、尖慢波放电,右侧额极、前颞区可见稍多尖慢波放电,	右侧颞叶放射性分布较左侧减低	FCD III a型	右侧颞叶、海马、杏仁核	Engel I 级
4	女	27	21	继发GTCS	左侧海马硬化	左侧前中颞起源可能性大	左侧颞叶放射性分布较右侧偏低	FCD III a型	左侧颞叶、海马、杏仁核	Engel I 级
5	女	12	6	局灶性	左侧海马硬化	三次发作期VEEG表现,其发作期表现均为左颞起源,其临床发作表现为局灶性发作伴认知受损,具体表现为发呆伴咂嘴及摸索等动作	左侧颞叶放射性分布较右侧偏低	FCD III a型	左侧颞叶、海马、杏仁核	Engel I 级
6	男	59	1	局灶性	右侧海马硬化	左侧前颞及蝶骨电极区为著可见少-中量低-中波幅较不规则的混合型慢波	左侧颞叶放射性分布较右侧偏低	FCD III a型	左侧颞叶、海马、杏仁核	Engel III 级
7	女	17	13	局灶性发作继发全面性发作	左侧海马硬化	癫痫发作2次,表现为复杂部分性发作,同期脑电一次起源于左侧颞区、一次起源于右侧颞区,间期双侧蝶骨电极、前-中颞区均存在放电,左侧为著	左侧颞顶叶放射性分布较右侧减低	FCD III a型	左侧颞叶、海马、杏仁核	Engel I 级
8	男	33	8	局灶性	右侧海马硬化	临床痫性局灶性发作8次,发作起源以右侧蝶骨、前颞区可能性大	右侧颞叶放射性分布较左侧减低。	FCD III a型	右侧颞叶、海马、杏仁核	Engel I 级
9	女	34	23	局灶性发作继发全面性发作	右侧海马硬化	临床痫性局灶性发作3次,发作起源以右侧颞叶内侧可能性大	右侧颞、顶叶放射性分布较左侧减低	FCD III a型	右侧颞叶、海马、杏仁核	Engel I 级
10	男	45	24	局灶性	左侧海马硬化	监测到5次临床发作,脑电起源于左侧颞叶可能性大	左侧颞顶叶低代谢	FCD III a型	左侧颞叶、海马、杏仁核	Engel I 级

注: FCD III a型: 海马硬化并颞叶皮质层状结构异常

立体定位脑电图 (stereoencephalogram, SEEG) 技术以及迷走神经刺激术 (Vagus nerve stimulation, VNS)、脑深部电刺激术 (deep brain stimulation, DBS) 等神经调控治疗。多项临床随机对照研究表明经典的前颞叶切除术 (Anterior temporal lobectomy, ATL) 术后可以使 80% 的颞叶癫痫患者达到术后无发作^[4], 其中海马硬化 (Hippocampal sclerosis, HS) 是 TLE 最常见的病理改变, 其术后疗效也较为理想^[5], 但当 HS 合并有新皮质 FCD 的双重病理征情况下, 仅做海马切除, 临床疗效通常不好^[6]; 2011 年国际抗癫痫联盟就增加了 FCD III a 型: 即海马硬化合并颞叶 FCD I 型。有学者认为

对于 MTS 的颞叶癫痫患者, 术中 ECoG 通常被认为是不必要的^[7], 但也有人认为常规的头颅 MRI 等无创评估很难在术前发现颞叶皮质层状结构异常, 故而仅通过术前评估很难判断是否为 FCD III a 型^[8], 并且其癫痫网络比单纯的 HS 所致颞叶癫痫范围更广、更复杂, 其皮质 FCD 的病变范围比较弥漫^[9-11], 所以选择 ATL 切除可能会导致其新皮质切除范围不够大使得术后仍然存在癫痫发作。故而有学者指出在术前评估时, 遇到 HS 所致的颞叶癫痫, 要充分考虑到 FCD III a 的可能, 必要时予以 SEEG 精准定位, 通过患者的解剖-电-临床特征, 予以植入颅内电极定位癫痫放电起源及传播网络^[12-14], 但对

表 2 患者结果数据统计表

术前评估结果					术中皮层电极监测				术后并发症		手术预后 (Engel 分级)	
MRI示左侧海马硬化	MRI示右侧海马硬化	VEEG示起源为左侧颞叶	VEEG示起源为右侧颞叶	VEEG示起源为双侧颞叶	PET示左侧颞叶	PET示右侧颞叶	癫痫波消失	癫痫波未消失	术后急性硬膜下出血	术后语言及命名障碍	I 级	III 级
例数 5	5	5	4	1	6	4	4	6	1	1	9	1

于多学科综合治疗团队薄弱的基层医院来说, SEEG 技术开展仍有较大困难, 故而术中的 ECOG 监测可以弥补此缺陷; 并且对于癫痫外科医生来说, 即使术前准备充足, 因 FCD 的脑组织与正常脑组织界限肉眼难以分辨, 故而其手术更具挑战, 手术过程中只能通过术前规划好的切除范围以及术中手感与经验^[15-16]; 因此使用术中皮层电极监测切除 FCD 有如下优势: ① 可以精准定位致痫灶; ② 对于深部致痫灶, 可以将深部电极探入皮下组织进行脑电监测; ③ 可以精准界定 FCD, 对周围正常脑组织损伤更小; ④ 可以预测患者手术效果。

本组 10 例患者预后达 Engel I 级占 9 例, 远高于既往报道; Engel II 级占 1 例, 该患者术后出现急性硬膜下出血, 分析原因可能为: ① 患者 59 岁, 年龄偏大, 既往有高血压、高血脂及高血糖, 血管条件较差; ② 术中脑组织塌陷明显, 可能引起桥静脉撕脱。本组患者术后病检均提示双重病理, 即不仅有海马、杏仁核的萎缩, 又有颞叶新皮层的 FCD, 故而术中行 ECOG 监测可能有助于排除双重病理 (即使在 MRI 证实患有多发性硬化的患者中) 并指导对发育异常皮质进行量身定制的切除。在 ECOG 监测的手术中我们发现 FCD 的实际病变范围可能比 MRI 上更加广泛, 在颞叶切除中根据监测的癫痫波放电结果, 左侧颞叶新皮层切除的平均范围为 4.5 ~ 5.5 cm, 其中有 1 例患者范围达 6 cm, 术后出现语言及命名功能障碍, 经过早期康复治疗及高压氧, 患者出院前已恢复术前水平, 术后随访预后达 Engel I 级; 右侧颞叶 (非优势半球) 新皮层切除的平均范围为 5 ~ 6 cm, 最长范围达 8 cm, 术后未出现神经功能缺损, 也未出现癫痫发作。

综上所述, 本研究提示术中皮层电极监测对双重病理所致难治性癫痫有较高的指导意义, 其手术方式安全、有效。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 李家亮, 苗鹏飞, 杨全喜, 等. 脑皮层电图监测下显微手术治疗耐药性癫痫的效果. 中国医药导报, 2021, 18(26): 77-80.
- Yang T, Hakimian S, Schwartz TH. Intraoperative ElectroCorticoGraphy (ECog): indications, techniques, and utility in epilepsy surgery. *Epileptic Disorders*, 2014, 16(3): 271-279.
- 姜卉, 姜兵, 张伟, 等. 局灶性皮层发育不良相关难治性癫痫的手术预后影响因素分析. 中国现代手术学杂志, 2023, 27(2): 139-144.
- 孙鹏, 杨新生, 孟庆海, 等. 皮层电极监测下切除致痫性脑胶质瘤的临床研究. 中华神经医学杂志, 2003, 2(3): 168-169.
- Iasemidis LD, Zaveri HP, Sackellares JC, et al. Modelling of ECoG in temporal lobe epilepsy. *Biomed Sci Instrum*, 1988, 24: 187-193.
- 艾热木古丽·阿不都热依木, 秦虎, 张丽娜, 等. 双重病理征对药物难治性颞叶内侧癫痫手术预后的影响. 中国临床神经外科杂志, 2023, 28(2): 80-82.
- 潘隆盛, 凌至培, 徐强, 等. 皮层电极监测、图像融合和术中磁共振精确镜下导航技术在切除功能区癫痫灶的应用. 军医进修学院学报, 2012, 33(8): 819-821.
- Boran E, Ramantani G, Krayenbühl N, et al. High-density ECoG improves the detection of high frequency oscillations that predict seizure outcome. *Clinical Neurophysiology*, 2019, 130(10): 1882-1888.
- 章卫桥, 周三权, 赵飞, 等. 皮层电极监测在颅骨缺损合并外伤性癫痫术中的运用. 中国医师进修杂志, 2010, 33(8): 64-66.
- 钱若兵, 傅先明, 汪业汉, 等. 皮层电极描记配合立体定向切除癫痫灶. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2003, 16(4): 203-205.
- 王中鸣, 王琴, 彭琼, 等. 基于多模态影像的立体定向脑电图在药物难治性癫痫治疗中的应用. 中国医学装备, 2023, 20(8): 84-87.
- 卢军, 王中鸣, 王琴, 等. 多模态影像融合联合立体脑电图对多病灶难治性癫痫的术前定位及疗效. 中国实用神经疾病杂志, 2023, 26(8): 930-935.
- Zhu Q, Liang Y, Fan Z, et al. The utility of intraoperative ECoG in tumor-related epilepsy: Systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2022, 212: 107054.
- Kuruvilla A, Flink R. Intraoperative electrocorticography in epilepsy surgery: useful or not?. *Seizure*, 2003, 12(8): 577-584.
- Ravat S, Iyer V, Panchal K, et al. Surgical outcomes in patients with intraoperative ElectroCorticoGraphy (ECoG) guided epilepsy surgery-experiences of a tertiary care centre in India. *International Journal of Surgery*, 2016, 36: 420-428.
- Holthausen H, Coras R, Tang Y, et al. Multilobar unilateral hypoplasia with emphasis on the posterior quadrant and severe epilepsy in children with FCD ILAE type 1A. *Epilepsia*, 2022, 63(1): 42-60.

• 论 著 •

炎性细胞因子与热性惊厥临床特征及预后转归的相关性研究



高鑫, 辛国燕, 王育民

内蒙古自治区妇幼保健院 神经内科(呼和浩特 010020)

【摘要】 目的 探讨细胞因子对热性惊厥(Febrile seizures, FS)患儿发作分型、惊厥持续时间、预后的影响,探讨细胞因子与FS临床表现及预后的相关性。方法 回顾性分析2021年1月–2022年10月就诊于内蒙古自治区妇幼保健院儿科就诊的FS患儿121例(单纯性FS组77例、复杂性FS组44例),作为试验组,其中男71例、女50例,男女比例为1.42:1,按发作类型(全面性组93例、局灶性组28例)、惊厥持续时间(<5 min组91例、≥5 min组30例)进行分组,与同期发热但未出现抽搐患儿127例作为对照组进行比较,探讨血清细胞因子与FS患儿临床表现的相关性;此外,通过神经专科门诊及电话对FS患儿随访1年,根据随访情况分为一次病程组、复发组及继发癫痫组,进一步探讨细胞因子与FS患儿预后转归的相关性。结果 试验组与对照组相比:血清白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)(1.38 pg/mL)、IL-2(2.26 pg/mL)、IL-4(1.53 pg/mL)、IL-6(10.51 pg/mL)、IL-10(3.09 pg/mL)、IL-12p70(1.74 pg/mL)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor, TNF- α)(2.11 pg/mL)、干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)(46.56 pg/mL)、IFN- α (25.92 pg/mL)水平均较高,差异均具有统计学意义($P<0.05$);单纯性组与复杂性组相比无统计学意义($P>0.05$);<5 min组与对照组相比:血清IL-2(2.32 pg/mL)、IL-4(1.53 pg/mL)、IL-6(9.65 pg/mL)、IL-12p70(1.74 pg/mL)、TNF- α (2.11 pg/mL)、IFN- γ (44.63 pg/mL)、IFN- α (29.67 pg/mL)水平均较高,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。≥5 min组与对照组相比:IL-2(2.06 pg/mL)、IL-6(14.67 pg/mL)、IL-12p70(1.97 pg/mL)、IFN- γ (58.56 pg/mL)、IFN- α (17.50 pg/mL)水平均较高,差异均具有统计学意义($P<0.05$);ROC曲线分析提示血清IFN- α 对FS发作的预测价值较高,截点值8.64 pg/ml,敏感性和特异性分别为75.63%和76.38%;1次病程组,复发组和继发癫痫组相比,差异无统计学意义。结论 血清促炎细胞因子IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-12p70、TNF- α 、IFN- γ 、IFN- α 和抗炎细胞因子IL-4、IL-10均参与FS发病过程;血清细胞因子在单纯性和复杂性中无相关性;IL-2、IL-6、IL-12p70、IFN- γ 、IFN- α 与惊厥持续时间呈正相关;血清IFN- α >8.64 pg/mL时,提示FS发作可能性增加。

【关键词】 儿童;热性惊厥;细胞因子;临床表现;预后

Correlation of inflammatory cytokines with clinical manifestations and prognosis in children with febrile seizures.

GAO Xin, XIN Guoyan, WANG Yumin

Department of Neurology, Inner Mongolia Maternal and Child Health Hospital, Hohhot 010020, China

Corresponding author: WANG Yumin, Email: wangyumin080102@163.com

【Abstract】 Objective To explore the effects of cytokines on Febrile seizures (FS) in children with febrile seizures (Febrile seizures), febrile seizures duration and prognosis, and to explore the correlation between cytokines and the clinical manifestations and prognosis of FS. **Methods** A retrospective analysis was performed on 121 children with FS (77 cases in the simple FS group and 44 cases in the complex FS group) who were treated in the pediatrics department of the Maternal and Child Health Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region from January 2021 to October 2022 as the experimental group, including 71 males and 50 females, with a male-to-female ratio of 1.42:1, according to the type of attack (93 cases in the comprehensive group, 44 cases in the complex FS group). The focal group (28 cases) and convulsion duration (91 cases in <5 min group and 30 cases in ≥5 min group) were divided into groups, and 127 cases of children

DOI: 10.7507/2096-0247.202401001

基金项目: 2022年内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(202202097)

通信作者: 王育民, Email: wangyumin080102@163.com



with fever but no convulsions were compared with the control group. In addition, 121 children with FS were followed up for 1 year by neurology specialist outpatient department and telephone follow-up. According to the follow-up, they were divided into the first course group, the relapse group and the secondary epilepsy group, so as to further explore the correlation between cytokines and the prognosis of children with FS. **Results** Experimental group compared with control group: Serum IL-1 β (1.38 pg/mL), IL-2 (2.26 pg/mL), IL-4 (1.53 pg/mL), IL-6 (10.51 pg/mL), IL-10 (3.09 pg/mL), IL-12p70 (1.74 pg/mL), TNF- α (2.11 pg/mL), IFN- γ (46.56 pg/mL), IL-1 β (1.38 pg/mL), IL-1 β (1.26 pg/mL), IL-4 (1.53 pg/mL), IL-6 (10.51 pg/mL), IL-10 (3.09 pg/mL), IL-12P70 (1.74 pg/mL), TNF- α (2.11 pg/mL), IFN- γ (46.56 pg/mL). IFN- α (25.92 pg/mL) levels were higher, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference between the simple group and the complex group ($P > 0.05$). < 5 min group compared with control group: serum levels of IL-2 (2.32 pg/mL), IL-4 (1.53 pg/mL), IL-6 (9.65 pg/mL), IL-12p70 (1.74 pg/mL), TNF- α (2.11 pg/mL), IFN- γ (44.63 pg/mL), IFN- α (29.67 pg/mL) were higher, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with control group, the levels of IL-2 (2.06 pg/mL), IL-6 (14.67 pg/mL), IL-12p70 (1.97 pg/mL), IFN- γ (58.56 pg/mL) and IFN- α (17.50 pg/mL) in ≥ 5 min group were higher, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that serum IFN- α had a high predictive value for FS onset, the cut-off point was 8.64pg/ml, and the sensitivity and specificity were 75.63% and 76.38%, respectively. There was no significant difference between the first course of disease group, relapse group and secondary epilepsy group. **Conclusion** Serum proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12p70, TNF- α , IFN- γ , IFN- α and anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 are involved in the pathogenesis of FS. There was no correlation between the simplicity and complexity of serum cytokines. IL-2, IL-6, IL-12p70, IFN- γ , IFN- α were positively correlated with the duration of convulsion. When serum IFN- $\alpha > 8.64$ pg/ml, the possibility of FS attack increased.

【Key words】 Children; Febrile seizures; Cytokines; Clinical manifestation; Prognosis

热性惊厥 (Febrile seizures, FS) 多见于 6 月龄 ~ 6 岁, 峰值发生于 18 月龄, 伴发热 (肛温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, 腋温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$) 但除外中枢神经系统感染性疾病以及其他引起惊厥的病因, 同时既往无热惊厥病史, 患病率为 2% ~ 5%。对于 FS 的确切发病机制目前尚无有统一的结论, 而是由遗传学、离子通道、神经递质及免疫和炎症等机制共同参与, 并由基因环境交互所致^[1]。细胞因子是由中枢神经系统内活化的小胶质细胞或血浆中的单核细胞、巨噬细胞或 T 淋巴细胞释放, 在感染过程中, 产生了促炎和抗炎细胞因子, 共同调节免疫反应。FS 患儿大部分预后良好, 但反复及持续的惊厥发作可导致神经损伤及癫痫等并发症, 对这类高危人群的识别和及时预防尤其重要^[1]。近年来, 关于 FS 发病机制的研究越来越多, 但关于 FS 患儿临床表现与血清细胞因子变化趋势的报道较少, 且其与 FS 患儿预后的关系也尚未明确。本研究中, 我们将通过流式细胞技术检测多种血清细胞因子 [包括: 白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-2 (Interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-4 (Interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-5 (Interleukin-5, IL-5)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10)、白细胞介素-17 (Interleukin-17, IL-17)、白细胞介

素-12p70 (Interleukin-12p70, IL-12p70)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor, TNF- α), 干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ), 干扰素- α (Interferon- α , IFN- α)], 进一步探讨 FS 具体与哪些细胞因子显著相关, 分析其与 FS 临床表现及预后的相关性, 以期为疾病的临床诊断及预后评估提供研究基础及新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2021 年 1 月—2022 年 10 月于内蒙古自治区妇幼保健院就诊的 FS 患儿 121 例为试验组, 其中单纯性 FS 组 77 例, 复杂性 FS 组 44 例, 同期发热未抽搐患儿 127 例作为对照组。试验组和对照组性别、年龄、民族、家族史等一般资料相比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。该研究经本院医学伦理委员会批准同意执行及所有患儿监护人知情同意 [伦理号 File No: (2021) 伦理第 (090-1) 号]。

1.1.1 试验组纳入标准 ① 年龄 6 月龄 ~ 6 岁, 体温 $38 \sim 40^{\circ}\text{C}$; ② 符合《热性惊厥诊断治疗与管理专家共识 (2017 实用版)》中热性惊厥的诊断标准^[1]。

1.1.2 试验组排除标准 ① 原发性器质功能病变; ② 既往已明确诊断癫痫者; ③ 除外中枢神经

系统感染、颅内占位性病变、颅内出血、颅脑外伤、自身免疫性脑炎、电解质紊乱、遗传代谢病、神经系统发育异常、一级亲属无特发性或遗传性癫痫病史等；④血液肿瘤性疾病及自身免疫系统疾病。

1.1.3 对照组纳入标准 根据 FS 患儿常见的发热原因包括急性上呼吸道感染、鼻炎、气管炎、中耳炎、支气管肺炎、急性胃肠炎、幼儿急疹、尿路感染等，由上述病因引起的发热相关疾病，但未引起惊厥的患儿为对照组^[1]。

1.1.4 对照组排除标准 排除神经系统疾病史，无其他急性重症感染、自身免疫系统疾病及血液肿瘤性疾病等。

1.2 研究方法

1.2.1 分组 将 121 例 FS 患儿作为试验组，包括单纯性组和复杂性组^[1]两个亚组。比较单纯性组、复杂性组和对照组血清细胞因子指标的变化情况。

将 121 例 FS 患儿进一步分组，记录 FS 患儿的惊厥发作类型和惊厥持续时间，监测血清细胞因子水平变化。

(1) 将 121 例 FS 组患儿按照发作类型分为：全面性发作组和局灶性发作组。比较全面性组、局灶性组和对照组血清细胞因子指标的变化情况。

(2) 将 121 例 FS 组患儿按照惊厥持续发作时间分为： $<5\text{ min}$ 组， $\geq 5\text{ min}$ 两组[惊厥持续时间 $<5\text{ min}$ 对患儿神经系统损害较小(神经系统损害主要包括运动功能障碍、语言障碍、行为认知障碍等)，惊厥持续时间 $\geq 5\text{ min}$ 对患儿神经系统出现损害，易出现惊厥性脑损伤、神经系统功能障碍等情况^[2]。比较 $<5\text{ min}$ 组、 $\geq 5\text{ min}$ 组和对照组的血清细胞因子指标的变化情况。

将 121 例 FS 组患儿通过神经专科门诊随诊，建立患者微信群，通过微信、电话及专科门诊随诊，定期对患儿随访，将随访情况分为：1 次病程组(仅有 1 次 FS 作为 1 次病程组)、复发组(下一次发热病程中再次出现 FS)和继发癫痫组(间隔 24 h 以上出现 2 次无热惊厥)，比较 1 次病程组、复发组和继发癫痫组的血清细胞因子水平变化。

1.2.2 试验流程 试验组均于入院次日清晨抽取空腹静脉血 3 mL，对照组均于检查当天上午 8:30 前抽取空腹静脉血 3 mL。抽取的血液静置后，离心(4000 r/min，离心 10 min，吸取上层血清，置于 -80°C 冰箱低温保存，24 h 完成血清细胞因子检测；IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-17、TNF- α 、IFN- γ 、IFN- α 等细胞因子使用多重微球流式免疫荧光发光法，应用 NovoCyte D3000 流式细

胞仪检测，配套试剂盒购自瑞斯凯尔细胞因子检测试剂盒。观察并记录指标：观察并记录 A、B(包括 B₁ 组和 B₂ 组)、C 试验组与对照组血清细胞因子指标，分析数据之间的相关性。

1.3 统计学方法

运用 SPSS 26.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) 软件进行统计分析。正态性检验采用单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验，符合正态的计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，两组均数间比较用 t 检验，多组均数间比较采用方差分析，方差分析有统计学意义的事后两两比较采用 LSD 法。不符合正态的计量资料采用 P_{50} (P_{25} , P_{75}) 表示，两组间比较用 Mann-Whitney U 检验，多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。计数资料采用率进行统计描述，统计推断采用卡方检验、校正 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。通过受试者工作特征曲线，即 ROC 曲线评估血清细胞因子与 FS 的相关性。统计分析取双侧检验，显著性检验水准取 $\alpha=0.05$ ，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 FS 患儿与对照组的一般情况及血清细胞因子在 FS 及其对照组中水平比较

FS 组 121 例，对照组 127 例，年龄均在 6 月龄~6 岁之间，FS 组年龄的中位数为 3 岁，对照组年龄的中位数为 2 岁。FS 组男 71 例、女 50 例，男女比例为 1.42 : 1，对照组男 74 例、女 53 例，男女比例为 1.4 : 1。两组在年龄、性别、民族等差异无统计学意义 ($P>0.05$)。详见表 1。

FS 组与对照组血清细胞因子水平表达情况，FS 组血清 IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12p70、TNF- α 、IFN- γ 、IFN- α 水平均较高，差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。详见表 1。

2.2 FS 患儿临床表现与血清细胞因子水平的关系

2.2.1 FS 患儿单纯性组、复杂性组、对照组血清细胞因子水平变化 将 121 例 FS 患儿分为单纯性组和复杂性组两亚组。比较单纯性组、复杂性组和对照组的血清细胞因子水平指标变化。单纯性组与对照组相比，血清 IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-12p70、TNF- α 、IFN- γ 、IFN- α 水平均较高，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。复杂性组与对照组相比，IL-2、IL-12p70、IFN- γ 、IFN- α 水平均较高，差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。单纯性组与复杂性组相比无统计学意义 ($P>0.05$)。详见表 2。

2.2.2 FS 患儿的惊厥发作类型及惊厥持续时间与血清细胞因子水平变化 将 121 例 FS 患儿按照发

表 1 两组资料比较及血清细胞因子水平

类别	FS组 (n=121)	对照组 (n=127)	χ^2/Z 值	P 值
性别, 男, n (%)	71 (58.7)	74 (58.3)	0.004	0.948
年龄, 岁	3.00 (2.00, 3.00)	2.00 (1.20, 3.94)	1.084	0.279
民族, n (%)			2.022	0.364
汉族	102 (84.3)	109 (85.8)		
蒙古族	12 (9.9)	15 (11.8)		
其他	7 (5.8)	3 (2.4)		
细胞因子				
IL-1 β	1.38 (1.31, 3.56)	1.31 (1.31, 3.69)	2.006	0.045
IL-2	2.26 (1.20, 3.96)	1.27 (1.03, 2.66)	3.890	<0.001
IL-4	1.53 (1.45, 1.54)	1.37 (1.29, 1.53)	3.310	0.001
IL-5	2.07 (1.52, 3.50)	2.35 (1.57, 3.95)	1.519	0.129
IL-6	10.51 (5.71, 29.90)	8.28 (3.28, 18.51)	2.436	0.015
IL-8	3.65 (3.24, 15.42)	4.21 (2.44, 25.93)	0.001	0.999
IL-10	3.09 (1.80, 6.56)	2.40 (1.44, 4.50)	1.978	0.048
IL-12p70	1.74 (1.74, 2.31)	1.74 (1.53, 2.00)	3.289	0.001
IL-17	3.49 (2.18, 8.16)	4.29 (2.18, 8.65)	0.343	0.731
TNF- α	2.11 (1.48, 3.95)	1.55 (1.48, 3.07)	3.030	0.002
IFN- α	25.92 (8.09, 64.94)	3.17 (1.79, 8.55)	7.625	<0.001
IFN- γ	46.56 (14.53, 221.72)	20.39 (7.89, 67.95)	3.858	<0.001

表 2 单纯性、复杂性和对照组血清细胞因子水平比较

细胞因子	单纯性组 (n=77)	复杂性组 (n=44)	对照组 (n=127)	H 值	P 值
IL-1 β	1.38 (1.38, 3.59)	1.38 (1.38, 3.52)	1.31 (1.31, 3.69) ¹	6.436	0.040
IL-2	2.32 (1.26, 4.05)	1.99 (1.15, 3.91)	1.27 (1.03, 2.66) ^{1,2}	16.041	<0.001
IL-4	1.53 (1.53, 1.60)	1.53 (1.36, 1.53)	1.37 (1.29, 1.53) ¹	13.616	0.001
IL-5	2.07 (1.45, 3.39)	2.10 (1.61, 3.64)	2.35 (1.57, 3.95)	2.530	0.282
IL-6	10.43 (5.90, 28.40)	11.90 (4.05, 40.42)	8.28 (3.28, 18.51) ¹	5.935	0.051
IL-8	3.24 (3.24, 12.15)	7.23 (3.24, 21.81)	4.21 (2.44, 25.93)	0.766	0.682
IL-10	3.09 (1.76, 6.26)	3.09 (1.88, 10.92)	2.40 (1.44, 4.50)	4.439	0.109
IL-12p70	1.74 (1.74, 2.40)	1.83 (1.74, 2.16)	1.74 (1.53, 2.00) ^{1,2}	11.296	0.004
IL-17	2.90 (2.18, 7.59)	4.15 (2.78, 9.49)	4.29 (2.18, 8.65)	1.165	0.559
TNF- α	2.11 (1.86, 4.07)	2.11 (1.48, 3.78)	1.55 (1.48, 3.07) ¹	9.900	0.004
IFN- α	29.40 (9.14, 69.56)	19.70 (4.53, 63.15)	3.17 (1.79, 8.55) ^{1,2}	59.265	<0.001
IFN- γ	44.47 (15.43, 209.95)	79.61 (13.10, 239.38)	20.39 (7.89, 67.95) ^{1,2}	14.897	0.001

注: ¹与单纯性组比, $P<0.05$; ²与复杂性组比, $P<0.05$

作类型分为: 全面性发作组和局灶性发作组两组。比较全面性组、局灶性组和对照组的炎性细胞因子水平的变化。全面性组与对照组相比, 血清 IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-12p70、TNF- α 、IFN- γ 、IFN-

α 水平均较高, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。局灶性组与对照组相比, IL-6、IL-12p70、IFN- γ 、IFN- α 水平均较高, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。全面性组与局灶性组相比 IL-4 水平较高,

表 3 全面性发作组、局灶性发作组和对照组血清细胞因子水平比较

细胞因子	全面性组 (n=93)	局灶性组 (n=28)	对照组 (n=127)	H 值	P 值
IL-1 β	1.38 (1.31, 3.80)	1.38 (1.31, 3.04)	1.31 (1.31, 3.69) ¹	6.298	0.043
IL-2	2.46 (1.26, 3.96)	1.42 (1.09, 4.07)	1.27 (1.03, 2.66) ¹	16.238	<0.001
IL-4	1.53 (1.53, 1.62)	1.53 (1.37, 1.53) ¹	1.37 (1.29, 1.53) ¹	13.489	0.001
IL-5	2.07 (1.48, 3.39)	2.14 (1.59, 3.92)	2.35 (1.57, 3.95)	2.552	0.279
IL-6	10.13 (5.23, 28.40)	14.90 (6.27, 50.56)	8.28 (3.28, 18.51) ²	7.266	0.026
IL-8	3.24 (3.24, 12.49)	8.42 (3.24, 33.27)	4.21 (2.44, 25.93)	2.255	0.324
IL-10	3.17 (1.80, 6.47)	2.55 (1.66, 11.53)	2.40 (1.44, 4.50)	3.918	0.141
IL-12p70	1.74 (1.74, 2.35)	1.77 (1.74, 2.15)	1.74 (1.53, 2.00) ^{1,2}	10.845	0.004
IL-17	3.15 (2.18, 7.35)	4.77 (2.89, 9.73)	4.29 (2.18, 8.65)	2.408	0.300
TNF- α	2.11 (1.88, 4.12)	2.11 (1.48, 3.69)	1.55 (1.48, 3.07) ¹	9.967	0.007
IFN- α	27.81 (9.98, 63.08)	18.45 (3.37, 69.57)	3.17 (1.79, 8.55) ^{1,2}	59.116	<0.001
IFN- γ	44.63 (13.27, 221.72)	69.08 (16.51, 251.48)	20.39 (7.89, 67.95) ^{1,2}	15.410	<0.001

注: ¹与全面性组比, $P<0.05$; ²与局部性组比, $P<0.05$

表 4 <5 min 组、 ≥ 5 min 组和对照组血清细胞因子水平比较

细胞因子	<5 min组 (n=91)	≥ 5 min组 (n=30)	对照组 (n=127)	H 值	P 值
IL-1 β	1.38 (1.31, 3.59)	1.38 (1.31, 3.91)	1.31 (1.31, 3.69)	4.036	0.133
IL-2	2.32 (1.20, 3.84)	2.06 (1.18, 4.16)	1.27 (1.03, 2.66) ^{1,2}	15.135	0.001
IL-4	1.53 (1.46, 1.61)	1.53 (1.38, 1.53)	1.37 (1.29, 1.53) ¹	11.514	0.003
IL-5	2.03 (1.53, 3.33)	2.32 (1.45, 3.75)	2.35 (1.57, 3.95)	2.516	0.284
IL-6	9.65 (5.47, 29.28)	14.67 (6.17, 37.07)	8.28 (3.28, 18.51) ^{1,2}	6.459	0.040
IL-8	3.24 (3.24, 12.28)	8.63 (3.24, 24.28) ¹	4.21 (2.44, 25.93)	3.303	0.192
IL-10	2.97 (1.77, 6.54)	3.61 (1.85, 7.77)	2.40 (1.44, 4.50)	4.618	0.099
IL-12p70	1.74 (1.74, 2.36)	1.97 (1.74, 2.23)	1.74 (1.53, 2.00) ^{1,2}	13.239	0.001
IL-17	3.50 (2.18, 9.39)	3.44 (2.18, 6.45)	4.29 (2.18, 8.65)	0.233	0.890
TNF- α	2.11 (1.48, 4.24)	2.11 (1.48, 3.76)	1.55 (1.48, 3.07) ¹	9.238	0.010
IFN- α	29.67 (9.64, 72.03)	17.50 (3.49, 37.51) ¹	3.17 (1.79, 8.55) ^{1,2}	61.421	<0.001
IFN- γ	44.63 (14.63, 243.31)	58.56 (13.98, 182.62)	20.39 (7.89, 67.95) ^{1,2}	14.900	0.001

注: ¹与<5 min组比, $P<0.05$; ²与 ≥ 5 min组比, $P<0.05$

差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。详见表 3。

2.2.3 FS 患儿惊厥持续时间与血清细胞因子水平变化 将 121 例 FS 患儿按照惊厥持续发作时间分组: <5 min 组和 ≥ 5 min 两组。比较 <5 min 组、 ≥ 5 min 组和对照组的血清细胞因子水平变化。<5 min 组与对照组相比, 血清 IL-2、IL-4、IL-6、IL-12p70、TNF- α 、IFN- γ 、IFN- α 水平均较高, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。 ≥ 5 min 组与对照组相比, IL-2、IL-6、IL-12p70、IFN- γ 、IFN- α 水平均较高, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。 <5 min 组与 ≥ 5 min 组相比 IL-8、IFN- α 水平较高, 差异具有

统计学意义 ($P<0.05$)。详见表 4。

2.3 根据 FS 患儿随访情况比较血清细胞因子水平变化

将 121 例 FS 组患儿通过神经专科门诊随诊, 建立患者微信群, 通过微信群、电话及专科门诊对 FS 患儿随访 1 年, 将随访情况分为: 1 次病程组、复发组和继发癫痫组, 比较各组间的血清细胞因子水平变化。1 次病程组、复发组及继发癫痫组相比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。详见表 5。

2.4 血清细胞因子水平与 FS 相关性的 ROC 曲线分析

将全部研究对象分为 FS 组与对照组, 采用 ROC 曲线分析血清细胞因子与 FS 的相关性, 见图 1、

表 5 一次发作组、复发组和继发癫痫组血清细胞因子水平比较

细胞因子	一次发作组 (n=85)	复发组 (n=30)	继发癫痫组 (n=6)	H 值	P 值
IL-1 β	1.38 (1.31, 2.82)	1.38 (1.38, 8.63)	1.38 (1.31, 6.34)	1.114	0.573
IL-2	2.19 (1.18, 3.96)	2.66 (1.43, 3.96)	1.79 (1.01, 4.16)	1.216	0.544
IL-4	1.53 (1.37, 1.60)	1.53 (1.53, 1.53)	1.53 (1.46, 1.66)	0.300	0.861
IL-5	1.99 (1.54, 2.94)	2.19 (1.11, 3.69)	2.89 (1.36, 3.87)	0.595	0.743
IL-6	10.51 (5.61, 28.40)	11.90 (5.53, 38.11)	6.16 (4.59, 39.34)	0.638	0.727
IL-8	3.65 (3.24, 15.77)	3.66 (3.24, 12.59)	9.64 (3.24, 25.84)	1.088	0.580
IL-10	3.21 (1.78, 7.11)	3.19 (1.92, 6.55)	1.95 (1.40, 2.74)	3.191	0.203
IL-12p70	1.74 (1.74, 2.26)	1.76 (1.74, 2.75)	1.74 (1.65, 2.03)	2.334	0.311
IL-17	4.02 (2.18, 8.60)	2.43 (2.18, 7.37)	3.37 (1.83, 9.72)	1.687	0.430
TNF- α	2.11 (1.48, 4.30)	2.11 (1.95, 3.55)	2.95 (1.95, 4.78)	0.557	0.757
IFN- α	23.07 (3.49, 69.40)	23.78 (8.77, 56.99)	32.62 (15.35, 69.87)	0.349	0.840
IFN- γ	53.51 (16.03, 270.59)	44.55 (15.70, 130.23)	13.12 (6.57, 88.56)	2.622	0.270

表 6。其中血清 IFN- α 指标的曲线下面 (AUC) 为 0.78 (95%CI: 0.73, 0.84), 截点值为 8.64 pg/ml, 敏感性和特异性分别为 75.63% 和 76.38%。详见图 1 及表 6。

3 讨论

FS 是一种预后相对较好的疾病, 但惊厥时间过长或反复惊厥发作可引起惊厥后海马区损伤, 反复发作的 FS 还会增加语言和社会应对功能下降的风险, 进一步转化为认知功能障碍和执行功能障碍^[3]。FS 的发病机制尚未完全明确, 研究发现, 炎症和免疫反应参与了 FS 及惊厥引起的脑损伤过程, 血清细胞因子对神经兴奋性和 FS 的发生均可发挥一定的作用^[4]。IL-1、IL-6、TNF- α 和 IFN- γ 可以使血脑屏障功能异常, 这些细胞因子引起的炎症反应会引起脑实质的改变, 如血脑屏障通透性增高, 外周血细胞因子以及免疫细胞进入到中枢神经系统, 从而引起进一步激活颅内炎症级联反应。这些改变会导致细胞受损, 从而引起神经元过度兴奋, 使惊厥发作阈值减低, 惊厥发生就会被触发。目前有关细胞因子在 FS 中的相互作用关系, 以及在 FS 临床诊断和预后的预测作用有待于进一步探索。本研究对 FS 具体与哪些细胞因子显著相关, 对其与 FS 临床表现及预后的相关性进行探讨, 以期为疾病的临床诊断及预后评估提供研究基础及新的思路, 同时为开发针对特定的细胞因子的生物制剂为 FS 治疗的研究方向奠定一定基础。

3.1 促炎细胞因子在 FS 中的作用

IL-1 β 为多肽促炎细胞因子, 由外周血单核细

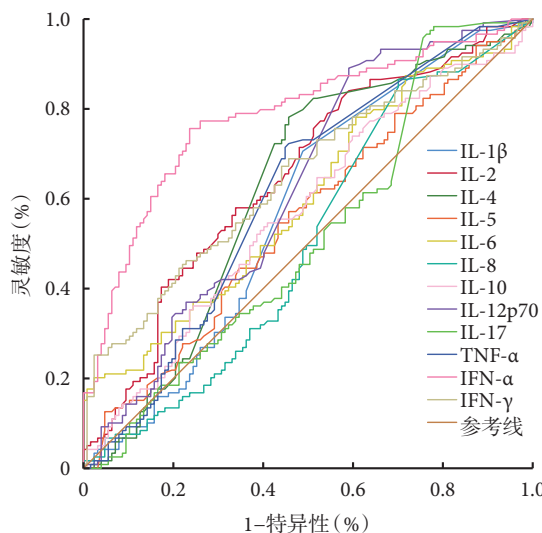


图 1 血清细胞因子水平与 FS 相关性的 ROC 曲线

胞和中枢神经系统星形胶质细胞和神经胶质细胞所产生, 参与 FS 发病机制的关键白细胞介素是 IL-1 β ^[5]。有学者表明, FS 患者急性期 IL-1 β 水平升高更明显, 且 IL-1 β 在发热过程中比其他细胞因子具有更积极的作用^[6]。Choi 等^[7] 研究表明, FS 患儿血清中 IL-1 β 指标较对照组指标高 4.2 倍, 难治性癫痫患儿在癫痫持续状态下血清 IL-1 β 指标较对照组增加 11.7 倍, 提示 IL-1 β 水平的增加与惊厥的复发及持续时间有相关性。部分 FS 有增加癫痫的风险, 而目前研究提示高水平的 IL-1 β 被发现在癫痫动物的海马中, 说明在 FS 患者中高表达 IL-1 β 可能为患者预测癫痫风险^[8]。本研究结果显示, 试验组血清 IL-1 β 与对照组比较表达水平指标增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与文献报道一致。同时本

表 6 血清细胞因子水平与 FS 相关性分析

细胞因子	ROC曲线下面积	截点值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	P 值
IL-1 β	0.58 (0.50, 0.65)	1.35	70.59	51.18	0.22	0.039
IL-2	0.65 (0.58, 0.72)	1.13	82.35	42.52	0.25	<0.001
IL-4	0.62 (0.55, 0.69)	1.41	78.15	54.33	0.32	0.001
IL-5	0.55 (0.48, 0.63)	2.21	57.14	54.33	0.11	0.149
IL-6	0.60 (0.53, 0.69)	5.41	78.20	39.40	0.18	0.008
IL-8	0.51 (0.43, 0.58)	2.79	86.55	29.92	0.16	0.887
IL-10	0.57 (0.50, 0.64)	2.73	54.62	59.06	0.14	0.051
IL-12p70	0.63 (0.56, 0.70)	1.73	89.08	40.94	0.30	0.001
IL-17	0.52 (0.44, 0.59)	1.95	98.32	22.05	0.20	0.651
TNF- α	0.61 (0.54, 0.68)	1.89	71.43	55.12	0.27	0.002
IFN- α	0.78 (0.73, 0.84)	8.64	75.63	76.38	0.52	<0.001
IFN- γ	0.65 (0.58, 0.72)	23.04	68.91	54.33	0.23	<0.001

研究发现 IL-1 β 在 SFS 中升高越明显, 在全面性发作中更易高表达, 支持 IL-1 β 与其他细胞因子共同参与作用导致 FS 的发生。

IL-2 是一种促炎细胞因子, 是由 T 细胞活化后的凝集素或抗原产生的免疫淋巴因子, 在调节免疫应答中发挥重要作用。Kim 等^[9] 研究发现 IL-2 水平在 FS 组中与对照组相比没有显著差异, 但比较 4 例 FS 患儿和无发热时的指标发现 IL-2 水平升高, 研究认为 IL-2 作为促炎细胞因子与 FS 发作相关。Shahrokhi 等^[10] 通过 70 例患者与 139 例对照组的比较, 结果显示 FS 与 IL-2 基因 330 位的 GG 基因型显著正相关, 且 IL-2 GT 单倍型在 FS 患者中更为常见, 提示 IL-2 基因中某些等位基因、基因型和单倍型的过表达与 FS 的易感性相关。本研究发现血清 IL-2 在 SFS、CFS 及全面性发作组间表达水平增高, 提示 IL-2 作为促炎细胞因子参与了 FS 的发病过程。IL-12p70 是促炎细胞因子, 是免疫反应十分强效的催化剂。有研究显示在病毒性脑炎中或慢病毒感染患儿中的脑脊液 IL-12p70 浓度相对较高^[11]。本结果显示 IL-12p70 在 FS 组中表达水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。同时本研究发现 IL-12p70 在 SFS、CFS 及全面性发作、局灶性发作组间表达水平均增高, 提示 IL-12p70 作为免疫反应强效催化剂, 参与 FS 的发病过程。目前有关 IL-2 和 IL-12p70 的相关研究较少, 其在 FS 中的具体发病机制所起的作用仍需大量研究进一步证实。

IL-6 是一种细胞信号分子, 由活化的 T 细胞产生, 作为重要的促炎性细胞因子之一, 在外周主要

由单核-巨噬细胞分泌, 具有广泛的生物学功能。在神经系统疾病方面, IL-6 已被证明具有双重神经保护和神经元兴奋毒性作用, 其既可作为促炎因子引起的 FS 脑损伤, 增加惊厥敏感性, 又可抗凋亡, 起修复神经元的作用^[4]。研究发现, FS 儿童与发热无惊厥的健康组对比, 血清 IL-6 指标远高于对照组。此外, FS 患者的血清 IL-6 水平远高于无热惊厥的患者, 这表明 IL-6 在 FS 中具有促惊厥作用^[7]。Chen 等^[12] 学者发现 IL-6 与 FS 的预后相关性, 较高的血清 IL-6 水平可作为 FS 儿童早期治疗或随访的生物标志物。最新的研究发现, 单纯性 FS 的血清 IL-6 水平高于发热组, 然而, 这种差异并无统计学意义^[13]。本研究结果显示, FS 组血清 IL-6 水平明显高于对照组, 且在 SFS 中及局灶性发作中 IL-6 升高越明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。IL-6 的水平升高与发作持续时间呈正相关, 可见 IL-6 在 FS 发病机制中有重要作用。在 FS 或损伤等刺激下颅内过量的 IL-6 作为一种促炎因子, 可诱发体内炎症级联反应, 加重脑组织的损伤^[14]。IL-6 表达水平与 FS 病情严重程度有关, IL-6 表达量越高, 患儿惊厥持续时间越长, 预计 IL-6 将来可以开发针对特定细胞因子的治疗剂以预防 FS。

TNF- α 是促炎细胞因子, 具有多种生物学效应, 主要由单核/巨噬细胞分泌, 可以使自然杀伤细胞、巨噬细胞/单核细胞等免疫细胞激活, 促进炎性细胞因子如一氧化氮、血小板活化因子、细胞间粘附分子、前列腺素 E₂ 等的分泌^[15]。TNF- α 既发挥促惊厥作用, 同时又具有抗惊厥功能。叶晓敏等^[16] 发现 TNF- α 在 FS 患儿表达明显高于对照组, 复杂性

FS 组 TNF- α 高于简单性 FS 组,提示 TNF- α 是一个促炎因子,在 FS 患儿的促炎效应比对照组更明显。另一项研究表明难治性癫痫中癫痫持续状态中血清 TNF- α 指标较热性惊厥附加症中表达水平增高,表明 TNF- α 与慢性或复发性惊厥具有相关性^[16],且血清 TNF- α 表达量与癫痫患儿惊厥持续时间、发作频率及脑电图异常均呈正相关^[17]。本研究结果显示, TNF- α 在试验组表达水平高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。SFS 组 TNF- α 高于对照组,均提示 TNF- α 在 FS 患儿的促炎效应更明显。同时本研究发现 TNF- α 在全面性发作中水平更高,提示 TNF- α 可能参与促惊厥环境。

IL-8 是一种促炎细胞因子,是已知的中性粒细胞活化肽,由单核细胞衍生的巨噬细胞、小胶质细胞和星形胶质细胞产生,在促进损伤后神经元生长和刺激神经生长因子产生中发挥作用。Kim 研究发现 IL-8 可能有助于促惊厥环境并可能促进惊厥的发生^[9]。还有研究者发现,IL-8 与惊厥发作严重程度具有相关性^[18]。在动物模型中,已被证明 IL-8 可以阻断急性癫痫发作和癫痫发生^[19]。通过这些机制,IL-8 可能参与了 FS 的促惊厥环境,并可能促进癫痫的发生。本研究显示 IL-8 在试验组中与对照组相比无统计学意义,其在 FS 发病机制中的作用需要进一步深入探讨。

干扰素家族的主要作用是通过干扰病毒感染及复制的过程来发挥功能。IFN 受体家族包括 I 型 (α) 和 2 型 (γ) IFN 受体。IFN- α 属于促炎细胞因子,研究发现 IFN- α 可调节神经炎症和神经退行性疾病中的小胶质细胞反应,小胶质细胞和 IFN 信号通路可能代表了一个有希望的治疗靶点^[20]。IFN- γ 是介导免疫反应的关键细胞因子,在各种细胞中表达,包括 B 细胞、T 细胞、自然杀伤细胞和抗原呈递细胞,是巨噬细胞参与自身免疫性疾病的重要激活剂。IFN- γ 是一种促炎细胞因子,研究发现血清 IFN- γ 在 FS 中表达明显增高^[9]。有研究表明,较高的 IFN- γ 浓度与惊厥发作的严重程度和不良预后有关,这意味着 IFN- γ 在惊厥发生中的作用^[18]。Shahrokhi 等^[10]发现 IL-2 和 IFN- γ 基因的某些等位基因、基因型和单倍型频率与 FS 之间的关联,提出 IFN- γ 与 FS 之间无显著相关性,与 Kim 的观点相反。本结果显示 IFN- γ , IFN- α 在试验组表达水平显著高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),与 Kim 的观点一致。同时在本研究的细胞因子中 IFN- α 在 FS 中表达最为明显,提示 IFN- α 在 FS 患儿的促炎效应比其他炎性因子更明显;在 SFS 和

CFS 中以及全面性发作和局灶性发作中均有表达,且随着惊厥持续时间延长表达水平越高。当血清 IFN- $\alpha > 8.64$ pg/mL 时,提示 FS 发作可能性增加,提示 IFN- α 可能作为 FS 辅助诊断的生物指标之一,临床医师在诊断该病时需关注该指标变化。

3.2 抗炎细胞因子在 FS 中的作用

IL-10 属于多功能的抗炎细胞因子,在感染过程中,以及在自身免疫性疾病中,发挥着重要的调节及抗炎作用。IL-10 的抗炎作用是通过巨噬细胞的失活来介导的,当 IL-10 升高时,可抑制惊厥发作,从而保护神经组织。Nur 等^[4]研究证实 FS 组血清 IL-10 水平较健康对照组增高。Choi 等^[7]认为注射 IL-10 动物的惊厥阈值较对照组增高。Rachel 等^[21]发现,FS 患者中 IL-10 明显高于对照组,说明高表达的 IL-10 可能为对抗发热和惊厥的一种防御机制。研究发现 FS 组的 IL-10 水平高于仅伴有 FS 病史的发热组和无热惊厥组,反应了 IL-10 在 FS 中的抗惊厥机制作用^[9]。刘受祥等^[22]认为 IL-10 升高与机体的保护性免疫有相关性。但目前有关 IL-10 的研究并不是所有结论都一致。有学者研究表明,复杂性 FS 组血清 IL-10 的表达与病情严重性呈负相关,但其在 CFS 组较 SFS 组无显著差异^[23]。在本研究中,FS 组 IL-10 水平高于对照组,支持了细胞因子间的调控炎症反应机制。IL-6 是促炎因子,IL-10 属于抗炎因子,推测在 FS 发病过程中,炎症刺激机体的 IL-6 高表达,过高的表达通过某种信号传导通路刺激 IL-10 分泌,后者可反过来抑制 IL-6 等炎症细胞因子的产生,发挥抗惊厥的作用。

IL-4 是具有多种生物功能的抗炎细胞因子,其作用包括通过诱导 T 辅助细胞向辅助型 T 细胞 2 细胞分化来激活、介导 Th2 免疫反应,同时具有抑制单核细胞及活化的 T 细胞产生辅助型 T 细胞 1,进而发挥抗炎作用。目前有关 IL-4 与 FS 发作关系研究较少。王兆文等^[24]研究发现 IL-4 基因启动子区域-33 位点多态性可能与 FS 发病相关,C 等位基因频率升高使 FS 发生的风险性增加。叶晓敏等^[16]发现 IL-4 在 FS 中表达明显增高,提示 IL-4 参与了 FS 的发作过程,但在 CFS 和 SFS 组间 IL-4 表达水平无差异。本结果显示:血清 IL-4 在试验组中表达水平高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),与文献报道一致。但本结果提示在 IL-4 在 SFS 组及全面性发作组间表达水平增高,提示 IL-4 参与了 FS 的抗炎过程,但目前有关 IL-4 的研究文献较少,在 FS 的发病机制中的具体作用仍有待进一步深入探究。

本研究结果显示血清促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-12p70、TNF- α 、IFN- γ 、IFN- α 和抗炎细胞因子 IL-4、IL-10 在 FS 中高表达,提示两类细胞因子与 FS 的发生具有相关性。但尚存在样本量小,对促炎及抗炎细胞因子参与发病的具体机制不能完全体现,建议后续进一步扩大样本量进行相关研究。由于 FS 的发病机制复杂,两类细胞因子间的失衡及对 FS 发病机制的具体影响过程,可能需进一步行动物实验以明确。

3.3 血清细胞因子与 FS 诊断及预后的相关性分析

儿童 FS 转为癫痫的相关机制尚未完全明确。在癫痫患者和癫痫动物模型的脑组织标本及血清样本中已证实炎症细胞因子与癫痫发生发展密切相关^[25],且在癫痫发病过程中,复杂的炎症级联反应可增加癫痫的易感性^[26]。在发育期的大脑,在发热相关性惊厥的发生过程中,细胞因子,尤其是 TNF- α 也可能释放增加。部分 FS 有增加癫痫的风险,而目前研究提示高水平的 IL-1 β 被发现在癫痫动物的海马中,说明在 FS 患者中高表达 IL-1 β 可能为患者预测癫痫风险^[8]。有学者统计 2 例因 FS 对 IL-1 型受体拮抗阿那白滞素有反应的超难治性癫痫持续状态病例,以期未来可以多应用抗炎剂或者受体拮抗剂来缓解 FS 后的炎症反应来降低难治性癫痫的易感性^[27]。炎症细胞因子的发病机制提供了新的癫痫治疗靶点,尤其是耐药性癫痫^[28]。本结果显示 1 次病程组,复发组和继发癫痫组相比,差异无统计学意义,考虑与本研究样本数量小,随访时间短相关,且随访患者未根据复发相关危险因素进行详细分类,后续还需继续深入研究 FS 患儿血清细胞因子水平与长期预后的关系,细胞因子在癫痫发生中的作用,在未来的研究中还有很多需要探索。

综上所述,在 FS 发作时对发热起到重要作用的是炎症细胞因子水平的升高,且促炎和抗炎细胞因子都会产生,诱导急性期炎症反应,参与 FS 的发生、发展,对 FS 患儿的临床症状及预后指导具有重要意义,细胞因子可能作为早期检测 FS 患儿引起惊厥性脑损伤的生物标志物。因此,积极探索应用免疫调节剂预防 FS 的反复发作及继发癫痫的发生具有深远的临床意义。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

1 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). 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(18): 1379-1382.
- 2 儿童癫痫持续状态诊断治疗的中国专家共识(2022). 癫痫杂志, 2022, 8(5): 383-389.
- 3 石永言. 热性惊厥的学龄前儿童的认知功能评估. 国际儿科学杂志, 2020, 47(5): 306-306.
- 4 陈文园, 裴竹英. IL-6 与 IL-10 在热性惊厥中的作用研究进展. 国际儿科学杂志, 2021, 48(11): 761-765.
- 5 Ahmad Talebian, Farzaneh Hassani, *et al.* Investigating the relationship between serum levels of Interleukin-22 and Interleukin-1 β with febrile seizure. Iran J Allergy Asthma Immunol August, 2020, 19(4): 409-415.
- 6 Maniu I, Costea R, Maniu G, *et al.* Inflammatory biomarkers in febrile seizure: a comprehensive bibliometric, review and visualization analysis. Brain sciences, 2021, 11(8): 1077-1025.
- 7 Choi J, Min HJ, Shin JS. Increased levels of HMGB1 and proinflammatory cytokines in children with febrile seizures. Neuro-inflammation, 2011, 8: 135.
- 8 William B, *et al.* Plasma cytokines associated with febrile status epilepticus in children: A potential biomarker for acute hippocampal injury. Epilepsia, 2017, 58(6): 1102-1111.
- 9 Kyungmin Kim, Byungok Kwak, Aram Kwon, *et al.* Analysis of plasma multiplex cytokines and increased level of IL-10 and IL-1Ra cytokines in febrile seizures. Journal of Neuro inflammation, 2017, 14(1): 200-207.
- 10 Shahrokhi A, Zare-Shahabadi A, Naeimi Poor M, *et al.* Association of the single nucleotide polymorphisms of the genes encoding IL-2 and IFN- γ with febrile seizure. Acta Med Iran, 2017, 55(6): 354-359.
- 11 Pranzatelli MR. Advances in biomarker-guided therapy for pediatric- and adult-onset neuroinflammatory disorders: targeting chemokines/cytokines. Front Immunol, 2018, 4(9): 557.
- 12 Chen J, Jin M, *et al.* Acute phase serum leptin, adiponectin, interleukin-6, and visfatin are altered in chinese children with febrile seizures: a cross-sectional study. Frontiers in endocrinology, 2020, 11: 531.
- 13 Kumar KJ, Kurvari G, Kumar HCK, *et al.* A comparative analysis of serum interleukin-6 levels in children with febrile seizures and febrile controls. Neurosci Rural Pract, 2022, 13(2): 336-338.
- 14 Choi J, Choi SA, Kim SY, *et al.* Association analysis of interleukin-1 β , interleukin-6, and hmgb1 variants with postictal serum cytokine levels in children with febrile seizure and generalized epilepsy with febrile seizure plus. Clin Neurol, 2019, 15(4): 555-563.
- 15 董娜, 王爱琼. 炎症细胞因子与小儿热性惊厥相关性的研究进展. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2015, 11(2): 274-277.
- 16 叶晓敏, 刘受祥, 杨德云, 等. IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 在热性惊厥患儿中的表达研究. 中国实用医药, 2021, 16(33): 108-110.
- 17 张蒙蒙. 癫痫患儿血清中 MMP-9、TNF- α 、IL-6 与脑电图的相关性研究及意义. 郑州大学, 硕士学位论文, 2018: 1-54.
- 18 Kocatürk M, Kirit A. *et al.* Evaluation of IL-10, IFN- γ , and thiol-disulfide homeostasis in patients with drug-resistant epilepsy. Neurol Sci, 2022, 43(1): 485-492.
- 19 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: 1102-1111.
- 20 d'Angelo DM, Di Filippo P, Breda L, *et al.* Type I Interferonopathies in children: an overview. Front Pediatr, 2021,

- 31(9): 631329.
- 21 Yan Xu, Hai-Yang Ma, *et al.* Significance of changes in the concentration of inflammatory factors in blood or cerebrospinal fluid in evaluating the severity and prognosis of spontaneous cerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2021, 205(6): 106631-41.
- 22 刘受祥, 叶晓敏, 张敏艳, 等. 呼吸道病毒和炎症因子与热性惊厥发病的相关性. *中南医学科学杂志*, 2021, 49(6): 640-643.
- 23 丁武君, 张解宁, 钱敏燕, 等. 热性惊厥患儿血清IL-6、IL-10水平与呼吸道病毒感染的关系. *中国妇幼保健*, 2020, 35(7): 1242-1246.
- 24 王兆文. IL-4和IL-6基因多态性与热性惊厥相关性的研究. 吉林大学, 硕士学位论文, 2018, 1-38.
- 25 李婷婷, 陈凤民, 任纯明, 等. 血清高迁移族蛋白1水平与小儿热性惊厥及日后癫痫发作的关系. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(3): 215-220.
- 26 Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. *Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 144.
- 27 乔启程, 谭新璐, 杨灿, 等. 热性惊厥与难治性癫痫的相关性研究进展. *癫痫杂志*, 2023, 9(4): 330-334.
- 28 李祥梁, 刘学伍. 炎性细胞因子在癫痫发生发展中的作用. *癫痫杂志*, 2023, 9(2): 119-123.

• 专家述评 •

中国社区癫痫管理现状及国际经验借鉴



栾超¹, 张芷菡¹, 刘家琪², 苏晶¹, 李其富³

1. 海南医学院公共卫生与全健康国际学院(海口 5711992)

2. 海南医学院第一临床学院(海口 571199)

3. 海南医学院第一附属医院 神经内科(海口 570102)

【摘要】 了解我国社区癫痫管理现状, 综述国际社区癫痫管理经验, 为加强我国社区癫痫管理提供借鉴。概括我国癫痫发展现状, 总结分析国际上美国、澳大利亚、英国等其他国家社区癫痫管理经验, 以及对国内社区癫痫管理的借鉴意义。根据对社区癫痫管理的评价标准, 建议我国政府加大支持力度, 制定各项战略目标、加强宣传健康教育, 提高患者自我管理支持、探讨推进城乡社区癫痫管理的防控模式、加强培训医疗服务团队及设计合理的转诊系统。

【关键词】 癫痫; 社区管理; 国际经验; 借鉴; 综述文献

Status quo of epilepsy management in Chinese community and international experience

LUAN Chao¹, ZHANG Zhihan¹, LIU Jiaqi², SU Jing¹, LI Qifu³

1. International College of Public Health and Total Health, Hainan Medical College, Haikou 5711992, China

2. First Clinical College of Hainan Medical College, Haikou 571199, China

3. Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China

Corresponding author: LI Qifu, Email: lee-chief@163.com

【Abstract】 To understand the current situation of community epilepsy management in China, summarize the experience of international community epilepsy management, and provide reference for strengthening community epilepsy management in China. Summarize the current situation of epilepsy development in China, summarize and analyze the international experience of community epilepsy management in the United States, Australia, Britain and other countries, as well as the reference significance for domestic community epilepsy management. According to the evaluation criteria of community epilepsy management, it is suggested that the Chinese government should increase its support, formulate various strategic objectives, strengthen publicity and health education, improve patients' self-management support, explore the prevention and control mode of promoting epilepsy management in urban and rural communities, strengthen the training of medical service teams and design a reasonable referral system.

【Key words】 Epilepsy; Community management; International experience; Reference; Review literature

癫痫(epilepsy)是大脑神经元异常同步放电引起的反复性、发作性、暂时性的大脑中枢系统慢性疾病, 全球约有7 000多万人患有癫痫, 并占全球疾病负担的0.75%, 而我国约有1 000万癫痫患者, 约三分之二的癫痫患者没有接受治疗, 或者接受的治疗不充分或不适当, 癫痫与其他慢性病一样, 已成为全球面临的一个主要公共卫生问题^[1-3]。全球癫痫报告(Global Epilepsy Report, GER)世界卫生

组织(World Health Organization, WHO)2019年发布的《癫痫-公共卫生之急》强调, 领导和治理是应对全面改善癫痫护理所面临的挑战的关键杠杆^[4]。

近年来, 我国城乡社区癫痫管理不断发展, 初步形成了具有中国特色的癫痫病预防控制策略和工作网络, 因癫痫疾病的特殊性, 疾病相关认知差、患者对社区卫生服务认知不足, 社会大众对癫痫疾病的认知不足或误解, 患者在就业、婚姻和生育等方面存在诸多问题, 使癫痫患者常常隐瞒病史, 得不到及时规范救治, 此外, 社区医生通常缺乏有关癫痫的专业知识, 我国癫痫城市社区的管理工作仍面临着严峻挑战, 社区癫痫患者的规范管理一直是

DOI: 10.7507/2096-0247.202401007

基金项目: 海南省科技计划项目(822RC832, ZDYF2022SHFZ109); 海南省临床医学中心(2021); 海南医学院癫痫研究创新团队(2022)和海南省优秀人才团队(No.QRCBT202121)

通信作者: 李其富, Email: lee-chief@163.com



个难题,因此,本文对我国癫痫社区管理现状和国际管理经验进行了梳理,旨在提出针对癫痫病管理的借鉴,为我国社区癫痫病管理工作提供参考。

1 我国社区癫痫管理现状

在中国很长的历史时期内,癫痫一直都接受传统的医学的诊治,包括草药和针灸,传统医学在此领域积累了相当丰富的经验,但是对癫痫更为有效的治疗还需归功于现代医学的发展。

1.1 农村地区癫痫防控发展

1950年代以后,癫痫的临床医疗取得了显著的进步,但直到1970年代,对其公共卫生方面的研究几乎没有,自1980年代起我国开始了癫痫防控工作。1983年,在6城市和22省农村与少数民族地区进行神经系统疾病(含癫痫)流行病学抽样入户调查,1985年,与WHO合作进行“癫痫的社区控制”,1986年在北京郊区和四川省仁寿县项目实施“可行性试验”,后续进行了预实验和扩展性试验,“癫痫的社区控制”项目获得成功,1997年,世卫组织与国际抗癫痫联盟和国际癫痫局合作,发起了全球抗癫痫运动,自2005年起,该项目作为“癫痫管理示范项目”筛查惊厥型癫痫病人并接受免费苯巴比妥和或丙戊酸治疗管理,在中国农村推广中央政府对这个项目的资助增加了从2005年的400万日元增加到2017年的2081万日元(332万美元)^[5-7]。从2022年起,资金将进一步增加一倍,到目前为止,此项目已扩展到全国发展。

1.2 城市地区癫痫防控发展

2021年国家癫痫防治项目办公室正式下文开始在五个省的城市试点“城市社区癫痫管理计划”^[2],城市社区癫痫管理计划最大限度地发动各级政府协调和相关部门工作人员的参与,以临床癫痫学专业团队为技术支撑,将专业资源下沉至社区,与社区挂钩共同协作,面向患者提供管理和服务,以促进中心之间的协调、合作和信息共享,同时加强癫痫患者公众意识、科普教育,以动员社会意识和对癫痫患者及其家人的关怀,减轻癫痫患者负担,保护和改善癫痫患者的社会福利,克服偏见和污名,以及加快癫痫康复治疗。

2 国际癫痫社区管理经验

2.1 美国

美国癫痫社区管理通常是一个由初级保健医生和神经科学家组成的多学科团队,通过病例管理,患者被划分为不同的风险水平,病例得到管理,

并为患者制定健康教育计划,此外,药剂师在教育患者癫痫和抗癫痫发作药物、确保剂量的准确性和安全性以及鼓励毅力和自我管理方面发挥着重要作用^[8-9]。

2.1.1 健康管理网络 2007年,疾病控制和预防中心(centers for disease control and prevention, CDC)建立了癫痫健康管理网络(Managing epilepsy well, MEW),该网络以证据为基础,在社区中以患者为中心和研究癫痫的各种电子健康干预措施,该网络涵盖电子案例、患者监测和预防、教育、治疗和咨询应用、支持决策的自我管理系统的专业培训以及患者可能使用的其他项目应用,与传统社区癫痫和自我管理相比,它减少了与癫痫和交通问题相关的耻辱感,提高了癫痫患者的生活质量^[10]。与此同时,癫痫教育和自我管理在过去几年中得到了应用,如移动电话、患者监护仪、个人数字助理和其他无线设备,如护理人员在健康方面,可以鼓励患者通过记录跟踪表或跟踪器监测癫痫;不良症状监测包括可穿戴癫痫检测设备,以帮助患者护理和治疗癫痫^[11-12]。未来将开发癫痫自我管理的数字生态系统,通过以有益于患者健康的方式整合这些工具,未来对患者护理的支持和改善可能成为现实。

2.1.2 在线社区与远程 医疗除了正式的自我管理计划之外,同伴支持也越来越被认为是许多患者的宝贵资源,2012年,C-TIME(Community-Targeted Self-Management for Epilepsy and Mental Illness)项目可以在社区成功实施,通过建立癫痫病人在线社区,可以惠及更大规模的成人癫痫患者群体,并改善我们社区的健康状况^[13]。随着20世纪90年代的到来,远程医疗技术和应用有了显著的发展,用于癫痫护理的远程医疗有可能实现全球要求,并为所有人提供高质量、方便且具有成本效益的癫痫管理,此外,新冠疫情期间增加了远程医疗的使用,美国的“中枢辐射”模式,其中癫痫中心作为主要中枢,医疗中心或社区中的患者作为辐条,面对面进行中介,成功的管理了退伍军人的护理,帮助患者提供教育研究、咨询临床服务。社区更适用于患有已知或先前诊断的癫痫症的常规管理,包括药物评估和随访,弥补了旅程的距离问题以及卫生保健服务的不足方面,未来将会探索更多的远程医疗工具,解决医疗报销等实际问题^[14]。

2.1.3 建立学习型医疗保健系统 2018年癫痫学习医疗保健系统(Epilepsy learning healthcare system, ELHS)是一个以患者为中心的网络,由美国的癫痫中心、非营利组织、专业和社区服务组织



组成一个新的学习网络,通过增加癫痫患者及家属、医疗保健提供者、社区服务团队和研究人员作为平等合作伙伴共同努力,提高癫痫的护理质量和结果的机会,来改变癫痫护理,我们发现了改善传统护理模式中无法获得的结果的新机会^[15]。

2.1.4 转诊 对于难治性癫痫转诊方面,美国通过(National Association of Epilepsy Centers, NAEC)指南建立社区和三级癫痫中心之间新的正式合作协议中制定的外科转诊流程,并评估其对中心之间转诊量的影响,实践证明社区和三级癫痫中心之间的合作协议可以改善患者完成癫痫手术转诊过程^[16]。

2.2 英国

英国的社区癫痫管理以全科医生为主并发挥着至关重要的作用,由全科医生负责癫痫患者的医疗监护和药物治疗及咨询等服务^[17]。2006年,英国实行了全市癫痫登记系统,确定哪些患者应该在社区中被管理并为每位患者提供个性化模板,评估全科医生的质量,社区的支持、初级和二级保健界面之间的促成是关键因素^[18]。英国在患有癫痫的妇女和老人方面做了很多特别的护理,例如患有癫痫的妇女应该接受生殖问题、避孕、致畸、怀孕、分娩和育儿以及骨骼健康方面的咨询,如果女性正在接受抗癫痫发作药物(Antiseizure medications, ASMs)药物治疗,单一疗法是首选应在停止避孕前改变ASMs疗法患有癫痫的女性,如果可能的话,应该避免癫痫发作有复杂需求的妇女应被转介到专科中心进行详细的检查和评估。老年人较少向神经科医生咨询,这表明与年轻人相比,在提供护理方面可能存在差距,老年人可能有复杂的需求,如共病、多药治疗、虚弱和社会隔离,老年人需要更多的信息来自自我管理癫痫,并需要更多的心理支持来帮助缓解焦虑和抑郁症状^[19-20]。

2.3 澳大利亚

澳大利亚的社区癫痫管理护士专业人员扮演着重要的责任和角色,护士专业人员被认为在患者、家庭、社会护理支持服务、初级和社区医护人员、教育者和癫痫专业人员的联系和联络中发挥着关键作用,并推进综合护理,对护士主导的护理模式支持这四个患者群体从急症医院护理向初级护理服务的转移并有效节约成本^[21-22]。澳大利亚对于难治性癫痫在社区中转诊方面,优先考虑以人为本的护理,需要制定和实施更明确的癫痫相关指南,初级、社区和三级医疗保健部门的医护人员需要在疾病及其治疗的进一步知识和信息的驱动下,这需要在初级、社区和第三级护理部门加强合作和承诺

合作并致力于新的合作方式,以更好地协调难治性癫痫患者的护理管理,从而优化共享护理实践^[23]。

2.4 其他国家

低收入和中等收入国家将癫痫列入社区初级保健系统实施的第一步是从政府层面面向社区的相关利益攸关方进行宣传,非专业保健提供者和社区保健工作者定期接受培训和监督^[24]。实施“活动性惊厥性癫痫的保健计划”主要包括:①提供(大部分)免费的ASMs;②社区中进行教育;③心理社会和行为干预;④初级保健设施^[25]。与此同时,国际抗癫痫联盟(International League against Epilepsy, ILAE)教育委员会制定课程学习来提高初级保健团队的癫痫知识和技能提高人口意识和社区参与是接受该计划的关键,通过培训初级卫生保健层面的医生来改善癫痫患者的诊断和治疗管理^[26]。

3 对我国癫痫社区管理的借鉴意义

3.1 政府加大支持力度,制定各项战略目标

政府给予支持至关重要,例如立法、提供资金和规律运行对癫痫患者及其照顾者权益的正式认可将帮助减少歧视性的现实情况。国际上,政府制定多项的战略目标并加强与涉及癫痫防控的其他学科、社会组织的伙伴协作关系与各级政府保持密切沟通与合作,加强汇报,争取更多支持加强国际合作:包括多边与双边合作、交流。英国政府对于癫痫管理提出“共享决策”,将政策制定者、临床医生和患者越来越认识到患者更多参与临床决策中来,例如,在关于药物选择、孕期治疗和停药的决定中,共享决策有助于解决这些问题,它为临床医生和患者提供了一个使用最佳证据共同决策的框架^[27]。

3.2 加强宣传健康教育,提高患者自我管理支持

癫痫疾病特殊,在中低收入国家降低癫痫治疗缺口的一个主要障碍是围绕病耻感这一情况的对癫痫的误解,教育公众提高、矫正对癫痫的认识是关键的重点工作,包括更多了解人们对癫痫的知识和现实的态度,因此,在癫痫病预防、治疗和康复的过程中,除了医护人员提供的医疗服务外,患者的自主参与和自我管理就显得尤为重要^[28]。健康教育是增强医患互动、提高患者自我管理能力的重要手段之一。因此制定针对目标受众的、相关和实用的纠正知识缺口的关键信息和交流材料,约定当地、国家级和国家的利益相关者共同行动以确保此种宣传活动的持续性是另一关键。

3.3 探讨、推进城乡社区癫痫管理防控模式

2018年我国国务院发展指导意见就提出《促进互联网+医疗健康》，随着信息化时代的飞速发展，慢性病管理模式创设了一个新框架，我国其他慢性病也利用该框架发展我国社区慢性病管理模式，例如“互联网+”慢性病管理模式，利用“互联网+”云技术，建立“互联网+”糖尿病管理云平台并取得不错的成果^[29-30]。此外，我国社区癫痫管理结合国际各国实践经验，利用可穿戴设备和健康癫痫管理APP应用及线上管理平台等数字化工具与社区癫痫管理融合，建立协同高效的卫生服务系统，充分整合政府、社区、社会等层面的资源；强化患者赋能、提高癫痫患者的自我管理意识和水平等被证明是行之有效的管理要素，创建的具有中国独特优势的城乡社区癫痫管理模式。

3.4 加强培训医疗服务团队

社区医生通常缺乏有关癫痫的专业知识，社区癫痫管理工作需要多团队合作，包括精神科医生、护士、心理治疗师、药剂师等各类人员的参与，为社区中的癫痫患者及其照护人员或家人提供支持，并有效建立绩效考核标准和长效激励机制，建议加强社区癫痫照护人员进行初级保健培训，让社区医生掌握癫痫管理的相关基本知识，有能力在初级卫生保健机构中初步诊断、治疗癫痫，并尽可能加以追踪随访，同时为癫痫患者的自我管理和家庭健康规划提供指导，让癫痫患者在社区层面得到管理，从而缩小癫痫治疗缺口。

3.5 设计合理的转诊系统

合理的转诊系统设计对于发挥各级医疗机构优势、合理配置卫生资源、降低医疗费用、减轻患者负担有着重要的意义。NAEC指南要求难治性癫痫患者癫痫中心与社区有正式的转诊关系，美国、澳大利亚实践证明是有效果的^[31]。然而癫痫中心的优势难以辐射至社区，双向转诊的分级诊疗制度难以落实。此外，转诊中心应该有经验丰富的癫痫病专家，能够找到合适的外科候选人，以提高患者的教育水平，增加癫痫患者的信心。

4 结语

综上所述，在现代社会下，癫痫患者的数量逐渐增加，癫痫病不仅会危害人的健康，而且不利于提高人们的生活质量。因此，我国在政府的帮助下，需要加大力度推广城乡社区癫痫管理模式，建立强有力运行良好的双向转诊系统，保证癫痫病患者接受专业的治疗和自我管理指导，减少并发症的

发生，提高居民生活质量。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Fisher RS, Boas WVE, Blume W, *et al.* Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 2005, 46(4): 470-472.
- 2 Trinka E, Kwan P, Lee BI, *et al.* Epilepsy in Asia: disease burden, management barriers, and challenges. *Epilepsia*, 2019, 60: 7-21.
- 3 Ding D, Zhou D, Sander J W, *et al.* Epilepsy in China: major progress in the past two decades. *The Lancet Neurology*, 2021, 20(4): 316-326.
- 4 World Health Organization. Epilepsy: a public health imperative. 2019.
- 5 王文志, 戴秀英. WHO“癫痫社会控制”方案的扩展性试验研究. *中国神经精神疾病杂志*, 1993, 19(1): 16-19.
- 6 Wang W, Wu J, Dai X, *et al.* Global campaign against epilepsy: assessment of a demonstration project in rural China. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008, 86(12): 964-969.
- 7 Liu L, Zhang Q, Yao Z, *et al.* The operational model of a network for managing patients with convulsive epilepsy in rural West China. *Epilepsy & Behavior*, 2010, 17(1): 75-81.
- 8 Schachter SC, Alsgaard K. The Management of epilepsy: considerations for managed healthcare decision-makers. *Disease Management & Health Outcomes*, 1997, 2(4): 163-177.
- 9 Bacci J L, Zarea S, Stergachis A, *et al.* Community pharmacists' role in caring for people living with epilepsy: a scoping review. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 117: 107850.
- 10 Kobay R, Price PH, Giles HW, *et al.* Centers for disease control and prevention managing epilepsy well network. *Epilepsy & Behavior*, 2010, 19(3): 216-217.
- 11 Escoffery C, McGee R, Bidwell J, *et al.* A review of mobile apps for epilepsy self-management. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 81: 62-69.
- 12 Shegog R, Braverman L, Hixson JD. Digital and technological opportunities in epilepsy: toward a digital ecosystem for enhanced epilepsy management. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 102: 106663.
- 13 Sajatovic M, Needham K, Colón-Zimmermann K, *et al.* The Community-targeted Self-management of Epilepsy and Mental Illness (C-TIME) initiative: a research, community, and healthcare administration partnership to reduce epilepsy burden. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 89: 175-180.
- 14 Lavin B, Gray CL, Brodie M. Telemedicine and epilepsy care. *Neurologic Clinics*, 2022, 40(4): 717-727.
- 15 Donahue MA, Herman ST, Dass D, *et al.* Establishing a learning healthcare system to improve health outcomes for people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 117: 107805.
- 16 Peterson K, LaRoche S, Cummings T, *et al.* Addressing the epilepsy surgery gap: impact of community/tertiary epilepsy center collaboration. *Epilepsy & Behavior Reports*, 2020, 14: 100398.
- 17 White P. Structured management in primary care of patients with epilepsy. *The British Journal of General Practice*, 1996, 46(402): 3.
- 18 Minshall I, Smith D. The development of a city-wide epilepsy register. *Seizure*, 2006, 15(2): 93-97.
- 19 Wojewodka G, McKinlay A, Ridsdale L. Best care for older people

- with epilepsy: a scoping review. *Seizure*, 2021, 85: 70-89.
- 20 Stephen LJ, Harden C, Tomson T, *et al.* Management of epilepsy in women. *The Lancet Neurology*, 2019, 18(5): 481-491.
- 21 Rapport F, Hutchinson K, Herkes GK, *et al.* Determining the role and responsibilities of the Australian epilepsy nurse in the management of epilepsy: a study protocol. *BMJ open*, 2021, 11(1): e043553.
- 22 Pugh JD, McCoy K, Needham M, *et al.* Evaluation of an Australian neurological nurse-led model of postdischarge care. *Health & Social Care in the Community*, 2022, 30(4): e962-e973.
- 23 Hutchinson K, Herkes G, Shih P, *et al.* Identification and referral of patients with refractory epilepsy from the primary to the tertiary care interface in New South Wales, Australia. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 111: 107232.
- 24 Carrizosa J, Braga P, Albuquerque M, *et al.* Epilepsy for primary health care: a cost-effective Latin American E-learning initiative. *Epileptic Disorders*, 2018, 20(5): 386-395.
- 25 Singh G, Sharma M, Krishnan A, *et al.* Models of community-based primary care for epilepsy in low-and middle-income countries. *Neurology*, 2020, 94(4): 165-175.
- 26 Chu C, Roxas N, Aguocha CM, *et al.* Integrating mental health into primary care: evaluation of the Health Action for Psychiatric Problems In Nigeria including Epilepsy and SubstanceS (HAPPINESS) pilot project. *BMC Health Services Research*, 2022, 22(1): 333.
- 27 Pickrell WO, Elwyn G, Smith PEM. Shared decision-making in epilepsy management. *Epilepsy & Behavior*, 2015, 47: 78-82.
- 28 Mayor R, Gunn S, Reuber M, *et al.* Experiences of stigma in people with epilepsy: a meta-synthesis of qualitative evidence. *Seizure*, 2022, 94: 142-160.
- 29 国务院办公厅发布《关于促进“互联网+医疗健康”发展的意见》. *医学信息学杂志*, 2018, 39(05): 94.
- 30 韩云, 徐宇红, 叶新华, 等. “互联网+”慢性病管理模式在2型糖尿病患者中的应用. *中华护理杂志*, 2018, 53(07): 789-794.
- 31 Labiner DM, Bagic AI, Herman ST, *et al.* Essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers--revised 2010 guidelines. *Epilepsia*, 2010, 51(11): 2322-2333.

癫痫中心规范化多模态远程会诊模式探讨



刘文华, 刘一鸥, 王丹, 王杰, 阮静, 徐晓芳, 袁英, 杨静

清华大学玉泉医院 癫痫中心(北京 100040)

【摘要】 目的 提高癫痫中心规范化远程会诊在难治性癫痫患者中的满意度, 并初步建立三级综合癫痫中心规范化远程会诊的模式。方法 通过我癫痫中心自身特点, 设计一套规范化三级医院癫痫中心远程会诊流程, 包括会诊前患者资料整理、完善检查、会诊时多模态技术的应用、会诊后结果告知及确定手术时间和方式。最后选取 2022 年 1 月—2023 年 6 月在我癫痫中心行远程会诊的患者 209 例作为观察组, 随机选取同期癫痫中心线下会诊的患者 150 例作为对照组, 比较两组患者对会诊的医生、护士的服务及会诊结果的满意度。结果 通过应用新的多模态远程会诊模式, 会诊人数总体呈上升趋势, 患者对远程会诊的医生、护士的服务及会诊结果的满意度均同线下会诊无显著性差异 ($P < 0.05$)。结论 癫痫中心规范化远程会诊模式的建立, 有效的减轻了患者的经济负担, 简化了就医流程, 提高了服务质量, 而会诊质量并未受到影响。

【关键词】 远程会诊; 癫痫中心; 规范化; 服务满意度

Discussion on standardized multimodal remote consultation model of epilepsy center

LIU Wenhua, LIU Yi'ou, WANG Dan, WANG Jie, Ruan Jing, XU Xiaofang, YUAN Ying, YANG Jing

Epilepsy Center, Yuquan Hospital, Tsinghua University, Beijing 100040, China

Corresponding author: LIU Yi'ou, Email: liuyiou1125@126.com

【Abstract】 **Objective** To improve the satisfaction of standardized remote consultation of epilepsy center in patients with refractory epilepsy, and initially establish a standardized remote consultation model of three-level comprehensive epilepsy center. **Methods** Based on the characteristics of our epilepsy center, we designed a set of standardized remote consultation process of epilepsy center in tertiary hospitals, including sorting out patient data before consultation, improving examination, application of multi-modal technology during consultation, notification of results after consultation, and decision of operation time and method. A total of 209 patients who received remote consultation in our epilepsy center from January 2022 to June 2023 were selected as the observation group, and 150 patients who received offline consultation in our epilepsy center during the same period were randomly selected as the control group. The satisfaction of patients in the two groups on the service of doctors and nurses in consultation and the consultation results were compared. **Results** Through the application of the new multi-modal remote consultation mode, the number of consultations gradually increased. Compared with the offline consultation mode, there was no significant difference in patients' satisfaction with the service of doctors and nurses in remote consultation mode ($P < 0.05$). **Conclusion** The establishment of standardized remote consultation mode in epilepsy center has effectively reduced the economic burden of patients, simplified the medical treatment process and improved the service quality, but the consultation quality has not been affected.

【Key words】 Remote consultation; Epilepsy Center; Standardization; Service satisfaction

远程会诊是医疗机构之间或医疗机构与患者之间通过信息化技术和手段, 构建远程医疗平台, 利用通信、计算机及互联网技术, 将不同医疗机构、不同科室的专家和患者聚集在一起, 跨区域为

患者完成病例分析, 病情诊断, 进一步确定治疗方案的治疗方式^[1]。远程会诊是远程医疗服务内容的一个分支, 随着人工智能、大数据、5G 通信技术的不断涌现及发展, 远程医疗从最初用于实现偏远地区人们对高质量医疗服务需求的愿望, 逐渐转变为通过信息和计算机技术实现患者与医务人员、医疗机构、医疗设备之间的互动, 提供非接触式的诊疗



和健康服务^[2]。远程会诊以其经济、方便、快捷的优点，已经被越来越多的年轻人接受并使用^[3]。新冠期间，远程医疗以其无接触式就诊模式为患者和临床医生搭建线上就医沟通渠道，远程就诊模式快速发展^[4]，为远程医疗迅速发展提供了契机，远程医疗的应用和研究进入新阶段^[5]。因此健全癫痫中心远程会诊模式，为其未来发展和应用提供完善的机制和优化策略，已经迫在眉睫。我国约有 900 万癫痫患者，经正规药物治疗不能有效控制发作的药物难治性癫痫患者占 20%~30%^[6]。这部分难治性癫痫患者的治疗方案需要会诊来评估解决，但因会诊资源有限，会诊的需求过于饱和，因此远程会诊的出现解决了患者等待时间长，花费高，不灵活等问题。本研究的目的是比较癫痫中心规范化远程会诊和线下会诊在难治性癫痫患者中的满意度，并初步建立三级综合癫痫中心规范化多模态远程会诊的模式，为培养癫痫中心专科护士在远程会诊中的工作提供依据。

1 资料与方法

1.1 建立三级医院癫痫中心远程会诊模式

1.1.1 三级医院癫痫中心远程会诊人员要求 癫痫中心远程会诊需要多学科医务人员共同协作，如神经内科，小儿神经科，神经电生理，神经影像学，神经心理学，有时还需要神经病理学，麻醉科，ICU 等专业人员参与并给予指导意见。癫痫中心医务人员还需具备电子资料整理，数据上传，影像融合等技能。

1.1.2 三级医院癫痫中心远程会诊时间安排 每周一次，每周三下午举行。每周会诊 10 例，每人控制在 30 min 左右，如若预约超过 10 例可按顺序顺延至下一周。

1.1.3 三级医院癫痫中心远程会诊流程 患者首先经过门诊医生看诊，确定会诊后由会诊护士分配会诊医生，会诊医生当天完成患者病史采集并确定会诊日期，后患者准备会诊资料：脑电图，核磁，PET 等，完成后回家等待远程会诊。会诊前一天由会诊护士联系患者，测试远程会诊电子设备的操作方法，音频视频是否通畅，并告知会诊的具体时间，提前做好准备(图 1)。

1.1.4 三级医院癫痫中心多模态远程会诊过程 远程会诊时，专家根据患者的病史、脑电图、MRI 和 PET 的结果，来和患者一起在约定的时间线上面对面讨论，会诊过程中，患者可同步看到病史资料、脑电图结果以及影像学检查结果，同时有视频资料

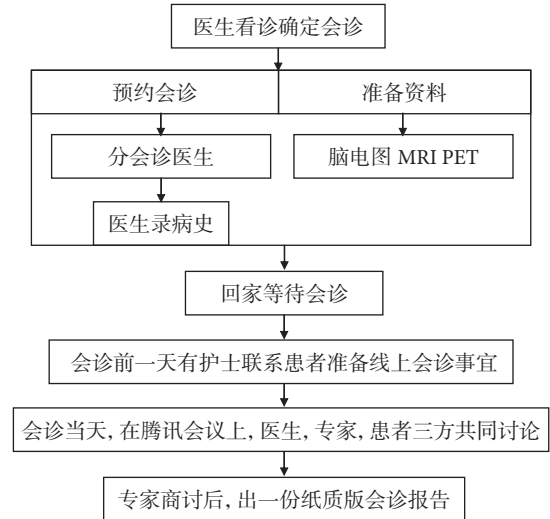


图 1 癫痫中心远程会诊流程图

展示患者癫痫发作时的表现及其脑电图发作起始放电位置。患者可以很直观的了解自己的病情并和专家交流。患者还可以根据自己的情况，提出针对性的问题。专家可以通过远程视频咨询患者病情，通过视频进行简单查体(包括患者大运动、语言、认知、皮肤、特殊面容等)，针对患者病情进行病情答疑，给出专业性指导意见和治疗方向，还可以根据多模态的影像模式给与患者展示病灶位置以及手术范围。会诊结束后，患者可以收到一份专家签字认可的纸质版会诊报告(会诊护士扫描报告后微信发给患者)(图 2)。

1.2 满意度调查

选取 2022 年 1 月—2023 年 6 月在清华大学玉泉医院癫痫中心行会诊的患者为调查对象，纳入标准：① 年龄 14~40 岁；② 首次会诊患者；③ 研究对象知情同意，自愿参加问卷调查。

1.2.1 满意度调查问卷 自行设计，包括会诊患者的一般情况；会诊类型；会诊前护士的沟通服务；医生的专业医疗水平；会诊流程；会诊过程中网络设备的流畅度；会诊结果；会诊结束后，医生后续治疗的跟进服务；对会诊的总体满意度及意见和建议。

1.2.2 问卷收集方法 发放问卷前会诊护士接受统一培训，了解调查的目的和意义，掌握调查方法，讨论分析调查中可能出现的问题及解决方法。在患者拿到会诊结果后，由会诊护士发放电子满意度调查问卷，远程会诊患者可通过会诊护士视频讲解，让会诊患者理解调查题目，填完后收回逐一检查填写的准确性。本次调查共发放电子问卷 359 份，收到 359 份。

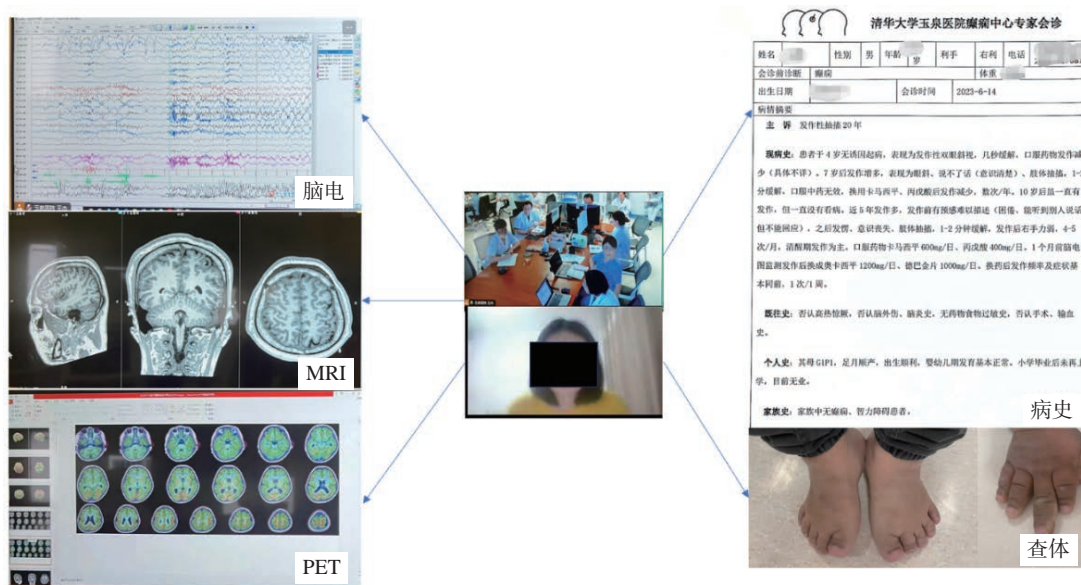


图2 癫痫中心多模态远程会诊现场

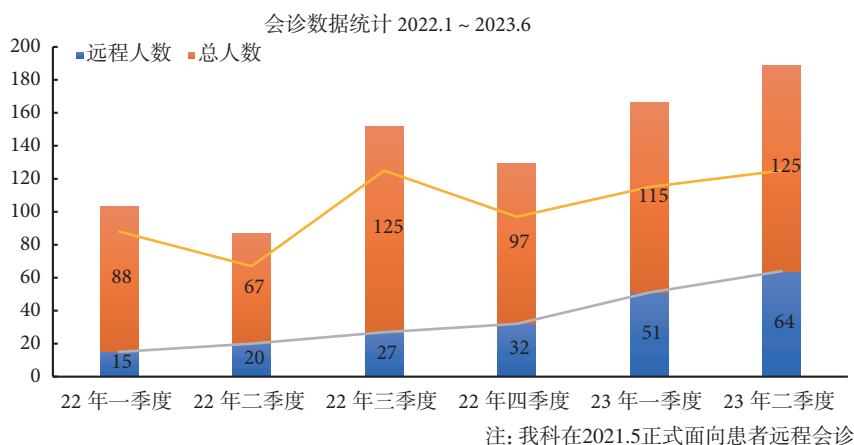


图3 2022.1—2023.6会诊数据统计

1.3 统计学方法

由两名调查员共同核对资料, 无误后统一录入 Excel 表, 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 计量资料采用均数和标准差进行描述, 计数资料用例描述, 通过 t 检验对计量资料进行比较分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三级医院癫痫中心远程效果

部分患者对远程会诊这种新兴的医疗手段表示陌生, 对诊疗过程保持谨慎, 对这种非面对面的医疗服务保持疑虑^[7], 所以癫痫中心专科护士要对各个年龄段, 不同的社会阶层的患者及家属进行多角度多层次的宣教工作, 有序引导等待时间长的异地患者进行远程会诊。本中心统计了 2022 年 1 月—2023 年 6 月远程会诊人数, 会诊人数总体呈上升趋势,

2022 年受新冠疫情影响, 会诊总人数在第二季度和第四季度都有所回落, 但远程会诊人数呈上升趋势 (图 3)。

在 359 例患者中, 对会诊前护士的沟通服务非常满意 (远程 189 例满意度 90.43%, 线下 134 例满意度 89.33%), 对医生的专业医疗水平非常满意 (远程 191 例满意度 91.38%, 线下 138 例满意度 92%), 对会诊流程非常满意 (远程 178 例满意度 85.16%, 线下 126 例满意度 84%), 对会诊过程中网络设备的流畅度非常满意 (远程 193 例满意度 92.34%, 线下 130 例满意度 86.67%), 对会诊结果非常满意 (远程 187 例满意度 89.47%, 线下 132 例满意度 88%), 对会诊结束后, 医生后续治疗的跟进服务非常满意 (远程 176 例满意度 84.21%, 线下 125 例满意度 83.33%), 对会诊的总体非常满意 (远程 167 例满意度 79.90%, 线下 117 例满意度

表 1 远程和线下会诊满意度比较

会诊形式	会诊前沟通满意度	医生专业水平满意度	流程满意度	网络设备流畅满意度	结果满意度	后续治疗跟进满意度	总体满意度
远程会诊	90.43%	91.38%	85.16%	92.34%	89.47%	84.21%	79.90%
线下会诊	89.33%	92%	84%	86.67%	88%	83.33%	80%

80%)。患者对远程会诊的医生、护士及服务满意度均同线下会诊无显著性差异 ($P < 0.05$) (表 1)。

3 讨论

线下会诊的模式应用容易受到时间和空间的限制,尤其是新冠疫情期间,给患者的就诊带来不便,但也给远程会诊的发展带来了契机。本中心统计了 2022 年 1 月—2023 年 6 月远程会诊人数,会诊人数总体呈上升趋势,2022 年受新冠疫情影响,会诊总人数在第二季度和第四季度都有所回落,但远程会诊呈上升趋势,可能和远程会诊具有便捷、经济、不受时间和地域影响有关。

本文通过对癫痫中心规范化远程会诊和线下会诊在难治性癫痫患者中会诊前沟通满意度、医生专业水平满意度、会诊流程满意度、会诊设备网络流畅性的满意度、会诊结果满意度、后续治疗跟进满意度、会诊总体满意度等几方面进行比较,得出线下会诊与远程会诊在患者满意度上无显著性差异 ($P < 0.05$)。远程会诊还以其无接触式就诊模式,无差别的会诊结果,规范化的就诊流程等优点,被越来越多的患者及家属选择并应用。有文献指出:如对远程医疗服务的人员培训不足,不仅不会提高远程医疗工作效率,还可能增加医疗事故风险,因此建立三级综合癫痫中心规范化远程会诊的

模式,规范癫痫中心专科护士在远程会诊中的工作流程刻不容缓^[8]。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 接纯纯,周典,田帝,等.基于共生理论的远程会诊与线上诊疗融合发展模式研究.中国医院管理,2022,42(7):43-46.
- 2 Samia P, Sahu JK, Ali A, et al. Telemedicine for Individuals with epilepsy: Recommendations from the International League Against Epilepsy Telemedicine Task Force. *Seizure*, 2023, 106: 85-91.
- 3 Panda PK, Dawman L, Panda P, et al. Feasibility and effectiveness of teleconsultation in children with epilepsy amidst the ongoing COVID-19 pandemic in a resource-limited country. *Seizure*, 2020, 81: 29-35.
- 4 Sanabria-Sanchinel AA, Escobar-Pineda ES, Oliveros I, et al. Telemedicina y epilepsia: experiencia asistencial de un centro de referencia nacional durante la pandemia de COVID-19. *Rev Neurol*, 2021, 73(11): 390-393.
- 5 王雪,张磊,王文华,等.国内外远程医疗发展演化及研究趋势可视化分析.南京医科大学学报(社会科学版),2023,23(1):47-55.
- 6 刘晓燕.临床脑电图学(第二版).北京:人民卫生出版社,2017:373.
- 7 崔楠,顾海,景抗震.新医改背景下远程医疗发展的SWOT分析.卫生经济研究,2018,373(5):46-48.
- 8 刘琦,肖勇,田双桂.基于医联体的远程医疗服务模式探讨.医学信息学杂志,2018,39(2):18-21.

正电子发射断层扫描与计算机断层扫描技术在癫痫病因学致痫灶定位及癫痫治疗预后预测的研究进展



向淇^{1,2}, 韩涛^{1,2}, 刘安如^{1,2}, 刘学伍¹

1. 山东大学齐鲁医学院 (济南 250012)

2. 山东省立医院 神经内科 (济南 250021)

【摘要】 癫痫是由不同病因引起的以反复癫痫发作为特征的临床综合征。癫痫病因学诊断及致痫灶定位对癫痫的治疗具有重要意义。正电子发射断层扫描与计算机断层扫描 (Positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 技术在癫痫病因学诊断及致痫灶定位中具有重要的价值, 同时还可指导癫痫治疗, 对癫痫的预后具有预测作用, 帮助医生更早干预和改善患者生活质量。PET-CT 技术的不断发展将为癫痫患者提供更多的希望和更好的治疗选择。本文将对 PET-CT 技术在癫痫诊治中的指导作用进行综述, 为更好地探究其在癫痫病因学诊断、致痫灶定位术前评估病情、治疗方案选择及癫痫预后提供思路。

【关键词】 癫痫; 病因学诊断; 致痫灶定位; 正电子发射断层扫描与计算机断层扫描; 治疗预后预测; 癫痫治疗

Research advances in positron emission tomography-computed tomography for etiological diagnosis, epileptogenic focus localization, and prognostic prediction of epilepsy treatment

XIANG Qi^{1,2}, HAN Tao^{1,2}, LIU Anru^{1,2}, LIU Xuewu¹

1. Shandong University Qilu Medical College, Jinan 250012, China

2. Department of Neurology, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, China

Corresponding author: LIU Xuewu, Email: snlxw1966@163.com

【Abstract】 Epilepsy is a clinical syndrome characterized by recurrent epileptic seizures caused by various etiologies. Etiological diagnosis and localization of the epileptogenic focus are of great importance in the treatment of epilepsy. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) technology plays a significant role in the etiological diagnosis and localization of the epileptogenic focus in epilepsy. It also guides the treatment of epilepsy, predicts the prognosis, and helps physicians intervene earlier and improve the quality of life of patients. With the continuous development of PET-CT technology, more hope and better treatment options will be provided for epilepsy patients. This article will review the guiding role of PET-CT technology in the diagnosis and treatment of epilepsy, providing insights into its application in etiological diagnosis, preoperative assessment of the condition, selection of treatment plans, and prognosis of epilepsy.

【Key words】 Epilepsy; Etiological diagnosis; Epileptogenic focus localization; Positron emission tomography-computed tomography; Prognostic prediction of treatment; Epilepsy treatment

癫痫是一种由脑组织异常电活动引起的慢性神经系统疾病, 其临床表现多样, 包括意识丧失、抽搐、短暂的感觉或运动障碍等, 癫痫的病因分为

结构性、遗传性、感染性、代谢性、免疫性和原因不明性等六大病因^[1, 2], 可累及颞叶、额叶、枕叶、顶叶等。癫痫的患病率多达 7 000 万^[3], 且其中约 30% 无法通过药物来控制癫痫的发作, 因此, 癫痫治疗方案对癫痫患者的预后至关重要。

在以往的研究中, 经过治疗后患者的预后因人



而异,主要是因患者的病因、治疗方案和随访时间的差异所导致。一些研究试图找到治疗后无癫痫发作结局的预后因素,包括临床特征、癫痫发作类型、神经影像学 and 神经电生理学特点等。在这些潜在因素中,神经影像学在治疗前的评估中起着重要作用。正电子发射断层扫描与计算机断层扫描(Positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)成像技术是一种非侵入性的成像方法,它不仅能提供脑细胞代谢信息,还能展示脑部解剖结构,有助于识别潜在的致痫灶。在癫痫的诊断和治疗方面可以提供全面的脑功能图像^[4],尽管 PET-CT 在确定病因、病灶定位及评估治疗效果方面具有潜在价值,但其在预测无癫痫发作的治疗结局方面仍需更多的临床数据支持。根据近几年的文献,本文将重新评估 PET-CT 在癫痫诊治中的实际应用和局限性,特别是在病因学诊断、术前评估、治疗方案选择及预测癫痫预后方面的作用,以提供更为全面和准确的视角。

1 PET-CT 技术概述

自从 20 世纪中期以来, PET-CT 已成为癫痫研究领域的重要工具。PET 在揭示脑部功能和代谢活动方面非常有用,将 PET 与计算机断层扫描(Computed tomography, CT)结合使用,可以获得更全面的脑部评估^[4,5]。本文将探讨 PET-CT 技术在不同病因引起的癫痫中的最新应用进展^[4],包括结构和代谢方面的研究。首先, PET-CT 技术在病因学上的应用领域引人注目。研究人员利用 PET-CT 技术可以准确识别不同癫痫患者之间因不同病因导致的脑部代谢异常,如肿瘤、炎症或血管异常等^[1,2]。这有助于精确诊断特定病因引起的癫痫,并为个体化治疗提供了依据。如 PET-CT 可以帮助确定是否需要手术干预,以去除引起癫痫的病因^[6]。其次, PET-CT 技术在不同部位癫痫的研究中也发挥了关键作用。通过测量脑部区域的代谢率, PET-CT 能够帮助确定癫痫灶的起源以及扩散情况。虽然 PET-CT 提供的解剖信息精确度不及磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI),但是其提供的代谢信息对于确定手术切除致痫灶同样重要,可以最大程度地减少患者的癫痫发作^[6]。例如,2022 年 Zhao 等^[7]将癫痫患者的 PET 图像进行定量分析,发现致痫灶与致痫灶以外的扩散区域存在一定的共性,如起源于额叶癫痫的患者在前岛叶都出现了低代谢的情况,这些发现有助于更好地理解癫痫网络。此外,多项研究表明, PET 联合脑电图或

MRI 在致痫灶的重要性,当 PET-CT 的结果与 MRI 或者脑电图的结果不一致是通常提示术后预后差^[8,9]。最后, PET-CT 技术在预测是否为难治性癫痫方面及指导减停药物具有潜力。通过分析脑部的代谢和功能活动,研究人员可以尝试识别那些可能不会对手术治疗产生良好反应的患者^[9,10]。这有助于医生更早地采取合适的干预措施,探索个体化治疗方法,提高患者的病情管理和生活质量。总之, PET-CT 技术在癫痫领域的最新应用进展为我们提供了深入了解疾病机制、精确诊断和个体化治疗的机会。本文将详细探讨 PET-CT 在这些方面的研究进展,并希望为未来的癫痫研究和临床实践提供有益的见解。

2 PET-CT 成像技术原理

PET-CT 成像技术结合了正电子发射断层显像(Positron emission tomography, PET)和 CT 两种方法,可以同时提供代谢信息和解剖结构信息^[4],通过注射放射性示踪分子,目前在癫痫中常应用放射性标记的葡萄糖类似物,即¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG),通过转运蛋白转运到细胞中,转化为 FDG-6-磷酸后被捕获,因此可以直观的反应神经元细胞的代谢情况^[11]。在近几年的研究中,也有一些试剂被强调可以应用于癫痫的应用,在 2021 年的一项研究中指出,转位蛋白(Translocator protein, TSPO)在神经炎症中起重要作用,它在大脑中的表达在生理条件下较低,但在胶质细胞激活时会上调,因此,针对 TSPO 的 PET 示踪剂可以用于探测与癫痫相关的神经炎症,有助于了解癫痫的发病机制和监测病情^[12]。2022 年 Sukprakun 等^[13]对 PET 的放射性跟踪剂做了详细的总结,如¹¹C-AMT,作为血清素合成的标记物,可以在结节性硬化症患者的癫痫源区显著积聚,从而帮助医生定位和侧化这些区域。另一方面,¹⁸F-FCWAY 作为 5-羟色胺 1A 受体的拮抗剂,能够显示颞叶癫痫患者癫痫焦点侧的结合减少,这有助于预测颞叶切除术的结果。而¹¹C/¹⁸F-FMZ 等示踪剂作为 GABAA/苯二氮卓类受体的拮抗剂,能够在癫痫源区显示神经元损失,为定位和理解 TLE 和 ETE 患者的癫痫源区提供关键信息。此外,像¹⁸F-GE-179 这样的示踪剂,通过靶向 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体,可以揭示局灶性癫痫患者 NMDA 受体离子通道的激活情况。这些放射性药物不仅增强了对癫痫源区的可视化,还有助于揭示癫痫的复杂病理机制,

为治疗方案的制定和手术结果的预测提供了宝贵的信息。

3 PET-CT 在不同癫痫病因中的应用

通过文献检索,我们收集了涉及 PET-CT 在癫痫诊断和治疗中的相关研究,尤其关注了不同病因下癫痫的 PET-CT 表现及治疗方案,包括结构性、遗传性、感染性、代谢性、免疫性及不明原因^[2]。

3.1 结构性病因

结构性病因是癫痫的常见病因之一,常见于脑部存在异常如脑肿瘤、脑外伤和脑血管病变、微畸形发育疾病 (Malformation of cortical development, MCD) 等。这些结构性异常会干扰脑部正常的电活动,导致癫痫发作。PET-CT 成像技术可以显示异常代谢区域,帮助确定病变位置,帮助确定结构性异常引起的癫痫病灶。一些研究表明, PET-CT 在癫痫发作后期能有效的定位致痫灶,并且联合脑电图能更准确定位致痫区^[14]。在 Kong 等^[9]的研究中, PET 与 MRI 融合可以提供更全面和准确的术前评估手段,当 PET、MRI 与视频脑电图 (Video electroencephalography, VEEG) 结果一致时 (即两者指向相同的异常脑区),患者术后预后较好,这对手术治疗后有非常重要的预测作用。这些研究都揭示了 PET-CT 在结构性病因的癫痫患者术前定位和术后预后预测中的重要性,但还存在一些局限性,比如这些研究样本量小、术后维持治疗方案制定不足,因此,需要加强对这些方面的研究才能更客观更准确的反映这项技术的重要性。

3.2 遗传性病因

虽然癫痫可由脑组织结构性改变、感染、代谢性疾病及免疫因素引起,但仍有一部分癫痫患者存在潜在的遗传因素。近年来,遗传因素涉及更广泛的基因类型,例如最近的一项大型遗传研究发现了 26 个与癫痫相关的独特 DNA 区域,其中 19 个特定于所谓的遗传性全面性癫痫 (Genetic generalized epilepsy, GGE), 这些区域包括 29 个可能促成癫痫的基因^[15]。关于癫痫的各种发作类型 [如全身强直-阵挛发作 (Generalized tonic-clonic seizures, GTCS)] 与特定的离子通道基因变异之间的直接关联,研究发现不同类型的癫痫可能与不同的遗传因素有关。这一发现强调了疾病的复杂性和多因素性^[15]。目前, PET-CT 主要用于癫痫致痫区的定位,虽然其与遗传类型的直接关联不明显,但是根据代谢的程度也可以及时体现病情的程度。未来的研究需要探讨遗传性病因与获得性病因导致的局部致痫

灶在 PET-CT 上的不同特征。最后,当前用于治疗癫痫的许多药物通过针对研究中突出的同一风险基因来发挥作用。基于这些数据,研究人员提出了一些可能有效的替代药物,这些药物通常用于其他条件,但它们已知针对其他一些癫痫风险基因^[15]。

3.3 感染性病因

颅内感染是癫痫发作最常见的危险因素之一^[16, 17],且大多数患生存在资源贫乏地区^[17]。Vezzani 等^[18]对脑部感染所致癫痫的发病机制以及实验模型在感染因子诱发癫痫发生机制中的作用进行了综述,并且强调了预防感染的重要性,如病毒感染、寄生虫感染、细菌感染、真菌感染等都与癫痫密切相关。病史的采集对明确病因很重要,同时, PET-CT 成像不仅显示感染病灶的位置和范围,也能显示炎症活动程度,有助于指导抗感染治疗,并评估治疗效果,帮助医生及时调整治疗方案。

3.4 代谢性病因

代谢性疾病导致的癫痫是指由遗传性代谢紊乱 (Inborn metabolic disorders, IMD) 引起的癫痫^[2],也包括了遗传因素。2022 年, Tumiene 等^[19]对代谢性疾病导致的癫痫发作进行了概述,目前已有 600 种代谢性疾病可以导致癫痫发作,约占所有代谢性疾病的 37%,常见的症状包括能量代谢缺陷,特别是 mtDNA 相关疾病和能量底物代谢障碍,如氨基酸代谢紊乱、尿素循环紊乱、遗传性高氨血症、有机酸尿症、支链氨基酸代谢紊乱、甘氨酸、丝氨酸代谢紊乱等;复杂分子和细胞器代谢缺陷;神经递质紊乱等。早期的诊断和治疗可以显著提高预后^[20],在诊断上可以检测代谢产物的定量及基因检测来分析病因,与此同时, PET-CT 可以直观的反应脑组织糖代谢情况,从而间接反映了脑代谢情况,在检测脑组织代谢活动的变化上,可以实时有效的评估治疗效果,根据脑组织代谢情况调整治疗方案。

3.5 免疫性病因

免疫性癫痫是一种与免疫系统异常活动相关的癫痫类型。这种异常免疫反应可能是由自身免疫疾病、感染、免疫缺陷或其他免疫相关的疾病引起。近年来,自身免疫性癫痫越来越引起人们的重视,其致病原因也由副肿瘤性扩展到非副肿瘤性^[21, 22]。在诊断方面,普通的影像学检查难以发现异常,但是根据脑炎的分期, PET 研究通常显示急性反应性皮层区域代谢亢进^[23, 24],恢复后代代谢恢复正常或减低,这也说明了 PET 可以评估免疫性癫痫患者的脑代谢情况。这有助于调整治疗方案和预测患者

的治疗预后。

3.6 未知病因癫痫

其他因素是指不能明确病因的癫痫发作,在经过全面的临床评估、神经影像学 and 电生理学检查后,仍未能发现明显结构性异常或其他已知病因。国际抗癫痫联盟 2017 年癫痫分类 (International League Against Epilepsy 2017 Classification of the Epilepsies, ILAE-2017) 指出,病因明确的比例在不同的医疗环境中有所不同,医疗资源匮乏的地区比例明显低于发达地区,并且将免疫性因素归类为不确定的原因^[2, 25]。但是,无论何种病因导致癫痫发作,理论上都会引起脑组织代谢异常,因此, PET-CT 影像学检查在评估患者的癫痫发生风险和疾病进展程度具有重要且不可替代的作用。

4 PET-CT 在致痫灶定位中的应用

癫痫根据起源部位的不同分为多种类型,包括颞叶癫痫、顶叶癫痫、枕叶癫痫、额叶癫痫、顶枕叶癫痫、岛叶癫痫等。这些不同类型在病因、症状表现和治疗方面存在显著差异。近年来,核医学成像技术,特别是 PET-CT,已成为研究不同类型脑叶癫痫的重要工具。最新文献也同样强调了 PET-CT 在这些脑叶癫痫发作相关的异常脑区域方面的潜在作用,有助于医生确定患者的症状与特定脑区域的关联性,为制定更精确的治疗策略提供了基础^[26, 27]。

颞叶癫痫作为脑叶起源癫痫中最常见的类型之一,一直以来都是神经学领域的一个研究焦点。Peter Jonah 等^[28]通过 PET 的定量分析方法研究了颞叶癫痫患者脑部代谢模式,强调了 PET 在诊断、治疗方案以及颞叶癫痫病理生理学方面的潜在作用。目前,最新的研究表明 PET 在确定非典型发作或在 MRI 上不明显的颞叶癫痫病灶中显示出其独特价值。例如,使用 γ -氨基丁酸 (Gamma-aminobutyric acid, GABA) 受体的放射性跟踪试剂碳 11-氟马西尼 (¹¹C-Flumazenil, ¹¹C-FMZ) 可以更准确地描绘颞叶内的致痫区域,尤其是在传统成像方法无法提供足够信息的情况下^[13]。

对于额叶癫痫, PET-CT 尤其在传统成像手段难以定位的复杂病例中显示出其价值。最新的研究发现,在前额叶癫痫患者中,前岛叶低代谢现象普遍存在。此外,源自不同前额区域的癫痫显示出不同的额外癫痫灶低代谢模式^[7]。因此, PET-CT 能够揭示额叶内复杂的神经网络变化,有助于指导更有效的手术干预。

对于顶叶、枕叶及岛叶癫痫相关研究较少,最新研究表明,11 碳-氟马西尼正电子发射断层扫描 (¹¹C-Flumazenil positron emission tomography, ¹¹C-FMZ PET) 与 MRI/CT 共同使用时, ¹¹C-FMZ-PET 可能比 18F-FDG-PET 在定位癫痫病灶方面更有帮助。枕叶癫痫的定位对于保护视觉功能至关重要。PET-CT 技术,特别是结合动态 FDG-PET 成像,已在最近的研究中显示出在枕叶癫痫的识别和定位上的潜力。这对于避免术后视觉障碍和提高手术成功率具有重要意义^[13]。

5 PET-CT 在癫痫预后的预测中的应用

5.1 PET-CT 在癫痫手术预后中的预测价值

通过 PET-CT 分析脑代谢和功能活动的变化,可以识别可能与治疗反应相关的生物标志物。这些生物标志物包括大脑中代谢异常的区域,功能连接模式或脑区域的结构变化。通过早期识别可能对标准治疗产生不良反应的患者^[29],医生可以更好地制定个体化治疗计划,提高患者的治疗预后。

手术治疗是一种针对特定的癫痫灶进行的治疗方法。在癫痫患者中有约 30% 为药物难治性癫痫^[30],在药物不能对病情进行控制的情况下,可以考虑手术治疗。PET-CT 技术可以用于确定癫痫灶的位置和范围,并且可以评估手术治疗的效果。

早些年研究结果发现, MRI 结果提示局灶性单侧异常癫痫患者手术预后较好^[31],而 MRI 结果提示阴性或双侧异常的患者术后癫痫发作容易复发^[32]。多项研究结果表明,癫痫的手术应根据临床症状、VEEG 和 PET-CT 检查结果确定^[33],尤其是 PET-CT 在定位癫痫病灶有着很大的价值^[34-37]。Kong 等^[9]研究发现,相比于传统的检查方式, PET-CT 与 VEEG 相结合的多学科方法在术后预后预测准确度比传统的检查方法高很多,可以更加准确对癫痫灶进行定位,并且也能预测术后的愈后情况。影像学后处理技术特别是多模态成像,进一步补充了术前评估期间的临床信息。

5.2 PET-CT 在癫痫药物治疗预后中的预测价值

药物治疗是一种常见的抗癫痫治疗方法。而 PET-CT 在评估药物治疗效果方面发挥着重要作用。近年来的研究表明, PET-CT 成像可以为评估药物治疗的效果提供有价值的信息,并有助于预测患者的治疗结果。Naganawa 等^[29]用 PET-CT 技术对接受药物治疗的癫痫患者进行了观察,并分析了 PET-CT 成像结果与临床治疗效果之间的关联。该研究用碳 11 标记的突出囊泡蛋白 2A 跟踪剂

(Carbon-11 labeled UCB-J, ¹¹C-UCB-J) 进行 PET 扫描和血液样本分析, 运用非线性数学模型, 研究者评估了药物进入大脑的速率, 进一步强调了药物进入速度在抗癫痫药物有效性中的重要性。同时也表明, PET 成像可以评估药物摄取情况, 同时也反映了 PET 在监测患者治疗效果上有一定的作用。同时, 许多研究也表明, PET-CT 相比于 MRI/CT 更能检测出癫痫病灶, 结合我们近期对部分严格按照癫痫减停药原则逐渐减停药物的患者复发情况的观察, 结果表明, 复发患者颅脑 PET-CT 更容易发现结构及代谢的异常, 对于这部分患者的治疗疗程要比其它患者更长, 其预后较差。

6 PET-CT 在癫痫预后的预测中的局限性

总体而言, PET-CT 技术在不同病因癫痫的诊断和治疗中具有广泛的应用。它可以用于评估病情程度, 确定癫痫病灶的位置和范围, 预测手术和药物治疗的效果, 检测代谢异常等具有重要指导作用。但目前 PET-CT 技术还存在一些局限性, 例如 PET-CT 成像主要提供代谢或功能信息, 对于精细的解剖结构信息需要与 MRI 等其他成像技术结合使用。PET 显示的代谢异常区域往往较结构性异常区域更大, 在确定精确定位致痫灶的界限同样需与 MRI 等其他成像技术结合。因此, 在使用 PET-CT 技术进行癫痫诊断和治疗时, 应结合遗传学检测、其他影像学检查、视频长程脑电图, 甚至 SEEG 技术精准致痫灶及临床表现进行综合分析^[38, 39]。

7 小结

癫痫是由不同病因引起的以反复癫痫发作为特征的临床综合征。癫痫病因学诊断及致痫灶定位对癫痫的治疗具有重要意义。PET-CT 技术在癫痫病因学诊断及致痫灶定位中具有重要的价值, 同时还可指导癫痫治疗, 对癫痫的预后具有预测作用, 帮助医生更早干预和改善患者生活质量。随着 PET-CT 技术的不断发展将为癫痫患者提供更多的希望和更好的治疗选择, 为临床医生制定更加个性化的治疗方案提供更为准确的依据。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Balestrini Simona, Arzimanoglou Alexis, Blümcke Ingmar, *et al.* The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord*, 2021, 23(1): 1-16.
- Scheffer Ingrid E, Berkovic Samuel, Capovilla Guiseppe, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE

- Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- Thurman David J, Beghi Ettore, Begley Charles E., *et al.* Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 2-26.
- Doruyter Alexander GG, Parkes Jeannette, Carr Jonathan, *et al.* PET-CT in brain disorders: The South African context. *SA Journal of Radiology*, 2021, 25(1): a2201.
- Lameka Katherine, Farwell Michael D, Ichise Masanori. *Positron emission tomography. Handbook Clinical Neurology*, 2016, 135: 209-227.
- Nieto-Salazar Maria A, Velasquez-Botero Felipe, Toro-Velandia Adriana C, *et al.* Diagnostic implications of neuroimaging in epilepsy and other seizure disorders. *Annals of Medicine and Surgery*, 2023, 85(2): 73-75.
- Zhao Zexian, Li Hong, Wang Shan, *et al.* Patterns of hypometabolism in frontal lobe epilepsy originating in different frontal regions. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2022, 9(9): 1336-1344.
- Shin Hae W, Jewells Valerie, Sheikh Arif, *et al.* Initial experience in hybrid PET-MRI for evaluation of refractory focal onset epilepsy. *Seizure-European Journal of Epilepsy*, 2015, 31: 1-4.
- Kong Y, Cheng N, Dang N, *et al.* Application of combined multimodal neuroimaging and video-electroencephalography in intractable epilepsy patients for improved post-surgical outcome prediction. *Clinical Radiology*, 2022, 77(3): e250-e259.
- Kini Lohith G, Thaker Ashesh A, Hadar Peter N, *et al.* Quantitative ¹⁸F-DG PET asymmetry features predict long-term seizure recurrence in refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 116: 107714.
- Chen Wei, Silverman Daniel HS, Delaloye Sibyll, *et al.* 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *The Journal of Nuclear Medicine*, 2006, 47(6): 904-911.
- Zhang Lingling, Hu Kuan, Shao Tuo, *et al.* Recent developments on PET radiotracers for TSPO and their applications in neuroimaging. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2021, 11(2): 373-393.
- Sukprakun Chanan, Tepmongkol Supatporn. Nuclear imaging for localization and surgical outcome prediction in epilepsy: a review of latest discoveries and future perspectives. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 1083775.
- Carvalho Marcela Santos, Alvim Marina Koutsodontis Machado, Etchebehere Elba, *et al.* Interictal and postictal (18)F-FDG PET/CT in epileptogenic zone localization. *Radiologia Brasileira*, 2022, 55(5): 273-279.
- Stevellink Remi, Campbell Ciarán, Chen Siwei, *et al.* GWAS meta-analysis of over 29, 000 people with epilepsy identifies 26 risk loci and subtype-specific genetic architecture. *Nature Genetics*, 2023, 55(9): 1471-1482.
- Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, *et al.* The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology*, 1988, 38(9): 1407-1410.
- Singhi Pratibha. Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2011, 53(7): 600-609.
- Vezzani Annamaria, Fujinami Robert S, White H Steve, *et al.* Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathologica*, 2016, 131(2): 211-234.

- 19 Tumiene Birute, Ferreira Carlos R, van Karnebeek Clara DM. 2022 overview of metabolic epilepsies. *Genes*, 2022, 13(3): 508.
- 20 Stockler-Ipsiroglu Sylvia, Potter Beth K, Yuskiv Nataliya, *et al.* Developments in evidence creation for treatments of inborn errors of metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2021, 44(1): 88-98.
- 21 Toledano Michel, Britton JW, McKeon A, *et al.* Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology*, 2014, 82(18): 1578-1586.
- 22 Bien Christian G. Value of autoantibodies for prediction of treatment response in patients with autoimmune epilepsy: review of the literature and suggestions for clinical management. *Epilepsia*, 2013, 54: 48-55.
- 23 Masangkay Neil, Basu Sandip, Moghbel Mateen, *et al.* Brain 18F-FDG-PET characteristics in patients with paraneoplastic neurological syndrome and its correlation with clinical and MRI findings. *Nuclear Medicine Communications*, 2014, 35(10): 1038-1046.
- 24 Leyboldt Frank, Buchert Ralph, Kleiter Ingo, *et al.* Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 2012, 83(7): 681-686.
- 25 Egesa Isaac J, Newton Charles RJC, Kariuki Symon M. Evaluation of the International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications of seizure semiology and etiology in a population-based cohort of children and adults with epilepsy. *Epilepsia Open*, 2022, 7(1): 98-109.
- 26 Kumar Ananyaa, Alhourani Hani, Abdelkader Ahmed, *et al.* Frontal lobe hypometabolism associated with Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) risk: an objective PET study. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 122: 108185.
- 27 Zhang Di, Cui Xuehua, Zheng Jie, *et al.* A retrospective study of parietal lobe epilepsy: functional anatomy and surgical treatment. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 2022, 28(6): 138-143.
- 28 Peter Jonah, Houshmand Sina, Werner Thomas J, *et al.* Applications of global quantitative 18F-FDG-PET analysis in temporal lobe epilepsy. *Nuclear Medicine Communications*, 2016, 37(3): 223-230.
- 29 Naganawa Mika, Gallezot Jean-Dominique, Finnema Sjoerd J, *et al.* Drug characteristics derived from kinetic modeling: combined 11C-UCB-J human PET imaging with levetiracetam and brivaracetam occupancy of SV2A. *Ejnm Research*, 2022, 12(1): 71.
- 30 Kuzniecky RI. Neuroimaging in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 1996, 37: S10-S21.
- 31 Fitsiori Aikaterini, Hiremath Shivaprakash Basavanthaiah, Boto Jose, *et al.* Morphological and advanced imaging of epilepsy: beyond the basics. *Children-Basel*, 2019, 6(3): 43.
- 32 Bell Michael L, Rao Satish, So Elson L, *et al.* Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia*, 2009, 50(9): 2053-2060.
- 33 Ji Taoyun, Liu Ming, Wang Shuang, *et al.* Seizure outcome and its prognostic predictors after hemispherotomy in children with refractory epilepsy in a chinese pediatric epileptic center. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10: 880.
- 34 Madaan Priyanka, Gupta Ajay, Gulati Sheffali. Pediatric epilepsy surgery: indications and evaluation. *Indian Journal of Pediatrics*, 2021, 88(10): 1000-1006.
- 35 Nadkarni Tanvi, Dabir Aman, Niazi Faraze, *et al.* Drug-resistant high grade glioma-related epilepsy surgery for focal motor status epilepticus localized by CT-PET imaging. *Epilepsy & Behavior Reports*, 2021, 16: 100484.
- 36 Ilyas-Feldmann Maria, Vorderwülbecke Bernd, Steinbrenner Mirja. Imaging in the presurgical evaluation of epilepsy. *Nervenarzt*, 2022, 93(6): 592-598.
- 37 Peedicail Joseph Samuel, Singh Shaily, Molnar Christine P, *et al.* Impact of ictal subtraction SPECT and PET in presurgical evaluation. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2021, 143(3): 271-280.
- 38 Jolles Paul R, Chapman Peter R, Alavi Abass. PET, CT, and MRI in the evaluation of neuropsychiatric disorders: current applications. *Journal of Nuclear Medicine*, 1989, 30(10): 1589-1606.
- 39 Inaji Motoki, Maehara Taketoshi. PET, SPECT, and MEG in the diagnosis of epilepsy. *Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*, 2014, 72(5): 827-833.

事件相关电位在癫痫疾病中的应用现状研究



仲文强, 陈雪莲, 朱延梅

哈尔滨医科大学附属第二医院 癫痫与睡眠障碍内科 (哈尔滨 150000)

【摘要】 事件相关电位 (Event related potentials, ERPs) 是一种从脑电中提取的与一定的刺激相关联的电位活动, 具有客观、易操作、实时反映大脑认知处理过程的优势, 广泛用于研究阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、卒中、精神分裂症等疾病的相关病理生理机制。癫痫作为神经科常见疾病之一, ERPs 可从神经电生理层面探究癫痫患者出现认知障碍、焦虑抑郁情绪的原因并对其做出客观评估。现就 ERPs 在癫痫患者中的应用现状进行综述。

【关键词】 癫痫; 事件相关电位; 认知障碍

Research of the application status of event-related potentials in epilepsy

ZHONG Wenqiang, CHEN Xuelian, ZHU Yanmei

Department of Epilepsy and Sleep Disorders, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: ZHU Yanmei, Email: 15134556239@163.com

【Abstract】 Event-related potentials (ERPs) are potential activities extracted from electroencephalogram (EEG) that are associated with specific stimuli. They possess the advantages of objectivity, ease of operation, and real-time reflection of cognitive processing in the brain. ERPs have been extensively utilized in studying pathophysiological mechanisms related to Alzheimer's Disease (AD), Parkinson's Disease (PD), stroke, schizophrenia, and other conditions. Epilepsy is a common neurological disorder wherein ERPs can be employed to explore the neuroelectrophysiological causes underlying cognitive impairment, anxiety, and depression in patients with epilepsy while providing an objective assessment. This article reviews the application of ERPs in patients with epilepsy.

【Key words】 Epilepsy; Event-related potentials; Cognitive impairment

癫痫是由于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, 是最常见的神经系统疾病之一。全世界约有 7 000 万人受其影响。癫痫在全球的发病率有地区间差异, 相比之下低收入国家患病率更高, 大约在 80 ~ 100/(10 万·年)^[1]。随着医疗卫生技术手段的发展以及人均寿命的延长, 癫痫的患病率较以往有增加趋势。中国目前约有 1 000 万癫痫患者, 发病率约为 22.4 ~ 53.4/(10 万·年), 但只有 1/3 的患者得到了适当或充分的治疗, 这给患者家庭及社会造成了严重的经济负担^[2]。

1 共患病

随着对癫痫疾病了解的深入, 癫痫共患病的存在逐渐引起人们的重视。癫痫患者常合并认知障

碍、焦虑、抑郁等情况, 这些共患病与癫痫存在相互作用, 在对癫痫的诊疗中有着重要的作用。有研究表明, 大约 70 ~ 80% 的癫痫患者会发生认知功能障碍, 50% 的新诊断和未经治疗的癫痫患者存在认知障碍^[3], 癫痫患者共患精神类疾病的概率是普通人群的 2 ~ 3 倍, 尤其是焦虑及抑郁情绪^[4]。癫痫共患病严重降低了患者的生活质量, 早期对癫痫共患病的精确评估能够有助于识别患认知障碍及焦虑抑郁情绪风险更高的患者, 并为他们提供足够的支持。基于精准的评估, 可以制定更加完善的治疗方法, 包括优化药物治疗, 改变生活方式因素和认知康复等^[5]。对于癫痫共患病的准确诊断与治疗应该贯穿于癫痫诊疗全过程, 这对于提高患者生活质量改善其预后有着重要的意义^[1]。

1.1 共患病评估方法

目前对于癫痫共患病的筛查评估方法主要是神经心理测试。评估认知功能的量表主要包括包



括简易精神状态量表 (Mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA)、韦氏智力量表 (Wechsler intelligence scale, W-S) 和韦氏记忆量表 (Wechsler memory scale, WMS)、多元认知能力自评量表 (Multiple ability self-report questionnaire, MASQ) 等, 可根据临床需要选用相应的量表检测患者认知功能, 最常用于筛查癫痫合并焦虑情绪的是广泛性焦虑障碍量表 (Generalized anxiety disorder, GAD-7)^[6], 最常用于筛查癫痫合并抑郁情绪的是癫痫抑郁量表 (Neurological disorders depression inventory for epilepsy, NDDI-E)^[7]。通过上述量表可初步对癫痫共患病进行筛查, 有助于早期制定完善的诊疗计划。

2 ERPs 在癫痫疾病中的应用现状

2.1 ERPs 概述

事件相关电位 (Event-related potentials, ERPs) 是从脑电中提取出的一种记录有对于特定感官、认知以及运动事件相关的神经响应, 反映与特定事件相关联一种电位活动。1964 年 Grey Walter 和同事们报道了首个认知相关的 ERP 成分, 并将其命名为“关联性负变” (Contingent negative variation, CNV), 这标志着现代 ERPs 研究的正式开始。ERPs 可反映大脑综合认知功能, 包括信息的提取、加工、输出等过程, 其运用于神经科学中最大的优势在于其高时间分辨率, ERPs 波形中每个时刻点的电压无延迟地体现了该精确时刻点的大脑活动, 目前已被广泛应用于各种中枢神经系统疾病认知障碍的评估以及精神心理类疾病的诊断^[8]。

2.2 ERPs 的主要成分

2.2.1 P300 有研究首次报道了一个在约 300 ms 时达到峰值的诱发电位成分, 并发现该 ERP 成分与认知功能之间存在显著关联, 即 P300 (也称作 P3)。P300 为 ERPs 的晚期成分, 可作为人类认知功能的标志物, Oddball 范式是最常引出 P300 波形的的方法, 在声音、视觉、体感靶刺激后 250 ~ 500 ms 出现, 在顶及中央处振幅最大。P300 成分可分为 P3a 和 P3b。P3a 由任务不相关的刺激所诱发, 主要分布在前头部, 额区最大, 潜伏期较短, 常由新异刺激、意外刺激引发, 与注意指向有关; P3b 由任务相关的刺激所诱发, 主要分布于后头部, 顶区最大, 与任务相关性、情绪相关性、刺激概率和蓝斑-去甲肾上腺素能系统激活等几个因素调节相关。P300 是目前研究最为广泛的内源性 ERPs 成

分, 其潜伏期和振幅提供了有关大脑认知过程的信息, 如记忆、注意力等心理认知过程。P300 成分产生于皮质-皮质下结构 (包括海马、丘脑和额前区), 这些结构参与认知过程, P300 潜伏期被认为是信息处理和解决问题所需的时间, 代表大脑进行分类的速度, 可反映认知晚期对信息整合编码的能力和速度及患者高级认知过程是否流畅, 其潜伏期可随着年龄而增加^[9], 而振幅代表整个认知过程所投入神经元的数量, 即信息加工容量指标, 可反映被试者对任务的投入和专注程度^[10]。P300 波形受认知过程的影响很大, 它不依赖于感官输入的物理特征^[11]。总体来说, 当刺激的分类变得困难时, P300 潜伏期也会延长。在正常受试人群中, P300 潜伏期与认知功能呈负相关, 较短的潜伏期与较好的认知功能表现成正相关, P300 振幅与专注于特定任务的注意力资源数量有关, 认知功能表现与其成正相关^[12-15]。

2.2.2 MMN 失匹配负波 (Mismatch negativity, MMN) 是 ERPs 的一个成分, 是在一系列重复的、性质相同的“标准刺激”中由具有任何可辨别差异的“偏差刺激”所诱发的脑电反应。MMN 起源于颞叶初级听觉皮质和额叶次级听觉皮质, 是一个大脑前额及中央分布的负波成分, 反映了一种听觉早期的差异自动检测机制的激活, 其本质是一种差异波, 证实了人脑信息自动加工的存在。MMN 是对异常的自动反应, 强调保留的自动感觉记忆过程, 通常被称为前注意认知过程, 揭示了对新奇事物的自动和无意识检测^[16]。MMN 的存在与昏迷觉醒有很高的相关性, 是一个公认的昏迷患者觉醒的预测因子, 适合几乎所有的昏迷患者, 因此 MMN 可以用来临床检测严重脑损伤后昏迷患者意识状态及脑功能的改变。MMN 也可以用来评估癫痫患者的认知障碍, Sun 等^[17]发现评估癫痫患者认知障碍时, MMN 参数受局部癫痫放电的影响, 不同部位和持续时间对认知测试结果和 MMN 有不同的影响, 这提示 MMN 可能比神经心理测试更为敏感, 可作为癫痫患者早期评估认知功能的指标。

2.2.3 N170 特异性面孔加工负波, 主要出现于双侧颞叶, 在右侧颞枕部出现明显, 在识别倒转的面孔时, N170 潜伏期延迟, 波幅增大。在 Mogi 等^[18]面部及自行车图片翻转实验中, 颞叶癫痫患者较正常对照组 N170 潜伏期延长, 波幅减低, 并且颞叶癫痫患者相比较对照组而言, 其社会经济地位与直立面孔的 N170 波幅显著相关。

2.2.4 N2 在 N1 之后, 是第二个负峰, 200 ms 左

右出现,由时间上重复的非靶刺激所诱发,含有多种子成分。任务不相关的变异刺激诱发 N2a,在听觉即是 MMN。任务相关的变异刺激诱发 N2b,反映刺激的分类过程。听觉 N2b 位于中央区,视觉 N2b 位于后头部^[8]。

N2 是 ERPs 的早期组成部分之一,与将注意力定向到相关刺激有关,N2 振幅被认为反映了执行任务所需的认知控制资源的数量。因为当认知控制需求增加时,额叶 N2 振幅会增加^[19]。在 Yam 等^[20]的一项青少年肌阵挛性癫痫的研究中,患者组的 N2 及 P3 潜伏期明显长于健康对照组,耐药型患者的 N2 及 P3 潜伏期长于药物敏感组,且耐药组患者相对于药物敏感型患者在行走任务中调节振幅能力明显降低,该研究证实了结合视觉 Go/No-Go 任务范式和行走双重任务中测量 ERPs 指标(N2 和 P3 的潜伏期及波幅)作为研究癫痫患者异常功能网络工具的可行性。该研究结果提示,在注意预处理早期行走时 N2 波幅更突出,认知表现更差,这可能作为区分耐药青少年肌阵挛癫痫和药物反应性青少年肌阵挛癫痫的潜在标志^[20]。

2.2.5 N400 属于 N2 家族,与对刺激抽象属性的偏离(特别是实义词的语义歧义)相关。在中央区及顶区振幅最大,起源于左侧颞叶,是语言相关的 ERPs 研究最广泛的成分,语义冲突程度越大 N400 越大。目前一般认为 N400 与长时语义信息的提取以及语义期待有关,N400 可以反映大脑皮层对语言的认知加工过程,其潜伏期和波幅分别代表了大脑对语言加工的时间进程及难易程度^[8]。Trimmel 等^[21]研究发现,在大多数癫痫患者和对照组中,语言处理相关的 N400 向左半球偏侧化,患者的 ERPs 侧性指数与语言功能磁共振成像结果高度一致。在一项青少年特发性癫痫的研究中,癫痫患者和健康对照组在 MoCA、MMSE 得分无明显差异,但癫痫患者组的 N400 潜伏期较对照组延长,这提示 N400 电位可早期发现癫痫患者存在语义处理速度减慢,其潜在机制可能是由于癫痫异常放电影响了语言信息网络通路正常的神经元突触连接及神经回路生长,从而导致神经递质代谢异常及神经细胞电生理活动异常,临床表现为神经心理损伤及认知障碍^[22]。

2.3 ERPs 在癫痫患者共病认知障碍中的应用

认知障碍是指记忆、语言、视空间、执行、计算和理解判断等方面受损。癫痫患者发生认知障碍时,受影响的具体某项认知功能高度依赖于癫痫活动的位置。例如,颞叶的主要功能包括语言、学

习、记忆和情感行为,海马对情景记忆至关重要,而颞叶的其他部分对语义记忆更为重要^[23]。因此,颞叶癫痫患者相对而言在记忆方面受损尤为突出。额叶主要支持高级认知过程的功能,包括执行功能和工作记忆,对运动功能、情绪控制和抑制也有影响,额叶的结构和功能障碍,如额叶局灶性癫痫发作,可导致认知和行为障碍^[24]。在病理生理层面,细胞代谢功能障碍、信号通路和神经元网络的改变、氧化应激及其诱导的线粒体功能障碍、脂质过氧化、谷氨酸兴奋毒性、炎症反应等机制均与癫痫相关认知障碍的发生发展有着密切的关系^[25]。抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs)治疗也可引起癫痫患者认知功能改变,有研究认为联合使用抗癫痫药比单一用药更易造成认知功能受损。癫痫合并认知障碍受到早期癫痫发作、发作频率、强度、持续时间、ASMs、心理因素等诸多因素影响。因此,癫痫所造成的认知障碍是多因素相互作用的结果,需对患者全方位管理,全面干预以期阻止认知障碍发生或减缓认知障碍的进展。

对于癫痫共病认知障碍的筛查,除了上述量表检测外,生物标记物及神经电生理方法也被逐渐应用于临床。生物标记物包括炎症因子、氧化应激指标、易感基因等,例如高迁移率族蛋白 B1(High mobility group box 1, HMGB1)可通过介导 RAGE 受体导致记忆的损伤,在耐药性癫痫的患者中发现丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)和硝基酪氨酸(3-NT)等氧化应激指标的增高,小鼠癫痫模型中,通过降低 MDA 水平减弱脂质过氧化,并通过提高 SOD 和谷胱甘肽(GSH)水平可加强抗氧化机制,并减少了癫痫发作的持续时间和改善了认知障碍^[26-29]。有研究表明发作间期脑电出现棘波以及棘波出现部位与患者短暂的认知受损有关,频繁的发作间期异常放电对认知测试结果有显著影响,但棘波发放是否与持续性认知受损相关以及是否需要消除间期异常放电来改善认知还需更多研究来证实^[17, 30]。

ERPs 由于其精准的时间特异性及客观性也用于评估癫痫共病认知障碍,其中 P300 成分的应用尤为广泛。P300 潜伏期对早期认知功能减退和轻度认知功能障碍(Mild cognitive impairment, MCI)敏感,可应用于识别 MCI、AD 以及早期认知受损的癫痫患者。Klaudia 等^[31]在对比了不明原因癫痫患者与健康对照组 P300 及临床资料后发现,癫痫患者的 P300 潜伏期明显延长,波幅未见明显差异,P300 潜伏期主要与言语记忆、抽象/联想思维、执行

功能、以及语义言语流畅性之间存在显著关系。Casali 等^[32]对伴中央颞区棘波儿童良性癫痫 (benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes, BECTS) 和颞叶癫痫 (Temporal lobe epilepsy, TLE) 患儿行听觉 P300 检测, 发现两种类型癫痫患者均有 P300 潜伏期延长, 波幅下降, 但只有 TLE 组有统计学意义 ($P=0.037$)。BECTS 和 TLE 患儿听觉事件相关电位异常, 提示癫痫相关的颞叶和中央颞叶神经生理活动异常可导致皮层和皮层下区域的结构或功能损伤, 从而导致听觉加工缺陷。在一项癫痫患者认知障碍与 P300 相关性的荟萃分析报道中, 儿童和成年癫痫患者 P300 潜伏期较对照组长, P300 振幅较对照组低, 与儿童相比, 成人癫痫患者 P300 潜伏期更长, P300 振幅更低。P300 的潜伏期和振幅可能因患者的癫痫发作类型不同而有很大差异, 基于癫痫发作类型的亚组分析发现, 所有类型的癫痫患者 P300 潜伏期都明显长于对照组, 其中全面性癫痫组 P300 潜伏期延长最为明显, 表明全面性癫痫组认知障碍最为严重^[3]。

P300 成分可反映意识层面的注意过程、刺激感知、评估和分类, 其波幅代表大脑对注意力资源的分配程度^[33]。Jiang 等^[34]用 ERPs 来研究青少年肌阵挛癫痫患者与正常人疼痛共情能力的差异, 研究采集被试者观看带有疼痛刺激图片时诱发出的 ERPs, 发现与健康对照组相比, 癫痫患者在疼痛判断任务中诱发出相似的 N1、N2 和晚期正向波 (Late Positive Potential LPP), 但诱发出的 P300 波幅小于对照组。这种差异反应表明, 癫痫患者相对而言无法分配足够的注意力资源来评估和同情他人的痛苦, 在神经生理水平上对评估他人疼痛的敏感性较低。此项研究在神经加工层面上提供了癫痫患者共情受损的确凿证据, 提示癫痫患者疼痛共情能力的早期加工未受影响, 但后期加工受到损害^[34-35]。随着对 ERPs 不同范式的研究及开发, 将会有更多的认知相关 ERPs 成分被发掘并运用于癫痫的诊断, 为早期识别癫痫患者共病认知障碍提供客观依据。

2.4 ERPs 在癫痫患者共病精神障碍中的应用

由于癫痫是一种慢性脑部疾病, 其反复发作可给患者带来精神心理压力, 进而转变为焦虑抑郁情绪。有研究认为在成人癫痫患者中, 焦虑患病率大概在 11% ~ 50%^[4], 是造成患者生活质量下降的最显著预测因子, 成人癫痫患者出现焦虑症状还与自杀风险增加、癫痫发作频率增加以及使用 ASMs 或癫痫手术后癫痫控制效果较差相关, 焦虑可对癫痫患者的多个方面产生显著的影响^[36]。同样地, 抑郁情

绪也常见于癫痫患者, 有文献指出抑郁症状在对 ASMs 应答良好癫痫患者中患病率为 10% ~ 20%, 在耐药癫痫患者中患病率为 20% ~ 60%, 并且抑郁症状的患病率与癫痫发作控制的良好与否相关^[37-38]。

ERPs 广泛用于研究精神障碍性疾病, 可用于探究癫痫患者合并焦虑抑郁情绪的发生机制。Leen De Taeye 等^[39]发现, 消极的情绪人脸会使受试者反应时间变慢, 判断的准确性降低, 对 N170 分析发现, 无论是单独的癫痫, 还是癫痫与负面情绪的结合, 都不会损害正常的和早期的面部结构编码。而 LPP 提示合并负面情绪的癫痫患者会在刺激后期出现情绪调节障碍, 研究提示癫痫不会损害早期的基于物体的注意过程, 但合并负面情绪后则会出现晚期情绪调节障碍。在 Ioakeimidis 等^[40]的空心面具错觉实验中, 处于高度焦虑状态的受试者 P300 与 P600 波幅较大, 表现出与正常对照组相反的模式, 说明高度焦虑状态可造成注意资源分配以及后期信息加工受损。在一项有关 ERPs 的任务转换实验中, 任务转换条件下的焦虑得分与前额叶的 P2 峰值呈正相关, 证实焦虑可损伤认知的灵活性^[41]。在抑郁状态患者中可以观察到听觉 P3b 潜伏期延长, 波幅下降, 听觉 MMN 在持续时间偏差中波幅普遍减低, 在频率偏差中波幅增加^[42]。Wen 等^[43]在卒中后抑郁的患者中也发现了 P300 与 MMN 的潜伏期与波幅的变化, 与上述结果一致。

ERPs 作为一种客观的评估手段, 可结合量表测试早期准确识别癫痫患者是否合并焦虑抑郁症状, 弥补了量表测试主观性强、患者配合度不稳定的缺陷, 有助于对其提前干预, 提高生活质量, 改善长期预后。

2.5 ERPs 在抗癫痫发作药物治疗评价中的应用

ASMs 治疗与神经心理测试结果及 P300 参数显著相关。药物联合治疗可以减少癫痫发作的频率, 稳定大脑的生物电活动, 潜在地防止认知能力下降; 但另一方面, ASMs 的副作用也可能通过相互作用而增强导致认知功能障碍。大多数研究显示复合药物疗法会造成癫痫患者认知的轻度或中度下降以及 ERPs 等诱发电位参数的改变^[44-45]。

对服用 ASMs 的患者行 ERPs 检测发现, P300 潜伏期与血清 AEDs 浓度具有显著相关性, 并且不同的 AEDs 对 P300 的影响存在差异^[46-48]。有研究对接受不同 AEDs 治疗方案的癫痫患者行认知测试及 ERPs 检测, 发现癫痫患者的 P300 潜伏期明显延长, N200 及 P300 波幅明显降低, 与单一治疗的患者相比, 接受多种 AEDs 治疗的患者 P300 潜伏期

显著延长, N200 和 P300 波幅显著降低^[49]。ERPs 还可以用于评估 AEDs 对新生儿的影响, 有报道 MMN 可反映新生儿语言和情感加工功能是否受损, 在一项产前暴露于 AEDs 对新生儿的影响研究中, 发现产前暴露于 AEDs 的新生儿 P300 波幅下降, MMN 反应延迟并且波幅下降, 提示产前接触 AEDs 可能会影响新生儿情绪相关信息的听觉处理, 并且上述 ERPs 改变可在出生后几周内被检测到^[50]。

现有的 ASMs 种类繁多, 许多患者采取多药治疗的方式来控制癫痫发作, 在分析特定的 ASMs 作用时, 除了考虑它们的作用模式(通过离子通道调节突触兴奋性等)以及皮质-皮质下回路功能受损的程度来选择适合患者的 ASMs 以外, 还可对患者现使用药物与 ERPs 结合分析, 通过对比其服用药物前后的临床效果及客观的 ERPs 参数改变来个体化选用药物, 以期使患者达到最大获益。

2.6 ERPs 与迷走神经电刺激

癫痫患者除了药物治疗外, 还可进行手术治疗, 迷走神经电刺激 (Vagus nerve stimulation, VNS) 作为一种微创手术现已在癫痫治疗中得到广泛应用。对 VNS 潜在神经生物学的研究表明, 癫痫抑制作用主要是通过颈迷走神经的传入投射, 自下而上地靶向调节关键的中枢神经系统结构。迷走神经传入主要投射到脑干孤束核, 孤束核又将纤维发送到下丘脑和脑干核, 如蓝斑核和臂旁核, 这些核在调节涉及丘脑和边缘结构的皮层下和皮层癫痫回路的活动起重要作用。其中, 蓝斑-去甲肾上腺素能系统在癫痫发作中的作用尤为重要。ERPs 中 P3 成分反映注意和记忆过程, 其中 P3a 成分反映多巴胺能/额叶过程, P3b 成分与蓝斑-去甲肾上腺素能系统活动相关, 涉及海马等在记忆存储过程中具有基本功能的结构, 反映了颞顶连接的完整性^[51]。Murphy 等^[52]发现蓝斑-去甲肾上腺素能活性可通过 P3b 组分反映, 颞顶连接完整性降低或缺失会导致 P3b 振幅严重降低或丧失^[53-54]。Hödl 等^[55]发现在行 VNS 的患者中, 有应答者和无应答者在术前的 P3b 振幅有明显差异 ($P=0.03$)。De Taeye 等^[56]通过 P3 成分评估了 VNS 对脑内去甲肾上腺素能信号传导的影响, 发现在 VNS 有应答者中, 顶叶中线电极的 P300 振幅显著增加。上述结果提示 P300 可以作为行 VNS 手术患者的一项术前评估及预后指标, 可在一定程度上预测患者行 VNS 的预期效果及评估患者的术后应答效果。

2.7 ERPs 与立体定向脑电图

相比于头皮脑电只能记录大脑皮层的电信号,

立体定向脑电图 (Stereoelectroencephalography, SEEG) 能够记录脑深部结构的电生理活动, 包括海马、岛叶、杏仁核、扣带回等, 随着 SEEG 的广泛应用, 由 SEEG 提取出的 ERPs 成分由于其精准的时间效应优势被用来深入研究癫痫发作及共病障碍的病理生理机制。

有研究对药物难治性癫痫患者海马区置入 SEEG, 发现颞叶内侧 P300 (Medial Temporal Lobe P300, MTL-P300) 与癫痫发作及海马受损伤的情况相关。左侧海马体中 MTL-P300 的缺失、癫痫发作时左侧海马的参与以及癫痫持续时间是言语记忆缺陷的预测因素。左侧 MTL-P300 的振幅与术前言语记忆表现呈正相关。该研究表明 MTL-P300 可反映海马的功能状态, 并与记忆评分相关, 是一种易于识别的电生理标志物, MTL-P300 的缺失是海马硬化患者致痫区的一个神经生理标志, 同时这也适用于海马无结构性改变的患者, 即在无海马硬化的情况下, MTL-P300 的缺失也具有高特异性, 可以作为定位致痫区的标志^[57]。Kim 等^[58]结合 ERPs、功能磁共振成像 (Functional magnetic resonance imaging, fMRI) 和脑磁图 (Magnetoencephalogram, MEG) 分析发现海马旁皮层与从视觉刺激中提取熟悉的情境关联有关, 海马体旁的 N240 和 N360 与面孔的前后情景信息有关, 颞叶内侧存在致痫区可能会造成杏仁核、梭状回和海马旁回对面孔的分析受损。

由于 SEEG 可精准探测深部脑组织目标位置的脑电活动, 加之 ERPs 特有精准的锁时效应, 因此常通过行 SEEG 的癫痫患者来提取 ERPs, 用来探究一些具体脑组织的生理功能及发生病变时的病理生理过程。Takeyama 等^[59]对顽固性局灶性癫痫患者行 SEEG, 记录了 Go/No-Go 任务的 ERPs, 证明了次级运动区, 特别是前辅助运动区和额后中回在反应抑制中起重要作用, 为临床研究帕金森等疾病所致运动障碍相关机制提供了新的方法。Citherlet 等^[60]在岛叶对听觉加工中的作用研究中发现 N100 成分主要在后岛叶出现, 受任务条件影响小, 主要与听觉自动加工有关; P300 成分主要在前岛叶出现, 与任务相关信息的主动注意加工有关。Zhao 等^[61]区分了岛叶在识别记忆中的作用, 研究发现, 右侧岛叶可能通过专注于处理相同的信息来支持识别记忆, 而左前岛叶可能通过专注于处理不同的信息来支持冲突检测。

随着 SEEG 的不断发展, 一方面可以更好地通过手术方式帮助癫痫患者控制癫痫发作, 提高生活

质量；另一方面可以更加借助 SEEG 及 ERPs 分析技术更加深入地研究大脑功能，促进脑科学的发展，提高对各类神经疾病病理生理层面的认识，为药物研发及疾病的治疗提供靶点，从而达到精准治疗的目的。

3 小结与展望

癫痫作为一项长期、慢性疾病，对癫痫患者的管理应该是多方面的，除了控制发作外，还需对其共患病有充分的认识。癫痫患者需要定期行脑电图检测，ERPs 是从脑电中提取的成分，可以客观反映患者心理加工过程是否受损。目前临床采用的范式多为听觉 Oddball 及视觉刺激，不同类型的范式诱发出的 ERPs 成分是否存在差异还有待考证，未来还需要研究更多种类的范式来满足临床及科研的需要；此外，需要制定较为统一的具体适用于临床的 ERPs 执行操作标准及 ERPs 参数评价的标准，有利于对患者的病情进行标准化的评估；对于行手术治疗的癫痫患者，可以将 ERPs 联合 fMRI, PET-CT 等方式深入研究癫痫患者的脑功能代谢情况，为术前评估及术后脑功能评价提供更为完善的方法；随着 SEEG 的发展，可结合多种类型的范式对目标区域行 ERPs 检测，进一步探索相关结构的生理功能及病变后的病理生理过程。ERPs 与癫痫患者认知障碍、焦虑抑郁情绪、药物及手术治疗方案之间的相关性现已有诸多临床研究证实，但具体应用于临床诊断还需要广泛积累不同类型癫痫患者的临床数据，进行更大规模的临床研究来确定其敏感度及特异度，通过大数据分析或许将来有望将 ERPs 加入各类疾病的诊断标准当中。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy in adults. *The Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- 2 Ding D, Zhou D, Sander JW, *et al.* Epilepsy in China: major progress in the past two decades. *The Lancet Neurology*, 2021, 20(4): 316-326.
- 3 Zhong R, Li M, Chen Q, *et al.* The P300 event-related potential component and cognitive impairment in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in neurology*, 2019, 10: 943.
- 4 Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, *et al.* Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia*, 2017, 58(6): 973-982.
- 5 Sowndhararajan K, Kim M, Deepa P, *et al.* Application of the P300 event-related potential in the diagnosis of epilepsy disorder: a review. *Scientia pharmaceutica*, 2018, 86(2): 10.
- 6 Wang Z, Luo Z, Li S. Anxiety screening tools in people with epilepsy: a systematic review of validated tools. *Epilepsy & Behavior*, 2019, 99: 106392.
- 7 Gill SJ, Lukmanji S, Fiest KM, *et al.* Depression screening tools in persons with epilepsy: a systematic review of validated tools. *Epilepsia*, 2017, 58(5): 695-705.
- 8 拉克, 洪祥飞, 刘岳庐, 编. 事件相关电位基础(第2版). 上海: 华东师范大学出版社, 2019: 4-9, 91-96.
- 9 Bourisly AK. Effects of aging on P300 between late young-age and early middle-age adulthood: an electroencephalogram event-related potential study. *NeuroReport*, 2016, 27(14): 999-1003.
- 10 Tomé D, Barbosa F, Nowak K, *et al.* The development of the N1 and N2 components in auditory oddball paradigms: a systematic review with narrative analysis and suggested normative values. *Journal of neural transmission*, 2015, 122: 375-391.
- 11 Chayasirisobhon WV, Chayasirisobhon S, Tin S N, *et al.* Scalp-recorded auditory P300 event-related potentials in new-onset untreated temporal lobe epilepsy. *Clinical EEG and neuroscience*, 2007, 38(3): 168-171.
- 12 Donchin E, Coles MGH. Is the P300 component a manifestation of context updating?. *Behavioral and brain sciences*, 1988, 11(3): 357-374.
- 13 Fabiani M, Karis D, Donchin E. Effects of mnemonic strategy manipulation in a Von Restorff paradigm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1990, 75(1-2): 22-35.
- 14 Vecchio F, Babiloni C, Lizio R, *et al.* Resting state cortical EEG rhythms in Alzheimer's disease: toward EEG markers for clinical applications: a review. *Supplements to Clinical neurophysiology*, 2013, 62: 223-236.
- 15 Polich J, Ladish C, Burns T. Normal variation of P300 in children: age, memory span, and head size. *International Journal of Psychophysiology*, 1990, 9(3): 237-248.
- 16 郝道剑, 李哲, 董安琴, 等. 神经电生理技术在重症昏迷患者评估中的应用进展. *现代电生理学杂志*, 2022, 29(1): 7.
- 17 Sun L, Zheng X, Liu C, *et al.* The detection of the negative effects of interictal epileptiform discharges on cognition: an event-related potential study. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 2019, 207(3): 209-216.
- 18 Mogi T, Tsunoda T, Yoshino A. Altered upright face recognition and presence of face inversion effect in temporal lobe epilepsy: an event-related potential study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2019, 73(5): 269-276.
- 19 Pihlaja M, Failla L, Peräkylä J, *et al.* Reduced frontal Nogo-N2 with uncompromised response inhibition during transcutaneous vagus nerve stimulation—more efficient cognitive control? *Frontiers in Human Neuroscience*, 2020, 14: 561780.
- 20 Yam M, Glatt S, Nosatzki S, *et al.* Limited ability to adjust N2 amplitude during dual task walking in people with drug-resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 793212.
- 21 Trimmel K, Sachsenweger J, Lindinger G, *et al.* Lateralization of language function in epilepsy patients: A high-density scalp-derived event-related potentials (ERP) study. *Clinical Neurophysiology*, 2017, 128(3): 472-479.
- 22 黄家俊, 熊艳, 吴建平, 等. 事件相关电位 N400在新诊断特发性或隐源性青年癫痫患者认知功能障碍研究中的应用. *四川医学*, 2022, 11(7): 43.
- 23 Titiz AS, Mahoney JM, Testorf ME, *et al.* Cognitive impairment in

- temporal lobe epilepsy: role of online and offline processing of single cell information. *Hippocampus*, 2014, 24(9): 1129-1145.
- 24 Hoffmann M. The human frontal lobes and frontal network systems: an evolutionary, clinical, and treatment perspective. *International Scholarly Research Notices*, 2013, 13(2): 256-261.
 - 25 Novak A, Vizjak K, Rakusa M. Cognitive impairment in people with epilepsy. *Journal of Clinical Medicine*, 2022, 11(1): 267.
 - 26 Mazarati A, Maroso M, Iori V, *et al.* High-mobility group box-1 impairs memory in mice through both toll-like receptor 4 and receptor for advanced glycation end products. *Experimental Neurology*, 2011, 232(2): 143-148.
 - 27 Lorigados Pedre L, Gallardo JM, Morales Chacón LM, *et al.* Oxidative stress in patients with drug resistant partial complex seizure. *Behavioral Sciences*, 2018, 8(6): 59.
 - 28 Mishra P, Mittal AK, Rajput SK, *et al.* Cognition and memory impairment attenuation via reduction of oxidative stress in acute and chronic mice models of epilepsy using antiepileptogenic Nuxvomica. *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, 267: 113509.
 - 29 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. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2019, 46(4): 360-372.
 - 30 Holmes GL. Interictal spikes as an EEG biomarker of cognitive impairment. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2022, 39(2): 101-112.
 - 31 Jeżowska-Jurczyk K, Jurczyk P, Budrewicz S, *et al.* Evaluation of event-related potentials in assessing cognitive functions of adult patients with epilepsy of unknown etiology. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, 12(7): 2500.
 - 32 Casali RL, do Amaral MIR, Boscariol M, *et al.* Comparison of auditory event-related potentials between children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2016, 59: 111-116.
 - 33 Picton T W. The P300 wave of the human event-related potential. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 1992, 9: 456-456.
 - 34 Jiang Y, Hu Y, Wang Y, *et al.* Empathy and emotion recognition in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2014, 37: 139-144.
 - 35 Jiang YB, Zhu MY, Yu F, *et al.* Impaired empathy in patients with idiopathic generalized epilepsy: an event-related potentials study. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 111: 107274.
 - 36 Hingray C, McGonigal A, Kotwas I, *et al.* The relationship between epilepsy and anxiety disorders. *Current Psychiatry Reports*, 2019, 21: 1-13.
 - 37 Conway CR, Udaiyar A, Schachter SC. Neurostimulation for depression in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 88: 25-32.
 - 38 Kwon OY, Park SP. Frequency of affective symptoms and their psychosocial impact in Korean people with epilepsy: a survey at two tertiary care hospitals. *Epilepsy & Behavior*, 2013, 26(1): 51-56.
 - 39 De Taeye L, Pourtois G, Meurs A, *et al.* Event-related potentials reveal preserved attention allocation but impaired emotion regulation in patients with epilepsy and comorbid negative affect. *Plos one*, 2015, 10(1): e0116817.
 - 40 Ioakeimidis V, Khachatoorian N, Haenschel C, *et al.* State anxiety influences P300 and P600 event-related potentials over parietal regions in the hollow-mask illusion experiment. *Personality Neuroscience*, 2021, 4: e2.
 - 41 Du M, Peng Y, Li Y, *et al.* Effect of trait anxiety on cognitive flexibility: Evidence from event-related potentials and resting-state EEG. *Biological Psychology*, 2022, 170: 108319.
 - 42 Kangas E S, Vuoriainen E, Lindeman S, *et al.* Auditory event-related potentials in separating patients with depressive disorders and non-depressed controls: a narrative review. *International Journal of Psychophysiology*, 2022, 12(3): 456-460.
 - 43 Wen QH, Liu Y, Chen HD, *et al.* Relationship Between Depression After Hemorrhagic Stroke and Auditory Event-Related Potentials in a Chinese Patient Group. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2022, 112: 1917-1925.
 - 44 Wang L, Chen S, Liu C, *et al.* Factors for cognitive impairment in adult epileptic patients. *Brain and Behavior*, 2020, 10(1): e01475.
 - 45 Miller L A, Galioto R, Tremont G, *et al.* Cognitive impairment in older adults with epilepsy: characterization and risk factor analysis. *Epilepsy & Behavior*, 2016, 56: 113-117.
 - 46 Naganuma Y, Konishi T, Hongou K, *et al.* Auditory event-related potentials in benign childhood epilepsy with centrotemporal spike: the effects of carbamazepine. *Clinical Electroencephalography*, 1994, 25(1): 8-12.
 - 47 Tumay Y, Altun Y, Ekmekci K, *et al.* The effects of levetiracetam, carbamazepine, and sodium valproate on P100 and P300 in epileptic patients. *Clinical neuropharmacology*, 2013, 36(2): 55-58.
 - 48 Kubota F, Kifune A, Shibata N, *et al.* Study on the P300 of adult epileptic patients (unmedicated and medicated patients). *Journal of Epilepsy*, 1998, 11(6): 325-331.
 - 49 Šarić Jurić J, Jurić S, Marković I, *et al.* Effect of antiepileptic drugs on P300 event-related potentials in patients with epilepsy. *Acta clinica Croatica*, 2021, 60(Supplement 3): 39-43.
 - 50 Videman M, Stjerna S, Wikström V, *et al.* Prenatal exposure to antiepileptic drugs and early processing of emotionally relevant sounds. *Epilepsy & Behavior*, 2019, 100: 106503.
 - 51 Knight RT. Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature*, 1996, 383(6597): 256-259.
 - 52 Murphy PR, Robertson IH, Balsters JH, *et al.* Pupillometry and P3 index the locus coeruleus–noradrenergic arousal function in humans. *Psychophysiology*, 2011, 48(11): 1532-1543.
 - 53 Verleger R, Heide W, Butt C, *et al.* Reduction of P3b in patients with temporo-parietal lesions. *Cognitive Brain Research*, 1994, 2(2): 103-116.
 - 54 Soltani M, Knight RT. Neural origins of the P300. *Critical Reviews™ in Neurobiology*, 2000, 14(3-4).
 - 55 Hödl S, Carrette S, Meurs A, *et al.* Neurophysiological investigations of drug resistant epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation to differentiate responders from non-responders. *European Journal of Neurology*, 2020, 27(7): 1178-1189.
 - 56 De Taeye L, Vonck K, van Bochove M, *et al.* The P3 event-related potential is a biomarker for the efficacy of vagus nerve stimulation in patients with epilepsy. *Neurotherapeutics*, 2014, 11: 612-622.
 - 57 de Andrade Morange D, Laguitton V, Carron R, *et al.* Hippocampal intracerebral evoked potentials as a marker of its functionality in drug-resistant epilepsy. *Neurophysiologie Clinique*, 2022, 52(4): 323-332.
 - 58 Kim JW, Brückner KE, Badenius C, *et al.* Face-induced gamma oscillations and event-related potentials in patients with epilepsy: an intracranial EEG study. *BMC neuroscience*, 2022, 23(1): 36.
 - 59 Takeyama H, Matsumoto R, Usami K, *et al.* Secondary motor areas for response inhibition: an epicortical recording and stimulation

- study. *Brain Communications*, 2022, 4(4): fcac204.
- 60 Citherlet D, Boucher O, Tremblay J, *et al.* Spatiotemporal dynamics of auditory information processing in the insular cortex: an intracranial EEG study using an oddball paradigm. *Brain Structure and Function*, 2020, 225: 1537-1559.
- 61 Zhao C, Wang Y. The distinct roles of insular subareas in recognition memory: a stereo-electroencephalography study. *Neuroreport*, 2018, 29(6): 459-465.

Krüppel 样因子 4 在神经系统疾病中的作用研究进展



杨阳, 孙洪英

包头医学院第一附属医院 神经内科(包头 014010)

【摘要】 Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 是 Krüppel 样转录因子蛋白家族的一员, 是一种进化保守的含锌指转录因子, 参与调节多种细胞过程, 如细胞生长、增殖、分化和侵袭等, KLF4 在体内多种组织细胞中均有表达, 在许多生理及病理情况下都有广泛的作用。诸多研究表明 KLF4 参与神经炎症反应、氧化应激、细胞凋亡和轴突再生等多种神经生物过程, 与癫痫、脑卒中、阿尔兹海默病等多种神经系统疾病有着密切联系。现就 KLF4 在神经系统疾病发生发展中的作用进行综述, 有助于深入了解疾病的发病机制, 并为神经系统疾病提供潜在的临床治疗靶点。

【关键词】 Krüppel 样因子 4; 神经系统疾病; 癫痫; 阿尔兹海默病; 缺血性脑卒中

Research progress on the role of Krüppel-like factor 4 in neurological diseases

YANG Yang, SUN Hongying

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014010, China

Corresponding author: SUN Hongying, Email: sunhongying2004@sina.com

【Abstract】 Krüppel-like factor 4 (KLF4) is a member of the sample Krüppel transcription factor protein family, is an evolutionary conservative contain zinc finger transcription factors, involved in regulating many cellular processes, such as cell growth, proliferation, differentiation and invasion, KLF4 expression in a variety of tissues and cells in the body, has widely in many physiological and pathological conditions. Many studies have shown that KLF4 is involved in neurobiological processes such as neuroinflammation, oxidative stress, apoptosis and axon regeneration, and is closely related to a variety of nervous system diseases such as epilepsy, stroke, and Alzheimer's disease. Now KLF4 in its role in the development of nervous system diseases were reviewed, help to understand the pathogenesis of the disease and clinical treatment for diseases of the nervous system to provide potential targets.

【Key words】 Krüppel-like factor 4; Neurological disorders; Epilepsy; Alzheimer's disease; Ischemic stroke

Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 最初发现是在胃肠上皮细胞中表达, 是含有锌指结构的转录因子, 曾被称为胃肠富集 KLF (Gut-enriched KLF) 或表皮锌指因子 (Epi-thelial zinc finger, EZF)^[1]。人类 KLF4 由 513 个氨基酸组成, 基因定位于染色体 9q31, 长度为 5.6 kb, 含有转录激活调节结构域、转录抑制调节结构域、DNA 结合结构域、核定位序列四个主要功能结构域, 这种结构决定了 KLF4 可通过与其他因子相互作用和调节 DNA 结合效率从而影响转录调节活性的特异性。KLF4 是一种多功能转录因子, 参与调节细胞

的生长、增殖、分化和侵袭等, 通过磷酸化、乙酰化、甲基化和泛素化介导基因激活在多个水平上受到调控^[2]。KLF4 的表达在转录和转录后水平均受到调控, 其具有双重调节作用, 通过激活或抑制多个基因的转录活性参与多种细胞功能^[3], 因此在肿瘤研究中成为热门话题。大量的研究表明 KLF4 是一种抑癌基因, 然而在乳腺癌和胶质母细胞瘤起到促癌作用。在病理生理学中, KLF4 也是环境依赖性的抗炎和促炎因子, 这使得 KLF4 在动脉粥样硬化中的促进或是抑制作用依赖于靶基因和靶细胞决定^[4], 因此, KLF4 在疾病中的具体作用依赖于具体的信号通路及细胞环境等多种复杂因素, 目前的研究表明 KLF4 下游重要的分子靶点包括 P21、P53、Cyclin-D 等。在神经系统中, KLF4 不仅调控



神经元的增殖和分化,也对轴突生长的调控起关键作用,提示其可能介导了多种神经系统疾病的发生,近年来逐渐成为神经学领域的研究热点。

1 KLF4 在神经系统疾病中的独特作用

KLF4 在各种神经系统疾病的发生和发展中起着重要作用,包括癫痫、阿尔兹海默病、帕金森病、脑卒中、精神分裂症和脑积水等多种疾病。然而 *KLF4* 在疾病中起到保护作用还是促进作用尚未可知。*KLF4* 自身就具有双重调节作用,其在疾病中的调控作用很难明确。脑发育过程中 *KLF4* 过表达可诱导脑积水,帕金森病中过表达 *KLF4* 可促进 1-甲基-4-苯基吡啶离子 (1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP+) 的神经毒性,增加细胞易感性和氧化应激;而在癫痫模型中过表达 *KLF4* 对癫痫有抑制作用。*KLF4* 的同种作用也可以体现在不同的疾病状态下,例如: *KLF4* 参与的炎症反应涉及多种疾病,其可以产生不同的疾病状态离不开炎症与疾病本身病理基础的关系。癫痫的发生通常伴随着胶质细胞的增生, *KLF4* 介导胶质细胞产生炎症介质导致神经组织微环境中持续的炎症状态加重了癫痫后脑损害;阿尔兹海默病的病理基础与淀粉样蛋白- β (Amyloid β , A β) 沉积密切相关,而 *KLF4* 参与 A β 沉积可导致小胶质细胞和星形胶质细胞产生炎症介质;缺血性脑卒中是由于脑血管病变所致的脑组织缺血、缺氧,血管内皮细胞富集的 *KLF4* 介导的血管炎症与脑血管病变有着深入的联系。*KLF4* 参与调节氧化应激、神经炎症、神经元凋亡和突触再生等多种细胞过程,这表明 *KLF4* 作为一种潜在的靶点对神经系统疾病的发生发展有很大影响。以下重点讨论 *KLF4* 参与癫痫、阿尔兹海默病、缺血性脑卒中可能的机制和相关通路。

1.1 KLF4 与癫痫

癫痫是一种常见的神经系统疾病,表现为脑内神经元同步异常放电所引起的突发性、反复性、短暂性的中枢神经系统功能紊乱,以反复发作和进行性加重为主要特点,通常伴有不可预知的痫性发作,给患者的正常生活和工作造成了极大的影响^[5]。因此,寻找潜在的原因和更有效的治疗方法以提高患者的生活质量就变得越来越紧迫。然而,癫痫的病因十分复杂,关于其确切的发病机制的研究仍在进行中。据报道癫痫的发生是由氧化应激、细胞凋亡、突触传递和突触可塑性、离子转运、通道和受体功能、神经递质代谢和转录因子等多种因素引起的^[6]。研究发现,癫痫小鼠海马中 *KLF4* 表达下调,

而上调 *KLF4* 对癫痫的发作有抑制作用^[7]。*KLF4* 参与癫痫发生的具体机制可能是开发新的癫痫治疗策略的重要靶点。

结合国内外研究发现, *KLF4* 参与癫痫的机制可能与神经炎症、轴突再生、神经保护作用 and 神经递质及其受体功能异常等相关。炎症在癫痫的发生和发展中起重要作用,神经炎症可能会对神经兴奋性和癫痫易感性产生影响。小胶质细胞免疫炎症功能失调是诱发或促成癫痫发作的常见因素^[8]。许文博等人研究发现, *KLF4* 敲除小鼠海马中,小胶质细胞标志物 (Iba-1)、星形胶质细胞标志物 (GFAP) 显著升高并且补体信号通路 (C1q、C3、C4) 亢进,这表明 *KLF4* 敲除可能会参与诱导炎症反应发作,正是这种脑部炎症促进了神经元的高兴奋性和癫痫发作。癫痫较常见的一种病理变化是突触重塑。突触相关蛋白 PSD95 是评价突触可塑性的关键指标。*KLF4* 敲除小鼠的海马中检测到 PSD95 和 G1Ua1 蛋白也呈现显著性降低, *KLF4* 敲除会降低突触可塑性^[9]。*KLF4* 上调后导致海马神经元轴突再生能力下降,而下调 *KLF4* 可显著增加海马神经元轴突再生,苔藓纤维出芽显著增加^[10]。*KLF4* 是 P53 的上游蛋白, P53 对轴突生长有重要作用,但其蛋白表达与苔藓纤维出芽无关^[11]。研究表明 *KLF4* 表达增加可直接引起 P53 表达下调,因此 *KLF4*/P53 信号通路参与癫痫诱发和抗癫痫作用^[12]。P53 可能通过升高神经生长因子活性起到神经保护作用。目前研究认为谷氨酸作为兴奋性神经递质可导致癫痫发作,其毒性也与继发性脑损害密切相关。体外研究发现,谷氨酸能刺激触发神经元中 *KLF4* mRNA 和蛋白水平的快速升高^[13]。*KLF4* 可能通过调控谷氨酸兴奋性信号传递等影响癫痫发作。*c-fos* 是参与细胞活动的重要基因, *c-fos* 被过度激活后即可病理性调控多个下游基因表达,通过级联放大效应将致病因素的刺激转换为中枢神经系统内细胞的病理增殖、分化或凋亡,最终形成癫痫^[14]。海马和梨状皮质是癫痫相关的重要脑区。*KLF4* 过表达对戊四唑 (PTZ) 诱导的癫痫小鼠产生抗癫痫作用,显著减少海马和梨状皮层 *c-fos* 表达^[15]。PTZ 主要作用于 GABA-A 受体,所以过表达 *KLF4* 可能通过活化海马的 GABA 系统而起到抗癫痫作用。GABA 是最重要的抑制性神经递质之一,而 GAD67 参与 GABA 的形成。*KLF4* 过表达后 GAD67 的表达增加,上调的 GAD67 导致癫痫小鼠发作次数明显减少,海马神经元 *c-fos* 表达也显著下降。神经系统外源的 GAD67 也可以产生抗癫痫作用^[16],

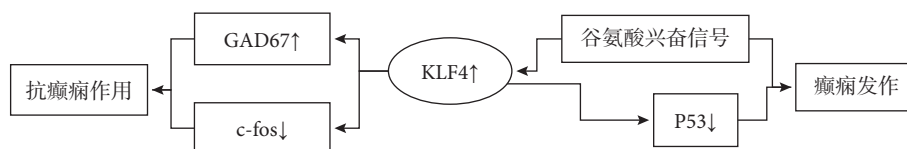


图1 KLF4 ↑参与癫痫的作用通路

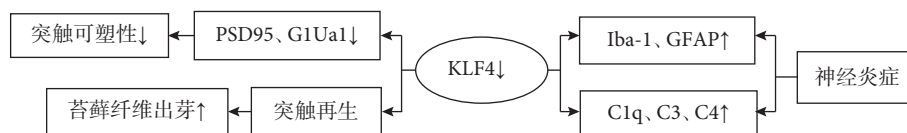


图2 KLF4 ↓参与癫痫的作用通路及病理基础

由此猜测 *KLF4* 的抗癫痫作用可能是通过激活 GAD67 介导的。*KLF4* 也是神经系统发育时期的重要调控因子,因此, *KLF4* 在胚胎时期的调控是否是原发性癫痫的发病机制之一,这可能对癫痫的预防起到重要作用。*KLF4* 参与癫痫的调控是通过何种通路和分子机制尚未明确,关于其下游作用靶点及具体作用通路值得进一步深入研究(图1、2)。

1.2 *KLF4* 与阿尔兹海默病

阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种进行性神经退行性疾病,包括认知和记忆功能障碍,各种精神症状和行为异常,进行性痴呆是最常见的临床特征^[17]。其最主要病理特征包括 Aβ 异常沉积引起的老年斑形成和 tau 积聚引起的神经原纤维缠结^[18]。近年来陆续提出氧化应激、炎症反应、胰岛素信号传导通路障碍、线粒体功能障碍等多种假说,但其具体发病机制目前并不明确。Aβ 沉积、氧化应激和铁积累的累积损伤可导致阿尔兹海默病患者神经元功能障碍和细胞凋亡。阿尔兹海默病患者脑中的氧化应激现象非常明显,氧化应激是 Aβ 积累和 tau 过度磷酸化的重要因素。过量的 Aβ 沉积会刺激小胶质细胞和星形胶质细胞释放促炎介质,如细胞因子、趋化因子、活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 和补体蛋白等影响因素导致氧化应激,而氧化应激可以刺激 Aβ 的产生^[19]。因此, Aβ 和氧化应激可以相互作用并影响阿尔兹海默病的进展。此外,炎症的恶性循环进一步加重了神经细胞的功能障碍和细胞凋亡,导致了阿尔兹海默病的加重。抗氧化应激和抗炎作用在阿尔兹海默病的治疗中就显得尤为重要。近年来,有研究表明激活的 P53 在小胶质 BV2 细胞中介导寡聚物 Aβ42 可以增加 *KLF4* 的表达, *KLF4* 的敲除可恢复 Aβ42 介导的神经炎症^[20],这表明 *KLF4* 表达可能抑制 Aβ42 诱导的神经炎症(图3)。*KLF4* 可能通过抑制炎症信号参与了阿尔兹海默病的氧化应激。

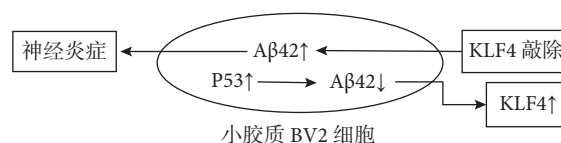


图3 *KLF4* 与 Aβ42 介导的神经炎症

持续的氧化应激也可导致神经元的凋亡,越来越多证据表明阿尔兹海默病患者脑中神经元丢失的机制是由神经元凋亡引起,而神经元凋亡反过来又可加速阿尔兹海默病进展。*KLF4* 表达增加可能通过增加 B 细胞淋巴瘤-2 (B cell lymphoma-2, Bcl-2) 及神经元凋亡抑制蛋白 (NAIP) 的表达介导神经元的抗凋亡作用^[21]。而在白血病中, *KLF4* 通过下调 Bcl-2 和上调 Bax 促进过氧化氢诱导的细胞凋亡^[22]。相同的结论是 Zhu 等^[13] 在体外实验中发现 *KLF4* 的过表达使神经元对胱天蛋白酶-3 (cysteine aspartic acid specific protease-3, Caspase-3) 活性敏感。因此, *KLF4* 被证明既可抑制细胞凋亡,也可促进细胞凋亡。目前已证实关于 *KLF4* 在细胞中的作用是双向的。在阿尔兹海默病中,更倾向于它的抗凋亡作用, Su 等^[23] 研究发现,敲除 *KLF4* 后 caspase-1 增加、神经生长因子保护神经元的能力下降, *KLF4* 是丝裂原活化蛋白激酶 5 (ERK5) 新的下游靶点, ERK5 的激活可以部分减少过氧化氢诱导的海马神经元死亡,这些结果证实了 *KLF4* 具有抗凋亡的特性。此外, AD 也是一种突触功能障碍。*KLF4* 在抑制轴突生长中起重要作用,敲除 *KLF4* 可增强轴突再生,加快轴突生长速度, *KLF4* 表达降低通过酪氨酸激酶/信号转导和转录活化因子 3 (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription 3, JAK/STAT3) 通路促进轴突再生,这表明 *KLF4* 可能通过 JAK-STAT3 通路促进轴突再生来影响阿尔兹海默病的发生发展^[24](图4)。另一方面,大脑中铁负荷的增加加速了 Aβ 和过度磷酸化的 tau 缠结的

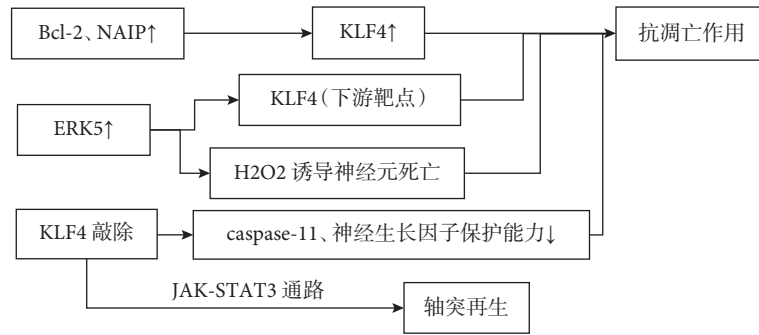


图 4 KLF4 在 AD 中的抗凋亡作用和轴突生长

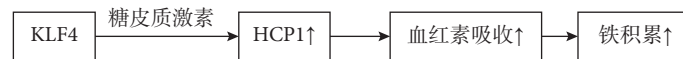


图 5 KLF4 与铁代谢的关系

形成，同时也增强了它们的毒性，铁平衡失调可能导致毒性病理特征^[25]。研究发现，*KLF4* 介导了糖皮质激素对血红素载体蛋白 1 (HCP1) 的上调，上调的 HCP1 能够促进血红素的吸收^[26]，血红素是人体功能铁的主要组成成分，因此，可能加剧了脑内铁的积累，增加细胞凋亡或功能障碍，加重脑损伤 (图 5)。综上所述，*KLF4* 可能参与了 AD 抗炎、抗凋亡、轴突再生和铁积累等过程，这些发现表明 *KLF4* 是 AD 的潜在治疗靶点。然而，*KLF4* 对 AD 影响的深层细胞和分子机制尚不清楚，需要进一步研究。

1.3 KLF4 与缺血性脑卒中

缺血性脑卒中是指因脑部血液循环障碍，缺血、缺氧所致的局限性脑组织的缺血性坏死或软化，进而导致脑进行性梗死和神经功能受损，是全世界致残、致死的主要原因之一^[27]。脑梗死后遗留的偏瘫、失语、认知障碍等症状给家庭和社会带来沉重的负担，虽然目前大多数脑卒中患者可获得溶栓和血管内血栓切除术等有效治疗方法，但效果仍然欠佳^[28]，因此对脑梗死发病机制的深入研究至关重要。缺血性脑卒中病理过程在脑动脉闭塞后数秒钟至数分钟触发，脑细胞缺血、缺氧导致细胞内乳酸增加，毒性兴奋性神经递质增加，自由基产生，细胞发生凋亡、水肿。

炎症过程已被证明参与动脉粥样硬化的过程以及脑血管疾病的发病机制，脑缺血损伤后产生的炎症介质触发的复杂信号级联反应也决定着脑卒中结局^[29]。*KLF4* 富集于内皮细胞中且抑制炎症信号的激活，在内皮细胞中过表达可诱导多种内皮因子，包括内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 和血栓调节蛋白 (Thbd)，起到抗炎和抗血栓的作用；*KLF4* 也可抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 诱导的血管细胞粘

附分子 1 (VCAM-1) 的表达，起到抑制动脉炎症，调节血管损伤后新内膜形成的作用^[30] (图 6)。重要的是，*KLF4* 可以保护脑微血管内皮细胞免受缺血性卒中诱导的凋亡。*KLF4* 对血脑屏障的完整性具有保护作用可显著减轻血脑屏障渗漏，其是通过上调核因子红细胞系 2 相关因子 2 (Nuclear Factor erythroid2-Related Factor 2, *Nrf2*) / 硫氧还蛋白 1 (Thioredoxin1, Trx1) 通路，提供血脑屏障完整性的神经保护作用。*Nrf2* 是抗氧化系统的关键分子，可以启动抗氧化酶的表达，抑制氧化应激^[31]。*KLF4* 的神经保护作用也可能与缺血性脑卒中急性期氧化应激抑制有关。在缺血性卒中急性期，线粒体功能障碍、炎症级联和能量代谢紊乱会导致脑梗死、神经功能损伤和血脑屏障损伤等，这使得多种自发保护机制立即被激活以维持细胞内稳态。*KLF4* 在脑缺血损伤后被发现上调，*KLF4* 通过改善缺血性卒中后血管内皮炎症和调节紧密连接蛋白表达来减轻脑血管损伤，表明 *KLF4* 对缺血性脑损伤具有血管保护作用^[30]。此外，*KLF4* 可能是 MALA T1 启动子的一个结合位点，其上调直接增加 MALA T1 的表达，通过减少炎症反应和细胞凋亡来激活自发保护机制，MALA T1 是 *KLF4* 在脑缺血损伤后发挥保护作用的转录靶点^[32]。除了脑血管内皮细胞外，还有大量反应性星形胶质细胞表达 *KLF4*，脑卒中发生后，星形胶质细胞立即被激活。经典激活的星形胶质细胞 (A1 亚型) 通过释放促炎介质发挥神经毒性作用，而选择性激活的星形胶质细胞 (A2 亚型) 通过分泌抗炎介质发挥神经保护作用。C3 和 S100A10 被认为是 A1 和 A2 星形胶质细胞的标记物，增强的 *KLF4* 可以抑制脑缺血后 A1 星形胶质细胞 C3 的表达，促进 A2 型星形胶质细胞的活化^[33]

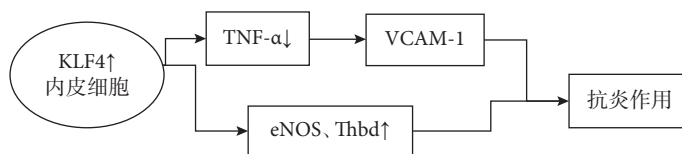


图6 KLF4 ↑ 在内皮细胞中的抗炎作用通路

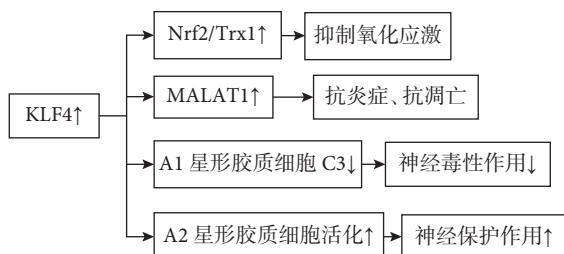


图7 KLF4 ↑ 参与缺血性脑卒中的作用

(图7)。KLF4可抑制脑缺血后星形胶质细胞的神经毒性极化，促进其神经保护性极化。急性缺血性脑卒中患者血清中KLF4水平与梗死面积呈负相关，这表明KLF4水平可以反映缺血性脑卒中的严重程度且在发病机制中发挥着保护作用，循环KLF4可能作为预测急性缺血性脑卒中预后的潜在生物标志物。综上所述，在缺血性脑卒中中，KLF4通过减少梗死面积，抑制氧化应激，恢复血脑屏障功能和促进神经长期恢复等功能来起到神经保护作用。然而，还需要进一步的研究来阐明KLF4在缺血性脑卒中的具体分子机制，更好地了解KLF4在这一过程中所起的作用可以为未来缺血性脑卒中的预防和治疗提供了新的概念证明和潜在靶点。

2 小结与展望

文章对KLF4在神经系统疾病中可能的作用机制和途径进行了综述，涉及到多种分子及信号通路共同调控，但其具体调控机制尚不能完全阐明。KLF4在不同的细胞环境及细胞类型中又通过不同的通路和分子机制发挥着同种或者相反的作用，因而是否可以通过KLF4而阐明相关疾病的内部关联，这些问题都将有待进一步研究。随着对KLF4越来越多的研究，证实了其在神经系统的发育阶段和相关疾病的调节中具有重要意义，KLF4有望成为特定的生物标志物或治疗的潜在干预靶点，更具体的机制及靶点将进一步明确，未来通过KLF4对于神经系统疾病的预防及治疗或将成为一种可行的方案。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 He Z, He J, Xie K. KLF4 transcription factor in tumorigenesis. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 118.
- 2 Ghaleb AM, Yang VW. Krüppel-like factor 4 (KLF4): what we currently know. *Gene*, 2017, 611: 27-37.
- 3 Evans PM, Liu C. Roles of Krüppel-like factor 4 in normal homeostasis, cancer and stem cells. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 2008, 40(7): 554-564.
- 4 Yang C, Xiao X, Huang L, et al. Role of Krüppel-like factor 4 in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*, 2021, 512: 135-141.
- 5 Hauser RM, Henshall DC, Lubin FD. The epigenetics of epilepsy and its progression. *The Neuroscientist*, 2018, 24(2): 186-200.
- 6 Goldberg EM, Coulter DA. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*, 2013, 14(5): 337-349.
- 7 Chen Y, Chen J, Chen Y, et al. miR-146a/KLF4 axis in epileptic mice: a novel regulator of synaptic plasticity involving STAT3 signaling. *Brain Research*, 2022, 1790: 147988.
- 8 刘黔飞, 刘瑛, 叶兰, 等. 小胶质细胞参与癫痫发病机制的研究进展. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2023, 32(4): 225-228.
- 9 许文博. 条件性KLF4敲除小鼠的建立及癫痫分子发病机制研究. 吉林大学, 2022, 硕士学位论文.
- 10 郭家伶. KLF4在PTZ点燃模型大鼠海马苔藓纤维出芽过程中的动态表达. 中南大学, 2013, 硕士学位论文.
- 11 李莉. PTZ点燃模型大鼠海马P53表达与苔藓纤维出芽关系的研究. 中南大学, 2014, 硕士学位论文.
- 12 刘伟. 转录因子KLF-4的抗癫痫作用及其机制研究. 吉林大学, 2019, 硕士学位论文.
- 13 Zhu S, Tai C, MacVicar BA, et al. Glutamatergic stimulation triggers rapid Krüppel-like factor 4 expression in neurons and the overexpression of KLF4 sensitizes neurons to NMDA-induced caspase-3 activity. *Brain Res*, 2009, 1250: 49-62.
- 14 刘晓军, 雷梅芳, 张玉琴. 即早基因c-fos与神经系统疾病的研究进展. *天津医科大学学报*, 2011, 17(1): 137-139.
- 15 张欣. GABA-A受体介导的KLF4对癫痫的调控机制的研究. 吉林大学, 2019, 硕士学位论文.
- 16 Shimazaki K, Kobari T, Oguro K, et al. Hippocampal GAD67 Transduction Using rAAV8 Regulates Epileptogenesis in EL Mice. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2019(13): 180-186.
- 17 Jiang S, Nandy P, Wang W, et al. Mfn2 ablation causes an oxidative stress response and eventual neuronal death in the hippocampus and cortex. *Mol Neurodegener*, 2018, 13(1): 5.
- 18 Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*, 2004, 430(7000): 631-639.
- 19 Chen Z, Zhong C. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull*, 2014, 30(2): 271-281.
- 20 Li L, Zi X, Hou D, et al. Krüppel-like factor 4 regulates amyloid-β (Aβ)-induced neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 2017(643): 131-137.
- 21 张译丹, 伊然, 董齐, 等. Krüppel样转录因子家族在阿尔茨海默

- 病发病机制中的作用研究进展. 中国临床神经科学, 2017, 25(4): 458-464+480.
- 22 Li Z, Zhao J, Li Q, *et al.* KLF4 promotes hydrogen-peroxide-induced apoptosis of chronic myeloid leukemia cells involving the bcl-2/bax pathway. *Cell Stress Chaperones*, 2010, 15(6): 905-912.
 - 23 Su C, Sun F, Cunningham RL, *et al.* ERK5/KLF4 signaling as a common mediator of the neuroprotective effects of both nerve growth factor and hydrogen peroxide preconditioning. *Age (Dordr)*, 2014, 36(4): 9685.
 - 24 Cheng Z, Zou X, Jin Y, *et al.* The role of KLF4 in Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 325.
 - 25 Peters DG, Connor JR, Meadowcroft MD. The relationship between iron dyshomeostasis and amyloidogenesis in Alzheimer's disease: two sides of the same coin. *Neurobiol Dis*, 2015, 81: 49-65.
 - 26 Li H, Zhang C, Shen H, *et al.* Physiological stress-induced corticosterone increases heme uptake via KLF4-HCP1 signaling pathway in hippocampus neurons. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5745.
 - 27 Guzik A, Bushnell C. Stroke epidemiology and risk factor management. *Continuum (Minneap Minn)*, 2017, 23(1): 15-39.
 - 28 Wu S, Wu B, Liu M, *et al.* Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 394-405.
 - 29 DeLong JH, Ohashi SN, O'Connor KC, Sansing LH. Inflammatory responses after ischemic stroke. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(5): 625-648.
 - 30 Zhang X, Wang L, Han Z, *et al.* KLF4 alleviates cerebral vascular injury by ameliorating vascular endothelial inflammation and regulating tight junction protein expression following ischemic stroke. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 107.
 - 31 Huang T, Yin J, Ren S, *et al.* Protective effects of KLF4 on blood-brain barrier and oxidative stress after cerebral ischemia-reperfusion in rats through the Nrf2/Trx1 pathway. *Cytokine*, 2023, 169: 156288.
 - 32 Yang H, Xi X, Zhao B, *et al.* KLF4 protects brain microvascular endothelial cells from ischemic stroke induced apoptosis by transcriptionally activating MALAT1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(3): 2376-2382.
 - 33 Wang C, Li L. The critical role of KLF4 in regulating the activation of A1/A2 reactive astrocytes following ischemic stroke. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 44.

抗癫痫发作药物对癫痫发作后状态的影响研究进展



曹兰兰, 陈悦, 陶丽红

扬州大学附属医院 神经内科(扬州 225000)

【摘要】 发作后状态描述了癫痫发作后发生的行为、运动功能和神经心理表现的变化,并持续到这些变量恢复到正常的基线,这可能需要几秒到几小时到几天的时间。发作后状态的程度和强度严重影响患者的生活质量,并与患者对癫痫发作严重程度的评分密切相关,但在癫痫治疗中很少受到重视,抗癫痫发作药物通过使患者无癫痫发作来预防发作后事件,或者会减弱或缩短发作后的时间。因此,评估抗癫痫发作药物对发作后状态的疗效具有重要的临床意义。本文将主要对抗癫痫发作药物对发作后状态的影响进行综述。

【关键词】 癫痫; 发作后状态; 发作后症状; 抗癫痫发作药物; 治疗

Effects of anti-seizure medications on postictal state of epilepsy

CAO Lanlan, CHEN Yue, TAO Lihong

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, China

Corresponding author: TAO Lihong, Email: 2446432746@qq.com

【Abstract】 The postictal state which describes changes in behavior, motor function, and neuropsychological performance that occur after a seizure and persist until these variables return to their normal baseline, which can take anywhere from a few seconds to a few hours to a few days. The degree and intensity of the postictal state significantly affects the patient's quality of life and is strongly associated with the patient's rating of the severity of the seizure, but receives little attention in the treatment of epilepsy, and anti-seizure medications prevent postictal events by making the patient seizures-free, or will attenuate or shorten the time after the seizure. Therefore, it is of great clinical significance to evaluate the efficacy of anti-seizure medications in the post-seizure state. This article reviews the effects of the main anti-seizure medications on the postictal state

【Key words】 Epilepsy; Postictal state; Postictal symptoms; Antiseizure medications; Treatment

癫痫是神经系统常见疾病,分为发作前期、发作期、发作后期、发作间期,癫痫发作后状态(Postictal state, PIS)一词是一个综合性表达,描述了癫痫发作后期发生的行为、运动功能和神经心理表现的变化,并持续到这些变量恢复到正常状态,这可能需要几秒或几小时或几天的时间。发作后状态的程度和强度严重影响患者的生活质量,并与患者对癫痫发作严重程度的评分密切相关,但在癫痫治疗中很少受到重视^[1]。抗癫痫发作药物(Antiseizure medications, ASMs)可以通过多种方式对发作后事件进行管理。例如,ASMs可以通过使患者无癫痫发作来预防发作后事件。或者在那

些癫痫发作的患者中,ASMs也可能会缩短发作后的时间。如果发作后时间缩短,患者可以迅速恢复活动,即使癫痫发作没有完全停止,也可以认为治疗成功^[2]。因此,评估ASMs对PIS的疗效具有重要的临床意义。本文将着重介绍ASMs对PIS的影响。

1 定义及临床表现

PIS指癫痫发作后到恢复至正常水平时期之间的不正常状态。这种状态持续时间不定,在临床实践中很难去区分,Pottkämper等^[1]提出将临床表现与脑电图结合起来,把PIS定义为癫痫发作后出现暂时性大脑状况,表现出神经功能缺陷和或精神症状,通常伴有脑电图减慢或抑制,持续数分钟至数天。PIS的表现形式不尽相同,持续时间长短也不同,常见的临床表现有:



1.1 发作后头痛

发作后头痛 (Post-ictal headache, PIH) 是癫痫患者的常见主诉, 患病率约为 43%^[3], 常见于有意识障碍的全身强直阵挛性发作或反复发作或长时间发作的患者^[4], 报道中提出头痛的临床模式与癫痫发作的时间相关, 癫痫患者会出现不同类型的头痛^[5], 结果显示 73.3% 的 PIH 患者会发生紧张型头痛。

1.2 发作后认知障碍

认知障碍在癫痫发作后是普遍存在的, 在一项使用卡尔加里大学的综合癫痫诊所前瞻性队列数据库的研究中显示发作后认知障碍达 72.1%^[6]。

1.3 Todd 麻痹

指发作后出现短暂、可恢复的一侧肢体活动障碍, 一般不超过 48 h^[4], 并且具有良好的单侧化价值, 指出对侧半球是癫痫发作的部位^[7]。目前“Todd 麻痹”的概念已经扩大到包括运动功能以外的表现, 包括表现为躯体感觉、动眼或听觉症状的发作后感觉障碍, 是在发作后状态下发生的持续脑灌注不足的结果^[8]。

1.4 发作后失语症

患者在发作后状态无法说话被称为发作后失语症, 一般起源于言语主导的颞叶癫痫发作。发作后失语症仅在癫痫活动扩散到语言区域时才发生, 因此其定位价值有限^[9, 10]。但是也有报道指出发作后失语症是左侧海马硬化症的强侧化体征^[11]。

1.5 发作后精神障碍

发作后精神病 (Postictal psychosis, PIP) 是一种严重并发症, 被定义为癫痫发作后不到 1 周内开始的精神病发作, 在部分性发作进展为全身强直阵挛发作中发病率较高^[12]。一项回顾性研究发现在 PIP 中迫害 (67.5%) 和妄想 (55.8%) 的患病率很高, 持续时间大多在 1~14 天之间 (64.9%), 并且对抗精神病药物反应良好^[13]。然而, 在治疗过程中, 一半的 PIP 病例会复发^[14], 其中约 15%~20% 可能会继续发展为慢性发作间期精神病 (Interictal psychosis, IIP)^[15, 16]。

1.6 发作后自动症

自动症是一种复杂的运动现象, 是患者处于意识模糊状态时出现的自主、看似有目的的协调性动作, 是局灶性癫痫发作的显著标志之一, 该病常见于约 40%~80% 的颞叶癫痫患者^[17]。其动作包括发作后擦鼻, 提示癫痫发作时有同侧病灶^[18, 19]。

2 测量方法

目前尚未有评价 PIS 的单独量表, 有 2 个涵盖

PIS 的测量量表主要是小标题旨在量化患者自己对癫痫严重程度变化的感知^[20]。在其原始格式中, 利物浦癫痫发作严重程度量表 (Liverpool Seizure Severity Scale, LSSS) 由两个分量表组成, 即患者对其癫痫发作控制的感知 (感知子量表, 12 个项目), 发作期和发作后的严重程度 (Ictal 子量表, 6 个项目) 发生, 感知子量表使用癫痫发作的时间、预测癫痫发作的能力和先兆的存在等方面来评估癫痫对患者生活的总体影响。Ictal 子量表总结癫痫发作期间和发作后的经历, 如意识丧失、发作后意识模糊、头痛和受伤。最近 Scott 等^[21] 使用新的评分系统对发作量表进行了重新评估, 被修订为包括最严重癫痫发作后的以下发作后事件: 意识模糊的程度和持续时间、发作后头痛和发作后嗜睡, 并且 LSSS 仅针对在访谈前 4 周内至少有一次癫痫发作的患者。

2.1 癫痫严重程度问卷

Cramer 等^[22] 描述了一种新的癫痫严重程度量表 (Seizure Severity Questionnaire, SSQ) 的开发以及初步的可靠性和有效性测试。开发 SSQ 是为了通过表征来测定癫痫发作特征的严重程度和麻烦程度的变化来评估作为治疗反应的癫痫发作严重程度。SSQ 的最终版本是一份 24 项问卷, 其中包括警告信号的频率和有用性、发作运动和意识丧失的严重程度和麻烦程度, 以及发作后认知、情绪和身体影响的频率、严重程度和烦恼程度, 项目得分从 1~7 不等, 得分越高表示严重程度越高, 但警告项目除外^[23]。

3 药物对发作后状态的影响

3.1 对发作后状态影响的数据中唯一的第一代 ASMs 是丙戊酸钠

3.1.1 丙戊酸钠 一项研究采用 LSSS.2.0 发作过程中的项目及发作后项目分别评分, 并计算总分。其中量表中 5 项与 PIS 有关的内容, 满分 18 分, 得分越高说明 PIS 程度越严重, 得出, 丙戊酸钠 (Valproate, VPA) 能使发作后慌乱感、慌乱感持续时间评分明显下降 ($P<0.05$)^[24]。

3.2 第 2 代 ASMs 对发作后状态的影响

3.2.1 拉莫三嗪 在一项为期 16 周的前瞻性非随机临床试验中, 完成拉莫三嗪 (Lamotrigine, LTG) 治疗 16 周观察性研究的患者 LSSS 评分及患者癫痫发作后恢复时间的评分 (医生评分) 都显著降低, 但是没有报告 PIS 的单独评分^[25]。

3.2.2 左乙拉西坦 Titz 等^[26] 研究了左乙拉西坦

(Levetiracetam, LEV) LEV 对发作期和发作后脑电图的影响,结果显示与安慰剂组相比,LEV 组在治疗阶段的癫痫发作模式传播潜伏期明显延长,恢复时间的组间比较也显示了显著差异,显示在治疗阶段,LEV 组的 EEG 背景活动恢复更快,随着脑电图背景活动的恢复,患者表现出意识状态和行为状态的恢复。

3.2.3 托吡酯 在一项随机对照试验中,接受托吡酯 (Topiramate, TPM) 治疗的患者和接受安慰剂治疗的患者的 LSSS 评分未见差异。然而,该研究并未单独报告发作后分量表^[27]。Baker 等^[28]对 209 例诊断为难治性癫痫的符合入组标准患者接受了为期 6 个月的托吡酯治疗,在试验中,从基线到治疗结束,观察到癫痫发作严重程度在统计学上显著降低 ($P < 0.0001$)。LSSS 评分的改善也被认为具有临床意义,但是同样该报道没有单独报告发作后分量。

3.2.4 唑尼沙胺 Dupont 等^[29]进行了一项开放性研究,有 281 例接受了唑尼酰胺 (Zonisamide) 治疗,到第 19 周结束,通过 LSSS 测量的癫痫严重程度评分在统计学上有显著改善。但是同样 LSSS 的发作后项目没有单独发表。

3.2.5 奥卡西平 国内有学者认为奥卡西平 (Oxcarbazepine, OXC) 可以改善癫痫患者的认知功能,但是未与 PIS 进行联系、分析^[30]。而国外不少研究指出 OXC 可以改善癫痫患者的生活质量,但是关于 OXC 能否改善 PIS 的临床研究尚未得到进一步证实^[31-33]。

3.3 第 3 代 ASMs 对发作后状态的影响

3.3.1 醋酸艾卡司平 国外学者进行了一项 III 期、双盲、随机、安慰剂对照试验,他们评估了几个次要终点,其中之一就是通过 SSQ 测量的癫痫严重程度的变化,547 例符合入组标准的患者经过 8 周的前瞻性基线期后,患者被平均随机分组,在 2 周的双盲滴定期和 12 周的固定剂量双盲维持期内接受安慰剂或醋酸艾卡司平 (Eslicarbazepine, ESL) (每天一次 800 mg 或每天一次 1 200 mg)^[34]。在完成为期 14 周的双盲阶段后,患者进入为期 2 周的减量期,在治疗期结束时,接受 ESL 1 200 mg 每天 1 次治疗的患者的基线调整后 SSQ 总分、发作后恢复的认知、情绪和身体方面的分量平均分 (AS) 以及总体严重性和麻烦性得分 (SB) 显著低于接受安慰剂治疗的患者;这些变化超过了具有临床意义的变化的阈值。每天一次服用 800 mg ESL 和安慰剂的基线调整后 SSQ 平均得分差异不太明显,只有 SB 平均得分的差异具有统计学意义^[34]。

3.3.2 拉考沙胺 在一项针对难治性部分性癫痫患者的研究中,使用利物浦癫痫发作严重程度量表来测定他们的发作严重程度,分别在基线和研究结束 (28 周) 时进行测定^[35]。利物浦癫痫发作严重程度量表没有显著差异,但是最近一项随访了 3 年针对耐药性癫痫和严重残疾患者的研究显示,拉考沙胺 (Lacosamide, LCM) 可以使 40.9% 的患者发作后脑电图得到改善^[36]。

3.3.3 卢非酰胺 Glauser 等^[37]在一项双盲、随机、安慰剂对照的卢非酰胺 (Rufinamide) 治疗 Lennox-Gastaut 综合征患者的试验中,把癫痫发作的严重程度作为次要疗效参数之一,结束时的癫痫发作严重程度评分有大幅度降低,与上述许多研究相同,作者在次研究中没有对发作后评分进行单独评估。

3.4 其他药物

由于发作后低灌注与 PIS 息息相关^[38-40],不少研究者认为可以通过使用 COX-2 抑制剂^[41]、L 型钙通道阻滞剂、环氧合酶-2^[42]、线粒体解耦剂^[43] 等药物来治疗发作后低灌注从而预防 PIS 的发生,遗憾的是上述药物都是使用的动物模型,仍需进行进一步的临床试验。

4 小结与讨论

癫痫是一种慢性疾病,也是常见的严重脑部疾病之一,影响着全球 7 000 多万人口^[44]。减少癫痫发作频率和提高癫痫患者的生活质量应被视为抗癫痫治疗的首要目标。但是约有 1/3 的癫痫患者无法实现癫痫发作的良好控制,并且对药物治疗反应不佳^[45, 46],而且将癫痫发作频率作为唯一的疗效结果可能会忽视一些有价值的治疗效果。例如,在临床试验中,与基线相比,使用癫痫发作频率降低 50% 以上作为有效性结果可能不足以检测治疗差异,并可能导致放弃潜在有利治疗的可能性。其次 PIS 是抗癫痫治疗临床评估的另一个重要结果,其与生活质量呈负相关^[47]。抗癫痫治疗可以在不改变癫痫发作频率的情况下改变患者感知的癫痫发作严重程度^[48],作为抗癫痫治疗效果的补充,PIS 的确定不仅对耐药癫痫患者有益,而且对所有癫痫患者都有助于促进更好的抗癫痫治疗,因此应将癫痫 PIS 的结果加入到 ASMs 试验,但是只有极少数 ASMs 试验报告了发作后结果,所以有必要将 PIS 作为评估癫痫严重程度和评价 ASMs 疗效的一部分。由于 LSSS 和 SSQ 量表为访谈式量表,不同人、不同次评估会出现评分变化,虽然其敏感性已

得到证实^[23, 48],但仍缺乏一定的客观依据,近来有研究显示可以通过计算机断层扫描灌注和动脉自旋标记来测量发作后脑血量来评定 PIS,因为发作后脑血流改变是出现 PIS 的基础^[49, 50],遗憾的是上述研究均未和患者的主官感觉进行联系,使评估主观感觉至发作严重程度的临床意义变得很难。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Pottkamper JCM, Hofmeijer J, Van Waarde JA, *et al.* The postictal state - what do we know?. *Epilepsia*, 2020, 61(6): 1045-1061.
- Schmidt D. Effect of antiepileptic drugs on the postictal state. A critical overview. *Epilepsy Behav*, 2010, 19(2): 176-181.
- Shahisavandi M, Zeraatpisheh Z, Rostaminejad M, *et al.* Treatment of postictal headache: a systematic review and future directions. *Epilepsy Behav*, 2021, 119: 107971.
- Doudoux H, Fournier M, Vercueil L. Postictal syndrome: the forgotten continent. An overview of the clinical, biochemical and imaging features. *Rev Neurol (Paris)*, 2020, 176(1-2): 62-74.
- Salma Z, Hanen HK, Salma S, *et al.* Headaches and their relationships to epileptic seizures. *Epilepsy Behav*, 2019, 90: 233-237.
- Josephson CB, Engbers JD, Sajobi TT, *et al.* An investigation into the psychosocial effects of the postictal state. *Neurology*, 2016, 86(8): 723-730.
- Abood W, Bandyopadhyay S. Postictal Seizure State. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Susanta Bandyopadhyay declares no relevant financial relationships with ineligible companies. 2023.
- Lyman KA, Chetkovich D. New insights into postictal paresis: an epilepsy-associated phenomenon that may not be as benign as long thought. *Epilepsy Curr*, 2017, 17(3): 167-168.
- Anwar H, Khan QU, Nadeem N, *et al.* Epileptic seizures. *Discoveries (Craiova)*, 2020, 8(2): e110.
- Unterberger I, Trinka E, Ransmayr G, *et al.* Epileptic aphasia - a critical appraisal. *Epilepsy Behav*, 2021, 121(Pt A): 108064.
- Dupont S, Samson Y, Nguyen-Michel VH, *et al.* Lateralizing value of semiology in medial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2015, 132(6): 401-409.
- Regala J, Lourenco J, Moniz-Pereira F, *et al.* Postictal psychosis: case report and literature review. *Case Rep Psychiatry*, 2023, 2023: 7960227.
- Tarrada A, Hingray C, Aron O, *et al.* Postictal psychosis, a cause of secondary affective psychosis: a clinical description study of 77 patients. *Epilepsy Behav*, 2022, 127: 108553.
- Braatz V, Martins Custodio H, Leu C, *et al.* Postictal psychosis in epilepsy: a clinicogenetic study. *Annals of Neurology*, 2021, 90(3): 464-476.
- Trimble M, Kanner A, Schmitz B. Postictal psychosis. *Epilepsy Behav*, 2010, 19(2): 159-161.
- Adachi N, Kanemoto K, De Toffol B, *et al.* Basic treatment principles for psychotic disorders in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 1): 19-33.
- Kumar A, Sharma S. Complex partial seizure. StatPearls. Treasure Island (FL). 2023.
- Xu SY, Li ZX, Wu XW, *et al.* Frequency and pathophysiology of post-seizure Todd's paralysis. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e920751.
- Loesch AM, Steger H, Loshner C, *et al.* Seizure-associated aphasia has good lateralizing but poor localizing significance. *Epilepsia*, 2017, 58(9): 1551-1555.
- Baker GA, Smith DF, Dewey M, *et al.* The development of a seizure severity scale as an outcome measure in epilepsy. *Epilepsy Res*, 1991, 8(3): 245-251.
- Scott-Lennox J, Bryant-Comstock L, Lennox R, *et al.* Reliability, validity and responsiveness of a revised scoring system for the Liverpool Seizure Severity Scale. *Epilepsy Res*, 2001, 44(1): 53-63.
- Cramer JA, Baker GA, Jacoby A. Development of a new seizure severity questionnaire: initial reliability and validity testing. *Epilepsy Res*, 2002, 48(3): 187-197.
- Borghs S, De La Loge C, Brabant Y, *et al.* Sensitivity testing of the seizure severity questionnaire (SSQ). *Epilepsy Behav*, 2014, 31: 281-285.
- 冯海燕, 郑乃智. 5种抗癫痫药物对癫痫发作后状态影响的临床研究. *潍坊医学院学报*, 2015, 37(4): 250-253.
- Bryant-Comstock L, Scott-Lennox J, Lennox R. Assessment of seizure severity with adjunctive lamotrigine therapy: results from a U. S. observational study. *Epilepsy Behav*, 2001, 2(2): 152-157.
- Tilz C, Stefan H, Hopfengaertner R, *et al.* Influence of levetiracetam on ictal and postictal EEG in patients with partial seizures. *Eur J Neurol*, 2006, 13(12): 1352-1358.
- Kerr MP, Baker GA, Brodie MJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of topiramate in adults with epilepsy and intellectual disability: Impact on seizures, severity, and quality of life. *Epilepsy & Behavior*, 2005, 7(3): 472-480.
- Baker GA, Currie NG, Light MJ, *et al.* The effects of adjunctive topiramate therapy on seizure severity and health-related quality of life in patients with refractory epilepsy---a Canadian study. *Seizure*, 2002, 11(1): 6-15.
- Dupont S, Striano S, Trinka E, *et al.* Flexible dosing of adjunctive zonisamide in the treatment of adult partial-onset seizures: a non-comparative, open-label study (ZEUS). *Acta Neurol Scand*, 2010, 121(3): 141-148.
- 龚帆影, 陈钰霖, 周晶晶. 用奥卡西平对癫痫患者进行治疗对其认知功能影响的研究. *当代医药论丛*, 2019, 17(10): 179-180.
- Demir M, Akarsu EO, Dede HO, *et al.* Investigation of the roles of new antiepileptic drugs and serum bdnf levels in efficacy and safety monitoring and quality of life: a clinical research. *Current Clinical Pharmacology*, 2020, 15(1): 49-63.
- Zhu H, Deng X, Feng L, *et al.* Efficacy comparison of oxcarbazepine and levetiracetam monotherapy among patients with newly diagnosed focal epilepsy in China: a multicenter, open-label, randomized study. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(7): 1072-1080.
- Liu WT, Yan XX, Cheng DZ, *et al.* Oxcarbazepine monotherapy in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes improves quality of life. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(14): 1649-1654.
- Cramer JA, Colman S, Anastassopoulos KP, *et al.* Associations between seizure severity change and patient characteristics, changes in seizure frequency, and health-related quality of life in patients with focal seizures treated with adjunctive eslicarbazepine acetate: post hoc analyses of clinical trial results. *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107312.



- 35 Lancman ME, Fertig EJ, Trobliger RW, *et al.* The effects of lacosamide on cognition, quality-of-life measures, and quality of life in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2016, 61: 27-33.
- 36 Pozzi M, Zanotta N, Epifanio R, *et al.* Lacosamide effectiveness and tolerability in patients with drug-resistant epilepsy and severe disability under polytherapy: Therapy optimization as emerging from an observational study. *Epilepsy Behav*, 2022, 128(1525-5069 (Electronic)): 108598.
- 37 Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, *et al.* Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*, 2008, 70(21): 1950-1958.
- 38 Farrell JS, Greba Q, Snutch TP, *et al.* Fast oxygen dynamics as a potential biomarker for epilepsy. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17935.
- 39 Lim HK, Bae S, Han K, *et al.* Seizure-induced neutrophil adhesion in brain capillaries leads to a decrease in postictal cerebral blood flow. *iScience*, 2023, 26(5): 106655.
- 40 Farrell JS, Colangeli R, Wolff MD, *et al.* Postictal hypoperfusion/hypoxia provides the foundation for a unified theory of seizure-induced brain abnormalities and behavioral dysfunction. *Epilepsia*, 2017, 58(9): 1493-1501.
- 41 Farrell JS, Colangeli R, Dudok B, *et al.* In vivo assessment of mechanisms underlying the neurovascular basis of postictal amnesia. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14992.
- 42 Farrell JS, Gaxiola-Valdez I, Wolff MD, *et al.* Postictal behavioural impairments are due to a severe prolonged hypoperfusion/hypoxia event that is COX-2 dependent. *Elife*, 2016: 5(Electronic).
- 43 Villa BR, George AG, Shutt TE, *et al.* Postictal hypoxia involves reactive oxygen species and is ameliorated by chronic mitochondrial uncoupling. *Neuropharmacology*, 2023, 238(18): 109653.
- 44 李昕, 孙雅萍, 张鸿. 癫痫共患偏头痛的研究进展. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(1): 83-87.
- 45 Mesraoua B, Brigo F, Lattanzi S, *et al.* Drug-resistant epilepsy: definition, pathophysiology, and management. *J Neurol Sci*, 2023, 452(78): 120766.
- 46 常一凡, 罕迦尔别克·库锟, 徐蕊, 等. 难治性癫痫发作控制前后海马体积的变化及评价. *中国实用神经疾病杂志*, 2023, 26(5): 560-565.
- 47 Tedrus G, Augusto MN, Bonolo HPB. Perception of seizure severity and bothersome in refractory focal epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*, 2022, 178(6): 603-608.
- 48 Gao L, Xia L, Pan SQ, *et al.* Psychometric properties of Chinese language Liverpool Seizure Severity Scale 2.0 (LSSS 2.0) and status and determinants of seizure severity for patients with epilepsy in China. *Epilepsy Behav*, 2014, 31: 187-193.
- 49 Li E, D'esterre CD, Gaxiola-Valdez I, *et al.* CT perfusion measurement of postictal hypoperfusion: localization of the seizure onset zone and patterns of spread. *Neuroradiology*, 2019, 61(9): 991-1010.
- 50 Li E, D'esterre CD, Lee TY, *et al.* Quantitatively detecting postictal hypoperfusion in patients with focal epilepsy using CT perfusion: Determining cross-modality comparisons and electrode artifacts. *J Neurosci Methods*, 2019, 314(1): 13-20.

• 教学园地 •

大学生创新创业训练计划对临床医学本科生科研能力的提升作用——以神经病学为例

郝南亚¹, 王浩², 周东¹

1. 四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)

2. 四川大学华西医院 呼吸与危重症医学科(成都 610041)

【摘要】 大学生创新创业训练计划是近年来在全国高校广泛开展的本科生创新能力培养方案, 本文分析了该计划对医学本科生科研能力培养的作用。本文统计了 2015 年—2022 年间四川大学华西临床医学院神经病学方向获批立项的创新创业计划项目, 以及同期华西临床医学院本科生参与神经病学领域科研论文的发表情况, 同时进行关联分析。调查发现, 神经病学方向获批立项的大学生创新创业训练计划数逐年增加, 研究方向主要集中在脑血管病(31.82%)、颅内肿瘤(21.21%)、神经退行性疾病(15.15%)、癫痫(12.12%)等。同时本科生参与的神经病学方向科研论文发表数量也逐年增加, 论文主题也集中在上述方向: 颅内肿瘤(32.61%)、脑血管病(23.91%)、癫痫(17.39%)、神经退行性疾病(10.87%)。进一步的相关性分析发现, 项目立项数与本科生参与发表的科研论文数之间显著正相关。本调查提示大学生创新创业训练计划是培养本科生科研能力的重要手段。

【关键词】 本科生; 创新创业训练计划; 科研能力; 神经病学

为了增强高校学生的创新和创业能力, 培养适应创新型国家建设需要的高水平创新人才, 教育部在 2012 年发布了《教育部关于做好“本科教学工程”国家级大学生创新创业训练计划实施工作的通知》^[1], 决定在中央部委所属高校和地方所属高校开展国家级大学生创新创业训练计划。

通知发布以来, 全国各大高校纷纷组织开展大学生创新创业训练计划, 根据不同目标, 支持的项目主要分为三个类型: 创新训练、创业训练和创业实践, 根据项目的开展质量, 分别遴选为校级、省级和国家级等不同级别, 并给予 2 000 ~ 50 000 元不等的经费支持。

本文拟以四川大学华西临床医学院神经病学专业为例, 分析 2015 年以来, 神经病学专业教师指导临床医学本科生开展创新创业训练计划项目的情况, 结合同期医学本科生参与神经病学专业方向科研论文产出的情况, 探讨大学生创新创业训练计划对临床医学本科生科研能力提升的作用。

1 研究方法

1.1 立项资料收集

本研究收集了 2015 年—2022 年间四川大学教

务处公布的大学生创新创业训练计划立项清单, 筛选出由四川大学华西临床医学院神经病学专业(主要包括神经内科及神经外科等)教师指导、四川大学华西临床医学院本科学子牵头负责的创新创业训练计划项目。同时, 分析各个项目的研究内容, 进行研究方向分类。

1.2 文献检索及分析

在 CNKI 和 pubmed 分别进行中英文文献检索, 检索目标为: 2015 年—2022 年间, 由四川大学华西临床医学院学生参与发表的神经病学领域科研论文。在 CNKI 数据库中, 检索式设置为: 作者单位=神经 and 作者单位=华西临床医学院, 时间范围: 2015.1.1—2022.12.31。在 pubmed 数据库中, 检索式设置为: [(neurology (Affiliation)) OR (Neurosurgery (Affiliation))] AND [west china school of medicine (Affiliation)] Filters: from 2015—2022。逐一分析检索结果, 筛选出研究内容与神经病学相关且作者列表中有华西临床医学院本科学生的论文。

1.3 统计分析

统计每年度神经病学相关创新创业训练计划立项项目数以及文章发表数量的情况, 进一步利用 Spearman 相关性分析, 分析立项项目与发文数量之间的相关性, 双侧 $P < 0.05$ 定义为差异具有统计学意义, 统计分析在 SPSS 22.0 软件中完成。

DOI: 10.7507/2096-0247.202401002

基金项目: 国家自然科学基金(81901327, 81900080)

通信作者: 王浩, Email: haowang@scu.edu.cn



表 1 各年度立项项目数汇总情况

年份	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	合计
四川大学立项数(项)	1740	2000	2435	2975	1800	1507	1545	1514	15516
华西临床医学院立项数(项)	192	260	346	492	276	237	211	219	2233
神经病学领域立项数(项)	5	6	6	9	10	10	9	11	66

2 研究结果

2.1 创新创业训练计划立项情况

统计发现, 2015年-2022年间, 四川大学共立项各级各类大学生创新创业训练项目 15 516 项, 其中创新训练项目数量最多, 共 13 158 项, 占比 84.80%, 2018 年度立项项目数最多, 达到 2 975 项。8 年间, 华西临床医学院本科学子牵头申报并立项的创新创业训练计划项目共 2 233 项, 占四川大学项目总数的 14.39%, 其中创新训练项目共 1 946 项, 占比 87.15%, 2018 年华西临床医学院本科学子牵头项目最多, 达到 492 项, 占当年度学校立项总数的 16.54%。每年度四川大学及华西临床医学院立项数量见表 1。

通过对项目研究内容及项目指导教师进行筛选, 我们发现, 2015—2022 年, 神经病学领域立项项目总数为 66 项, 占华西临床医学院项目总数的 2.96%, 所有项目均为创新训练计划, 各年度资助情况见表 1。项目的研究方向主要集中在以下几个领域: 脑血管病 21 项 (31.82%)、颅内肿瘤 14 项 (21.21%)、神经退行性疾病 10 项 (15.15%)、癫痫 8 项 (12.12%)。

2.2 论文发表情况

根据检索式, 我们在 pubmed 中共检索到 124 篇论文, 逐一筛选后, 共 23 篇论文符合要求, 发文量最高为 2022 年, 共 8 篇。在 CNKI 中共检索到中文论文 38 篇, 经过筛选, 其中 23 篇论文符合要求, 发文量最高为 2020 及 2021 年, 均为 6 篇。综合中英文论文, 发文量最高为 2022 年, 合计 13 篇, 各年度论文发表情况见图 1。论文研究内容主要集中在以下领域: 颅内肿瘤 15 篇 (32.61%)、脑血管病 11 篇 (23.91%)、癫痫 8 篇 (17.39%)、神经退行性疾病 5 篇 (10.87%)。

2.3 发文量与计划项目数的相关性分析

进一步的相关性分析发现, 本科生参与产出的科研论文数量, 与立项的项目数呈正相关 ($r=0.8659, P=0.0095$), 且科研论文的主要研究领域与立项项目研究领域基本一致。

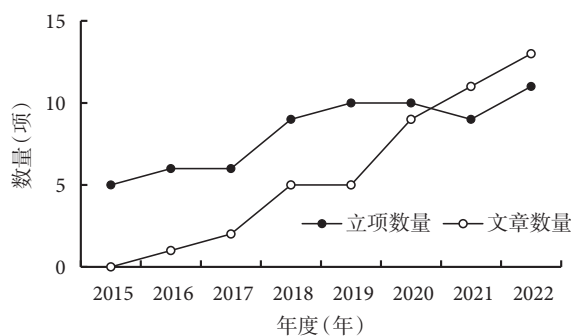


图 1 各年度神经病学领域创新创业计划项目立项数量及科研论文发表数量

3 讨论

大学生创新创业训练以本科生为主体和核心, 由各专业教师进行指导。其主要步骤包括: 问题提出、方案设计、计划申报、项目立项、方案实施、项目进展及项目结题。与研究生相比, 鼓励本科生参与创新创业训练计划, 更注重“研究过程”对学生综合科研能力的提升, 而“研究成果”并非是训练计划的硬性要求。

本调查发现, 临床医学本科生参与大学生创新创业训练计划科研活动的积极性较高, 四川大学共设置有 37 个学院, 而华西临床医学院学生牵头申报的创新创业训练计划项目占全校总立项数的 14% 以上。究其原因, 首先, 学校及学院为医学本科生创造了良好的科研平台。华西临床医学院积极组织各专业教师, 依托各临床科室、研究中心、实验室, 组建本科生学术型社团, 经过 10 余年的发展, 现华西临床医学院大部分创新创业训练计划均是在各个学术型社团的组织下进行申报实施^[2]。其次, 学校及学院积极组织的本科生“三进”活动, 为本科生构建了浓厚的科研氛围。为了深入贯彻落实《国务院办公厅关于加快医学教育创新发展的指导意见》(国办发〔2020〕34 号)的文件精神^[3], 以学生问题和需求为导向, 进一步推进“早期进入临床、早期接触科研、早期开展服务、早期了解行业”教育, 临床医学院大力推进本科生进课题组、进实验室、进科研团队的“三进”活动, 培养本科

生科研兴趣,为学生和教师搭建科研合作平台。第三,近年来,学校和学院积极推进本科生班主任及本科生导师制度的落实,为每个本科生班级、每位本科学生都匹配了一位老师,负责对学生们的学习、生活、科研等各方面进行指导。这种“一对一”的指导方式,对学生的科研兴趣的激发及科研能力的提升均有积极作用^[4]。2021年4月,习近平总书记在清华大学考察时强调,没有高水平的师资队伍,就很难培养出高水平的创新人才,很难产出高水平的创新成果。目前本科生学习重心仍然在专业课程上,创新意识匮乏,缺少对所学知识进行深入探索和挖掘的能力^[5]。因此,本科生导师的配备对于本科生早期科研训练尤为重要,是提高本科生科研及创新能力的重要途径。

调查发现,创新创业训练计划的立项数量与医学本科生发表科研论文的数量呈正相关,这在一定程度上表明,创新创业训练计划有助于提升医学本科生的科研能力。一般来说,科研能力包括文献阅读、科学问题提出、研究方案设计、研究内容实施、数据分析处理、报告及论文撰写等多个方面,而科研论文的撰写与发表是上述各个方面科研能力的最终表现形式。由此可见,通过参与创新创业训练计划,临床医学本科生各方面科研能力均得到明显提升。既往调查发现,相较于未参加创新创业训练计划的临床医学本科生,参加了训练计划的同学,其在科研思路、查阅文献、科研设计、项目组织协调及实施等方面的得分均较高^[6]。一般医学生论文发表率在3%左右^[7],而参与创新创业训练计划的学生,论文发表率一般在40%左右,有明显提升。除此之外,医学生的保研率一般在35%左右,而在参加创新创业训练计划的同学中,保研率能够达到60%,明显更高^[8]。华西口腔医学院的调查显示,既往参与了创新创业训练计划等科研活动的学生,考研时平均成绩高于未参加科研活动的学生^[9]。上述证据表明,积极参与创新创业训练计划等科研活动,不仅有助于提升医学本科生科研能力,还有助于提升医学本科生综合素质。

创新创业训练计划是培养大学生创新能力的重要抓手,在计划开展过程中,学校和学院提供的政策指导及平台支持必不可少,本科生的兴趣和参与积极性是核心,教师的全程指导对于计划的顺利开展至关重要。对于学校及学院,应当将培养学生的创新能力作为教学政策制定的导向,积极搭建多

维度立体创新平台,建立课堂外的创新教育模式,为本科生创新能力培养提供支撑^[10]。学生是大学教育的主体,好奇心和兴趣是开展创新活动的关键内在动力^[11],进入大学教育后,学生需要转变以往以书本内容和课堂授课为主的学习模式,锻炼自主学习的能力,带着批判性的思维看待问题,而参与创新创业训练计划,是提高创新能在动力的有效方式。教师在大学生创新能力培养中需发挥关键指导作用,在学生的日常教学中,注意培养其批判性思维,在课堂教学中,可为学生留出开放式的思考讨论空间,在课堂之外,可通过创新创业训练计划等多种形式,组织学生参与自己的科研课题,或者指导学生开展以问题为导向的科研活动,培养学生的创新能力。

总的来说,创新创业训练计划是有效提升临床医学本科生科研能力的手段,未来可鼓励教师、学生积极参与,在学校及学院的大力支持下,计划的开展可有效提升医学本科生创新能力及综合素质。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 中华人民共和国教育部. 教育部关于做好“本科教学工程”国家级大学生创新创业训练计划实施工作的通知, 教高函〔2012〕5号. 2012-02-22; http://www.moe.gov.cn/srcsite/A08/s7056/201202/t20120222_166881.html. Accessed 2012-02-22.
- 2 陈小龙, 李玥, 彭柏强, 等. 学术型社团在医学生科研实践能力培养中的应用——以四川大学华西胃癌外科志愿者团队为例. 四川大学学报(医学版), 2021, 52(6): 943-947.
- 3 国务院办公厅. 国务院办公厅关于加快医学教育创新发展的指导意见, 国办发〔2020〕34号. 2020-09-23; https://www.gov.cn/zhengce/content/2020-09/23/content_5546373.htm. Accessed 2020-09-23.
- 4 王浩洋, 张煜宸, 黄泽宇, 等. 医学专业本科生导师制度下学生科研产出相关因素分析. 中国医学教育技术, 2020, 34(6): 724-728.
- 5 周仁鹏, 鲁超, 胡伟. 新医科背景下医学本科生参与科研情况的调查分析. 安徽理工大学学报(社会科学版), 2022, 24(4): 95-99.
- 6 陈爱琴, 唐影. 创新性实验对临床医学本科生科研能力和情绪智力的影响. 福建医科大学学报(社会科学版), 2017, 18(3): 39-43.
- 7 雷蕾, 李益行, 张耀丹, 等. 我国西部某研究型大学医学本科生科研认知现状调查分析. 医学教育研究与实践, 2020, 28(5): 801-804+861.
- 8 齐若冰, 杜以恒, 黄泽涵, 等. 大创项目助力医学本科生创新素养培养. 教育教学论坛, 2021, 9(17): 185-188.
- 9 王一尧, 张凌琳, 项涛, 等. 大学生创新性实验计划的意义及对考研成绩的影响. 西部素质教育, 2016, 2(19): 77.
- 10 吴建福, 何燕, 梁艺, 等. 医学本科生科研创新能力现状的调查及分析. 卫生职业教育, 2021, 39(14): 108-110.
- 11 李宇男, 杨清. 以兴趣为导向培养医学本科生科研能力的探索. 教育现代化, 2019, 6(16): 18-20.

局灶性癫痫服用吡仑帕奈致皮疹病例报道并文献学习



王碧, 张歆博, 刘永红

空军军医大学西京医院 神经内科(西安 710032)

【关键词】 吡仑帕奈; 药物不良反应; 皮疹

癫痫是常见的慢性神经系统疾病之一, 严重危害人类的身心健康, 一些患者常常需要多种抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 控制发作。2008年后上市的拉考沙胺 (Lacosamide, LCM)、吡仑帕奈 (Perampamil, PER)、卢非酰胺、瑞替加滨等药物被称为第三代 ASMs^[1,2]。2021年1月, 我国批准 PER 可用于 ≥12 岁的局灶性发作患者 (伴或不伴继发全面性发作) 的添加治疗。多项研究报道, PER 不良反应以疲乏、眩晕、精神及行为异常多见^[3,4]。一组 50 例加用 PER 治疗儿童药物难治性癫痫的单中心前瞻性队列研究发现, 仅有 6 例患儿 (12%) 观察到情绪烦躁、嗜睡不良反应^[5]。检索相关文献, 未见服用 PER 出现皮疹的报道。现将 1 例癫痫患者添加 PER 治疗后出现皮疹的诊治经过报道如下, 以提高临床医生对 PER 不良反应的识别。

病例资料 患者, 女, 24 岁。于 2018 年 (20 岁) 无诱因突发身体向后倾倒, 继发全身强直阵挛发作 (Generalized tonic-clonic seizures, GTCS), 于当地医院行头颅磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 检查: 左额叶占位性病损, 行手术治疗, 术后病理报告: 胶质瘤。出院后口服“丙戊酸钠, 500 mg, 每日两次”未再发作, 3 个月后自行停用“丙戊酸钠”。停药约 18 个月 (2020 年 10 月, 当时孕 4 个月), 患者于睡眠中突发“GTCS”, 孕 6 个月时再次出现“GTCS”, 因在孕期暂未用药。产后仍有发作, 症状同上, 遂就诊我院, 行脑部 MRI 检查, 左额叶软化灶。神经外科就诊, 建议神经内科就诊控制癫痫发作。24 小

时视频脑电图监测提示: 双侧额、颞区 (左侧显著) 可见尖波、尖慢复合波, 给予口服左乙拉西坦 (Levetiracetam, LEV) 500 mg/d, 逐渐加量至 1 500 mg/d; 患者出现情绪烦躁, 仍有 GTCS, 遂缓慢加服 LCM 至 200 mg/d, 未再发生 GTCS; 但出现新的癫痫发作形式, 表现为左侧面部抽搐, 发作频率 3 次/月 ~ 4 次/日, 情绪不好时发作频繁。再次来院复诊, 考虑新的癫痫发作与 LCM 可能相关, 减量至 150 mg/d, 面部抽搐发作减少, LEV 减量至 1 250 mg/d, 情绪烦躁缓解, 并添加 PER 2 mg/晚, 2 周后加量至 4 mg/晚, 加量 8 天后患者双上肢出现红斑, 其上有密集红色丘疹, 不伴有发热、咳嗽。即就诊当地医院皮肤科, 血常规检查均正常: 白细胞 $4.3 \times 10^9/L$ [正常值 $(3.5 \sim 9.5) \times 10^9/L$], 红细胞 $4.26 \times 10^{12}/L$ [正常值 $(3.8 \sim 5.1) \times 10^{12}/L$], 嗜酸性粒细胞百分率 0.70% (正常值 0.6% ~ 4.9%), 嗜酸性粒细胞绝对值 $0.03 \times 10^9/L$ [正常值 $(0 \sim 0.45) \times 10^9/L$], 嗜碱性粒细胞百分率 0.20% (正常值 0.2 ~ 1.4%); 胸片: 未见异常; 心电图: ① 窦性心动过缓伴不齐; ② ST 下移; ③ 异常心电图。追问患者诉服用其他药物时均未出现皮疹, PER 加量至 4 mg/晚, 服用 8 天后出现皮疹。考虑可能为 PER 所致过敏, 嘱暂停口服 PER 后密切观察皮疹变化。停药 1 周后随访患者, 皮疹范围还有扩大, 颈部、背部相继出现, 并伴有小水泡、刺痒感, 水泡处因刺痒、抓破后红肿。就诊我院皮肤科, 考虑药疹, 给予丙酸氟替卡松乳膏外用, 皮疹仍未缓解, 嘱继续皮肤科用药, 随诊。患者诉停用 PER 3 周后皮疹缓解, 1 个月后皮疹完全消失, 复查血常规、心电图均正常。期间 LEV、LCM 继续口服。

讨论 PER 是一种选择性非竞争性 α -氨基-3-羧基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor,

DOI: 10.7507/2096-0247.202401004

基金项目: 国家重点研发计划 (2022YFC2503806); 国家自然科学基金 (82372033); 陕西省重点研发计划 (2023-YBSF-199)

通信作者: 刘永红, Email: liuyhong@fmmu.edu.cn



AMPA)拮抗剂,抗癫痫发作机制为:诱导AMPA亚基发生构象变化,从而抑制其与谷氨酸结合,减少快兴奋神经递质释放^[6,7]。一项基于6个随机对照研究的回顾性研究中,纳入诊断为原发性全面性强直阵挛发作(Primary generalized tonic-clonic seizures, PGTCS),局灶性发作(Focal seizures, FS)和局灶进展为双侧强直-阵挛发作(Focal to bilateral tonic-clonic seizures, FBTCS)的患者,所有入组患者予以PER作为添加治疗,研究发现FS和FBTCS患者添加治疗后所有发作均显著减少,无发作率高于安慰剂组(23.1% vs. 11.1%)^[8]。另一项关于PER的双盲研究发现,在FBTCS或GTCS的受试者($n=858$,年龄 ≥ 14 岁)中,FBTCS组和GTCS组每4周癫痫发作频率分别下降66.7%和80.6%^[9]。以上提示,PER可有效降低各种癫痫发作频率,也是药物难治性癫痫(尤其是发作类型为FS或FBTCS)患者作为添加治疗的有效选择之一。

PER相关不良反应报道较少。一项关于PER的单臂、Ⅲ期临床研究,89例使用PER单药治疗的局灶性癫痫发作患者中,每日4~8 mg治疗剂量时不良反应发生率为75.3%,最常见不良反应为眩晕,未见其他严重的不良反应报道。其他不同种族地区的患者使用PER治疗也有类似报道,最常见的不良反应仍为眩晕,其次为失眠^[9]。

皮疹是ASMs(如卡马西平、苯妥英钠、拉莫三嗪和苯巴比妥等含有芳香族基团药物)可能出现的严重不良反应之一,多出现于首次用药后2~8周内^[10],主要表现为肢体、躯干和(或)面部出现斑疹、斑丘疹(可伴发荨麻疹及脓疱),伴或不伴瘙痒,严重者可发生多形性红斑、Stevens-Johnson综合征及中毒性表皮坏死溶解^[11],皮疹多于停药3天至2周后消退。与其他ASMs导致的皮疹相似,本例患者PER加量至4 mg/d后于第8天出现皮疹,但在停药1周后仍不消退,后期给予相应抗过敏药物治疗,皮疹仍不缓解,服用的其他药物LEV、LCM导致的皮疹也需要考虑。患者的皮疹在3周左右后稍有减轻,1个月后皮疹彻底消失。分析原因,可能与PER半衰期过长(105 h),约经过5个半衰期(21 d)在体内才能彻底清除有关。其他常引起药疹的ASMs如卡马西平等,一般停药后皮疹即开始缓解,而PER导致的皮疹在停药1周内还有加重趋势,表现为皮疹范围扩大,皮疹程度加重,尽管接受了抗过敏药物治疗,此时可能会干扰临床医生判断皮疹的发生原因。在停用PER三周后皮疹开始缓解,1个月后皮疹消失。依据世界卫生组织

织乌普萨拉监测中心药品-事件关联性评价方法进行评估,考虑该皮疹为PER所引起^[12]。

LEV主要是通过与其中枢神经元内广泛分布的突触小泡蛋白2A(SV2A)作用,调节突触前神经递质的释放和突触囊泡的胞外分泌功能^[13,14]。不良反应主要为乏力、嗜睡、烦躁、易激动、神经质及情绪不稳等,多发生于服药初期,因而可以通过缓慢增加药量或减少加药剂量逐渐缓解。与上述研究相同,本例患者LEV加量至1 500 mg/d后出现情绪烦躁、易怒,减量至1 250 mg/d后情绪逐渐稳定。Arif等^[15]研究发现约0.6%患者因LEV相关皮疹而停药,远低于其他ASMs的皮疹停药率(2.8%)。张夏婷等^[16]报道了2例服用LEV后出现皮疹的患者,其中1例使用LEV单药治疗,另1例为添加治疗,皮疹的特点是:服药后1周内即出现红色斑疹、斑丘疹,停药3天至1周后皮疹消退。LEV的半衰期为6~8 h,约经过5个药物半衰期(30~40 h)后能彻底清除。本例患者皮疹出现、消退特征及后期随访,不考虑LEV导致的皮疹。

LCM也是一种新型的ASMs,具有良好的治疗效果和耐受性,与其他药物联合使用不会产生明显的药代动力学相互作用,被批准为成人、儿童局灶性癫痫单药和添加治疗^[17]。LCM最常见的不良反应包括头晕、恶心、呕吐、复视,通常在滴定期内发生^[18,19]。Biton等^[20]研究发现,相对于安慰剂组,LCM引起的皮疹发生率并没有增加,在不同剂量的LCM组中也没有发现皮疹发生率的显著差异(200 mg, 1.5%; 400 mg, 3.4%; 600 mg, 3.4%),未发现1例严重的皮疹不良反应。本例患者的皮疹出现在服用LCM 2个月后,而且是在LCM减量过程中出现,结合后期停用PRM后皮疹消失,因此我们认为LCM与皮疹发生的关系不大。检索文献,未见LCM导致皮疹停药后皮疹消退时间的相关研究。随访我中心1例局灶性癫痫发作患者,当地曾给予LCM口服,服用3天后患者出现皮疹,停药3天皮疹即消失;就诊我院后给予LCM口服,增量至每天100 mg服用3天时,患者再次出现皮疹,表现为:肢体出现红色斑疹,即考虑为药物所致、嘱停药,停药后3天皮疹消失。

本例患者药物基因检测报告结果提示,HLA-B*1502、3801、5801等人类白细胞抗原位点均未见突变,提示该患者使用卡马西平等药物后出现皮疹的风险较低。PER导致皮疹相关的基因位点尚不清楚,PER导致的皮疹可能与HLA-B等传统基因突变无关,是否与其他未知基因突变相关仍需进一

步研究。此外,该患者 LEV 等位基因 *HLA-A*11:01* 突变为阳性,提示患者服用 LEV 后产生精神症状(易怒、幻听、妄想等)风险较高;患者服用 LEV 加量至 1 500 mg/d 时出现情绪烦躁,减量后症状逐渐缓解。该基因突变是否会导致 ASMs 相关皮疹未见相关报道。

PER 因其独特的药代动力学特点,仅需每天晚上入睡前口服药物即可实现控制癫痫发作,服药的便捷大大提高了癫痫患者治疗的依从性,低剂量起始、缓慢加量及睡前给药有助于减少 PER 不良反应的发生^[21,22]。临床医生需熟悉 PER 导致皮疹消失慢的特点,针对皮疹给予相应的处理,避免严重的药物不良反应发生。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Johannessen L, Johannessen S, Patsalos P. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(3): 227-238.
- 2 Singh K, Verma N. Teratogenic potential of third-generation antiepileptic drugs: current status and research needs. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(3): 491-502.
- 3 Nishida T, Lee S, Wu T, *et al*. Efficacy and safety of perampanel in generalized and focal to bilateral tonic-clonic seizures: a comparative study of Asian and non-Asian populations. *Epilepsy*, 2019, 60(Suppl1): 47-59.
- 4 Ettinger A, Lopresti A, Yang H, *et al*. Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the non-competitive AMPA receptor antagonist perampanel. *Epilepsy*, 2015, 56(8): 1252-1263.
- 5 张捷, 谢涵, 邓洞, 等. 基于随访6个月疗效结局的加用吡仑帕奈治疗儿童药物难治性癫痫的单中心前瞻性队列研究. *中国循证儿科杂志*, 2021, 16(4): 269-274.
- 6 Yelshanskaya M, Singh A, Sampson J, *et al*. Structural bases of ampa-subtype iono-tropic glutamate receptors by antiepileptic drugs. *Neuron*, 2016, 91(6): 1305-1315.
- 7 孟林雪. 吡仑帕奈的抗癫痫作用机制及临床应用. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2021(6): 321-326.
- 8 Pina-Garza JE, Rosenfeld W, Saeki K, *et al*. Efficacy and safety of adjunctive parampanelin adolescent patients with epilepsy: post hoc analysis of six randomized studies. *Epilepsy Behav*, 2020, 104 (Pt A): 106876.
- 9 Rektor I, Krauss G, Inoue Y, *et al*. Assessment of the long term efficacy and safety of adjunctive peampanel in tonic-clonicseizures: analysis of four open label extension studies. *Epilepsy*, 2020, 61(7): 1491-1502.
- 10 Knowles S, Shapirole, Shear N. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drllg Saf*, 1999, 21(6): 489-501.
- 11 Sehlienger R, Shear N. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome *Epilepsy*, 1998, 39(Suppl 7): S3-S7.
- 12 WHO—UMC. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. [EB/OL]. 2009-07-03[2009-3-01].
- 13 Wood M, Gillard M. Evidence for a differential interaction of brivaracetam and levetiracetam with the synaptivesiele 2A protein *Epilepsy*, 2017, 58(2): 255-262.
- 14 陈娇, 刘晓鸣, 岳璇. 左乙拉西坦添加治疗对难治性癫痫患儿外周血多药耐药相关蛋白1、2表达的影响. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(22): 1737-1740.
- 15 Arif H, Uchsbaum R, Weintraub D, *et al*. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology*, 2007, 68(20): 1701-1709.
- 16 张夏婷, 刘刚, 孙伟. 左乙拉西坦致皮疹2例. *药物不良反应杂志*, 2011, 13(6): 391-392.
- 17 Svendsen T, Brodtkorb E, Baftiu A, *et al*. Clinical experience combined with therapeutic drug monitoring of lacosamide. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2020, 141(4): 279-286.
- 18 Cawello W, Stockis A, Andreas J, *et al*. Advances in epilepsy treatment: lacosamide pharmacokinetic profile. *Ann N Y Acad sci*, 2014, 1329: 18-32.
- 19 Cawello W. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of lacosamide. *Clin Pharmacokinct*, 2015, 54(9): 901-914.
- 20 Biton V, Nagel A, Isojarvi J, *et al*. Safety and tolerability of lacosamide as adjunctive therapy for adults with partial-onset seizures: analysis of data pooled from three randomized, double blind, placebo-controlled clinical trials. *Epilepsy Behav*, 2015, 52(2): 119-127.
- 21 刘平, 吴茵, 何伟亮, 等. 吡仑帕奈抗癫痫的药理作用和临床评. *中国新药与临床杂志*, 2022, 41(3): 138-142.
- 22 Deliso P, Moavero R, Coppola G, *et al*. Current role of perampanel in Pediatric epilepsy. *Ital J Pediatric*, 2017, 43(1): 51.

• 案例分析 •

甲状腺功能减退合并抗利尿激素分泌失调综合征致低钠血症一例

黄格格¹, 杨建仲², 牛永利¹

1. 山西医科大学 第五临床医学院(太原 030012)

2. 山西省人民医院 神经内科(太原 030012)

【关键词】 丙戊酸钠; 低钠血症; 抗利尿激素分泌失调综合征; 甲状腺功能减退

抗利尿激素分泌失调综合征(Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)是以体内水潴留、等容量性低钠血症、尿排钠增多、尿渗透浓度增高为临床特点的综合征,系内源性抗利尿激素(Antidiuretic hormone, ADH)或精氨酸加压素(Arginine vasopressin, AVP)分泌过多而引起。恶性肿瘤、脑炎等某些中枢神经系统疾病、肺部感染和某些药物都可导致SIADH。目前国内外对于丙戊酸钠引起SIADH的报道并不多,本文旨在通过报道1例丙戊酸钠引起SIADH患者以加强临床医师对丙戊酸钠临床应用的认知。

病例资料 患者 男,63岁。2021年2月14日患者喝酒后突发意识障碍,随之摔倒,伴牙关紧闭、小便失禁,无舌咬伤、口吐白沫、四肢抽搐,约4分钟后意识恢复,就诊于当地医院,完善头颅电子计算机断层扫描(Computer tomography, CT)、颅脑核磁共振检查无明显异常,未予特殊处理。2021年3月5日因反复出现上述症状于当地医院住院治疗,疑诊癫痫,给予丙戊酸钠治疗(0.4 g 每日3次),同时入院当日化验结果示血钠131.3 mmol/L(正常范围137~147 mmol/L),提示低钠血症,给予补钠治疗。2021年3月11日就诊于山西省人民医院神经内科癫痫门诊,完善视频脑电图检查可见左侧蝶骨电极各导散发尖波,结合临床表现可基本明确诊断为癫痫,发作类型为局灶性继发全面性发作,调整丙戊酸钠0.2 g 每日3次,滴定1周后改为0.2 g 每日4次。患者回家后无诱因出现全身乏力、记忆力减退、行动迟缓、嗜睡、食欲不振等不适,2021年3月28日前往山西省人民医院神经内科癫痫门诊复诊,复查电解质钠119.64 mmol/L(危急值,正常范围130~150 mmol/L),

再次住院给予补钠治疗,但仍反复出现上述不适,遂于2021年4月14日前往山西省人民医院肾内科住院治疗。

患者甲状腺功能亢进症10余年,既往治疗方案不详,2021年3月6日化验甲功:血清超敏促甲状腺激素12.7 uIU/mL(正常范围0.3~4.5 uIU/mL),FT3、FT4、TT3、TT4正常范围内,提示亚临床甲状腺功能减退症,给予左甲状腺素钠片12.5 ug 每早1次。高血压病10年,平素口服“替米沙坦40 mg 每日1次、苯磺酸左氨氯地平片2.5 mg 每日1次”降压治疗,血压控制可。

入院查体未见明显异常。实验室检查:入院当日测得血钠123.71 mmol/L,后动态复查血钠波动于126.46~129.23 mmol/L(正常范围130~150 mmol/L),24 h尿量2 000 ml,24 h尿钠139.90 mmol(正常范围130~260 mmol/24 h),尿渗透压433 mOsm/(kg·H₂O)[正常范围600~1 000 mOsm/(kg·H₂O)],血渗透压波动于258~266 mOsm/(kg·H₂O)[正常范围275~305 mOsm/(kg·H₂O)]。甲功:入院当日促甲状腺激素33.6 uIU/mL(正常范围0.4~4 uIU/mL),T3、T4正常范围内;2021年4月21日复查:促甲状腺激素25 uIU/mL,游离三碘甲状腺原氨酸1.32 pg/mL(正常范围1.8~4.2 pg/mL),游离甲状腺素9.21 pmol/L(正常范围11.5~22.7 nmol/L),三碘甲状腺原氨酸0.705 nmol/L(正常范围1.3~2.6 nmol/L),甲状腺素49.8 nmol/L(正常范围58~161 nmol/L)。皮质醇节律(凌晨0时、上午8时、下午16时)分别为5.09、24.94、10.67 ug/dL;立位肾素活性8.09 ng/(mL·1 h)[正常范围0.93~6.56 ng/(mL·1 h)],卧位肾素活性3.04 ng/(mL·1 h)[0.05~0.79 ng/(mL·1 h)];立位血管紧张素I 5.38 ng/mL(正常范围0.6~2.5 ng/mL),卧位血管紧张素I 2.84 ng/mL(正常范围0.4~2 ng/mL);

立位血管紧张素 II 131.2 pg/mL (正常范围 55.3 ~ 115.3 pg/mL), 卧位血管紧张素 II 78.4 pg/mL (正常范围 28.2 ~ 52.2 pg/mL); 立位醛固酮 0.32 ng/mL (正常范围 0.068 ~ 0.296 ng/mL), 卧位醛固酮 0.21 ng/mL (正常范围 0.06 ~ 0.174 ng/mL); 心功能、肝功能、肾功能、人血清生长激素、泌乳素、卵泡刺激素、黄体生成素正常。影像学检查: 胸腹增强 CT、肾血管彩超未见异常。

入院给予患者 1.5% 氯化钠补钠、补充左甲状腺素钠片 25 ug 每早 1 次、抗癫痫(丙戊酸钠)、控制血压等对症治疗, 2021 年 4 月 22 日出院。出院后加用左乙拉西坦 (0.25 g 每日 2 次) 控制癫痫, 1 个月内停用丙戊酸钠, 随访 1 年未再出现任何不适, 动态监测血钠波动于 126 ~ 136 mmol/L (正常范围 136 ~ 145 mmol/L), 复查甲功: 促甲状腺激素 9.21 uIU/mL (正常范围 0.3 ~ 4.3 uIU/mL), FT3、FT4 未见异常, 仍提示亚临床甲减。

讨论 本患者重度低钠血症诊断明确, 属于等容量低渗性低钠血症, 常见于各种原因导致的 SIADH, 其诊断标准是: 血钠降低 (常低于 130 mmol/L)、尿钠增高 (常超过 30 mmol/L)、血浆渗透压降低 [常低于 275 mOsm/(kg·H₂O)]、尿渗透压 >100 mOsm/(kg·H₂O) (可高于血浆渗透压)、正常血容量 (无血容量减少的临床表现如心率增快、黏膜干燥、血清尿素氮、肌酐、尿酸下降) 以及除外甲减、肾上腺皮质功能减低、利尿药物等原因^[1]。本患者虽然没有尿钠和尿渗透压增高, 但是存在血钠、血浆渗透压降低, 尿渗透压 >100 mOsm/(kg·H₂O), 比血浆渗透压高, 没有血容量减少, 排除了肾上腺皮质功能减低、利尿药物等原因。患者血钠基础值较正常范围稍低, 患者既往存在甲亢病史, 治疗后出现甲减, 由于未规律复诊, 甲减出现时间不详, 我们认为甲减可能是导致血钠基础值低的原因, 故我们高度怀疑该患者是在甲减的基础上发生 SIADH, 从而导致严重低钠血症。

对于引起 SIADH 的原因, 我们完善相关检查排除了肺癌、肾上腺肿瘤、皮质醇增多症、肾病综合征以及中枢神经系统疾病, 考虑到本患者在服用丙戊酸钠的过程中出现严重低钠血症, 补钠治疗后仍反复发作, 且既往已有相关文献报道过该药物可以引起 SIADH, 所以我们认为丙戊酸钠可能是引起 SIADH 的原因。该患者停用丙戊酸钠后, 化验虽提示血钠在正常值低限上下波动, 但未再出现任何不适, 这进一步证实了我们的推断。

目前丙戊酸钠是临床广泛应用的传统抗癫痫

发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs), 通过抑制谷氨酸能神经传递和电压门控通道、增加 γ -氨基丁酸 (γ -Aminobutyric Acid, GABA) 能等多种机制发挥抗癫痫作用^[2]。常见不良反应包括胃肠道反应、神经毒性、致畸性等, 低钠血症较为少见^[3]。SIADH 在 1957 年最初由 Schwartz 等报道, 他们在两例肺癌患者身上发现因其肾脏无法储存钠而引起低钠血症, 进一步发现 SIADH^[4]。目前丙戊酸钠引起 SIADH 的机制尚未阐明, 可能是一个多因素综合作用的结果。丙戊酸钠可以使下丘脑渗透压感受器的敏感性降低, 刺激垂体释放抗利尿激素 (Antidiuretic hormone, ADH), 造成稀释性低钠血症, 还可以直接影响肾小管细胞功能, 造成排钠升高^[5]。

目前国内外关于丙戊酸钠引起 SIADH 的报道中, 均为长期服用丙戊酸钠引起严重低钠血症时发现 SIADH, 最短时间为 9 个月, 均是在停用丙戊酸钠后血钠恢复正常^[5-9]。本例与其他报道中病例的不同点在于服用丙戊酸钠短时间内即引起严重低钠血症, 这也是本例诊断中的疑点, 患者低钠血症几乎是在服用丙戊酸钠的同时发生, 我们考虑这可能与该患者存在甲减有关, 本身血钠较正常值低, 加用丙戊酸钠后短时间内即出现严重低钠血症。

现阶段 ASMs 引起癫痫患者发生低钠血症并没有得到临床医生的重视, 大多数 ASMs 可以引起低钠血症, 卡马西平和奥卡西平报道较多, 艾司利卡西平、丙戊酸钠、拉莫三嗪、左乙拉西坦和加巴喷丁也有报道^[10]。本文旨在通过报道一例丙戊酸钠引起 SIADH 提醒临床医生在诊疗活动中谨慎地为癫痫患者选用药物, 尤其是癫痫合并甲减的患者, 重视 ASMs 有可能引起低钠血症的不良反应, 一旦发生乏力、恶心呕吐及神经精神症状应立即想到低钠血症的可能性, 及时采取相应的治疗措施, 避免延误病情。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Cuesta M, Garrahy A, Thompson CJ. SIAD: practical recommendations for diagnosis and management. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2016, 39(9): 991-1001.
- 2 Romoli M, Mazzocchetti P, D'Alonzo R, et al. Valproic acid and epilepsy: from molecular mechanisms to clinical evidences. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(10): 926-946.
- 3 Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clin Biochem*, 2013, 46(15): 1323-1338.
- 4 Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, et al. A syndrome of renal

- sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*, 1957, 23(4): 529-542.
- 5 Beers E, van Puijenbroek E P, Bartelink I H, *et al.* Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) or hyponatraemia associated with valproic acid: four case reports from the Netherlands and a case/non-case analysis of vigibase. *Drug Saf*, 2010, 33(1): 47-55.
 - 6 陈雪雁, 梁芳, 许雯, 等. 长期服用丙戊酸钠引起抗利尿激素不当分泌综合征一例并文献复习. *新医学*, 2022, 53(4): 249-253.
 - 7 侯红玲, 张新江. 一例丙戊酸钠致抗利尿激素不当分泌综合征的诊疗思考. *中华神经医学杂志*, 2016, 15(3): 303-305.
 - 8 Gupta E, Kunjal R, Cury JD. Severe Hyponatremia Due to Valproic Acid Toxicity. *J Clin Med Res*, 2015, 7(9): 717-719.
 - 9 Bavbek N, Alkan R, Uz E, *et al.* Hyponatremia associated with sodium valproate in a 22-year-old male. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(1): 410.
 - 10 Lu X, Wang X. Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(1): 77-87.

2023 美国癫痫学会年会荟萃报道（一）

王培宇，陆璐，陈蕾，周东

四川大学华西医院 神经内科（成都 610041）

【摘要】 美国癫痫学会（American Epilepsy Society, AES）年会是每年一度国际癫痫学界及工业界最受关注的会议。本年度的 AES 年会自 2023 年 12 月 1 日在奥兰多召开，为期 5 天，讨论了目前最受关注的癫痫学术领域及重点突破。本系列文章将分为五期，分别对大会每日的精彩内容进行荟萃报道：本文对大会第一日学术议程的内容进行了整理汇总，重点内容包括癫痫及癫痫持续状态药物治疗进展，癫痫认知相关共病，额叶癫痫，癫痫靶向治疗等。

【关键词】 癫痫；额叶癫痫；抗癫痫药物；靶向治疗；认知

一年一度国际癫痫学界的盛会，美国癫痫学会（American Epilepsy Society, AES）年会于美国东部时间 2023 年 12 月 1 日在佛罗里达州奥兰多如期召开，为期 5 天。本次大会学术日程丰富紧凑，包含了 16 个论坛、9 个特别讲座、1 个年度课程，以及针对各个专题开展的兴趣小组讨论（Special Interest Group）、研究者讲习班（Investigator Workshop）、平台汇报（Platform Session）、临床及基础技能讲习班（Skill Workshop）、卫星论坛（Satellite Symposium）等。本次系列报道将聚焦本次大会重点议题，结合大会报告及报告者最新论文成果，总结本年度癫痫领域的新动向。

大会第一日的学术议程包括 6 个论坛、2 场特别讲座、10 场兴趣小组讨论、2 个技能讲习班以及 3 场卫星论坛会组成，重点议题包括癫痫药物治疗新进展，癫痫认知相关共病等临床热点问题，并就额叶癫痫诊疗难点和学术热点开展了专项讨论。

本局的年度核心论坛取名为“Antiseizure Medications: A through Z, 抗癫痫发作药物：过去，现在，未来”，聚焦抗癫痫发作药物讨论由 AED (Antiepileptic drug) 更名至 ASM (Antiseizure medication) 后，对已有研究的成效及指导作用，及外来新型药物开发的展望。“老药”（如苯妥英钠、苯巴比妥、丙戊酸钠、卡马西平）的安全性和药物不良反应令人担忧；“新药”（如拉考沙胺、吡仑帕奈、Cenobamate、布瓦西坦）的研究又较为有限，缺少特定人群、长期安全性、药物间比较的数据，导致临床医生在实际操作中蹑手蹑脚。部分新药（例如咪达唑仑鼻喷剂、Cenobamate）的临床试验结果喜人^[1-5]，有望在后续研究完善后成为新一代常用 ASMs。靶向、精准用药是药物治疗发展的另

一个方向。随着药物基因组学的突破，我们能够结合基因组学实现用药策略的个体化——例如，向 KCNQ2 相关癫痫性脑病患者推荐瑞替加滨和钠通道阻滞剂、避免 Dravet 综合征服用钠通道阻滞剂等^[6,7]——并在未来进一步构建药物疗效预测模型，利用个体基因组学特征指导用药；围绕反义寡核苷酸等小分子技术设计的靶向药物在临床前研究阶段充分证明了其可行性和有效性，具有巨大潜力。

癫痫持续状态的治疗仍是研究者和指南制定团队最为关心的领域之一。根据最新指南，应对惊厥性癫痫持续状态采取及时、足量的一线静注劳拉西泮/地西洋或肌注咪达唑仑治疗；对于首剂治疗失败的持续状态患者，则考虑使用左乙拉西坦、丙戊酸钠、苯妥英等 ASMs 作为二线治疗，并在二线治疗失败后尝试给予第二次 ASMs 治疗或麻醉药物治疗（如氯胺酮、丙泊酚）；面对丛集性癫痫发作，应根据患者具体需求，考虑使用直肠内地西洋、咪达唑仑肌注、地西洋鼻喷剂或咪达唑仑鼻喷剂治疗。现有指南和临床研究未能指明二线、三线治疗的不同药物间是否存在差异；而真实世界数据显示，持续状态的临床实践目前存在剂量不足、治疗延迟等问题^[8]。更多的多中心临床研究和更规范的临床管理路径是降低癫痫持续状态患者致残及死亡风险的关键。

大会第一天的传统讲座 Judith Hoyer 癫痫讲座，邀请了三位既往的 AES 主席——来自宾夕法尼亚大学的 Douglas Coulter 教授，来自加利福尼亚大学戴维斯分校的 Amy Brooks-Kayal 教授以及来自弗吉尼亚大学的 Jaideep Kapur 教授，共同探讨癫痫的认知共病在机制和潜在疗法中的进展。目前发现，与语言、记忆等认知功能的神经环路在癫痫发

生、发展的过程中经历了复杂变化,具体可表现为外基因、分子、信号转导通路、细胞、突触、环路架构等多层次的紊乱。致病性损伤或病变发生后, mTOR, BDNF, JAK/STAT, NRSF, Nrf2 等信号转导通路激活,伴有线粒体稳态破坏、活性氧(ROS)产生增多,引起广泛的基因表达和代谢调节异常,影响神经元、胶质、突触功能^[9]。在环路水平,以海马内记忆相关环路为例,体现为特异性神经元丢失、GABA 能水平下降、神经元去同步化、时序编码模式紊乱^[10]、齿状回中颗粒细胞过度兴奋、发作间期放电相关的海马-皮质耦合异常等^[10-12]。在分子生物水平和环路水平靶向干预上述异常,如通过线粒体靶向抗氧化剂、生酮饮食等恢复正常信号转导,通或过只由特定药物激活的受体(DREADDs, Designer receptors exclusively activated by designer drugs)、光遗传学激活等调控环路状态,能够使认知功能恢复正常^[13, 14]。

大会还就额叶癫痫开展了专题讨论,“The Frontal Lobe: Bermuda’s Triangle, 即癫痫专科论坛—额叶:百慕大三角”。额叶庞大而复杂的额叶网络与多种复杂的癫痫发作症状及行为异常相关,给额叶癫痫的诊断、定位和治疗带来挑战。2023 年癫痫专科论坛关注额叶癫痫的复杂病理生理基础及临床诊疗特点,包括其解剖学、症状学定位、认知行为异常、基因学、影像学、手术治疗及预后。

来自克利夫兰癫痫中心的 Prakash Kotagal 教授从症状学出发,讨论了额叶癫痫结构、病理功能网络之间的相关性,除 Rolandic 癫痫、Jacksonian March, Todd 式瘫等经典症状学外,某些特殊的先兆(aura)也对额叶癫痫的受累脑区有提示意义^[15]。进一步的研究还证实了发作期症状学能提示发作过程中主要受累的额叶皮质亚区:在扣带回起源的发作中,运动的流畅性和重复性、发声行为、身体旋转、情感及自主神经症状沿头-尾方向递减,而强直/扭转体态、侧化迹象和意识保留逐渐增加^[16]。根据不同脑区受累时的特征性表现,我们可以依据患者的发作前先兆和发作期症状学对额叶癫痫所累及的脑区进行初步判断,对于偏侧和脑区定位的预测准确率可分别达 75% 和 50% 以上^[17]。因此,症状学记录和评估在额叶癫痫的诊断及术前评估中具有重要地位,而理解额叶的解剖和功能网络是掌握额叶癫痫症状学和受累脑区间的对应关系的前提。

来自克利夫兰诊所的 Kayela Arrotta 教授讨论了额叶癫痫的认知共病及其机制:约 50 ~ 60% 的

额叶癫痫患者存在不同程度的认知功能受损,其中最常见的是语言功能,还包括注意力/处理速度、记忆力、执行功能和视空间等功能异常^[18]。额叶癫痫患者也常伴有精神行为异常,如注意力缺陷和多动障碍(可占 30 ~ 67%)和各种情绪问题(如,焦虑、抑郁);最近还发现部分额叶癫痫患者会表现出低社会感知能力,如无法察觉他人情绪等^[19]。针对癫痫患者认知行为共病的干预方案研究十分有限,额叶癫痫的认知精神症状治疗常为对症治疗,缺乏特异性强、有效性好的金标准治疗手段。来自克利夫兰诊所团队的认知行为干预疗法 HOBSCOTCH (The Home Based Self-management and Cognitive Training Changes Lives)在前期研究中显著提高了癫痫患者(大部分是额叶癫痫患者)的生活质量,目前仍在推广验证阶段^[20]。总结:相当部分额叶癫痫患者会经历认知功能下降或各种精神行为障碍,研究缺口和诊疗缺口显著,临床医生需要主动采取多学科手段对其进行评估和管理。

来自哈佛医学院的 Annapurna Poduri 教授讨论了额叶癫痫基因学进展。多种以额叶为主导的皮质发育畸形都明确了相关致病基因突变,如 GPR56/ADGRG1 与多小脑回畸形和鹅卵石样畸形有关, mTOR 通路和 SLC35A2 分别与局灶性皮质发育不良 II b 和 I 型有关,最近发现的 PANX1 基因可通过影响神经元增殖和树突棘形成导致额叶受累为主的多小脑回畸形^[21]。某些基因突变可以在不引起皮质畸形的情况下引起额叶癫痫,包括常染色体显性夜间额叶癫痫和其它的家族性或散发性额叶癫痫等,最常见的异常基因有 KCNT1, DEPDC5。为探索基因检测在儿童不明原因癫痫中的临床及科研价值, Poduri 教授团队组织了波士顿儿童医院的单中心和国际多中心儿科癫痫队列,对现有数据进行整合后发现,相当一部分患有不明原因癫痫的儿童患者可有阳性的基因测序结果,其中约一半能解释癫痫的病因,疑似癫痫性脑病或发育性脑病的患者有更大的概率能通过基因检测明确诊断^[22-24]。总结:家族性或散发性额叶癫痫可能有潜在的基因学解释,对这部分患者进行积极、合理的基因测序可以及早诊断(尤其是起病年龄早、伴有神经发育障碍的患者),相关指南已于最近发布,得到了国际认可^[25]。靶向基因治疗研究正在开展中。

宾夕法尼亚大学的 Kathryn Davis 教授在讨论了在额叶癫痫中应用多模态影像开展术前评估的变革,额叶癫痫病灶较难通过影像学直观识别,且具有“冰山一角(Tip of Iceberg)”效应(即影像学

阳性的病灶部位和真正的癫痫发作部位之间的关联不稳定)、术后复发率较高等风险,给术前评估带来挑战。结合现有无创影像学检查包括 3TMRI、7TMRI、脑磁图(MEG)、发作间期 PET 及 SPECT 扫描等多模态评估,电生理、症状学、神经心理学评估等多维度临床信息进行评估,是提高额叶癫痫病灶检出率、优化侵袭性检查和手术方案的关键方法。临床前额叶癫痫的影像学研究存在样本量小、代表性差、检出率不理想等问题;随着定量分析方法的开发(如形态测量分析程序, Morphometric analysis program)和全球多中心联合影像数据库的建立(如 ENIGMA, MELD^[26, 27]),在机器学习构建定量算法的辅助下(如卷积神经网络, Human-in-the-loop)^[28],额叶癫痫的影像病灶检出率有望得到进一步提高。未来,在大数据和机器学习的指导下,额叶癫痫的影像学证据有望得到进一步扩展。

最后,来自达特茅斯盖泽尔医学院的 Barbara C. Jobst 教授结合真实数据讨论了额叶癫痫的手术预后,其有效率大约为 40~60%,总体低于其它部位起源的局灶性癫痫^[29]。由于影像学病灶定位困难、症状学病灶有歧义等问题的存在,额叶癫痫手术评估较为依赖颅内脑电图等侵袭性手段。在所有类型的额叶癫痫中,起源于 SMA 的癫痫病灶定位相对容易,因而可能有更好的手术疗效。除了疗效差以外,额叶癫痫患者术后的认知功能及生活质量改善不明确,还有术后 SMA 综合征(表现为术后偏瘫、言语障碍等)、手术并发症、抑郁等精神共病恶化的风险。除切除性手术外,额叶癫痫手术患者也在陆续接受激光间质热疗(LITT),射频消融(RFA),颅内神经调控等治疗。截至目前证据,额叶癫痫手术预后不佳,新术式的相关证据不足,治疗方法有限,仍待进一步研究突破。

本日还设有“AES-CNF Symposium - Dilemmas in Genetic Testing: Ending the Diagnostic Odyssey in Epilepsy (AES-儿童神经病学论坛—基因检测的困境:终结癫痫诊断的艰苦旅程)”,探讨了基因检测在癫痫诊断中遭遇的诸多困境。本次论坛为临床医生、研究者、遗传咨询专家、患者及家属提供一个交流平台,希望通过整合多方建议、促进多方合作,共同推动基因检测在癫痫领域的发展。

“Advanced Practice Provider Symposium - My Chemical Romance: Regulatory Systems Affecting Quality of Life in People with Epilepsy (高年资临床工作者论坛—我的化学浪漫:影响癫痫患者生活质量的分子调节系统)”围绕激素相关的癫痫共病

展开了讨论。这些共病包括睡眠障碍、骨质疏松、性功能异常、记忆力改变。本次论坛讨论了上述共病的内分泌基础以及临床管理建议,并强调了体力活动对癫痫和上述共病的积极作用。还有“Spanish Symposium – Epilepsy Surgery in Resource-limited Settings (西班牙语论坛-资源有限地区的癫痫手术)”,这是一个面向拉美癫痫外科从业者的论坛。各位学者在该论坛上分享了自己的癫痫手术经验,相关从业者还探讨了如何在资源有限地区组建、运行癫痫手术中心的问题。此外,还有围绕发育性癫痫性脑病、癫痫发作行动计划、罕见癫痫诊断等主题开展的卫星会,以及有关癫痫饮食治疗、发作及扩散网络定位、新生儿癫痫、性激素与神经兴奋性的关系、颞叶癫痫、癫痫妊娠登记、中风后癫痫发作、癫痫性脑病相关睡眠障碍、SEEG、结节性硬化症复合体的特殊兴趣小组。

参考文献

- 1 Krauss GL, Klein P, Brandt C, *et al.* Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *The Lancet. Neurology*, 2020, 19(1): 38-48.
- 2 Klein P, Krauss GL, Steinhoff BJ, *et al.* Failure to use new breakthrough treatments for epilepsy. *Epilepsia*, 2023, 64(6): 1458-1465.
- 3 Sperling MR, Abou-Khalil B, Aboumatar S, *et al.* Efficacy of cenobamate for uncontrolled focal seizures: Post hoc analysis of a Phase 3, multicenter, open-label study. *Epilepsia*, 2021, 62(12): 3005-3015.
- 4 Sperling MR, Wheless JW, Hogan RE, *et al.* Use of second doses of Valtoco® (diazepam nasal spray) across 24 hours after the initial dose for out-of-hospital seizure clusters: Results from a phase 3, open-label, repeat-dose safety study. *Epilepsia*, 2022, 63(4): 836-843.
- 5 Misra SN, Sperling MR, Rao VR, *et al.* Significant improvements in SEIZure interVAL (time between seizure clusters) across time in patients treated with diazepam nasal spray as intermittent rescue therapy for seizure clusters. *Epilepsia*, 2022, 63(10): 2684-2693.
- 6 Kuersten M, Tacke M, Gerstl L, *et al.* Antiepileptic therapy approaches in KCNQ2 related epilepsy: a systematic review. *European Journal of Medical Genetics*, 2020, 63(1): 103628.
- 7 Knight D, Mahida S, Kelly M, *et al.* Ezogabine impacts seizures and development in patients with KCNQ2 developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia*, 2023, 64(7): e143-e147.
- 8 Kellinghaus C, Rossetti AO, Trinka E, *et al.* Factors predicting cessation of status epilepticus in clinical practice: data from a prospective observational registry (SENSE). *Annals of Neurology*, 2019, 85(3): 421-432.
- 9 Tipton A E, Cruz Del Angel Y, Hixson K, *et al.* Selective neuronal knockout of STAT3 function inhibits epilepsy progression, improves cognition, and restores dysregulated gene networks in a

- temporal lobe epilepsy model. *Annals of Neurology*, 2023, 94(1): 106-122.
- 10 Shuman T, Aharoni D, Cai DJ, *et al.* Breakdown of spatial coding and interneuron synchronization in epileptic mice. *Nature Neuroscience*, 2020, 23(2): 229-238.
 - 11 Borzello M, Ramirez S, Treves A, *et al.* Assessments of dentate gyrus function: discoveries and debates. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2023, 24(8): 502-517.
 - 12 Lenck-Santini P-P, Holmes G L. Altered phase precession and compression of temporal sequences by place cells in epileptic rats. *The Journal of Neuroscience*, 2008, 28(19): 5053-5062.
 - 13 Kahn J B, Port R G, Yue C, *et al.* Circuit-based interventions in the dentate gyrus rescue epilepsy-associated cognitive dysfunction. *Brain*, 2019, 142(9): 2705-2721.
 - 14 Wick Z C, Philipsberg P A, Lamsifer S I, *et al.* Manipulating single-unit theta phase-locking with PhaSER: An open-source tool for real-time phase estimation and manipulation. *bioRxiv*, 2023: 2023.02.21.529420.
 - 15 Yin F, Ni D, Xu C, *et al.* Auras in intractable frontal lobe epilepsy: clinical characteristics, values, and limitations. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 2021, 115: 107724.
 - 16 Pelliccia V, Avanzini P, Rizzi M, *et al.* Association between semiology and anatomo-functional localization in patients with cingulate epilepsy: a cohort study. *Neurology*, 2022, 98(22): e2211-e2223.
 - 17 Pérez-García F, Alim-Marvasti A, Romagnoli G, *et al.* Software tool for visualization of a probabilistic map of the epileptogenic zone from seizure semiologies. *Frontiers in Neuroinformatics*, 2022, 16: 990859.
 - 18 Bingaman N, Ferguson L, Thompson N, *et al.* The relationship between mood and anxiety and cognitive phenotypes in adults with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2023, 64(12): 3331-3341.
 - 19 Ziaei M, Arnold C, Thompson K, *et al.* Social cognition in temporal and frontal lobe epilepsy: systematic review, meta-analysis, and clinical recommendations. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2023, 29(2): 205-229.
 - 20 Caller TA, Ferguson RJ, Roth RM, *et al.* A cognitive behavioral intervention (HOBSCOTCH) improves quality of life and attention in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2016, 57(Pt A): 111-117.
 - 21 Akula SK, Chen AY, Neil JE, *et al.* Exome sequencing and the identification of new genes and shared mechanisms in polymicrogyria. *JAMA Neurology*, 2023, 80(9): 980-988.
 - 22 D’Gama AM, Mulhern S, Sheidley B R, *et al.* Evaluation of the feasibility, diagnostic yield, and clinical utility of rapid genome sequencing in infantile epilepsy (Gene-STEPS): an international, multicentre, pilot cohort study. *The Lancet Neurology*, 2023, 22(9): 812-825.
 - 23 Koh HY, Smith L, Wiltout KN, *et al.* Utility of exome sequencing for diagnosis in unexplained pediatric-onset epilepsy. *JAMA Network Open*, 2023, 6(7): e2324380.
 - 24 Sheidley BR, Malinowski J, Bergner AL, *et al.* Genetic testing for the epilepsies: a systematic review. *Epilepsia*, 2022, 63(2): 375-387.
 - 25 Smith L, Malinowski J, Ceulemans S, *et al.* Genetic testing and counseling for the unexplained epilepsies: an evidence-based practice guideline of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling*, 2023, 32(2): 266-280.
 - 26 Wagstyl K, Adler S, Pimpel B, *et al.* Planning stereoelectroencephalography using automated lesion detection: Retrospective feasibility study. *Epilepsia*, 2020, 61(7): 1406-1416.
 - 27 Spitzer H, Ripart M, Whitaker K, *et al.* Interpretable surface-based detection of focal cortical dysplasias: a Multi-centre Epilepsy Lesion Detection study. *Brain*, 2022, 145(11): 3859-3871.
 - 28 Gill RS, Lee HM, Caldairou B, *et al.* Multicenter validation of a deep learning detection algorithm for focal cortical dysplasia. *Neurology*, 2021, 97(16): e1571-e1582.
 - 29 Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA*, 2015, 313(3): 285-293.

2023 美国癫痫学会年会荟萃报道（二）

王培宇, 陆璐, 陈蕾, 周东

四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)

【摘要】 美国癫痫学会 (American Epilepsy Society, AES) 年会是每年一度国际癫痫学界及工业界最受关注的会议。本年度的 AES 年会自 2023 年 12 月 1 日在奥兰多召开, 为期 5 天, 讨论了目前最受关注的癫痫学术领域及重点突破。本系列文章将分为五期, 分别对大会每日的精彩内容进行荟萃报道: 本文对大会第二日学术议程的内容进行了整理汇总, 重点内容包括癫痫的基因治疗、表观遗传学治疗、细胞治疗、神经调控、网络成像等前沿诊疗技术的最新进展和未来展望。

【关键词】 癫痫; 基因治疗; 表观遗传学治疗; 神经调控; 神经网络

大会第二日的学术议程包括 3 个论坛、1 场特别讲座、9 场兴趣小组讨论 (Special Interest Group)、2 个技能讲习班 (Skill Workshop)、4 个研究者讲习班 (Investigator Workshop), 以及历届 AES 中最受国际学者关注、学术水平最高的论坛大会主席论坛 (Presidential Symposium), 荟萃了全年热点。本日的学术内容, 主要围绕新时代癫痫诊疗的发展与问题展开, 2023 年度的大会主席论坛取名为 “At the Cutting Edge: Epilepsy Therapies in 2023 and Beyond, 癫痫治疗的领域前沿和未来进展”, 分享了癫痫治疗前沿技术, 新型疾病修饰疗法的最新进展, 精彩纷呈。本日的其他重点议题包括基因治疗、细胞治疗、表观遗传学及代谢治疗、神经调控等, 并就人权、战乱、生殖健康、性别认同等热点话题。

第二日大会主会场的主席论坛的开场讲座, 2023 年 Fritz E. Dreifuss 奖获得者, 来自科罗拉多大学的 Kelly G. Knupp 教授, 主要讨论了目前临床对新时代癫痫治疗方法的需求和困难。癫痫的疾病负担居高不下, 癫痫在全球范围内的发病率和患病人数并未发生显著改变, 其中儿童患者和老年患者的人数较以往略有增加。现有实践中, 我们在疾病的认识、诊断、治疗方面还有较大缺口。对不明原因癫痫、基因相关癫痫、癫痫综合征、罕见癫痫的认识和诊断仍有较大差距^[1, 2]。新一代抗癫痫发作药物 (ASMs) 未能在疗效上取得重大突破, 癫痫外科治疗没能充分发挥其疗效优势。世界范围内的正向合作是突破癫痫领域诊治难题的重要思路。一方面, 可以通过 Delph、ILAE 共识等方法建立多方认同的诊断和治疗标准, 推进多中心临床研究的落实; 另一方面, 立足于现有诊治基础, 规范

化的信息收集、多中心的联合参与、智能癫痫健康医疗系统 (Epilepsy learning healthcare system)^[3, 4] 能够推进高质量真实世界研究的开展, 用数据回答诊治难题。总的来说, 我们应该从现有实践中学习, 在医患合作中摸索个体化最佳治疗方案; 同时, 我们还要放宽视野, 寻找更多有效的治疗方法, 并通过多方努力追求全球范围内的癫痫医疗公平。

美国西北大学的 Gemma Carvill 教授紧接着讨论了靶向基因治疗 (Gene Targeting Therapy) 在癫痫中的应用前景。基因组变异与癫痫疾病发生发展高度相关。因此通过人为调控致病相关基因的表达水平, 有可能从根源上减少癫痫发作、延缓疾病进展。目前已进入临床前期实验的基因治疗手段包括反义寡核苷酸 (Antisense Oligonucleotides, ASOs)、基因替代疗法 (Gene Replacement therapy)、CRISPR-Cas9 激活系统 (CRISPR-Cas9-guided Activation/Inactivation, CRISPRa)、基因编辑疗法 (Gene Editing therapy)。目前最受关注的疗法, ASOs 是通过识别特定序列, 将反义寡核苷酸与目标 DNA 或 mRNA 结合减少该基因的表达, 从而调控疾病的疗法。在 SCN2A 获得性突变小鼠中, ASOs 能够降低 SCN2A 水平, 改善癫痫表型^[5, 6]; 类似地, 通过设计靶向有害外显子 (Poison exon) 的 ASOs, 降低 SCN1A 序列中有害外显子的转录, 能够使 SCN1A 的表达量上升, 终止 Dravet 综合征模型的疾病进展^[7]。基因替代疗法的原理是将功能正常的基因和启动子序列输入基因组, 替代变异基因, 恢复正常的细胞功能, 并最终治愈疾病; 这需要将目标基因序列与 Immediate early gene 启动子组合, 能使该基因仅在靶神经元病理性兴奋时表达, 减少与疾病治疗无关的副作用^[8]。KCNA1 基因替代能上

调靶细胞 KCNA1 表达水平,显著降低了红藻氨酸诱导癫痫小鼠的癫痫发作次数^[9]。CRISPRa 由失去剪切酶活性的 Cas9 (Nuclease-defective Cas9, dCas9)、转录激活因子 (Transcription activator) 和向导 RNA (sgRNA) 组成,能通过上调靶基因启动子的活性,增加靶基因转录水平,影响细胞功能状态,从而治愈疾病。CRISPRa 能上调体内神经元 KCNA1 基因的表达水平,减少模型动物的癫痫发作^[10]。总的来说,基因治疗与传统 ASMs 的优势在于:仅需要单次给药并且是真正的疾病修饰治疗。但由于调控基因对人体及人类基因库的作用难以预测,基因治疗也面临着机制研究难设计、应用时机难把握、伦理风险难解决、临床研究难开展、医疗公平性难保证等挑战,临床转化任重道远。

阿拉巴马大学伯明翰分校的 Farah D. Lubin 教授承接上面的讲座,进一步讨论了基因的表现遗传学和代谢调控在癫痫发生中的作用和潜在治疗靶点。基因转录的表现遗传学调控在癫痫发生和发展中具有重要地位。复旦大学汪昕教授团队运用火山图将差异性基因表达可视化后,发现中枢神经系统 (CNS) 的基因转录水平在致病性损伤的急性期、潜伏期,以及随后的慢性癫痫发展期中均存在着广泛的细胞特异性变化^[11],可表现为组蛋白修饰水平改变、DNA 甲基化模式改变、非编码 RNA (ncRNA) 改变等。他们在人类和动物颞叶癫痫中发现了组蛋白 H3K9me2 修饰上调、H3K4me2 修饰下调以及组蛋白去乙酰化酶 2 水平上调,这些表现遗传学标记可能和癫痫发生过程中的基因表达水平变化有关^[12, 13],提示表现遗传学调控的治疗潜力。DNA 甲基化模式的改变,如海马区 Camkk2、Ii10rb、GRIN2B (编码 NMDA 受体) 以及多种炎症相关基因的甲基化水平改变,与癫痫的发生、进展和还与癫痫相关共病有关^[13-16]。目前已有大量文献报道在动物及人类中,癫痫存在 ncRNAs 改变。ncRNAs 的靶基因能影响代谢信号转导、海马神经元凋亡和突触可塑性,进而参与癫痫的病理生理过程^[13, 17];部分长链 ncRNAs 能在外周血中被检测到,是潜在可测量的 CNS 表现遗传学指标^[18]。除上述异常的表现遗传学修饰模式外,细胞内代谢模式的改变也能影响基因转录水平。例如,三羧酸循环和糖酵解等代谢过程能产生 α 酮戊二酸等转录后协同因子,影响基因表达的调控。总结:癫痫的发生发展涉及了广泛的表现遗传学改变,这些改变具有细胞、分子特异性,将癫痫及癫痫共病的疾病本质拓展到分子、细胞、代谢层面,是开发精准用药

的新策略^[19],现有研究发现了许多具有开发价值的治疗靶点,如染色质修饰 H3K14Ac、H3K4me3、H3K9me2,以及 DNA 的 5mC 和 5hmC 甲基化等。以纳米微粒为基础的药物递送系统也在积极开发中。

加利福尼亚大学尔湾分校的 Robert F Hunt 教授讨论了中间神经元移植 (Interneuron transplantation) 治疗癫痫的前景。癫痫患者的皮质中间神经元常有不同程度的数量减少或功能障碍,通过细胞移植代偿这部分缺失的抑制性神经元功能,可以重建神经网络的兴奋-抑制平衡,真正治疗癫痫。非自体中间神经元的理想来源是内侧神经节隆起 (Medial Ganglionic Eminence, MGE) 细胞,即在正常胚胎发育过程中分化形成中间神经元的神经祖细胞,是 γ -氨基丁酸 (Gamma-aminobutyric acid, GABA) 能中间神经元的主要来源。在动物模型中, MGE 移植物能增殖、分化成形态、生理功能、解剖定位、电生理特性、分子标志、基因表达都正常的中间神经元,并在局部与宿主来源的初级神经元形成抑制性突触连接,这些突触连接的功能特性和宿主神经元间的突触相同^[20-22];随着 MGE 细胞的迁徙,移植的中间神经元能整合入全脑网络,直至模型动物死亡,仍可保留有大量功能正常的神经,且不产生 MGE 细胞基因组外的异常基因表达^[22]。MGE 移植能够使癫痫动物的抑制性突出后电流恢复到正常水平,从而终止并预防发作,并纠正海马相关的记忆功能受损^[20, 21]。然而,受限于制作工艺和伦理学考虑, MGE 细胞移植难以在真实世界广泛开展,取而代之的候选方案包括多能干细胞 (Pluripotent stem cells) 移植和非人类 MGE 细胞移植。目前已开发多种工艺流程,能够从多能干细胞中提取高纯度的 MGE 样中间神经元,但这部分体外细胞和体内正常发育形成的 MGE 中间神经元存在差别,如可能表达多种细胞类型的基因 (如 PAX6, 见于兴奋性神经元基因组),难以确定其用于人体的长期安全性^[23, 24]。非人类 MGE 细胞移植常用猪 MGE 细胞 (p-MGE),这些细胞和人类的 MGE 神经元分布在 CNS 中的相同部位,具有相似的转录组和基因组学^[25]。p-MGE 的动物实验取得了良好的疗效^[25],且已有将 p-MGE 用于治疗大型动物 (海狮) 的难治性癫痫发作的成功案例。中间神经元移植在癫痫治疗中具有可行性,移植细胞能与全脑网络形成长期的有机连接,并能实现癫痫发作的终止和预防;在进入临床实践之前,还有漫长的工艺开发、细胞表征、临床试验工作有待开展。

最后,加利福尼亚大学旧金山分校的 Vikram

R. Rao 教授, 讨论了近期的热点癫痫神经调控治疗, 并介绍了能够预测神经调控疗效的新型神经网络标志物。神经调控的临床疗效存在显著的个体间差异, 缺乏有效的预后预测工具。一直以来, 我们将神经调控治疗癫痫的工作原理设想为通过电刺激终止皮质的异常电活动, 这种对神经调控机制的片面认识极大地限制了我们的临床决策。通过神经网络研究, 讨论网络的内在性质对神经调控治疗效果的影响, 可能有助于疗效预测。脑影像学 and 电生理表征的不同个体的脑网络参数, 如神经网络的同步性、激活模式、功能连接性、即时功能状态、网络节点分布、以及长期的可塑性和适应调节能力等特征, 均可能成为神经调控的预后预测指标^[26-28]。例如对 RNS 敏感的脑网络可能有更低的发作期同步性和更紧密发作间期功能连接^[29, 30]; 对丘脑前核 (ANT) 的脑深部电刺激 (ANT-DBS) 敏感的脑网络可能在 theta 频段具有更紧密的功能连接^[31, 32]。若仅考虑刺激靶区的局灶连接, RNS 敏感患者脑内的海马与前额皮层、扣带回、楔前叶之间的功能连接可能更加紧密^[33]。特定的脑网络模式也可能和神经调控的疗效有关。例如, 对 ANT-DBS 敏感的脑网络常在 fMRI 和 MEG 中表现为更广泛的皮质失活, 伴有边缘网络 (Limbic networks) 和默认模式网络 (Default mode networks) 的相对激活^[34-36]。神经调控的刺激部位也会影响其疗效。通过病变定位技术 (Lesion-mapping technique) 定位癫痫病灶网络, 发现 DBS 刺激部位和基底节 (主要是黑质、苍白球内侧) 与小脑 (包括小脑上内侧、齿状核、蚓部等部位) 间的功能连接性与术后发作改善呈现负相关趋势; 运用术前立体定向脑电图 (sEEG) 并依据皮质-皮质间诱发电位将不同的脑区分接收节点和输出节点, 发现当 RNS 电极放置在靠近接收节点的部位时, 疗效更好^[37]。

最后, 加利福尼亚大学旧金山分校的 Dan Lowenstein 教授分享了他对未来癫痫诊疗场景的设想。随着人工智能 (AI) 和其它新兴技术不断涌入医疗领域, 既往的诊疗模式将迎来变革。AI 算法和远程医疗技术使个体化、人性化医疗成为可能, 如基于 AI 大数据分析系统的个体化医疗档案, AI 助手实时指导下的患者居家检查, 通过虚拟现实技术实现的远程癫痫专科会诊, 基于全人群、全生命周期库分析的个体化医疗决策等。而各种新兴技术的开发和转化有望能进一步缩小癫痫的诊疗缺口, 包括能实现院外长期、连续脑功能监测的颅内微电极系统, 基因组和转录组学分析, 循环标

志物鉴定, 先进的脑影像技术和定量分析工具, 个体化定制的反义寡核苷酸制剂等。高精尖研发和多学科融合是未来癫痫领域的主赛道。

本日大会还组织了 “Hot Topics Symposium | Health Equity in Vulnerable Populations, 即热点话题论坛——弱势群体的医疗公平”, 讨论了包括生殖生育保健、性别认可性医疗、远程医疗及其相关法律法规对癫痫患者的影响, 以及战乱地区和性少数患者在癫痫医疗中的特殊需求。

来自内布拉斯加大学医学中心的 Olga Taraschenko 教授带来了 “Epilepsy in Conflict Zones and War Affected Regions (冲突及战乱地区的癫痫)” 的讲座。全球的地方冲突频繁、局势不安, 战乱地区癫痫患者的需求与当地医疗条件不匹配, 需要从国际合作、医疗机构、个体参与三个维度为他们提供支持。

来自约翰霍普金斯医学中心的 Emily Johnson 教授带来了 “Epilepsy Care in the LGBTQIA+ Population: Unique Challenges (LGBTQIA+ 人群的癫痫医疗: 全心挑战)” 的讲座。癫痫患者中的性少数人群比例大于总体人群。这部分患者需要性别认可性的诊疗服务, 包括性别支持性治疗药物的使用、营造尊重且包容的诊疗环境、关注患者精神心理状况等。

来自贝斯以色列女执事医学中心的 Caryn Dutton 教授带来了 “Navigating Reproductive Health Care in a Changing Political Landscape (政策变化对癫痫患者生殖健康的影响)” 的讲座。堕胎法案的变更使疾病与生育需求间的制约关系变得更加尖锐。对于女性癫痫患者, 生育意愿和避孕需求的评估变得更加重要。

来自南卡罗莱纳医科大学的 Jonathan C Edwards 教授带来了 “Access to Epilepsy Care in the Post Pandemic Era (后疫情时代中, 癫痫患者如何获取医疗突兀)” 的讲座。远程医疗模式十分适用于癫痫患者的常规管理。然而, 远程医疗资源目前集中分布于高学历、高收入人群, 有违利用远程医疗降低医疗服务获取难度的初衷。此外, 有关服务质量、隐私安全、技术保障的担忧仍然存在。远程医疗领域还需要更加清晰、透明的管理框架和更多公平、合理的政策法规, 为远程医疗工作的规范化开展提供方向。

本日还设有 “Scientific Symposium | New Insights on Epileptogenesis and Therapeutic Discovery From Encephalitis-induced Epilepsy Models (科研论坛—脑炎诱导癫痫模型给癫痫发生和药物开发带

来的启示),探讨了脑炎诱导癫痫模型在癫痫基础研究中的应用和贡献,并讨论了癫痫发生过程中的炎症和免疫学机制及其相关的治疗学价值。

另一个前沿议题来自“Special Lecture | Epilepsy Research Benchmarks Dialogue: Emerging Science and Next Steps in Research to Prevent Epilepsy and Its Progression (特殊讲座——癫痫研究基准管理委员会对话:癫痫及其进展预防研究的新发现和未来方向)”,主讲人分享了癫痫预防及其进展相关的最新研究发现。

本日会议还设有四个研究者讲习班,分别探讨了成人海马神经发生的治疗学价值、脑网络图谱和神经调控靶点的关系、局灶性癫痫的精准用药策略、癫痫姑息治疗和康复训练。还有围绕 Lennox-Gastaut 综合征、Dravet 综合征、基因诊断等主题开展的卫星会,以及有关无临床发作的癫痫样放电、儿科癫痫、女性癫痫从业者的职业倦怠、心因性非痫性发作、癫痫不明原因猝死、癫痫重症监护、中央沟旁脑区的癫痫手术治疗等主题的特殊兴趣小组。

参考文献

- Olson HE, Demarest S, Pestana-Knight E, *et al.* Epileptic spasms in CDKL5 deficiency disorder: delayed treatment and poor response to first-line therapies. *Epilepsia*, 2023, 64(7): 1821-1832.
- Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, *et al.* Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. *Annals of Neurology*, 2021, 89(2): 304-314.
- Perucca E, Brodie MJ, Kwan P, *et al.* 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives. *The Lancet. Neurology*, 2020, 19(6): 544-556.
- Grinspan ZM, Patel AD, Shellhaas RA, *et al.* Design and implementation of electronic health record common data elements for pediatric epilepsy: Foundations for a learning health care system. *Epilepsia*, 2021, 62(1): 198-216.
- Carvill GL, Matheny T, Hesselberth J, *et al.* Haploinsufficiency, Dominant Negative, and Gain-of-Function Mechanisms in Epilepsy: Matching Therapeutic Approach to the Pathophysiology. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, 2021, 18(3): 1500-1514.
- Li M, Jancovski N, Jafar-Nejad P, *et al.* Antisense oligonucleotide therapy reduces seizures and extends life span in an SCN2A gain-of-function epilepsy model. *The Journal of Clinical Investigation*, 2021, 131(23): e152079.
- Han Z, Chen C, Christiansen A, *et al.* Antisense oligonucleotides increase Scn1a expression and reduce seizures and SUDEP incidence in a mouse model of Dravet syndrome. *Science Translational Medicine*, 2020, 12(558): eaaz6100.
- Brown JR, Ye H, Bronson RT, *et al.* A defect in nurturing in mice lacking the immediate early gene fosB. *Cell*, 1996, 86(2): 297-309.
- Qiu Y, O'Neill N, Maffei B, *et al.* On-demand cell-autonomous gene therapy for brain circuit disorders. *Science (New York, N. Y.)*, 2022, 378(6619): 523-532.
- Colasante G, Qiu Y, Massimo L, *et al.* In vivo CRISPRa decreases seizures and rescues cognitive deficits in a rodent model of epilepsy. *Brain*, 2020, 143(3): 891-905.
- Chen QL, Xia L, Zhong SP, *et al.* Bioinformatic analysis identifies key transcriptome signatures in temporal lobe epilepsy. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2020, 26(12): 1266-1277.
- Huang Y, Zhao F, Wang L, *et al.* Increased expression of histone deacetylases 2 in temporal lobe epilepsy: a study of epileptic patients and rat models. *Synapse (New York, N. Y.)*, 2012, 66(2): 151-159.
- Hauser RM, Henshall DC, Lubin FD. The epigenetics of epilepsy and its progression. *The Neuroscientist*, 2018, 24(2): 186-200.
- Kobow K, Kaspi A, Harikrishnan KN, *et al.* Deep sequencing reveals increased DNA methylation in chronic rat epilepsy. *Acta Neuropathologica*, 2013, 126(5): 741-756.
- Martins-Ferreira R, Leal B, Chaves J, *et al.* Epilepsy progression is associated with cumulative DNA methylation changes in inflammatory genes. *Progress in Neurobiology*, 2022, 209: 102207.
- Berger TC, Taubøll E, Heuser K. The potential role of DNA methylation as preventive treatment target of epileptogenesis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2022, 16: 931356.
- Korotkov A, Mills JD, Gorter JA, *et al.* Systematic review and meta-analysis of differentially expressed miRNAs in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 11592.
- Hashemian F, Ghafouri-Fard S, Arsang-Jang S, *et al.* Epilepsy is associated with dysregulation of long non-coding rnas in the peripheral blood. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2019, 6: 113.
- Berto S, Fontenot MR, Seger S, *et al.* Gene-expression correlates of the oscillatory signatures supporting human episodic memory encoding. *Nature Neuroscience*, 2021, 24(4): 554-564.
- Zhu B, Eom J, Hunt RF. Transplanted interneurons improve memory precision after traumatic brain injury. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 5156.
- Hunt RF, Girsakis KM, Rubenstein JL, *et al.* GABA progenitors grafted into the adult epileptic brain control seizures and abnormal behavior. *Nature Neuroscience*, 2013, 16(6): 692-697.
- Frankowski JC, Tierno A, Pavani S, *et al.* Brain-wide reconstruction of inhibitory circuits after traumatic brain injury. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 3417.
- Allison T, Langerman J, Sabri S, *et al.* Defining the nature of human pluripotent stem cell-derived interneurons via single-cell analysis. *Stem Cell Reports*, 2021, 16(10): 2548-2564.
- Bershteyn M, Bröer S, Parekh M, *et al.* Human pallial MGE-type GABAergic interneuron cell therapy for chronic focal epilepsy. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(10): 1331-1350. e11.
- Casalia ML, Li T, Ramsay H, *et al.* Interneuron origins in the embryonic porcine medial ganglionic eminence. *The Journal of Neuroscience*, 2021, 41(14): 3105-3119.
- Gregg NM, Pal Attia T, Nasseri M, *et al.* Seizure occurrence is linked to multiday cycles in diverse physiological signals. *Epilepsia*, 2023, 64(6): 1627-1639.
- Anderson DN, Charlebois CM, Smith EH, *et al.* Closed-loop stimulation in periods with less epileptiform activity drives improved epilepsy outcomes. *Brain*, 2023: awad343.
- Khambhati AN, Shafi A, Rao VR, *et al.* Long-term brain network reorganization predicts responsive neurostimulation outcomes for

- focal epilepsy. *Science Translational Medicine*, 2021, 13(608): eabf6588.
- 29 Scheid BH, Bernabei JM, Khambhati AN, *et al.* Intracranial electroencephalographic biomarker predicts effective responsive neurostimulation for epilepsy prior to treatment. *Epilepsia*, 2022, 63(3): 652-662.
- 30 Fan JM, Lee AT, Kudo K, *et al.* Network connectivity predicts effectiveness of responsive neurostimulation in focal epilepsy. *Brain Communications*, 2022, 4(3): fcac104.
- 31 Warren AEL, Dalic LJ, Bulluss KJ, *et al.* The optimal target and connectivity for deep brain stimulation in lennox-gastaut syndrome. *Annals of Neurology*, 2022, 92(1): 61-74.
- 32 Aiello G, Ledergerber D, Dubcek T, *et al.* Functional network dynamics between the anterior thalamus and the cortex in deep brain stimulation for epilepsy. *Brain*, 2023, 146(11): 4717-4735.
- 33 Charlebois CM, Anderson DN, Johnson KA, *et al.* Patient-specific structural connectivity informs outcomes of responsive neurostimulation for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2022, 63(8): 2037-2055.
- 34 Mithani K, Mikhail M, Morgan BR, *et al.* Connectomic Profiling Identifies Responders to Vagus Nerve Stimulation. *Annals of Neurology*, 2019, 86(5): 743-753.
- 35 Middlebrooks EH, He X, Grewal SS, *et al.* Neuroimaging and thalamic connectomics in epilepsy neuromodulation. *Epilepsy Research*, 2022, 182: 106916.
- 36 Piper RJ, Richardson RM, Worrell G, *et al.* Towards network-guided neuromodulation for epilepsy. *Brain: A Journal of Neurology*, 2022, 145(10): 3347-3362.
- 37 Schaper FLWVJ, Nordberg J, Cohen AL, *et al.* Mapping lesion-related epilepsy to a human brain network. *JAMA Neurology*, 2023, 80(9): 891-902.

• 会议报道 •

2023 美国癫痫学会年会荟萃报道（三）

王培宇，陆璐，陈蕾，周东

四川大学华西医院 神经内科（成都 610041）

【摘要】 美国癫痫学会（American Epilepsy Society, AES）年会是每年一度国际癫痫学界及工业界最受关注的会议。本年度的 AES 年会自 2023 年 12 月 1 日在奥兰多召开，为期 5 天，讨论了目前最受关注的癫痫学术领域及重点突破。本系列文章将分为五期，分别对大会每日的精彩内容进行荟萃报道；本文对大会第三日学术议程的内容进行了整理汇总，重点内容包括癫痫诊断及治疗的合理时机和最佳方案甄选，以及发育性癫痫性脑病、癫痫持续状态、基因性癫痫、术前评估、神经影像等热点话题。

【关键词】 癫痫；诊断；发育性癫痫性脑病；基因型癫痫；术前评估

大会第三日的学术议程由 3 个论坛、1 场特别讲座、6 场兴趣小组讨论（Special Interest Group）、16 场研究者讲习班（Investigator Workshop）以及 3 场卫星论坛会组成。本日大会的重点是 AES2023 年度课程 “Annual Course | It’s About Time: Timing in Epilepsy Evaluation and Treatment（年度课程 | 是时候了：把握癫痫诊断和治疗的时机）”。本次年度课程设有 4 个模块，围绕癫痫诊疗各个环节的难点临床问题开展了深入讨论。

第一个模块为 “着眼现实：重新审视癫痫医疗现状，Time to Re-evaluate Current Epilepsy Care”。当下，癫痫患者诊断不及时、治疗不规范的情况仍然广泛存在，大部分患者的精神行为相关症状没有得到充分评估，医疗服务质量亟待提高。来自美国国家儿童医院的 Jorge Vidaurre 教授，和来自美国戴尔医学中心的 Dave F Clarke 教授讨论了目前癫痫患者在就诊过程中遭遇的困难，以及如何通过合作、包容、创新的方式填补医疗服务的空缺。来自南卡罗莱纳医科大学的 Hanelle L Wagner 教授讨论了癫痫患者的行为健康问题及相应的医疗对策。其中，全面的精神健康评估和多维度的综合行为治疗十分重要，包括癫痫专科治疗、精神健康评估、专业精神行为干预、患者教育和自我管理。

第二个模块为 “Timing is Brain: Timing in Epilepsy Clinical Care，即时机在癫痫临床管理中的重要性”。本模块分析了癫痫治疗的指征及其最佳时机，特别是自身免疫相关癫痫、发育性癫痫性脑病、急性症状性癫痫发作等临床常见但仍然缺乏基于证据的指南的疾病的诊治建议，还根据目前的临床证据，讨论了饮食治疗的理想时机及方案。来自梅奥诊所的 Jeffrey W Britton 教授强调了早诊早

治在自身免疫相关性癫痫和痫性发作中的重要性，并就如何早期识别具有可疑自身免疫病因的癫痫/痫性发作患者给出了科学建议。自继发于自身免疫性脑炎的急性症状性痫性发作和自身免疫相关性癫痫约占癫痫门诊患者的 10%，这部分患者对常规抗癫痫发作药物（ASMs）反应不佳，而对早期及时的免疫治疗较为敏感；及早明确免疫相关的病因学诊断，有助于减少无效的 ASMs 使用，阻止免疫炎症介导的脑组织损伤进一步进展，降低自身免疫性脑炎后持续癫痫的风险，预防相关共病的发生，并及时发现可能存在的副肿瘤综合征。部分自身免疫性脑炎的免疫治疗疗效较差，如 GAD65 脑炎、副肿瘤神经综合征、Rasmussen’s 脑炎、由胞内抗体介导的脑炎、以及由细胞毒性 T 细胞介导的脑炎等^[1]。典型的免疫治疗敏感型自身免疫性脑炎有 LGI1 脑炎 NMDA-R 脑炎，其继发的痫性发作多有新近发展、严重、频繁（约 80% 患者每天都有发作）、短暂（多为 10 ~ 20 秒）、局灶性起源（可有双侧强直阵挛发作）、对 ASMs 不敏感的特点且急性期 EEG 可为阴性^[2]。此外，LGI1 脑炎和 NMDA-R 脑炎也有一些特征性的诊断要点，如 LGI-1 脑炎中的面-臂肌张力障碍发作（FBDs）、立毛运动性发作、阵发性头晕发作、低钠血症，NMDA-R 脑炎中显著的精神行为异常、EEG 弥漫 delta 刷、意识障碍等。目前临床上自身免疫性癫痫和自身免疫性脑炎的诊断常存在延误、误诊的情况，考虑到早期免疫疗法具有显著预后优势，专科医生应当注意排查癫痫的自身免疫性病因。

来自西北大学范伯格医学院的 Linda Laux 教授讨论了早期治疗对发育性癫痫性脑病（Developmental epileptic encephalopathy, DEE）患者认知及行为症

状改善的重要性。控制癫痫样放电、纠正 CNS 病理是纠正 DEE 相关发育异常、挽救 CNS 功能、提高 DEE 生活质量的核心，并根据其临床特征恰当选择抗癫痫治疗方案。以 Dravet 综合征为例，药物治疗应当避免使用钠通道阻滞剂，首选丙戊酸钠、芬氟拉明、大麻二酚、司替戊醇等药物，积极使用药物控制或预防癫痫持续状态，避免发育和认知水平的进一步恶化^[3]。对 DEE 患者早期癫痫控制和更好的认知结局有关^[4-6]。另一方面，早期病因修饰治疗将有效控制疾病进展，在维生素 B6 缺乏、皮质畸形等明确病因所致的 DEE 中非常重要。尽管已有多种基因修饰治疗方法正在积极开展临床前研究（包括一款正在进行 I / II a 期临床试验的反义寡核苷酸疗法^[7]），对于大部分 DEE 患者，目前尚无有效且安全的疾病修正疗法。

来自帕拉塞尔苏斯医科私立大学的 Eugen Trinka 教授和来自南卡罗莱纳医科大学的 Clio Rubinos 教授就“急性症状性痫性发作 (ASS) 终止治疗的时机”这一临床难题进行了讨论。尽管目前没有证据支持 ASMs 在 ASS 后的长期应用，但继发于结构性脑损伤等可逆/不可逆 CNS 病变的 ASS 在 2 年内的中位复发率可达 20% ~ 30%^[8, 9]，临床中 ASS 的用药指征和疗程常常依赖医生的个人经验。一方面 ASMs 能控制 ASS 并降低未来 1-2 年内的癫痫复发风险^[10, 11]；另一方面，考虑到药物相关副作用，ASMs 会在一定程度上阻碍患者的长期功能康复，并可能对患者的整体生活质量产生不良影响^[11-13]。对于不同的 ASS 患者，应该谨慎评估患者的复发风险，针对患者的特殊情况作出判断，和患者充分商讨共同决策。目前已有艾司利卡西平、左乙拉西坦等药物作为急性脑损伤（如脑卒中、脑出血）后癫痫发作预防用药进入临床试验^[14, 15]，癫痫发作预防药物可能会成为这类患者的更优选择。

来自约翰霍普金斯医学院的 Tanya J.W. McDonald 教授讲解了癫痫生酮饮食疗法 (KDT) 的时机选择和最佳用药方案。目前一共发展出了五种常用的生酮饮食疗法 (Ketogenic diet therapy, KDT)：最常用的是经典生酮饮食和改良的阿特金斯饮食，此外还存在改良的生酮饮食，低升糖指数饮食和中链甘油三酯油饮食方案。KDT 的具体作用机制不明，假说认为其可能通过促进 GABA 合成，减少谷氨酸介导的神经毒性，抑制 mTOR 信号通路，减少炎症和自由基产生等多种相互交织的作用机制发挥神经保护和终止癫痫发作倾向的作用^[16]。KDT

常用于药物难治性癫痫和癫痫综合征，以及一些对生酮饮食反应性较好的综合症，其中疗效最好的是葡萄糖转运体 1 (GLUT-1) 缺乏综合征和丙酮酸脱氢酶缺乏综合征 (PDHD)，以及大田综合征、线粒体病、结节性硬化症、West 综合征等^[17, 18]。和常规饮食模式相比，经 KDT 治疗的患者中癫痫发作频率降低和癫痫无发作患者的比例都显著更高，总体应答率（发作频率降低 > 50%）约为 50%^[17, 19-21]。和 ASMs 相比，有研究表明，KDTs 在药物难治性癫痫患儿中的疗效较 LEV 更好^[22]。在 GLUT-1 缺乏综合征和 PDHD 患者中，KDT 可以作为一线治疗尽早实施^[23]；在最新的新发难治性癫痫持续状态的国际专家共识中，KDT 被推荐用于成人和儿童的新发难治性癫痫持续状态的二线治疗，并建议在发病后一周内及时启动，并维持 3 个月以上^[24]。KDT 的中止应在至少应用 3 个月后才开始，治疗有效的患者可考虑长期维持^[18, 23]。终止时，应该逐渐使患者的饮食模式回归正常，建议儿童患者在 2 周内逐渐终止，成人患者在 2 月内逐渐终止^[18, 23]。

年度课程的第三个模块名为“*It's About Time: Timing in Epilepsy Evaluation and Treatment*，即癫痫评估和治疗中的时机问题”。本模块讨论了如何对癫痫患者进行早期评估和早期干预，包括癫痫发作预测、预防性治疗癫痫发生、早期治疗亚临床发作、癫痫发作起始区 (SOZ) 标志物的最新研究进展。

预测癫痫发作的基本思路是通过监测患者的发作前状态，识别与癫痫发作相关的高危状态，并以此预测癫痫发作，使得发作相关不良事件的预防成为可能。来自美国犹太保健集团的 Fred Lado 教授讨论了癫痫发作预测的研究进展，运用反应性神经刺激 (RNS) 技术可以检测脑电活动中棘波 (spike) 信号的变异性，其与癫痫发作风险相关^[25]。在 RNS 颅内电极的记录中，发作间期棘波数有周期性变化——白天更少，夜间更多；而另一方面，每天的平均数目在数天到数周的时间维度也存在升降交错的周期变化。脑电活动的周期性改变具有个体特异性，但癫痫发作倾向于发生在周期的某一点或某一段改变中。当不同维度的周期改变（如昼夜周期，多天周期等）均提示高风险时，发生癫痫发作的概率最高。这种周期性改变在应用其它指标（心率、癫痫日记等）的文献中也有报道^[26]，能在一定程度上区分周期内不同阶段的癫痫发作风险。未来，在新型连续性长程脑电监测装置普遍应用后，我们或许能更加准确地描述脑电活动的周期

性变化；同时，随着便携式健康监测装置的推广，我们能够更方便的获取患者的实时心率、皮肤温度、氧饱和度、呼吸频率、皮肤电导、睡眠质量数据。通过整合并分析这些多模态生理信号，并将其与患者自我报告的发作事件、用药情况、精神心理状态进行有机结合^[27]，有望构建出高准确度、高灵敏度的癫痫发作预测模型。

来自阿拉巴马大学伯明翰分校的 Martina Bebin 教授以结节性硬化综合征 (TSC) 和创伤后癫痫 (PTE) 为例子探讨了癫痫发生过程对治疗的启示。理论上，靶向调控癫痫发生相关的病理生理过程是一种有效的病因治疗手段。TSC 患者中有 85% 患有癫痫，其治疗重点是及时终止疾病进展，改善患儿认知功能和神经发育水平。头皮 EEG 检测的棘波是 TSC 癫痫发生的可靠生物标志物，伴有头皮 EEG 棘波的 TSC 患者有更高的慢性癫痫风险以及更严重的发育迟缓^[28]。在临床发作前预防性使用氨己烯酸终止癫痫发生过程，可能能够改善未来的发作相关结局，促进神经功能的正常发育^[29]。最近发表的 PREVeNT 研究纳入了 56 例 TSC 患儿，发现^[30] 氨己烯酸虽能减少发作间期的 EEG 棘波，但并未阻止耐药性癫痫的进展，也没有改善发育或认知功能。创伤后癫痫 (PTE) 是创伤性脑损伤 (TBI) 后的长期、慢性脑网络功能障碍。TBI 患者 6 个月内出现癫痫发作的几率约 40%，2 年内约有 80% 患者出现癫痫发作^[31, 32]。PTE 的癫痫发生过程具体不详，可能和 TBI 后的神经稳态紊乱、脑网络兴奋性过高有关。发作间期 EEG 癫痫样放电对 PTE 的进展具有预测价值^[33]。目前，PTE 的临床管理和研究仍处于起步阶段。TBI 后发生的慢性长期网络改变不明，慢性自发性癫痫发作和早期癫痫发作 (7 天内) 有着不同的病理生理学机制；临床研究难以开展，急性期使用左乙拉西坦等 ASMs 进行控制可能是唯一有证据支持的治疗手段。总体来说，我们对于癫痫发生和疾病进展间的关系认识尚不清楚。发作间期的脑电图异常可能成为癫痫发生的预测指标，而预防性终止癫痫发生过程虽有理论可行性，仍缺乏相关证据支持。

来自库克儿童医疗系统的 Christos Papadelis 教授介绍了 SOZ 标志物的最新研究进展，包括非侵袭性标志物和侵袭性标志物。非侵袭性 SOZ 定位手段主要通过识别发作间期癫痫样电活动，据此定位激惹区 (Irritative Zone)，而 SOZ 便位于激惹区内，常用的检测技术包括脑磁图 (MEG) 和低密度、高密度脑电图 (HD-EEG)^[34]。相比头皮 EEG，MEG

的定位准确性更好，和颅内脑电图定位病灶的重叠区域可达 90%^[35]。完整的 MEG 切除是术后预后良好的预测指标，预测 5 年后 ENGEL I 级的灵敏度和特异度均达 70% 以上^[36]。现在，通过无创的脑电磁源成像技术 (Source Imaging)，可以进一步提高定位准确度；相比传统的 MEG 和 HD-EEG，脑磁源成像 (MSI) 和脑电源成像 (ESI) 各自都有更优越的定位价值^[35, 37]。将 MSI 和 ESI 技术结合——电磁源成像 (MESI)，可以进一步提高定位准确度，将误差范围缩小至 5mm^[38]。目前发现，功能连接 (Functional Connectivity, FC) 也可能成为一种非侵袭性的 SOZ 标志物。SOZ 的 FC 在发作间期和发作前期的 MEG 和 HD-EEG 中较低，而在发作期和发作后期迅速升高^[39]。其中，局限于 SOZ 内的发作期高 FC 和良好的手术预后相关；而在术后预后差的患者中，手术切除部位的 FC 与周边脑组织间无此差异^[40]。侵袭性检测手段能够直接定位 SOZ，在术前评估中具有核心地位。相关的生物标志物有高频振荡信号 (HFO)，涟漪波和快速涟漪波 (Fast ripples) 等。近年来，研究开发了更多的侵袭性标志物，包括棘波扩散起始区 (Spikes Propagation Onset Zone)^[41]、涟漪波扩散起始区 (Ripples Propagation Onset)^[42]、棘波-涟漪波扩散起始区 (Spikes and Ripples Propagation Onset，即前两者的重叠区域)。在术后预后良好的患者中，手术切除脑区和上述区域的重叠程度显著高于预后不佳者，其中涟漪波扩散起始区和棘波-涟漪波扩散起始区甚至展现出优于 SOZ 的预测能力。上述新型 SOZ 标志物具有术前定位价值和预后预测潜力，其临床可行性有待进一步验证。

来自佛罗里达大学的 Carolina B. Maciel 教授和来自威斯康辛-麦迪逊大学的 Aaron F Struck 教授讨论了非惊厥性癫痫发作 (Nonconvulsive seizures) 和脑电图发作期-发作间期连续体 (Ictal-interictal continuum, IIC) 的治疗指征问题。急性非惊厥性癫痫发作和 IIC 在急性脑损伤中相当常见^[43]，但其与不良预后的相关性不明确。某些情况下，这些脑电活动可见于良性病程；然而，它们也可能见于严重的大脑损伤，其本身又可造成局部或广泛脑组织的代谢不匹配，导致神经元及胶质细胞供氧不足、乳酸-丙酮酸比值升高等继发性脑损伤^[44-46]，影响预后。目前研究指出，在急性脑损伤后预防性进行抗癫痫治疗，能降低癫痫发生风险，但对总体预后没有显著影响^[14, 47]。长期 ASMs 治疗、住院治疗期间的相关并发症，可能使不良预后的风险进一步升高。总之，非惊厥性癫痫发作和 ICC 治疗的首要

原则是积极寻找并处理病因,争取通过病因治疗的方式终止并预防癫痫发作,同时全面个体化评估 ASMs 治疗指征,避免盲目用药。

年度课程的第四个模块名为“*It's About Time for Surgery: Timing with Epilepsy Surgery*, 即癫痫手术的时机问题”。本模块分析了神经调控和传统外科手术的优劣,讨论了早期手术对疗效的重要影响,并更新了儿科癫痫和癫痫持续状态手术预后的研究进展。

ILAE 墨西哥分部主席 Ana L. Velasco 教授和来自德州医疗中心赫尔曼医院的 Nitin Tandon 教授讨论了神经调控和外科切除手术孰先孰后的问题。手术治疗在药物难治性癫痫中的疗效优势仍然显著,而现有研究尚不支持神经调控作为一线首选治疗方案以替代切除性手术治疗。同时,神经调控装置昂贵、可持续性较差,手术具有更佳的成本效益^[48]。然而,对于 Rolandic 区、语言中枢脑区等重要脑区,以及全面型癫痫、双侧独立起源的颞叶癫痫等无法进行手术的癫痫类型,神经调控可能具有更高的优先级。此外,神经调控具有生理学、病理学、神经可塑性等优势,是一种无损伤的、可逆的、定制的、可调节的、可促进功能的、可与其它有创术式结合应用的手术方法,具有更广阔的应用前景。总之,神经调控和病灶切除术各自的特点鲜明,具体方案的选择应取决于患者需求,而非一概而论。

来自克利夫兰医学中心的 Guadalupe Fernandez-Baca Vaca 教授讨论了适时、及时手术对术后癫痫发作控制的促进作用。手术是药物难治性癫痫最重要的治疗方法之一,而手术时机是影像手术预后的最重要的可调节因素。较短的癫痫病程和较早的手术时机都与更好的术后发作相关结局有关^[49, 50],特别是在首次发作 5 年内进行手术。近年来,手术转诊的延误情况并无改善,成人癫痫患者自起病到手术转诊的时间稳定在 12~20 年左右。应继续通过多方努力提高手术治疗的可用性、可及性。

来自乔治·华盛顿大学的 Madison M. Berl 教授讨论了儿童癫痫患者术后的神经心理学预后,分析了儿科癫痫术后预测研究的局限性和未来发展方向。家属对手术未知风险的担忧导致儿童癫痫患者的手术时机一再延误。可靠的术前评估和术后预测工具能减少家属顾虑,争取尽早手术。儿科癫痫术后预测进展缓慢,临床决策主要依赖医生经验,术后长期神经心理学转归不明,相关研究存在样本规模小、数据报告不完整、追踪时间短、随访

报告不完整、结局评估不统一、纳入人群异质性强、缺乏前瞻性设计等问题^[51, 52]。为突破研究瓶颈,儿科癫痫研究协会(PERC)于 2018 年启动并建立了首个多中心儿科癫痫手术数据库。5 年来,该数据库已募集了 22 个参与单位,纳入了一千余例参与了术前评估的患儿,并在 2 年半的时间内收集了约 1500 条神经心理学检查数据,保持每年约 150 例的术后随访数据更新^[53]。通过世界范围内的正向交流和资源共享,更多高质量的国际多中心研究有望得到开展,最终克服儿科癫痫的术后预测难题。

来自克利夫兰诊所的 Ahsan Moosa Naduvil Valappil 教授讨论了外科手术在难治性/超级难治性癫痫持续状态(RSE/SRSE)患者中的可行性。RSE 具有高致残率和高致死率^[54],需要采取积极的干预措施。有关 RSE/SRSE 手术治疗的研究十分有限:儿童 RSE/SRSE 患者的手术治疗有效率可达 70%~90%^[55-57],而成人 RSE/SRSE 患者有效率约为 60%~70%^[58],其中手术时机较早(2 周内)、MRI 所示病变明确的患者(约 90% 儿童患者有 MRI 阳性的病灶)更可能获益^[56]。神经调控在 RSE/SRSE 中的疗效不明。根据现有的个案报告,深部脑刺激(DBS)^[59]、迷走神经刺激(VNS)^[60]、反应性神经刺激(RNS)^[61]在约 60%~70% 的 RSE/SRSE 患者中有效。考虑到潜在的发表偏倚等问题,上述神经调控技术在 RSE/SRSE 中的应用价值有待进一步的研究验证。

本日还设有“*Neurosurgery Symposium | Surgical Controversies in Temporal Lobe Epilepsies* (神经外科论坛——颞叶癫痫手术的有关争议)”,介绍了最新的癫痫外科手术方法及前沿技术,尤其关注了颞叶癫痫的手术治疗、内侧颞叶癫痫的最佳术式、切除手术和激光消融的选择、侵袭性监测装置的应用、最佳神经调控方案等难点问题。此外还有专题论坛“*Best Practices in Clinical Epilepsy Symposium | Inclusive Care in Epilepsy: Is a Single Provider Doing All Roles? (癫痫临床最佳实践论坛——单个医疗服务者能否独揽全职?)*”。在某些地区,癫痫医疗服务提供者并非隶属于综合性医疗中心,患者的医疗需求需要由单一从业者照顾。本论坛讨论了当一个医生需要承担整个多学科团队的职责时医生和患者所面临的问题,以及其伴随而来的医疗可及性、包容性和道德性争议。今日的特殊讲座(“*Special Lecture | The Multi-disciplinary Patient Centered Team in Treating People with Epilepsy: 以患者为中心的多学科医疗团队,即 MDT*”)介绍了有关

MDT 成员及其各自职责、执业范围、可能遭遇的特殊临床情景等相关内容, 并就如何组织协调团队内成员、共同实现患者的综合管理进行了讨论。此外, 还有围绕 Dravet 综合征、脑胆固醇与 DEE 的疾病进展, DEE 综合医疗等主题开展的卫星会, 讨论人工智能、大脑老化、微创手术、基因治疗、大脑源成像、创伤后癫痫、分子靶向治疗、成人基因性癫痫、发作相关意识障碍、丘脑皮质相互作用、神经发育相关变异和结构变异 (CNV/SVs)、癫痫医疗可及性的社会决定因素、蛋白质运输及稳定性和基因性癫痫的关系、阿尔兹海默相关的癫痫发作、新发难治性癫痫持续状态/热性感染相关癫痫综合征 (NORSE/FIRES) 发育性癫痫及其共病的新型治疗策略等主题的研究者讲习班, 以及有关癫痫流行病学、全球健康行动、医疗公平、耐药性癫痫的神经影像、癫痫患者的社会心理健康、癫痫持续状态治疗策略等主题的特殊兴趣小组。

参考文献

- Toledano M, Pittock SJ. Autoimmune Epilepsy. *Seminars in Neurology*, 2015, 35(3): 245-258.
- Lv RJ, Ren HT, Guan HZ, *et al.* Seizure semiology: an important clinical clue to the diagnosis of autoimmune epilepsy. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2018, 5(2): 208-215.
- Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, *et al.* International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2022, 63(7): 1761-1777.
- Chiron C, Helias M, Kaminska A, *et al.* Do children with Dravet syndrome continue to benefit from stiripentol for long through adulthood?. *Epilepsia*, 2018, 59(9): 1705-1717.
- Bishop KI, Isquith PK, Gioia GA, *et al.* Improved everyday executive functioning following profound reduction in seizure frequency with fenfluramine: Analysis from a phase 3 long-term extension study in children/young adults with Dravet syndrome. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 2021, 121(Pt A): 108024.
- de Lange IM, Gunning B, Sonsma ACM, *et al.* Influence of contraindicated medication use on cognitive outcome in Dravet syndrome and age at first afebrile seizure as a clinical predictor in SCN1A-related seizure phenotypes. *Epilepsia*, 2018, 59(6): 1154-1165.
- Wengert ER, Wagley PK, Strohm SM, *et al.* Targeted Augmentation of Nuclear Gene Output (TANGO) of Scn1a rescues parvalbumin interneuron excitability and reduces seizures in a mouse model of Dravet Syndrome. *Brain Research*, 2022, 1775: 147743.
- Mauritz M, Hirsch LJ, Camfield P, *et al.* Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 2022, 24(1): 26-49.
- Leung H, Man CBL, Hui ACF, *et al.* Prognosticating acute symptomatic seizures using two different seizure outcomes. *Epilepsia*, 2010, 51(8): 1570-1579.
- Marson A, Jacoby A, Johnson A, *et al.* Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 2005, 365(9476): 2007-2013.
- Glaser AC, Kanter JH, Martinez-Camblor P, *et al.* The Effect of Antiseizure Medication Administration on Mortality and Early Posttraumatic Seizures in Critically Ill Older Adults with Traumatic Brain Injury. *Neurocritical Care*, 2022, 37(2): 538-546.
- Pingue V, Mele C, Nardone A. Post-traumatic seizures and antiepileptic therapy as predictors of the functional outcome in patients with traumatic brain injury. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 4708.
- Pingue V, Mele C, Biscuola S, *et al.* Impact of seizures and their prophylaxis with antiepileptic drugs on rehabilitation course of patients with traumatic or hemorrhagic brain injury. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 1060008.
- Peter-Derex L, Philippeau F, Garnier P, *et al.* Safety and efficacy of prophylactic levetiracetam for prevention of epileptic seizures in the acute phase of intracerebral haemorrhage (PEACH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Neurology*, 2022, 21(9): 781-791.
- Koepp MJ, Trinka E, Mah YH, *et al.* Antiepileptogenesis after stroke-trials and tribulations: Methodological challenges and recruitment results of a Phase II study with eslicarbazepine acetate. *Epilepsia Open*, 2023, 8(3): 1190-1201.
- Rho J M, Boison D. The metabolic basis of epilepsy. *Nature Reviews. Neurology*, 2022, 18(6): 333-347.
- Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, *et al.* Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020, 6(6): CD001903.
- Cervenka MC, Wood S, Bagary M, *et al.* International Recommendations for the Management of Adults Treated With Ketogenic Diet Therapies. *Neurology. Clinical Practice*, 2021, 11(5): 385-397.
- Lyons L, Schoeler NE, Langan D, *et al.* Use of ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2020, 61(6): 1261-1281.
- Devi N, Madaan P, Kandath N, *et al.* Efficacy and Safety of Dietary Therapies for Childhood Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA pediatrics*, 2023, 177(3): 258-266.
- Manral M, Dwivedi R, Gulati S, *et al.* Safety, Efficacy, and Tolerability of Modified Atkins Diet in Persons With Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Controlled Trial. *Neurology*, 2023, 100(13): e1376-e1385.
- Archana N, Garg D, Goel S, *et al.* Modified Atkins diet versus levetiracetam for non-surgical drug-resistant epilepsy in children: a randomized open-label study. *Seizure*, 2022, 103: 61-67.
- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, *et al.* Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*, 2018, 3(2): 175-192.
- Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, *et al.* International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) including Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): Summary and Clinical Tools. *Epilepsia*, 2022, 63(11): 2827-2839.
- Mo B, Jk K, Ea M, *et al.* Multi-day rhythms modulate seizure risk in

- epilepsy. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 10253.
- 26 Karoly PJ, Stirling RE, Freestone DR, *et al.* Multiday cycles of heart rate are associated with seizure likelihood: An observational cohort study. *EBioMedicine*, 2021, 72: 103619.
 - 27 Stirling RE, Cook MJ, Grayden DB, *et al.* Seizure forecasting and cyclic control of seizures. *Epilepsia*, 2021, 62 Suppl 1: S2-S14.
 - 28 Wu JY, Goyal M, Peters J M, *et al.* Scalp EEG spikes predict impending epilepsy in TSC infants: A longitudinal observational study. *Epilepsia*, 2019, 60(12): 2428-2436.
 - 29 Józwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakieła D, *et al.* Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 2011, 15(5): 424-431.
 - 30 Bebin EM, Peters JM, Porter BE, *et al.* Early treatment with vigabatrin does not decrease focal seizures or improve cognition in Tuberous Sclerosis Complex: the PREVeNT trial. *Annals of Neurology*, 2023.
 - 31 Golub VM, Reddy DS. Post-traumatic epilepsy and comorbidities: advanced models, molecular mechanisms, biomarkers, and novel therapeutic interventions. *Pharmacological Reviews*, 2022, 74(2): 387-438.
 - 32 Pitkänen A, Paananen T, Kyriäinen J, *et al.* Biomarkers for posttraumatic epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 2021, 121(Pt B): 107080.
 - 33 Kim J A, Boyle E J, Wu A C, *et al.* Epileptiform activity in traumatic brain injury predicts post-traumatic epilepsy. *Annals of Neurology*, 2018, 83(4): 858-862.
 - 34 Papadelis C, Perry M S. Localizing the Epileptogenic Zone with Novel Biomarkers. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2021, 39: 100919.
 - 35 Tamilia E, AlHilani M, Tanaka N, *et al.* Assessing the localization accuracy and clinical utility of electric and magnetic source imaging in children with epilepsy. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2019, 130(4): 491-504.
 - 36 Rampp S, Stefan H, Wu X, *et al.* Magnetoencephalography for epileptic focus localization in a series of 1000 cases. *Brain: A Journal of Neurology*, 2019, 142(10): 3059-3071.
 - 37 Alhilani M, Tamilia E, Ricci L, *et al.* Ictal and interictal source imaging on intracranial EEG predicts epilepsy surgery outcome in children with focal cortical dysplasia. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2020, 131(3): 734-743.
 - 38 Chikara R K, Jahromi S, Tamilia E, *et al.* Electromagnetic source imaging predicts surgical outcome in children with focal cortical dysplasia. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2023, 153: 88-101.
 - 39 Rijal S, Corona L, Perry M S, *et al.* Functional connectivity discriminates epileptogenic states and predicts surgical outcome in children with drug resistant epilepsy. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 9622.
 - 40 Corona L, Tamilia E, Perry M S, *et al.* Non-invasive mapping of epileptogenic networks predicts surgical outcome. *Brain: A Journal of Neurology*, 2023, 146(5): 1916-1931.
 - 41 Matarrese M A G, Loppini A, Fabbri L, *et al.* Spike propagation mapping reveals effective connectivity and predicts surgical outcome in epilepsy. *Brain: A Journal of Neurology*, 2023, 146(9): 3898-3912.
 - 42 Tamilia E, Park E-H, Percivati S, *et al.* Surgical resection of ripple onset predicts outcome in pediatric epilepsy. *Annals of Neurology*, 2018, 84(3): 331-346.
 - 43 Snider S B, Fong M W K, Nolan N M, *et al.* Clinical and Electroencephalographic Predictors of Seizures and Status Epilepticus in 12, 450 Critically Ill Adults: A Retrospective Cohort Study. *Critical Care Medicine*, 2023, 51(8): 1001-1011.
 - 44 Bonduelle T, Ollivier M, Trin K, *et al.* Association of Peri-ictal MRI Abnormalities With Mortality, Antiseizure Medication Refractoriness, and Morbidity in Status Epilepticus. *Neurology*, 2023, 100(9): e943-e953.
 - 45 Subramaniam T, Jain A, Hall L T, *et al.* Lateralized periodic discharges frequency correlates with glucose metabolism. *Neurology*, 2019, 92(7): e670-e674.
 - 46 Zafar S F, Rosenthal E S, Jing J, *et al.* Automated Annotation of Epileptiform Burden and Its Association with Outcomes. *Annals of Neurology*, 2021, 90(2): 300-311.
 - 47 Yerram S, Katyal N, Premkumar K, *et al.* Seizure prophylaxis in the neuroscience intensive care unit. *Journal of Intensive Care*, 2018, 6: 17.
 - 48 Ngan Kee N, Foster E, Marquina C, *et al.* Systematic Review of Cost-Effectiveness Analysis for Surgical and Neurostimulation Treatments for Drug-Resistant Epilepsy in Adults. *Neurology*, 2023, 100(18): e1866-e1877.
 - 49 Pelliccia V, Deleo F, Gozzo F, *et al.* Early and late epilepsy surgery in focal epilepsies associated with long-term epilepsy-associated tumors. *Journal of Neurosurgery*, 2017, 127(5): 1147-1152.
 - 50 Sperling M R, Barshow S, Nei M, *et al.* A reappraisal of mortality after epilepsy surgery. *Neurology*, 2016, 86(21): 1938-1944.
 - 51 Schmidlechner T, Zaddach M, Heinen F, *et al.* IQ changes after pediatric epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, 2023.
 - 52 Arfaie S, Amin P, Kwan A T H, *et al.* Long-term full-scale intelligent quotient outcomes following pediatric and childhood epilepsy surgery: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 2023, 106: 58-67.
 - 53 Berl M M, Koop J I, Ailion A, *et al.* Leveraging expertise and optimizing clinical research: Initial success of a pediatric epilepsy surgery collaborative. *Epilepsia*, 2023, 64(6): 1554-1567.
 - 54 Cornwall C D, Krøigård T, Kristensen J S S, *et al.* Outcomes and Treatment Approaches for Super-Refractory Status Epilepticus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA neurology*, 2023, 80(9): 959-968.
 - 55 Alexopoulos A, Lachhwani D K, Gupta A, *et al.* Resective surgery to treat refractory status epilepticus in children with focal epileptogenesis. *Neurology*, 2005, 64(3): 567-570.
 - 56 Bhatia S, Ahmad F, Miller I, *et al.* Surgical treatment of refractory status epilepticus in children: clinical article. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 2013, 12(4): 360-366.
 - 57 Jagtap S A, Kurwale N, Patil S, *et al.* Role of epilepsy surgery in refractory status epilepticus in children. *Epilepsy Research*, 2021, 176: 106744.
 - 58 Basha M M, Suchdev K, Dhakar M, *et al.* Acute Resective Surgery for the Treatment of Refractory Status Epilepticus. *Neurocritical Care*, 2017, 27(3): 370-380.

- 59 Sobstyl M, Stapińska-Syniec A, Rylski M. Deep brain stimulation for the treatment of refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure*, 2020, 81: 58-62.
- 60 Dibué-Adjei M, Brigo F, Yamamoto T, *et al.* Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus - A systematic review. *Brain Stimulation*, 2019, 12(5): 1101-1110.
- 61 Ernst L D, Raslan A M, Wabulya A, *et al.* Responsive neurostimulation as a treatment for super-refractory focal status epilepticus: a systematic review and case series. *Journal of Neurosurgery*, 2023: 1-9.

2023 美国癫痫学会年会荟萃报道（四）

王培宇, 陆璐, 陈蕾, 周东

四川大学华西医院神经内科(成都 610041)

【摘要】 美国癫痫学会 (American Epilepsy Society, AES) 年会是每年一度国际癫痫学界及工业界最受关注的会议。本年度的 AES 年会自 2023 年 12 月 1 日在奥兰多召开, 为期 5 天, 讨论了目前最受关注的癫痫学术领域及重点突破。本系列文章将分为五期, 分别对大会每日的精彩内容进行荟萃报道: 本文对大会第四日学术议程的内容进行了整理汇总, 重点内容包括癫痫基因治疗、神经影像、癫痫患者个体化治疗、停药指征与时机等。

【关键词】 癫痫; 基因治疗; 诊断; 神经影像; 个体化治疗

大会第四日的学术议程包括 2 个论坛、5 场特别讲座、10 场兴趣小组讨论 (Special Interest Group) 组成, 重点议题包括癫痫基因治疗, 癫痫影像学标志物, 癫痫个体化治疗等研究热点问题, 并就癫痫患者停药相关问题展开了专题研讨。

大会传统讲座 Lombroso 讲座于本日下午举办, 讲者是官方杂志 *Epilepsia Open* 主编阿尔伯特·爱因斯坦医学院的 Aristeia Galanopoulou 教授, 分享了癫痫个体化医疗的最新研究进展和相关经验。癫痫个体化精准医疗是未来发展方向。目前研究集中在包括 West 综合症在内的婴儿癫痫性痉挛综合征 (Infantile Epileptic Spasm Syndrome, IESS) 和创伤后癫痫 (Post-traumatic epilepsy, PTE) 两个重要领域。IESS 患儿可表现为出生后的频繁丛集性发作, 常伴有不同程度的发育迟缓和认知功能受损, 预后较差。IESS 治疗主要包括激素冲击治疗、生酮饮食、维生素 B6 以及抗癫痫药物治疗; 治疗后仍有约 60 ~ 70% IESS 患者的临床症状无法控制, 还可能出现认知受损或孤独症谱系障碍, 总体疗效不理想^[1-4], 在临床常用的 IESS 药物中, 仅有氨己烯酸能控制典型模型动物的痉挛发作, 但缓解期较短^[5]。已有多种试验药物在动物模型中脱颖而出, 包括: 卡利氨酯 (Carisbamate)、CPP-155 (氨己烯酸的高亲和力和类似物) 等, 目前已获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 的孤儿药 (Orphan drug) 认定^[6], CPP-155 在临床前阶段的表现优于传统氨己烯酸, 其安全性和有效性也得到了后续病例报告的验证^[7, 8]。通过雷帕霉素干预 mTOR 通路也在模型动物中证实, 可能对 mTOR 通路受累患者具有抗癫痫发生作用^[9, 10]。然而, IESS 的病因具有显著的异质性, 患者可能对药物具有差异化的治疗反应^[11, 12]。

目前病因学研究不充分、模型动物表征不全面等问题给 ES 试验性药物的临床转化带来了诸多困难。回到临床个体化评估, 由于目前研究并未发现 IESS 相关的生物标志物, 相关研究发现了新型网络标志物, 如发作期脑电图的 beta、gamma 活动以及快速涟漪 (Fast Ripple) 等网络动力学参数可能和痉挛的症状产生有关^[13, 14]。运用神经卷积网络 (Convolutional neural network) 等深度学习方法分析、处理脑电图信息, 可以实现痉挛发作的临床预测^[15]。

创伤性脑损伤 (Traumatic brain injury, TBI) 后可出现癫痫发作。出现晚发性痫性发作的患者中, 高达 86% 的患者会在 2 年内复发发作, 从而被诊断为 PTE^[16, 17]。截至目前, 已经发现了多种与 PTE 相关的生物标志物, 包括影像学 (如颅骨骨折, 病变位置, MRI, PET 信号等)、电生理学 [如脑电图记录的棘波信号、癫痫发作、病理性高频振荡 (High Frequency Oscillation, HFO) 等]、外周血标志物 (如胶质纤维酸性蛋白, 神经元特异性烯醇化酶等)、某些基因突变体 (如腺苷激酶 ADK, IL-1 β rs1143634 等) 等^[18-23]。这些标志物大多止于研究阶段, 其预测价值有待进一步验证。最近研究在侧方液压脑损伤 (Lateral fluid percussion injury, LFPI) 大鼠模型中揭示了肠道屏障破坏和内毒素血症与 PTE 之间的相关性; 脑损伤发生前的短链脂肪酸水平以及肠道微生物菌落组成能够预测 LFPI 诱导后的 PTE 发生风险 (曲线下面积 0.78)^[24-27]。治疗方面, PTE 患者的治疗选择同样有限, 目前最常用的药物是左乙拉西坦。高度磷酸化的 Tau 蛋白 (p-Tau) 可能是 TBI 后 PTE 的治疗靶点之一; LFPI 大鼠脑组织中 Tau 蛋白磷酸化水平上升, 而硒酸钠

(Sodium selenate) 治疗能降低 p-Tau 水平, 减少 LFPI 所致的脑组织损伤, 同时降低癫痫发作风险^[28, 29]。然而, 受到研究设计、研究环境等条件的限制, 前述的 PTE 预测、治疗靶点始终需经历漫长而困难的临床转化路径。为实现 IESS、PTE、以及其它癫痫个体化医疗相关临床前研究的高质量、规范化、负责任开展, 由国际抗癫痫联盟 (ILAE) 和 AES 共同创建了 ILAE/AES 转化联合工作组 (Joint ILAE/AES Translational Task Force), 动员全球癫痫领域研究者、医疗工作者、社会工作者、患者等, 在多方参与下协商探讨, 共同制定癫痫临床前研究中的术语共识和规范标准。此外, 还有由 CURE (Citizens United for Research in Epilepsy) 组织发起的婴儿痉挛研究倡议 (Infantile Spasms Research Initiative), 以及由 EpiBioS4Rx (The Epilepsy Bioinformatics Study for Antiepileptogenic Therapy) 发起的 “Stop TBI Epilepsy” 行动, 通过世界范围内的正向合作共同突破 IESS 和 TBI-PTE 的研究瓶颈。最近, EpiBioS4Rx 项目组开展了抗癫痫发生药物的首个国际多中心临床前研究, 将全面探索硒酸钠在治疗、预防 TBI-PTE 中的安全性和有效性, 其研究结果将于不久后发表, 值得期待。

此外, 本日大会还邀请了两位 AES 年度贡献奖得主——基础科学研究奖得主、来自伦敦大学学院 (UCL) 的 Dimitri Kullman 教授, 以及临床科学研究奖得主、同样来自 UCL 的 Matthias Koepp 教授——围绕基因治疗和癫痫影像学研究进展进行了专题分享。

Dimitri Kullman 教授介绍了癫痫相关的中枢神经系统离子通道病 (Channelopathy), 并以 Kv1.1 为例讨论了通道病靶点在难治性癫痫治疗中新发现及应用价值。跨膜钾离子通道 Kv1.1 是研究最为深入的离子通道病之一, Kv1.1 由 KCNA1 编码, 其显性负性突变 (KCNA1 dominant-negative mutation) 会导致 Kv1.1 通道蛋白合成不足, 扩大突触前动作电位, 促进神经递质的释放和传导, 引起神经组织兴奋性异常升高, 降低癫痫发作阈值^[30, 31]。KCNA1 为靶点的基因治疗在多种癫痫模型中都展现出了良好的应用前景; 而在光遗传学 (Optogenetics)、只由特定药物激活的受体 (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs, DREADDs)、谷氨酸门控氯离子通道 (GluCl)、依赖于靶细胞活性的启动子序列 (Activity-dependent promoter) 等辅助技术的支持下, 实现基于基因活性的人为调节甚至闭环 (Closed-loop) 调控, 进一步

提高了基因治疗技术的精确性^[32-34]。相关技术在临床前研究阶段显示优越的效能, 能够显著缓解模型动物的癫痫发作以及相关的认知、行为功能缺陷, 其临床转化的安全性有待后续研究证实。

Matthias Koepp 教授报告了团队在癫痫影像学, 特别是 JME (青少年肌阵挛癫痫, 全写) 领域中取得的研究成果。Koepp 教授首次提出了过度激活的运动皮质是 JME 症状形成基础的观点, 并应用功能磁共振 (fMRI) 技术发现, JME 患者及其兄弟姐妹中均存在运动网络异常活化以及 MRI 中的神经发育异常 (包括额-顶叶网络发育异常, 海马体积、结构、功能异常等), 为 JME 患者的诊断和疗效预测提供了新思路^[35-37]。Koepp 教授及其团队发现了多种与癫痫的发生、进展、以及治疗预后有关的影像学标志物。癫痫发作与中枢神经系统的兴奋-抑制 (Excitation-Inhibition) 失衡有关, NMDA 受体和 GABA 受体的 PET 成像能够分别反映大脑内不同区域的兴奋性递质和抑制性递质传递水平, 这有助于理解癫痫发作易感性和特定脑区功能状态间的关系^[38-40]; 进行性脑灰质萎缩是一个潜在的癫痫影像学标志物^[41, 42], 其时空进展模式可能因癫痫类型的不同而存在差异, 其中起源于基底神经节的灰质萎缩模式可能与更严重的癫痫类型有关^[43]。为了更好地理解 ASMs 相关不良反应的形成机制, Koepp 教授团队运用 fMRI 直观反映了 ASMs 对脑网络功能的影响, 如托吡酯、卡马西平、拉莫三嗪等药物干扰默认模式网络 (Default Mode Network), 影响语言和认知过程^[44-46], 而左乙拉西坦可能可以恢复海马网络的正常激活模式^[47]; 团队针对 ASM 对脑网络效应的研究还发现, 通过 (R)-[¹¹C] Verapamil-PET 技术检测脑内 P-糖蛋白 (P-gp) 活性水平能够预测癫痫耐药性发展^[48]; 在术后预测方面, Koepp 教授团队发现, 颞叶癫痫患者术后的梨状皮质以及海马的灰质体积与术后的发作控制情况和认知功能相关, 因而建议神经外科医生在术前谨慎考虑梨状皮质和海马的切除范围^[49-51]。目前团队聚焦癫痫与神经退行性疾病特别是阿尔兹海默病 (AD) 在影像学、病理学、临床表现上的近似特征, 开展迟发性癫痫与大脑衰老的机制研究, 以促进我们对癫痫相关认知共病和老年癫痫的认识, 并应用 Tau-PET 技术开展了前期研究。

本年度的癫痫治疗论坛取名为 “Do we really outgrow seizures? (我们真的战胜癫痫了吗?)”。临床上, 药物治疗方案的维持、减量、或终止应综合考虑多种因素, 包括癫痫病程、当前发作频率、

患者的癫痫特点、共患病等医学因素,以及年龄、生活方式、职业、生育计划等非医学因素。本次论坛从临床角度出发,讨论了癫痫复发的短期和长期风险,分析了癫痫复发和相关共病对治疗方案的影响,并介绍了心因性非痫性发作(Psychogenic Nonepileptic Seizure, PNES)患者以及术后患者在停药问题中的特殊考虑。

首先,来自美国俄亥俄州立大学的 Adam Ostendorf 教授讨论了儿童癫痫的预后与转归,包括儿童癫痫的缓解、复发、相关共病及其对治疗的影响。约 30% 的癫痫患儿可被诊断为某种电-临床综合征(Electroclinical Syndrome)。根据 ILAE 疾病分类和定义工作组发布于 2022 年的工作报告,儿童期起病的癫痫综合征可被分为三类,即自限性局灶性癫痫(Self-Limited Focal Epilepsies),遗传性全面性癫痫(Genetic Generalized Epilepsies),以及发育性癫痫性脑病或癫痫性脑病(Developmental Epileptic Encephalopathies or Epileptic Encephalopathies, DEEs or EEs)^[52, 53]。患儿癫痫发作的控制率及其缓解停药后的复发风险可能与多种临床因素相关。一项纳入了 613 例新诊断癫痫患儿的前瞻性队列研究发现,就诊时的临床表现和电生理检查提示为自限性局灶性癫痫、非典型癫痫(Uncharacterized epilepsies)或无并发症癫痫(Uncomplicated epilepsies)是癫痫发作完全缓解(指无癫痫发作且不服用抗癫痫发作药物 5 年以上)的早期临床预测因素,而起病年龄大于 10 岁、较早表现出学习或发育问题的患儿能获得癫痫发作完全缓解的可能性较小^[54]。另一方面,停药后的癫痫复发风险与起病年龄大、病程长、发育迟缓、热性惊厥史、阳性家族史、癫痫发作频繁(大于 10 次)、非自限性癫痫综合征、停药前无癫痫发作时期短、停药前脑电图有癫痫样放电等因素有关^[55]。癫痫患儿的临床-电生理信息对于癫痫发作的缓解和复发有较好的预测价值,总体准确率可达 70% 以上^[54]。在临床实践中,预测患儿癫痫发作缓解或许能减少不必要的抗癫痫发作药物(ASMs)使用。研究表明,在筛选并排除具有不良预后因素的患儿后,暂缓用药不仅不会增加癫痫发作的复发风险,还可能和更高的生活质量有关^[56]。此外,治疗方案的选择也能影响儿童癫痫的预后,如在儿童失神癫痫(Childhood Absence Epilepsy, CAE)中,乙琥胺可能有更高的癫痫发作控制率^[57];在 IESS 患儿中,初始治疗选择激素疗法可能和更高的短期发作控制率有关^[58]。部分类型的儿童癫痫还常见有发育、

行为、情感障碍等相关共患病,如 CAE, 癫痫伴肌阵挛失张力发作(Epilepsy with Myoclonic Atonic Seizures, EMaTS)等;有的患儿还会发展为其它类型的癫痫或癫痫综合征——对于 IESS 患儿,即使在癫痫发作停止后,相关共患病和潜在的疾病进展仍可能影响患儿的神经功能和生活质量^[52-54, 59, 60]。因此,对于已达到并能维持无癫痫发作的患儿,仍应谨慎评估其转诊指征,并结合患儿的具体情况判断其是否需要长期随访^[61]。

来自宾夕法尼亚大学的 Genna Waldman 教授分析了在 PNES 中尽快终止 ASMs 治疗的重要性和相关注意事项。PNES 是一类功能性神经症状障碍(Functional Neurological Symptom Disorders),表现为发作性的意识、感觉、运动、行为等神经功能改变,无癫痫相关临床电生理特征^[62]。及时明确诊断、有效医患沟通、尽早停药是改善 PNES 患者预后的主要方法。无论有无后续治疗,约有 17% ~ 55% 的 PNES 可在确诊后缓解,其中有 80% 的患者可在确诊两年后实现无发作^[63, 64];较短的起病-确诊间隔对于 PNES 患者的预后积极意义^[65]。充分理解自身病情并及早停止服用 ASMs 的 PNES 患者可能有更高的缓解率^[64, 65]。因此,明确临床诊断后,应确保患者对疾病和自身状况有准确、积极的认识,并嘱患者停止服用 ASM;对于合并有癫痫诊断的 PNES 患者,也应考虑停药的可能性,因为停止 ASMs 治疗同样能降低该部分患者的 PNES 发作负担^[66]。在诊断明确并终止 ASMs 后,针对部分在明确诊断并终止 ASMs 后症状控制仍不理想的 PNES 患者,需采用多学科多部门联合管理,如家庭社会支持、患者教育、精神科医生会诊等^[67]。目前,PNES 患者常无法准确理解自己的病情,且有 40% 以上的患者在确诊后仍继续服用 ASMs^[68]。而对于常规治疗无法控制的 PNES,虽有部分研究证实了认知行为治疗(Cognitive behavioral therapy, CBT),CBT 联合舍曲林治疗等神经心理疗法的有效性,其对于 PNES 发作的控制效果始终不明确^[69-71]。未来,应继续开展研究,探索安全有效的治疗策略,并在多方合作下制定相应的指南和规范,指导、优化 PNES 的临床管理。

来自克利夫兰诊所的 Lara Jehi 教授介绍了癫痫手术患者术后的发作缓解模式,并就术后停药指征与时机的临床难题展开了深入讨论。有关术后的癫痫发作缓解并无一致定义,但无论是切除性手术还是神经调控都有使发作得到良好控制、甚至完全终止的可能。接受切除性手术的患者中,约

50% 可在术后立即实现无癫痫发作并维持 10 年以上, 有 90% 可在术后实现无发作且至少维持一年; 即便患者术后仍有发作, 手术也常能使发作频率显著降低, 平均可达 70% 以上^[72]。尽管神经调控术后的无发作率较低, 目前反应性神经刺激 (RNS) 的随访研究已观察 20% 患者可实现长期无发作, 而有 70% 患者的术后癫痫发作频率可较术前下降 50% 以上^[73]。癫痫患者术后的药物治疗维持时长是一个临床经常面对的难题, 这不仅应考虑停药后癫痫复发的风险, 还要结合患者的职业、生活方式和个人习惯进行考虑。从临床角度出发, 现有研究结果尚不能回答无发作一年 (甚至更久) 后停药是否较继续药物治疗的患者有更高的发作风险^[74]。已有两项研究数据支持在术后无发作维持一年后停药不增加复发风险^[75, 76]; 但另 1 项纳入 609 例颞叶癫痫术后患者的观察性研究发现, 术后无发作维持一年或两年后停药可能会增加突破性癫痫发作的风险, 而突破性癫痫发作可通过重新用药得到控制, 因此并不影响长期的发作缓解率^[77]。由于缺乏高等级证据支撑, 癫痫患者的术后用药时长和停药时机的选择应基于患者自身情况, 并结合相应中心的实践经验分析判断。目前, 在大样本、多中心癫痫术后患者队列的支撑下开发了多种用于评估术后停药时机的预测模型, 这些模型以 Nomogram 和应用程序的形式对外开放, 可用于辅助临床决策^[78, 79]。未来, 我们有望识别出与术后癫痫复发相关的基因学、分子学、转录组学标志物 (如特定通路的 RNA 表达差异, ABCB1 基因变异等)^[80, 81], 揭示癫痫发作的缓解和复发机制, 进一步提升癫痫患者术后药物治疗方案的精准性。

来自美国密苏里大学堪萨斯分校的 Mohammed Ilyas 教授讨论了共患病对癫痫患者治疗方案及其长期预后的复杂影响。癫痫共病的形成机制相当复杂, 可能存在巧合共存, 互为因果, 共同病因等关系, 且可能同时存在: 如遗传学异常可能成为癫痫发作和认知行为共病的发生基础, 而癫痫发作可能在尚处于早期发育阶段的大脑中引起复杂的细胞和分子变化, 这些变化可以影响突触可塑性, 进一步导致兴奋性和抑制性神经传递不平衡并干扰正常的神经发育过程, 形成癫痫发作和认知行为障碍的共同机制^[82]。由于共病对生活质量具有深远影响, 应注意对癫痫患者的各类共病进行全面、细致的评估, 并运用多学科手段进行积极干预^[83]。目前, 优化药物方案, 在实现最理想的发作控制的同时最小化药物副作用, 是癫痫共病最有效的治疗方

法, 其它干预措施的有效性和安全性仍不明确。在合并有行为障碍的癫痫患儿中, 手术治疗能显著改善患儿的行为症状, 但其确切疗效有待进一步研究验证^[84]。未来, 以 P2X7 等通路为靶点的精准治疗策略有望为癫痫共病的临床诊疗提供新选择^[85]。

最后, 来自美国南阿拉巴马大学的 Dean Naritoku 教授进一步探讨了癫痫患者停药后的长期预后及复发风险。一般而言, 在 ASMs 治疗下维持两年无癫痫发作后停药较为安全, 且可能有助于改善认知功能^[86]。停药后, 部分患者停药后可出现复发, 5 年内复发率约为 30%, 绝大多数发生在停药后 1~3 年内, 其中儿童癫痫患者停药后的复发率可能更低^[86-89]。与停药后复发相关的危险因素包括神经系统检查结果异常, 多药治疗方案, 症状性癫痫 (非特发性), 全面性强直-阵挛发作史等^[86-89]。对于停药后复发的患者, 重新启动 ASMs 治疗多能再次控制发作, 有效率为 60%~90%, 因此停药可能并不会增加长期的癫痫发作风险^[90-92]。开始减药前, 应向患者说明与减药相关的风险及其潜在的临床获益, 并嘱患者密切关注自身病情, 出现相关问题时及时就医。值得注意的是, 目前研究大多仅关注停药后 5 年以内的复发风险; 受研究设计、患者失访、医疗中心更换、旅居迁徙等因素的限制, 停药 5 年后的复发风险可能被低估。为此, 应进一步规范癫痫患者的医疗数据登记与留存, 构建长期随访数据库, 增强中心之间数据的互用性; 此外, 还应为癫痫患者建立长期、稳定、个体化的医疗信息档案, 为患者的长期随诊提供便利。

当今时代, 数据共享在转化研究领域内具有重要的战略意义。本日大会开设了专题论坛, “Translational Research Symposium | Data Sharing for Improving and Accelerating Translational Outcomes (转化研究论坛—通过数据共享促进转化研究领域的快速发展)”, 讨论了数据共享在当下面临的诸多挑战, 如个人隐私、法律监管、伦理道德等问题, 并为解决这些问题提供了创新办法。

本日还开设了前沿神经科学专题讲座 “Special Lecture | Dialogues to Transform Epilepsy: Cutting-edge Advances in Neuroscience to Improve Epilepsy Treatment (特殊讲座——对话神经科学: 改善癫痫治疗的神经科学进展)”。本次讲座从神经科学的角度讨论了代谢系统对突触传递、癫痫以及脑功能的影响, 剖析了癫痫行为及认知共病的脑环路机制, 并就如何利用基础科学理论改善癫痫诊疗提出了建议,

此外, 本日还设有“Special Lecture | Clinical Practice Guidelines: Why, What, How (临床实践指南: 为什么, 是什么, 怎么用)”。本次讲座分享了临床指南的制定方法, 讨论了临床指南的应用方法及其在真实世界的局限性。

本日会议还设有 10 场兴趣小组讨论会, 分别讨论了儿童癫痫手术、DEEs 基础研究进展、癫痫持续状态的治疗指征、癫痫外科的术前评估策略、癫痫共病焦虑的 CBT 治疗、ASMs 相关不良反应的管理、癫痫患者的认知功能成像、癫痫和衰老的关系微型机器学习 (TinyML) 在癫痫医疗数据管理中的应用、人源诱导性多能干细胞 (iPSCs) 来源的神经元和大脑类器官模型 (Brain organoid model) 在基因性癫痫模型构建以及相关基础研究中的应用。

参考文献

- 1 Saemundsen E, Ludvigsson P, Hilmarsdottir I, *et al.* Autism spectrum disorders in children with seizures in the first year of life - a population-based study. *Epilepsia*, 2007, 48(9): 1724-1730.
- 2 Lux AL, Edwards SW, Hancock E, *et al.* The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *The Lancet. Neurology*, 2005, 4(11): 712-717.
- 3 Riikonen R. Recent advances in the pharmacotherapy of infantile spasms. *CNS Drugs*, 2014, 28(4): 279-290.
- 4 Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, *et al.* Infantile spasms: a U. S. consensus report. *Epilepsia*, 2010, 51(10): 2175-2189.
- 5 Galanopoulou AS, Mowrey WB, Liu W, *et al.* Preclinical screening for treatments for infantile spasms in the multiple hit rat model of infantile spasms: an update. *neurochemical research*, 2017, 42(7): 1949-1961.
- 6 Ono T, Moshé SL, Galanopoulou AS. Carisbamate acutely suppresses spasms in a rat model of symptomatic infantile spasms. *Epilepsia*, 2011, 52(9): 1678-1684.
- 7 Briggs SW, Mowrey W, Hall CB, *et al.* CPP-115, a vigabatrin analogue, decreases spasms in the multiple-hit rat model of infantile spasms. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 94-102.
- 8 Doumlele K, Conway E, Hedlund J, *et al.* A case report on the efficacy of vigabatrin analogue (1S, 3S)-3-amino-4-difluoromethylenyl-1-cyclopentanoic acid (CPP-115) in a patient with infantile spasms. *Epilepsy & Behavior Case Reports*, 2016, 6: 67-69.
- 9 Raffo E, Coppola A, Ono T, *et al.* A pulse rapamycin therapy for infantile spasms and associated cognitive decline. *Neurobiology of Disease*, 2011, 43(2): 322-329.
- 10 Akman O, Briggs SW, Mowrey WB, *et al.* Antiepileptogenic effects of rapamycin in a model of infantile spasms due to structural lesions. *Epilepsia*, 2021, 62(8): 1985-1999.
- 11 Nagarajan B, Gowda VK, Yoganathan S, *et al.* Landscape of genetic infantile epileptic spasms syndrome-A multicenter cohort of 124 children from India. *Epilepsia Open*, 2023, 8(4): 1383-1404.
- 12 Galanopoulou AS, Moshé SL. Pathogenesis and new candidate treatments for infantile spasms and early life epileptic encephalopathies: a view from preclinical studies. *Neurobiology of Disease*, 2015, 79: 135-149.
- 13 Samfira IMA, Galanopoulou AS, Nariai H, *et al.* EEG-based spatiotemporal dynamics of fast ripple networks and hubs in infantile epileptic spasms. *Epilepsia Open*, 2023, 124: 112.
- 14 Nariai H, Beal J, Galanopoulou AS, *et al.* Scalp EEG Ictal gamma and beta activity during infantile spasms: Evidence of focality. *Epilepsia*, 2017, 58(5): 882-892.
- 15 Lucasius C, Grigorovsky V, Nariai H, *et al.* Biomimetic deep learning networks with applications to epileptic spasms and seizure prediction. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 2023, 22: 153-162.
- 16 Frey LC. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia*, 2003, 44(s10): 11-17.
- 17 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- 18 Shultz SR, Cardamone L, Liu YR, *et al.* Can structural or functional changes following traumatic brain injury in the rat predict epileptic outcome?. *Epilepsia*, 2013, 54(7): 1240-1250.
- 19 Kim JA, Boyle EJ, Wu AC, *et al.* Epileptiform activity in traumatic brain injury predicts post-traumatic epilepsy. *Annals of Neurology*, 2018, 83(4): 858-862.
- 20 Bragin A, Li L, Almajano J, *et al.* Pathologic electrographic changes after experimental traumatic brain injury. *Epilepsia*, 2016, 57(5): 735-745.
- 21 Diamond ML, Ritter AC, Jackson EK, *et al.* Genetic variation in the adenosine regulatory cycle is associated with posttraumatic epilepsy development. *Epilepsia*, 2015, 56(8): 1198-1206.
- 22 Diamond ML, Ritter AC, Failla MD, *et al.* IL-1 β associations with posttraumatic epilepsy development: a genetics and biomarker cohort study. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 1109-1119.
- 23 Dennis EL, Baron D, Bartnik-Olson B, *et al.* ENIGMA brain injury: framework, challenges, and opportunities. *Human Brain Mapping*, 2022, 43(1): 149-166.
- 24 Mazarati A, Medel-Matus JS, Shin D, *et al.* Disruption of intestinal barrier and endotoxemia after traumatic brain injury: Implications for post-traumatic epilepsy. *Epilepsia*, 2021, 62(6): 1472-1481.
- 25 Medel-Matus JS, Shin D, Sankar R, *et al.* Diversity of kindling of limbic seizures after lateral fluid percussion injury in the rat. *Epilepsia Open*, 2021, 6(2): 413-418.
- 26 Medel-Matus JS, Simpson CA, Ahdoon AI, *et al.* Modification of post-traumatic epilepsy by fecal microbiota transfer. *Epilepsy & Behavior*, 2022, 134: 108860.
- 27 Medel-Matus JS, Lagishetty V, Santana-Gomez C, *et al.* Susceptibility to epilepsy after traumatic brain injury is associated with preexistent gut microbiome profile. *Epilepsia*, 2022, 63(7): 1835-1848.
- 28 Shultz SR, Wright DK, Zheng P, *et al.* Sodium selenate reduces hyperphosphorylated tau and improves outcomes after traumatic brain injury. *Brain*, 2015, 138(Pt 5): 1297-1313.
- 29 Liu SJ, Zheng P, Wright DK, *et al.* Sodium selenate retards epileptogenesis in acquired epilepsy models reversing changes in protein phosphatase 2A and hyperphosphorylated tau. *Brain: A Journal of Neurology*, 2016, 139(Pt 7): 1919-1938.
- 30 Vivekananda U, Novak P, Bello OD, *et al.* Kv1. 1 channelopathy abolishes presynaptic spike width modulation by subthreshold

- somatic depolarization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(9): 2395-2400.
- 31 Begum R, Bakiri Y, Volynski KE, *et al.* Action potential broadening in a presynaptic channelopathy. *Nature Communications*, 2016, 7: 12102.
 - 32 Qiu Y, O'Neill N, Maffei B, *et al.* On-demand cell-autonomous gene therapy for brain circuit disorders. *Science (New York, N. Y.)*, 2022, 378(6619): 523-532.
 - 33 Wykes R C, Heeroma J H, Mantoan L, *et al.* Optogenetic and potassium channel gene therapy in a rodent model of focal neocortical epilepsy. *Science Translational Medicine*, 2012, 4(161): 161ra152.
 - 34 Kätzel D, Nicholson E, Schorge S, *et al.* Chemical-genetic attenuation of focal neocortical seizures. *Nature Communications*, 2014, 5: 3847.
 - 35 Wandschneider B, Hong SJ, Bernhardt BC, *et al.* Developmental MRI markers cosegregate juvenile patients with myoclonic epilepsy and their healthy siblings. *Neurology*, 2019, 93(13): e1272-e1280.
 - 36 Vollmar C, O'Muircheartaigh J, Barker GJ, *et al.* Motor system hyperconnectivity in juvenile myoclonic epilepsy: a cognitive functional magnetic resonance imaging study. *Brain*, 2011, 134(Pt 6): 1710-1719.
 - 37 Caciagli L, Wandschneider B, Xiao F, *et al.* Abnormal hippocampal structure and function in juvenile myoclonic epilepsy and unaffected siblings. *Brain*, 2019, 142(9): 2670-2687.
 - 38 McGinnity C J, Koepp M J, Hammers A, *et al.* NMDA receptor binding in focal epilepsies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2015, 86(10): 1150-1157.
 - 39 Hammers A, Koepp MJ, Brooks DJ, *et al.* Periventricular white matter flumazenil binding and postoperative outcome in hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 2005, 46(6): 944-948.
 - 40 Koepp MJ, Richardson MP, Brooks DJ, *et al.* Central benzodiazepine/gamma-aminobutyric acid A receptors in idiopathic generalized epilepsy: an [11C]flumazenil positron emission tomography study. *Epilepsia*, 1997, 38(10): 1089-1097.
 - 41 Galovic M, de Tisi J, McEvoy AW, *et al.* Resective surgery prevents progressive cortical thinning in temporal lobe epilepsy. *Brain*, 2020, 143(11): 3262-3272.
 - 42 Galovic M, van Dooren VQH, Postma TS, *et al.* Progressive cortical thinning in patients with focal epilepsy. *JAMA Neurology*, 2019, 76(10): 1230-1239.
 - 43 FX, LC, BW, *et al.* Identification of different MRI atrophy progression trajectories in epilepsy by subtype and stage inference. *Brain*, 2023, 146(11).
 - 44 Yasuda CL, Centeno M, Vollmar C, *et al.* The effect of topiramate on cognitive fMRI. *Epilepsy Research*, 2013, 105(1-2): 250-255.
 - 45 Xiao F, Caciagli L, Wandschneider B, *et al.* Effects of carbamazepine and lamotrigine on functional magnetic resonance imaging cognitive networks. *Epilepsia*, 2018, 59(7): 1362-1371.
 - 46 Xiao F, Caciagli L, Wandschneider B, *et al.* Effect of anti-seizure medications on functional anatomy of language: a perspective from language functional magnetic resonance imaging. *Frontiers in Neuroscience*, 2021, 15: 787272.
 - 47 Wandschneider B, Stretton J, Sidhu M, *et al.* Levetiracetam reduces abnormal network activations in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2014, 83(17): 1508-1512.
 - 48 Feldmann M, Asselin MC, Liu J, *et al.* P-glycoprotein expression and function in patients with temporal lobe epilepsy: a case-control study. *The Lancet Neurology*, 2013, 12(8): 777-785.
 - 49 Laufs H, Richardson M P, Salek-Haddadi A, *et al.* Converging PET and fMRI evidence for a common area involved in human focal epilepsies. *Neurology*, 2011, 77(9): 904-910.
 - 50 Galovic M, Baudracco I, Wright-Goff E, *et al.* Association of piriform cortex resection with surgical outcomes in patients with temporal lobe epilepsy. *JAMA Neurology*, 2019, 76(6): 690-700.
 - 51 Sone D, Ahmad M, Thompson PJ, *et al.* Optimal surgical extent for memory and seizure outcome in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 2022, 91(1): 131-144.
 - 52 Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, *et al.* International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1398-1442.
 - 53 Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, *et al.* ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1349-1397.
 - 54 Berg AT, Rychlik K, Levy SR, *et al.* Complete remission of childhood-onset epilepsy: stability and prediction over two decades. *Brain*, 2014, 137(Pt 12): 3213-3222.
 - 55 Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, *et al.* Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 2017, 16(7): 523-531.
 - 56 Arts WF, Geerts AT, Brouwer OF, *et al.* Childhood epilepsy with a small number of seizures may be left untreated: an international prospective study. *Epileptic Disorders*, 2019, 21(2): 141-153.
 - 57 Berg AT, Levy SR, Testa FM, *et al.* Long-term seizure remission in childhood absence epilepsy: might initial treatment matter?. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 551-557.
 - 58 Mytinger JR, Parker W, Rust SW, *et al.* Prioritizing hormone therapy over vigabatrin as the first treatment for infantile spasms: a quality improvement initiative. *Neurology*, 2022, 99(19): e2171-e2180.
 - 59 Hirsch E, French J, Scheffer IE, *et al.* ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1475-1499.
 - 60 Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, *et al.* Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1333-1348.
 - 61 Camfield CS, Berg A, Stephani U, *et al.* Transition issues for benign epilepsy with centrotemporal spikes, nonlesional focal epilepsy in otherwise normal children, childhood absence epilepsy, and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55 Suppl 3: 16-20.
 - 62 Espay AJ, Aybek S, Carson A, *et al.* Current concepts in diagnosis and treatment of functional neurological disorders. *JAMA Neurology*, 2018, 75(9): 1132-1141.
 - 63 Volbers B, Walther K, Kurzbuch K, *et al.* Psychogenic nonepileptic seizures: clinical characteristics and outcome. *Brain and Behavior*, 2022, 12(5): e2567.
 - 64 McKenzie P, Oto M, Russell A, *et al.* Early outcomes and predictors in 260 patients with psychogenic nonepileptic attacks. *Neurology*, 2010, 74(1): 64-69.

- 65 Massot-Tarrús A, Joe Yu Y, AlKhateeb M, *et al.* Predicting outcome of patients with psychogenic nonepileptic seizures after diagnosis in an epilepsy monitoring unit. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 120: 108004.
- 66 Tavakoli Yarak P, Paredes-Aragon E, Joe Yu Y, *et al.* Patients with psychogenic nonepileptic seizures and suspected epilepsy: an antiseizure medication reduction study. *Epilepsy & Behavior*, 2023, 141: 109116.
- 67 Baslet G, Seshadri A, Bermeo-Ovalle A, *et al.* Psychogenic Non-epileptic Seizures: an Updated Primer. *Psychosomatics*, 2016, 57(1): 1-17.
- 68 Kerr WT, Janio EA, Le JM, *et al.* Diagnostic delay in psychogenic seizures and the association with anti-seizure medication trials. *Seizure*, 2016, 40: 123-126.
- 69 Carlson P, Nicholson Perry K. Psychological interventions for psychogenic non-epileptic seizures: A meta-analysis. *Seizure*, 2017, 45: 142-150.
- 70 LaFrance WC, Baird GL, Barry JJ, *et al.* Multicenter pilot treatment trial for psychogenic nonepileptic seizures: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(9): 997-1005.
- 71 Goldstein LH, Robinson EJ, Mellers JDC, *et al.* Cognitive behavioural therapy for adults with dissociative seizures (CODES): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Psychiatry*, 2020, 7(6): 491-505.
- 72 Hsieh JK, Pucci FG, Sundar SJ, *et al.* Beyond seizure freedom: Dissecting long-term seizure control after surgical resection for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 2023, 64(1): 103-113.
- 73 Nair DR, Laxer KD, Weber PB, *et al.* Nine-year prospective efficacy and safety of brain-responsive neurostimulation for focal epilepsy. *Neurology*, 2020, 95(9): e1244-e1256.
- 74 Gloss D, Pargeon K, Pack A, *et al.* Antiseizure Medication withdrawal in seizure-free patients: practice advisory update summary: report of the aan guideline subcommittee. *Neurology*, 2021, 97(23): 1072-1081.
- 75 Kerling F, Pauli E, Lorber B, *et al.* Drug withdrawal after successful epilepsy surgery: how safe is it?. *Epilepsy & Behavior*, 2009, 15(4): 476-480.
- 76 Boshuisen K, Arzimanoglou A, Cross J H, *et al.* Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. *The Lancet Neurology*, 2012, 11(9): 784-791.
- 77 Yardi R, Irwin A, Kayyali H, *et al.* Reducing versus stopping antiepileptic medications after temporal lobe surgery. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2014, 1(2): 115-123.
- 78 Lamberink HJ, Boshuisen K, Otte WM, *et al.* Individualized prediction of seizure relapse and outcomes following antiepileptic drug withdrawal after pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2018, 59(3): e28-e33.
- 79 Ferreira-Atuesta C, de Tisi J, McEvoy AW, *et al.* Predictive models for starting antiseizure medication withdrawal following epilepsy surgery in adults. *Brain*, 2023, 146(6): 2389-2398.
- 80 Jehi L, Yehia L, Peterson C, *et al.* Preliminary report: Late seizure recurrence years after epilepsy surgery may be associated with alterations in brain tissue transcriptome. *Epilepsia Open*, 2018, 3(2): 299-304.
- 81 Louis S, Busch RM, Lal D, *et al.* Genetic and molecular features of seizure-freedom following surgical resections for focal epilepsy: a pilot study. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 942643.
- 82 Brooks-Kayal A. Molecular mechanisms of cognitive and behavioral comorbidities of epilepsy in children. *Epilepsia*, 2011, 52(Suppl 1): 13-20.
- 83 Jones JE, Asato MR, Brown MG, *et al.* Epilepsy Benchmarks Area IV: Limit or prevent adverse consequence of seizures and their treatment across the life span. *Epilepsy Currents*, 2020, 20(suppl 1): 31S-39S.
- 84 Dang H, Khan A B, Gadgil N, *et al.* Behavioral improvements following lesion resection for pediatric epilepsy: pediatric psychosurgery?. *Pediatric Neurosurgery*, 2023, 58(2): 80-88.
- 85 Gil B, Smith J, Tang Y, *et al.* Beyond seizure control: treating comorbidities in epilepsy via targeting of the p2x7 receptor. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(4): 2380.
- 86 Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, *et al.* Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia*, 2008, 49(3): 455-463.
- 87 Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *Lancet (London, England)*, 1991, 337(8751): 1175-1180.
- 88 Callaghan N, Garrett A, Goggin T. Withdrawal of anticonvulsant drugs in patients free of seizures for two years. A prospective study. *The New England Journal of Medicine*, 1988, 318(15): 942-946.
- 89 Thurston JH, Thurston DL, Hixon BB, *et al.* Prognosis in childhood epilepsy: additional follow-up of 148 children 15 to 23 years after withdrawal of anticonvulsant therapy. *The New England Journal of Medicine*, 1982, 306(14): 831-836.
- 90 Sillanpää M, Schmidt D. Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients: A long-term population-based study of childhood-onset epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 2006, 8(4): 713-719.
- 91 Schmidt D, Löscher W. Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2005, 111(5): 291-300.
- 92 Chadwick D, Taylor J, Johnson T. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. *Epilepsia*, 1996, 37(11): 1043-1050.

• 会议报道 •

2023 美国癫痫学会年会荟萃报道（五）

王培宇，陆璐，陈蕾，周东

四川大学华西医院 神经内科（成都 610041）

【摘要】 美国癫痫学会（American Epilepsy Society, AES）年会是每年一度国际癫痫学界及工业界最受关注的会议。本年度的 AES 年会自 2023 年 12 月 1 日在奥兰多召开，为期 5 天，讨论了目前最受关注的癫痫学术领域及重点突破。本系列文章将分为五期，分别对大会每日的精彩内容进行荟萃报道；本文对大会第五日学术议程的内容进行了整理汇总，重点内容包括新生儿癫痫的基因检测、自动化癫痫检测、脑电监测、精准医学、最新循证医学证据等。

【关键词】 癫痫；新生儿癫痫；基因检测；精准医学；循证医学

本日是 2023 年 AES 大会的最后一天，共开设有 2 个论坛、5 场兴趣小组讨论、以及 9 个技能讲习班。本日的重点内容是年度儿科前沿论坛“Pediatric State of the Art Symposium | Neonatal Seizures in 2023: New Evidence We've Been Waiting For (2023 新生儿癫痫：新的证据)”，讨论了新生儿癫痫领域的前沿进展以及最新的循证医学证据。

来自密西根大学的 Julie Ziobro 教授首先介绍了新生儿癫痫神经生理学机制。新生儿癫痫的本质是处于发育关键阶段的大脑在各种类型的脑损伤[如缺氧缺血性脑病(Hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)]后表现出癫痫发作易感性^[1]。新生儿大脑内具有更强的兴奋性作用以及更弱的抑制性作用，以满足中枢神经系统发育过程中突触形成和突触可塑性(Synaptic plasticity)的需要，癫痫发生的可能机制包括γ-氨基丁酸(GABA)能受体、谷氨酸能受体(如NMDA、AMDA受体)功能改变，及离子通道表达水平差异、小胶质细胞活化等^[2-5]。特殊的神经生理学机制使得新生儿癫痫在临床表现、诊断治疗、电生理检查等方面不同于儿童癫痫和成年癫痫；此外，发育期大脑损伤以及异常的脑电活动可能对患儿的神经发育功能有着复杂的短期或长期影响^[5]。因此，新生儿癫痫患者具有特殊的诊疗需求，是癫痫研究和临床工作的重点关注对象。国际抗癫痫联盟(ILAE)疾病分类和定义工作组在2022年对新生儿癫痫综合征分类系统进行了更新^[6]，为新生儿癫痫临床管理和相关研究的开展提供了理论工具。来自中国抗癫痫协会青年委员会的季涛云、冯卫星等学者对该分类系统进行了全文翻译和解读，相关文章于2022年9月刊登于《癫痫杂志》^[7]。

第二位讲者是来自斯坦福大学的 Courtney Wusthoff 教授，讨论了连续脑电监测(Continuous EEG monitoring, cEEG)在新生儿癫痫患者中的应用指征及其最新循证指南。新生儿临床诊断和疗效评估相比其他人群更依赖于客观的神经电生理检查结果，cEEG是新生儿癫痫诊断的金标准^[8]。为指导cEEG的临床应用，美国临床神经生理协会(ACNS)于2011年发布了相关指南^[9]，并在近期进行了更新，汇总了cEEG应用于新生儿癫痫的最新证据，指南提出：相比临床症状、常规脑电图、振幅整合脑电图(Amplitude-integrated EEG, aEEG)，cEEG能够提高新生儿癫痫诊断的准确性，可以用于评估治疗后的癫痫发作控制情况；在部分高危新生儿，如体外膜肺氧合(ECMO)、高血氨、先心病术后患，HIE(全写)，颅内出血、急性缺血性卒中、极早早产(Extreme preterm)、颅内感染、脑病、先天性代谢缺陷患儿等，cEEG可用于评估痫性发作风险，但由于现有研究证据等级普遍较低，指南对上述问题仅给出了条件性建议(Conditional recommendation)；临床中，应结合患儿个体特征、家庭经济条件以及各中心实际情况综合考虑。此外，新版ACNS指南还讨论了cEEG在脑病诊断和新生儿脑功能评估中的价值，完整版将于日后发布于官网(<https://www.acns.org/practice/guidelines>)。

来自密西根大学的 Giulia Benedetti 教授紧接着讨论了定量 EEG (qEEG) 和自动化癫痫发作检测 (Automated seizure detection) 在新生儿癫痫中的应用。如前所述，EEG 是新生儿癫痫的主要检查手段，但脑电图结果的判读对临床医生的专业水平有较高的要求。自动化脑电发作检测 (Automated electrographic seizure detection) 可能有助于提高新

生儿癫痫的读图效率。使用 qEEG, 可以将原始脑电图波形量化后进行数学处理分析, 形成关键参数随时间变化的趋势图, 或用于构建机器学习算法模型, 实现癫痫发作的自动检测或预测^[10]。aEEG 是目前最常用的 qEEG 分析方法。aEEG 对新生儿癫痫发作的检出灵敏度为 38 ~ 55%, 评价者间一致性 (Inter-rater agreement) kappa 值为 0.3^[11]。其它 qEEG 参数有熵 (Entropy), 频谱边缘频率 (Spectral edge frequency) 等^[12]。以 qEEG 为原理开发的癫痫发作检测算法 (Seizure detection algorithm) 能够自动化识别癫痫发作, 可在新生儿中达到约 80% 的检出率, 且对发作负荷 (Seizure hours) 的评估可能比传统的人工读图法更加准确^[13-15]。最近, 一种基于图卷积神经网络 (Graph Convolutional Neural Network) 模型的算法进一步提高了新生儿癫痫发作自动检测的准确性 (曲线下面积 AUC > 90%), 该算法的检测性能与传统的人工识图方法相近^[16]。尽管 qEEG 备受关注, 但受发作期脑电活动性质影响, 脑电发作波形振幅低、频率慢 (小于 2 Hz)、检测时间短、单电极检测等因素都会影响 qEEG 的性能, 导致发作检测的准确率以及对发作风险的预测能力下降^[17]。以 qEEG 为原理开发的自动检测工具还可能由于监测过程中产生的呼吸、心电、出汗等脑电伪迹识别不佳有较高的误报 (False detection) 风险^[13, 15, 18], 导致自动化癫痫发作检测算法的误报率升高; 计算机视觉算法可能有助于减少伪迹对 qEEG 的影响, 降低误报风险^[19]。总的来说, 自动化癫痫发作检测算法的性能正在逐渐提升新生儿癫痫的工具, 并可能为患儿的神经发育结局预测提供新的见解。

接下来, 来自宾夕法尼亚大学 Perelman 医学院的 Shavonne Massey 教授介绍了脑电监测在复杂先天性心脏病 (Congenital Heart Disease, CHD)^[20] 中的应用: 大多数 CHD 新生儿需要早期手术。手术相关的脑缺血性损伤, 可能使神经功能进一步恶化, 应用围术期神经功能监测对于预测 CHD 新生儿术后的早期存活率以及长期的神经功能发育结局至关重要。术中 cEEG 可用于实时评估大脑的代谢水平, 指导手术时机^[21]; 术前、术后 cEEG 背景活动异常 (尤其是术后脑电图背景活动延迟恢复) 可能和不好的术后长期神经发育结局有关, 这对于高危新生儿的早期识别、重点随访和个体化管理具有重要意义^[22-25]。除此之外, cEEG 还可用于 CHD 新生儿的术后癫痫发作检测。术后脑电发作可见于约 20% 的 CHD 新生儿, 且有发作负担重、术后 24 小

时内多发、多见持续状态等特点, 与更加严重的脑损伤、更高的术后死亡率、更差的神经发育结局和认知行为功能有关^[26-31]。因此, 无论是否具有可疑的临床表现, CHD 新生儿术后都应接受 48 h 的 cEEG 监测。经脑电监测确诊后, 应尽早启动抗癫痫发作药物治疗, 首选苯巴比妥, 二线治疗可考虑使用左乙拉西坦; 由于异常的心肺功能和 ECMO 等生命支持技术可能影响 CHD 患儿体内的药物清除率, 制定用药方案时应谨慎评估^[32]。随着更多研究的开展, 我们或许能从 cEEG 监测中提炼出更多有价值的信息, 从而更好地实现 CHD 新生儿术后的长期、综合管理。例如, cEEG 在 CHD 新生儿术后的心脏骤停事件中可能具有一定的预测价值^[33]。

随后, 来自加利福尼亚大学旧金山分校的 Adam Numis 教授讨论了基因检测在新生儿癫痫中的诊断价值以及靶向相关致病基因的精准治疗策略。目前临床常用的基因检测手段包括靶向多基因测序组 (Targeted gene panel), 单核苷酸多态性染色体微阵列 (Single Nucleotide Polymorphism-Based Chromosomal Microarray, SNP-based CMA), 单基因检测 (Single gene testing), 全外显子组测序 (Whole Exome Sequencing, WES), 全基因组测序 (Whole Genome Sequencing, WGS)。目前, 靶向多基因测序组在新生儿 DEE 中能达到 50% 的诊断率, SNP-based CMA 可以在此基础上提高 5% ~ 10%; 当靶向多基因测序组未能明确致病基因时, WES 能额外检出约 5% 患儿的致病基因, 而 WGS 能在 WES 的基础上将诊断率进一步提高 15% ~ 20%^[34-37]。基因学诊断能够显著优化临床决策, 并改善患者预后。一项回顾性研究纳入了共 418 名经基因检测后确认存在致病性基因突变的癫痫患者, 发现有 50% 的患者在致病基因明确后接受了不同的诊疗方案, 75% 的患者总体预后良好, 65% 患者的癫痫发作得到显著缓解^[38]。基因检测还能用于指导个性化精准用药和疾病修正疗法 (DMT)。在精准用药原则下, 我们为携带不同致病基因的患者选择不同的药物, 如在 KCNQ2-DEE 患者中优先选择钠通道阻滞剂 (如卡马西平)^[6]。通过疾病修正疗法, 我们能够直接纠正具有致病意义的基因变异, 实现癫痫的根治; 靶向 SCN2A 的反义寡核苷酸治疗是一种正处于临床前动物研究阶段中的早发性 SCN2A-DEE 的疾病修正疗法, 能够显著降低模型动物的发作负荷、提高生存率^[39]。随着越来越多的致病基因位点被确认, 基因检测的诊断率可能会得到进一步提升, 最终成为一种成本效益好、诊断价

值高、应用范围广的辅助检查手段。未来,在基因检测技术的引导下,个体化精准治疗策略和疾病修正疗法能够在临床实践中得到广泛应用,从而使更多的患儿及家庭获益。

最后,来自英国伦敦大奥蒙德街儿童医院的 Ronit Pressler 教授介绍了最新版 ILAE 的新生儿癫痫治疗指南和专家共识报告。新一代的抗癫痫发作药物 (ASMs) 丰富了成人及儿童癫痫患者的治疗选择,但这些新药的研发并未显著改进新生儿癫痫的治疗策略。目前,新生儿癫痫首选的一线治疗仍然是苯巴比妥,能控制 50%~80% 患儿的癫痫发作^[40, 41];而对于有阳性家族史、临床怀疑为自限性家族性癫痫(即病因为基因突变所致的离子通道病)的患儿,应首选钠离子通道阻滞剂为一线 ASMs,包括苯妥英钠、卡马西平等^[6, 42]。一线 ASMs 的治疗效果不理想时,二线治疗药物可考虑苯妥英钠、左乙拉西坦、咪达唑仑、或多利卡因等^[43]。其它治疗方法包括低温治疗(用于 HIE 患儿),维生素 B6 补充治疗(用于吡哆醇依赖性癫痫患儿或部分在二线治疗后仍无法控制发作的患儿)等,可能在特定人群中有效^[43]。治疗新生儿癫痫(即使仅有脑电发作)可能和更好的神经发育结局和更低的后续癫痫发生风险相关,但相关证据质量较低。在急性发作控制后的早期停止 ASMs 治疗可能并不会增加长期的神经发育异常或癫痫发生风险^[44]。因此,如未发现新生儿期癫痫的相关证据,无论 EEG 和影像学结果,都建议在急性症状性发作控制后及时停止使用 ASMs,^[43] ILAE 指南为新生儿癫痫的临床诊治提供了最新的循证医学依据,但仍存在显著的研究缺口,需开展更多高质量的随机对照试验以指导临床实践。

本年度的 Merritt-Putnam 论坛讨论了人工智能、机器学习、和深度学习技术在癫痫领域中的应用,包括神经类器官药物筛选 (Medication screening in neural organoids)、药物疗效预测、脑电图信号分析等。

此外,本日还开设有 5 场兴趣小组讨论会,分别讨论了癫痫专业教育,自身免疫性脑炎、基因型癫痫的精准医学儿童癫痫手术的前沿技术、肿瘤相关性癫痫 (Tumor related epilepsy) 的围术期监测手段。

参考文献

1 Rakhade SN, Jensen FE. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nature Reviews. Neurology*, 2009, 5(7): 380-391.

- 2 de Marchena J, Roberts AC, Middlebrooks PG, *et al.* NMDA receptor antagonists reveal age-dependent differences in the properties of visual cortical plasticity. *Journal of Neurophysiology*, 2008, 100(4): 1936-1948.
- 3 Kumar SS, Bacci A, Kharazia V, *et al.* A developmental switch of AMPA receptor subunits in neocortical pyramidal neurons. *The Journal of Neuroscience*, 2002, 22(8): 3005-3015.
- 4 Jensen FE. Neonatal seizures: an update on mechanisms and management. *Clinics in Perinatology*, 2009, 36(4): 881-900, vii.
- 5 Silverstein F S, Jensen F E. Neonatal seizures. *Annals of Neurology*, 2007, 62(2): 112-120.
- 6 Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, *et al.* ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1349-1397.
- 7 季涛云, 冯卫星, 张凯, 等. 《新生儿和婴儿期起病的癫痫综合征的 ILAE 分类与定义: ILAE 疾病分类和定义工作组的立场声明》的解读. *癫痫杂志*, 2022, 8(5): 395-399.
- 8 Sandoval Karamian AG, Wusthoff CJ. Current and future uses of continuous EEG in the NICU. *Frontiers in Pediatrics*, 2021, 9: 768670.
- 9 Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, *et al.* The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2011, 28(6): 611-617.
- 10 Shah DK, de Vries LS, Hellström-Westas L, *et al.* Amplitude-integrated electroencephalography in the newborn: a valuable tool. *Pediatrics*, 2008, 122(4): 863-865.
- 11 Rennie JM, Chorley G, Boylan GB, *et al.* Non-expert use of the cerebral function monitor for neonatal seizure detection. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 2004, 89(1): F37-40.
- 12 Temko A, Lightbody G. Detecting neonatal seizures with computer algorithms. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2016, 33(5): 394-402.
- 13 Mathieson SR, Stevenson NJ, Low E, *et al.* Validation of an automated seizure detection algorithm for term neonates. *Clinical Neurophysiology*, 2016, 127(1): 156-168.
- 14 Pavel AM, Rennie JM, de Vries LS, *et al.* A machine-learning algorithm for neonatal seizure recognition: a multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2020, 4(10): 740-749.
- 15 Ansari AH, Cherian PJ, Dereymaeker A, *et al.* Improved multi-stage neonatal seizure detection using a heuristic classifier and a data-driven post-processor. *Clinical Neurophysiology*, 2016, 127(9): 3014-3024.
- 16 Raeisi K, Khazaei M, Croce P, *et al.* A graph convolutional neural network for the automated detection of seizures in the neonatal EEG. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2022, 222: 106950.
- 17 Bustamante-Hervás C, Valverde E, Vega-Del-Val C, *et al.* Inter-observer reliability for amplitude-integrated EEG in the newborn with perinatal asphyxia. *Anales De Pediatría*, 2021, S1695-4033(21): 00116-8.
- 18 Tamburro G, Croce P, Zappasodi F, *et al.* Automated detection and removal of cardiac and pulse interferences from neonatal EEG signals. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 2021, 21(19): 6364.
- 19 Martin JR, Gabriel PG, Gold JJ, *et al.* Optical flow estimation

- improves automated seizure detection in neonatal EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2022, 39(3): 235-239.
- 20 McQuillen PS, Goff DA, Licht DJ. Effects of congenital heart disease on brain development. *Progress in Pediatric Cardiology*, 2010, 29(2): 79-85.
 - 21 Massey SL, Abend NS, Gaynor JW, *et al.* Electroencephalographic patterns preceding cardiac arrest in neonates following cardiac surgery. *Resuscitation*, 2019, 144: 67-74.
 - 22 Claessens NHP, Noorlag L, Weeke LC, *et al.* Amplitude-integrated electroencephalography for early recognition of brain injury in neonates with critical congenital heart disease. *The Journal of Pediatrics*, 2018, 202: 199-205. e1.
 - 23 Lin R, Du N, Feng J, *et al.* Perioperative EEG background and discharge abnormalities in children undergoing cardiac surgery: a prospective single-centre observational study. *British Journal of Anaesthesia*, 2023, 131(2): 360-372.
 - 24 Gunn JK, Beca J, Hunt RW, *et al.* Perioperative amplitude-integrated EEG and neurodevelopment in infants with congenital heart disease. *Intensive Care Medicine*, 2012, 38(9): 1539-1547.
 - 25 Hermans T, Thewissen L, Gewillig M, *et al.* Functional brain maturation and sleep organisation in neonates with congenital heart disease. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2022, 36: 115-122.
 - 26 Naim MY, Gaynor JW, Chen J, *et al.* Subclinical seizures identified by postoperative electroencephalographic monitoring are common after neonatal cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2015, 150(1): 169-178; discussion 178-180.
 - 27 Gaynor JW, Jarvik GP, Bernbaum J, *et al.* The relationship of postoperative electrographic seizures to neurodevelopmental outcome at 1 year of age after neonatal and infant cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2006, 131(1): 181-189.
 - 28 Rappaport LA, Wypij D, Bellinger DC, *et al.* Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. Boston Circulatory Arrest Study Group. *Circulation*, 1998, 97(8): 773-779.
 - 29 Gaynor JW, Jarvik GP, Gerdes M, *et al.* Postoperative electroencephalographic seizures are associated with deficits in executive function and social behaviors at 4 years of age following cardiac surgery in infancy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2013, 146(1): 132-137.
 - 30 Bellinger DC, Wypij D, Kuban KC, *et al.* Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1999, 100(5): 526-532.
 - 31 Si M, He G, Ra S, *et al.* Characteristics of neonates with cardiopulmonary disease who experience seizures: a multicenter study. *The Journal of pediatrics*, 2022, 242.
 - 32 Thibault C, Massey SL, Naim MY, *et al.* Population Pharmacokinetics of IV Phenobarbital in Neonates After Congenital Heart Surgery. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2020, 21(8): e557-e565.
 - 33 Massey SL, Weinerman B, Naim MY. Perioperative neuromonitoring in children with congenital heart disease. *Neurocritical Care*, 2023, 115: 253-256.
 - 34 Olson H, Shen Y, Avallone J, *et al.* Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy. *Annals of Neurology*, 2014, 75(6): 943-958.
 - 35 Kothur K, Holman K, Farnsworth E, *et al.* Diagnostic yield of targeted massively parallel sequencing in children with epileptic encephalopathy. *Seizure*, 2018, 59: 132-140.
 - 36 Kim S Y, Jang S S, Kim H, *et al.* Genetic diagnosis of infantile-onset epilepsy in the clinic: Application of whole-exome sequencing following epilepsy gene panel testing. *Clinical Genetics*, 2021, 99(3): 418-424.
 - 37 Palmer EE, Sachdev R, Macintosh R, *et al.* Diagnostic yield of whole genome sequencing after nondiagnostic exome sequencing or gene panel in developmental and epileptic encephalopathies. *Neurology*, 2021, 96(13): e1770-e1782.
 - 38 McKnight D, Morales A, Hatchell KE, *et al.* Genetic testing to inform epilepsy treatment management from an international study of clinical practice. *JAMA Neurology*, 2022, 79(12): 1267-1276.
 - 39 Li M, Jancovski N, Jafar-Nejad P, *et al.* Antisense oligonucleotide therapy reduces seizures and extends life span in an SCN2A gain-of-function epilepsy model. *The Journal of Clinical Investigation*, 2021, 131(23): e152079.
 - 40 Sharpe C, Reiner GE, Davis S L, *et al.* Levetiracetam versus phenobarbital for neonatal seizures: a randomized controlled trial. *Pediatrics*, 2020, 145(6): e20193182.
 - 41 Painter MJ, Scher MS, Stein AD, *et al.* Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *The New England Journal of Medicine*, 1999, 341(7): 485-489.
 - 42 Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, *et al.* Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Current Opinion in Neurology*, 2003, 16(2): 171-176.
 - 43 Pressler RM, Abend NS, Auvin S, *et al.* Treatment of seizures in the neonate: guidelines and consensus-based recommendations-Special report from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*, 2023, 64(10): 2550-2570.
 - 44 Glass HC, Soul JS, Chang T, *et al.* Safety of early discontinuation of antiseizure medication after acute symptomatic neonatal seizures. *JAMA Neurology*, 2021, 78(7): 817-825.

• 作者 • 读者 • 编者 •

《癫痫杂志》2024 年度刊期报道计划

《癫痫杂志》是由教育部主管，四川大学主办，《癫痫杂志》编辑部编辑出版的医学专业类学术期刊，系中国抗癫痫协会会刊。本刊于 2015 年 7 月正式出刊，为双月刊，向国内、外公开发行人。本刊办刊宗旨是及时、准确、全面地报道国内外癫痫科学领域工作者在防病治病、科学研究、教学等工作中取得的经验、科研成果、技术革新、学术动态以及国内外癫痫科学领域的重大研究成果和研究进展。本刊分为论著、综述、指南共识、专家述评、病例讨论等栏目，为了更好地为癫痫病学学者提供互相交流诊治经验、交换研究成果的平台，促进我国癫痫专业领域的科研进展，现将本刊 2024 年全年各期报道主题公布如下，欢迎各位专家老师踊跃投稿！

网上投稿系统：<http://www.journalep.com>

杂志邮箱：Journalofepilepsy@163.com

地 址：四川省成都市武侯区国学巷 37 号 华西医院《癫痫杂志》编辑部

联系电话：028-85421227

邮 编：610041

《癫痫杂志》编辑部

2024-03

期数	出刊日期	报道主题
第一期	2024.01.25	癫痫的内科治疗及临床诊治研究
第二期	2024.03.25	癫痫脑电图、神经电生理、影像学
第三期	2024.05.25	特殊人群的癫痫治疗、流行病学、癫痫共病及社会心理学问题
第四期	2024.07.25	癫痫基础研究、病理学及转化医学
第五期	2024.09.25	儿科癫痫综合征
第六期	2024.11.25	癫痫术前评估及外科治疗