

癫痫外科手术技术专家共识——第三篇： 半球性癫痫手术技术专家共识



中国抗癫痫协会青年委员会，谭启富癫痫外科发展专项基金管理委员会，北京神经科学学会脑功能疾病与认知发育专业委员会，国家儿科及小儿外科专业医疗质量控制中心，《癫痫杂志》编辑部

执笔

关宇光(首都医科大学三博脑科医院)、丁浩然(首都医科大学三博脑科医院)、孙丹(武汉儿童医院)、刘畅(首都医科大学附属北京儿童医院)、朱凤君(深圳市儿童医院)、翟锋(首都医科大学附属北京儿童医院)、孙卫进(首都医科大学三博脑科医院)、马凯强(首都医科大学三博脑科医院)、赵瑞(上海市儿童医院)、栾国明(首都医科大学三博脑科医院)

半球性癫痫的外科治疗适用于规范使用两种或两种以上抗癫痫发作药物仍不能有效控制癫痫发作的单侧半球病变的难治性癫痫患者。由于半球病变导致的癫痫多在儿童期出现，多需要长期应用抗癫痫发作药物，反复的癫痫发作以及长期应用抗癫痫发作药物会对儿童大脑发育产生不利影响。对于儿童单侧半球病变的药物难治性癫痫患者，如癫痫获得有效控制，健侧大脑避免了反复癫痫发作带来的继发损伤，脑功能有机会继续正常发育。

半球性病变所致的药物难治性癫痫可以通过外科手术切除或离断病侧半球，获得癫痫发作的缓解或治愈。目前，大脑半球切除/离断术已成为半球病变所致药物难治性癫痫最有效的手术方法。目前大脑半球手术主要分为三类：解剖性大脑半球切除术、功能性大脑半球切除/离断术及大脑半球皮质切除术(近期极少报道)。三种手术方式的目的是病侧半球与同侧基底节及对侧半球的纤维结构联系中断来终止癫痫发作。

1 半球性癫痫特点和特点概述

临床问题 1：半球性癫痫是否都是药物难治性癫痫？

推荐意见 1：根据半球性病灶性质不同，其难治性癫痫的比例也不同，约 30%~90% 为药物难治性癫痫(推荐比例 93.5%，反对比例 0.0%)。

半球病变在儿童癫痫的影像检查中并不少见，

且半球病变所导致药物难治性癫痫且需要手术的患者在儿童中的比例要明显高于成人。半球病变的病因可分为以下三类：①先天发育性病变：半球巨脑回畸形、半球脑皮质发育不良、半球多种发育畸形与 Sturge-Weber 综合征等；②获得性病变：新生儿期缺血、外伤、缺氧及低血糖后遗症、维生素 K 缺乏所致脑出血后遗症、各类脑炎后遗症等，这些病因常造成大范围脑损伤而形成半球范围的脑软化灶；③半球进展性病变：Rasmussen 脑炎等。上述病变所导致药物难治性癫痫的发病率并不相同，例如 Rasmussen 脑炎或半侧巨脑回畸形，发生药物难治性癫痫的比率在 90% 以上，而且药物治疗极其困难。而软化灶或 Sturge-Weber 综合征相关药物难治性癫痫的比率相对较低^[1]。

临床问题 2：半球性癫痫中，何时应当考虑手术治疗？

推荐意见 2：当半球性病变患者出现难治性癫痫或者频繁癫痫发作导致神经系统发育及认知发育出现明显损伤或者倒退时，即应考虑行手术治疗(推荐比例 93.5%，反对比例 3.2%)。

半球性癫痫的手术指征：首先是药物难治性癫痫，经规范化的抗癫痫发作药物治疗依旧无法有效控制癫痫发作；其次是频繁癫痫发作导致神经功能损害。癫痫外科术前通过多学科联合诊疗，评估患者是否值得以损失部分患侧半球的运动功能、视野缺损等为代价，来终止或减少癫痫发作，保护或改善正常半球的认知功能发育。通过大脑半球切除/离断术手术方式，控制患者的癫痫发作，对保护大脑，使患儿重新回归正常的发育轨迹具有重要的意义。

DOI: 10.7507/2096-0247.202406007

基金项目：国家自然科学基金面上项目(82071448)

通信作者：关宇光，Email: guanyg2020@ccmu.edu.cn；栾国明，Email: luangm3@163.com；梁树立，Email: 301_1sjwk@sina.cn



2 半球的功能和血供、纤维联系

大脑的血液供应来自颈内动脉和椎-基底动脉两个系统。颈内动脉系统起自颈总动脉，经颞骨岩部的颈动脉管外口进入颈动脉管，出颈动脉管内口入颅腔，经破裂孔、海绵窦、前床突弯向前上，自近而远依次发出眼动脉、后交通动脉、脉络膜前动脉、大脑前动脉、大脑中动脉。后交通动脉向后内走行，越过动眼神经上方，与大脑后动脉汇合。大脑前动脉向内跨过视神经、终板后，借前交通动脉与对侧的大脑前动脉相连接，绕胼胝体膝部在大脑半球的内侧面走行。沿途发出眶动脉、额极动脉、胼缘动脉和胼周动脉等主要分支。大脑中动脉走行于外侧裂内，沿途发出额顶升动脉、豆纹动脉等多个分支，在分叉为2~3(M2段)支后，供应中央前、后回等处的脑组织。大脑后动脉起自基底动脉，发出分支分布于颞叶底面、枕叶等部位。

大脑半球的静脉系统包括深静脉组、浅静脉组。前者收集来自丘脑、纹状体、内囊、胼胝体和脉络丛等处的静脉血，最后汇集成丘纹静脉-大脑内静脉-大脑大静脉入静脉窦。后者呈8~15条分布于脑表面，其中以中央沟静脉，上吻合静脉(Troland's静脉)和下吻合静脉(Labbe's静脉)等较为粗大，直接汇入邻近的静脉窦。

两侧大脑半球被纵裂隔开，大脑半球被外侧裂、中央沟和顶枕沟等分成额叶、额叶、顶叶、枕叶和岛叶。大脑半球深部的裂隙是侧脑室。大脑皮质和侧脑室之间，有基底节、内囊等重要的灰质核团及白质带。大脑半球的纤维联系包含三种纤维：投射纤维，联络纤维(association fiber)及连合纤维(commisural fiber)。投射纤维指的联系大脑皮质和皮质下结构(核团)的纤维，与半球表面垂直，呈放射状走行。联络纤维是大脑白质的主要部分，连接同侧大脑半球各脑区皮质，使大脑皮质完成多种联络和整合功能。连合纤维连接两侧大脑半球，包括胼胝体、前后连合、穹窿、海马连合等。

临床问题 3：半球性癫痫切除手术中，应当保护哪些血管和结构？

推荐意见 3：半球性手术分为解剖性大脑半球切除术、功能性大脑半球切除/大脑半球离断术及大脑半球皮质切除术，根据术式不同，保留的血管及结构也不同(推荐比例96.8%，反对比例0.0%)。

①解剖性大脑半球切除术：最传统的大脑半球切除术式。需要保留并严密保护的脑组织结构为下丘脑及同侧丘脑。需要保留的血管包括：大

脑前动脉A2段之前的相关分支结构(视交叉及下丘脑血供)，大脑中动脉M2段分叉之前的血管(基底节供血的豆纹动脉)，后交通动脉以及其近端的大脑后动脉；②功能性大脑半球切除术/大脑半球离断术：该术式主要通过切除部分或不切除病变侧脑组织的基础上离断同侧基底节与周围脑组织的纤维联系。根据术式不同，保留的血管主要包括大脑前动脉及大脑后动脉及部分大脑中动脉分支；③大脑半球皮质切除术：此种术式将皮质从白质层面切除。保留整个大脑半球的白质，切除全部大脑皮质组织，尽量不打开脑室以防止并发症的发生。该术式保留手术侧所有的大脑前、中、后的主干血管，而供应皮层的分支血管根据手术需要进行切断^[2-3]。

临床问题 4：半球性癫痫离断性手术中，应当保护哪些血管和结构？

推荐意见 4：半球性癫痫离断手术分为岛周大脑半球离断术、改良的岛周大脑半球离断术、经岛叶大脑半球离断术及垂直大脑半球离断术等，根据术式不同，保留的血管及结构不同(推荐比例96.8%，反对比例0.0%)。

①岛周大脑半球离断术：一般适用于切除侧脑萎缩比较严重的患者，打开外侧裂后沿环岛沟离断同侧半球纤维联系，因此可保留手术侧所有大脑中动脉的主干血管，大脑前及大脑后动脉的所有血管均可完全保留；②改良岛周大脑半球离断术：一般切除距颞极约6cm的前颞叶及额顶叶岛叶盖部的脑组织，所以需要保留大脑中动脉的顶叶1~2支供血；③经岛叶大脑半球离断术：切除额顶叶岛叶盖部的脑组织，由岛叶下外囊外离断基底节与同侧大脑的纤维联系，所以仅需切断大脑中动脉供应额叶及顶叶前部部分血管；④垂直大脑半球离断术：因过额叶皮层造瘘进入脑室，因此可保留近全部手术侧主干血管^[2]。

3 解剖性大脑半球切除术

临床问题 5：大脑半球性切除性术中，如何设计皮瓣与骨瓣？

推荐意见 5：总体原则为根据患者病因、脑萎缩等情况和术者习惯个体化设计手术切口。可采用推荐的手术切口亦可根据术者及患者半球情况个体化选择(推荐比例87.1%，反对比例0.0%)。

推荐以下三种常用切口以供选择：①患者侧卧位，推荐翼点(入路)切口联合额颞顶枕下翻皮瓣切口；②患者侧卧位，可采用“T”字形切口

(正中矢状位自发际边缘至枕外粗隆行直切口,耳前自颞弓沿冠状缝至中线);③患者侧卧位,包含额颞顶枕的大马蹄形切口。

解剖性半球切除术式具有悠久的历史。1929年, Walter Dandy 完成了第一次大脑半球切除术(应用于弥漫性胶质瘤患者)。1938年, MicKenzie 完成了第一名癫痫病患者的大脑半球切除术,术后患者癫痫痊愈。1950年, Krynauw 发表了第一篇应用大脑半球切除术治疗癫痫的临床报道。

早期的大脑半球性手术多采用解剖大脑半球切除术,目前解剖性大脑半球切除术多为大脑半球离断术取代。解剖性大脑半球切除术的主要风险是失血量大。在开始手术前,要有良好的静脉通路和充足的备血。神经外科医生和麻醉医生的密切交流对于准确记录和观察失血量至关重要。

解剖性大脑半球切除术采用上述入路可以更好的暴露术野及控制出血。由于切口巨大对于儿童尤其是低龄儿童患者需控制每一手术步骤的出血,可以应用肾上腺素溶液切口注射并在切口边缘安置头皮夹止血,头皮电凝止血需谨慎,以防过度烧灼至皮缘坏死影响愈合。骨瓣取出后,推荐放射状剪开硬膜,注意中线旁上引流静脉及 Labbe 静脉的保护^[3]。

临床问题 6: 解剖性大脑半球切除术术后,硬膜(补片)应当如何处理?

推荐意见 6: 术后硬膜补片覆盖丘脑缝合于颅底硬膜以阻止健侧脑移位。(推荐比例 93.5%, 反对比例 3.2%)。

半球切除术后用肌肉填塞 Monro's 孔,或用明胶海绵包裹肌肉堵塞后,再用生物胶固定防止移位。应用不可吸收硬膜补片覆盖丘脑并缝合固定于颅底硬膜防止健侧的脑组织移位硬膜原位严密缝合,使得硬膜外腔与硬膜下腔完全隔离^[2-5]。

临床问题 7: 解剖性大脑半球切除术术后,引流管如何放置?

推荐意见 7: 引流管的放置根据术中具体情况而定。硬膜外腔建议放置引流管一根,术后引流 24~48 h 内拔除。硬膜下引流管根据需要放置,如需放置引流管,建议放置抗虹吸/抗感染引流管一根,一般引流管在 14 d 内拔除(推荐比例 90.3%, 反对比例 0.0%)。

4 大脑半球离断术

临床问题 8: 半球性癫痫手术中,切除性手术与离断性手术效果是否一样?

推荐意见 8: 如果实现充分半球组织离断,解剖性大脑半球切除术,功能性大脑半球切除术以及大脑半球离断手术的癫痫预后并无显著差异(推荐比例 96.8%, 反对比例 0.0%)。

解剖性大脑半球切除术是将整个病变半球结构(除基底节外)全部切除。大脑半球离断术不切除或切除少部分脑组织,离断侧脑组织与基底节及对侧正常脑组织的纤维联系,与解剖切除所要达到的目的一致。文献报道:解剖半球切除术、功能性半球切除术、半球离断术以及半球去皮质手术预后之间并无显著性差异。半球手术病因分析:获得性病因占 30.5%,发育性病因占 40.7%,进展性病因 28.8%,其中获得性病因的半球性病变更相关癫痫预后最好,发育性病因最差。发育性病因的患者异常半球结构性病变复杂且范围广、脑室系统小、手术切除不彻底是预后差的主要原因^[2, 4, 6]。

临床问题 9: 大脑半球离断手术中,离断的部位有哪些?

推荐意见 9: 需要离断的结构有:①放射冠,内囊等上行纤维;②颞叶内侧结构包括杏仁核,海马及海马伞;③全段胼胝体;④额叶横行纤维包括眶额束及沟束;⑤岛叶皮质(推荐比例 100.0%, 反对比例 0.0%)^[2, 6-9]。

根据不同的离断方式,离断的顺序及切除的范围并不一致,具体离断方式及技术如下:

①岛周大脑半球离断:适用于病变侧脑萎缩较重的患者,首先分离外侧裂,牵拉暴露上、下,后环岛沟,通过环岛沟入脑室;在脑室内完成胼胝体全段切开,杏仁核、海马离断及前额底离断。最后吸除或离断岛叶皮层;②改良岛周大脑半球离断术:切除距颞极 6CM 左右的前颞叶(可不包括杏仁核与海马),切除额及顶叶岛盖,环岛叶入侧脑室,经侧脑室离断胼胝体及杏仁核海马结构,离断前额底皮质,岛叶皮层切除或离断外理;③经岛叶半球离断术:切除额及顶叶岛盖,暴露岛短回及岛长回上部,环岛叶入侧脑室体部,经侧脑室离断胼胝体及前额底皮质,于岛叶皮层与最外囊之间离断岛叶,并进入侧脑室颞角及三角部,最后离断杏仁核及海马;④垂直大脑半球离断术:旁正中开颅,从脑室顶进入脑室系统,离段胼胝体,向后至胼胝体压部转向下离断,在胼胝体终末端水平段找到穹窿并给予离断。以胼周动脉为指引向前彻底离断胼胝体膝部,然后彻底离断额叶。从岛叶下进入侧脑室颞角离断杏仁核内侧及海马结构。

临床问题 10: 大脑半球离断术中,不同入路

手术时间、创伤与效果是否一致?

推荐意见 10: 整体而言半球离断手术,不同的手术入路其手术时间、及治疗效果并无显著差异。但创伤范围根据术者经验会有一定差异,推荐半球手术经验丰富的高年资医师使用更小的开颅,更为微创的手术方式进行半球手术。改良环岛叶离断术综合了各离断术式优点,可减少手术步骤,减小创伤(推荐比例 100.0%,反对比例 0.0%)^[2, 6, 9]。

根据文献报道不同半球离断术对癫痫控制效果无显著差异,无发作率约为 70%~80% 左右。但病因不同其术后癫痫控制效果存在差异,获得性病因患者术后癫痫控制效果最佳,发育性病因术后疗效最差。主要是因为发育性病因患者异常半球结构复杂脑室系统较小,手术完全离断比较困难(或部分病变残留)。

在手术时间及创伤上垂直大脑半球离断术可通过脑室镜辅助进行手术治疗,开颅创伤较小,但对设备及手术医师的要求较高,术中解剖结构辨认较为困难,操作时间较长,抵消了开颅节约的时间^[8]。而半球离断手术中,改良的岛周半球离断术综合各种离断术式的优点,适合各种类型半球病变,可减少手术步骤,减小创伤^[8, 10-11]。

临床问题 11: 大脑半球离断手术中,术中如何正确识别胼胝体?

推荐意见 11: 脑室壁上面的胼胝体位于透明隔突然转变曲度处,可以通过潜在的颜色改变与结构上的弯曲走行改变来辨认。在脑室壁转弯处上缘吸除白质将暴露扣带回灰质及前后走行的胼周动脉。以胼周动脉作解剖标志向前离断胼胝体,我们一般不需要在胼胝体上离断,而是在其向上走行的纤维处断开即可。当离断到胼胝体膝部时,厚度会显著增加,一定以胼周动脉为标记,否则非常容易切入膝部而迷失方向,甚至会误入对侧脑室系统。向前离断至前联合为止,此时将与之前离断的额底相通,补充切除残余的直回后部以及终板前回皮质,即可充分暴露前交通动脉。胼胝体压部为相互交叉纤维,转折点处位于脑室三角区,是三角区内侧结构的一部分。离断胼胝体压部时可以看到其转向前下而结束。此时应注意不要伤及大脑大静脉。压部内侧正好与位于丘脑之上的穹窿脚在同一水平,比较细薄,较为容易辨认及离断(推荐比例 100.0%,反对比例 0.0%)。

临床问题 12: 大脑半球离断术后,引流管如果放置?

推荐意见 12: 半球离断的引流管的放置根据

术中具体情况而定,硬膜外腔建议放置引流管一根,术后引流 24~48 h 内拔除。建议硬膜下放置抗虹吸/抗感染引流管一根,一般引流 7 d 左右,直至引流较为清亮为止。如确需放置较长时间引流,建议最长放置不超过 14 d,同时采取措施积极防止逆行感染(推荐比例 96.8%,反对比例 0.0%)。

5 大脑半球皮质切除术的技术要点

临床问题 13: 皮质切除术的应用指证及其效果如何?

推荐意见 13: 皮质切除术手术操作困难、时间长、出血多、致痫灶切除多不彻底。目前国内外已很少报道,更多的是采用离断性手术(推荐比例 96.8%,反对比例 0.0%)^[8-9, 10-13]。

大脑半球皮质切除术就像“脱手套”,将半球皮质从白质层面切除。理论上这样做最大优势在于不打开脑室系统,从而大大降低手术的风险和并发症。但实际操作中,颞叶内侧结构无法不开放颞角而切除。因此脑室系统同样需要开放。

另外一个很大的问题是皮质切除后,脑脊液的吸收将会成为问题,显著增加了脑积水的风险。而且有很多皮质位于白质内,完全切除非常困难。目前国内外长时间没有此类手术的报道了。大家更多的是应用离断手术。

临床问题 14: 脑室镜下可以进行大脑半球离断术吗?

推荐意见 14: 目前在国际上已经有较多将内镜技术用于大脑半球性癫痫外科手术的报道。但是目前,国内尚无三级癫痫中心报道开展神经内镜技术进行大脑半球离断手术,专家组建议国内各癫痫中心积极探索和尝试开展神经内镜下的大脑半球离断术(推荐比例 74.2%,反对比例 3.2%,本条推荐意见因推荐比例较低未达成一致共识,经核心专家组商定,供大家参考)。

国外文献报道神经内镜的应用可以使半球性手术的切口与骨窗减小。因而开颅时间及损伤相对减少。但是颅内操作部分创伤与开颅手术相当,操作时间相应延长。应用神经内镜行半球离断术对设备的要求比较高,需要专门型号的脑室镜,手柄以及相应的导航镜。如需通过神经内镜下进行半球手术,需要进行专业的神经内镜训练,熟悉神经内镜的操作及内镜下的解剖结构。因此应用脑室镜行半球手术难度较高,手术时间相应延长。

神经内镜手术的方式类似于垂直入路半球离断术。手术包括以下步骤:首先在冠状缝上,中线

旁开一个 4 cm×3 cm 的骨窗。打开硬膜后续 3 个步骤：① 胼胝体切开：暴露胼胝体全段并切开进入脑室系统；② 前、中部离断：从尾状核头部与胼胝体膝部之间开始，离断至前额底达直回后部，尾状核及丘脑外侧白质（岛叶下）离断至三角区及打开脑室颞角，离断杏仁核海马；③ 后部离断：离断胼胝体压部、海马尾及穹隆脚。伴随目前脑室镜设备更新换代，神经内镜已经越来越多地应用到半球离断手术当中^[6, 14-15]。

6 手术并发症的处理与预防

临床问题 15：半球性癫痫性手术中离断性手术和切除性手术的风险是否存在差异？

推荐意见 15：半球离断手术很少会出现术后急性脑干移位和含铁血黄素沉积等半球切除手术所常见的并发症。在其它并发症的种类上半球离断与切除手术无明显区别，但是并发症的发生率及严重程度上半球离断手术要明显低于半球切除手术（推荐比例 100.0%，反对比例 0.0%）。

半球性手术的并发症可分为两个方面。首先是关于整体手术风险：半球手术是步骤最多，创伤最大的神经外科手术之一，半球患者又多为儿童尤其是低龄儿童，因此手术时间长，出血多会造成生命危险。离断性手术整体上是通过更小的开颅，更少的出血，更多的离断操作，更少的脑组织切除从而达到降低整体手术风险的效果。其次是手术本身的并发症：切除性手术的并发症包括术后急性脑干移位，含铁血黄素沉积，脑积水，感染，脑梗塞，脑水肿以及远隔部位的硬膜外血肿。半球离断性手术的并发症包括脑积水，颅内感染，脑梗塞，脑水肿以及远隔部位的硬膜外血肿，但术后急性脑干移位和含铁血黄素沉积的发生率明显低于半球切除性手术^[2-3, 16-18]。

临床问题 16：半球性癫痫术后，如何减少脑积水、脑脓肿并发症？

推荐意见 16：术后充分的引流，仔细止血，冲洗干净脑室以及严密缝合硬脑膜是减少脑积水及脑脓肿等并发症的重要手段（推荐比例 100.0%，反对比例 0.0%）。

术中止血仔细并放置硬膜下脑室引流管，一般 1~2 周，直至引流较为清亮为止。这个对于防止术后出现高热以及无菌性脑膜炎非常有效。术后发热一般不超 1 周，如果出现较长时间发热则要高度怀疑中枢系统感染可能性。

术后早期及晚期均可出现脑积水，术后脑积水

的发生概率半球离断术<功能性半球切除术<解剖半球切除术。术中止血仔细并放置硬膜下脑室引流管，同样对于防止出现术后脑积水具有重要作用^[3, 7, 9, 19-20]。

临床问题 17：半球性癫痫术后，是否会出现失联合综合症？

推荐意见 17：严密的术前评估，严格的患者筛选可减少失联合的发生（推荐比例 90.3%，反对比例 0.0%）。

半球性癫痫的患者一般会出现一侧半球的较严重功能损害，对患者术前进行严密的功能评估，如果出现评估发现病变半球的功能转移，则术后出现失联合的可能性大幅减少。半球术后出现对侧肢体偏瘫的情况出现较多，而失联合表现较少出现。

临床问题 18：半球性癫痫术后，如何减少含铁血黄素沉积症发生率？

推荐意见 18：采用创伤更小的大脑半球离断术，术中严格止血，减少脑组织移位（推荐比例 90.3%，反对比例 0.0%）。

解剖性大脑半球切除术后含铁血黄素沉积的发生率较高，主要预防措施为术中严格的止血，减少脑组织的移位。功能性半球切除术/大脑半球离断术术后出现含铁血黄素沉积的概率较低^[8]。

临床问题 19：半球性癫痫术后，出现脑积水、脑脓肿如何处理？

推荐意见 19：脑积水根据严重程度进行观察或行脑室腹腔分流术，脑脓肿需要充分引流并抗生素处理，必要时行脓肿清除联合坏死感染组织清除（推荐比例 100.0%，反对比例 0.0%）^[5, 9]。

审稿专家（按姓氏笔划排序）

马康平（首都儿科研究所附属儿童医院）、王昆鹏（承德医学院附属医院）、卢军（湖南省脑科医院）、叶富跃（海南医学院第一附属医院）、代金东（北京市海淀区医院）、朱凤军（深圳市儿童医院）、刘永红（空军军医大学第一附属医院）、刘明辉（联勤保障部队第九八八医院）、刘强强（上海交通大学医学院附属瑞金医院）、刘婷红（首都医科大学附属北京儿童医院）、齐印宝（中国科学技术大学附属第一医院）、闫志强（空军军医大学第一附属医院）、关宇光（首都医科大学三博脑科医院）、孙丹（武汉儿童医院）、李文玲（河北医科大学第二医院）、陈蕾（四川大学华西医院）、林彬（合肥市第一人民医院）、郑杰（河北医科大学第二医院）、赵瑞（上海市儿童医院）、胡文瀚（北京市神经外科研究所）、胡峰（华中科技大学同济医学院附属同济医院）、梁



树立(首都医科大学附属北京儿童医院)、董长征(河北省人民医院)、翟锋(首都医科大学附属北京儿童医院)、魏鹏虎(首都医科大学宣武医院)

外审专家(按姓氏笔划排序)

张华(西安交通大学第一附属医院)、周健(首都医科大学三博脑科医院)、姚一(厦门弘爱医院)、栾国明(首都医科大学三博脑科医院)、康德智(福建医科大学附属第一医院)、蔡立新(北京大学第一医院)

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Goel K, Phillips HW, Chen JS, *et al.* Hemispheric epilepsy surgery for hemimegalencephaly: The UCLA Experience. *Epilepsia*, 2024, 65(1): 57-72.
- Baumgartner JE, Blount JP, Blauwblomme T, Chandra PS. Technical descriptions of four hemispherectomy approaches: From the Pediatric Epilepsy Surgery Meeting at Gothenburg 2014. *Epilepsia*, 2017, 58(Suppl 1): 46-55.
- Rasmussen T. Hemispherectomy for seizures revisited. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 1983, 10(2): 71-78.
- Marras CE, Granata T, Franzini A, *et al.* Hemispherotomy and functional hemispherectomy: indications and outcome. *Epilepsy Research*, 2010, 89(1): 104-112.
- 戈登·H. 巴尔图克, 阿瑟·库基尔特, 原著; 栾国明, 周健, 主译. 癫痫外科手术技术: 原书第二版/(美). 北京: 中国科学技术出版社, 2023: 192-226.
- Young CC, Williams JR, Feroze AH, *et al.* Pediatric functional hemispherectomy: operative techniques and complication avoidance. *Neurosurgery Focus*, 2020, 48(4): E9.
- Griessenauer CJ, Salam S, Hendrix P, *et al.* Hemispherectomy for treatment of refractory epilepsy in the pediatric age group: a systematic review. *Journal of Neurosurgery Pediatric*, 2015, 15(1): 34-44.
- 中国抗癫痫协会. 临床技术操作规范 癫痫外科分册. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 43-48.
- 张建国, 栾国明. 癫痫外科学(第3版). 北京: 人民卫生出版社, 2023: 652-661.
- Cossu M, Nichelatti M, De Benedictis A, Rizzi M. Commission for Epilepsy Surgery of the Italian League Against Epilepsy (LICE); The members of the Commission for Epilepsy Surgery of the Italian League Against Epilepsy (LICE) include. Lateral versus vertical hemispheric disconnection for epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*, 2021, 136(6): 1627-1637.
- Fallah A, Lewis E, Ibrahim GM, *et al.* Comparison of the real-world effectiveness of vertical versus lateral functional hemispherotomy techniques for pediatric drug-resistant epilepsy: a post hoc analysis of the HOPS study. *Epilepsia*, 2021, 62(11): 2707-2718.
- González-Martínez JA, Gupta A, Kotagal P, *et al.* Hemispherectomy for catastrophic epilepsy in infants. *Epilepsia*, 2005, 46(9): 1518-1525.
- Bahuleyan B, Robinson S, Nair AR, *et al.* Anatomic hemispherectomy: historical perspective. *World Neurosurgery*, 2013, 80(3-4): 396-398.
- Wagner K, Vaz-Guimaraes F, Camstra K, *et al.* Endoscope-assisted hemispherotomy: translation of technique from cadaveric anatomical feasibility study to clinical implementation. *Journal of Neurosurgery Pediatric*, 2018, 23(2): 178-186.
- Schusse CM, Smith K, Drees C. Outcomes after hemispherectomy in adult patients with intractable epilepsy: institutional experience and systematic review of the literature. *Journal of Neurosurgery*, 2018, 128(3): 853-861.
- Pinto AL, Lohani S, Bergin AM, *et al.* Surgery for intractable epilepsy due to unilateral brain disease: a retrospective study comparing hemispherectomy techniques. *Pediatric Neurology*, 2014, 51(3): 336-343.
- Kossoff EH, Vining EP, Pillas DJ, *et al.* Hemispherectomy for intractable unihemispheric epilepsy etiology vs outcome. *Neurology*, 2003, 61(7): 887-890.
- Lew SM. Hemispherectomy in the treatment of seizures: a review. *Transl Pediatr*. 2014, 3(3): 208-217.
- Beier AD, Rutka JT. Hemispherectomy: historical review and recent technical advances. *Neurosurgery Focus*, 2013, 34(6): E11.
- De Ribaupierre S, Delalande O. Hemispherotomy and other disconnective techniques. *Neurosurgery Focus*, 2008, 25(3): E14.

收稿日期: 2024-06-13 修回日期: 2024-06-20

癫痫外科手术技术专家共识——第四篇： 颞叶癫痫外科手术技术专家共识



中国抗癫痫协会青年委员会，谭启富癫痫外科发展专项基金管理委员会，北京神经科学学会脑功能疾病与认知发育专业委员会，国家儿科及小儿外科专业医疗质量控制中心，《癫痫杂志》编辑部

执笔

李文玲(河北医科大学第二医院)、张静文(河北医科大学第二医院)、刘畅(首都医科大学附属北京儿童医院)、陈蕾(四川大学华西医院)、刘永红(空军军医大学第一附属医院)、胡峰(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、于杰罡(河北医科大学第二医院)、崔雪花(河北医科大学第二医院)、张迪(河北医科大学第二医院)、宋晓磊(河北医科大学第二医院)、谢海鹏(河北大学附属医院)

颞叶癫痫较易发展为药物难治性癫痫，通常需要外科干预。颞叶癫痫是外科治疗病例中最常见的局灶性癫痫，其手术预后较为理想，有74%的成人患者及61%的儿童患者可以获得Engel I级预后^[1-2]。颞叶癫痫大致可以分为颞叶内侧型癫痫和颞叶外侧型癫痫。其中颞叶内侧型癫痫通常起源于海马、海马旁回、杏仁核等颞叶内侧结构。颞叶外侧型癫痫则起源于颞叶外侧结构，更易出现全面性强直阵挛发作。

Penfield和Flanigan于1950年首先对前颞叶切除术(Anterior temporal lobectomy, ATL)进行了描述，通过切除前颞叶来治疗颞叶内侧癫痫^[3]。一项针对药物难治性颞叶癫痫患者的多中心随机临床试验表明，药物难治性颞叶癫痫患者接受早期手术治疗的预后显著优于继续接受药物治疗组^[4]。在药物难治性颞叶内侧癫痫伴海马硬化患者中，癫痫术后无发作率可达70%^[5]。然而，也有研究表明优势侧ATL后患者会出现语言和记忆减退^[6]，这可能与手术操作及切除范围等因素密切相关。因此，针对颞叶癫痫外科手术操作的技巧、范围等有待进一步规范，本共识将针对这些关键点进一步明确。

1 颞叶癫痫特点和治疗特点概述

临床问题 1：药物难治性颞叶癫痫是否应当接受外科治疗？

推荐意见 1：颞叶癫痫是成人最常见的局灶性癫痫，目前占全部接受外科治疗的癫痫患者的72%，且外科预后理想，已有随机试验证实颞叶癫痫的外科治疗效果要优于药物治疗的效果。因此，药物难治性颞叶癫痫患者应接受外科治疗(推荐比例93.5%，反对比例0.0%)。

所有癫痫患者中药物难治性癫痫大概占30%左右^[7]。颞叶癫痫是成人中最常见的局灶性癫痫，发展为药物难治性癫痫的比例高达71%^[8]，占接受外科治疗癫痫患者的71.9%^[1]。在占比最多的十种术后病理中，除了II型局灶性皮质发育不良外，均最多见于颞叶，其中海马硬化占颞叶癫痫病理的54.4%，是颞叶内侧型癫痫的常见病因^[9]，也是癫痫外科术后最常见的病理类型^[1]。颞叶癫痫伴海马硬化患者易发展为药物难治性癫痫，切除性手术治疗对该部分患者效果理想^[9]。

2 颞叶的功能和血供、纤维联系

临床问题 2：颞叶癫痫手术中，需要保护哪些血管及毗邻结构？

推荐意见 2：颞叶外侧面的血供主要来自于大脑中动脉，底面的血供主要来源于大脑后动脉，颞叶外侧面引流静脉汇入大脑中浅静脉。在侧脑室颞角的前端杏仁核与尾状核尾相连，向后与外囊相连。颞叶的内上边界岛盖颞叶部分，颞叶后部及内上部均为与颞叶外组织相延续的脑实质(推荐比例96.8%，反对比例0.0%)。

颞叶的血供：颞叶外侧面的血供主要来自大脑中动脉的分支，包括钩回动脉、颞极动脉、颞前动脉，它们走行在外侧裂内，分布在颞叶的表面。

DOI: 10.7507/2096-0247.202406008

基金项目：国家自然科学基金面上项目(82071448)

通信作者：李文玲，Email: 13831117829@163.com；周健，Email: zhoujian5151@163.com；梁树立，Email: 301_1sjwk@sina.cn



颞叶底面的血供主要来源于大脑后动脉的分支,这些分支起自大脑后动脉的 P2 与 P3 段之间,经环池的后部到达颞底,这些分支包括颞下前、颞下中、颞下后动脉。颞叶外侧面引流静脉汇入大脑中浅静脉,注入蝶顶窦和海绵窦,蝶顶窦位于中颅窝的前壁,最终汇入海绵窦。大脑中浅静脉也可经 Labbe 静脉汇入横窦。

毗邻结构:在侧脑室颞角的前端杏仁核与尾状核尾相连,向后颞叶的白质部分与外囊相连。颞叶的内上边界为岛盖颞叶部分覆盖的脑岛,其前部宽大,往后则变窄并与颞上回相延续形成颞横回,颞叶后部及内上部均为与颞叶外组织相延续的脑实质,通常人为地借顶枕沟上端点到颞枕切迹的连线在颞叶外侧面将颞叶与枕叶分界,并借外侧裂后缘到这条假想连线的垂线与顶叶分界;在半球内侧面则借顶枕沟下端点到距状裂前缘的连线划界^[10]。

3 选择性海马杏仁核切除术的手术技术

临床问题 3: 颞叶内侧型癫痫患者中,选择性海马杏仁核切除术 (Selective amygdalohippocectomy, SAH) 与 ATL 手术疗效是否一致?

推荐意见 3: 标准 ATL 的术后无癫痫发作率优于 SAH (推荐比例 96.8%, 反对比例 0.0%)。

颞叶内侧型癫痫治疗中,各中心术前评估策略及手术范围不同,SAH 与 ATL 手术效果的报道结论不统一。总体来讲,ATL 术后无癫痫发作率优于 SAH。一项 Meta 分析表明,接受 ATL 治疗的患者比接受 SAH 的患者更有可能取得 Engel I 级预后 ($P < 0.01$)。然而,若将预后分为 Engel I - II 级与 Engel III - IV 级两组,则两种术式对癫痫患者预后无显著差异。在海马硬化患者中,ATL 术后癫痫无发作率显著高于 SAH ($P < 0.01$)。Meta 分析表明两种术式的并发症无显著差异。综上,ATL 术后癫痫无发作率优于 SAH^[11]。

临床问题 4: 颞叶内侧型癫痫中,经侧裂、颞底和颞中回入路 SAH 的创伤和效果的差异有哪些?

推荐意见 4: 经侧裂、颞底和颞皮质入路 SAH 对于颞叶内侧型癫痫治疗效果差异性目前尚定论,目前仅有一项随机对照试验 (Randomized clinical trials, RCT) 研究表明三种手术入路对癫痫疗效无显著差异 (推荐比例 83.9%, 反对比例 0.0%)。

SAH 具有三种不同的经典入路:经侧裂入路、颞底入路以及经颞中回入路。不同入路对 SAH

影响差异的研究相对较少,总体来说针对三种不同入路术后疗效比较的研究更倾向于无明显差异。一项 RCT 研究中,将 47 例行 SAH 的难治性颞叶内侧癫痫患者随机分为经颞底入路和经侧裂入路组,并对术前和术后 1 年随访时患者的记忆、语言、注意力和执行能力进行评估。结果表明,约 62% 的患者达到术后无癫痫发作,两组间无差异。在认知评估中,尽管研究表明颞底入路与言语学习、延迟自由回忆以及语义流畅性的较差结果相关,但与颞叶侧别、手术范围等因素也有关联。因此,该研究显示经颞底入路和经侧裂入路对癫痫患者疗效和创伤无显著差异^[12]。此外,国内一项包括 106 例患者的回顾性研究,针对颞叶内侧癫痫伴海马硬化患者分别经颞叶皮质脑室入路、经侧裂入路、以及颞下入路行 SAH,结果表明不同入路对癫痫的治疗效果无统计学差异,无手术相关死亡,手术相关并发症发生率也无统计学差异,因此这三种入路在疗效和安全性方面相当^[13]。

临床问题 5: 颞叶内侧型癫痫中,SAH 需要切除哪些结构?

推荐意见 5: 颞叶内侧型癫痫中,SAH 的切除范围包括海马旁回,海马,钩回和杏仁核 (推荐比例 93.5%, 反对比例 0.0%)。

SAH 有 3 种经典入路,其切除范围如下:
① 经颞叶皮质入路 SAH: 非优势半球入路的解剖学标志在中央沟水平,优势半球至中脑侧沟水平。也有学者用颞中回距离颞极的距离,优势侧为 5 cm,非优势侧为 6cm 的位置。导航下的标志为皮质切口后界位于中脑侧沟垂直至颞中回的连线,如后界临近 Labbe 静脉或较粗大的引流静脉,应尽量保留引流静脉。从颞中回纵行切开 2 ~ 3 cm 皮质切口,垂直穿过白质,到达室管膜,吸除室管膜外白质。进入侧脑室后,首先应确定脑室内脉络丛等解剖标志。之后再向前后扩大切开,前方至颞角终末端,后方至海马尾部。吸除海马旁回至软脑膜,外侧切除边界为侧副沟,内侧切除下托至海马沟,前面继续扩大切除至内嗅区和钩回,后界至海马旁回屈曲向下延伸处,或神经导航提示至中脑侧沟水平。海马旁回切除后,将穹隆伞从蛛网膜分离,使海马向外侧分开,暴露海马沟,可见海马沟海马动脉,尽量靠近海马侧热凝并切断海马沟内血管。后部尽量向尾部分离,之后冠状切开海马至软脑膜,从而将海马整体取出。部分海马头由于向内侧弯曲会有残留。海马和海马旁回切除后,继续行杏仁核、钩回和残留的部分海马头切除,直至内侧软脑

膜。杏仁核切除高度达到下脉络点至大脑中动脉水平段连线,海马尾继续向后吸除至中脑背盖水平;②经侧裂入路 SAH:硬膜弧形剪开,翻向蝶骨嵴。侧裂打开至颈内动脉分叉水平,沿大脑中动脉暴露前岛叶、岛阈、钩回内侧和颞极。在岛阈水平切开长约 10~15 mm 颞干,进入颞角,确认海马、脉络丛、脉络裂等结构。将杏仁核整块切除,钩回软膜下切除,此时从内侧软膜和蛛网膜可见内侧大脑脚、动眼神经、视束以及大脑后动脉 P2 段,脉络膜前动脉、基底静脉。从海马外侧从前至后切开侧副隆起直至侧副沟,用剥离子将穹隆伞从蛛网膜向外侧剥离,暴露海马沟,电凝并切断海马供血动脉。后部横行切开海马,从而将海马、海马旁回软膜下剥离;③经颞下入路 SAH:弧形剪开硬脑膜,暴露颞下回,分开颞底蛛网膜释放脑脊液。之后逐步牵拉颞底,直至侧副沟。神经导航指引确定颞角方向。分开侧副沟,切开海马旁回外下侧,进入海马旁回白质,之后逐渐向上切开,打开侧脑室颞角底部,向前后继续切开侧脑室底。侧脑室打开后,确定脉络膜、海马、脉络膜裂等解剖结构。杏仁核位于脉络膜前端的前上方,取标本后逐步吸除杏仁核至内侧软脑膜。继续软膜下吸除钩回,可透过软膜见幕缘、动眼神经、后交通动脉,大脑后动脉、视束结构。继续行海马切除,从脉络膜裂向下分离海马,沿脉络膜裂向后分离海马,于后部横行切断海马。将海马旁回从软脑膜抬起,在海马头部的海马旁回则类似于从内下方边界抬离软脑膜。此时,海马仅通过海马裂内的弓形血管攀相连,这些血管尽量靠近海马电凝切断,将海马与海马旁回整体取出。海马尾部继续软膜下吸除至侧脑室房部的顶盖水平,海马旁回按类似软膜下切除方法吸除至内侧颞枕交界处^[14]。

4 ATL 的手术技术

临床问题 6: ATL 治疗颞叶内侧型癫痫时,如何确定优势侧和非优势侧颞叶皮质切除范围?

推荐意见 6: ATL 治疗颞叶内侧型癫痫时,皮质切除的后界一般采用优势半球的颞极后 4.5 cm 且后端不超过中央前沟延长线,非优势半球则为颞极后 5.5 cm 且后端不超过 Labbe 静脉(推荐比例 93.5%,反对比例 0.0%)。

术前应行明确优势侧半球,手术操作尽量避开语言功能区。切除范围各中心遵循标准不同,一般采用颞中回水平距离颞极的长度为标准,优势半球为颞极后 4.5 cm,后端不超过中央前沟延长线,非

优势半球为颞极后 5.5 cm,后端不超过 Labbe 静脉^[15]。水平自颞叶下缘向上横行切断颞下、中回皮质,保留颞上回后部皮质,以保留初级听觉皮质。向内切开白质,开放侧脑室颞角。继续向下扩大切除范围达中颅窝底,切开梭状回至侧副沟,暴露岛叶^[15]。显露位于颞角下壁的海马头、体部及颞角尖端内上方的杏仁核。将外侧颞叶切除后可透过开放的侧脑室再行海马杏仁核切除^[16]。除标准的 ATL 外,近年来新兴的功能性 ATL 具有创伤小,对其他结构影响小,并发症少等优点,且疗效不低于传统的 ATL,为未来癫痫外科微创化发展提供了新的思路^[17]。

临床问题 7: ATL 治疗颞叶内侧型癫痫时,如何确定杏仁核的切除范围?

推荐意见 7: 大脑中动脉的 M1 段可以作为杏仁核的前上缘的解剖标志,从颞角前端到大脑中动脉在岛阈处转角的连线构成杏仁核切除线的前上缘。切除完全的标志是,在软脑膜下的环池和脚间池可以看到小脑幕缘、动眼神经、颈内动脉、大脑后动脉及大脑脚和顶盖之间的中脑外侧缘(推荐比例 90.3%,反对比例 0.0%)。

ATL 的最后一步是切除杏仁核及周围结构,软膜下切除对于保护下面的血管、动眼神经和大脑脚至关重要。前杏仁核融入钩回,剥离钩回软膜时,需调小吸引器吸力。切除钩回和前杏仁核后,在其底部完整的软脑膜下可以看到大脑脚、大脑中动脉和动眼神经。尽管杏仁核的前部和底面边界非常明确,但杏仁核的后内侧解剖边界不清,更具挑战性。大脑中动脉的 M1 段可以作为杏仁核的前上缘的解剖标志,从颞角前端到大脑中动脉在岛阈处转角的连线构成杏仁核切除线的前上缘,在此处操作应特别小心,因为供应基底节区的豆纹动脉中间支、外侧支自此处于大脑中动脉上发出。完成杏仁核切除后,重新探查手术腔,并在不突破软膜的情况下去除所有的残留的皮质组织。切除完全的标志是:在软脑膜下的环池和脚间池可以看到小脑幕缘、动眼神经、颈内动脉、大脑后动脉及大脑脚和顶盖之间的中脑外侧缘。

临床问题 8: ATL 治疗颞叶内侧型癫痫时,如何确定优势侧和非优势侧的海马切除范围?

推荐意见 8: 优势侧和非优势侧海马的切除范围尚无明确文献支持,一般认为海马切除长度需 2.5~3.5 cm。海马切除术范围越大术后癫痫控制效果越好。但切除优势侧海马的体积(而非长度)越大对患者记忆影响较大。具体优势侧海马切除范

围尚无确切研究(推荐比例 90.3%, 反对比例 0.0%)。

目前针对优势侧和非优势侧海马切除的范围尚无定论^[18]。一项随机对照试验表明, 海马切除后界范围与 Engel I 级预后之间存在相关性^[19]。有许多研究主张进行完整的海马切除术^[20-22], 而其他一些研究表明, 足够体积的海马切除, 而非最大程度的海马切除, 即可带来较好的术后无发作率^[23]。总之, 研究表明, 从术后无癫痫发作考虑, 海马切除术范围越大越好^[24]。

在功能研究方面, 一项回顾性研究分析了 67 例行 SAH 的癫痫患者海马切除长度与预后的关系, 该研究将海马切除范围根据长度分为短组 (2.5 cm) 和长组 (3.5 cm), 根据体积分为大体积组 (左侧 1 071 mm³, 右侧 1 065 mm³) 和小体积组 (左侧 1 026 mm³, 右侧 832.9 mm³)。结果提示, 术后癫痫无发作率在长度组和体积组间均无统计学差异。对于功能分析, 该研究将记忆分为语言记忆和图形记忆两种, 其中语言记忆又分为学习能力、记忆能力、以及认知功能; 图形记忆又分为学习能力和认知功能。结果表明, 左侧海马切除后, 无论短切除长度组还是长切除长度组, 均出现语言记忆中学习能力的降低, 而其他组间无显著差异。而按体积分组, 切除左侧较大海马体积组的患者较左侧较小体积组出现了显著的记忆能力下降。这项结果表明, 切除优势侧海马的体积而非长度, 对患者记忆影响较大, 但该研究并未能提出较为合理的确切的海马切除范围^[25]。

临床问题 9: ATL 中, 如何避免视野损害?

推荐意见 9: 行 ATL 时, 视野损害很难完全避免, 经侧裂入路联合神经导航视觉纤维通路追踪技术, 可最大程度降低视野损害发生率(推荐比例 90.3%, 反对比例 0.0%)。

从解剖结构上看, 由外侧膝状体发出的视辐射纤维, 其前下段折向前下方进入颞叶, 绕过侧脑室颞角顶向后方走行, 投射到距状回的皮质。视辐射纤维在颞叶内形成 Meyer 袢。术中颞叶的切除范围过大易损伤视辐射, 造成象限性视野缺损^[16]。在 ATL 中, 从基底面通过侧副沟至侧脑室的颞角入路, 并将新皮质切除范围限制在 3.5 cm 内, 可以将显著的视野缺损率降低至 4%~13%^[26-27]; 其他研究表明, 经侧裂 SAH, 可减少 30%~90% 的视野缺损^[28-30], 而经皮质 SAH 具有较高的视野缺损率, 达 89%^[31], 一项随机对照试验比较了经颞下和经侧裂 SAH, 尽管术后无癫痫发作率无显著差异, 33% 经

侧裂入路的患者出现了视野缺损, 66% 经颞底入路的患者出现了视野缺损^[29], 因此经颞底入路可能会对视野造成更多的损害。

核磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 视觉辐射追踪可以指导内侧颞叶切除术, 提高术中视野损害的预测能力^[32-33]。在有条件的情况下, 推荐使用术中神经导航软件, 与神经外科显微镜相互集成, 提供手术期间的视觉纤维通路追踪, 以最大程度降低视野缺损^[34]。

5 其他颞叶手术的技术要点

临床问题 10: 裁剪式颞叶切除术治疗颞叶内侧型癫痫的意义是什么?

推荐意见 10: 裁剪式颞叶切除术是治疗颞叶癫痫的有效方法, 经严格术前综合评估的裁剪式颞叶切除术能够更好地减少语言区和视辐射的损伤(推荐比例 90.3%, 反对比例 3.2%)。

裁剪式颞叶切除是经严格的术前综合评估及术中脑电图监测确定手术范围, 在有效治疗癫痫的同时能够较大程度地避免功能损伤。国内一项研究探讨了裁剪式颞叶切除术治疗颞叶内侧型癫痫的手术方法和治疗效果。该研究包含 21 例难治性颞叶癫痫患者, 其中 Engel I 级 16 例 (76%)、Engel II 级 3 例 (14%)。该研究表明, 裁剪式颞叶切除术是治疗颞叶癫痫的有效方法。同时, 术前多模态影像评估及神经导航辅助下手术切除杏仁核及海马结构, 能够减少对语言区和视辐射的损伤^[35]。国外一项回顾性研究对 222 例行裁剪式颞叶切除治疗的颞叶内侧癫痫患者进行了分析, 研究结果表明, 平均随访 5.4 年时 70% 的患者无发作, 表明裁剪式颞叶切除的手术效果与标准 ATL 效果相似。在进行完全海马切除 ($n=113$) 和部分海马切除 ($n=82$) 的患者之间, 患者取得 Engel I 级预后结果无统计学差异 ($P=0.47$), 对 Engel I 级亚组的分析表明, 进行完全海马切除的患者更有可能实现 Engel I a 级 (完全无癫痫发作) 预后结果。出现的并发症包括新月形上象限视野缺损、2 例永久性失语症、3 例创面感染和 2 例深静脉血栓^[36]。

临床问题 11: 外侧型颞叶癫痫中, 如何确定切除范围?

推荐意见 11: 外侧型颞叶癫痫的手术范围评估需包括症状学评估、长程视频脑电图监测、行为认知、语言、记忆评估、影像学检查[包括弥散张量成像 (Diffusion tensor imaging, DTI) 在内的高分辨率结构 MRI, 并根据需要进行功能 MRI、正电子发

射计算机断层显像 (Positron emission tomography, PET)]、多学科会诊分析, 根据需要进行选择性进行颅内脑电图监测和术中皮质脑电图监测 (推荐比例 96.8%, 反对比例 0.0%)。

目前, 针对外侧颞叶癫痫患者手术的高等级证据的研究, 特别是明确手术切除范围的研究较少。一般认为, 确定外侧颞叶癫痫的手术范围, 至少需包括以下检查评估: ① 症状学评估; ② 长程视频脑电图监测, 通常需要捕捉到至少 3 次惯常发作; ③ 神经心理评估: 包括行为认知, 语言, 记忆等; ④ 影像学检查: 高分辨率结构 MRI (包括 DTI), 根据需要进行功能 MRI、PET 以及脑磁图; ⑤ 必要时需行颅内脑电图监测明确起始部位, 这些情况包括: 病变累及功能区、头皮脑电图提示多灶或双侧起源、手术范围不能明确、症状与头皮脑电图放电区域不一致等^[37]; ⑥ 多学科会诊分析, 确定病灶起始范围; ⑦ 术中脑电图监测。

临床问题 12: 外侧颞叶癫痫中, 需要切除海马结构吗?

推荐意见 12: 目前关于外侧颞叶癫痫手术范围尚无明确定论, 经严格术前评估能够明确单纯起源于颞叶外侧的癫痫, 无需切除海马 (推荐比例 90.3%, 反对比例 0.0%)。

外侧颞叶癫痫又称颞叶新皮质癫痫^[38-39], 其范围尚无明确定论, 一般认为是主要起源于颞叶新皮质的癫痫, 不包括海马等颞叶内侧组织, 其治疗术式多采用裁剪式颞叶切除^[38]。有研究认为“单纯”颞叶外侧癫痫可通过切除颞叶新皮质, 保留颞叶内侧结构 (包括海马) 而治愈^[39]。但需要注意的是, 临床工作中颞叶癫痫情况较为复杂, 单纯将颞叶癫痫分为“内侧型”和“外侧型”已无法满足临床工作需要。Louis 等^[40]通过立体脑电图验证颞叶癫痫患者的放电模式, 发现 33% (18/55) 颞叶癫痫患者存在颞叶内、外侧同时起始, 并将该类型命名为“颞叶内-外侧型”。该类型无创术前评估时通过临床症状学及头皮脑电图可能被误判为单纯颞叶外侧型癫痫, 因此推荐应用立体脑电图^[41]、术中皮质脑电图^[41]、或颅内脑电图^[42]进行监测, 综合病灶范围, 术前多模态评估结果综合决定切除范围。

6 颞叶癫痫术后特殊并发症的预防与处理

临床问题 13: ATL 中常见的严重并发症发生率是多少?

推荐意见 13: 严重并发症及发生率包括死亡 (0.2% ~ 1.4%), 偏瘫 (0.9% ~ 5.0%), 言语障碍

(1.0% ~ 10.5%), 言语记忆困难 (8.8%), 一过性颅神经麻痹 (Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ 颅神经) (0.3% ~ 19%), 抑郁 (5.5%), 精神并发症 (1.3% ~ 7%), 视野缺损 (0.4% ~ 6%), 感染 (0.9% ~ 6.7%), 出血 (0.3% ~ 1.2%), 血栓 (1.2%), 心脏骤停 (0.5%), 心肌梗死 (0.5%), 认知障碍 (5.0%), 脑梗死 (1.1% ~ 1.4%), 败血症感染性休克 (0.9% ~ 2.6%), 脑脊液漏 (1.2%) (推荐比例 96.8%, 反对比例 0.0%)。

执笔组汇总了近 20 余年的高影响因子文献内并发症相关比例进行了总结。相同并发症进行合并总结为范围, 仅单一文献报道, 按原文献比例记录, ATL 常见并发症及发生率如下: 死亡 (0.2% ~ 1.4%), 偏瘫 (0.9% ~ 5.0%), 言语障碍 (1.0% ~ 10.5%), 言语记忆困难 (8.8%), 一过性颅神经麻痹 (Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ 颅神经) (0.3% ~ 19.0%), 抑郁 (5.5%), 精神并发症 (1.3% ~ 7.0%), 视野缺损 (0.4% ~ 6%), 感染 (0.9% ~ 6.7%), 出血 (0.3% ~ 1.2%), 血栓 (1.2%), 心脏骤停 (0.5%), 心肌梗死 (0.5%), 认知障碍 (5.0%), 脑梗死 (1.1% ~ 1.4%), 败血症感染性休克 (0.9% ~ 2.6%), 脑脊液漏 (1.2%)^[43-53]。

临床问题 14: 如何避免和治疗颞叶癫痫术后脑干损伤、动眼神经损害?

推荐意见 14: 为避免脑干损伤, 动眼神经损害, 颞叶癫痫手术尽量在软膜下操作, 尽量不要突破软膜, 特别不要打开环池蛛网膜, 术中注意保护环池、大脑脚池内的动脉和静脉。如已造成损害, 应谨慎操作, 避免扩大损害。大部分的颅神经损害为一过性损害, 需 3 ~ 12 个月可逐渐恢复 (推荐比例 93.5%, 反对比例 0.0%)。

首先强调解剖标志的识别, 如颞底钩回的软膜、脉络膜裂、海马伞、动眼神经、动静脉、小脑幕孔缘等。提倡软膜下切除, 在颈动脉池透过软膜可以看到大脑后动脉, 以及路过其内侧的动眼神经。动眼神经非常脆弱, 很容易受到损伤, 因此术中尽量不突破软膜边界尤为重要。在软膜下切除钩回时, 也应尽量轻柔操作^[54], 避免反复骚扰动眼神经。切除海马时, 脉络膜裂为重要标志, 打开后要尽量避免触及其内侧结构。如已造成损害, 应尽快以最小的损伤保持结构的完整。大部分的颅神经损害为一过性损害, 需 3 ~ 12 个月可逐渐恢复^[50]。脑干损伤的原因可能与其引流静脉受损相关, 尽管发生率较低, 但后果常比较严重, 因此对于环池、大脑脚池内的静脉等的保护尤为重要^[55]。

临床问题 15: 如何避免和治疗颞叶癫痫术后脑干和基底节区的梗死?

推荐意见 15: 颞叶癫痫手术在突破软膜或打开脉络膜裂时,要注重解剖结构的识别,如出现较小血管分支损伤,尽量采用压迫止血,可应用速即纱等止血材料,避免使用双极电凝,预防术后脑干、基底节区梗死的发生(推荐比例 93.5%,反对比例 0.0%)。

脑梗死的病因主要有血管痉挛、血栓形成或栓子脱落、血管损伤等。为避免脑梗死的发生,首先主张在有经验的大型癫痫中心开展相关手术^[56],同时应强调术中血管的保护以及术后脑梗的预防,具体如下:

(1) 术中血管保护: ① 脑干的血供来源于大脑后动脉,基底节区血供来源于豆纹动脉。提倡软膜下切除,尤其在侧裂、颈动脉池、环池、大脑脚池要尤为小心,轻柔操作^[56]; ② 如突破软膜或打开脉络膜裂,要注重解剖结构的识别; ③ 如出现血管损伤,如较小分支,尽量采用压迫止血,可应用速即纱等止血材料,尽量避免使用双极电凝; ④ 如出现较大动脉(如大脑中动脉、大脑后动脉等的主要分支)损伤,应尽早启动血管吻合

(2) 术后预防: 应参照脑卒中相关一二级预防,对抗血小板药物及抗凝药物的使用时机应进一步探讨^[57]。

一旦发生脑梗死,应根据病因制定针对性治疗方案,总体原则是恢复脑血液循环,同时兼顾外科术后的特点,降低出血风险。具体针对不同病因的处理方案包括: ① 血管痉挛: 早期使用尼莫地平或其他血管扩张剂进行药物治疗可以防止临床症状性血管痉挛的发展,从而防止进一步的神经恶化^[58]; ② 血栓形成或栓子脱落: 评估出血风险后,尽早启动脑卒中三级预防,但由于常常为较小动脉阻塞,血管内治疗无法到达^[57]; ③ 血管损伤: 参照急性脑卒中三级预防,启动除溶栓、血管内治疗外治疗方式,如药物治疗,其他疗法(高压氧和亚低温治疗),传统医药等内科治疗。尽可能减少更多的神经功能损害。药物治疗的重点是应用改善侧支循环、降血脂及神经保护药^[57]。

审稿专家(按姓氏笔划排序)

马康平(首都儿科研究所附属儿童医院)、王昆鹏(承德医学院附属医院)、卢军(湖南省脑科医院)、叶富跃(海南医学院第一附属医院)、代金东(北京市海淀区医院)、朱风军(深圳市儿童医院)、刘永红(空军军医大学第一附属医院)、刘明辉(联勤保障部队第九八八医院)、刘强强(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、刘婷红(首都医科大学附

属北京儿童医院)、齐印宝(中国科学技术大学附属第一医院)、闫志强(空军军医大学第一附属医院)、关宇光(首都医科大学三博脑科医院)、孙丹(武汉儿童医院)、李文玲(河北医科大学第二医院)、陈蕾(四川大学华西医院)、林彬(合肥市第一人民医院)、郑杰(河北医科大学第二医院)、赵瑞(上海市儿童医院)、胡文瀚(北京市神经外科研究所)、胡峰(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、梁树立(首都医科大学附属北京儿童医院)、董长征(河北省人民医院)、翟锋(首都医科大学附属北京儿童医院)、魏鹏虎(首都医科大学宣武医院)

外审专家(按姓氏笔划排序)

张华(西安交通大学第一附属医院)、周健(首都医科大学三博脑科医院)、姚一(厦门弘爱医院)、栾国明(首都医科大学三博脑科医院)、康德智(福建医科大学附属第一医院)、蔡立新(北京大学第一医院)

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, *et al.* Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377: 1648-1656.
- Barba C, Giometto S, Lucenteforte E, *et al.* Seizure outcome of temporal lobe epilepsy surgery in adults and children: a systematic review and Meta-analysis. *Neurosurgery*, 2022, 91(5): 676-683.
- Penfield W, Flanigin H. Surgical therapy of temporal lobe seizures. *American Medical Association Archives of Neurology and Psychiatry*, 1950, 64(4): 491-500.
- Engel J, McDermott M, Wiebe S, *et al.* Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 2012, 307(9): 922-30.
- Lamberink H, Otte W, Blumcke I, *et al.* Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Neurology*, 2020, 19(9): 748-757.
- Bauman K, Devinsky O, Liu A, *et al.* Temporal lobe surgery and memory: lessons, risks, and opportunities. *Epilepsy Behavior*, 2019, 101(Pt A): 106596.
- Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, *et al.* The epidemiology of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2018, 59(12): 2179-2193.
- Hernandez-Ronquillo L, Buckley S, Ladino LD, *et al.* How many adults with temporal epilepsy have a mild course and do not require epilepsy surgery? *Epileptic Disorder*, 2016, 18(2): 137-147.
- Cendes F, Sakamoto AC, Spreafico R, *et al.* Epilepsies associated with hippocampal sclerosis. *Acta Neuropathology*, 2014, 128(1): 21-37.
- 周健, 栾国明. 颞叶癫痫的外科相关解剖. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2001, 14(1): 54-57.
- Josephson CB, Dykeman J, Fiest KM, *et al.* Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology*, 2013, 80(18): 1669-76.
- Vogt VL, Delev D, Grote A, *et al.* Neuropsychological outcome after subtemporal versus transsylvian approach for selective

- amygdalohippocampectomy in patients with mesial temporal lobe epilepsy: a randomized prospective clinical trial. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 2018, 89(10): 1057-1063.
- 13 许尚臣, 邢毅, 栾立明, 等. 不同手术入路治疗海马硬化性颞叶内侧癫痫的比较. *中华神经外科杂志*, 2012, 28(8): 806-809.
- 14 张建国, 栾国明. *癫痫外科学* (第三版). 人民卫生出版社, 2023.
- 15 Al-Otaibi F, Baesa SS, Parrent AG, *et al.* Surgical techniques for the treatment of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, 2012, 2012: 374848.
- 16 王小峰, 车宁伟, 李新宇, 等. 颞前叶、海马、杏仁核切除术的相关解剖结构及手术入路. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2015, 42(6): 571-574.
- 17 Liu Y, Ren Y, Meng Q, *et al.* Functional anterior temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy: a novel, alternative, and less invasive therapy. *Operative Neurosurgery (Hagerstown)*, 2023, 24(1): 111-118.
- 18 Dupont S, Tanguy ML, Clemenceau S, *et al.* Long-term prognosis and psychosocial outcomes after surgery for MTLE. *Epilepsia*, 2006, 47(12): 2115-2124.
- 19 Schramm J, Lehmann TN, Zentner J, *et al.* Randomized controlled trial of 2.5-cm versus 3.5-cm mesial temporal resection in temporal lobe epilepsy--Part 1: intent-to-treat analysis. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 2011, 153(2): 209-219.
- 20 Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, *et al.* Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain*, 2007, 130(Pt 2): 334-345.
- 21 Rasmussen T, Feindel W. Temporal lobectomy: review of 100 cases with major hippocampectomy. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 1991, 18(4 Suppl): 601-602.
- 22 Awad IA, Katz A, Hahn JF, *et al.* Extent of resection in temporal lobectomy for epilepsy. I. Interobserver analysis and correlation with seizure outcome. *Epilepsia*, 1989, 30(6): 756-762.
- 23 Sagher O, Thawani JP, Etame AB, *et al.* Seizure outcomes and mesial resection volumes following selective amygdalohippocampectomy and temporal lobectomy. *Neurosurgery Focus*, 2012, 32(3): E8.
- 24 Muzumdar D, Patil M, Goel A, *et al.* Mesial temporal lobe epilepsy - An overview of surgical techniques. *International Journal of Surgery*, 2016, 36(Pt B): 411-419.
- 25 Helmstaedter C, Roeske S, Kaaden S, *et al.* Hippocampal resection length and memory outcome in selective epilepsy surgery. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 2011, 82(12): 1375-1381.
- 26 Jeelani NU, Jindahra P, Tamber MS, *et al.* Hemispherical asymmetry in the Meyer's Loop: a prospective study of visual-field deficits in 105 cases undergoing anterior temporal lobe resection for epilepsy. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 2010, 81(9): 985-991.
- 27 Winston GP, Daga P, White MJ, *et al.* Preventing visual field deficits from neurosurgery. *Neurology*, 2014, 83(7): 604-611.
- 28 Yeni SN, Tanriover N, Uyanik O, *et al.* Visual field defects in selective amygdalohippocampectomy for hippocampal sclerosis: the fate of Meyer's loop during the transylvian approach to the temporal horn. *Neurosurgery*, 2008, 63(3): 507-513.
- 29 Delev D, Wabbels B, Schramm J, *et al.* Vision after trans-sylvian or temporobasal selective amygdalohippocampectomy: a prospective randomised trial. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 2016, 158(9): 1757-65.
- 30 de Souza JPSAS, Ayub G, Nogueira M, *et al.* Temporopolar amygdalohippocampectomy: seizure control and postoperative outcomes. *Journal of Neurosurgery*, 2020, 134(3): 1044-1053.
- 31 Mengesha T, Abu-Ata M, Haas KF, *et al.* Visual field defects after selective amygdalohippocampectomy and standard temporal lobectomy. *Journal of Neuroophthalmology*, 2009, 29(3): 208-213.
- 32 Chamberland M, Tax CMW, Jones DK, *et al.* Meyer's loop tractography for image-guided surgery depends on imaging protocol and hardware. *Clinical Neuroimage*, 2018, 20: 458-465.
- 33 Lacerda LM, Clayden JD, Handley SE, *et al.* Microstructural investigations of the visual pathways in pediatric epilepsy neurosurgery: insights from multi-shell diffusion magnetic resonance imaging. *Frontier in Neuroscience*, 2020, 14: 269.
- 34 Vakharia VN, Diehl B, Tisdall M, *et al.* Visual field defects in temporal lobe epilepsy surgery. *Current Opinion Neurology*, 2021, 34(2): 188-196.
- 35 马辉, 张涛, 田秋思, 等. 裁剪式前颞叶内侧切除术治疗颞叶内侧型癫痫. *中华神经外科杂志*, 2013, 29(8): 805-808.
- 36 Falowski SM, Wallace D, Kanner A, *et al.* Tailored temporal lobectomy for medically intractable epilepsy: evaluation of pathology and predictors of outcome. *Neurosurgery*, 2012, 71(3): 703-709.
- 37 Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, *et al.* French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Clinical Neurophysiology*, 2018, 48(1): 5-13.
- 38 Foldvary N, Lee N, Thwaites G, *et al.* Clinical and electrographic manifestations of lesional neocortical temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 1997, 49(3): 757-763.
- 39 Maizuliana H, Usui N, Terada K, *et al.* Clinical, semiological, electroencephalographic, and neuropsychological features of "pure" neocortical temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disorder*, 2020, 22(1): 55-65.
- 40 Maillard L, Vignal JP, Gavaret M, *et al.* Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia*, 2004, 45(12): 1590-1599.
- 41 Maccabeo A, Salustro E, Sanna M, *et al.* Spikes and high frequency oscillations in lateral neocortical temporal lobe epilepsy: can they predict the success chance of hippocampus-sparing resections? *Frontier in Neurology*, 2022, 13: 797075.
- 42 Kim DW, Kim HK, Lee SK, *et al.* Extent of neocortical resection and surgical outcome of epilepsy: intracranial EEG analysis. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1010-1017.
- 43 Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy surgery: outcome, complications, and late mortality rate in 215 patients. *Epilepsia*, 2002, 43(2): 170-174.
- 44 Gooneratne IK, Mannan S, de Tisi J, *et al.* Somatic complications of epilepsy surgery over 25 years at a single center. *Epilepsy Research*, 2017, 132: 70-77.
- 45 Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, *et al.* A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 2001, 345(5): 311-318.
- 46 Cohen-Gadol AA, Leavitt JA, Lynch JJ, *et al.* Prospective analysis of diplopia after anterior temporal lobectomy for mesial temporal lobe sclerosis. *Journal of Neurosurgery*, 2003, 99(3): 496-499.
- 47 Clusmann H, Schramm J, Kral T, *et al.* Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurosurgery*, 2002, 97(5): 1131-1141.
- 48 McClelland S, Guo H, Okuyemi KS. Population-based analysis of morbidity and mortality following surgery for intractable temporal



- lobe epilepsy in the United States. *Arch Neurol*, 2011, 68(6): 725-729.
- 49 Chapell R, Reston J, Snyder D, *et al.* Management of treatment-resistant epilepsy. Evidence report/technology assessment (Summary), 2003(77): 1-8.
- 50 Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*, 2005, 128(Pt 5): 1188-1198.
- 51 Tebo CC, Evins AI, Christos PJ, *et al.* Evolution of cranial epilepsy surgery complication rates: a 32-year systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*, 2014, 120(6): 1415-1427.
- 52 Helmstaedter C, Richter S, Röske S, *et al.* Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2008, 49(1): 88-97.
- 53 Clusmann H, Kral T, Gleissner U, *et al.* Analysis of different types of resection for pediatric patients with temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*, 2004, 54(4): 847-859.
- 54 Brotis AG, Giannis T, Kapsalaki E, *et al.* Complications after anterior temporal lobectomy for medically intractable epilepsy: a systematic review and Meta-analysis. *Stereotactic Functional Neurosurgery*, 2019, 97(2): 69-82.
- 55 Mikuni N, Ikeda A, Murao K, *et al.* "Cavernous sinus EEG": a new method for the preoperative evaluation of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 1997, 38(4): 472-482.
- 56 Englot DJ, Ouyang D, Wang DD, *et al.* Relationship between hospital surgical volume, lobectomy rates, and adverse perioperative events at US epilepsy centers. *Journal of Neurosurgery*, 2013, 118(1): 169-174.
- 57 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2022. *中华神经科杂志*, 2022, 55(10): 1071-1110.
- 58 Mijailovic M, Lukic S, Laudanovic D, *et al.* Effects of nimodipine on cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated by endovascular coiling. *Advances in clinical and experimental medicine*, 2013, 22(1): 101-109.

收稿日期: 2024-06-13 修回日期: 2024-06-20

外周血基因阴性的结节性硬化难治性癫痫患者总结与分析



贺晶, 周文静, 史洁, 林久奎, 王海祥, 张冰清

清华大学玉泉医院 癫痫中心 (北京 100049)

【摘要】 目的 结节性硬化 (Tuberous sclerosis complex, TSC) 是一种多系统疾病, 神经系统经常表现为难治性癫痫, 核磁表现为多灶。文章总结了外周血基因阴性的 TSC 患者, 并分析了其病史、脑电图、影像资料及术后情况。**方法** 总结并分析 2008 年 4 月—2024 年 2 月清华大学玉泉医院癫痫中心就诊临床及病理明确诊断为 TSC 并实施手术的 205 例患者, 从中筛选出 11 例外周血基因检测阴性, 并实施手术的 TSC 患者。所有患者均实施基因检测、核磁共振及长程视频脑电图监测。所有患者均实施详细术前评估并直接切除手术, 颅内电极热凝手术或者激光手术。**结果** 11 例外周血基因阴性的患者术后 1 年内 11 例 (100%) 达到 Engel I 级、2 年内 10 例 (91%) 达到 Engel I 级。11 例患者起病年龄中位数为 6 月龄, 8 例 (73%) 患者 <1 岁起病。所有患者大脑均有多个结节。除大脑外, 2 例患者同时有多囊肾及皮肤改变、8 例仅有皮肤改变、1 例正常。**结论** TSC 外周血基因阴性的患者中如果起病年龄偏小, 发作频繁, 核磁多个结节的患者经常表现为难治性癫痫, 但是术后效果好, 大部分患者脑电图正常。

【关键词】 结节性硬化; 基因阴性; 嵌合突变; 难治性癫痫

Clinical summary and analysis of patients with refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex with peripheral blood gene negative

HE Jing, ZHOU Wenjing, SHI Jie, LIN Jiuluan, WANG Haixiang, ZHANG Bingqing

Department of Epilepsy center, Tsinghua University Yuquan Hospital, Beijing 100049, China

Corresponding author: ZHOU Wenjing, Email: closejeo@hotmail.com

【Abstract】 Objective Tuberous sclerosis complex (TSC) is a multisystem disease, which often manifests as refractory epilepsy in the nervous system and multifocality in Magnetic resonance imaging (MRI). We summarized patients with TSC whose peripheral blood gene test was negative, and analyzed their medical history, EEG, MRI and postoperative conditions. **Methods** We summarized and analyzed 205 patients with TSC diagnosed clinically and pathologically and underwent surgery from April 2008 to February 2024. 11 patients with TSC whose peripheral blood gene test was negative and underwent surgery were screened out. All patients underwent gene examination, MRI and long-range video EEG monitoring. All patients underwent detailed preoperative evaluation and direct resection surgery, intracranial electrode thermocoagulation surgery or laser surgery. **Results** Of the 11 patients with peripheral blood gene test negative, 11 (100%) patients achieved Engel I within 1 year after surgery, and 10 (91%) patients achieved Engel I within 2 years. The median age of onset of 11 patients was 6 months, and 8 patients (73%) had onset less than 1 year old. All patients had multiple nodules in the brain. Except for the brain, the changes of the other organs were polycystic kidney and skin changes in 2 patients, skin changes in 8 patients, and normal in 1 patients. **Conclusion** TSC patients with peripheral blood gene negative who have young onset age, frequent seizures, and multiple nodules on MRI often present with refractory epilepsy. However, the postoperative effect is good, and the postoperative EEG of most patients is normal.

【Key words】 Tuberous sclerosis complex; Gene negative; Mosaic mutation; Refractory epilepsy

DOI: 10.7507/2096-0247.202405003

基金项目: 科技部“常见多发病防治研究”重点专项基金资助项目 (2022YFC2503800)

通信作者: 周文静, Email: closejeo@hotmail.com



结节性硬化症 (Tuberous sclerosis complex, TSC) 是由 *TSC1* 和 *TSC2* 基因突变导致的一种常染色体显性遗传性疾病, 主要临床表现为面部血管纤维瘤、癫痫发作和智力低下, 心脏、肾脏和肺等多脏器受累等, 发病率为 $1/22\ 000 \sim 1/6\ 000$ ^[1-3]。结节性硬化中有 92% 临床表现为癫痫, 其中超过 50% 为难治性癫痫^[4]。根据致病基因的不同, 将结节性硬化分为 *TSC1* 型和 *TSC2* 型^[5]。

有文献报道结节性硬化患者外周血基因阴性的患者比例约为 10%~15%^[6-7]。目前外周血基因阴性导致结节性硬化的机制还不清楚, 其中不排除少部分嵌合突变的情况。文章分析了 11 例结节性硬化表现为难治性癫痫的患者的关于年龄、脑电图、各个脏器的病变及认知、脑组织嵌合、术后脑电图和发作情况。

1 方法

回顾性分析 2008 年 4 月—2024 年 2 月就诊于清华大学玉泉医院癫痫中心并进行手术治疗的 205 例主要表现为癫痫的 TSC 患者, 对所有患者及其家属的外周血液进行了提取并基因检测。基于 Illumina 技术测序平台对 *TSC1* 和 *TSC2* 基因测序, 包括家系全外显子 200X 前后碱基测序及结节性硬化 MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) 分析, 根据 ACMG 分类指南以及患者的临床表型进行致病性变异的筛选。11 例患者都实施了详细的术前检查并进行了术前评估, 包括头皮长程视频脑电图发作监测、核磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射计算机断层显像 (Positron emission tomography, PET)。对患者临床资料都实施了详细的分析包括年龄、脑电图、各个脏器的病变情况及认知情况。该研究获得清华大学玉泉医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者或监护人知情同意。

2 结果

205 例难治性癫痫 TSC 患者中, 外周血未发现基因突变 11 例 (占 5.4%)。11 例患者中 3 例行脑组织基因检测, 其中 1 例有脑组织嵌合突变, 余 8 例拒绝脑组织基因检测或者因年份较早未实施脑组织基因检测。

2 例患者认知正常, 余均异常。11 例患者起病年龄为 2 月龄~11 岁。起病年龄中位数为 6 月龄。<1 岁起病的患者为 8 例 (73%)。11 例患者中均无室管膜下巨细胞星形细胞瘤 (Subependymal

giant cell astrocytoma, SEGA)。11 例中 1 例有室管膜下结节, 所有患者均有多个结节 (图 1)。除大脑外, 其余脏器的改变: 2 例多囊肾及皮肤改变、8 例仅有皮肤改变、1 例正常。脑电图均为局灶性发作, 每例患者每日均有发作 (表 1)。

患者术后随访时间最短为 1 年, 最长为 7 年 3 个月。11 例患者在术后一年之内均无发作。1 例患者在术后一年至今出现多次发作, 2 例患者在术后 1.5~2 年期间, 因为高烧或者自行停药原因至今术后仅出现 1 次, 余 8 例患者至今无发作。最长 7 年无发作。1 年随访结果为 11 例患者 (100%) 达到 Engel I 级, 2 年随访 10 例患者 (91%) 达到 Engel I 级。

对患者的术后 1、2 年脑电图进行随访后发现, 11 例患者中有 6 例 (50%) 脑电图术后一直正常、1 例术后 1 年内脑电图异常, 之后正常、余 4 例一直有放电。Engel I 级 10 例患者中 7 例 (70%) 脑电图正常。

3 讨论

既往总结结节性硬化基因型和临床型的文献也不少见, 但是仅分析了外周血基因阴性患者所占总结节性硬化患者比例及一般情况^[6, 8-9], 并未总结分析基因突变阴性的结节性硬化患者手术预后情况, 也未分析难治性癫痫患者基因阴性患者的一般情况。

既往文献报道通过皮肤组织检测可以达到 85% 的嵌合率^[7]。由于费用昂贵等主观原因家属拒绝配合组织基因检测。本文中难治性癫痫患者外周血基因阴性的患者比以往文献中的比例低, 为 5.8%, 可以推断部分外周血基因阴性的 TSC 患者不是难治性癫痫, 服药可以控制。

普遍认为基因阴性的 TSC 患者临床表现比 *TSC1* 和 *TSC2* 基因突变患者程度轻^[10-11]。有研究认为基因阴性的大部分患者认知正常, 起病年龄偏大, 平均为 5 岁, 癫痫发作不严重^[10-11]。但本文发现难治性癫痫基因突变阴性患者认知情况大部分是落后的, 1 岁以下起病的占 75%, 中位数为 6 月龄, 每天均有癫痫发作。即使患者 3 是 11 岁起病, 认知仍有些落后。既往文献皮肤改变在基因阴性的患者中的概率存在争议的^[10], 本文认为在基因阴性的患者中大部分存在皮肤改变^[12-13]。

基因阴性患者的大脑结节比有基因突变的患者结节并不少见^[10], 这种情况在最早期并未证实, 现在已经被证实, 基因阴性患者结节也很多^[13-14]。

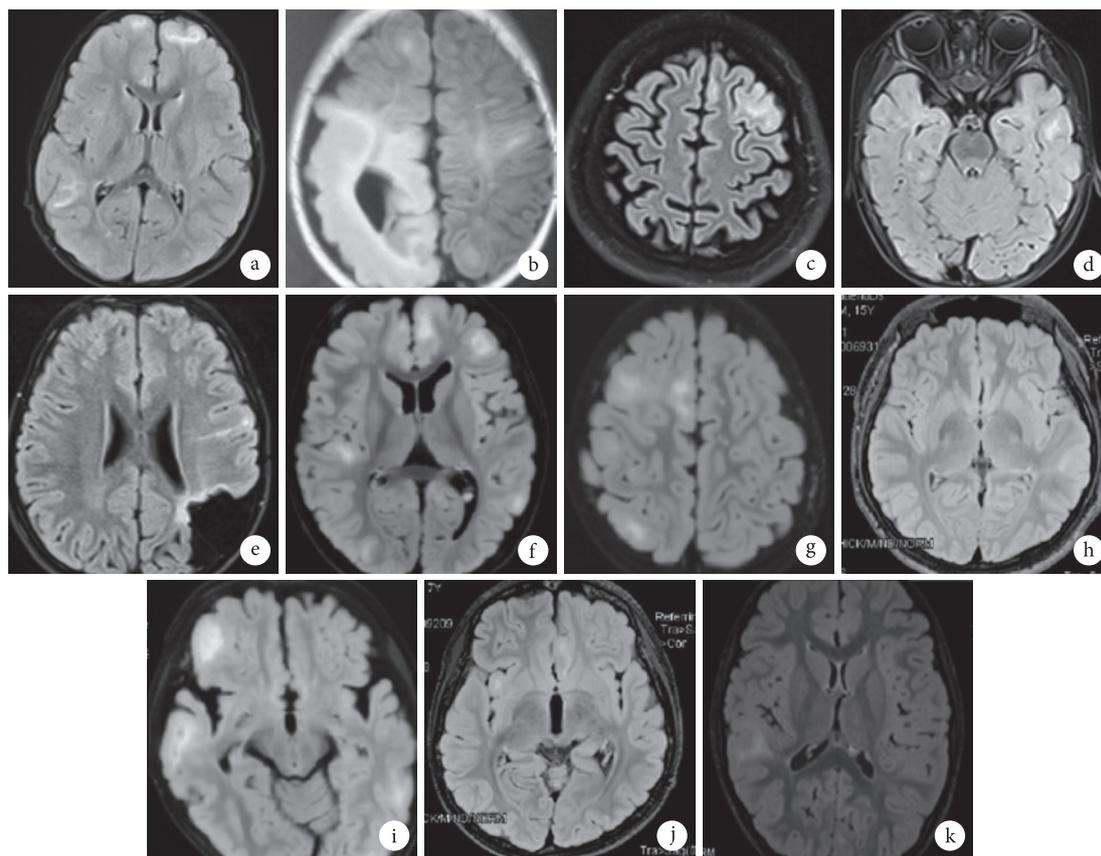


图1 患者部分 Flair 像

a~k 依次为患者 1-11, 均可见明显的多发结节病灶; e. 患者 5 为二次手术患者

表 1 外周血基因阴性患者的临床情况

患者	起病年龄	脑组织	脏器	术后情况	术后1年EEG	术后2年EEG
1	6月龄	未检测	皮肤改变	无发作	正常	正常
2	2月龄	未检测	正常	停药发作1次	正常	正常
3	11岁	未检测	皮肤改变	无发作	异常	正常
4	2月龄	未检测	皮肤改变	无发作	正常	正常
5	6月龄	未检测	皮肤改变	无发作	异常	异常
6	8月龄	未发现基因突变	皮肤改变, 多囊肾	1年后复发	异常	异常
7	6月龄	未检测	皮肤改变	无发作	正常	正常
8	4月龄	未检测	皮肤改变	无发作	正常	正常
9	4月龄	TSC2 27号外显子缺失	皮肤改变	高烧发作1次	异常	异常
10	4岁	未发现基因突变	皮肤改变	无发作	正常	正常
11	4.5岁	未检测	皮肤改变, 多囊肾	无发作	异常	—

文献中提到所有基因阴性患者均无 SEGA^[10], 与本文一致。通过这些病例我们也发现难治性癫痫基因阴性的患者的结节为多脑区, 并且病灶突出。本中心对 42 例结节性硬化患者随访半年, 42 例患儿中 Engel I 级 31 例 (73.8%), 以往文献 1 年无发作率 70%, 2 年无发作率为 55%^[15]。本文 11 例患者比此比例高, 手术效果好, 1 年之内 100% 达到 Engel

I 级, 2 年之内 91% 达到 Engel I 级。无论有无基因突变, 结节性硬化术后 1~2 年脑电图仍存在放电, 之前总结 31 例 Engel I 级中 15 例患者 (48.4%) 脑电图正常^[15], 本文中 Engel I 级 10 例患者中 7 例 (70%) 脑电图正常, 基因阴性患者脑电图正常率比较高。

本文的不足之处在于病例数少可能有偏差, 目

前仍在随访总结中。

通过总结 11 例患者, 不可否认的是, 即使外周血无基因突变, TSC 依然会表现为难治性癫痫, 尤其是起病年龄较小, 发作频繁的患者, 值得欣慰的是其手术效果普遍很好, 且术后脑电图大部分都回归正常。若患者药物控制不佳, 可以考虑手术治疗。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*, 2006, 355(13): 1345-1356.
- Nicola S, Giusy CP, Luca P, *et al*. Current role of surgery for tuberous sclerosis complex-associated epilepsy. *Pediatr Investig*, 2022, 6(1): 16-22.
- Nicola S, Chiara P, Luca P, *et al*. Surgery for drug-resistant tuberous sclerosis complex-associated epilepsy: who, when, and what. *Epileptic Disorders*, 2021, 23(1): 53-73.
- Holmes GL, Stafstrom CE. Tuberous Sclerosis Study Group. Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia*, 2007, 48(4): 617-630.
- van Slegtenhorst M, Nellist M, Nagelkerken B, *et al*. Interaction between hamartin and tuberin, the TSC1 and TSC2 gene products. *Hum Mol Genet*, 1998, 7(6): 1053-1057.
- Katarzyna K, Krinio G, Joannes MG, *et al*. Comprehensive genetic and phenotype analysis of 95 individuals with mosaic tuberous sclerosis complex. *Am J Hum Genet*, 2023, 110(6): 979-988.
- Magdalena ET, Kira AD, Jennifer G, *et al*. Mosaic and intronic mutations in TSC1/TSC2 explain the majority of TSC patients with no mutation identified by conventional testing. *PLoS Genet*, 2015, 11(11): e1005637.
- Laura SF, Deborah AP, John PW, *et al*. Tuberous sclerosis complex genotypes and developmental phenotype. *Pediatric Neurology*, 2019, 96: 58-63.
- Ding Yf, Zhou Yf, Yu Lf, *et al*. Correlation between epilepsy and genotype: a large retrospective tuberous sclerosis complex cohort. *Seizure*, 2021, 91: 273-277.
- Angela P, Aglaia V, Francesca LB, *et al*. Deep phenotyping of patients with tuberous sclerosis complex and no mutation identified in TSC1 and TSC2. *Eur J Med Genet*, 2018, 61(7): 403-410.
- Black, ME, Hedgire, SS, Camposano, S, *et al*. Hepatic manifestations of tuberous sclerosis complex: a genotypic and phenotypic analysis. *Clinical Genetics*, 2012, 82: 552-557.
- Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, *et al*. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(1): 64-80.
- Au KS, Williams AT, Roach ES, *et al*. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med*, 2007, 9: 88-100.
- Camposano SE, Greenberg E, Kwiatkowski DJ, *et al*. Distinct clinical characteristics of tuberous sclerosis complex patients with no mutation identified. *Ann Hum Genet*, 2009, 73(2): 141-146.
- Aria F, Shaun DR, Alexander GW, *et al*. Resective epilepsy surgery for tuberous sclerosis in children: determining predictors of seizure outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Neurosurgery*, 2015, 77(4): 517-524.

收稿日期: 2024-05-03 修回日期: 2024-05-13

miRNA 对癫痫诊断价值的系统评价与 Meta 分析



李安¹, 陈睿¹, 薛国芳²

1. 山西医科大学 第二临床医学院 (太原 030001)

2. 山西医科大学第二医院 神经内科 (太原 030001)

【摘要】 目的 系统评价和 Meta 分析 miRNA 作为癫痫患者诊断工具的准确性。方法 系统检索 PubMed、EMBASE、The Cochrane Library 和 Web of Science 数据库, 搜集有关 miRNA 诊断癫痫的文献, 时间截止至 2024 年 1 月 1 日。由两名研究人员独立筛选、提取文献, 并以协商的方式解决差异。采用 QUADAS-2 评价工具对纳入的研究进行质量评估。采用 Review Manager 5.4、Meta-Disc 1.4 及 Stata 17.0 软件进行统计分析。结果 共纳入 17 篇文献, 包括 942 例癫痫患者和 932 例健康对照者。miRNA 在癫痫诊断中合并敏感度为 0.76 [95%CI (0.71, 0.79)], 合并特异度为 0.78 [95%CI (0.74, 0.82)], SROC 曲线下面积为 0.84 [95%CI (0.80, 0.87)]。亚组分析表明 miRNA 对颞叶癫痫, 特别是伴有海马硬化的内侧颞叶癫痫 (Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, MTLE-HS) 有更高诊断价值。结论 研究表明 miRNA 可能是癫痫, 尤其是颞叶癫痫诊断的一种有前途的工具, 但仍需更多高质量的研究予以支持。

【关键词】 生物标志物; 诊断; 癫痫; Meta 分析; miRNA

MicroRNA as diagnostic markers of epilepsy: systematic review and meta-analysis

LI An¹, CHEN Rui¹, XUE Guofang²

1. The Second Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

2. Department of Neurology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: XUE Guofang, Email: xueguofangty@163.com

【Abstract】 **Objective** The aim of this meta-analysis and systematic review is to assess the effectiveness of microRNAs as a diagnostic tool for individuals with epilepsy. **Methods** A systematic search of PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, and Web of Science databases was performed to collect literature on miRNA diagnosis of epilepsy up to January 1, 2024. Two researchers independently screened and extracted the literature and resolved discrepancies by negotiation. The QUADAS-2 evaluation tool was used to assess the quality of the included studies. Statistical analysis was performed using Review Manager 5.4, Meta-Disc 1.4, and Stata 17.0. **Results** A total of 17 papers were included, including 942 patients with epilepsy and 932 healthy controls. miRNA in the diagnosis of epilepsy had a combined sensitivity of 0.76 [95%CI (0.71, 0.79)], combined specificity of 0.78 [95%CI (0.74, 0.82)], and area under the SROC curve of 0.84 [95%CI (0.80, 0.87)]. Subgroup analysis showed that miRNA had higher diagnostic value for temporal lobe epilepsy, especially medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS). **Conclusion** The study suggests that miRNA may be a promising tool for the diagnosis of epilepsy, especially temporal lobe epilepsy, but more high-quality studies are needed to support it.

【Key words】 Biomarkers; Diagnosis; Epilepsy; Meta-analysis; miRNA

DOI: 10.7507/2096-0247.202404009

基金项目: 山西省自然科学基金 (202303021211213); 中国抗癫痫协会癫痫科研基金-UCB (2017007); 山西人力资源和社会保障厅 (晋财社 [2019] 91 号)

通信作者: 薛国芳, Email: xueguofangty@163.com

癫痫是一种常见的神经系统疾病, 影响全球超过 700 000 人^[1]。目前, 癫痫的诊断主要基于详细的病史采集, 但患者或其家属提供的信息通常不够充分^[1]。近年来, 脑电图和影像学作为重要的辅助手段已广泛应用于癫痫的临床诊断, 但上述手段存



在局限性^[2, 3]。首先,大部分癫痫患者磁共振成像结果为阴性^[4]。其次,脑电图结果可能是非特异性的^[5],正常的脑电图并不能排除癫痫,甚至有5~8%的正常儿童脑电图可能出现癫痫样放电^[6]。另外,常规脑电图捕获癫痫样放电的能力较差,短程脑电图由于时长限制很多未能捕获癫痫样放电,以及长程视频脑电图需大量时间和经济成本^[7]。因此,需要一项非侵入性、易于检测且经济的生物标志物来改善癫痫的诊断。

最近,miRNA 因其在血清中稳定、易于检测、经济且无创的特点而受到广泛关注,并已成为许多疾病的新型诊断工具,其中包括一些中枢神经系统疾病^[8-10]。miRNA 是一类短链非编码 RNA,并在多种疾病中异常表达,它们的失调与许多疾病有关,并被建议作为不同疾病的新生物标志物^[9, 11, 12]。超过50%的已识别 miRNA 在大脑中表达,越来越多的证据表明 miRNA 在癫痫发生过程中发挥作用^[13]。目前在癫痫患者的血清中发现了超过100个失调的 miRNA,这些 miRNA 很多与癫痫发生有关^[8, 9, 11, 14-21]。除了作为生物标志物外,miRNA 还会降低 mRNA 的稳定性和翻译,从而抑制多种蛋白质的表达,可以为癫痫病因学和癫痫治疗的潜在治疗靶点提供线索^[22, 23]。因此,本研究通过 Meta 分析,系统地评估了 miRNA 作为癫痫诊断生物标志物的诊断价值,为癫痫的临床诊断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

系统检索 PubMed、EMBASE、The Cochrane Library 和 Web of Science 数据库,时间截至 2024 年 1 月 1 日。英文检索词包括:"epilepsy", "miRNA" 和 "diagnosis"。以 PubMed 为例,具体检索式如下:

```
#1 (((((((((((((((("MicroRNAs"[Mesh]) OR (MicroRNA[Title/Abstract])) OR (miRNAs [Title/Abstract])) OR (Micro RNA[Title/Abstract])) OR (RNA, Micro[Title/Abstract])) OR (miRNA[Title/Abstract])) OR (Primary MicroRNA[Title/Abstract])) OR (MicroRNA, Primary[Title/Abstract])) OR (Primary miRNA [Title/Abstract])) OR (miRNA, Primary[Title/Abstract])) OR (pri-miRNA[Title/Abstract])) OR (pri miRNA[Title/Abstract])) OR (RNA, Small Temporal[Title/Abstract])) OR (Temporal RNA, Small[Title/Abstract])) OR (stRNA[Title/
```

```
Abstract])) OR (Small Temporal RNA[Title/Abstract])) OR (pre-miRNA[Title/Abstract])) OR (pre miRNA[Title/Abstract])
```

```
#2 (((((((((((((((("Epilepsy"[Mesh]) OR (Epilepsies[Title/Abstract])) OR (Seizure Disorder[Title/Abstract])) OR (Seizure Disorders[Title/Abstract])) OR (Awakening Epilepsy[Title/Abstract])) OR (Epilepsy, Awakening[Title/Abstract])) OR (Epilepsy, Cryptogenic[Title/Abstract])) OR (Cryptogenic Epilepsies[Title/Abstract])) OR (Cryptogenic Epilepsy[Title/Abstract])) OR (Epilepsies, Cryptogenic[Title/Abstract])) OR (Aura[Title/Abstract])) OR (Auras[Title/Abstract])
```

```
#3 (((((((((((((((("Diagnosis"[Mesh]) OR (Diagnoses[Title/Abstract])) OR (Diagnose [Title/Abstract])) OR (Diagnoses and Examinations [Title/Abstract])) OR (Examinations and Diagnoses [Title/Abstract])) OR (Diagnoses and Examination [Title/Abstract])) OR (Examination and Diagnoses [Title/Abstract])) OR (Postmortem Diagnosis [Title/Abstract])) OR (Diagnoses, Postmortem [Title/Abstract])) OR (Diagnosis, Postmortem [Title/Abstract])) OR (Postmortem Diagnoses [Title/Abstract])) OR (Antemortem Diagnosis [Title/Abstract])) OR (Antemortem Diagnoses [Title/Abstract])) OR (Diagnoses, Antemortem [Title/Abstract])) OR (Diagnosis, Antemortem [Title/Abstract])
```

#4 #1 AND #2 AND #3

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ① 研究类型: 诊断准确性研究; ② 研究对象: 通过金标准诊断的癫痫患者; ③ 可提供真阳性 (True positive, TP)、假阳性 (False positive, FP)、真阴性 (True negative, TN) 及假阴性 (False negative, FN) 值, 以构建 2×2 列联表。

1.2.2 排除标准是 ① 除英语外其他语言撰写的文章; ② 细胞、动物等基础实验; ③ 会议摘要、综述以及未正式发表的研究; ④ 病例数 < 10 例的研究; ⑤ 无法获取全文或构建 2×2 列联表。

1.3 偏倚风险评价

用诊断准确性研究质量评估-2 (QUADAS-2) 评价偏倚风险。该工具由四个部分组成: 病例的选择、待评价试验、金标准、病例流程和进展情况。所有组成部分都进行偏倚风险评估, 前 3 部分还进

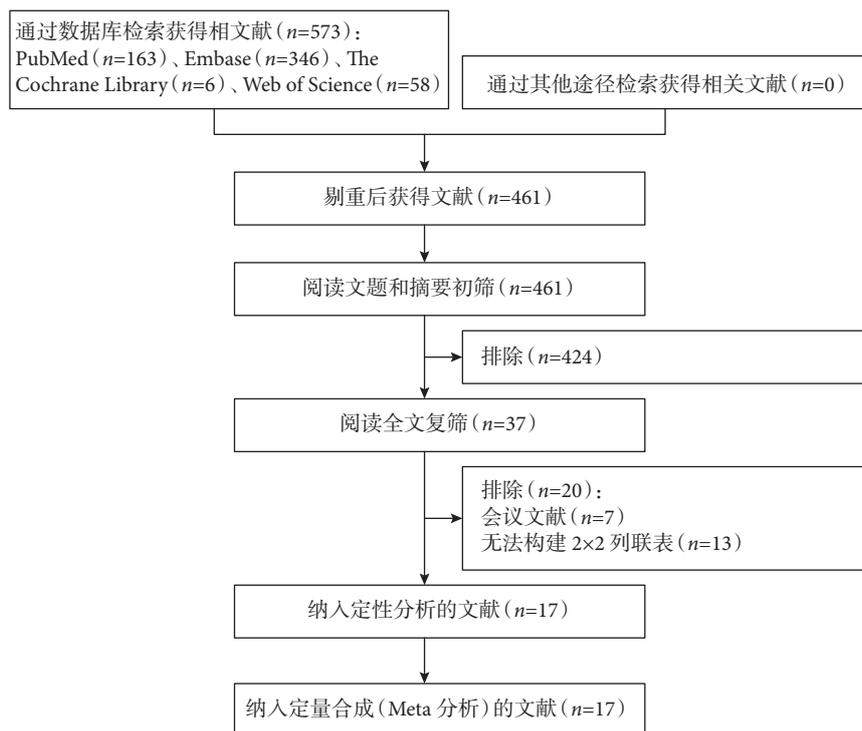


图 1 文献筛选流程及结果

行临床适用性评估。

1.4 文献筛选和资料提取

由两名研究者独立按照纳排标准进行文献筛选和资料提取，随后将提取的文献进行交叉核对，如有争议则与第三位研究者进行协商。资料提取内容包括：第一作者、发表年份、研究国家、样本量、年龄、miRNA、TP、FP、TN 及 FN。

1.5 统计分析

采用 Review Manager 5.4、Meta-Disc 1.4 及 Stata 17.0 软件进行统计分析。计算合并敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比和诊断优势比 (Diagnostic odds ratio, DOR) 及其相应的 95% 置信区间 (Confidence interval, CI)，并绘制综合受试者工作特征 (Summary receiver operating characteristic, SROC) 曲线，计算曲线下面积。诊断性 Meta 异质性评估包括两个方面：阈值效应与非阈值效应。阈值效应：通过计算灵敏度对数与 (1-特异度) 对数的 Spearman 相关系数及其 P 值，当 $P < 0.05$ 时，认为存在阈值效应引起的异质性。非阈值效应：采用 Cochran's Q 检验及 I^2 值检验非阈值效应引起的异质性，若 $I^2 < 50\%$ ，认为异质性较小，采用固定效应模型；若 $I^2 \geq 50\%$ ，认为异质性较大，采用随机效应模型。为了寻找异质性的可能原因，进行了敏感性分析、亚组分析和 Meta 回归分析。绘制 Deek 漏斗图检测发表偏倚。

	Risk of bias				Applicability concerns		
	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Patient selection	Index test	Reference standard
Avansini 2017 ^[39]	+	?	+	+	+	+	+
Elnady 2019 ^[38]	?	+	+	+	+	+	+
Guerra Leal 2022 ^[28]	+	?	+	+	+	?	?
Ioriatti 2020 ^[36]	+	+	+	+	+	+	+
Li 2020 ^[35]	+	+	+	+	?	?	+
Li 2021 ^[32]	+	?	+	+	+	?	?
Liu 2022 ^[27]	?	?	+	+	?	?	+
Martins-Ferreira 2020 ^[34]	+	?	+	+	?	+	+
Moustafa 2020 ^[33]	?	+	+	+	?	+	+
Niu 2021 ^[31]	+	+	+	+	+	?	+
Nomair 2023 ^[25]	+	+	?	+	?	+	+
Shen 2019 ^[37]	+	+	+	+	?	+	+
Wang 2015 ^[40]	+	?	+	+	?	+	+
Wang 2015 ^[41]	?	+	+	+	+	+	+
Wu 2021 ^[30]	+	+	+	+	?	?	+
Yu 2021 ^[29]	+	+	+	+	+	?	+
Zahra 2022 ^[26]	?	+	+	+	?	+	+

● High ? Unclear ● Low

图 2 偏倚风险评价

表 1 纳入研究基本特征

第一作者	年份	国家	No.P	No.C	年龄	研究组	对照组	miRNA	Tp	Fp	Fn	Tn
Nomair ^[24]	2023	埃及	40	40	成人	未提及	健康人群	miR-132-3p、miR-146a-5p	27	19	13	21
Nomair ^[24]	2023	埃及	40	40	成人	未提及	健康人群	miR-132-3p	22	15	18	25
Nomair ^[24]	2023	埃及	40	40	成人	未提及	健康人群	miR-146a-5p	24	12	16	28
Zahra ^[25]	2022	埃及	40	20	未提及	全面性癫痫	健康人群	miR-153、miR-199a	34	2	6	18
Zahra ^[25]	2022	埃及	40	20	未提及	全面性癫痫	健康人群	miR-153	30	6	10	14
Zahra ^[25]	2022	埃及	40	20	未提及	全面性癫痫	健康人群	miR-199a	34	4	6	16
Liu ^[26]	2022	中国	43	43	青少年	未提及	健康人群	miR-155	36	9	7	34
Guerra Leal ^[27]	2022	葡萄牙	16	48	成人	MTLE-HS	健康人群	miR-22	11	5	5	43
Yu ^[28]	2021	中国	98	72	青少年	颞叶癫痫	健康人群	miR-148a-3p	82	6	16	66
Wu ^[29]	2021	中国	65	70	青少年	颞叶癫痫	健康人群	miR-29a	56	16	9	54
Niu ^[30]	2021	中国	59	63	青少年	颞叶癫痫	健康人群	miR-194-5p	48	7	11	56
Li ^[31]	2021	中国	53	53	青少年	颞叶癫痫	健康人群	miR-135b-5p	43	9	10	44
Moustafa ^[32]	2020	埃及	15	20	成人	未提及	健康人群	miR-194-5p	11	9	4	11
Moustafa ^[32]	2020	埃及	15	20	成人	未提及	健康人群	miR-106b	9	7	6	13
Martins-Ferreira ^[33]	2020	葡萄牙	79	67	成人	全面性癫痫	健康人群	miR-146a、miR-155、miR-132	58	13	21	54
Martins-Ferreira ^[33]	2020	葡萄牙	79	67	成人	全面性癫痫	健康人群	miR-146a、miR-155	50	16	29	51
Li ^[34]	2020	中国	63	67	青少年	颞叶癫痫	健康人群	miR-15a-5p	52	8	11	59
Ioriatti ^[35]	2020	巴西	28	11	成人	MTLE-HS	健康人群	miR-383-3p	25	1	3	10
Shen ^[36]	2019	中国	40	42	成人	难治性癫痫	健康人群	miR-145-5p	26	14	14	28
Elnady ^[37]	2019	埃及	30	20	青少年	未提及	健康人群	miR-146a	22	8	8	12
Elnady ^[37]	2019	埃及	30	20	青少年	未提及	健康人群	miR-106b	24	4	6	16
Avansini ^[38]	2017	巴西	65	83	未提及	颞叶癫痫	健康人群	miR-134	42	21	23	62
Avansini ^[38]	2017	巴西	14	16	未提及	颞叶癫痫	健康人群	miR-134	9	4	5	12
Wang ^[39]	2015	中国	117	112	成人	未提及	健康人群	miR-106b-5p	94	21	23	91
Wang ^[40]	2015	中国	77	85	成人	难治性癫痫	健康人群	miR-301a-3p	62	16	15	69

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初筛后总共获得了 573 篇文献，阅读标题和摘要后排除了 112 篇重复文献及 424 篇无关文献。阅读全文后根据排除标准剔除了 20 篇文献，其中 7 篇是会议记录、13 篇无法构建 2×2 列联表。最终本研究纳入 17 篇文献。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究基本特征

纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 偏倚风险评价

根据 QUADAS-2 量表，使用 RevMan 5.4 软件对纳入的文献进行偏倚风险评价，评价结果见图 2。

2.4 Meta 分析结果

Spearman 相关系数为 -0.667, $P>0.05$, 提示不存在阈值效应。Meta 分析结果示合并特异度 ($I^2=62.7%$, $P<0.01$) 和合并敏感度 ($I^2=56.1%$, $P<0.01$) 存在显著异质性，因此采用随机效应模型。

miRNA 在癫痫诊断中合并敏感度为 0.76 [95%CI (0.71, 0.79)]; 特异度为 0.78 [95%CI (0.74, 0.82)]; 阳性似然比为 3.49 [95%CI (2.78, 4.36)]; 阴性似然比为 0.31 [95%CI (0.26, 0.38)]; 诊断比值比为 11.15 [95%CI (7.43, 16.73)] (图 3)。为了评估诊断准确性，绘制了 SROC 曲线 (图 4)，曲线下面积为 0.84 [95%CI (0.80, 0.87)]。

2.5 Meta 回归和亚组分析

Meta 回归结果示：研究组国家之间的差异具有统计学意义 ($P<0.05$) (表 2)。

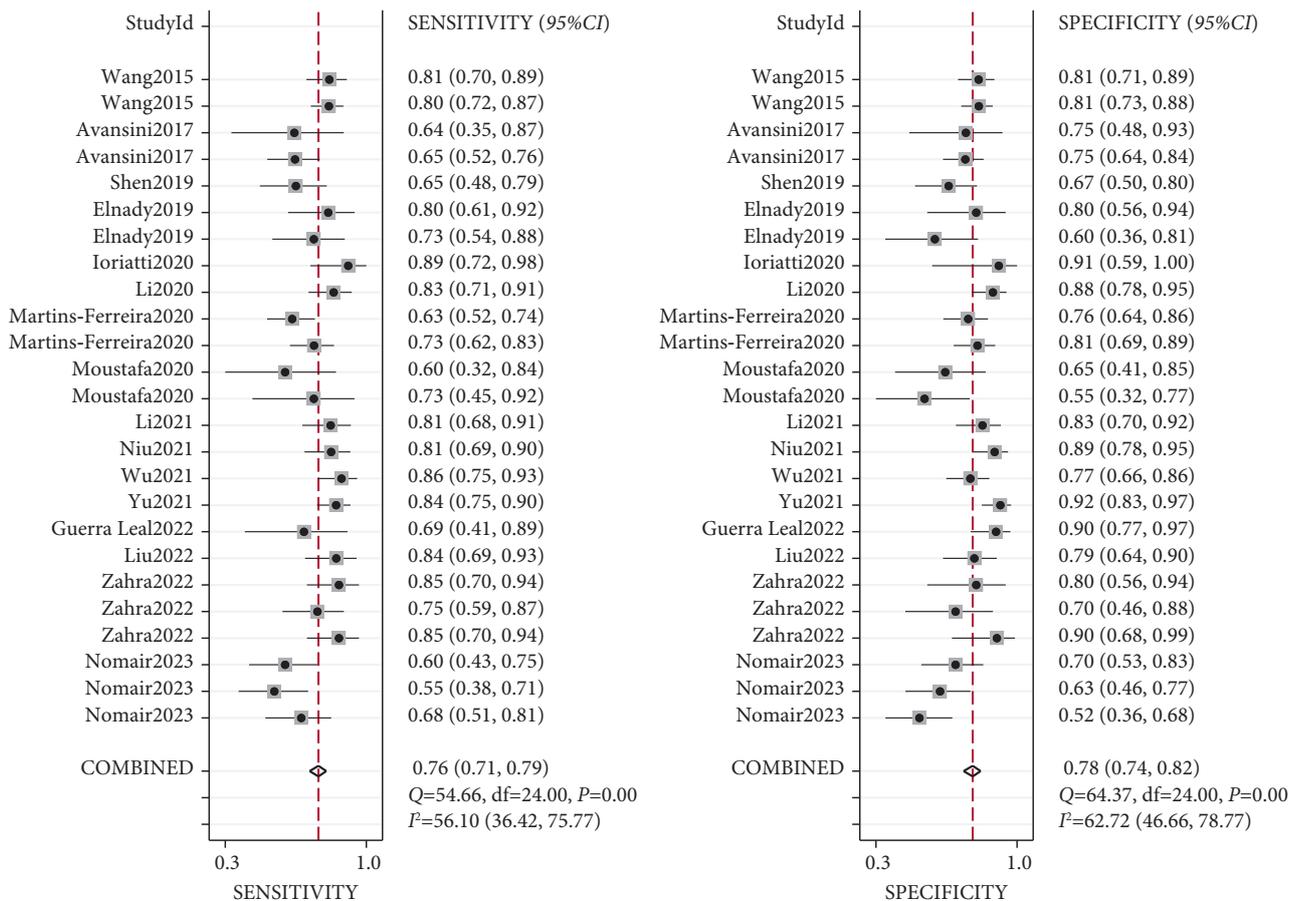


图3 miRNA 诊断癫痫的敏感度和特异度

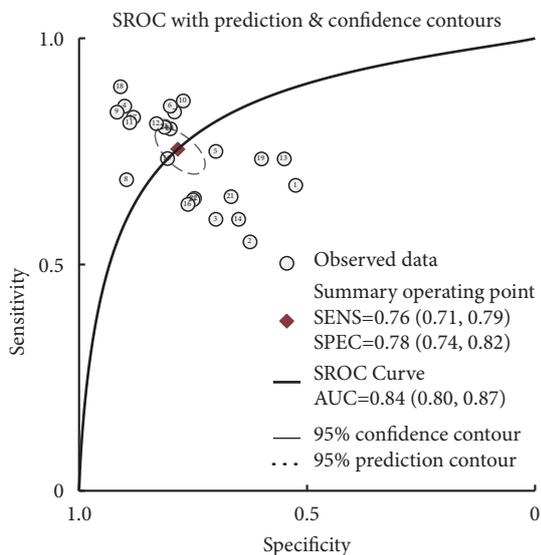


图4 SROC 曲线

亚组分析结果显示：在中国进行的研究的敏感度 0.81 [95%CI (0.78, 0.84)] 和特异度 0.83 [95%CI (0.79, 0.85)] 高于在其他国家进行的研究；miRNA 在诊断青少年癫痫的敏感度 0.82 [95%CI (0.78, 0.86)] 和特异度 0.84 [95%CI (0.80, 0.87)] 高于成人癫痫人群。miRNA 在诊断颞叶癫痫的敏感

表2 miRNA 诊断癫痫的 Meta 回归分析

类别	Coeff	Std.Err	P-value
国家	-0.469	0.1969	0.0262
年龄	-0.54	0.2724	0.0601
癫痫亚型	0.254	0.1804	0.1726
miRNA	-0.402	0.5495	0.4717

度 0.80 [95%CI (0.75, 0.83)] 和特异度 0.83 [95%CI (0.79, 0.87)] 高于其他癫痫亚型，尤其在诊断 MTLE-HS 时敏感度 0.82 [95%CI (0.67, 0.92)] 和特异度 0.9 [95%CI (0.79, 0.96)] 升高。此外，miR-194-5p 在诊断癫痫的敏感度为 0.8 [95%CI (0.69, 0.88)] 和特异度为 0.81 [95%CI (0.71, 0.89)] 高于其他类型 miRNA。详见表 3。

2.6 敏感性分析和发表偏倚

敏感性分析：通过依次对纳入的研究进行逐一排除再进行合并分析，发现结果变化不明显，说明纳入的各项研究对结果无显著影响，考虑异质性并不是由某一项不稳定的实验所引起的(表 4)。

本研究绘制的漏斗图分布是对称的，斜率系数为 P=0.21，表明不存在发表偏倚(图 5)。

表 3 miRNA 诊断癫痫的亚组分析

类别	敏感度		特异度	
	SEN	95%CI	SPE	95%CI
国家				
中国	0.81	0.78, 0.84	0.83	0.79, 0.85
埃及	0.72	0.67, 0.77	0.67	0.61, 0.73
葡萄牙	0.68	0.61, 0.75	0.81	0.75, 0.87
巴西	0.71	0.61, 0.79	0.76	0.67, 0.84
年龄				
青少年	0.82	0.78, 0.86	0.84	0.80, 0.87
成人	0.72	0.68, 0.75	0.72	0.68, 0.75
未提及	0.75	0.68, 0.81	0.77	0.69, 0.83
癫痫亚型				
颞叶癫痫	0.8	0.75, 0.83	0.83	0.79, 0.87
难治性癫痫	0.74	0.66, 0.82	0.8	0.73, 0.86
全面性癫痫	0.74	0.69, 0.79	0.79	0.72, 0.84
MTLE-HS	0.82	0.67, 0.92	0.9	0.79, 0.96
未提及	0.73	0.68, 0.77	0.71	0.66, 0.75
MiRNA 类型				
miR-106b	0.78	0.71, 0.84	0.79	0.72, 0.85
miR-134	0.65	0.53, 0.75	0.75	0.65, 0.83
miR-146a	0.66	0.53, 0.77	0.67	0.53, 0.78
miR-194-5p	0.8	0.69, 0.88	0.81	0.71, 0.89
Other	0.77	0.74, 0.80	0.79	0.76, 0.82

表 4 miRNA 诊断癫痫的敏感性分析

第一作者	敏感度			特异度		
	SEN	95%CI	I ²	SPE	95%CI	I ²
Nomair ^[24]	0.762	0.737, 0.786	56.0	0.792	0.767, 0.815	53.4
Nomair ^[24]	0.766	0.741, 0.790	49.0	0.788	0.763, 0.812	60.0
Nomair ^[24]	0.765	0.740, 0.789	52.7	0.786	0.76, 0.809	62.5
Zahra ^[25]	0.756	0.731, 0.781	55.5	0.781	0.755, 0.804	62.2
Zahra ^[25]	0.76	0.734, 0.784	57.2	0.784	0.759, 0.808	63.0
Zahra ^[25]	0.756	0.731, 0.781	55.5	0.782	0.757, 0.806	63.4
Liu ^[26]	0.757	0.731, 0.781	55.9	0.782	0.757, 0.806	63.4
Guerra Leal ^[27]	0.760	0.735, 0.784	56.8	0.778	0.752, 0.802	60.6
Yu ^[28]	0.753	0.726, 0.778	54.0	0.774	0.748, 0.798	56.6
Wu ^[29]	0.754	0.728, 0.778	53.4	0.783	0.758, 0.807	63.4
Niu ^[30]	0.757	0.731, 0.781	56.3	0.776	0.751, 0.801	60.2
Li ^[31]	0.757	0.731, 0.781	56.5	0.780	0.755, 0.804	62.9
Moustafa ^[32]	0.760	0.735, 0.784	57.1	0.787	0.762, 0.810	59.9
Moustafa ^[32]	0.761	0.736, 0.785	55.6	0.785	0.760, 0.808	62.3

续表 4

第一作者	敏感度			特异度		
	SEN	95%CI	I ²	SPE	95%CI	I ²
Martins-Ferreira ^[33]	0.761	0.735, 0.786	57.0	0.781	0.755, 0.805	63.3
Martins-Ferreira ^[33]	0.768	0.743, 0.792	51.0	0.784	0.758, 0.808	63.3
Li ^[34]	0.756	0.730, 0.780	55.8	0.777	0.751, 0.801	60.5
Ioriatti ^[35]	0.756	0.731, 0.780	54.4	0.781	0.756, 0.805	62.7
Shen ^[36]	0.760	0.735, 0.784	57.1	0.786	0.761, 0.809	61.3
Elnady ^[37]	0.758	0.733, 0.782	57.0	0.782	0.757, 0.806	63.4
Elnady ^[37]	0.763	0.738, 0.787	55.1	0.787	0.762, 0.811	61.5
Avansini ^[38]	0.766	0.740, 0.790	53.3	0.785	0.760, 0.810	63.0
Avansini ^[38]	0.761	0.736, 0.785	56.4	0.783	0.758, 0.807	63.3
Wang ^[39]	0.755	0.728, 0.780	56.0	0.779	0.753, 0.804	63.0
Wang ^[40]	0.756	0.730, 0.781	56.4	0.780	0.754, 0.805	63.1

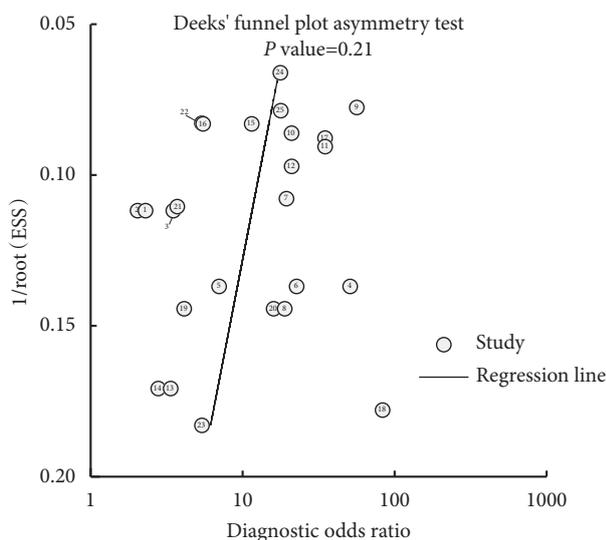


图 5 miRNA 诊断癫痫的漏斗图

3 讨论

癫痫是一种常见且严重的神经系统疾病，严重影响患者的工作、日常活动和身心健康^[41, 42]。2014年，国际抗癫痫联盟修订了癫痫的定义，其中一项是至少两次非诱发性（或反射性）癫痫发作，且发作间期>24 h^[43]。可靠的生物标志物可以在第一次癫痫发作后辅助癫痫诊断，以便尽早开始治疗，而是否可以不必等待第二次发作而尽早开展治疗，尚待进一步研究^[5]。在脑组织难以获得的情况下，能代表脑组织的循环生物标志物就显得尤为重要。脑组织产生的 miRNA 可以进入循环系统，并且在血浆或血清中也非常稳定，已被认为是一种有前途的新型生物标志物^[20]。最近的研究发现，

miRNA 是癫痫发病机制的关键基因调控因子，miRNA 系统的失调已成为癫痫发生的一种机制。循环 miRNA 的表达差异可能是诊断、评估预后和预测治疗反应的有用生物标志物。

本研究结果显示 miRNA 诊断癫痫的敏感度和特异度均>0.75，提示具有较高的诊断价值。本文还进行了亚组分析，结果显示：miRNA 在诊断中国人癫痫的敏感度和特异度高于其他国家人群；miRNA 在诊断颞叶癫痫和内侧颞叶癫痫伴海马硬化方面表现最佳，尤其是在诊断内侧颞叶癫痫伴海马硬化的敏感度和特异度显著高于其他类型的癫痫。此外，miRNA 在诊断青少年癫痫的 SEN 和 SPE 高于成人，表明 miRNA 可能对青少年人群癫痫的诊断更有帮助。

颞叶癫痫是成人癫痫最常见的类型，其临床症状复杂且非特异，很容易被误诊^[38]。颞叶癫痫也是较常见的难治性癫痫类型，其正确诊断能尽早使患者接受正确的治疗，避免误诊所导致严重而持久的后果^[44]。伴有海马硬化的内侧颞叶癫痫是颞叶癫痫的一种特殊类型，约 70%~80% 会发展为药物难治性癫痫，其特点是高分辨率磁共振可见海马萎缩及信号改变。临床上内侧颞叶癫痫伴海马硬化患者脑电图结果通常是非特异性且约 20%~30% 高分辨率磁共振结果为阴性。因此，需要可靠的生物标志物来改善和支持癫痫的诊断。有趣的是，本研究的结果证明了 miRNA 对颞叶癫痫，尤其是伴有海马硬化的内侧颞叶癫痫的有很高的诊断价值，表明它可能是一种可靠的新型诊断工具来辅助诊断。

本研究的局限性：① 纳入文献均为英文文献

及已发表文献,未纳入其他语种及未发表或未出版的文献,结果可能存在一定偏倚;②研究间存在异质性,可能是由于 miRNA 类型不同所致,由于研究数量有限,无法进行详细的亚组分析;③由于文献数量的限制,本研究未能确定用于诊断癫痫的特定 miRNA 类型

综上,miRNA 对癫痫有较高的诊断价值,未来可能成为癫痫诊断的一项新型工具,尤其在诊断内侧颞叶癫痫伴海马硬化上具有巨大潜力。由于纳入研究数量和质量的限制,需开展更全面、更稳健的研究加以验证。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy in adults. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- Johnson EL. Seizures and epilepsy. *The Medical Clinics of North America*, 2019, 103(2): 309-324.
- Martinez B, Peplow PV. MicroRNAs as potential biomarkers in temporal lobe epilepsy and mesial temporal lobe epilepsy. *Neural Regeneration Research*, 2023, 18(4): 716-726.
- Ridley B, Marchi A, Wirsich J, *et al.* Brain sodium MRI in human epilepsy: disturbances of ionic homeostasis reflect the organization of pathological regions. *NeuroImage*, 2017, 157: 173-183.
- Engel J Jr, Pitkänen A, Loeb JA, *et al.* Epilepsy biomarkers. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 4): 61-69.
- Iliescu C, Craiu D. Diagnostic approach of epilepsy in childhood and adolescence. *Maedica*, 2013, 8(2): 195-199.
- Grau-López L, Jiménez M, Ciurans J, *et al.* Clinical predictors of adverse events during continuous video-EEG monitoring in an epilepsy unit. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 2020, 22(4): 449-454.
- Raouf R, Bauer S, El Naggat H, *et al.* Dual-center, dual-platform microRNA profiling identifies potential plasma biomarkers of adult temporal lobe epilepsy. *EBioMedicine*, 2018, 38: 127-141.
- Henshall DC, Hamer HM, Pasterkamp RJ, *et al.* MicroRNAs in epilepsy: pathophysiology and clinical utility. *Lancet Neurol*, 2016, 15(13): 1368-1376.
- Saugstad JA. MicroRNAs as effectors of brain function with roles in ischemia and injury, neuroprotection, and neurodegeneration. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(9): 1564-1576.
- Ou S, Liu X, Xu T, *et al.* miRNA-let-7i modulates status epilepticus via the TLR4 pathway. *Acta Epileptologica*, 2022, 4(1): 20.
- Chen R, Xue G, Hölscher C. The role of the TNF α -mediated astrocyte signaling pathway in epilepsy. *Acta Epileptologica*, 2021, 3(1): 24.
- Wang L, Yue Y, Wang X, *et al.* Function and clinical potential of microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Oncology Letters*, 2015, 10(6): 3345-3353.
- Ghafouri-Fard S, Hussen BM, Abak A, *et al.* Aberrant expression of miRNAs in epilepsy. *Molecular Biology Reports*, 2022, 49(6): 5057-5074.
- Sueri C, Gasparini S, Balestrini S, *et al.* Diagnostic biomarkers of epilepsy. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2018, 19(6): 440-450.
- Ma Y. The challenge of microRNA as a biomarker of epilepsy. *Current Neuropharmacology*, 2018, 16(1): 37-42.
- Claudia Cava, Ida Manna, Antonio Gambardella, *et al.* Potential role of miRNAs as theranostic biomarkers of epilepsy. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 13: 275-290.
- Alsharafi WA, Xiao B, Abuhamed MM, *et al.* miRNAs: biological and clinical determinants in epilepsy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2015, 8: 59.
- Wang S, He X, Bao N, *et al.* Potentials of miR-9-5p in promoting epileptic seizure and improving survival of glioma patients. *Acta Epileptologica*, 2022, 4(1): 33.
- Cattani AA, Allene C, Seifert V, *et al.* Involvement of microRNAs in epileptogenesis. *Epilepsia*, 2016, 57(7): 1015-1026.
- Shao Y, Chen Y. Pathophysiology and Clinical Utility of Non-coding RNAs in Epilepsy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2017, 10: 249.
- Liu D, Zhu J, Shu Y, *et al.* Model-based assessment of a Northwestern Tropical Pacific moored array to monitor intraseasonal variability. *Ocean Modelling*, 2018, 126: 1-12.
- Rodriguez AS, Engel T, Palfi A, *et al.* Tubby-like protein 1 (Tulp1) is a target of microRNA-134 and is down-regulated in experimental epilepsy. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 2017, 9(6): 178-187.
- Nomair AM, Mekky JF, El-hamshary SA, *et al.* Circulating miR-146a-5p and miR-132-3p as potential diagnostic biomarkers in epilepsy. *Epilepsy Research*, 2023, 191: 107089.
- Zahra MA, Kamha ES, Abdelaziz HK, *et al.* Aberrant expression of serum MicroRNA-153 and -199a in generalized epilepsy and its correlation with drug resistance. *Annals of Neurosciences*, 2022, 29(4): 203-208.
- Liu Y, Yu G, Ding YY, *et al.* Expression of miR-155 in serum exosomes in children with epilepsy and its diagnostic value. *Disease Markers*, 2022, 22: 1-6.
- Guerra Leal B, Barros-Barbosa A, Ferreirinha F, *et al.* Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) drug-refractoriness is associated with P2X7 receptors overexpression in the human hippocampus and temporal neocortex and may be predicted by low circulating levels of miR-22. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2022, 16: 910662.
- Yu Y, Du L, Zhang J. Febrile Seizure-related miR-148a-3p exerts neuroprotection by promoting the proliferation of hippocampal neurons in children with temporal lobe epilepsy. *Developmental Neuroscience*, 2021, 43(5): 312-320.
- Wu Y, Zhang Y, Zhu S, *et al.* MiRNA-29a serves as a promising diagnostic biomarker in children with temporal lobe epilepsy and regulates seizure-induced cell death and inflammation in hippocampal neurons. *Epileptic Disorders*, 2021, 23(6): 823-832.
- Niu X, Zhu HL, Liu Q, *et al.* MiR-194-5p serves as a potential biomarker and regulates the proliferation and apoptosis of hippocampus neuron in children with temporal lobe epilepsy. *Journal of the Chinese Medical Association*, 2021, 84(5): 510-516.
- Li R, Hu J, Cao S. The clinical significance of miR-135b-5p and its role in the proliferation and apoptosis of hippocampus neurons in children with temporal lobe epilepsy. *Developmental Neuroscience*, 2020, 42(5-6): 187-194.
- Moustafa M, Abokrysha NT, Eldesoukey NA, *et al.* Role of

- circulating miR 194-5p, miR 106b, and miR 146a as potential biomarkers for epilepsy: a case-control study. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 2020, 56(1): 82.
- 33 Martins-Ferreira R, Chaves J, Carvalho C, *et al.* Circulating microRNAs as potential biomarkers for genetic generalized epilepsies: a three microRNA panel. *European Journal of Neurology*, 2020, 27(4): 660-666.
- 34 Li N, Pan J, Liu W, *et al.* MicroRNA-15a-5p serves as a potential biomarker and regulates the viability and apoptosis of hippocampus neuron in children with temporal lobe epilepsy. *Diagnostic Pathology*, 2020, 15(1): 46.
- 35 Ioriatti ES, Cirino MLA, Lizarte Neto FS, *et al.* Expression of circulating microRNAs as predictors of diagnosis and surgical outcome in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Research*, 2020, 166: 106373.
- 36 Shen CH, Zhang YX, Zheng Y, *et al.* Expression of plasma microRNA-145-5p and its correlation with clinical features in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Research*, 2019, 154: 21-25.
- 37 Elnady HG, Abdelmoneam N, Eissa E, *et al.* MicroRNAs as potential biomarkers for childhood epilepsy. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2019, 7(23): 3965-3969.
- 38 Avansini SH, De Sousa Lima BP, Secolin R, *et al.* MicroRNA hsa-miR-134 is a circulating biomarker for mesial temporal lobe epilepsy. *Plos One*, 2017, 12(4): e0173060.
- 39 Wang J, Tan L, Tan L, *et al.* Circulating microRNAs are promising novel biomarkers for drug-resistant epilepsy. *Scientific Reports*, 2015, 5(1): 10201.
- 40 Wang J, Yu JT, Tan L, *et al.* Genome-wide circulating microRNA expression profiling indicates biomarkers for epilepsy. *Scientific Reports*, 2015, 5(1): 9522.
- 41 Morris G, O'Brien D, Henshall DC. Opportunities and challenges for microRNA-targeting therapeutics for epilepsy. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2021, 42(7): 605-616.
- 42 Wang J, Zhao J. MicroRNA dysregulation in epilepsy: from pathogenetic involvement to diagnostic biomarker and therapeutic agent development. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2021, 14: 650372.
- 43 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- 44 Lee YJ, Kang HC, Bae SJ, *et al.* Comparison of temporal lobectomies of children and adults with intractable temporal lobe epilepsy. *Child's Nervous System*, 2010, 26(2): 177-183.

收稿日期: 2024-04-27 修回日期: 2024-06-13

• 论 著 •

波幅负荷和癫痫样放电评分系统对促肾上腺皮质激素治疗婴儿癫痫性痉挛综合征疗效的评估价值



汤志鸿, 陈伟岗, 尹映仪, 彭倩, 邓皓辉

东莞市妇幼保健院 儿童神经科(东莞 523000)

【摘要】 目的 探讨波幅负荷和癫痫样放电评分(Burden of amplitudes and epileptiform discharges score, BASED)系统在评估促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)联合硫酸镁治疗婴儿癫痫性痉挛综合征(Infantile epileptic spasms syndrome, IESS)患者疗效的评估价值。方法 回顾性收集2015年–2023年东莞市妇幼保健院小儿神经专科收治的符合IESS并予ACTH联合硫酸镁治疗的124例患者的临床及脑电图资料。根据ACTH治疗后14天时是否有癫痫发作分为无发作组($n=74$ 例)和发作组($n=50$ 例),采用BASED系统评价ACTH治疗前后两组脑电图变化与临床疗效之间的关系。脑电图分析内容包括:①异常高波幅背景波;② ≥ 3 个棘波灶的1s格;③成组的多灶性棘波;④阵发性电压衰减。结果 ACTH联合硫酸镁治疗IESS控制率为59.7%(74/124),不同病因患儿控制率比较差异无统计学差异($P=0.09$)。BASED评分提示IESS患儿治疗后脑电图总缓解率为57.2%。其中发作控制组脑电图缓解率为81.0%(60/74),未控制组脑电图缓解率为22.0%(11/50),发作控制组治疗后EEG缓解明显高于未控制组($P<0.001$),脑电图评分与临床疗效相关(Spearman相关系数 $r_p=0.601$, $P<0.001$),相关关系密切。结论 BASED评分与临床疗效相关,BASED评分可以为临床ACTH联合硫酸镁治疗IESS疗效评估提供量化依据。

【关键词】 婴儿癫痫性痉挛综合征;波幅负荷和癫痫样放电评分系统;促肾上腺皮质激素

Valuation of burden of amplitudes and epileptiform discharges score in the efficacy of adrenocorticotrophic hormone therapy for infantile epileptic spasms syndrome

TANG Zhihong, CHEN Weigang, YIN Yingyi, PENG Qian, DENG Haohui

Department of Pediatric Neurology, Dongguan Maternal and Child Health Care Hospital, Dongguan 523000, China

【Abstract】 **Objective** To explore the evaluation value of burden of amplitudes and epileptiform discharges score (BASED) in the efficacy of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) combined with magnesium sulfate therapy for infantile epileptic spasms syndrome (IESS). **Methods** Retrospective collection the clinical and EEG data of 124 patients admitted to the Dongguan Maternal and Child Health Care Hospital from 2015 to 2023, who were diagnosed with IESS and treated with ACTH combined with magnesium sulfate. According to whether there were epileptic seizures 14 days after ACTH treatment, the patients were divided into two groups: non seizure group ($n=74$ cases) and seizure group ($n=50$ cases). The BASED system was used to evaluate the relationship between changes in EEG before and after ACTH treatment and clinical efficacy in both groups. The analysis of electroencephalogram included: ① abnormally high amplitude background waves, ② >3 spike foci, ③ grouped multifocal spikes, ④ paroxysmal voltage attenuation. **Result** The control rate of ACTH combined with magnesium sulfate in the treatment of IESS was 59.7% (74/124), and there was no statistically significant difference in the control rate among children with different etiologies ($P=0.09$). The BASED score suggests that the overall response rate of electroencephalogram (EEG) in infants with epileptic spasm syndrome after treatment was 57.2%. The EEG remission rate in the seizure control group was 81% (60/74), while in the uncontrolled group was 22% (11/50). The EEG remission rate in the seizure control group was significantly higher than

DOI: 10.7507/2096-0247.202404005

基金项目: 东莞市社会发展面上项目(20221800904442)

通信作者: 汤志鸿, Email: zhihong46@163.com



that in the uncontrolled group after treatment ($P<0.001$), and the EEG score was closely related to clinical efficacy (Spearman correlation coefficient $r_p=0.601$, $P<0.001$). **Conclusion** The BASED score is related to clinical efficacy, and it can provide a quantitative basis for evaluating the efficacy of ACTH combined with magnesium sulfate in the treatment of IESS.

【Key words】 Infantile epileptic spasms syndrome; Burden of amplitudes and epileptiform discharges score; Adrenocorticotrophic hormone

婴儿癫痫性痉挛综合征 (Infantile epileptic spasms syndrome, IESS) 包括 West 综合征和出现癫痫性痉挛但不符合 West 综合征所有标准的婴儿, 起病年龄 1~24 月龄 (高峰为 3~12 月龄), 必备条件是屈肌、伸肌或混合性癫痫性痉挛, 常成串发作, 症状对称或不对称^[1], 而对脑电图及合并症的要求相对比较宽松^[2], 发作间期脑电图可表现为高度失律, 也可表现为多灶性或局灶性痫样放电。痉挛发作后发育减慢, 但在病程早期可能不明显。虽然婴儿癫痫性痉挛综合征的预后在很大程度上取决于潜在的病因, 但通过早期控制癫痫发作及异常放电, 可以获得更好的癫痫发作控制及改善发育结局。

脑电图高度失律的消失在传统上被视为 West 综合征治疗结局的重要评估标准^[3], 但由于婴儿癫痫性痉挛综合征对脑电图高度失律的要求相对比较宽松, 部分患儿不存在高度失律的特征。这就提出了需要新的标准来衡量婴儿癫痫性痉挛综合征的治疗效果。2021 提出了波幅负荷和癫痫样放电评分 (Burden of amplitudes and epileptiform discharges score, BASED) 系统^[4], BASED 系统强调脑电图的 2 个重要特征, 即癫痫样放电和背景慢波的波幅, 评定者间可信度高, 与癫痫性痉挛的出现与否密切相关。因此, 本研究对促肾上腺皮质激素 (Adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 联合硫酸镁治疗婴儿癫痫性痉挛综合征的临床和脑电图结局进行分析, 通过采用 BASED 系统对脑电图进行量化分析, 探讨 BASED 评分系统在评估婴儿癫痫性痉挛综合征治疗疗效中的价值。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集 2015 年—2023 年东莞市妇幼保健院小儿神经专科收治的符合 IESS 的患儿, 符合纳入标准 124 例。本研究方案已经获得东莞市妇幼保健院伦理委员会批准, 并取得患儿监护人的知情同意。

1.1.1 纳入标准 (1) 符合 2022 年国际抗癫痫联盟的 IESS 诊断标准: ① 存在癫痫性痉挛发作;

② 起病年龄 1~24 月龄; ③ 脑电图表现为高度失律、多灶或局灶性放电; ④ 伴或不伴发育倒退; (2) 接受 ACTH 联合硫酸镁治疗 14 d; (3) ACTH 治疗前和治疗 14 d 均行视频脑电图检测。

1.1.2 排除标准 临床资料不齐全的患儿。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 收集整理婴儿癫痫性痉挛综合征患者的临床资料: 包括性别、起病年龄、发育情况、发作类型、发作频率、病因学等。

1.2.2 ACTH 联合硫酸镁治疗方案 本研究中 ACTH 治疗剂量统一选用 2~3 U/(kg·d)。ACTH 治疗方案: ACTH (注射用促皮质素针, 上海第一生化药业有限公司, 25 U/支) 加入 5% 葡萄糖溶液 100 mL, 静脉滴注至少 8 h。硫酸镁治疗方案: 25% 硫酸镁 1 mL/(kg·d) 加入 100 mL 5% 葡萄糖溶液中, 静脉滴注时间 >8 h。同时开放 2 根静脉通道或一条中心静脉导管, 微量注射泵输注 ACTH 及硫酸镁两种药物。观察治疗效果为 2 周。ACTH 治疗 1 周时关注血常规、肝肾功能及电解质, 如无异常继续治疗 1 周。2 周后再次复查相关指标、脑电图并收集血样本。治疗期间防治院内感染, 并监测患儿生命体征、测量并记录血压变化, 同时口服钾及钙、维生素 D 预防不良反应。

1.2.3 视频脑电图监测及 2021 BASED 评分 采用 32 导视频脑电图仪, 记录时间均 ≥ 4 h, 至少包括一个完整的清醒睡眠结构周期, 分别在 ACTH 治疗前和治疗 14 d 时进行监测。脑电图由两名获得中国抗癫痫协会脑电图医师资格认证的医师判断。选择患者进入睡眠期后异常放电频率最高时的 5 min 进行 BASED 评分: 评分标准见表 1^[4], 评分包括的元素有: ① 异常高波幅背景波 (除 T3-T5 和 T4-T6 > 300 μV , 其余导联 > 200 μV); ② ≥ 3 个棘波灶的 1s 格; ③ 成组的多灶性棘波; ④ 阵发性电压衰减。

1.2.4 精神运动发育评价 采用 0~6 岁儿童神经心理发育量表测评患儿大运动、精细运动、语言、适应性行为以及社会行为。结果评价: 发育商 (DQ) 正常 > 78; 可疑 DQ 为 72~78; 异常 DQ < 72。

1.2.5 分组与疗效评价 根据 ACTH 联合硫酸镁

治疗 14 d 的反应,分为发作控制组及发作未控制组。发作控制组是指 ACTH 治疗后无痉挛发作。未控制组:治疗后仍存在痉挛发作。采用 BASED 系统对脑电图进行量化打分,治疗后脑电图缓解是指治疗前 4 或 5 分,治疗后 ≤3 分,比较 ACTH 联合硫酸镁治疗前后癫痫发作控制组和未控制组脑电图变化。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 统计学软件。计数资料以相对数描述,组间差异比较采用 χ^2 检验,非参数秩和检验比较发作控制组和未控制组治疗前后脑电图 BASED 评分差异。脑电图 BASED 评分与临床疗效之间的相关性采用 Spearman 相关分析, $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征分析

本研究收集 IESS 患儿共 124 例,其中男 78 例、女 46 例,起病年龄 1 月龄~2 岁,平均 (5.42±0.39) 月龄,发病后均有不同程度的智力及运动发育落后或倒退。按照 2017 年 ILAE 癫痫病因分类标准将病因分为结构、遗传、感染、代谢、免疫及原因不明^[5]。结果显示,87.1% (108/124) 的患儿病因明确,遗传性病因 32 例 (25.8%),结构性病因 66 例 (53.2%),代谢性病因 6 例 (4.8%),感染性病因 4 例 (3.2%),原因不明性 16 例 (12.9%),本组结构性病因以获得结构性病因占比高,其中早产缺氧缺血性脑病 34 例,无免疫性病因患儿。详见表 2。

2.2 疗效及不良反应

ACTH 联合硫酸镁治疗 IESS 控制率为 59.7% (74/124),结构性 (69.7%)、遗传性 (43.8%)、代谢性 (33.3%)、感染性 (50%)、原因不明组 (62.5%) 病因患儿控制率比较差异无统计学差异 ($P=0.09$) (表 2)。ACTH 联合硫酸镁治疗期间的不良反应有:低钾血症 40 例 (32.2%),感染 34 例 (27.5%),肝功能损害 8 例 (6.5%),未出现高血压的病例。

2.3 脑电图 BASED 与 ACTH 联合硫酸镁疗效的关联性分析

IESS 患儿治疗前 84 例可见脑电图高度失律 (67.7%),脑电图均有多量癫痫波发放,监测到痉挛发作。脑电图缓解是指治疗前 4 或 5 分,治疗后 ≤3 分,本组 IESS 患儿治疗前脑电图评分 4~5 分,治疗后脑电图总缓解率为 57.2%。其中治疗后发作控制组 60 例 BASED 为 2~3 分,14 例

表 1 BASED 评分标准

BASED 评分分值	描述
0分	正常脑电图
1分	任何明确的非癫痫样异常
2分	<3个棘波灶,且任何导联上无异常高波幅波
3分	≥3个棘波灶的1s格少于50%,且任何导联上无异常高波幅波或<3个棘波灶,但≥1个导联上有异常高波幅波
4分	≥3个棘波灶的1s格少于50%,且任何导联上有异常高波幅波或不符合5分标准,但具有成组的多灶性棘波或阵发性电压衰减
5分	≥3个棘波灶的1s格≥50%

表 2 发作控制组和未控制组两组临床特征及疗效分析 [$\bar{x} \pm s$, n (%)]

项目	疗效		χ^2	P
	发作控制组 (n=74)	未控制组 (n=50)		
年龄 (月)	4.86±2.53	6.08±5.93		0.17
性别				
男	42/74 (53.8%)	36/50 (57.1%)	2.97	0.09
女	32/74 (46.2%)	14/50 (42.9%)		
病因				
遗传性	14/74 (18.9%)	18/50 (36.0%)	8.07	0.09
结构性	46/74 (62.2%)	20/50 (40.0%)		
代谢性	2/74 (2.7%)	4/50 (8.0%)		
感染性	2/74 (2.7%)	2/50 (4.0%)		
病因不明	10/74 (13.5%)	6/50 (12.0%)		

BASED 4~5 分,脑电图缓解率为 81%。未控制组治疗后 11 例, BASED 2~3 分, 39 例 BASED 4~5 分,脑电图缓解率为 22%。BASED 提示发作控制组治疗后脑电图缓解明显高于未控制组 ($P < 0.001$),治疗后脑电图 BASED 评分与临床疗效之间的相关性采用 Spearman 相关分析,脑电图评分与临床疗效相关 ($P < 0.001$, Spearman 相关系数 $rp=0.601$),且关系密切。

3 讨论

IESS 是 2022 年国际抗癫痫联盟提出的术语,提出该术语的主要目的是对于出现癫痫性痉挛发作的患者给予早期诊断和早期治疗,尽量减少严重的精神运动发育停滞或倒退。West 综合征诊断要求比 IESS 相比更为严格,要符合以下 3 点:① 婴儿期起病的成串癫痫性痉挛发作、高度失律和发育

停滞或倒退。在临床工作中,有很多患者有癫痫性痉挛发作,但未达到 West 综合征的诊断标准,如起病年龄大于 1 岁;② 脑电图尚未达到高度失律的标准,而是表现为多灶或局灶性放电;③ 病程早期可无发育落后。IESS 必备条件:① 癫痫发作,屈肌、伸肌或混合性癫痫性痉挛,常成串发作;② 发作间期脑电图高度失律、多灶性或局灶性痫样放电;③ 痉挛发作后发育减慢,但在病程早期可能不明显。婴儿痉挛症的发病机制尚不完全明确,许多因素可以导致婴儿痉挛症,但很难用单一机制解释婴儿痉挛症的发生,最可能的情况是无论是在分子、受体或细胞水平,正常的大脑神经元/神经元间网络被破坏,导致皮层和皮层下结构之间的异常相互作用^[6]。IESS 的发病率为 30/10 万,基于人群的队列研究表明,IESS 占婴幼儿起病的癫痫的 10%,神经影像学 and 基因检测已被提议用于 IESS 的诊断评估,81% 患儿有确定病因^[7],本研究 87% (108/124) 的 IESS 患儿病因明确,结构性病因占 53.2%,其中以早产缺氧缺血性脑病后遗获得结构性病因占比高。

IESS 认知功能受损与活动性癫痫、脑电图高度失律明显相关,美国神经病协会建议发作开始 1 周内开始治疗可很好改善发育预后;越早开始皮质激素治疗,痉挛控制概率更高。治疗目标包括终止临床发作和脑电图高峰失律图形消失,纠正发育障碍,IESS 综合治疗包括病因治疗、药物治疗、生酮饮食、神经调控和手术治疗^[8],药物治疗推荐 ACTH、泼尼松龙和氨己烯酸为一线治疗药物,首选静脉注射 ACTH。ACTH 对短期痉挛发作的控制和高度失律脑电图的缓解具有显著疗效,并可取得持续治疗反应,即在治疗第 14 d 或之前痉挛发作停止,治疗后 2~4 周脑电图高度失律消失,并持续缓解至第 30 d^[9]。ACTH 抗惊厥作用机制包括:通过负反馈抑制促肾上腺皮质激素释放激素 (Corticotropin releasing hormone, CRH) 过度产生,直接或间接作用于 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 受体和苯二氮类受体。2016 年国家婴儿痉挛联盟进行的一项多中心前瞻性研究表明,ACTH 治疗 IESS 的痉挛控制率为 55%,高于口服激素组 (39%) 及氨己烯酸组 (36%)^[10]。2021 年国家婴儿痉挛联盟 23 个中心进行的研究表明,ACTH (46%) 和口服激素 (44%) 治疗 IESS 的痉挛控制率优于氨己烯酸组 (37%) 及其他非标准治疗组 (8%)^[11]。虽然目前 IESS 治疗指南未明确提出联合使用硫酸镁,但多个研究已支持 ACTH 联合硫酸镁在治疗 IESS 的优

势,ACTH 联合硫酸镁治疗 IESS 的有效率 (发作减少 $\geq 50%$) 高于单独 ACTH 治疗组 (70.8% vs. 53.8%)^[12]。对于一线治疗失败的 IS 患者,硫酸镁联合 ACTH 联合治疗发作控制率为 48.5%^[13]。本研究 ACTH 联合硫酸镁治疗 IESS 控制率为 59.7%,不同病因患儿控制率比较差异无统计学意义。ACTH 常见副作用有激惹、食欲增加、体重增加、睡眠紊乱、消化道出血、免疫抑制和感染、内分泌代谢紊乱、高血压、肾功能衰竭、高血糖、面色苍白、低钙、骨密度下降、多毛、痤疮、眼压升高、脑萎缩、心律失常、梗阻性心肌肥厚。由于 ACTH 有类固醇源性效应,高血压为临床常见的不良反应,既往报道表明 ACTH 治疗期间高血压的发生率 4.00%~26.09%^[14],硫酸镁联合促肾上腺皮质激素方案治疗 IESS 疗效肯定且耐受性良好。硫酸镁参与中枢神经递质的代谢、释放过程,稳定细胞膜的通透性,维持细胞内外离子及神经递质的平衡,维持神经传导功能的稳定性,减少癫痫促发因素。硫酸镁联合 ACTH 治疗 IESS 过程中,既可以起到减少癫痫发作、保护脑神经的作用,还可以预防高血压的发生。本研究采用硫酸镁联合 ACTH 方案治疗未出现高血压不良反应。表明硫酸镁对 ACTH 治疗过程中的高血压有显著的预防作用,有助于顺利完成 ACTH 疗程。

波幅负荷和癫痫样放电评分系统是 IESS 可靠、准确、可行的脑电图分级量表^[15],目前该系统在 ACTH 治疗 IESS 的疗效评价的相关研究较少。BASED 系统对脑电图进行量化评分,重点强调了脑电图的癫痫样放电和背景慢波的波幅,评分包括的元素有:① 异常高波幅背景波 (除 T3-T5 和 T4-T6 $>300 \mu\text{v}$, 其余导联 $>200 \mu\text{v}$); ② ≥ 3 个棘波灶的 1s 格; ③ 成组的多灶性棘波; ④ 阵发性电压衰减。郑苏等^[16] 研究表明 ACTH 治疗 IESS 后脑电图缓解时,提示临床疗效好,BASED 量化可协助临床的疗效判断。本研究对 ACTH 联合硫酸镁治疗 IESS 前后脑电图以上四个元素的量化评分变化进行对比,以阐明其对疗效评价的意义。BASED 显示治疗后脑电图缓解率为 57.2%,其中治疗后发作控制组脑电图缓解率为 81%。未控制组治疗后脑电图缓解率为 22%。发作控制组治疗后 EEG 缓解明显高于未控制组,治疗后脑电图 BASED 评分与临床疗效之间的相关性采用 Spearman 相关分析,脑电图评分与临床疗效相关且关系密切。以量化的方式证实脑电图缓解与临床疗效一致,表明 ACTH 联合硫酸镁治疗 IESS 不仅可以抑制痉挛发作,还可以改善脑电图。

综上,本研究应用 BASED 对 ACTH 治疗前后的脑电图进行量化分析,进一步分析脑电图在判断 ACTH 联合硫酸镁治疗 IESS 疗效中的作用, BASED 评分发作控制组治疗后 EEG 缓解明显高于未控制组,脑电图评分与临床疗效相关, BASED 评分可以为临床 ACTH 联合硫酸镁治疗 IESS 疗效评估提供量化依据。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 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.
- 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.
- 黄茜, 彭镜, 潘邹, 等. 首次促肾上腺皮质激素治疗婴儿癫痫痉挛综合征疗效的影响因素分析. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(1): 60-66.
- John R Mytinger, Jorge Vidaurre, *et al.* A reliable interictal EEG grading scale for children with infantile spasms - The 2021 BASED score. *Epilepsy Research*, 2021, 7: 173.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- Raili Riikonen. Biochemical mechanisms in pathogenesis of infantile epileptic spasm syndrome. *Seizure*, 2023, 105(2): 1-9.
- Nitish Chourasia, Christopher J Yuskaitis, Mark H Libenson, *et al.* Infantile spasms: assessing the diagnostic yield of an institutional guideline and the impact of etiology on long-term treatment response. *Epilepsia*, 2022, 63(5): 1164-1176.
- Puneet Jain, Jitendra K Sahu, Paul S Horn, *et al.* Treatment of children with infantile spasms: a network meta-analysis. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2022, 64(11): 1330-1343.
- Christopher J Yuskaitis, John R Mytinger, Fiona M Baumer, *et al.* Association of time to clinical remission with sustained resolution in children with new-onset infantile spasms. *Neurology*, 2022, 99(22): 2494-2503.
- Kelly G Knupp, Jason Coryell, Katherine C Nickels, *et al.* Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. *Annals of Neurology*, 2016, 79(3): 475-484.
- Zachary M Grinspan, Kelly G Knupp, Anup D Patel, *et al.* Comparative effectiveness of initial treatment for infantile spasms in a contemporary US cohort. *Neurology*, 2021, 97(12): 1217-1228.
- Wang QH, He W, Wang YY, *et al.* Response to magnesium sulfate and adrenocorticotrophic hormone combination therapy for infantile spasms with failed first-line treatments. *Pediatric Investigation*, 2023, 7(1): 29-35.
- He W, Wang QH, Li JW, *et al.* Adrenocorticotrophic hormone combined with magnesium sulfate therapy for infantile epileptic spasms syndrome: a real-world study. *World Journal of Pediatrics*, 2023, 9(9): 1-14.
- 刘秀国, 李久伟, 石秀玉, 等. 硫酸镁预防婴儿痉挛症ACTH治疗相关性高血压病例对照研究. *临床儿科杂志*, 2014, 32(11): 1013-1015.
- Fan YY, Chen D, Wang H, *et al.* Automatic BASED scoring on scalp EEG in children with infantile spasms using convolutional neural network. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2022, 9: 931688.
- 郑苏, 陈述花, 李华, 等. 脑电变化和BASED评分与54例婴儿痉挛症促肾上腺皮质激素疗效的相关性. *山东大学学报(医学版)*, 2022, 60(9): 91-96+101.

收稿日期: 2024-04-10 修回日期: 2024-05-11

卒中后癫痫发作预测模型的构建及危险因素分析



张迎春¹, 何诚成², 张兴国¹, 张君臣¹, 谢林波¹, 武苗¹, 杨鉴洲¹, 赵新宇¹, 谭毅¹

1. 中江县人民医院 神经内科(中江 618100)

2. 中江县人民医院 急诊科(中江 618100)

【摘要】 目的 构建卒中后癫痫发作预测模型, 探讨导致卒中后癫痫发作的危险因素。方法 回顾性分析中江县人民医院 2020 年 7 月–2022 年 9 月入院的符合纳排标准的 1 741 例卒中患者, 随访卒中发生后 1 年内是否发生了卒中后癫痫发作。记录患者性别、年龄、诊断、美国国立卫生研究院卒中量表(National institute of health stroke scale, NIHSS)评分、日常生活活动(Activity of daily living, ADL)评分、检验、影像检查数据。以是否发生卒中后癫痫发作为结果, 对上述数据进行分析。采用最小绝对收缩和选择算子(Least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归分析筛选预测变量, 进行多因素 Logistic 回归分析。按 7 : 3 的比例将数据随机拆分为训练集与验证集, 并构建模型、计算 C 指数、绘制列线图、校准图、受试者工作特征曲线、决策曲线, 进而评估模型的性能及临床应用价值。**结果** LASSO 回归筛选得到了 NIHSS 评分、同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)、天门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST)、血小板计数、高尿酸血症、低钠血症、额叶病灶、颞叶病灶、桥脑病灶 9 个系数非零的预测变量。多变量逻辑回归分析显示, NIHSS 评分、Hcy、高尿酸血症、低钠血症、桥脑病灶与卒中后癫痫发作呈正相关, AST、血小板计数与卒中后癫痫发作呈负相关。建立了用于卒中后癫痫发作预测的列线图。训练集与验证集 C 指数分别为 0.854[95%CI (0.841, 0.947)]、0.838[95%CI (0.800, 0.988)], ROC 曲线下面积分别为 0.842[95%CI (0.777, 0.899)]、0.829[95%CI (0.694, 0.936)]。**结论** 这 9 个变量有可能用于卒中后癫痫发作的预测, 同时, 提供了关于其危险因素的新见解。

【关键词】 卒中; 癫痫发作; 预测模型; 危险因素

Construction of a prediction model and analysis of risk factors for seizures after stroke

ZHANG Yingchun¹, HE Chengcheng², ZHANG Xingguo¹, ZHANG Junchen¹, XIE Linbo¹, WU Miao¹, YANG Jianzhou¹, ZHAO Xinyu¹, TAN Yi¹

1. Department of Neurology, People's Hospital of Zhongjiang, Zhongjiang 618100, China

2. Emergency Department, People's Hospital of Zhongjiang, Zhongjiang 618100, China

Corresponding author: ZHANG Yingchun, Email: 2447198164@qq.com

【Abstract】 **Objective** Constructing a prediction model for seizures after stroke, and exploring the risk factors that lead to seizures after stroke. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 1 741 patients with stroke admitted to People's Hospital of Zhongjiang from July 2020 to September 2022 who met the inclusion and exclusion criteria. These patients were followed up for one year after the occurrence of stroke to observe whether they experienced seizures. Patient data such as gender, age, diagnosis, National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score, Activity of daily living (ADL) score, laboratory tests, and imaging examination data were recorded. Taking the occurrence of seizures as the outcome, an analysis was conducted on the above data. The Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression analysis was used to screen predictive variables, and multivariate Logistic regression analysis was performed. Subsequently, the data were randomly divided into a training set and a validation set in a 7:3 ratio. Construct prediction model, calculate the C-index, draw nomogram, calibration plot, receiver operating characteristic (ROC) curve, and decision curve analysis (DCA) to evaluate the model's performance and clinical application value. **Results** Through LASSO regression, nine non-zero coefficient predictive variables were identified: NIHSS score, homocysteine (Hcy),

DOI: 10.7507/2096-0247.202405001

基金项目: 德阳市科学技术局 2022 年度德阳市科技计划 (2022SCZ109)

通信作者: 张迎春, Email: 2447198164@qq.com



aspartate aminotransferase (AST), platelet count, hyperuricemia, hyponatremia, frontal lobe lesions, temporal lobe lesions, and pons lesions. Multivariate logistic regression analysis revealed that NIHSS score, Hcy, hyperuricemia, hyponatremia, and pons lesions were positively correlated with seizures after stroke, while AST and platelet count were negatively correlated with seizures after stroke. A nomogram for predicting seizures after stroke was established. The C-index of the training set and validation set were 0.854 [95%CI (0.841, 0.947)] and 0.838 [95%CI (0.800, 0.988)], respectively. The areas under the ROC curves were 0.842 [95%CI (0.777, 0.899)] and 0.829 [95%CI (0.694, 0.936)] respectively. **Conclusion** These nine variables can be used to predict seizures after stroke, and they provide new insights into its risk factors.

【Key words】 Stroke; Seizures; Prediction model; Risk factors

卒中是对我国人民健康具有重大威胁的疾病, 据 2019 年全球疾病负担研究结果显示, 我国在 2019 年有 394 万新的卒中病例, 2 876 万现存患病病例, 有 82.6% 为缺血性卒中^[1]。卒中具有其较高的致死率和致残率, 是我国成人致死、致残的重要原因^[2], 而卒中后癫痫发作是卒中的重要并发症, 其发生率为 5 ~ 7%^[3]。因卒中患者数众多^[1], 故而卒中后癫痫发作也较为多见。严重影响了患者的生存质量, 并具有意外伤害发生风险。目前尚不能准确地解释卒中后癫痫发作的发病机制^[3]。卒中后癫痫发作尚不能被很好的预测, 其危险因素也不十分明确。通过一些机器学习算法构建预测模型可以进行临床预测并提取相关危险因素。可靠地预测卒中后癫痫发作的可能性将有助于临床医生决定是否对癫痫诊断治疗做准备。构建卒中后癫痫发作的预测模型, 可对卒中后癫痫发作高风险的卒中患者进行早期预警和防范, 从而, 降低对患者的生活质量的影响, 减少患者意外伤害发生的风险, 同时, 可进一步提高对卒中后癫痫发作的危险因素的认识。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析中江县人民医院 2020 年 7 月—2022 年 9 月入院的卒中患者, 随访卒中发生后 1 年内是否发生了卒中后癫痫发作。本研究通过了中江县人民医院伦理委员会审查并批准(批件号: JLS-2022-033) 及所有患者或监护人知情同意。

1.1.1 纳入标准 ① 2020 年 7 月—2022 年 9 月间首次发作脑卒中入院的患者, 且发病后随访 1 年期间内未再发脑卒中; ② 住院期间计算机断层扫描(Computed tomography, CT)、核磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)、数字剪影血管造影术(Digital subtraction angiography, DSA)等影像学明确脑卒中患者; ③ 癫痫发作诊断基于国际抗癫痫联盟癫痫发作 2017 年的诊断标准。

1.1.2 排除标准 ① 既往发生过脑卒中的患者; ② 随访期间再发脑卒中患者; ③ 既往有癫痫病史; ④ 腔隙性卒中; ⑤ 住院期间及随访期间诊断有恶性肿瘤的患者; ⑥ 患者既往及随访期间发生过严重脑外伤包括颅内出血、脑挫伤等, 做过开颅手术, 患过脑炎等; ⑦ 癫痫发作不确切的患者; ⑧ 存在非卒中的因其他严重疾病导致的痫样发作。

1.2 方法

记录患者性别、年龄、诊断、NIHSS 评分、ADL 评分、病灶部位、医学检验结果、医学影像检查结果等数据。以是否发生卒中后癫痫发作为结果, 对这些卒中患者的上述数据进行分析。采用最小绝对收缩和选择算子(Least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归分析筛选预测变量, 随后, 进行多因素 Logistic 回归分析。对这两组患者中随机获取的 70% 的数据集作为训练集, 对他们的数据采用多元逻辑回归算法构建卒中后癫痫发作的预测模型。然后使用剩下的 30% 未参与构建模型的患者作为验证集, 将他们的数据用于预测模型的验证。采用 C 指数、受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic, ROC)、校准曲线及决策曲线分析(Decision curve analysis, DCA)评估模型效能。

1.3 数据处理与统计学分析

采用变量的均值填充数据中的缺失值。NIHSS 评分 ≤ 4 标记“1”, ≥ 5 且 ≤ 20 标记“2”, ≥ 21 标记“3”。ADL 评分 ≤ 40 标记“1”, ≥ 41 且 ≤ 60 标记“2”, ≥ 61 标记“3”。计算其余连续变量填充缺失值前的中位数和四分位数并为变量分配标签, 规则为: \leq 下四分位数值为“1”, $>$ 下四分位数值且 \leq 中位数值为“2”, $>$ 中位数值 \leq 上四分位数值为“3”, $>$ 上四分位数值为“4”。首先, 使用 R 软件中的 glmnet 包进行了 LASSO 回归分析对数据集中的变量进行筛选。随后, 根据 LASSO 回归的结果, 进行多因素 Logistic 回归分析, 然后, 再使用 R 软件中的“caret”包、

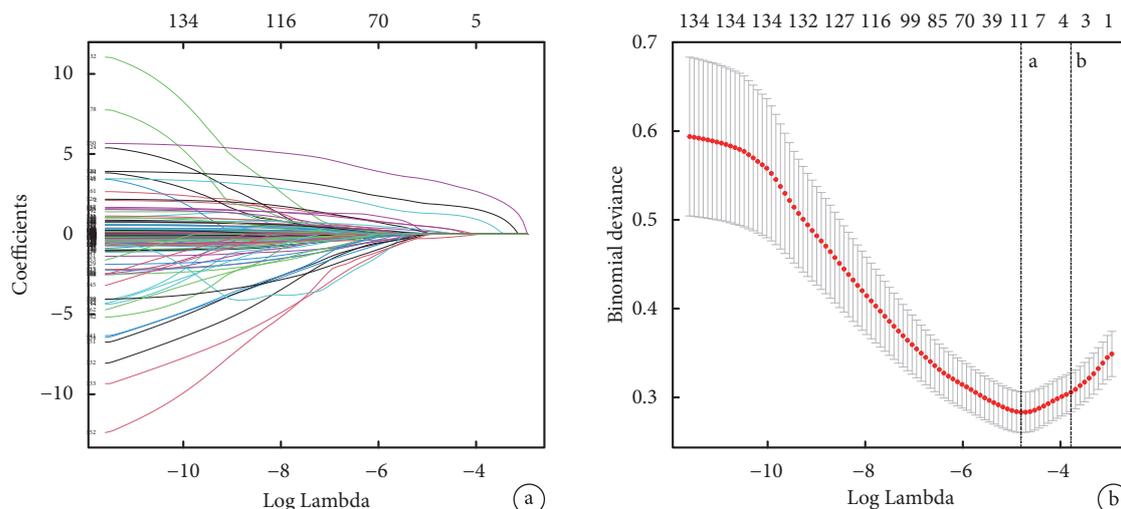


图 1 最小绝对收缩和选择算子 (LASSO) 回归分析

a 为 LASSO 回归选择预测相关变量的路径图, Coefficients 为回归系数; b 为 LASSO 回归交叉验证误差与 lambda 关系图, Binomial deviance 为二项式偏差。虚线 a 表示对应于交叉验证错误最小的 λ 值的自然对数。虚线 b 表示对应于交叉验证错误在最小误差一个标准误差之内的最大 λ 值最大值的自然对数。其交叉验证错误最小的 λ 值 $\lambda_{min}=0.008166942$

表 1 LASSO 回归分析纳入的变量

系数为零的变量 (153个)	系数非零的变量 (9个)
变量名称 性别、ADL评分、载脂蛋白B、单胺氧化酶、白蛋白、三碘甲状原氨酸、腺苷脱氨酶、葡萄糖、钠离子浓度、淋巴细胞百分比、单核细胞绝对值、载脂蛋白A1、动脉二氧化碳分压、B型脑钠肽BNP、甘油三酯、r-谷氨酰基转移酶、铁、抗碱血红蛋白、估算肾小球滤过率、红细胞压积、全血总氧浓度、患者体温下的肺泡动脉氧分压差、肌酐、血清5' 核苷酸酶、血红蛋白浓度、钾、凝血酶时间、酸碱度、平均红细胞血红蛋白含量、动脉氧分压与肺泡氧分压之比、肺泡动脉氧分压差、平均红细胞体积、总胆红素、总胆固醇、游离脂肪酸、氯、胱抑素、低密度脂蛋白胆固醇、患者体温下的动脉二氧化碳分压、平均红细胞血红蛋白浓度、有核红细胞百分比、血β2微球蛋白、白细胞计数、中性粒细胞绝对值、不饱和铁结合力、红细胞计数、乳酸脱氢酶、尿酸、二氧化碳结合力、球蛋白、总胆汁酸、b型糖化血红蛋白、空腹血糖、钙离子浓度、肌红蛋白、患者体温下的动脉氧分压、嗜酸性粒细胞绝对值、糖化血红蛋白、患者实际总二氧化碳浓度、患者吸氧浓度、国际标准化比值、嗜碱性粒细胞绝对值、全血总二氧化碳浓度、总血红蛋白浓度、嗜酸性粒细胞百分比、胆碱酯酶、α羟基丁酸脱氢酶、丙氨酸氨基转移酶、心肌缺血修饰蛋白、C反应蛋白、甲状腺素、a型糖化血红蛋白、总铁结合力、钠、非糖化血红蛋白、患者体温下的平均肺泡氧分压、前白蛋白、碱性磷酸酶、天门冬氨酸/丙氨酸比值、无机磷、单核细胞百分比、阴离子间隙、间接胆红素、全血氧饱和度、平均肺泡氧分压、钾离子作为可测定阳离子的阴离子间隙、白蛋白结合力、中性粒细胞百分比、氯离子浓度、总蛋白、谷胱甘肽还原酶、钙、尿素、超敏C反应蛋白、尿酸碱度、D-二聚体定量、淋巴细胞绝对值、肌酸激酶心肌同工酶、白蛋白/球蛋白比值、Ph7.4时钙离子浓度、载脂蛋白E、镁、载脂蛋白a、有核红细胞绝对值、嗜碱性粒细胞百分比、维生素C、尿葡萄糖、诊断(高血压病、高同型半胱氨酸血症、低钾血症、颈椎间盘突出、颈椎退行性病变、肺部感染、低蛋白血症、双侧颈总动脉斑块形成、心功能不全、血脂异常、肾功能不全、电解质紊乱、前列腺增生、甲状腺功能、颈动脉硬化、颈椎病、轻度贫血、右侧大脑中动脉狭窄、中度贫血、右侧锁骨下动脉斑块形成、心脏瓣膜病)、基底节区病灶、顶叶病灶、岛叶病灶、半卵圆中心病灶、放射冠病灶、外囊病灶、脑干病灶、丘脑病灶、脑内散在病灶、小脑半球病灶、大脑半球病灶、大脑中动脉供血区梗死、小脑蚓部病灶、海马病灶、延髓病灶、中央前回病灶、桥臂病灶、豆核病灶、尾核病灶、顶枕叶交界区病灶、内囊病灶、胼胝体病灶、颞枕叶分水岭区病灶、枕顶叶分水岭区病灶、桥小脑角区病灶	NIHSS评分、同型半胱氨酸、天门冬氨酸氨基转移酶、血小板计数、高尿酸血症、低钠血症、额叶病灶、颞叶病灶、桥脑病灶

注: 在LASSO回归中, 一个重要的特性是它能够进行特征选择和回归系数的收缩, 系数为零的变量在模型中的贡献被认为是可以被忽略的影响较小的特征。系数非零的变量被认为是对目标变量有重要影响的特征

“rms”包、“ROCR”包、“rmda”包进行拆分数据、构建模型、计算C指数、绘制列线图、校准图、受试者工作特征曲线、决策曲线, 进而评估模型的性能及临床应用价值。所有数据均已匿名处理, 使用了SPSS(版本20.0)和R(版本4.2.3)进行分析,

$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 1 741 例脑卒中患者, 对这些患者随访

1 年, 共有 73 例有癫痫发作。训练集样本数 1 221, 癫痫发作样本数 54。验证集样本数 520, 癫痫发作样本数 19。

2.2 LASSO 回归分析

LASSO 回归分析是通过整合最佳性能参数来避免过拟合, 从而生成更简单且更易解释的模型并筛选变量的一种流行方法。图 1 展示了 LASSO 回归分析的结果。总共有 162 个变量纳入 LASSO 回归分析, 最终筛选得到了 9 个系数非零的预测变量, 如表 1 所示。

2.3 多因素 Logistic 回归分析结果

表 2 列出了多因素逻辑回归分析的结果。其中变量分级 Level 1 - Level 4 的具体情况详见表 3。结果表明, NIHSS 评分、同型半胱氨酸、高尿酸血症、低钠血症、桥脑病灶是与卒中后癫痫发作呈正相关的独立因素。天门冬氨酸氨基转移酶、血小板计数是与卒中后癫痫发作呈负相关的独立因素。

2.4 构建预测模型

根据 LASSO 回归结果, 建立卒中后癫痫发作与否的预测模型的列线图, 如图 2 所示。患者卒中发生后, 依次对应列线图中具体分值, 并通过各项分值的总和对应卒中后癫痫发作与否的概率。

2.5 列线图效能验证

采用 C 指数、ROC 曲线下面积、校准曲线及决策曲线分析验证模型效能。如图 3 所示。结果显示, 训练集中 C 指数为 0.854 [95%CI, (0.841, 0.947)], ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.842 [95%CI (0.777, 0.899)], 验证集中 C 指数为 0.838 [95%CI (0.800, 0.988)], ROC-AUC 为 0.829 [95%CI (0.694, 0.936)], 说明该模型预测卒中后癫痫发作风险具有中偏高的效能。校准曲线 Bootstrap 重复抽样设置 1 000 次, 训练集平均绝对误差为 0.009; 验证集平均绝对误差为 0.015。同时, 训练集中校准曲线与标准曲线能较好贴合。决策曲线对该模型临床效能评估显示, 当训练集与验证集阈概率分别为 0.01 ~ 0.94 与 0.01 ~ 0.83 时, 具有临床净获利, 表明使用该模型具有临床应用效能。

3 讨论

本研究构建了基于 NIHSS 评分、同型半胱氨酸、天门冬氨酸氨基转移酶、血小板计数、是否有高尿酸血症与低钠血症、是否有额叶病灶、颞叶病灶及桥脑病灶这 9 项指标的一个卒中后癫痫发作的列线图预测模型。多变量逻辑回归分析显示, NIHSS 评分、血同型半胱氨酸浓度、高尿酸血症、

表 2 多因素 Logistic 回归分析结果

变量	OR 值	95%CI	P 值
NIHSS 评分			
Level 1	参考项		
Level 2	2.34	1.14, 4.77	0.02
Level 3	5.29	1.70, 16.50	<0.01
同型半胱氨酸			
Level 1	参考项		
Level 2	1.78	0.60, 5.24	0.30
Level 3	2.35	0.89, 6.18	0.08
Level 4	3.66	1.36, 9.89	0.01
天门冬氨酸氨基转移酶			
Level 1	参考项		
Level 2	0.43	0.18, 1.01	0.05
Level 3	0.29	0.12, 0.72	0.01
Level 4	0.27	0.13, 0.54	<0.001
血小板计数			
Level 1	参考项		
Level 2	0.65	0.25, 1.70	0.38
Level 3	0.47	0.22, 1.00	0.05
Level 4	0.60	0.24, 1.49	0.27
高尿酸血症 (是)	4.07	2.02, 8.20	<0.001
低钠血症 (是)	8.40	4.06, 17.38	<0.001
额叶病灶 (是)	1.78	0.92, 3.42	0.09
颞叶病灶 (是)	2.01	0.97, 4.18	0.06
桥脑病灶 (是)	67.75	20.56, 223.32	<0.001

表 3 表 2 中变量的分级

变量 (单位, 我院检验参考值)	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4
NIHSS 评分	≤ 4	≥ 5 且 ≤ 20	≥ 21	-
同型半胱氨酸 (umol/L, <15.00)	≤ 12.5	>12.5 且 ≤ 15.5	>15.5 且 ≤ 19.8	>19.8
天门冬氨酸氨基转移酶 (u/L, 15.0 ~ 45.0)	≤ 17.5	>17.5 且 ≤ 21.45	>21.45 且 ≤ 28.1	>28.1
血小板计数 (10 ⁹ /L, 100.0 ~ 350.0)	≤ 133.0	>133.0 且 ≤ 171.0	>171.0 且 ≤ 221.0	>221.0

低钠血症、桥脑病灶是与卒中后癫痫发作呈正相关的危险因素。血天门冬氨酸氨基转移酶浓度、血小板计数是与卒中后癫痫发作呈负相关的危险因素。

目前卒中后癫痫发作的发病机制不十分清楚, 一般认为, 卒中发生后, 由于缺血缺氧、代谢紊乱、离子通道功能障碍、生化功能障碍导致的电生理稳

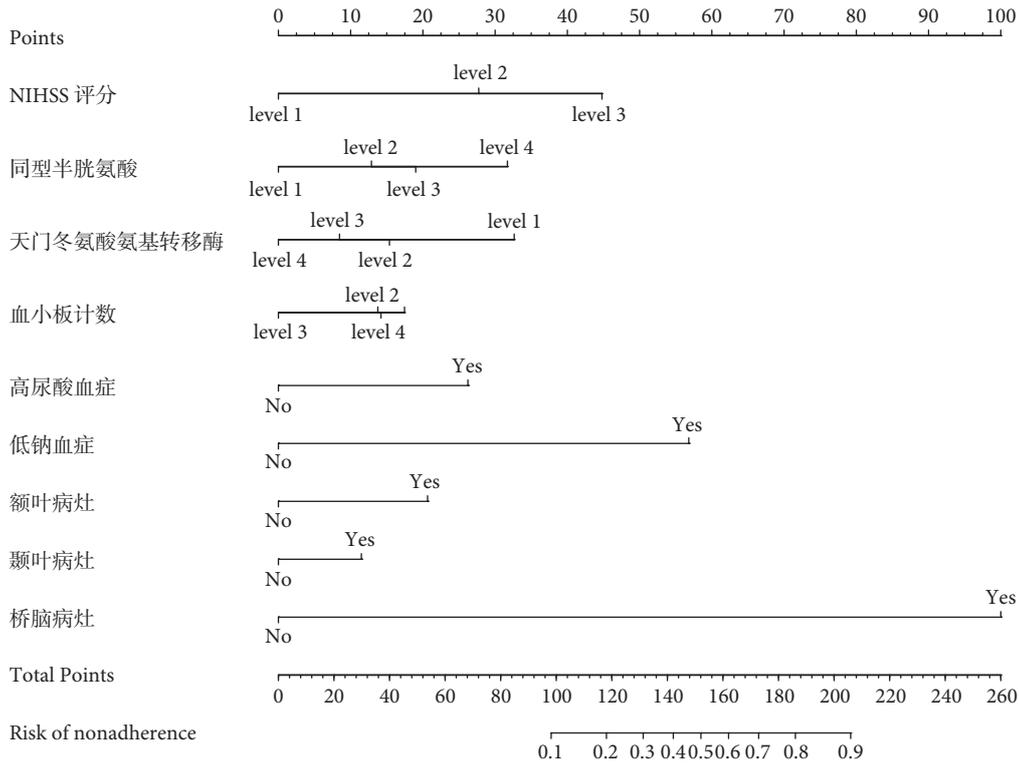


图2 脑梗死后癫痫发作预测模型的列线图

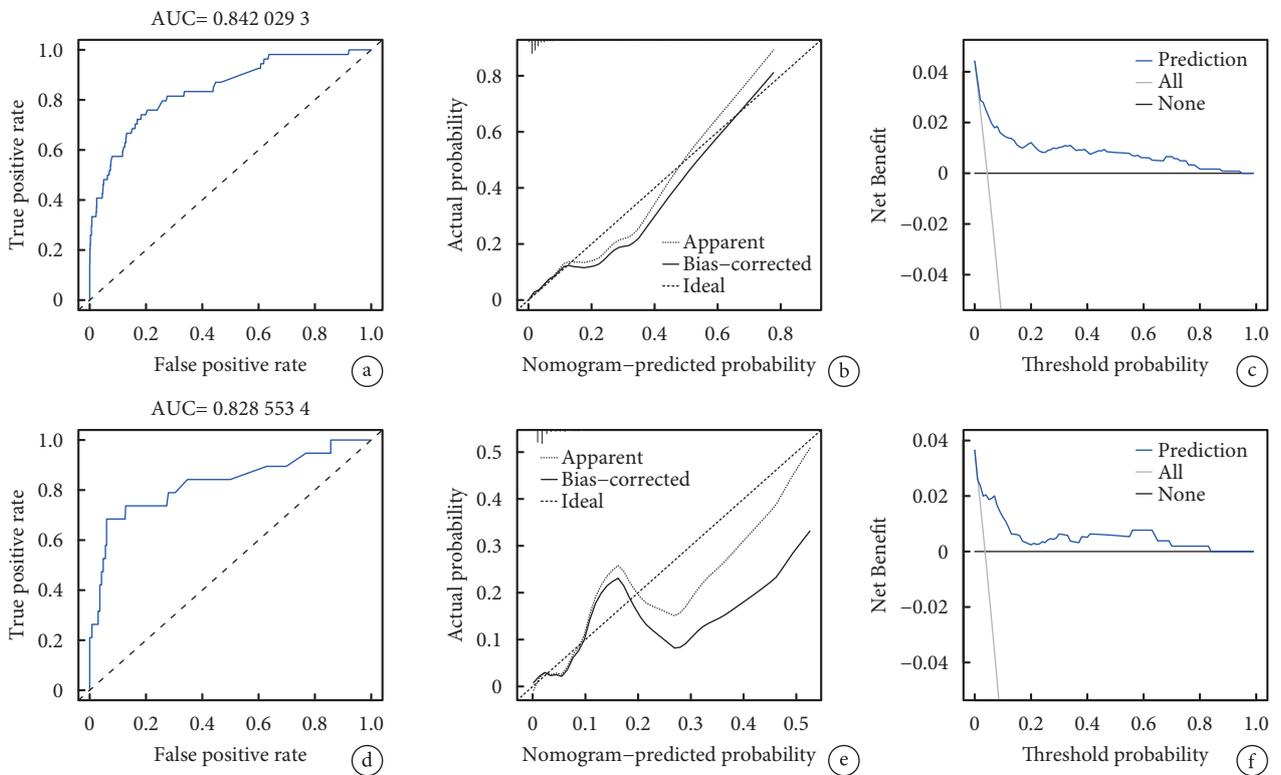


图3 训练集与验证集的受试者工作特征曲线、校准曲线及决策曲线

a、b、c 分别为训练集的受试者工作特征曲线、校准曲线及决策曲线；d、e、f 分别为验证集的受试者工作特征曲线、校准曲线及决策曲线。其中，True Positive Rate 为真阳性率，False positive rate 为假阳性率。Actual probability 为实际概率，Nomogram-predicted probability 为列线图预测概率，Apparent 为观测曲线 Ideal 为理想曲线 Bias-corrected 偏差校正后曲线，Net Benefit 为净获益值，Threshold probability 为阈概率，Prediction 为预测曲线，All 表示所有样本均为阳性（即对所有样本采取干预措施）的曲线，None 表示所有样本均为阴性（即对不采取任何干预措施）的曲线

定性和神经递质平衡的变化等,以及大脑血流动力学改变,慢性炎症反应、瘢痕形成、血管再生、神经变性等病理改变、遗传因素等因素导致卒中后癫痫发作^[3-4]。卒中后癫痫发作的预测模型构建与危险因素的分析可对卒中后癫痫发作高风险的卒中患者进行早期预警和防范,同时,可进一步提高对卒中后癫痫发作的危险因素的认识。

NIHSS 评分^[5-7]、卒中部位^[8-9]、额叶病灶^[10-11]、颞叶病灶^[12]、血钠值^[13]等被发现为卒中后癫痫发作的危险因素,一些被用于构建预测模型。这些与我们这项研究结果一致。NIHSS 评分体现了脑卒中严重程度,而额叶、颞叶病灶为大量前循环供血区。本研究还提示后循环供血区的桥脑病灶也是卒中后癫痫发作的危险因素,而且桥脑病灶在我们的列线图上分值占比最高。桥脑梗死多具有严重症状,具有较高的致残率、致死率,严重危害健康^[14],这与 NIHSS 评分表现出的卒中严重程度与卒中后癫痫发作正相关一致。此外,卒中患者合并低钠血症时,低钠血症可引起神经系统的损伤引发癫痫^[15-16]。

我们的研究发现了一些目前研究较少的与卒中后癫痫发作相关的因素:同型半胱氨酸、天门冬氨酸氨基转移酶、血小板计数、合并高尿酸血症。目前有研究表明高同型半胱氨酸血症可能通过 DNA 甲基化、N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic, NMDA)受体、Ca²⁺通道、高同型半胱氨酸-硫代内酯的神经毒性等机制促进癫痫发生^[17]。有研究发现癫痫患者脑脊液中天门冬氨酸氨基转移酶活性有升高,差异有统计学意义^[18]。还有研究发现癫痫患者血清尿酸水平显著高于对照组^[19],同时,血清尿酸水平和癫痫发作、难治性癫痫对治疗的反应密切相关^[20]。有研究意外发现 24% 的儿童癫痫患者在接受生酮饮食治疗前存在轻度血小板增多,且在尚未进行癫痫治疗的患者中最为明显,而他们血小板增多在生酮饮食治疗期间逐渐缓解^[21]。此外,部分抗癫痫发作药物可引起低钠血症^[16]、高同型半胱氨酸血症^[17]、血小板计数下降^[22]及尿酸水平升高^[20],间接显示了这些因素也与癫痫的发生发展有关。

该研究尚有一定局限性:为一项单中心研究,且未得到外部临床数据的验证。但该研究纳入模型中的 9 个因素很易获得,为卒中住院患者常规检查结果,在临床中容易得到应用。根据卒中后癫痫发作预测模型,对卒中后癫痫发病相关危险因素进行相应地风险评估和危险分层,有利于提高临床对卒中后癫痫发作高风险的卒中患者进行早期预警

和防范,降低意外伤害发生。同时,提供了一些对卒中后癫痫发作危险因素的新见解。部分危险因素在卒中后癫痫的发生发展中的作用尚待进一步的验证和研究。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, *et al.* China stroke statistics: an update on the 2019 report from the national center for healthcare quality management in neurological diseases, china national clinical research center for neurological diseases, the chinese stroke association, national center for chronic and non-communicable disease control and prevention, chinese center for disease control and prevention and institute for global neuroscience and stroke collaborations. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, 7(5): 415-450.
- 2 《中国脑卒中防治报告2021》编写组.《中国脑卒中防治报告2021》概要. *中国脑血管病杂志*, 2023, 20(11): 783-793.
- 3 卢葭, 刘献增. 脑卒中后痫性发作与癫痫临床诊治的研究进展. *山东医药*, 2019, 59(13): 99-102.
- 4 Pitkanen A, Roivainen R, Lukasiuk K. Development of epilepsy after ischaemic stroke. *Lancet Neurol*, 2016, 15(2): 185-197.
- 5 Galovic M, Dohler N, Erdelyi-Canavese B, *et al.* Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the select score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol*, 2018, 17(2): 143-152.
- 6 于跃. 基于机器学习的急性缺血性脑卒中后癫痫预测模型构建与评价. 青岛大学, 硕士学位论文, 2023: 1-54.
- 7 王芳, 王喜玲, 陈文丽, 等. 神经功能损伤与脑卒中后继发性癫痫的相关性分析. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(11): 2084-2087.
- 8 Strzelczyk A, Haag A, Raupach H, *et al.* Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. *J Neurol*, 2010, 257(8): 1322-1326.
- 9 郭娜, 陈佳伟, 侯冰洁, 等. 脑卒中后癫痫危险因素及列线图预测模型构建. *四川医学*, 2021, 42(05): 496-500.
- 10 Yamada S, Nakagawa I, Tamura K, *et al.* Investigation of poststroke epilepsy (inpose) study: a multicenter prospective study for prediction of poststroke epilepsy. *J Neurol*, 2020, 267(11): 3274-3281.
- 11 樊志霞. 缺血性脑卒中后早期癫痫发作和晚期癫痫发作的危险因素分析. 河北医科大学, 硕士学位论文, 2023: 1-34.
- 12 曾榕, 刁丽梅. 缺血性脑卒中后癫痫危险因素及预测模型研究. *医学研究杂志*, 2024, 53(02): 173-177.
- 13 慕鹏莺, 王梦碧, 刘晓荷, 等. 脑梗死后血清sil-2r, lp-pla2水平变化对继发癫痫的预测作用. *卒中与神经疾病*, 2022, 29(4): 344-348.
- 14 尼沙古丽·吐尔逊, 朱沂. 桥脑梗死的研究进展. *神经损伤与功能重建*, 2014, 10(1): 59-60.
- 15 刘慧敏, 李明龙. 低钠血症诊疗研究进展. *中华老年多器官疾病杂志*, 2018, 17(3): 233-236.
- 16 吴兴饶, 孔庆霞. 卒中后癫痫合并低钠血症一例. *中国卒中杂志*, 2017, 12(4): 345-349.
- 17 郭佳, 吕邵敏, 刘瑞寒, 等. 高同型半胱氨酸血症与癫痫关系的研究进展. *癫痫与神经电生理学杂志*. 2023, 32(4): 233-238.

- 18 刘辰庚, 高原, 王培昌. 5种脑脊液酶在癫痫和帕金森病中的检测应用. 国际检验医学杂志, 2018, 39(23): 2853-2856.
- 19 梁维, 潘剑罡, 廖志敏, 等. 不同类型癫痫患者血清尿酸和神经元特异性烯醇化酶水平的变化. 广东医科大学学报, 2023, 41(5): 556-558.
- 20 陈凡, 侯群, 蒋艳. 尿酸在癫痫患者中作用的研究进展. 浙江临床医学, 2023, 25(01): 151-153.
- 21 Dressler A, Chiara H, Benninger F, *et al.* Effects of the ketogenic diet on platelet counts and global coagulation tests in childhood epilepsy. *Seizure*, 2020, 80: 31-37.
- 22 孔丽. 丙戊酸钠对癫痫患者血小板计数及出血时间的影响. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(20): 2420-2420.

收稿日期: 2024-05-02 修回日期: 2024-05-21

• 综述 •

线粒体自噬在癫痫中的研究进展



高源, 陈阳美

重庆医科大学附属第二医院 神经内科(重庆 404100)

【摘要】 癫痫是一种异质性的疾病, 其病因机制非常复杂, 它以反复的、不可预测的神经元异常放电为特征。癫痫患者主要依赖口服抗癫痫发作药物 (Antiseizure medications, ASMs) 进行治疗和控制疾病进展。然而, 约有 30% 的患者对 ASMs 产生耐药性, 导致无法缓解和治愈癫痫发作, 并逐渐演变为难治性癫痫。难治性癫痫中最常见的类型是颞叶癫痫, 因此, 深入探索癫痫的发作原因和分子机制是寻找新的方法治疗难治性癫痫的关键。线粒体是细胞内重要的细胞器, 为神经元提供大量能量, 并持续驱动神经元的活动。神经元依赖线粒体进行复杂的神经递质传递、突触可塑性过程, 以及建立膜的兴奋性。自噬系统通过溶酶体对受损线粒体进行降解和代谢的过程称为线粒体自噬。线粒体自噬是一种维持细胞结构和功能的特定自噬途径。线粒体功能障碍可产生有害活性的活性氧, 损伤细胞蛋白质和 DNA 或引发细胞程序性死亡。线粒体自噬有助于维持多种细胞类型中的线粒体质量控制和数量调节, 并与癫痫的发生发展密切相关。线粒体自噬调节失衡是神经元异常放电和癫痫发作的原因之一, 了解其相关机制对于治疗和控制癫痫患者的病情发展非常重要。

【关键词】 癫痫; 线粒体自噬; 神经元; 海马; 活性氧

Research progress on mitophagy in epilepsy

GAO Yuan, CHEN Yangmei

Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 404100, China

Corresponding author: CHEN Yangmei, Email: CYEYchenym@163.com

【Abstract】 Epilepsy is a heterogeneous disease with a very complex etiological mechanism, characterized by recurrent and unpredictable abnormal neuronal discharge. Epilepsy patients mainly rely on oral antiseizure medication (ASMs) for treatment and control of disease progression. However, about 30% patients are resistance to ASMs, leading to the inability to alleviate and cure seizures, which gradually evolve into refractory epilepsy. The most common type of intractable epilepsy is temporal lobe epilepsy. Therefore, in-depth exploration of the causes and molecular mechanisms of seizures is the key to find new methods for treating refractory epilepsy. Mitochondria are important organelles within cells, providing abundant energy to neurons and continuously driving their activity. Neurons rely on mitochondria for complex neurotransmitter transmission, synaptic plasticity processes, and the establishment of membrane excitability. The process by which the autophagy system degrades and metabolizes damaged mitochondria through lysosomes is called mitophagy. Mitophagy is a specific autophagic pathway that maintains cellular structure and function. Mitochondrial dysfunction can produce harmful reactive oxygen species, damage cell proteins and DNA, or trigger programmed cell death. Mitophagy helps maintain mitochondrial quality control and quantity regulation in various cell types, and is closely related to the occurrence and development of epilepsy. The imbalance of mitophagy regulation is one of the causes of abnormal neuronal discharge and epileptic seizures. Understanding its related mechanisms is crucial for the treatment and control of the progression of epilepsy in patients.

【Key words】 Epilepsy; Mitophagy; Neurons; Hippocampus; Reactive oxygen species

癫痫是一种常见的神经系统疾病, 特征为脑部

异常放电引起的反复发作性神经电生理异常及一些典型症状, 如不同程度的意识丧失、大喊大叫以及肢体抽搐等症状^[1, 2]。癫痫作为一种慢性神经系统疾病, 对患者及其家庭造成巨大的负担, 不仅影响了患者的日常生活质量和工作效率, 还导致了严

DOI: 10.7507/2096-0247.202404006

基金项目: 国家自然科学基金 (82071458)

通信作者: 陈阳美, Email: CYEYchenym@163.com

<http://www.journalep.com>

重的心理困扰和经济压力。在我国,癫痫对大约 1 000 万的人口造成不同程度的影响,并且每年约有 40 ~ 50 万的新增患者。通过合理的治疗和管理,大部分癫痫患者能够有效控制癫痫发作并恢复正常生活^[3, 4]。目前,癫痫的治疗和研究在我国已取得很大进展,药物治疗是最常用、最有效的方法之一,对控制和减少癫痫发作有着显著成效。然而,仍有 30% 的癫痫患者对药物治疗反应不佳,病情进展为难治性癫痫,并可能伴发严重的心理疾病或精神障碍^[5, 6]。因此,探索新的机制为寻找新的难治性癫痫药物治疗靶点具有极其重要的意义。

在癫痫的发生和发展过程中,神经元的异常放电是导致癫痫的主要原因,线粒体自噬功能也参与此过程。线粒体自噬是大自噬的一个分支,是一种细胞内重要的吞噬机制。线粒体自噬的主要功能是促进细胞内部的分解、清除老化或损伤的线粒体并合成新的线粒体。线粒体自噬的正常运转有助于保持细胞健康状态,并减少因老化或损伤引起的异常信号转导。然而,由于应激、缺氧、代谢紊乱等原因影响了线粒体自噬功能的失衡可能会导致癫痫发生,这期间可产生有害活性氧(Reactive oxygen species, ROS)并引发神经元的功能异常或程序性死亡。因此,本文将详细探讨线粒体自噬在癫痫发病机制中的作用。

1 神经元中线粒体的作用

线粒体具有双膜结构,参与广泛的细胞活动,是各种细胞过程的能量中心。其主要功能包括三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)的产生、细胞内 Ca^{2+} 信号传导和 ROS 的产生^[7]。神经元高度依赖线粒体功能来建立膜的兴奋性,并执行复杂的神经递质传递和突触可塑性过程。线粒体是细胞内重要的细胞器,为神经元提供大量能量,并通过产生的能量持续驱动神经元活动。神经系统内的突触传递是一个高耗能过程,受到 Ca^{2+} 信号的严格调节^[8]。线粒体非常适合为突触功能提供能量和缓冲 Ca^{2+} ,所以在突触前和突触后都有大量线粒体募集,使信号传递过程更高效^[9]。在神经系统中,充足的能量供应对于实现高强度、高频率信号转导和信息处理至关重要。而线粒体通过氧化磷酸化反应将有机物转换为 ATP,并释放出丰富的能量^[10, 11]。这些由线粒体提供的能量不仅满足了神经元本身基础代谢和功能运行所需,还支持着复杂而快速进行的神经干细胞分化、突触传递、离子泵工作以及蛋白质合成等多个生理过程^[12, 13]。

2 线粒体自噬概述

2.1 线粒体自噬的过程

线粒体自噬(Mitophagy)是细胞内保护机制之一,通过将受损和功能异常的线粒体分解代谢来清除老化或损坏的线粒体以维持稳态和正常功能^[14]。线粒体自噬是自噬的一种亚型,涉及对受损线粒体的溶酶体依赖性清除。然而,线粒体自噬会产生大量有害活性氧物质 ROS,对细胞蛋白质和 DNA 造成严重损伤,并可能引发炎症反应、代谢紊乱甚至程序性细胞死亡^[15, 16]。为了应对此情况,真核细胞通过启动巨噬系统来分离并清除受损的线粒体^[17, 18]。当线粒体激活相关信号通路功能异常时,胞质内会形成一种特殊结构——自噬小体(Autophagosome)。这些自噬小体包裹住受损的线粒体,并与溶酶体融合形成自噬溶酶体(Autolysosome)。具体来说,线粒体功能受到诸如缺氧、细胞衰老以及营养物质缺失等多种外部刺激的影响,这些刺激可导致线粒体膜电位的去极化,最终可能导致膜电位的完全消失^[19]。为了维持细胞内环境的稳态,通过线粒体自噬可以有效地降解和清除受损或老化的线粒体。首先,在自噬小体包裹住受损线粒体后,所形成的囊泡能够与其他健康部分迅速断开连接,并进入到自噬溶酶体中进行降解。其次,在降解过程中释放出来的营养物质可以再次被利用于新生代谢活动中。最后,在完成降解任务后重新生成新型健康完好的线粒体^[20, 21]。

2.2 线粒体自噬的分子机制

2.2.1 PINK1-Parkin 介导的泛素依赖途径 在线粒体自噬的过程中,PTEN 诱导激酶 1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)-Parkin 介导的选择性清除多余或受损线粒体的自噬通路被激活。PINK1 是一种线粒体激酶,可以保护线粒体免受损伤并维持线粒体稳态^[22]。在线粒体应激状态下,线粒体外膜易位酶(Translocase of outer mitochondrial membrane, TOMM)和线粒体内膜易位酶(Translocase of inner mitochondrial membrane, TIMM)复合物会阻止 PINK1 进入,从而使全长 PINK1 稳定在线粒体外膜,并被菱形内膜蛋白酶(Presenilin associated rhomboid like, PARL)切割^[23]。高亲和力的 Parkin (Parkinson disease protein 2, PARK2)与胞质 E3 泛素连接酶结合,然后从细胞基质中被募集到线粒体上,通过活化的 PINK1 在 Ser65 位点进行磷酸化^[24]。Parkin 募集之后,通过介导线粒体底物泛素化并诱导线粒体自噬。Parkin

促进了泛素结合适配体 p62 的募集,使其能够在自噬体中聚集形成聚集态,并将泛素化蛋白引导至其中^[25]。此外, p62 (Sequestosome 1, SQSTM1) 还与 LC3 结合,推动连接泛素化,并在线粒体上介导其积累。组蛋白去乙酰化酶 HDAC6 也与泛素化底物相互作用,在 Parkin 转位后富集于线粒体上参与线粒体自噬过程^[26, 27]。多项研究表明,在没有线粒体膜电位的情况下, PINK1 仍在线粒体上表达,并可以激活微管相关蛋白 1A/1B-轻链 3 (Microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3, LC3A/B) 介导的自噬^[28]。LC3 是自噬途径的关键蛋白,通过蛋白水解裂解形成 LC3I,然后脂化生成 LC3II。LC3II 是自噬体的标志物,在溶酶体中被降解;因此, LC3II 周转是自噬通量的一个指标^[29, 30]。PINK1 和 LC3 是与线粒体运输和自噬过程相关的蛋白质。具体来说, PINK1 可以通过 LC3II 的形成和线粒体固定化来促进线粒体自噬的启动。因此, PINK1 和 LC3 在调节线粒体自噬中起着至关重要的作用。线粒体自噬依赖于 PINK1 和泛素连接酶 Parkin。这一途径已被证明是影响神经系统疾病的重要因素^[23, 31]。此外,自噬相关基因 (Autophagy-related genes, ATG) 家族、转运蛋白等各类参与者的协同作用确保整个线粒体自噬过程顺利进行^[32]。PINK1 表达显著增加和 Parkin 转录的显著降低是 PINK1/Parkin 依赖的线粒体自噬途径发生异常的主要原因^[33]。

2.2.2 BNIP3, NIX 和 FUNDC1 等介导的受体依赖途径 BCL2 相互作用蛋白 3 (BCL2 interacting protein 3, BNIP3) 和 NIP3 样蛋白 X (NIP3-like protein X, NIX) 是线粒体外膜相关的多功能蛋白。BNIP3 在缺氧时调节线粒体自噬,而 NIX 在红细胞谱系发育过程中是线粒体自噬所必需的。BNIP3 和 NIX 可以触发线粒体去极化,而线粒体去极化足以引起线粒体自噬^[34, 35]。BNIP3 和 NIX 与自噬的诱导有关,并且存在几种潜在的机制。首先,通过引起线粒体功能障碍, BNIP3 或 NIX 可能增加 ROS 的产生,从而激活自噬^[36]。其次, BNIP3 或 NIX 与 BCL2 (或相关蛋白) 结合的竞争可以将 BECN1 基因 (Recombinant beclin 1, Beclin-1) 从 BCL2 复合物中解放出来并激活自噬。NIX/BNIP3L 氨基末端 LIR 基序与吞噬细胞或分离膜上的 LC3 相互作用,其转录在红细胞发育过程中增强^[37, 38]。由于这一机制, NIX/BNIP3L 可以在红细胞中作为一种特殊的线粒体自噬受体,增加自噬机制向受损线粒体表面的募集^[39]。当神经元处于应激状态时,

NIX/BNIP3L 基因被激活。X 三体综合征相关蛋白 (FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1) 作为线粒体自噬受体,调节线粒体自噬^[40]。与 FUNDC1 不同, NIX 与 LC3B 的结合要弱得多,而 LC3B 的转化与自噬囊泡水平升高有关,以应对自噬诱导的应激^[41]。研究表明,在缺氧条件下,线粒体磷酸酶磷酸甘油酸突变酶家族成员 5 (Phosphoglycerate mutase 5, PGAM5) 会使 FUNDC1 去磷酸化以启动线粒体自噬^[42]。异位表达的 FUNDC1 诱导了与线粒体自噬密切相关蛋白 LC3 的显著增加, FUNDC1 的下调减少了 LC3 向线粒体的募集,防止了缺氧条件下线粒体的断裂,从而降低了线粒体自噬的水平^[43]。因此, BNIP3、NIX 或 FUNDC1 的表达异常或功能失调,可能会影响线粒体自噬的效率,使受损线粒体无法及时清除,从而增加神经元异常放电的风险,进而导致癫痫。

3 癫痫中不同细胞的线粒体自噬

3.1 线粒体自噬与神经元

线粒体是神经元提供大量能量的重要细胞器,其可被吞噬和降解,从而导致神经元放电异常。损伤的线粒体在海马区域异常的神经元中积聚,进而引发神经元退化或丧失,癫痫的发生与线粒体自噬功能的改变密切相关^[44, 45]。神经元依靠线粒体自噬反应来微调线粒体的数量并保持正常的能量代谢。在海人酸诱导的癫痫小鼠模型中, PGAM5 的敲低抑制了线粒体自噬,减轻了癫痫发作,并提高了神经元的存活率^[46]。FUNDC1 蛋白可以缓解由于癫痫发作过程所诱导的海马神经元线粒体自噬、细胞凋亡和氧化应激反应,其机制可能涉及对线粒体自噬调控的影响^[47]。大量证据表明,氧化应激在癫痫发作引起的不同形式的神经元死亡中起着关键作用。在癫痫发生过程中,线粒体 DNA (mtDNA) 的氧化损伤可通过干扰线粒体碱基切除修复途径而诱导神经元凋亡,进而增加癫痫易感性^[48, 49]。核因子- κ B 相关因子 2 (Nuclear Factor erythroid 2-Related Factor 2, Nrf2) 是调控癫痫中氧化应激和神经元线粒体自噬的重要因子,其过度表达能够增强对 A β 毒性的神经保护作用。在癫痫发生的海马中可能存在 Nrf2 无法有效应对氧化应激从而导致神经元功能障碍和/或丢失^[50, 51]。异常的自噬可导致氧化应激的积累,从而进一步产生 ROS,这可能引发神经元死亡^[52]。线粒体自噬可以通过去除受损和功能失调的线粒体来保护细胞免受氧化损伤,线粒体产生的 ROS 是病理性 mtROS 的重要来源。在小

鼠模型中,神经元自噬活性的选择性缺乏导致自发性癫痫发作^[49, 53],这表明神经元自噬是中枢神经系统网络的一部分,在维持神经元兴奋性方面具有重要作用^[54, 55]。神经元自噬属于巨自噬,其主要功能是吞噬清除受损的胞内异常蛋白或细胞器,使神经元内环境达到稳态,该过程是通过内质网膜包裹异常的蛋白质和细胞器等融合为自噬体,并与溶酶体结合形成自噬溶酶体,从而分解其内容物。神经元线粒体自噬属于神经元自噬的一部分,其主要功能在于维持神经元内线粒体的数量和质量,使神经元中的线粒体保持健康,进而维持整个神经元的正常功能。

3.2 线粒体自噬与星形胶质细胞

星形胶质细胞是中枢神经系统中最丰富的胶质细胞,在维持神经的健康和功能方面起着至关重要的作用。星形胶质细胞与神经元密切合作,是突触形成、维持突触可塑性、维持血脑屏障完整性和清除突触间隙过量神经递质等重要过程的关键组成部分^[56]。星形胶质细胞中的线粒体功能障碍与神经系统疾病的发展有关,包括阿尔茨海默病^[57, 58]、帕金森病^[59, 60]和癫痫^[47, 50]。反应性星形胶质增生是人类癫痫和动物模型中癫痫病灶的标志^[61]。假马齿苋相关的分子途径可以感应功能失调的线粒体并通过自噬体选择性降解,从而抑制星形胶质细胞的凋亡并维持线粒体生物发生以实现细胞稳态^[62]。在癫痫发作后,星形胶质细胞可以通过线粒体自噬来修复神经元的损伤。然而,如果自噬过程失调,可能无法有效修复,使神经元更容易受损。因此,星形胶质细胞中的线粒体自噬对于控制癫痫和维持大脑稳态起着重要的作用。由于上述机制,异常的线粒体自噬可能会在癫痫的发展过程中产生负面影响。研究与星形胶质细胞有关的线粒体自噬将有助于进一步理解癫痫的病理机制,并可能为未来的治疗策略提供新的思路。

3.3 线粒体自噬与小胶质细胞

小胶质细胞是中枢神经系统的主要常驻免疫细胞,在脑组织修复、神经发生和介导免疫反应中发挥重要作用。小胶质细胞主要通过冲击神经元和星形胶质细胞在中枢神经系统的稳态中发挥关键作用。ATG7基因敲除造成小胶质细胞自噬缺陷的小鼠更容易发生癫痫发作,并发生严重的全身性癫痫发作导致死亡^[63]。小胶质细胞介导的神经炎症和线粒体自噬缺陷在延髓头端腹外侧区(Rostral ventrolateral medulla, RVLm)对应激性高血压起着的关键作用^[64]。线粒体自噬涉及小胶质细胞的激

活、炎症反应和存活^[65, 66]。线粒体自噬诱导剂线粒体酸 5 (Mitochondrial acid 5, MA-5) 先前研究已表明其具有降低神经炎症的作用。小胶质细胞参与神经炎症反应,线粒体自噬控制炎症介质的产生和释放。在癫痫中,神经炎症反应可能会加剧病情,而线粒体自噬控制小胶质细胞的炎症反应。炎症导致线粒体质量下降,通过使用 MA-5 可以提高小胶质细胞线粒体的质量,并依赖于 BNIP3 的激活。这种改善能够减少氧化应激水平和细胞能量代谢的损害^[67]。在 *TSCI* 缺陷的小鼠中, mTOR 的过度激活会导致小胶质细胞和星形胶质细胞过度增殖,吞噬活性增加,以及严重的自发性癫痫发作^[68]。线粒体是氧化磷酸化的关键场所,也是氧化应激的主要来源。在癫痫过程中,氧化应激可能会破坏线粒体的功能,而线粒体自噬可以帮助清除损坏的线粒体,从而减少氧化应激对小胶质细胞的影响。线粒体自噬可以影响细胞内的能量代谢和代谢平衡,小胶质细胞活性和功能受到细胞代谢的调控。当线粒体自噬出现障碍时,小胶质细胞的代谢状态出现改变,进而影响其对癫痫的调节作用。

3.4 线粒体自噬与少突胶质细胞

少突胶质细胞是由少突胶质前体细胞 (Oligodendrocyte precursor cells, OPCs) 从生发区迁移到发育中的白质中,其主要功能是环绕轴突并形成髓鞘^[69],以促进神经传导的快速跳跃式进行,并对神经元正常功能的维持起到重要作用^[70]。Alam 等^[63]的研究揭示了小胶质细胞自噬在调节少突胶质细胞稳态和癫痫易感性方面具有较为关键的作用,抑制小胶质细胞的自噬会干扰中枢神经系统中少突胶质细胞的稳态,导致成熟少突胶质细胞密度增加、髓鞘蛋白水平升高以及 Ranvier 淋巴结大小增加^[71]。

4 线粒体自噬在癫痫中的分子机制

4.1 mtDNA 编码异常

癫痫是一种长期的神经系统疾病,其特点通常表现为反复急性发作,在线粒体 DNA 基因突变的患者中,癫痫的发生率显著增加^[72]。线粒体损伤与所有形式的癫痫有关,包括遗传性和特发性癫痫。临床表型和线粒体损伤之间的联系在海马硬化中通过严重受损的复合体 I 活性得到强烈体现。海马组织中报道的线粒体改变的另一个迹象是神经元中 COX 的缺乏, mtDNA 的减少,以及体细胞 mtDNA 缺失的积累^[33]。大多数与癫痫相关的致病性 mtDNA 突变位于线粒体 tRNA 基因。这些突变

可以在不同程度上影响线粒体翻译进而影响蛋白质的氨基酸组成^[73]。线粒体编码 NADH: 泛醌氧化还原酶核心亚基 5 和线粒体编码 NADH: 泛醌氧化还原酶核心亚基 2 是受突变影响最严重的亚基, 导致主要的复合物 I 缺乏^[74, 75]。

4.2 自噬相关蛋白表达异常

自噬相关蛋白是一类参与细胞内物质降解和再利用的重要分子, 其中包括微管相关蛋白、ATG 家族成员、LC3 等。Han 等^[52]的研究采用自噬标记蛋白 LC3B 和线粒体标记物 TOMM20 检测难治性颞叶癫痫 (rTLE) 患者海马组织样本中的自噬情况。通过抑制 PINK1 介导的线粒体自噬, 有效地减少了癫痫发作, 这一效果是通过抑制 PGAM5 表达实现的^[76]。Zhang 等^[47]的研究表明, 无镁癫痫海马神经元模型中的线粒体自噬水平显著增加, 即 LC3A/B 比值升高。慢病毒载体过表达 FUNDC1 增强了线粒体自噬, 而敲低 FUNDC1 则削弱了线粒体自噬。Fang 等^[77]认为, 抑制 BCL2L13/LC3 线粒体自噬途径介导的线粒体自噬, 减少癫痫发作, 保护受损神经元, 改善戊四氮 (Pentetrazol, PTZ) 诱导癫痫后的认知。此外, 液泡蛋白分拣蛋白 13D (Recombinant vacuolar protein sorting 13D, VPS13D) 通过影响线粒体动力学和自噬来调节癫痫发作, 其具体表现为 LC3II/LC3I 比值显著降低, 同时 P62 表达显著增加, 敲低 VPS13D 可减少癫痫发作潜伏期, 增加癫痫发作频率^[78]。因此, 自噬相关蛋白的表达异常可能与多种机制相关。研究这些蛋白及其调控网络有助于揭示癫痫的病理机制, 并为新治疗方法的开发提供潜在靶点。

4.3 mTOR 信号通路及其抑制剂雷帕霉素的调控

雷帕霉素抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian Target of rapamycin, mTOR) 途径已被用于靶向线粒体自噬, 选择性消除功能失调线粒体的过程^[79]。雷帕霉素作为一种线粒体自噬诱导剂和 mTOR 抑制剂, 具备早期干预癫痫进展的潜力, 并可在晚期治疗中降低已发生癫痫的小鼠的发作频率^[80]。mTORC1 相对于 mTORC2 来说, 它与癫痫的相关性最明显, 在蛋白质翻译、核糖体生物发生和营养转运的调节中起作用。在人类中, 编码 mTORC1 自噬抑制剂的基因突变与增加癫痫易感性相关联^[81]。在海人酸和匹罗卡品诱导的癫痫持续状态后, mTOR 被急性和慢性激活。这种激活在海马体和其他皮层区域非常突出^[82]。通过 mTOR 通路和神经炎症过程的信号传导已被证明在慢性癫痫的发展中发挥重要作用, 许多临床前研究发现,

停止雷帕霉素治疗与癫痫发作的再次发生有关, 并且治疗的时机对癫痫引起的脑损伤有不同的影响^[83]。

4.4 神经毒性

神经毒性导致的线粒体自噬也与癫痫发作有关^[84], 如谷氨酸等可兴奋的毒性物质作用于突触后末梢, 增加其去极化, 导致突触间隙持续流入, 线粒体损伤和线粒体自噬反应阻断^[85]。癫痫的特点是 γ -氨基丁酸-谷氨酸-谷氨酰胺循环紊乱, 该循环调节了神经元释放化学递质的机制, 并被星形胶质细胞作为支持细胞吸收^[86]。与癫痫相关的变化包括细胞外谷氨酸水平升高、星形胶质细胞中谷氨酰胺合成酶活性丧失以及谷氨酰胺酶和谷氨酸脱氢酶的改变^[87]。重要的是, 线粒体自噬在被正确触发时, 其下游可能仍存在缺陷, 导致自噬流程异常, 进而引起自噬体的积累^[88]。此外, 有学者提出线粒体自噬受损可能与抑制溶酶体功能和蛋白质隔离相关的 ATP 水平降低有关。由于各种癫痫细胞模型显示辅酶 Q10 缺乏, 因此补充辅酶 Q10 已被用作缓解病理生理破坏的治疗方法。重要的是, 辅酶 Q10 补充已被证明通过激活 AMPK 来增强线粒体自噬通量, AMPK 反过来激活 SIRT1 和 PGC-1 α , 从而诱导代谢应激抵抗程序, 包括诱导自噬^[89]。

5 小结

综上, 线粒体自噬涉及到多种蛋白质、酶以及信号通路的参与并形成了一个高度有序且精密调控的网络。线粒体自噬与癫痫的发生发展过程密切相关, 目前一些研究表明, 线粒体自噬的增加对于指导神经组织和细胞恢复具有保护作用, 但目前仍不清楚线粒体自噬率的增减如何影响癫痫易感性。通过对癫痫发病机制进行深入研究, 可以为难治性癫痫患者提供更个性化、更安全、更可行的治疗方案。因此, 进一步探索线粒体自噬与癫痫之间的关系可以为攻克难治性癫痫提供新的思路和治疗手段。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, *et al.* Epilepsy: new advances. *The Lancet*, 2015, 385(9971): 884-898.
- 2 Thijs RD, Surges R, O'brien TJ, *et al.* Epilepsy in adults. *The Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- 3 Song P, Liu Y, Yu X, *et al.* Prevalence of epilepsy in China between 1990 and 2015: a systematic review and meta-analysis. *Journal of global health*, 2017, 7(2).
- 4 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.
- 5 Vinti V, Dell'isola GB, Tascini G, *et al.* Temporal lobe epilepsy and psychiatric comorbidity. *Frontiers in neurology*, 2021, 12: 775781.
 - 6 Petrilla AA, Sutton BS, Leinwand BI, *et al.* Incremental burden of mental health conditions in adult patients with focal seizures. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 112: 107426.
 - 7 Baev AY, Vinokurov AY, Novikova IN, *et al.* Interaction of mitochondrial calcium and ROS in neurodegeneration. *Cells*, 2022, 11(4): 706.
 - 8 Datta S, Jaiswal M. Mitochondrial calcium at the synapse. *Mitochondrion*, 2021, 59: 135-153.
 - 9 Devine MJ, Kittler JT. Mitochondria at the neuronal presynapse in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 2018, 19(2): 63-80.
 - 10 Harrington JS, Ryter SW, Plataki M, *et al.* Mitochondria in health, disease, and aging. *Physiological reviews*, 2023, 103(4): 2349-2422.
 - 11 Głombik K, Detka J, Budziszewska B. Hormonal regulation of oxidative phosphorylation in the brain in health and disease. *Cells*, 2021, 10(11): 2937.
 - 12 Li S, Sheng ZH. Energy matters: presynaptic metabolism and the maintenance of synaptic transmission. *Nature Reviews Neuroscience*, 2022, 23(1): 4-22.
 - 13 Tashiro R, Bautista-Garrido J, Ozaki D, *et al.* Transplantation of astrocytic mitochondria modulates neuronal antioxidant defense and neuroplasticity and promotes functional recovery after intracerebral hemorrhage. *Journal of Neuroscience*, 2022, 42(36): 7001-7014.
 - 14 Onishi M, Yamano K, Sato M, *et al.* Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy. *The EMBO journal*, 2021, 40(3): e104705.
 - 15 Schofield JH, Schafer ZT. Mitochondrial reactive oxygen species and mitophagy: a complex and nuanced relationship. *Antioxidants & redox signaling*, 2021, 34(7): 517-530.
 - 16 Li S, Zhang J, Liu C, *et al.* The role of mitophagy in regulating cell death. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021.
 - 17 Faas M, De Vos P. Mitochondrial function in immune cells in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2020, 1866(10): 165845.
 - 18 Bussi C, Heunis T, Pellegrino E, *et al.* Lysosomal damage drives mitochondrial proteome remodelling and reprograms macrophage immunometabolism. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 7338.
 - 19 Zorov DB, Andrianova NV, Babenko VA, *et al.* Neuroprotective potential of mild uncoupling in mitochondria. *Pros and cons*. *Brain Sciences*, 2021, 11(8): 1050.
 - 20 Evans CS, Holzbaur EL. Autophagy and mitophagy in ALS. *Neurobiology of disease*, 2019, 122: 35-40.
 - 21 Wang Y, Liu N, Lu B. Mechanisms and roles of mitophagy in neurodegenerative diseases. *CNS neuroscience & therapeutics*, 2019, 25(7): 859-875.
 - 22 Fritsch LE, Moore ME, Sarraf SA, *et al.* Ubiquitin and receptor-dependent mitophagy pathways and their implication in neurodegeneration. *Journal of molecular biology*, 2020, 432(8): 2510-2524.
 - 23 Barazzuol L, Giamogante F, Brini M, *et al.* PINK1/parkin mediated mitophagy, Ca²⁺ signalling, and ER-mitochondria contacts in Parkinson's disease. *International journal of molecular sciences*, 2020, 21(5): 1772.
 - 24 Meyer JN, Leuthner TC, Luz AL. Mitochondrial fusion, fission, and mitochondrial toxicity. *Toxicology*, 2017, 391: 42-53.
 - 25 Do HA, Baek KH. Cellular functions regulated by deubiquitinating enzymes in neurodegenerative diseases. *Ageing Research Reviews*, 2021, 69: 101367.
 - 26 Zhang Y, Chen Z, Lin J, *et al.* The ubiquitin ligase E6AP facilitates HDAC6-mediated deacetylation and degradation of tumor suppressors. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2020, 5(1): 243.
 - 27 Kalinski AL, Kar AN, Craver J, *et al.* Deacetylation of Miro1 by HDAC6 blocks mitochondrial transport and mediates axon growth inhibition. *Journal of Cell Biology*, 2019, 218(6): 1871-1890.
 - 28 Bader V, Winklhofer K F. PINK1 and Parkin: team players in stress-induced mitophagy. *Biological Chemistry*, 2020, 401(6-7): 891-899.
 - 29 Mizushima N. The ATG conjugation systems in autophagy. *Current opinion in cell biology*, 2020, 63: 1-10.
 - 30 Shu X, Sun Y, Sun X, *et al.* The effect of fluoxetine on astrocyte autophagy flux and injured mitochondria clearance in a mouse model of depression. *Cell death & disease*, 2019, 10(8): 577.
 - 31 Miller S, Muqit MM. Therapeutic approaches to enhance PINK1/Parkin mediated mitophagy for the treatment of Parkinson's disease. *Neuroscience letters*, 2019, 705: 7-13.
 - 32 Lystad AH, Simonsen A. Mechanisms and pathophysiological roles of the ATG8 conjugation machinery. *Cells*, 2019, 8(9): 973.
 - 33 Doblado L, Lueck C, Rey C, *et al.* Mitophagy in Human Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(8): 3903.
 - 34 Yamashita SI, Sugiura Y, Matsuoka Y, *et al.* Mitophagy mediated by BNIP3 and NIX protects against ferroptosis by downregulating mitochondrial reactive oxygen species. *Cell Death & Differentiation*, 2024: 1-11.
 - 35 Marinković M, Novak I. A brief overview of BNIP3L/NIX receptor-mediated mitophagy. *FEBS open bio*, 2021, 11(12): 3230-3236.
 - 36 Wu X, Zheng Y, Liu M, *et al.* BNIP3L/NIX degradation leads to mitophagy deficiency in ischemic brains. *Autophagy*, 2021, 17(8): 1934-1946.
 - 37 Li Y, Zheng W, Lu Y, *et al.* BNIP3L/NIX-mediated mitophagy: molecular mechanisms and implications for human disease. *Cell Death & Disease*, 2021, 13(1): 14.
 - 38 Williams JA, Ding WX. Mechanisms, pathophysiological roles and methods for analyzing mitophagy—recent insights. *Biological chemistry*, 2018, 399(2): 147-178.
 - 39 Chen G, Kroemer G, Kepp O. Mitophagy: an emerging role in aging and age-associated diseases. *Frontiers in cell and developmental biology*, 2020, 8: 200.
 - 40 Malpartida AB, Williamson M, Narendra DP, *et al.* Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's disease: from mechanism to therapy. *Trends in biochemical sciences*, 2021, 46(4): 329-343.
 - 41 Wang R, Wang G. Autophagy in mitochondrial quality control. *Autophagy: Biology and Diseases: Basic Science*, 2019: 421-434.
 - 42 Liang MZ, Ke TL, Chen L. Mitochondrial protein PGAM5 emerges as a new regulator in neurological diseases. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2021, 14: 730604.
 - 43 Liu L, Feng D, Chen G, *et al.* Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells. *Nature cell biology*, 2012, 14(2): 177-85.

- 44 Li Q, Han Y, Du J, *et al.* Alterations of apoptosis and autophagy in developing brain of rats with epilepsy: Changes in LC3, P62, Beclin-1 and Bcl-2 levels. *Neuroscience research*, 2018, 130: 47-55.
- 45 Wu M, Liu X, Chi X, *et al.* Mitophagy in refractory temporal lobe epilepsy patients with hippocampal sclerosis. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2018, 38: 479-486.
- 46 Zhong F, Gan Y, Song J, *et al.* The inhibition of PGAM5 suppresses seizures in a kainate-induced epilepsy model via mitophagy reduction. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2022, 15: 1047801.
- 47 Zhang Y, Lian Y, Lian X, *et al.* FUNDC1 Mediated Mitophagy in Epileptic Hippocampal Neuronal Injury Induced by Magnesium-Free Fluid. *Neurochemical Research*, 2023, 48(1): 284-294.
- 48 Madireddy S, Madireddy S. Therapeutic strategies to ameliorate neuronal damage in epilepsy by regulating oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and neuroinflammation. *Brain Sciences*, 2023, 13(5): 784.
- 49 Sun H, Li X, Guo Q, *et al.* Research progress on oxidative stress regulating different types of neuronal death caused by epileptic seizures. *Neurological Sciences*, 2022, 43(11): 6279-6298.
- 50 Yang N, Guan QW, Chen FH, *et al.* Antioxidants targeting mitochondrial oxidative stress: promising neuroprotectants for epilepsy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 25: 6687185.
- 51 Peng Y, Chen L, Qu Y, *et al.* Rosiglitazone prevents autophagy by regulating Nrf2-antioxidant response element in a rat model of lithium-pilocarpine-induced status epilepticus. *Neuroscience*, 2021, 455: 212-222.
- 52 Han S, Zhang M, Jeong YY, *et al.* The role of mitophagy in the regulation of mitochondrial energetic status in neurons. *Autophagy*, 2021, 17(12): 4182-4201.
- 53 Singh S, Singh TG, Rehni AK, *et al.* Reviving mitochondrial bioenergetics: a relevant approach in epilepsy. *Mitochondrion*, 2021, 58: 213-226.
- 54 Limanaqi F, Biagioni F, Busceti CL, *et al.* mTOR-related cell-clearing systems in epileptic seizures, an update. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(5): 1642.
- 55 Sumitomo A, Tomoda T. Autophagy in neuronal physiology and disease. *Current Opinion in Pharmacology*, 2021, 60: 133-140.
- 56 Chiareli RA, Carvalho GA, Marques BL, *et al.* The role of astrocytes in the neurorepair process. *Frontiers in cell and developmental biology*, 2021, 9: 665795.
- 57 Lampinen R, Belaya I, Bocconi I, *et al.* KM Mitochondrial function in Alzheimer's disease: focus on astrocytes. *Astrocyte Physiol. Pathol*, 2017, 10.
- 58 Litwiniuk A, Juszczak GR, Stankiewicz AM, *et al.* The role of glial autophagy in Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 2023: 1-12.
- 59 Booth HD, Hirst WD, Wade-Martins R. The role of astrocyte dysfunction in Parkinson's disease pathogenesis. *Trends in neurosciences*, 2017, 40(6): 358-370.
- 60 Bantle CM, Hirst WD, Weihofen A, *et al.* Mitochondrial dysfunction in astrocytes: a role in Parkinson's disease?. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 8: 608026.
- 61 Vezzani A, Ravizza T, Bedner P, *et al.* Astrocytes in the initiation and progression of epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 2022, 18(12): 707-722.
- 62 Saha S, Mahapatra K K, Mishra S R, *et al.* Bacopa monnieri inhibits apoptosis and senescence through mitophagy in human astrocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 2020, 141: 111367.
- 63 Alam MM, Zhao XF, Liao Y, *et al.* Deficiency of microglial autophagy increases the density of oligodendrocytes and susceptibility to severe forms of seizures. *Eneuro*, 2021, 8(1).
- 64 Zhang S, Hu L, Jiang J, *et al.* HMGB1/RAGE axis mediates stress-induced RVLM neuroinflammation in mice via impairing mitophagy flux in microglia. *Journal of Neuroinflammation*, 2020, 17: 1-20.
- 65 Qin A, Zhong T, Zou H, *et al.* Critical role of Tim-3 mediated autophagy in chronic stress induced immunosuppression. *Cell & Bioscience*, 2019, 9: 1-13.
- 66 Wilson JL, Bouillaud F, Almeida A S, *et al.* Carbon monoxide reverses the metabolic adaptation of microglia cells to an inflammatory stimulus. *Free Radical Biology and Medicine*, 2017, 104: 311-323.
- 67 Lei Q, Tan J, Yi S, *et al.* Mitochondrial acid 5 activates the MAPK-ERK-yap signaling pathways to protect mouse microglial BV-2 cells against TNF α -induced apoptosis via increased Bnip3-related mitophagy. *Cellular & molecular biology letters*, 2018, 23: 14.
- 68 Zhao XF, Liao Y, Alam MM, *et al.* Microglial mTOR is neuronal protective and antiepileptogenic in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Journal of Neuroscience*, 2020, 40(40): 7593-7608.
- 69 Chao AS, Matak P, Pegram K, *et al.* 20- α -Hydroxycholesterol, an oxysterol in human breast milk, reverses mouse neonatal white matter injury through Gli-dependent oligodendrogenesis. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(8): 1054-1071. e8.
- 70 Chen JF, Wang F, Huang NX, *et al.* Oligodendrocytes and myelin: Active players in neurodegenerative brains?. *Developmental Neurobiology*, 2022, 82(2): 160-174.
- 71 López-Muguruza E, Matute C. Alterations of oligodendrocyte and myelin energy metabolism in multiple sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(16): 12912.
- 72 Saneto RP. Epilepsy and mitochondrial dysfunction: a single center's experience. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 2017, 5: 2326409817733012.
- 73 Kong LY, Wu YZ, Cheng RQ, *et al.* Role of Mutations of Mitochondrial Aminoacyl-tRNA Synthetases Genes on Epileptogenesis. *Molecular Neurobiology*, 2023, 60(9): 5482-5492.
- 74 Kim Y, Vadodaria K C, Lenkei Z, *et al.* Mitochondria, metabolism, and redox mechanisms in psychiatric disorders. *Antioxidants & redox signaling*, 2019, 31(4): 275-317.
- 75 Dar GM, Ahmad E, Ali A, *et al.* Genetic aberration analysis of mitochondrial respiratory complex I implications in the development of neurological disorders and their clinical significance. *Ageing Research Reviews*, 2023, 87: 101906.
- 76 McMahan J, Huang X, Yang J, *et al.* Impaired autophagy in neurons after disinhibition of mammalian target of rapamycin and its contribution to epileptogenesis. *Journal of Neuroscience*, 2012, 32(45): 15704-15714.
- 77 Fang Q, Zheng S, Chen Q, *et al.* The protective effect of inhibiting mitochondrial fission on the juvenile rat brain following PTZ kindling through inhibiting the BCL2L13/LC3 mitophagy pathway. *Metabolic Brain Disease*, 2023, 38(2): 453-466.
- 78 Wang J, Zhang F, Luo Z, *et al.* VPS13D affects epileptic seizures by regulating mitochondrial fission and autophagy in epileptic rats. *Genes & Diseases*, 2024: 101266.
- 79 Rahman S. Advances in the treatment of mitochondrial epilepsies.

- Epilepsy & Behavior, 2019, 101: 106546.
- 80 Zhao W, Xie C, Zhang X, *et al.* Advances in the mTOR signaling pathway and its inhibitor rapamycin in epilepsy. *Brain and Behavior*, 2023, 13(6): e2995.
- 81 Crino PB. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) signaling in status epilepticus. *Epilepsy & Behavior*, 2019, 101: 106550.
- 82 Macias M, Blazejczyk M, Kazmierska P, *et al.* Spatiotemporal characterization of mTOR kinase activity following kainic acid induced status epilepticus and analysis of rat brain response to chronic rapamycin treatment. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64455.
- 83 Hodges SL, Lugo JN. Therapeutic role of targeting mTOR signaling and neuroinflammation in epilepsy. *Epilepsy research*, 2020, 161: 106282.
- 84 Zhang L, Dai L, Li D. Mitophagy in neurological disorders. *Journal of neuroinflammation*, 2021, 18(1): 297.
- 85 Faria-Pereira A, Morais VA. Synapses: the brain's energy-demanding sites. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(7): 3627.
- 86 Rho JM, Boison D. The metabolic basis of epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 2022, 18(6): 333-347.
- 87 Verhoog QP, Holtman L, Aronica E, *et al.* Astrocytes as guardians of neuronal excitability: mechanisms underlying epileptogenesis. *Frontiers in neurology*, 2020, 11: 591690.
- 88 Eid T, Gruenbaum SE, Dhaher R, *et al.* The glutamate–glutamine cycle in epilepsy. *The Glutamate/GABA-Glutamine Cycle: Amino Acid Neurotransmitter Homeostasis*, 2016: 351-400.
- 89 Lin TK, Chen SD, Lin KJ, *et al.* Seizure-induced oxidative stress in status epilepticus: is antioxidant beneficial?. *Antioxidants*, 2020, 9(11): 1029.

收稿日期: 2024-04-12 修回日期: 2024-05-28

• 综述 •

光敏性枕叶癫痫的研究进展

王雪梅, 李敏婷, 唐芬, 秦兵

暨南大学附属第一医院 神经外科·癫痫中心 (广州 510630)



【摘要】 光敏性枕叶癫痫 (Photosensitive occipital lobe epilepsy, POLE) 是一种各年龄段均可起病的、罕见的特发性反射性局灶性癫痫, 其特征是闪光刺激 (闪烁的阳光、视频游戏、电视广告和节目等) 诱发的枕叶发作。间断闪光刺激诱发试验可见光阵发性反应; 发作期脑电图可见枕区起源的棘波节律。影像学无明显异常。对抗癫痫发作药物反应良好, 预后佳。本文综述 POLE 近年来相关研究进展, 以帮助临床医生认识该综合征, 降低漏诊率和误诊率。

【关键词】 光敏性枕叶癫痫; 视觉诱发癫痫; 闪光刺激

Recent advance on photosensitive occipital lobe epilepsy

WANG Xuemei, LI Minting, TANG Fen, QIN Bing

Epilepsy Center, Department of Neurosurgery, The First Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: QIN Bing, Email: qb900@163.com

【Abstract】 Photosensitive occipital lobe epilepsy (POLE) is a rare idiopathic reflex focal epilepsy that can occur in all age groups. It is characterized by occipital lobe seizures induced by flashing stimuli (flashing sunlight, video games, TV commercials and programs, etc.). Photoparoxysmal response on EEG is induced by intermittent photic stimulation; Ictal EEG shows rapid spike rhythms are originated from the occipital region. There are no obvious abnormalities in brain image. POLE responds well to anti-seizure medications and has a good prognosis. This article reviews the research progress on POLE in order to improve the clinician's understanding and reduce the rates of missed diagnosis and misdiagnosis.

【Key words】 Photosensitive occipital lobe epilepsy; Visually-induced epilepsy; Flashing stimuli

光敏性枕叶癫痫 (Photosensitive occipital lobe epilepsy, POLE) 由意大利癫痫病学家 Renzo Guerrini 教授 1995 年首次发现并报道^[1]。2001 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 分类和术语委员会核心工作组报告将 POLE 归类为反射性癫痫大类中的一种, 反射性癫痫包括 POLE、其他视觉敏感性癫痫、原发性阅读性癫痫和惊吓型癫痫^[2]; 2006 年 ILAE 分类核心工作组报告将其归类为特殊癫痫综合征里的反射性癫痫^[3]; 2010 年 ILAE 将其归类为与年龄不相关电-临床综合征中的反射性癫痫^[4]; 2022 年 ILAE 将其归类为年龄可变的自限性局灶性癫痫^[5]。

1 流行病学资料

各个年龄段均可起病, 儿童及青少年期为发病高峰^[1, 6, 7]; 患病率极低, 难以统计, 有文献报道在儿童癫痫中, POLE 患病率为 0.7%^[5]。女性发病率是否高于男性, 尚无定论。在 POLE 与青少年肌阵挛癫痫 (Juvenile myoclonic epilepsy, JME) 共患的病例中发现了女性高于男性^[8]。

2 病因学

POLE 是特发性局灶性良性癫痫综合征中的一种类型, 有遗传学背景。家系研究发现, POLE 家系中癫痫和光敏性癫痫的比率较高^[11]。2020 年, Sadleir 等^[9]在儿童失神性癫痫 (childhood absence epilepsy, CAE) 和 POLE 共患的一个家系中使用全基因组测序方法发现了 RORB 基因 p.Ser37Arg 变异, 导致精氨酸替换为丝氨酸, 由于精氨酸比丝氨

DOI: 10.7507/2096-0247.202406004

基金项目: 暨南大学临床医学研究院高端人才引进项目 (89018041); 国家留学基金 (2019067885005)

通信作者: 秦兵, Email: qb900@163.com



酸长,其旋转异构体与相邻的氨基酸相互作用,导致DNA结合的结构域不稳定,该结构域对错义突变的容忍率较低。*RORB*基因在大脑皮层第四层神经元和丘脑核团中表达,两者均为皮质丘脑环路不可或缺的一部分,而皮质丘脑环路是全面性棘-慢波和全面性发作的基础;*RORB*基因也在视网膜中表达,对视网膜细胞增殖和分化起重要作用,这就从分子的水平揭示了儿童失神癫痫与POLE共患的遗传学基础。Yavuz等^[10]在一项特发性光敏性癫痫的队列研究中发现了*NEDD4-2*基因S233L变异可能与POLE相关,*NEDD4-2*基因神经前体细胞中表达,发育后下调该基因,为光敏性癫痫的候选基因。*NEDD4-2*基因编码一种泛素蛋白连接酶,可调节多种膜蛋白,包括受体和离子转运体。研究表明,*NEDD4-2*调节中枢神经系统电压门控钠通道及脊髓背根神经节神经元的高兴奋性。

3 临床表现

POLE是纯光敏性癫痫,可由间断闪光刺激诱发,闪光刺激诱发的频率个体差异性大,混合颜色(<20 Hz)、单色及白光(≥ 20 Hz)在不同的刺激频率下对个体的影响也不一样^[11]。主要诱因系电视、电子游戏;次要诱因有电脑屏幕、从黑暗环境转到明亮环境及闪烁的阳光^[1]。多数情况下,光刺激只有在其他非特异性诱因(情绪、疲劳、睡眠不佳等)共同存在情况下才能起作用。

3.1 视觉先兆

所有患者均有视觉先兆,后可单独或者联合出现视幻觉、视错觉、视物模糊、失明、视觉存留等。视幻觉最为常见,常表现为转动的彩色光点(圆形或球形),也可以是其他形状(长方形、三角形等),上述图形可以是稳定的、闪动的、移动的或是扩散的,可出现在视野一侧或中央。先兆症状常持续数秒至数分钟,持续5~15 min极为少见。

3.2 其他发作症状

自主神经症状最为常见,常出现在视觉先兆后,如腹痛、恶心、呕吐、头痛等。当视觉先兆持续时间过长时也可出现其他发作症状,如眼部肌肉拖拽感、眼眶疼痛、频繁眨眼、肌阵挛、失神,继发性全面性发作等。上述症状也可单独出现。

3.3 发作后症状

少数患者在发作后会出现搏动样头痛伴恶心和呕吐,多见于发作后15~30 min,持续可长达数小时,极易误诊为偏头痛^[1,6,7,12]。POLE还可与其他癫痫综合征互相演变,Guerrini等^[13]报道2例

Rolandic癫痫患儿,随后演变为POLE。Bonini等^[14]报道1例儿童期起病的POLE,未经抗癫痫发作药物治疗,青春期演变为青少年肌阵挛癫痫。除此之外,光敏性癫痫家系癫痫综合征表现出异质性,POLE还可以与JME、CAE、仅有全面强直-阵挛发作的癫痫(Epilepsy with generalized tonic-clonic seizure, GTCA)共患^[15]。POLE患者极少数有精神运动发育异常,智力可低于平均水平,有患精神疾病的风险^[16]。

4 脑电图及电生理

脑电图背景正常,间断闪光刺激诱发试验可见光阵发性反应。发作期脑电图表现为枕区起源的快棘波节律,单侧或双侧出现;快棘波节律可能自发终止,也可能进一步扩散到颞区^[11,12];大多数POLE患者也有间断闪光刺激诱发的其他发作类型,如眼睑或肢体、躯干或手指肌阵挛^[12]。

视觉诱发电位早期成分波幅极高说明光敏性枕叶癫痫枕叶皮层兴奋性较高。另外,枕叶发作时,高波幅的后放电(After-discharge, AD)及其募集演变说明了过度兴奋的枕叶皮层激活了丘脑皮质环路^[7]。

5 诊断及鉴别诊断

2022年,IALE分类和术语委员会给出了POLE的三大诊断标准,其中强制性的诊断标准为诊断POLE所必需的;一旦出现警示性诊断标准,则做出POLE诊断需谨慎;排除诊断标准一旦出现,即可除外POLE^[5]。

5.1 强制性诊断标准

① 发作症状学:由闪光刺激诱发的局灶性感觉视觉发作,可演变为双侧强直-阵挛发作;闪光刺激诱发发作;② 脑电图:合眼和间断闪光刺激诱发枕区痫样放电,发作期脑电图对诊断而言非必需;③ 头颅核磁共振:排除病灶性枕叶癫痫。

5.2 警示性诊断标准

① 发作症状学:发作持续时间>15min;② 脑电图:持续性局灶性慢波不限于发作后阶段;低频(1~2 Hz)间断闪光刺激诱发光阵发性反应(Photoparoxysmal response, PPR),高度提示为神经元蜡样质脂褐质沉积症(Neuronal ceroid lipofuscinosis2, CLN2);③ 起病年龄<4岁或>17岁;④ 中度至重度智力障碍;⑤ 神经系统检查发现显著的异常。

5.3 排除诊断标准

① 发作症状学:眼睑肌阵挛、进行性肌阵挛;



表 1 POLE 鉴别诊断

	POLE	有视觉先兆偏头痛	儿童枕叶视觉性癫痫
起病年龄	各年龄段	儿童和青春期	儿童后期
性别	未定论	女>男	未定论
视觉先兆	彩色图案	黑白线形图案	彩色图案
症状	视幻觉、视错觉、视物模糊、失明、视觉残留, 发作时间持续过长可出现其他发作症状, 如自主神经症状	一侧或双侧额颞部或眶后搏动性头痛, 可伴恶心、呕吐、畏声畏光	简单或复杂视幻觉、视盲、错觉、视觉延迟、眼部疼痛、眼球偏转、反复眨眼或眼睑扑动
持续时间	持续1~3 min常见	4~72 h	数秒至1~3 min常见
头痛	发作后可有搏动样头痛, 可持续数小时	搏动样头痛	发作后弥漫性头痛
脑电图	背景正常, 间断闪光刺激诱发试验可见光阵发性反应; 发作期脑电图一侧或双侧枕区起源的快棘波节律。	无异常	背景正常; 间断闪光刺激诱发试验阴性; 发作间期可出现枕区棘-慢波, 常伴失对焦敏感; 发作期, 间期枕区放电消失, 代之以枕区快节律或快棘波, 扩散并泛化
对抗癫痫发作药物反应	良好	托吡酯可用于治疗偏头痛发作	良好

② 起病年龄<1岁或>50岁; ③ 神经认知功能倒退; ④ 永久性视野缺损; ⑤ 头颅核磁共振可见病灶。

5.4 鉴别诊断

POLE 的主要鉴别诊断见表 1。

6 治疗及预后

POLE 的治疗方式主要是控制诱因及药物治疗。Verrotti 等^[18]提供了一份预防光敏性癫痫的清单:包括避免潜在的诱发性刺激(迪斯科舞厅、闪烁的阳光、闪烁的电视节目和视频游戏及条纹图案); 使用数字电视; 观看电视屏幕<12英寸; 远距离观看电视屏幕(>2m); 减少电子屏幕的使用时间(<1h); 避免在睡眠不足时玩电子游戏; 避免一个人玩电子游戏, 避免在昏暗的环境中看电视; 接触诱发因素时遮住单眼; 佩戴深色、偏光、彩色眼镜; 使用光学滤波器; 避免压力、极度疲劳、睡眠不足。

POLE 对抗癫痫发作药物反应良好, 丙戊酸钠(Valproate acid, VPA)是全面性光敏性癫痫首选药物, 对 POLE 疗效明显^[19]; 如果 POLE 对 VPA 有抵抗, 可联合拉莫三嗪、卡马西平或奥卡西平, 均有良好的效果。左乙拉西坦、氯巴占可能有效^[1, 19]; 卡马西平和苯妥英钠单药治疗可能加重发作的风险, 不建议使用^[19, 20]。鉴于 POLE 可演变为其他全面性癫痫综合征以及与其他癫痫综合征重叠, 治疗上应给予广谱抗癫痫发作药更为合适。

在不同的受累个体, 发作频率及预后有很大差

异, 疗效取决于光敏性严重程度以及暴露于视觉的刺激强度; 一些 POLE 患者暴露在诱发因素中, 一生中可能仅 1~2 次枕叶发作, 不需要药物治疗; 部分 POLE 患者, 特别是有自发性发作的患者, 可能需要 1~3 年的抗癫痫发作药物治疗, 并避免暴露于光刺激下^[1, 19]。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Guerrini R, Dravet C, Genton P, et al. Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy. *Epilepsia*, 1995, 36(9): 883-891.
- Engel Jr J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2001, 42(6): 796-803.
- Engel Jr J. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia*, 2006, 47(9): 1558-1568.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.
- Specchio N, Wirrell EC, Scheffer I E, 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.
- Koutroumanidis M, Tsirka V, Panayiotopoulos C. Adult-onset photosensitivity: clinical significance and epilepsy syndromes including idiopathic (possibly genetic) photosensitive occipital epilepsy. *Epileptic Disorders*, 2015, 17(3): 275-286.
- Cerrahoğlu Şirin T, Yılmaz T, Elmalı AD, et al. Photosensitive occipital lobe epilepsy: delineation of an under-recognized reflex epilepsy syndrome according to the new ILAE criteria and long-

- term follow-up. *Epileptic Disorders*, 2023, 25(2): 187-199.
- 8 Taylor I, Marini C, Johnson MR, *et al.* Juvenile myoclonic epilepsy and idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy: is there overlap? *Brain*, 2004, 127(8): 1878-8186.
 - 9 Sadleir LG, De Valles-Ibáñez G, King C, *et al.* Inherited *RORB* pathogenic variants: overlap of photosensitive genetic generalized and occipital lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2020, 61(4): e23-e29.
 - 10 Yavuz E, Ozdemir O, Demirkan A, *et al.* Investigation of the possible association of *NEDD4-2 (NEDD4L)* gene with idiopathic photosensitive epilepsy. *Acta Neurologica Belgica*, 2014, 115: 11265.
 - 11 Parra J, Lopes Da Silva FH, Stroink H, *et al.* Is colour modulation an independent factor in human visual photosensitivity? *Brain*, 2007, 130(6): 1679-1689.
 - 12 Politi-Elishkevich K, Kivity S, Shuper A, *et al.* Idiopathic photosensitive occipital epilepsy: clinical and electroencephalographic (EEG) features. *Journal of Child Neurology*, 2013, 29(3): 307-311.
 - 13 Guerrini R, Bonanni P, Parmeggiani L, *et al.* Adolescent onset of idiopathic photosensitive occipital epilepsy after remission of benign rolandic epilepsy. *Epilepsia*, 1997, 38(7): 777-781.
 - 14 Bonini F, Egeo G, Fattouch J, *et al.* Natural evolution from idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy to idiopathic generalized epilepsy in an untreated young patient. *Brain and Development*, 2014, 36(4): 346-350.
 - 15 Taylor I, Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of epilepsy syndromes in families with photosensitivity. *Neurology*, 2013, 80(14): 1322-1329.
 - 16 Chilosi AM, Brovedani P, Moscatelli M, *et al.* Neuropsychological findings in idiopathic occipital lobe epilepsies. *Epilepsia*, 2006, 47(s2): 76-78.
 - 17 Brinciotti M, Mittica A, Matricardi M. Characteristics of visual evoked potentials related to the electro-clinical expression of reflex seizures in photosensitive patients with idiopathic occipital lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 2020, 164: 265-268.
 - 18 Verrotti A, Tocco AM, Salladini C, *et al.* Human photosensitivity: from pathophysiology to treatment. *European Journal of Neurology*, 2005, 12(11): 828-841.
 - 19 Fisher RS, Acharya JN, Baumer FM, *et al.* Visually sensitive seizures: an updated review by the Epilepsy Foundation. *Epilepsia*, 2022, 63(4): 739-768.
 - 20 Shuper A, Vining EPG. Photosensitive complex partial seizures aggravated by phenytoin. *Pediatric Neurology*, 1991, 7(6): 471-472.

收稿日期: 2024-06-07 修回日期: 2024-06-14

• 综述 •

婴儿癫痫性痉挛综合征治疗现状



赵考明, 易招师, 钟建民

江西省儿童医院 神经内科(南昌 330006)

【摘要】 婴儿癫痫性痉挛综合征 (Infantile epileptic spasm syndrome, IESS) 是一种年龄依赖性癫痫性脑病, 多于 3~12 个月内起病, 常用抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 疗效不佳, 远期控制率低, 复发率高, 常遗留有发育落后/智力障碍、孤独症谱系障碍等后遗症。目前 IESS 的一线推荐治疗为促肾上腺皮质激素 (Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、肾上腺皮质激素和氨己烯酸, 无效者可试用其他 ASMs、生酮饮食和手术治疗等。本文将对 IESS 治疗现状及相关临床应用综述如下。

【关键词】 婴儿癫痫性痉挛综合征; 治疗; 预后

Current status of treatment for infantile epileptic spasm syndrome

ZHAO Kaoming, YI Zhaoshi, ZHONG Jianmin

Department of Neurology, Jiangxi Children's Hospital, NanChang 330006, China

Corresponding author: Zhong Jianmin, Email: zhongjm@163.com

【Abstract】 Infantile epileptic spasm syndrome (IESS) is an age-dependent epileptic encephalopathy that onset within 3~12 months. Commonly used Anti-seizure medications (ASMs) have poor efficacy, low long-term control rate and high recurrence rate, and often leave behind sequelae such as developmental delay/intellectual disability, and autism spectrum disorders. At present, the first-line recommended treatments for IESS are Adrenocorticotrophic hormone (ACTH), adrenocortical hormone and vigabatrin. If ineffective, other ASMs, ketogenic diets, and surgical treatments can be tried. This article will provide a review of the current status and related clinical applications of IESS treatment.

【Key words】 Infantile epileptic spasm syndrome; Treatment; Prognosis

婴儿癫痫性痉挛综合征 (Infantile epileptic spasms syndrome, IESS) 属于 2022 年国际抗癫痫联盟最新修订的综合征分类术语, 以前称之为婴儿痉挛症或 West 综合征。IESS 是一种年龄依赖性癫痫性脑病, 是婴儿期最常见的癫痫综合征, 其特点是成串或孤立性癫痫性痉挛发作, 脑电图发作间期高度失律或发作期特征性痉挛发作脑电改变, 可伴或不伴发育落后或发育停滞。起病于 1~24 月龄, 高峰年龄为 3~12 月龄^[1]。流行病学显示, IESS 发病率约为 2~3/10 000 名活产儿^[2-3]。其病因复杂, 发病机制尚不完全阐明, 常用抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 疗效欠佳, 复发率高, 预后差, 常遗留有发育落后/智力障碍、孤独症谱系障碍等后遗症。50%~70% 的 IESS 患儿可转化为其他癫痫发作类型, 约 18%~50% 的患儿发展为

Lennox-Gastaut 综合征^[4]。对预后影响最大的是病因, 其次是高度失律脑电图、痉挛发作前是否有其他发作类型、起病年龄、治疗滞后或治疗前痉挛发作病程及治疗反应的快慢等^[5-7]。因此, 治疗的目的主要为尽早控制痉挛发作、消除高度失律、纠正发育障碍。

1 IESS 的治疗现状

目前国际上公认的 IESS 一线治疗药物有激素和氨己烯酸 (Vigabatrin, VGB), 对于非结节性硬化 (Tuberous sclerosis complex, TSC) 的 IESS 患儿首选激素治疗, 对于合并有 TSC 的患儿则首选 VGB^[8]。美国专家共识认为治疗有效的标准应同时满足痉挛发作控制至少 28d 和脑电图高度失律缓解, 否则为无效, 无痉挛发作 28d 后再次出现痉挛发作为复发^[9]。有超过 1/3 的患者对一线治疗无效^[10]。部分 IESS 患儿在一线治疗失败后, 使用不同机制的另一种一线治疗仍可能有效。二线治疗药物有

DOI: 10.7507/2096-0247.202405002

基金项目: 江西省科技厅重点研发计划一般项目 (20203BBGL73132)

通信作者: 钟建民, Email: zhongjm@163.com



托吡酯、左乙拉西坦、丙戊酸钠、维生素 B6 等。此外,还有一些新型 ASMs 也可能有效。对激素、ASMs 无效的病例还可采用生酮饮食、手术治疗等。

1.1 一线治疗

激素包括促肾上腺皮质激素 (Adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 和糖皮质激素。ACTH 又可分为天然制剂和人工制剂,静脉滴注或肌肉注射给药;糖皮质激素包括泼尼松龙、泼尼松等,口服给药。现有证据显示采用大剂量糖皮质激素和 ACTH 治疗 IESS 的临床疗效无明显差异^[11-12],且口服糖皮质激素的不良反应更少、耐受性更好。一项 Meta 分析显示,ACTH 对脑电图 (Electroencephalogram, EEG) 的缓解率较泼尼松龙更具优势。激素不良反应包括体重增加、食欲增加、易激惹、嗜睡、高血压、易感染、胃肠道反应和电解质紊乱等,当停止激素治疗时副作用也会逐渐消失^[13]。

1.1.1 促肾上腺皮质激素 1958 年首次报道 ACTH 可有效控制痉挛发作和改善脑电图。ACTH 治疗 IESS 的机制尚未完全阐明,已有研究认为癫痫性痉挛发作与下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素 (Corticotropin releasing hormone, CRH) 分泌增多,提高神经元的兴奋性,ACTH 则可以通过以下两种途径减少 CRH 的分泌:一是促进类固醇的分泌,通过长、短反馈机制抑制 CRH 的合成和分泌,二是通过与黑皮质素受体结合,不依赖类固醇直接作用于杏仁核神经元下调 CRH 的基因表达而抑制 CRH 翻译和释放^[14]。

一项研究分析显示,ACTH 疗法在治疗第 28d 痉挛控制率为 55.5% (111/200),随访 12 个月时痉挛持续控制无复发率为 67.6% (75/111)。在接受 ACTH 治疗的第 14d,治疗前脑电图无高度失律的患儿在治疗的第 28d 癫痫发作得到控制是治疗前有高度失律患儿的 2.415 倍^[15]。这提示了治疗后脑电图高度失律消失可作为 IESS 短期疗效的预测指标。

另一项荟萃分析结果还表明,与合成 ACTH 间接比较,天然 ACTH 的痉挛控制及脑电图高度失律的改善效果更高,痉挛控制和高度失律缓解的绝对危险度降低率分别为 39.9% 和 50.2%^[16]。ACTH 治疗 IESS 总体有效率为 42% ~ 87%^[17-19],不同研究结果差异较大,可能与其基线水平、用药时间、用药剂量等不一致有关。治疗后复发率约为 15% ~ 34%^[17, 20]。小剂量的 ACTH 1 ~ 2 U/(kg·d) 与大剂量 150 U/(m²·d) 对电临床反应的有效性相似,但低剂量引起的副作用更少^[16, 21],疗程多采用 2 周。

1.1.2 糖皮质激素 IESS 的病理生理学假说,即下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素,使神经元兴奋性增高,导致癫痫发作^[22]。Hancock 等^[23]首次报道大剂量泼尼松龙 60 mg/d 可使 71% 患者控制痉挛,越来越多的试验显示,口服大剂量泼尼松龙 4 mg/(kg·d) 组临床疗效明显优于小剂量组 2 mg/(kg·d),且在 6、12 个月时控制癫痫性痉挛的有效性与 ACTH 相似^[24-26],有 2/3 的 EEG 高度失律在 6 周后持续获得完全缓解。较高浓度的糖皮质激素可以通过长反馈更强地抑制促肾上腺皮质激素释放激素的分泌,但同时也抑制 ACTH 分泌,从而使 ACTH 对促肾上腺皮质激素释放激素的短反馈抑制减轻。因此,无法应用长短反馈机制来解释大剂量糖皮质激素的疗效提高,推测糖皮质激素的疗效还可能与其抑制 IESS 免疫炎症反应机制相关。陈辉等^[27]研究发现 IESS 患儿存在血清白细胞介素-2 受体、白细胞介素-8 和肿瘤坏死因子- α 等炎症介质增高,且与病程和发作频率相关,糖皮质激素治疗后可显著降低,进一步印证了大剂量糖皮质激素的抗炎机制在 IESS 治疗中的重要作用。

泼尼松治疗 IESS 短期发作控制率约为 23% ~ 70%^[18, 28],复发率约 30.77%^[17]。复发病例主要集中于控制的半年内^[29]。查剑等^[30]选择性地针对泼尼松 40 mg/kg 治疗第 1 周后痉挛发作未控制的患儿,第 2 周加量至 60 mg/kg,在第 2 周和疗程结束时的痉挛控制有效率为 46.67% 和 60.00%,高于维持原剂量组的 31.25% 和 37.50%,且未增加不良反应。

Kapoor 等^[31]对比静脉注射甲泼尼龙 (Intravenous methylprednisolone, IVMP) 30 mg/(kg·d),连用 3 d,然后口服泼尼松龙减量和口服泼尼松龙 (Oral prednisolone, OP) 4 mg/(kg·d),持续 2 周,再逐渐减量治疗 IESS 的疗效研究显示,两组患儿在第 14d 电临床缓解率相似,IVMP 组达到缓解的时间较短,但 IVMP 组在 6 周时的缓解率为 45.2%,低于 OP 的 75.9%。睡眠障碍、烦躁和高血压等不良反应在 IVMP 组更为常见。OP 在疗效和持续缓解方面优于 IVMP,且不良反应更少。

在一个小型试验中,口服地塞米松和泼尼松龙对 IESS 患儿 2 周后的电临床缓解效果没有差异,不良反应情况也相当^[32]。

激素治疗 IESS 的疗效存在“全或无”现象,达到电临床完全缓解的病例可以不必长期应用 ASMs 序贯治疗,添加与不添加 ASMs 组间的复发风险相当^[33-34]。复发后再次重复激素治疗仍有 2/3 的病例有效。

1.1.3 氨己烯酸 1983年发现VGB对成年难治性癫痫患者有效且耐受性良好。2009年美国食品药品监督管理局批准VGB用于IESS的单药治疗和难治复杂部分性癫痫发作的辅助治疗^[35]。其抗癫痫作用机制主要为通过抑制 γ -氨基丁酸转氨酶,不可逆地抑制 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的分解,使中枢神经系统中的GABA增加;内源性GABA浓度升高可减轻星形胶质细胞和神经元之间的谷氨酸-谷氨酰胺循环^[36],以及抑制mTOR通路作用^[37]。

VGB治疗达到痉挛控制的时间要略长于ACTH,但对伴有TSC的IESS,VGB的疗效优于激素治疗^[38-39]。Grinspan等^[40]研究表明,对伴TSC的IESS,氨己烯酸组中有13例(62%)患儿癫痫发作得到控制,而ACTH组中2例(40%)患儿癫痫发作控制。

Al-Shehhi等^[41]在使用VGB治疗IESS的2周后,30.8%的患者达到完全电临床缓解,初始剂量为50 mg/(kg·d),可逐渐滴定至100~150 mg/(kg·d),再加大剂量则无额外获益。

一项荟萃分析显示,VGB引起的视网膜毒性、视野缺损(vigabatrin-induced retinal damage, VGBRD)和VGB相关磁共振成像异常(VGB-associated brain abnormalities on magnetic resonance imaging, VABAM)的风险分别为29%、28%和21%^[42]。VGBRD是永久性的,在停药后持续存在。VGB的平均累积量越大,随年龄增加,VGBRD发生率越高。6~12个月的VGB疗程可能是VGBRD发生的时间窗。Westall等^[43]发现,VGB疗程为6、12和30个月分别有5%、13%和38%的患儿发生VGBRD。VABAM通常是可逆的,一般在停用VGB3个月左右消失。目前认为VABAM与年龄小、剂量大、与激素联合治疗有关,尚无年龄较大的儿童和成人发病的报道,其产生的病理生理机制尚不清楚^[44-45]。

O'Callaghan等^[26]研究显示,激素联合VGB治疗IESS2周时的痉挛控制率为71.5%高于单用激素组的56.5%,且电-临床有效率前者为66.5%也高于后者的55.0%,表明不同作用机制的一线药物联合治疗短期疗效高于单药治疗,联合疗法可产生协同效应,达到快速起效的作用。但在治疗18个月时并没有显示出更好的神经发育和预后^[46]。而Knupp等^[38]的对34例IESS随机分成ACTH治疗组、VGB治疗组和联合治疗组短程疗效比较研究显示,在第14d时ACTH治疗组、VGB治疗组和联

合治疗组分别有9/12(75%)、1/9(11%)、5/13(38%)的患者癫痫发作控制及脑电图高度失律缓解,但ACTH治疗组与联合治疗组间疗效并无明显差异[效应值-27, 95%CI(61, 14), $P=0.33$],由于样本量太小,可能存在选择性偏倚。

一项荟萃分析表明,各项研究之间的异质性很高($I^2>50\%$),VGB和激素治疗联合是否优于激素单药治疗,仍需进一步临床研究验证^[47]。

1.2 二线治疗

1.2.1 托吡酯 托吡酯具有多种抗癫痫发作机制:①阻断电压依赖性Na通道;②增强GABA的抑制活性;③通过阻断KA/AMPA谷氨酸受体,抑制兴奋性神经递质;④抑制碳酸酐酶活性。对IESS单药治疗有效率9.7%~25.0%,可以用于IESS的添加治疗。Hahn等^[48]一项回顾性研究发现VGB治疗无效的IESS患儿,托吡酯治疗的有效率为20.9%。剂量从小剂量0.5~1.0 mg/(kg·d)开始,逐渐滴定,最大量可达20 mg/(kg·d),小剂量疗效不佳时增加剂量可能提高疗效。易招师等^[33]研究大剂量泼尼松单药与大剂量泼尼松联合中剂量托吡酯5 mg/(kg·d)治疗IESS疗效,在14、49、56和120 d时,两组疗效无明显差异,大剂量的托吡酯10 mg/(kg·d)是否更有效尚待进一步研究。常见不良反应多为一过性,包括有闭汗、嗜睡、易怒、体重减轻等。

1.2.2 左乙拉西坦 左乙拉西坦主要通过与其神经元的突触囊泡蛋白2A(Synaptic vesicle protein A2, SV2A)结合,从而抑制突触囊泡内的神经递质释放,阻止神经元间的信号传导,发挥抗癫痫发作作用^[49]。还有研究表明对存在STXBPI基因突变的IESS病例可能效果更好^[50]。对于一线治疗无效的IESS,且对丙戊酸钠和唑尼沙胺也无明显效果的隐源性IESS,采用左乙拉西坦治疗有效率为11.11%^[34,51]。盛志强等^[52]比较了托吡酯与左乙拉西坦联合丙戊酸钠治疗IESS,两组对控制痉挛发作疗效相似,但左乙拉西坦联合丙戊酸钠对改善IESS的智能发育更有益,总体疗效优于托吡酯联合丙戊酸钠。

1.2.3 丙戊酸钠 丙戊酸钠主要通过增加脑内GABA水平,抑制GABA再吸收,增加突触间GABA的浓度,从而发挥抗癫痫发作作用;此外,丙戊酸钠可抑制Na⁺通道,减弱T型Ca²⁺电流,降低神经元兴奋性^[53]。从小剂量5~10 mg/(kg·d)开始,逐渐滴定至30 mg/(kg·d)。Chandra等^[54]研究显示,初诊的IESS予以丙戊酸钠30 mg/(kg·d)单药治疗,有36例(39.6%)初始反应良好,其中在3个月内复发

率为 19.4%，未发现明显的不良反应。

1.2.4 唑尼沙胺 唑尼沙胺为磺胺类 ASMs，主要通过抑制 Na^+ 通道和 T 型 Ca^{2+} 通道，阻滞神经元同步放电和癫痫性活动达到抗癫痫发作作用^[55]。一项荟萃分析显示，唑尼沙胺对 IESS 的痉挛控制率为 21%，脑电图高度失律缓解率为 20.3%^[56]。研究显示大剂量 8 ~ 35 mg/(kg·d) 唑尼沙胺作为初始单药治疗 IESS 有效率约 33%，较小剂量 4 ~ 13 mg/(kg·d) 的有效率 25% 更高，而不良反应的发生率没有明显增加^[57]。仅有少数患者出现轻微不良反应，如嗜睡、疲劳、厌食、体重减轻、代谢性酸中毒、胰腺炎、易激惹、肾结石等。而 Hussain 等^[58] 的研究则显示，初始 ACTH 或氨己烯酸治疗失败的儿童均对唑尼沙胺无明显反应。但唑尼沙胺作为辅助治疗，可协同增强激素治疗的疗效。

1.2.5 苯二氮卓类药物 苯二氮卓类药物包括氯巴占、硝西泮、氯硝西泮、咪达唑仑等，主要通过苯二氮卓类受体介导的 GABA/ Cl^- 离子复合物抑制癫痫放电，毒性小，较安全。有报道在一线疗无效的 171 例 IESS 采用氯巴占治疗，38 例 (22.2%) 完全缓解患者无痉挛时间超过 2 周。其中有 13 例最后一次随访时仍未出现痉挛，且无需使用其他 ASMs，且有 10 例患者的脑电图正常，这些患儿最终均成功撤除了所有 ASMs。不良反应轻微，最常见的是唾液分泌过多、镇静和睡眠障碍^[59]。因此，氯巴占可能是一种有效而安全的替代疗法。使用剂量为 4 ~ 12 mg/(kg·d)。

1.3 其他治疗药物

1.3.1 维生素 B6 维生素 B6 (Vitamin B6, Vit B6) 作为一种辅酶，在中枢神经系统参与多巴胺、5-羟色胺、谷氨酸、GABA 等多种生化代谢过程^[60]，在 IESS 中无 Vit B6 依赖性癫痫基因变异，但属于 Vit B6 反应性者高达 10% ~ 30%^[61]，在日本应用较为广泛并推荐为所有 IESS 的一线治疗。Jiao 等^[61] 应用大剂量 Vit B6 [10 mg·kg/(kg·d) 口服或 100 ~ 200 mg/d 静脉注射] 治疗 30 例 Vit B6 反应性 IESS，93% 的患者在 11 d 内癫痫性痉挛得到控制，最迟 2 个月起效，87% (26/28) 的可随访病例脑电图恢复正常。

1.3.2 硫酸镁 镁离子是一种 NMDA 非竞争性拮抗剂，它可以通过拮抗 NMDA 活性、抑制 Ca^{2+} 流入、降低神经元去极化从而抑制癫痫发作，并可拮抗谷氨酸、天冬氨酸和其他兴奋性氨基酸。也参与 Na^+/K^+ -ATP 酶的调节，稳定细胞膜，减少 K^+ 外流，从而减少癫痫发作。还可通过抗氧自由基和脂

质过氧化的作用，达到保护脑神经元的作用^[62]。在人体中，一些研究也证实癫痫患者血清和脑脊液中的镁离子平均低于正常人群。加入一定量的镁离子后，癫痫发作可以得以控制。

有研究应用硫酸镁 (Magnesium sulfate, MgSO_4) 0.25 g/(kg·d) 联合 ACTH 2.5 U/(kg·d) 治疗 229 例一线治疗失败的 IESS 患者，48.5% (111/229) 达到痉挛缓解，72.1% (165/229) 的患者 EEG 高度失律消失，EEG 缓解率高于临床缓解率^[63]。因此，对于一线治疗失败的 IESS 患者，可以考虑采用 MgSO_4 +ACTH 联合疗法。不良反应主要有感染、低钾血症等，一般在减慢输药速度或停止治疗后，副作用逐渐消失。

1.4 新型药物

1.4.1 褪黑素 褪黑素是一种吲哚胺，在松果体中由色氨酸合成，其合成具有明显的昼夜节律性，约 80% 的褪黑素是在夜间生成。自 1970 年代初就有学者提出了褪黑素的抗惊厥作用^[64]。褪黑素可增加大脑中 GABA 浓度，通过清除自由基降低神经元的兴奋性，并可抑制钙离子内流，减少神经元中一氧化氮的产生，从而降低 N-甲基-D-天冬氨酸的兴奋作用，达到抗癫痫作用。

Sun 等^[65] 将 70 例 IESS 随机分成 2 组，在接受 ACTH 和 MgSO_4 联合治疗基础上，分别于睡前 0.5 ~ 1 h 服用褪黑素 (3 mg) 和安慰剂 2 周，66 例完成治疗。褪黑素组治疗第 3d 缓解率为 51.4% 高于安慰剂组的 37.1%，第 28d 缓解率 42.9% 也高于安慰剂组的 28.6%，但组间差异并无统计学意义。两组均表现出良好的耐受性，褪黑素组的入睡潜伏期缩短了 6 min，而安慰剂组增加了 3 min。Dell'Isola 等^[66] 也认为褪黑素对睡眠和脑电图有改善，但癫痫的作用尚不确定，不宜作为常规治疗方法。

1.4.2 大麻二酚 大麻二酚 (Cannabidiol, CBD) 是从大麻植物中提取的纯天然成分，其抗癫痫作用机制尚未完全明确，目前认为 CBD 具有多靶位作用机制，通过与大脑神经 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 结合调节神经元兴奋性；调节突触前膜钙通道减少谷氨酸等兴奋性递质的释放；调节转运体从而减少神经递质的转运；通过激活 G 蛋白偶联腺苷酸 A1 受体同时具有抑制神经元兴奋性和抗炎机制等达到广谱抗癫痫发作作用^[67]。Reyes 等^[68] 研究表明，对一线治疗、多种 ASMs 和生酮饮食无反应的难治性 IESS，添加 CBD 治疗，初始剂量为 2 mg/(kg·d)，逐渐加量，最大 50 mg/(kg·d)，随访 6 ~ 26 个月时，19 例 (67.8%)



IESS 的痉挛发作减少了 50% 以上,且耐受性良好。CBD 对于 IESS 的疗效尚待进一步证实,通常仅在其他治疗手段无效时作为最后的治疗选择。

1.5 非药物治疗

1.5.1 生酮饮食 生酮饮食 (Ketogenic diet, KD) 是一种高脂肪、低碳水化合物、适量蛋白质和其他营养素的饮食疗法。KD 的抗癫痫作用仍然未完全明确,潜在的机制包括改变大脑能量代谢、调节神经递质和离子通道、抑制自由基和 mTOR 通路等^[69]。Dressler 等^[70]对 101 例新发 IESS 患儿分别应用 KD 和 ACTH 治疗,治疗 28d 时无发作率 KD 组为 47%,大剂量 ACTH 组为 48%。EEG 恢复正常时间 KD 是 14d,而 ACTH 为 16d,两组无明显差异。但复发率 ACTH 组为 43% 高于 KD 的 16%。KD 副作用通常包括胃肠道反应及血脂血糖代谢异常。约有 16%~30% 的患者在开始服用 KD 后会出现血脂异常,KD 在 6 个月内对 IESS 的耐受性更好。一项回顾性研究发现,对于因 *CDKL5* 基因突变影响蛋白激酶基序而导致的 ISES 患者,KD 治疗更有效,87.50% 有反应,而 *KCNT1*、*SLC35A2*、*PCDH19* 和 *STXBPI* 突变导致的 IS 患者疗效不佳^[71]。改良阿特金饮食与经典生酮饮食治疗 IESS 的小样本比较研究显示,在 4、12 周时痉挛控制效果相似,但改良阿特金饮食的耐受性更好,依从性更高^[72]。一项 KD 治疗 481 例 IESS 多中心回顾性研究显示治疗 1 年时的痉挛无发作率可达 16.8%^[73]。

1.5.2 手术 随着影像技术发展,对于局部性皮质发育不良、代谢异常或各种获得性结构异常的难治性 IESS,可以考虑手术治疗。手术方式主要有:① 癫痫病灶切除术:主要适用于局部脑发育异常的患者,如局部皮质发育不良、灰质异位、皮质结节等;② 胼胝体切开术:针对耐药性癫痫的姑息性手术,当 MRI 未明确检测到癫痫病灶或病灶弥漫难以进行切除手术时,可进行此术;③ 迷走神经刺激术:通过刺激神经减少痉挛发作频率,作为不适合手术患者的辅助治疗。较早接受手术的患者可提高癫痫发作率,改善发育预后。一项回顾性病例研究表明,对 19 例病灶性 IESS 采用病灶切除术,术后 79% (15/19) 的病例达到无发作,74% (14/19) 的 IESS 患儿发育结果得到改善,26% (5/19) 的发育结果趋于稳定,且复发率低^[74]。

1.5.3 病因治疗 对于 IESS 治疗,应积极查找病因,特别是可治性遗传代谢病、已有靶向药物治疗的遗传性疾病,其病因治疗就显得更为重要。

葡萄糖转运蛋白 1 缺乏症 (Glut-1 deficiency

syndrome, Glut-1 DS) 患者中葡萄糖通过血脑屏障的转运功能受损,造成脑脊液低糖水平和脑组织能量供应缺乏。丙酮酸脱氢酶复合物缺乏症 (PDHc deficiency, PHD) 是一种严重的线粒体疾病,乙酰辅酶 A 生成障碍,进而引起 ATP 生成不足及乳酸堆积。这两种相关性 IESS, KD 治疗可提供酮体,绕过代谢缺陷,为大脑提供能源物质,可以缓解癫痫发作,并恢复患者的认知能力。国际生酮饮食研究小组推荐将 KD 作为 Glut-1 DS 及 PHD 的一线疗法^[75]。

Otsuka 等^[76]于 2010 年在 IESS 中发现突触融合蛋白结合蛋白 1 (Syntaxin binding protein1, STXBPI) 基因突变,证明 *STXBPI* 基因突变可导致 IESS。*STXBPI* 基因突变通过损害突触囊泡的释放而导致中枢神经传导功能障碍,从而引起癫痫发作及不同程度的智力障碍等一系列表现。有研究表明,*STXBPI* 相关 IESS 在接受 LEV 单药或联合治疗 6 个月后,9 例患者 (75%) 的癫痫发作频率减少了 50% 以上,其中 5 例患者癫痫发作得到控制^[77]。

电压门控钠离子通道 1.2 (Voltage-gated sodium channel Nav1.2, SCN2A) 编码电压门控通道 II 型 (Nav1.2) 蛋白的 alpha 亚基,SCN2A 功能获得性突变使神经元兴奋性增强,导致癫痫发作。对于 SCN2A 相关性 IESS 可应用奥卡西平,阻断电压敏感钠离子通道,抑制神经元反复放电和减少突触对兴奋冲动的传递,从而抑制大脑神经元过度兴奋并控制癫痫发作。Wolff 等^[78]研究发现 SCN2A 基因突变中以 IESS 为表型的约占 13%,对于 <3 月龄患儿,奥卡西平或卡马西平可减少 33.3% 的癫痫发作频率。

Mills 等^[79]于 2006 年发现乙醛脱氢酶 7 家庭成员 A1 基因为吡哆醇依赖性癫痫 (Pyridoxine dependent epilepsy, PDE) 的致病基因,PDE 是婴幼儿期起病的难治性癫痫和癫痫性脑病之一,其特征为大剂量吡哆醇治疗有效,而常规 ASMs 无效。临床表现为新生儿期或婴儿早期出现难以控制的癫痫发作,发作形式包括局灶性发作、痉挛发作、肌阵挛发作、强直阵挛发作、失张力发作等。PDE 可通过大剂量吡哆醇完全控制癫痫发作,并需要终身维持。婴儿一般推荐剂量为 15~30 mg/(kg·d)。一项队列研究显示,在诊断吡哆醇依赖性癫痫后,所有患者均接受吡哆醇单药治疗,最后一次随访时,32 例 (97.0%) 患者癫痫发作控制,15 例 (45.5%) 患者的发育正常,17 例 (51.5%) 患者 EEG 正常,吡哆醇剂量范围为 30~240 mg/d^[80]。

TSC 是一种常染色体显性遗传皮肤神经综合征, 临床表现多样, 神经系统多表现癫痫发作, 以局灶性癫痫和婴儿痉挛症最常见。一项多中心研究显示, 约 38.9% (720/1852) 有 IESS^[81]。雷帕霉素是 1972 年从链球菌中分离的一种大环内脂类药物, 可通过抑制苔藓样纤维出芽和恢复正常的谷氨酸信号, 而非通过逆转已经存在的结构性病灶达到抗癫痫作用^[37], 对于 TSC 相关性 IESS 不仅有抗癫痫作用, 而且有抗癫痫源作用, 可用于其癫痫治疗和症状前治疗。一项病例对照研究显示, 患有 TSC 的婴儿在癫痫发作前接受西罗莫司治疗较在癫痫发作后接受西罗莫司治疗显著降低了所有诊断为 IESS 的痉挛发作 [5/42 (11.90%) vs. 73/168 (43.45%), $P < 0.001$], 且 TSC2 亚组 IESS 发生率从 48.86% 降至 22.73%, 使用剂量为 0.5 ~ 1.5 mg/(m²·d)^[82]。因此, 早期使用西罗莫司可以降低新发 IESS 的风险, 有效地逆转或预防 TSC 的患儿合并 IESS 的发生。

2 小结

综上, IESS 是一种难治性癫痫性脑病/发育性癫痫性脑病, 复发率高, 总体预后不良。治疗以 ACTH、糖皮质激素和 VGB 作为一线治疗, 对于非 TSC 的 IESS 首选激素治疗, 对于合并有 TSC 的 IESS 则首选 VGB, 绝大多数有效病例能在治疗的最初 14 d 内起效。从诊断到治疗超过一周属于延误治疗^[26], 从起病至治疗的时间对疗效和发育有明显影响, 提示早期诊断、早期治疗的重要性。一线治疗无效可以考虑托吡酯、左乙拉西坦、硝西洋、Vit-B6 等二线药物治疗。难治性 IESS 或存在结构异常者可采用 KD 及手术治疗, 并积极查找病因, 对可治性病因或有靶向治疗的遗传性病因可以针对病因精准治疗, 可能获得更好的疗效。随着临床新型药物应用经验的不断积累, 为 IESS 的治疗提供了更多选择, 未来对 IESS 的治疗趋向于针对 IESS 发病机制和靶向精准治疗, 预期疗效将进一步提高。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 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.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.
- Srivastava K, Agarwal E, Rajadhyaksha S, *et al.* Significant treatment gap and co-morbidities identified in an epidemiological survey of pediatric epilepsy in rural suburbs of India. *Seizure*, 2021, 91: 417-424.
- Jia JL, Chen S, Sivarajah V, *et al.* Latitudinal differences on the global epidemiology of infantile spasms: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 216.
- Jiang Y, Zou N, Luo Y, *et al.* Cohort study of infantile epileptic spasms syndrome: etiological analysis and treatment of corticosteroids. *Seizure*, 2022, 101: 120-126.
- Peng P, Kessi M, Mao L, *et al.* Etiologic classification of 541 infantile spasms cases: a cohort study. *Front Pediatr*, 2022, 10: 774828.
- Meng Y, Geng G, Ren Y, *et al.* Long-term outcome of adrenocorticotrophic hormone therapy in children with new-onset infantile spasms. *Pediatr Neurol*, 2023, 143: 100-105.
- Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, *et al.* Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*, 2015, 56(8): 1185-1197.
- Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, *et al.* Infantile spasms: a U. S. consensus report. *Epilepsia*, 2010, 51(10): 2175-2189.
- Banerjee A, Sahu JK, Sankhyan N, *et al.* Randomized trial of high-dose pyridoxine in combination with standard hormonal therapy in West syndrome. *Seizure*, 2021, 91: 75-80.
- Li S, Zhong X, Hong S, *et al.* Prednisolone/prednisone as adrenocorticotrophic hormone alternative for infantile spasms: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dev Med Child Neurol*, 2020, 62(5): 575-580.
- Sumanasena SP, Wanigasinghe J, Arambepola C, *et al.* Effect of intramuscular ACTH versus oral prednisolone on the developmental trajectories of children with West syndrome over 24 months: a randomised control study. *Eur J Paediatr Neurol*, 2021, 32: 98-105.
- 罗可人, 唐军, 母得志. 泼尼松龙与促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症的 Meta 分析. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(7): 656-662.
- Brunson KL, Avishai-Eliner S, Baram TZ. ACTH treatment of infantile spasms: mechanisms of its effects in modulation of neuronal excitability. *Int Rev Neurobiol*, 2002, 49: 185-197.
- 黄茜, 彭镜, 潘邹, 等. 首次促肾上腺皮质激素治疗婴儿癫痫痉挛综合征疗效的影响因素分析. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(1): 60-66.
- Duchowny MS, Chopra I, Niewoehner J, *et al.* A systematic literature review and indirect treatment comparison of efficacy of repository corticotropin injection versus synthetic adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms. *J Health Econ*, 2021, 8(1): 1-9.
- Zhu HM, Yuan CH, Luo MQ, *et al.* Safety and effectiveness of oral methylprednisolone therapy in comparison with intramuscular adrenocorticotrophic hormone and oral prednisolone in children with infantile spasms. *Front Neurol*, 2021, 12: 756746.
- Osborne JP, Edwards SW, Alber FD, *et al.* Prednisolone or tetracosactide depot for infantile epileptic spasms syndrome? A prospective analysis of data embedded within two randomised controlled trials. *Eur J Paediatr Neurol*, 2023, 42: 110-116.

- 19 Paprocka J, Malkiewicz J, Palazzo-Michalska V, *et al.* Effectiveness of ACTH in patients with infantile spasms. *Brain Sci*, 2022, 12(2).
- 20 Wan L, Lei YQ, Liu XT, *et al.* Assessing risk for relapse among children with infantile spasms using the based score after ACTH treatment: a retrospective study. *Neurol Ther*, 2022, 11(2): 835-849.
- 21 Guang S, Mao L, Zhong L, *et al.* Hormonal therapy for infantile spasms: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*, 2022, 13: 772333.
- 22 Shao LR, Stafstrom CE. Pediatric epileptic encephalopathies: pathophysiology and animal models. *Semin Pediatr Neurol*, 2016, 23(2): 98-107.
- 23 Hancock E, Osborne J. Treatment of infantile spasms with high-dose oral prednisolone. *Dev Med Child Neurol*, 1998, 40(7): 500.
- 24 Basit A, Noreen N, Saleem SF, *et al.* Comparison of efficacy and safety of low- versus high-dose oral prednisolone in infantile spasm (IS): an open label randomized controlled trial at the Children's Hospital & Institute of Child Health, Multan, Pakistan. *Cureus*, 2022, 14(3): e23164.
- 25 Lux AL, Edwards SW, Hancock E, *et al.* The United Kingdom infantile spasms study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 364(9447): 1773-1778.
- 26 O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, *et al.* Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol*, 2017, 16(1): 33-42.
- 27 陈辉, 钟建民, 易招师, 等. 泼尼松治疗婴儿痉挛症的免疫机制研究. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(10): 1044-1050.
- 28 Riikonen R. Infantile spasms: outcome in clinical studies. *Pediatr Neurol*, 2020, 108: 54-64.
- 29 易招师, 查剑, 吴华平, 等. 婴儿痉挛症缓解后复发的危险因素. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(12): 899-902.
- 30 查剑, 曾兴颖, 易招师, 等. 大剂量泼尼松治疗婴儿痉挛症的优化方案. *癫痫杂志*, 2017, 3(3): 193-198.
- 31 Kapoor D, Sharma S, Garg D, *et al.* Intravenous methylprednisolone versus oral prednisolone for west syndrome: a randomized open-label trial. *Indian J Pediatr*, 2021, 88(8): 778-784.
- 32 Deswal M, Lekhwani S, Vaswani ND, *et al.* Oral dexamethasone versus prednisolone for management of children with west syndrome: an open-labeled randomized controlled pilot trial. *Ann Indian Acad Neurol*, 2022, 25(5): 916-920.
- 33 Yi Z, Wu H, Yu X, *et al.* High-dose prednisone therapy for infantile spasms and late-onset epileptic spasms in China: The addition of topiramate provides no benefit. *Seizure*, 2019, 71: 174-178.
- 34 Rajaraman RR, Lay J, Alayari A, *et al.* Prevention of infantile spasms relapse: Zonisamide and topiramate provide no benefit. *Epilepsia*, 2016, 57(8): 1280-1287.
- 35 Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem E, *et al.* Vigabatrin: 2008 update. *Epilepsia*, 2009, 50(2): 163-173.
- 36 Yang J, Shen J. Elevated endogenous GABA concentration attenuates glutamate-glutamine cycling between neurons and astroglia. *J Neural Transm (Vienna)*, 2009, 116(3): 291-300.
- 37 Griffith JL, Wong M. The mTOR pathway in treatment of epilepsy: a clinical update. *Future Neurol*, 2018, 13(2): 49-58.
- 38 Knupp KG, Coryell J, Singh RK, *et al.* Comparison of cosyntropin, vigabatrin, and combination therapy in new-onset infantile spasms in a prospective randomized trial. *J Child Neurol*, 2022, 37(3): 186-193.
- 39 Prezioso G, Chiarelli F, Matricardi S. Efficacy and safety of vigabatrin in patients with tuberous sclerosis complex and infantile epileptic spasm syndrome: a systematic review. *Expert Rev Neurother*, 2023, 23(7): 661-671.
- 40 Grinspan ZM, Knupp KG, Patel AD, *et al.* Comparative effectiveness of initial treatment for infantile spasms in a contemporary US cohort. *Neurology*, 2021, 97(12): e1217-e1228.
- 41 Al-Shehhi W, Chau V, Boyd J, *et al.* Treatment with high-dose prednisolone in vigabatrin-refractory infantile spasms. *Can J Neurol Sci*, 2022, 49(4): 532-539.
- 42 Biswas A, Yossofzai O, Vincent A, *et al.* Vigabatrin-related adverse events for the treatment of epileptic spasms: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20(12): 1315-1324.
- 43 Westall CA, Wright T, Cortese F, *et al.* Vigabatrin retinal toxicity in children with infantile spasms: An observational cohort study. *Neurology*, 2014, 83(24): 2262-2268.
- 44 Xu Y, Wan L, He W, *et al.* Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI: a retrospective and controlled study. *Epilepsia*, 2022, 63(1): 120-129.
- 45 Bhalla S, Skjei K. Fulminant vigabatrin toxicity during combination therapy with adrenocorticotropic hormone for infantile spasms: three cases and review of the literature. *Epilepsia*, 2020, 61(10): e159-e164.
- 46 O'Callaghan F, Edwards SW, Alber FD, *et al.* Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018, 2(10): 715-725.
- 47 Xu Z, Gong P, Jiao X, *et al.* Efficacy of vigabatrin in the treatment of infantile epileptic spasms syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia Open*, 2023, 8(2): 268-277.
- 48 Hahn J, Park G, Kang H C, *et al.* Optimized treatment for infantile spasms: vigabatrin versus prednisolone versus combination therapy. *J Clin Med*, 2019, 8(10).
- 49 Harada S, Tanaka S, Takahashi Y, *et al.* Inhibition of Ca(2+)-regulated exocytosis by levetiracetam, a ligand for SV2A, in antral mucous cells of guinea pigs. *Eur J Pharmacol*, 2013, 721(1-3): 185-192.
- 50 Freibauer A, Wohlleben M, Boelman C. STXBP1-related disorders: clinical presentation, molecular function, treatment, and future directions. *Genes (Basel)*, 2023, 14(12).
- 51 Mahmoud AA, Rizk TM, Mansy AA, *et al.* Ineffectiveness of topiramate and levetiracetam in infantile spasms non-responsive to steroids. Open labeled randomized prospective study. *Neurosciences (Riyadh)*, 2013, 18(2): 143-146.
- 52 盛志强, 满宜刚, 袁嫣然. 托吡酯与左乙拉西坦治疗婴儿痉挛症的临床疗效. *重庆医学*, 2016, 45(05): 634-635.
- 53 Douma TN, Millan MJ, Verdouw PM, *et al.* Valproate improves prepulse inhibition deficits induced by corticotropin-releasing factor independent of GABA(A) and GABA(B) receptor activation. *Neuropharmacology*, 2014, 79: 66-74.
- 54 Chandra S, Bhawe A, Bhargava R, *et al.* West syndrome: response to valproate. *Front Neurol*, 2012, 3: 166.
- 55 Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. *Clin Neuropharmacol*, 2007, 30(4): 230-240.
- 56 Panda PK, Sharawat IK, Panda P, *et al.* Efficacy, tolerability, and safety of zonisamide in children with epileptic spasms: a systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 2021, 91: 374-383.
- 57 Angappan D, Sahu JK, Malhi P, *et al.* Safety, tolerability, and

- effectiveness of oral zonisamide therapy in comparison with intramuscular adrenocorticotrophic hormone therapy in infants with West syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*, 2019, 23(1): 136-142.
- 58 Hussain SA, Navarro M, Heesch J, *et al.* Limited efficacy of zonisamide in the treatment of refractory infantile spasms. *Epilepsia Open*, 2020, 5(1): 121-126.
- 59 Hahn J, Lee H, Kang HC, *et al.* Clobazam as an adjunctive treatment for infantile spasms. *Epilepsy Behav*, 2019, 95: 161-165.
- 60 Albersen M, Bosma M, Jans JJ, *et al.* Vitamin B6 in plasma and cerebrospinal fluid of children. *PLoS One*, 2015, 10(3): e120972.
- 61 Jiao X, Gong P, Niu Y, *et al.* The Clinical features and long-term follow-up of vitamin b6-responsive infantile spasms in a Chinese cohort. *Front Neurol*, 2022, 13: 895978.
- 62 Yuen AW, Sander JW. Can magnesium supplementation reduce seizures in people with epilepsy? A hypothesis. *Epilepsy Res*, 2012, 100(1-2): 152-156.
- 63 Wang Q, He W, Wang Y, *et al.* Response to magnesium sulfate and adrenocorticotrophic hormone combination therapy for infantile spasms with failed first-line treatments. *Pediatr Investig*, 2023, 7(1): 29-35.
- 64 Anton-Tay F. Melatonin: effects on brain function. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 1974, 11(0): 315-324.
- 65 Sun Y, Chen J, Shi X, *et al.* Safety and efficacy of melatonin supplementation as an add-on treatment for infantile epileptic spasms syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Pineal Res*, 2023: e12922.
- 66 Dell'Isola GB, Tascini G, Vinti V, *et al.* Effect of melatonin on sleep quality and EEG features in childhood epilepsy: a possible non-conventional treatment. *Front Neurol*, 2023, 14: 1243917.
- 67 Gray RA, Whalley B J. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord*, 2020, 22(S1): 10-15.
- 68 Reyes VG, Gallo A, Calvo A, *et al.* Purified cannabidiol as add-on therapy in children with treatment-resistant infantile epileptic spasms syndrome. *Seizure*, 2024, 115: 94-99.
- 69 Zhu H, Bi D, Zhang Y, *et al.* Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 11.
- 70 Dressler A, Benninger F, Trimmel-Schwahofer P, *et al.* Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: a single-center parallel-cohort randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2019, 60(3): 441-451.
- 71 Wang J, Zhang J, Yang Y, *et al.* Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms in Chinese patients with or without monogenic etiology. *Front Pediatr*, 2022, 10: 842666.
- 72 Sharma S, Dabla S, Kaushik J S. Modified Atkins Diet vs. Ketogenic diet in the management of children with epileptic spasms refractory to first line treatment: an open labelled, randomized controlled trial. *Indian J Pediatr*, 2023, 90(10): 969-973.
- 73 Yuanzhen Ye, Dan L, Huang S, *et al.* A multicenter retrospective cohort study of ketogenic diet therapy in 481 children with infantile spasms. *Acta Epileptologica*, 2022, 4(1): 11.
- 74 Gettings JV, Shafi S, Boyd J, *et al.* The epilepsy surgery experience in children with infantile epileptic spasms syndrome at a tertiary care center in Canada. *J Child Neurol*, 2023, 38(3-4): 113-120.
- 75 Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, *et al.* Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*, 2009, 50(2): 304-317.
- 76 Otsuka M, Oguni H, Liang JS, *et al.* STXBP1 mutations cause not only Ohtahara syndrome but also West syndrome--result of Japanese cohort study. *Epilepsia*, 2010, 51(12): 2449-2452.
- 77 Wang QH, Cao JJ, Wang YY, *et al.* Efficacy of levetiracetam in STXBP1 encephalopathy with different phenotypic and genetic spectra. *Seizure*, 2022, 95: 64-74.
- 78 Wolff M, Johannesen KM, Hedrich U, *et al.* Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain*, 2017, 140(5): 1316-1336.
- 79 Mills PB, Struys E, Jakobs C, *et al.* Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med*, 2006, 12(3): 307-309.
- 80 Jiao X, Xue J, Gong P, *et al.* Clinical and genetic features in pyridoxine-dependent epilepsy: a Chinese cohort study. *Dev Med Child Neurol*, 2020, 62(3): 315-321.
- 81 Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, *et al.* Epilepsy in tuberous sclerosis complex: findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open*, 2019, 4(1): 73-84.
- 82 Shen YW, Wang YY, Zhang MN, *et al.* Sirolimus treatment for tuberous sclerosis complex prior to epilepsy: evidence from a registry-based real-world study. *Seizure*, 2022, 97: 23-31.

收稿日期: 2024-05-02 修回日期: 2024-05-22

• 综述 •

经皮三叉神经刺激治疗癫痫的中枢调节机制及参数研究进展



申佳^{1,2}, 孙凡雅², 李蓉², 朱博², 丁乐², 郭坤², 雍芳², 顾乃兵², 狄政莉²

1. 延安大学医学院 (延安 716000)

2. 西安市中心医院 神经内科 (西安 710000)

【摘要】 经皮三叉神经电刺激 (external Trigeminal nerve stimulation, eTNS) 是一种基于三叉神经解剖学特点发展而来的新兴的无创性物理电刺激疗法, 通过调节癫痫相关的脑干核团及部分前脑结构、调节神经炎症、改善突触可塑性和促进神经发生等控制癫痫发作, 临床应用前景广阔。目前已经被欧盟批准用于 9 岁以上耐药性癫痫患者的辅助治疗。因此, 本文主要围绕 eTNS 改善癫痫的中枢神经系统调节机制、eTNS 刺激模式及参数进行综述。

【关键词】 三叉神经刺激; 癫痫; 神经递质; 刺激参数

Research progress on central regulatory mechanism and parameters of percutaneous trigeminal nerve stimulation in the treatment of epilepsy

SHEN Jia^{1,2}, SUN Fanya², LI Rong², ZHU Bo², DING Le², GUO Kun², YONG Fang², GU Naibing², DI Zhengli²

1. Medical School of Yan'an University, Yan'an 716000, China

2. Department of Neurology, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710000, China

Corresponding author: DI Zhengli, Email: dizhengli@163.com

【Abstract】 External trigeminal nerve stimulation (eTNS) is a new non-invasive physical and electrical stimulation therapy based on the anatomical characteristics of the trigeminal nerve. It can control seizures by regulating epilepsy-related brainstem nuclei and part of forebrain structures, regulating neuroinflammation, improving synaptic plasticity and promoting neurogenesis, which has broad clinical application prospects. It has been approved by the European Union as an adjuvant treatment for drug-resistant epilepsy patients over the age of 9 years old. Therefore, this article mainly reviews the central nervous system regulatory mechanism of eTNS in improving epilepsy, eTNS stimulation mode and parameters.

【Key words】 Trigeminal nerve stimulation; Epilepsy; Neurotransmitters; Stimulus parameter

癫痫是一组由于损伤的脑组织异常过度放电引起的反复、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常的慢性脑部疾病^[1]。大多数癫痫发作可以通过抗癫痫药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 得到控制, 但仍有 30% 患者发展为难治性癫痫 (Refractory epilepsy, RE)。癫痫发作的难治性对个人、家庭及社会均造成了严重负担。因此, 对难治性癫痫的治疗是当前社会仍待解决的问题^[2]。经皮三叉神经刺激 (external Trigeminal nerve stimulation, eTNS) 作

为一种新兴的神经调节技术, 已有研究证实其在癫痫患者中的有效性^[3, 4]。2012 年, 欧盟批准 eTNS 用于 9 岁以上耐药性癫痫患者的辅助治疗。尽管 eTNS 的临床有效性已得到证实, 但是 TNS 在中枢神经系统的抗癫痫作用位点及作用机制尚不清楚, 仍处于不断探索阶段且缺乏系统的研究进展总结。综上所述, 本文通过检索有关 eTNS 治疗癫痫的相关文献, 重点从 eTNS 发挥抗癫痫作用的中枢神经调节机制方面进行综述。

1 eTNS 发挥抗癫痫作用的中枢神经调节机制

eTNS 作为一种新兴的神经调节技术, 通过三叉神经向部分脑干核团以及前脑结构进行广泛投

DOI: 10.7507/2096-0247.202403014

基金项目: 陕西省重点研发计划 (2022SF-418); 西安市中心医院科研项目 (2023ZD01)

通信作者: 狄政莉, Email: dizhengli@163.com



射来改善皮质兴奋性,从而发挥抗癫痫作用,这可能是通过以下机制实现的,总结如下。

1.1 脑干相关核团

1.1.1 蓝斑 脑干的蓝斑(Locus coeruleus, LC)是eTNS的主要调节靶点。动物实验已经证实eTNS治疗后LC区域的c-Fos(一种转录因子)反应性增加,说明该区域被活化并发挥抗癫痫作用^[5]。最近在匹罗卡品诱导的癫痫持续状态模型中发现,经eTNS治疗的后大鼠的白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)水平和小胶质细胞活化水平降低,海马神经元凋亡减少^[6]。IL-1 β 、TNF- α 等炎症介质水平、小胶质细胞活化程度以及海马细胞的凋亡与癫痫的发生密切相关^[6,7]。因此,eTNS可以通过减少海马细胞的凋亡及缓解炎症级联反应从而促进癫痫微观结构的恢复进而改善发挥抗癫痫作用。此外,上述炎症介质还通过促进NMDA受体介导的突触末端的谷氨酸释放,从而上调谷氨酸水平,增加神经元兴奋性升高进而促进癫痫发作^[8]。因此,eTNS可能通过抗炎作用调节谷氨酸水平发挥抗癫痫作用。

另外,LC是去甲肾上腺素(Noradrenaline, NE)的主要来源。内源性的NE有抗癫痫作用,这与其抑制癫痫回路的形成和调节神经元活性有关。在癫痫动物模型中观察到NE可降低癫痫易感性^[9]。eTNS通过LC-NE系统释放大量NE,调节相关离子通道或 γ -氨基丁酸和谷氨酸神经递质的传递影响神经元兴奋性进而控制癫痫发作^[9]。

1.1.2 中缝核 中缝核是5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)的主要来源,它是血清素能系统的主要神经递质^[10]。来自三叉神经的传入信号可经由三叉神经脊束核和孤束核向上直接或间接投射到中缝核^[6]。据报道,5-HT水平下降可降低癫痫发作阈值从而促进癫痫发作。数项癫痫动物模型中发现其中缝核的5-羟化酶(Tryptophan hydroxylase, TPH)阳性神经元有不同程度的减少^[11]。因此,5-HT及中缝核与癫痫的发生高度相关。此外,5-HT可通过调节谷氨酸、 γ -氨基丁酸、多巴胺、肾上腺素/去甲肾上腺素和乙酰胆碱等多种神经递质的释放及相关离子通道如KV7的能力等多种途径参与癫痫发生^[10]。eTNS治疗后的动物模型中发现,中缝核的c-fos反应性增加,该区域被活化,这表明eTNS的抗癫痫作用来源于三叉神经与中缝核之间的解剖连接及5-HT对上述神经递质和相关离子通道的影响^[6]。

此外,一方面,中缝核与边缘系统紧密相关,

可能与颞叶癫痫以及癫痫合并症有关^[12,13]。另一方面,中缝核的髓质参与调节自主神经和躯体运动反应性,这与癫痫猝死密切相关^[14,15]。因此,对中缝核的靶向干预可能会改善癫痫合并症并预防发生癫痫猝死^[16]。

另外,网状激活系统与LC、中缝核对觉醒和调节至关重要,eTNS可通过调节上述参与控制觉醒和警觉状态的脑干核团来增加唤醒水平从而改善癫痫发作^[17]。

1.2 神经纤维网络

来自三叉神经的传入信号经由三叉神经节投射至脑干的三叉神经脊束核和孤束核(Solitary nucleus, NTS)后,在此处通过中枢神经系统“向上”或“向下”投射。其中,“向上”可直接或间接的投射到LC、中缝核^[6],进一步广泛投射至网状激活系统、边缘系统、丘脑、下丘脑、小脑、臂旁核、核内回、岛叶皮质以及额叶内侧面和额眶区皮质等脑干核团及前脑结构,这被称为“自下而上”机制^[18]。目前认为上述脑干和前脑结构是癫痫发生和活动扩散的主要基础,这也是TNS发挥抗癫痫作用的机制^[6,19-22]。

边缘系统包括海马结构、海马旁回、内嗅区、齿状回、扣带回、杏仁核及乳头体等结构。海马和杏仁核是形成完整记忆功能的基础,主要依赖于以下两条投射。一方面来自于LC的肾上腺素能纤维主要投射至海马,海马经过穹隆通过帕佩兹环路经丘脑前核至扣带回,另一方面LC与网状激活系统可通过杏仁核,经下丘脑背侧核投射至控制认知的皮质区(额眶区皮质及额叶内侧面)^[23,24],eTNS通过上述机制改善认知功能。Shiozawa等^[25]还发现短期eTNS可通过LC的肾上腺素能神经投射刺激海马齿状回增殖发挥抗抑郁作用,这对癫痫合并情绪障碍患者至关重要。

1.3 突触可塑性

脑干神经元的异常可塑性在癫痫的生理病理机制中起重要作用^[26]。数项研究表明,颅神经刺激会改善中枢神经系统的突触可塑性,且慢性刺激比急性刺激更持久。eTNS的调节靶点位于脑干水平^[27]。眨眼反射(Blinking reflex, BR)可以反应脑干可塑性的变化,BR包括早发反应R1和晚发反应R2。R1由少突触的脑桥回路介导,R2反应由脑干中间神经元的双侧多突触回路介导,基于神经解剖学,R2对感觉信号非常敏感且极易受突触可塑性变化影响^[28]。

在健康个体中,短期eTNS对BR中R2组分的

神经通路具有类似长时程抑制 (Long-term depression, LTD) 的作用。在癫痫患者中发现, eTNS 治疗后双侧 R2 明显受到抑制但恢复周期无变化, R1 不受影响, 这种抑制作用类似于 LTD, 但具有可逆性, 持续 60 min 有恢复趋势, 这或许可以解释为什么在短期刺激后癫痫的阈值出现短时间的上升^[26, 29]。此外, 对于 R2 恢复周期不受影响证明介导 BR 恢复周期的抑制性中间神经元可能不受 eTNS 的影响, 这限制了 eTNS 诱导的可能的解剖功能部位数量^[30]。此外, 进一步发现, 低频 eTNS 可诱导增强脑干突触传递的 LTD 可塑性, 高频 eTNS 也被证明能产生显著的 R2 被抑制, 类似 LTD 的可塑性^[26]。

综上所述, eTNS 治疗后观察到的对 BR 组分的抑制效应很可能是真正的 eTNS 诱导后效应, 这种效应是通过 LTD 介导即改变脑干突触可塑性实现的。但是, BR 的 R1 和 R2 部分共有的神经通路不太可能对 eTNS 的作用有反应, 因为 R1 反应没有被 TNS 改变。

此外, 神经刺激可通过抑制炎症信号通路改善神经可塑性。Wang 等^[21]发现 eTNS 可以减少海马神经元凋亡, 降低 IL-1 β 、TNF- α 水平和小胶质细胞活化水平, 从而改善癫痫患者的认知障碍。因此, TNS 通过抑制炎症信号通路改善神经炎症从而改善神经可塑性是可能的, 但仍需进一步研究。

2 经皮三叉神经刺激模式和参数

三叉神经负责颜面部的感觉, 主要分为眼支、上颌支、下颌支, 负责将面部不同区域的感觉信息投射至大脑皮层。经皮三叉神经刺激通过微弱电流作用于三叉神经眼支从而达到治疗效果。但是目前关于 eTNS 最佳的刺激方式还不清楚。

2.1 刺激部位

双侧电刺激优于单侧刺激。首先, 由于三叉神经中缺乏自主神经纤维, 双侧刺激在较低强度下具有更大的效果^[2]。其次, 基于三叉神经交叉和未交叉通路的中央连接以及与蓝斑、网状系统等关键结构的联系和其他皮质下核团的投射, 双侧刺激更可能受益^[31], 且仅需较低的电流就可以实现。但如果刺激电流低于癫痫发作减少的阈值, 那双侧刺激没有优势^[29]。

2.2 刺激模式

刺激模式有开环和闭环系统。开环系统是设备简单地按照预先编程的时间表向目标组织提供电刺激, 如传统的迷走神经刺激 (Vagus nerve

stimulation, VNS) 和丘脑前核脑深部刺激 (Deep brain stimulation, DBS), 闭环系统是当设备检测癫痫发作活动时向目标组织电刺激作为响应^[32]。

闭环系统的癫痫触发刺激比开环系统更有效、更安全的减少癫痫发作的同时^[2], 还可潜在地降低电流强度。此外, 两种系统在控制癫痫发作的效果方面也存在重大差异。对于闭环系统, 在每个电流水平下, 癫痫发作的次数和癫痫发作持续时间减少了大约相同的量。对于开环系统, 癫痫发作持续时间的减少明显超过癫痫发作的次数。发作次数方面, 闭环系统在每秒刺激的癫痫发作次数减少方面是开环系统有效性的 39.8 倍。发作持续时间及癫痫发作减少次数方面: 闭环系统中的癫痫发作持续时间更短, 且癫痫发作持续时间的减少量明显超过癫痫发作的次数^[29]; 在开环系统中, 开环刺激改善癫痫发作的效果依赖于刺激电流和频率^[29], 随着电流强度的逐渐增大, 癫痫发作次数以及癫痫发作持续时间均逐渐减少, 且每个电流水平下的癫痫发作次数和癫痫发作持续时间减少量大致相同。

此外, 研究发现, 当以闭环系统提供单侧 eTNS 时, 在癫痫发作后平均 529 ms 内成功终止癫痫活动, 但在癫痫发作 10 s 后手动启动 eTNS 则无法终止癫痫活动。因此在癫痫发作早期提供刺激似乎是至关重要的, 而闭环刺激可以满足该条件^[2]。

因此, 在未来使用具有闭环系统即在检测到癫痫发作活动时触发神经电刺激的实时脑-设备接口高度控制癫痫发作是可行的, 这也许是未来难治性癫痫患者潜在的有效治疗手段。

2.3 连续性刺激与循环刺激

连续性刺激指的是设备持续发放电脉冲, 循环刺激指的是固定开关比的发放脉冲, 也称间歇性刺激。数项研究表明, 神经电刺激疗法采用连续性刺激控制癫痫的效果优于循环性刺激。在动物研究中, 当刺激强度均保持在疼痛阈值以下但高于感知阈值时, 循环性 VNS 有效性低于连续性 VNS, 当癫痫患者使用 DBS 时也发现连续性刺激比循环性刺激更有效^[33]。但 eTNS 是否也有同样的效果, 不得而知。

2.4 刺激频率和刺激强度

癫痫发作与皮层兴奋性密切相关, eTNS 通过诱导去同步化发挥抗癫痫作用。刺激频率和刺激强度与改善癫痫发作的效果密切相关。高频刺激使脑电图发生“去同步化”来发挥抗癫痫作用, 而低频刺激则使脑电图“同步”促进癫痫发生^[34]。这种抗癫痫作用是以频率依赖性的方式降低癫痫发

作的严重程度和持续时间。只有当频率 >50 Hz 且 <100 Hz 时,才能观察到癫痫发作的减少。当频率 <50 Hz 时,不仅不能发挥抗癫痫作用,癫痫发作持续时间会随着频率的降低而增加,在刺激频率为 10 Hz 时达到峰值^[32]。当刺激频率增加到超过 100 Hz 时,癫痫发作的减少将不会进一步改善。因此,要观察到癫痫发作活动的减少,必须进行 >50 Hz 的刺激。此外,癫痫发作的减少随着电流水平的增加而增加,可能是因为更高的电流水平激活了更多受刺激的三叉神经眶下分支的纤维。

总而言之,eTNS 作为一种新兴的无创神经调控治疗,从2003年首篇报道eTNS对难治性癫痫的阳性结果以来^[35],已有一系列临床研究显示出eTNS具有良好的耐受性和治疗效果^[36,37]。此外,一些研究也显示eTNS治疗对患者的情绪和生活质量具有明显改善^[38]。2012年,欧盟已批准将eTNS用于9岁以上耐药性癫痫患者的辅助治疗。美国食品药品监督管理局已批准eTNS用于注意力缺陷多动症的治疗,针对癫痫的治疗已通过二期临床试验。因此,eTNS是一种安全且有前景的长期治疗耐药性癫痫的有效“辅助”方法,但关于它的最佳的刺激方式仍需更多的临床试验来验证。

3 讨论

综上所述,eTNS是一种可以改善癫痫发作以及癫痫共患病(包括抑郁、认知等)的神经调节技术,具有安全、简便、经济的优点以及广泛的临床引用前景。然而,关于eTNS控制癫痫的中枢调节机制仍然不清楚,其可能是通过脑干核团和部分前脑结构(如前述)调节神经递质、神经炎症反应、突触重塑以及神经发生等发挥抗癫痫作用,但仍有待进一步研究。此外,eTNS采用闭环系统(即癫痫触发刺激)比开环系统(周期性刺激)或许具有更好的临床疗效。总之,eTNS改善癫痫的临床应用方面仍然处于探索阶段,控制癫痫的最佳刺激频率、模式仍未确定,未来仍需要大量临床研究提供依据。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Wang Y, Chen Z. An update for epilepsy research and antiepileptic drug development: Toward precise circuit therapy. *Pharmacol Ther*, 2019, 201: 77-93.
- Degiorgio CM, Fanselow EE, Schrader LM, et al. Trigeminal nerve stimulation: seminal animal and human studies for epilepsy and depression. *Neurosurg Clin N Am*, 2011, 22(4): 449-456.
- Pop J, Murray D, Markovic D, et al. Acute and long-term safety of external trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2011, 22(3): 574-576.
- Soss J, Heck C, Murray D, et al. A prospective long-term study of external trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2015, 42: 44-47.
- Bhandare AM, Kapoor K, Farnham MM, et al. Microglia PACAP and glutamate: Friends or foes in seizure-induced autonomic dysfunction and SUDEP? *Respir Physiol Neurobiol*, 2016, 226: 39-50.
- Mercante B, Enrico P, Floris G, et al. Trigeminal nerve stimulation induces Fos immunoreactivity in selected brain regions, increases hippocampal cell proliferation and reduces seizure severity in rats. *Neuroscience*, 2017, 361: 69-80.
- Mazarati AM, Lewis ML, Pittman QJ. Neurobehavioral comorbidities of epilepsy: role of inflammation. *Epilepsia*, 2017, 58(Suppl 3): 48-56.
- Iori V, Frigerio F, Vezzani A. Modulation of neuronal excitability by immune mediators in epilepsy. *Curr Opin Pharmacol*, 2016, 26: 118-123.
- Akyuz E, Polat AK, Eroglu E, et al. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: an updated review. *Life Sci*, 2021, 265: 118826.
- Cheng HM, Gao CS, Lou QW, et al. The diverse role of the raphe 5-HTergic systems in epilepsy. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(11): 2777-2788.
- Ma DL, Tang YC, Chen PM, et al. Reorganization of CA3 area of the mouse hippocampus after pilocarpine induced temporal lobe epilepsy with special reference to the CA3-septum pathway. *J Neurosci Res*, 2006, 83(2): 318-331.
- Pollak Dorocic I, Furth D, Xuan Y, et al. A whole-brain atlas of inputs to serotonergic neurons of the dorsal and median raphe nuclei. *Neuron*, 2014, 83(3): 663-678.
- Commons KG. Ascending serotonin neuron diversity under two umbrellas. *Brain Struct Funct*, 2016, 221(7): 3347-3360.
- Brust RD, Corcoran AE, Richerson GB, et al. Functional and developmental identification of a molecular subtype of brain serotonergic neuron specialized to regulate breathing dynamics. *Cell Rep*, 2014, 9(6): 2152-2165.
- Mason P. Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24: 737-777.
- Zhang H, Zhao H, Zeng C, et al. Optogenetic activation of 5-HT neurons in the dorsal raphe suppresses seizure-induced respiratory arrest and produces anticonvulsant effect in the DBA/1 mouse SUDEP model. *Neurobiol Dis*, 2018, 110: 47-58.
- Iidaka T. Fluctuations in arousal correlate with neural activity in the human thalamus. *Cereb Cortex Commun*, 2021, 2(3): tgab055.
- Shiozawa P, Silva ME, Carvalho TC, et al. Transcutaneous vagus and trigeminal nerve stimulation for neuropsychiatric disorders: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr*, 2014, 72(7): 542-547.
- Bari AA, Pouratian N. Brain imaging correlates of peripheral nerve stimulation. *Surg Neurol Int*, 2012, 3(Suppl 4): S260-268.
- Moseley BD, Degiorgio CM. Refractory status epilepticus treated with trigeminal nerve stimulation. *Epilepsy Res*, 2014, 108(3): 600-603.
- Wang QQ, Zhu LJ, Wang XH, et al. Chronic trigeminal nerve stimulation protects against seizures, cognitive impairments,

- hippocampal apoptosis, and inflammatory responses in epileptic rats. *J Mol Neurosci*, 2016, 59(1): 78-89.
- 22 Magdaleno-Madrigal VM, Valdes-Cruz A, Martinez-Vargas D, *et al*. Effect of electrical stimulation of the nucleus of the solitary tract on the development of electrical amygdaloid kindling in the cat. *Epilepsia*, 2002, 43(9): 964-969.
- 23 Kolling N, Wittmann MK, Behrens T E, *et al*. Value, search, persistence and model updating in anterior cingulate cortex. *Nat Neurosci*, 2016, 19(10): 1280-1285.
- 24 Shenhav A, Cohen JD, Botvinick MM. Dorsal anterior cingulate cortex and the value of control. *Nat Neurosci*, 2016, 19(10): 1286-1291.
- 25 Shiozawa P, DA Silva ME, Netto GT, *et al*. Effect of a 10-day trigeminal nerve stimulation (TNS) protocol for treating major depressive disorder: a phase II, sham-controlled, randomized clinical trial. *Epilepsy Behav*, 2015, 44: 23-26.
- 26 Pilurzi G, Mercante B, Ginatempo F, *et al*. Transcutaneous trigeminal nerve stimulation induces a long-term depression-like plasticity of the human blink reflex. *Exp Brain Res*, 2016, 234(2): 453-461.
- 27 Mercante B, Loi N, Ginatempo F, *et al*. Transcutaneous trigeminal nerve stimulation modulates the hand blink reflex. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21116.
- 28 Grimontprez A, Raedt R, Baeken C, *et al*. The antidepressant mechanism of action of vagus nerve stimulation: evidence from preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 56: 26-34.
- 29 Fanselow EE, Reid AP, Nicolelis MA. Reduction of pentylenetetrazole-induced seizure activity in awake rats by seizure-triggered trigeminal nerve stimulation. *J Neurosci*, 2000, 20(21): 8160-8168.
- 30 Mercante B, Pilurzi G, Ginatempo F, *et al*. Trigeminal nerve stimulation modulates brainstem more than cortical excitability in healthy humans. *Exp Brain Res*, 2015, 233(11): 3301-3311.
- 31 Chan AY, Rolston JD, Rao VR, *et al*. Effect of neurostimulation on cognition and mood in refractory epilepsy. *Epilepsia Open*, 2018, 3(1): 18-29.
- 32 Ryvlin P, Rheims S, Hirsch L J, *et al*. Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies. *Lancet Neurol*, 2021, 20(12): 1038-1047.
- 33 Vetkas A, Fomenko A, Germann J, *et al*. Deep brain stimulation targets in epilepsy: systematic review and meta-analysis of anterior and centromedian thalamic nuclei and hippocampus. *Epilepsia*, 2022, 63(3): 513-524.
- 34 Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, *et al*. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord*, 2020, 22(1): 1-14.
- 35 Degiorgio CM, Shewmon DA, Whitehurst T. Trigeminal nerve stimulation for epilepsy. *Neurology*, 2003, 61(3): 421-422.
- 36 Gil-lopez F, Boget T, Manzanares I, *et al*. External trigeminal nerve stimulation for drug resistant epilepsy: a randomized controlled trial. *Brain Stimul*, 2020, 13(5): 1245-1253.
- 37 Olivie L, Giraldez BG, Sierra-Marcos A, *et al*. External trigeminal nerve stimulation: a long term follow up study. *Seizure*, 2019, 69: 218-220.
- 38 Cook IA, Abarms M, Leuchter AF. Trigeminal nerve stimulation for comorbid posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. *Neuromodulation*, 2016, 19(3): 299-305.

收稿日期: 2024-03-26 修回日期: 2024-05-31

软性蝶骨电极在癫痫患儿脑电监测中的应用及护理



王双宇

复旦大学附属儿科医院 护理部(上海 201102)

【摘要】 目的 本文旨在探讨留置型柔丝蝶骨电极在儿童视频脑电监测中的应用,并对软性蝶骨电极穿刺前、中、后相应的护理措施进行探讨,以为临床脑电监测检查患儿的护理方法提供参考。方法 收集2016年7月-2024年3月癫痫患儿使用软性蝶骨电极监测脑电过程中的基本信息、入院诊断、脑电监测定位结果以及穿刺部位发生的并发症或不良事件,并统计分析并发症的发生类型、发生率。结果 在2016年7月-2024年3月期间,复旦大学附属儿科医院在视频脑电图监测总共为疑似颞叶癫痫的患儿植入了120例蝶骨电极,其中男78例、女42例,患儿年龄分布范围为4~17岁,发病病程主要集中在5年以内(93例,占比77.50%)。脑电异常区域多集中在左右侧额区、颞区、枕区、蝶骨或半球区域69例(57.50%),中央中线区6例(5.00%)。穿刺部位并发症或不良事件主要为疼痛101例(84.17%),出血17例(14.17%),所有脑电监护患儿均未出现感染的不良事件。结论 留置型柔丝蝶骨电极在癫痫患儿脑电监测中的应用能保证其舒适度,有效的护理措施能有效监测穿刺部位的并发症或不良事件,为患儿安全合理使用软性蝶骨电极参考依据。

【关键词】 癫痫;软性蝶骨电极;护理

随着医学技术的不断进步,颞叶癫痫的手术治疗已成为耐药性颞叶内侧癫痫患者的主要治疗选择,并且经过临床实践的验证,其疗效显著^[1,2]。在这一过程中,术前对致痫灶位置的精确评估以及后续手术计划的制定显得尤为重要^[3],这不仅是癫痫手术成功的关键,更是保障患者治疗效果和生活质量的重要保障。柔丝蝶骨电极由软性光滑不锈钢丝精心编织而成,其设计巧妙地将尖端裸露的绝缘针电极精准地置于蝶骨底面,使得电极能够紧密贴近并高效记录大脑关键区域如颞叶沟回、海马、杏仁核等处的电活动^[4,5]。研究显示,软性蝶骨电极与硬性电极相比,电极故障脱落率低,且脑电信号记录清晰稳定,可操作好^[6]。这一特性使得柔丝蝶骨电极能够更为敏感地捕捉异常放电的精确位置,为癫痫的精准治疗提供了有力支持^[4,5,7-9]。

复旦大学附属儿科医院在儿童专科领域率先开展采用一次性使用无菌柔丝蝶骨电极植入技术进行视频脑电图监测,该技术旨在精准定位致痫灶并辅助诊断、手术治疗,操作人员均取得相应操作资格。由于柔丝蝶骨电极具备高安全系数的操作特点,极大地提升了患儿在接受监测过程中的舒适

度。同时,其易固定、可自由活动的特性使得患儿在监测过程中能够保持相对正常的生活状态,适用于长程或短程的连续监测^[6]。护理人员在此过程中需要协助医师交待患者或监护人在穿刺后如有不适症状可进软食或流质饮食,且嘱患儿手勿触摸穿刺部位,以免连接线脱落或脑电图干扰。同时由于柔丝蝶骨电极置入过程是有创操作,并且穿刺后可能会出现局部酸、胀、疼痛感或穿刺部位红肿/感染等症状,因此脑电监护过程护理工作对于监测并发症或不良事件显得尤为重要^[10-12]。本文通过收集2016年7月-2024年3月癫痫患儿的脑电监护过程中的临床资料和护理结果,统计分析并发症的发生类型、发生率,并从护理角度讨论穿刺前准备、穿刺中护理操作以及穿刺后护理监护措施和优化,为临床脑电监测检查的癫痫患儿护理提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究纳入复旦大学附属儿科医院2016年7月-2024年3月期间需术前精准定位的癫痫患儿,收集患儿的年龄、性别、入院诊断、病程、癫痫发作起始部位、癫痫发作情况以及穿刺后护理观察记录等信息。所有患儿均接受了蝶骨电极置入术,电极留置时间最短为24h,最长达到7d。在置入

DOI: 10.7507/2096-0247.202405004

基金项目: 2023年度复旦大学-复星护理科研基金(FNF202318)

通信作者: 王双宇, Email: huangtaihou@163.com



电极前,所有患儿的法定监护人均已签署《软性蝶骨电极置入知情同意书》,确保研究过程符合伦理规范。

1.2 分析方法

采用 Office Excel 2016 版软件对收集的我院癫痫患儿的基本信息,并对蝶骨电极穿刺在儿童癫痫脑电监测中的并发症或不良事件进行统计分析。

2 结果

2.1 癫痫患儿基本信息

研究共收集 120 例需术前精准定位的癫痫患儿的临床资料,其中男 78 例、女 42 例,年龄分布范围为 4~17 岁,平均年龄为 10.2 岁,患儿入院诊断主要为癫痫和难治性癫痫 116 例(96.67%),发病病程主要集中在 5 年以内 93 例(77.50%),患儿详细信息见表 1。

2.2 患儿癫痫发作定位以及穿刺部位不良事件

本研究共纳入了 120 例癫痫患儿,经过严格的护理程序和连续的脑电图监测,蝶骨电极均成功捕获到了清晰且准确的脑电信号,这些信号质量优良,为后续的临床诊断和治疗提供了可靠且有力的数据支持。统计分析发现脑电异常区域多集中在左右侧额区、颞区、枕区、蝶骨或半球区域 69 例(57.50%),中央中线区较少,为 6 例(5.00%)。软性蝶骨电极穿刺部位护理记录分析,发现穿刺部位出血有 17 例(14.17%),穿刺部位疼痛有 101 例(84.17%),研究期间所有脑电监护患儿均未出现感染的不良事件。在电极留置的过程中,所有患儿的电极丝均保持稳固,未发生任何意外脱落的情况,患者的生活起居,包括饮食和日常活动均未受到显著影响,患儿脑电异常定位和穿刺部位不良事件发生率见表 2。

3 讨论

蝶骨电极或联合视频脑电图在癫痫脑电监测中的应用非常广泛^[13, 14],根据文献报道临床上有借助荧光透视和旋转计算机断层扫描(Computed tomography, CT)成像辅助引导电极置入^[15, 16]。与已表文献护理操作基本一致^[10],软性蝶骨电极置入术首先要求患儿保持张口放松状态,避免咬牙。随后,术者以右手拇指按压于颧弓中点下 2 cm、耳前 1.5 cm 处,即约下关穴位置。此定位方法结合了人体解剖学特征和临床经验,确保了穿刺部位的准确性。在穿刺过程中,采用无菌柔丝蝶骨电极进行一次性使用。术者右手持针,皮下进针后,将针体向

表 1 癫痫患儿基本信息 (n, %)

类别	分类	n	%
性别	男	79	65.83
	女	42	34.17
年龄(岁)	≤3	0	0
	>3~6	6	5.00
	>6~12	68	56.67
	>12~18	46	38.33
病程(年)	≤1	36	30.00
	>2~5	57	47.50
	>6~8	18	15.00
	>8~15	9	7.50
入院诊断	癫痫	74	61.67
	难治性癫痫	42	35.00
	颞叶性癫痫	2	1.67
	脑肿瘤	1	0.83
	颅内占位	1	0.83

表 2 癫痫患儿脑电异常定位及穿刺部位不良事件 (n, %)

类别	分类	例数	%
脑电异常定位	左侧额区、左侧颞区、左侧枕区、左侧-中央顶区、左侧中央区、左侧前头部、左侧半球、左侧蝶骨	38	31.67
	右侧额区、右侧颞区、右侧枕区、右侧-中央顶区、右侧半球、右侧蝶骨	31	25.83
	中线额区、中央中线区	6	5.00
	双侧额极、额区	3	2.50
	未见明显放电或异常	12	10.00
	前头部、后头部	6	5.00
	起始不明确	8	6.67
	广泛性或弥漫性	14	11.67
	不伴发作性放电	2	1.67
	穿刺部位并发症或不良事件	出血	17
疼痛		101	84.17
感染		0	0

下倾斜角度 15°,继续向前进针至针体的 2/3 处。进针深度根据患儿个体差异进行适当调整,以确保电极能够准确置入预定位置。进针到位后,术者使用无菌纱布按压住软性蝶骨电极丝,右手拔出套管针。随后,用无菌敷料固定导丝和穿刺口,将电极导丝外露端与电极连线进行连接。最后,将电极连线的另一端与脑电波放大器相连,并进行加强固定。

软性蝶骨电极穿刺前、中、后相应的有效护理措施以及并发症或不良事件护理操作预案,既能保证脑电图的监测质量,又能最大程度减少患儿穿刺部位不良事件的发生。本研究中护理整个操作过程严格遵循无菌原则,所有脑电监护患儿均未出现感染的不良事件,并且穿刺部位出血率低占 14.17%,因此护理的合理有效操作对患儿安全使用软性蝶骨电极脑电监测发挥重要作用。

首先穿刺前的护理准备与综合评估:①在执行穿刺操作之前,护理人员应当对患者的整体身心状态进行全面评估。通过与患者进行深入细致的沟通,护理人员可以有效减轻患者的焦虑和不安情绪,实施针对性的心理疏导,确保患者能够积极配合穿刺操作。特别是对于那些存在癫痫持续发作或精神症状的患者,护理人员需要格外审慎地评估其是否适合接受穿刺操作,以确保患者的安全和操作的顺利进行;②穿刺所需物品的准备应详尽且完备,包括但不限于一次性无菌蝶骨电极、无菌手套、无菌纱布、4块自粘性敷料、一次性无菌弯盘、消毒酒精棉球和碘酒棉球、电极连接线及止血钳等。所有物品均应符合无菌要求,以确保穿刺操作的卫生安全;③在患者方面,护理人员需对穿刺点局部进行细致的备皮和消毒处理,确保穿刺部位的清洁无菌。同时,护理人员应指导患者采取端坐位,保持头部和眼部水平,直视前方,以便为穿刺操作提供稳定的体位支持,确保操作的顺利进行;④环境方面,为确保穿刺操作的顺利进行,护理人员应提前请家属离开病房,减少病房内的人员流动。这有助于为患者营造一个安静、舒适且干扰较小的穿刺环境,提高穿刺操作的准确性和安全性。

穿刺过程中的护理监测与应对策略:①在执行穿刺操作的整个过程中,护理人员应时刻保持警觉,细致观察患者的生理与心理反应。同时,助手需在一旁提供必要的协助,并在必要时安抚患者情绪,以确保患者的充分配合,从而有效避免因患者不配合而导致的操作失误或失败;②若在穿刺过程中,患者出现癫痫发作、恶心呕吐、心慌、出冷汗等不良反应,护理人员应立即中断操作,并密切关注患者症状的变化。待患者症状得到有效缓解后,再重新评估患者状况,确保安全无虞后再行穿刺操作。这一措施旨在保障患者的安全,避免因操作不当而加重患者的病情或引发其他并发症。

穿刺术后护理与监测措施的优化:①在穿刺操作结束后,向患者及其家属详尽阐述穿刺后的各项注意事项。其中包括解释局部可能出现的酸胀

及轻微疼痛感属于正常现象,以及指导患者摄取软食或流质食物直至不适症状缓解后逐步过渡到正常饮食。此外,特别强调患者应避免触碰穿刺部位,以防止连接线脱落或干扰脑电图的有效记录;②护理人员向患者家属传授正确的记录方法。一旦患者出现发作情况,家属应立即按下打标器并记录发作时间以及简要的状态描述。同时,指导家属掀开患者被子,确保患者暴露于视频镜头下,以便于医生准确评估患者的病情;③针对电极线的固定问题,首先,我们妥善固定各种电极线,并保持一定的活动距离,以防止因患者活动导致电极线脱落。此外,还加强了防护措施,例如拉起床栏,并对癫痫发作频繁或不配合的患者采取了必要的保护措施;④对脑电图形进行了严密监测。一旦发现伪差性图像,立即进行调整修复,以确保脑电图记录的准确性和可靠性;⑤加强病房巡视工作,密切关注患者的病情变化。一旦发现异常情况,立即记录并按照医嘱进行处理;⑥在监测结束后,小心拔除电极线,并做好用物处理工作,以确保患者的安全舒适。

4 小结与展望

我院率先在儿童专科领域探索并实施了无菌软性柔丝蝶骨电极的临床应用,该电极在脑电监测过程中展现出显著的优势,为临床提供了长时间、连续且客观的监测数据支持。该电极设计充分体现了人文关怀,其小巧的体积显著降低了感染风险,从而减少了潜在的并发症。此外,所有导丝部分均通过无菌敷料的妥善固定,显著提升了电极置入的稳定性,有效避免了电极脱落等潜在问题。值得注意的是,该电极的非刺激性特性使其在临床监测过程中不会对患者的生活造成明显干扰,从而显著提升了患者的舒适度。在实际应用中,该电极表现出良好的耐用性和可靠性,未出现折断等质量问题。

综上所述,无菌软性柔丝蝶骨电极在儿童视频脑电监测中具有显著优势,其应用不仅提高了监测的准确性和可靠性,还提升了患者的舒适度,降低了并发症的风险。为确保监测的顺利进行和患者的良好体验,我们应高度重视蝶骨电极的护理工作,通过精心护理,进一步提高患者的满意度和配合度,为临床手术和诊断提供更加客观、准确的依据。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Jette N, Wiebe S. Update on the surgical treatment of epilepsy. *Current Opinion in Neurology*, 2013, 26(2): 201-207.
- 2 Mehrotra A, Singh S, Kanjilal S, *et al.* Resistant temporal lobe epilepsy: initial steps into a bigger epilepsy surgery program. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 2021, 12(1): 193-196.
- 3 Hamaneh MB, Kaiboriboon K, Dimitriu D, *et al.* A method for the inclusion of sphenoidal electrodes in realistic EEG source imaging. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2014, 31(5): 429-436.
- 4 刘俊鹏, 石勇, 杨燕雯. 术前蝶骨电极检查与长程视频脑电图偶极子分析在颞叶癫痫致痫灶定位诊断中的联合应用观察. *山东医药*, 2019, 59(3): 81-83.
- 5 杨燕雯, 刘俊鹏, 石勇. 蝶骨电极联合长程视频脑电图在颞叶癫痫灶诊断中的应用. *潍坊医学院学报*, 2019, 41(6): 414-416.
- 6 杨骐, 周洪语, 叶晓来, 等. 软性蝶骨电极在幼鼠长程脑电监测中的应用研究. *中华神经医学杂志*, 2017, 16(2): 143-146.
- 7 赵克明, 孙可. 留置性软线型蝶骨电极的研制和应用(简报). *生物医学工程与临床*, 1998, 1(1): 54-55.
- 8 赵久勇, 李汰玲. 蝶骨电极脑电图在颞叶癫痫诊断中的应用效果. *中外医学研究*, 2020, 18(7): 62-63.
- 9 武冬, 高伟. 蝶骨电极脑电图在颞叶癫痫诊断中的应用价值. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(14): 156-157.
- 10 黄裂红, 陈薇. 颞叶癫痫32例行视频脑电加蝶骨电极监测的观察与护理. *南通大学学报(医学版)*, 2017, 37(6): 586-588.
- 11 李娟, 朱华青, 胡迎娣. 头皮脑电图加用蝶骨电极的应用及护理体会. *中国实用医药*, 2015, 10(28): 183-184.
- 12 Fountas KN. Implanted subdural electrodes: safety issues and complication avoidance. *Neurosurgery clinics of North America*, 2011, 22(4): 519-531.
- 13 薛红, 遇涛, 王秀梅, 等. 视频脑电图检查中蝶骨电极在癫痫临床诊断中的使用现状调查分析. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2020, 29(3): 179-181.
- 14 周升, 杨腾, 曹健. 视频脑电图监测联合蝶骨电极描记对颞叶内侧癫痫及新皮层癫痫患者发作起源定位的意义. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2023, 32(3): 162-166.
- 15 La Barge DV, Ng PP, Stevens EA. Sphenoidal electrode placement using biplane fluoroscopy and rotational flat panel CT imaging. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 2009, 30(9): 1748-1750.
- 16 Fenton DS, Geremia GK, Dowd AM, *et al.* Precise placement of sphenoidal electrodes via fluoroscopic guidance. *American Journal of Neuroradiology*, 1997, 18(4): 776-778.

收稿日期: 2024-05-14 修回日期: 2024-06-13

关于《癫痫患者的睡眠生理: 癫痫发作对快速眼动睡眠潜伏期和持续时间的影响》一文的解读



温慧¹, 温文颢², 刘永红²

1. 内蒙古自治区鄂尔多斯市中心医院 神经内科 (鄂尔多斯市 017000)

2. 空军军医大学西京医院 神经内科 (西安 710032)

【摘要】 本文对最近发表于 *Epilepsia* 杂志的“Sleep physiology in patients with epilepsy: Influence of seizures on rapid eye movement (REM) latency and REM duration”一文进行解读, 该研究以接受术前评估的成年药物难治性癫痫患者为研究对象, 通过分析频谱图和视频脑电图发现, 癫痫本身可以改变潜在的睡眠, 对于癫痫发作和长期癫痫发作风险预警具有一定意义, 并且首次提出了几个癫痫发作与睡眠的概念如 primary sleep period、perisleep 等。通过文章解读, 期望为相关专业人员提供癫痫研究新方向。

【关键词】 癫痫; 快速眼动睡眠; 脑电图监测; 睡眠监测

本文对最近发表于 *Epilepsia* 杂志的“Sleep physiology in patients with epilepsy: Influence of seizures on rapid eye movement (REM) latency and REM duration”一文进行解读进行解读, 旨在更深入地理解癫痫发作与睡眠的关系, 尤其是癫痫发作对快速眼动期睡眠 (Rapid eye movement, REM) 睡眠的影响。文章探讨了癫痫发作对 REM 潜伏期和持续时间的影响, 发现初级睡眠期 (Primary sleep period, PSP) 之前、PSP 期间和 perisleep (4-h periods before and after the PSP) 期发生的癫痫发作与 REM 潜伏期的延长存在可测量和可靠的关系。该研究采用快速傅里叶变换 (Fast fourier transform, FFT) 频谱图和具有眼电极通道的 30s 每帧的脑电图 (Electroencephalographic, EEG), 对一组接受耐药性癫痫评估的成年癫痫患者进行睡眠分期分析并确定研究的睡眠变量。研究发现, 癫痫本身可以改变潜在的睡眠, 对于癫痫发作和长期癫痫发作风险预警具有一定意义。

1 概述

文章首次提出的几个概念对于未来开展类似研究具有一定参考价值, 具体内容如下: ① PSP

即 primary sleep period 定义为发作当晚超过 1 h 的睡眠时间; ② previous day 指 PSP 的前一天白天; ③ same night 指 PSP 的当晚; ④ 4 h-before sleep onset 指在 PSP 睡眠起始前的 4 h; ⑤ 4 h-after sleep offset 指 PSP 睡眠结束的后 4 h; ⑥ following day 指 PSP 的次日白天; ⑦ perisleep 指 PSP 前后 4 h。

2 摘要部分

研究目的: 睡眠与癫痫之间存在着一种公认的双向关系。癫痫患者往往睡眠效率较低, REM 睡眠时间较短。REM 睡眠发生延迟或持续时间缩短可能与癫痫发作有着相互作用。对一组接受耐药性癫痫评估的成年人进行研究, 希望确定癫痫发作前后的快速眼动睡眠是否存在潜伏期延迟或持续时间缩短。研究方法: 研究采用光谱图引导联合人工校正的方法回顾癫痫监测单元入院患者的视频脑电图, 进行睡眠评分, 从而确定睡眠变量。研究结果: ① 研究的患者队列中, 在 PSP 之前或 PSP 期间经历癫痫发作的患者, 其 REM 潜伏期延长, REM 持续时间缩短; ② 在睡眠开始前的 4 h 内发生癫痫发作的当晚, REM 潜伏期延长, REM 持续时间缩短; ③ 在 PSP 后一天发生癫痫发作时, REM 没有变化。研究意义: 在 PSP 之前、PSP 期间和 perisleep 发生的癫痫发作与 REM 睡眠潜伏期的延迟之间存在显著相关性。



3 背景介绍

睡眠和癫痫之间存在着复杂的双向关系。癫痫患者的睡眠效率较低,睡眠碎片化,REM睡眠潜伏期延长,REM睡眠持续时间明显缩短。虽然睡眠剥夺可能是癫痫发作的明显诱因,但癫痫样放电的增加通过扰乱觉醒而影响睡眠。在睡眠期间,癫痫发作更有可能发生在睡眠转换期和非快速动眼期睡眠(Non-rapid eye movement, NREM)期,而1%或更少的癫痫发作发生在REM期。这可能是因为在NREM睡眠中,丘脑-皮质传入冲动介导的大脑皮质呈弥漫性同步化,进而引起致痫灶神经元兴奋性增加,对癫痫活动起易化作用;而REM睡眠期,丘脑-皮质传入冲动呈去同步化,引起通过胼胝体传播的神经冲动减弱,对癫痫活动起抑制作用^[1-3]。REM潜伏期延迟或REM持续时间缩短可能与个体患者癫痫发作存在相互作用,可更好地了解癫痫发作的昼夜节律模式和预测癫痫的活动性。同样,REM睡眠增加是否可以改善癫痫发作的发生率,以及在癫痫患者中识别潜在的REM睡眠模式是否能够更好地检测或预测癫痫发作尚不清楚。研究者提出两个假设:在REM之前的癫痫发作(无论白天或晚上)与进入REM的延迟有关;REM结束后发生癫痫发作,与个体基线相比,也会增加REM潜伏期。如果可以确定REM睡眠和癫痫发作之间的一致关系,则可以使用这些信息纵向监测癫痫发作的发生率和频率,并结合昼夜节律和生理变量来预测癫痫发作的风险。

4 方法学

研究回顾性分析了2019年6月—2022年5月期间入住美国马里兰州贝塞斯达国立卫生研究院癫痫监测单位(EMU)的41例成年耐药性癫痫患者。研究采用长程视频脑电图监测,监测时间至少4个夜晚,至少记录到一次癫痫发作,以及至少一次24h无癫痫发作。所有参与者均已签署知情同意书并通过伦理审查。本研究排除了儿科患者、颅内电极记录者、伪差过大、数据丢失或格式问题、未监测到癫痫发作者以及其他不符合入组标准者。具体实施过程包括:①采集脑电图(含眼动、心电);②使用光谱图引导分析和人工校正分析(原文图1);③确定睡眠参数,包括睡眠开始时间、睡眠结束时间、总睡眠时间、REM潜伏期、REM持续时间、NREM:REM比率、睡眠开始后的长时间清醒期以及任何白天小睡的发生(定义为连

续白天睡眠的30min);④确定每一次癫痫发作的发作类型、发作起始和终止以及发作前和发作后的状态;⑤聚焦于几个癫痫发作窗口来评估其对PSP的影响;⑥使用箱线图和千层面图分别对群体水平和个体水平进行分析,统计软件为R版本的4.2.0。

5 结果分析

5.1 队列分析

纳入及排除标准参见原文图2,纳入者人口统计学资料参见原文表1。EMU的平均持续时间为8.3(SE=0.3)d,范围为5~13d。患者在EMU住院期间平均有4.0(SE=0.10)个REM期,范围为0~11个REM期。

5.2 全队列分析

汇总的队列结果参见原文表2。癫痫发作后的PSP与REM期潜伏期的显著增加有关;癫痫发作组的REM期潜伏期为150.8(SE=11.5)min,无癫痫发作组为100.6(SE=7.3)min($P<0.01$,原文图3A);5.2.3癫痫发作后的PSP与REM期持续时间的显著缩短有关;癫痫发作组的REM期持续时间为68.1(SE=5.5)min,无癫痫发作组为85.9(SE=3.8)min($P=0.01$,原文图3B);当比较前一天经历癫痫发作的患者和未经历癫痫发作患者的睡眠时,NREM:REM比率($P=0.45$)或睡眠效率($P=0.98$)无统计学差异;癫痫发作PSP与REM期潜伏期的显著增加有关,癫痫发作组的REM期潜伏期为160.4(SE=14.7)min,无癫痫发作组为104.2(SE=7.2)min($P<0.01$,原文图3C);5.2.6癫痫发作PSP也显示出REM期持续时间缩短,癫痫发作组的REM期持续时间为58.8(SE=6.7)min,无癫痫发作组为85.8(SE=3.7min, $P<0.01$,原文图3D);癫痫发作PSP还显示出NREM:REM比率显著增加($P<0.01$)以及睡眠效率显著降低($P=0.05$);癫痫发作前PSPREM期潜伏期($P=0.52$),REM期持续时间($P=0.09$),NREM:REM比率($P=0.54$)或睡眠效率($P=0.50$)无统计学差异。

5.3 癫痫发作时间

原文探讨的是仅在夜间、仅在白天以及日夜均有发作的癫痫患者,在REM期潜伏期($P=0.54$)、REM期持续时间($P=0.55$)、NREM:REM比率($P=0.10$)以及睡眠效率($P=0.97$)方面的统计学差异。

5.4 癫痫发作类型

原文探讨了局灶性意识障碍性癫痫发作(Focal

impaired awareness seizures, FIAs) 和双侧强直阵挛性癫痫发作 (Bilateral tonic-clonic seizures, BTCSs) 之间的差异。研究发现, 与前一天发生的 FIAs 相比, 前一天发生的 BTCSs 的 REM 潜伏期显著增加, 组间差异平均为 65.0 (SE=32.8) min ($P=0.05$)。BTCSs 组的 REM 期潜伏期为 194.2 (SE=27.8) min, 而 FIAs 组的 REM 期潜伏期为 129.2 (SE=17.5) min。然而, 在 REM 期持续时间 ($P=0.41$)、NREM:REM 比率 ($P=0.21$) 和睡眠效率 ($P=0.29$) 方面, 两组之间无统计学差异。

5.5 日间睡眠

原文探讨了在 PSP 当晚发生癫痫发作的患者, 在其癫痫发作后的日间睡眠与无癫痫作者的日间睡眠在睡眠质量方面的差异。结果显示, 在 REM 期持续时间 ($P=0.20$)、REM 潜伏期 ($P=0.43$)、NREM:REM 比率 ($P=0.81$) 以及睡眠效率 ($P=0.14$) 方面, 两组之间无统计学差异。

5.6 个体水平分析

原文对 27 例符合以下两个条件的癫痫患者进行个体水平分析: 至少有两天出现癫痫发作 (A 组), 两天没有癫痫发作 (B 组)。与 B 组相比, A 组 REM 期潜伏期增加 ($P<0.01$, 参见原文图 4A); 与 B 组相比, A 组 REM 期持续时间缩短 ($P<0.01$, 原文图 4B); 与 B 组相比, A 组没有发现 NREM:REM 比率 ($P=0.06$)、睡眠效率 ($P=0.14$) 的统计学差异; 为了说明癫痫发作对个体睡眠的影响, 原文选择患者的 REM 潜伏期和癫痫发作数据进行了展示 (原文图 4C); 在 3d 的患者亚组中也观察到了类似的趋势, 但与 2d 的患者组相比显著性略差 (各项睡眠变量比较均 $P>0.05$)。此外, 需要进一步研究以确定这种趋势的原因和影响。

6 讨论

原文讨论部分中, 对研究结果进行了分析和解释, 并探讨了其在相关领域中的意义和贡献。然而, 原文中也提出了研究存在的一些局限性。因此, 在未来的研究中, 可以针对这些局限性进一步开展研究, 并尝试解决这些问题, 以提高研究的可靠性和有效性。

该研究具有以下新颖性: 采用连续、多日、无创、相对客观的方法对睡眠分期进行评估; 提出了特定的围睡眠期定义; 使用头部中央区域频谱图的方法进行睡眠分期为视频脑电监测的癫痫患者提供了一种有效且标准的睡眠分析方法; 研究结果与其原文最初的假设一致, 与先前的研究报告一

致; REM 期的变化似乎与癫痫发作类型有关; 研究结果表明睡眠结构的变化不仅在患者之间, 而且在患者个体都是稳定的; REM 潜伏期延长可预测癫痫发作, 但反之不一定成立; 癫痫发作后 PSP 的 NREM:REM 比率和睡眠效率未发现明显的变化。该研究的局限性在于: 视频脑电图监测期间, 患者正在服用多种不同组合的抗癫痫发作药物, 这可能会影响睡眠结构; 其他药物, 如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和苯二氮卓类药物, 也可能影响 REM 睡眠; 患者逐渐减药以诱发癫痫发作, 这也可能影响癫痫发作和睡眠模式; 未行多导睡眠监测, 故不能排除阻塞性睡眠呼吸暂停及周期性腿动对睡眠结构的影响。

7 研究结论

在 PSP 之前、PSP 以及 perisleep 期间发生的癫痫发作与 REM 潜伏期的延迟之间存在可测量且可靠的关系。针对这一关系应进一步研究, 以作为癫痫检测和长期癫痫风险监测的重要生物标志物。

8 启发

该研究提示, 睡眠对癫痫发作有着一定的影响, 睡眠的模式可影响癫痫发作的频率和发作的时间。癫痫发作预测领域虽是研究热点, 但还没有统一的共识, 未来可以从该研究的局限性入手, 如: 对未服药的癫痫患者进行研究, 以排除药物对 REM 睡眠的影响, 并进一步分析癫痫发作对 REM 期或整个睡眠结构的影响。也可以按照不同的癫痫类型进行亚组分析^[4-7], 或直接针对某一种癫痫发作类型进行研究, 以探究其对睡眠结构的影响。还可以依照癫痫共病睡眠障碍^[8], 如: 癫痫共病发作性睡眠病、失眠、睡眠呼吸暂停综合征等进行分组, 分析其睡眠变量, 以探究其与各睡眠变量之间的关系。

解读原文: Alexandria Kilgore-Gomez, Gina Norato, William H Theodore, *et al.* Sleep physiology in patients with epilepsy: Influence of seizures on rapid eye movement (REM) latency and REM duration. *Epilepsia*, 2024, 00:1-11. <https://doi.org/10.1111/epi.17904>

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 韩飞飞, 雒晨宇, 孙美珍, 等. 癫痫与睡眠障碍相关机制研究进展. *癫痫杂志*, 2023, 09(2): 151-155.
- 2 Minecan D, Natarajan A, Marzec M, *et al.* Relationship of epileptic

- seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep*, 2002, 25(8): 899-904.
- 3 Steriade M, Amzica F. Sleep oscillations developing in to seizures in corticothalamic systems. *Epilepsia*, 2003, 44(suppl 12): 9-20.
- 4 Kataria L, Vaughn BV. Sleep and epilepsy. *Sleep Med Clin*, 2016, 11(1): 25-38.
- 5 Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, *et al*. Markedly disturbed sleep in medically refractory compared to controlled epilepsy a clinical and polysomnography study. *Seizure*, 2012, 21(7): 487-490.
- 6 李桂花, 徐江涛, 杨俊. 成人原发性癫痫患者63例睡眠结构分析. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2010, (6): 354-356.
- 7 Matos G, Andersen ML, do Valle AC, *et al*. The relationship between sleep and epilepsy: evidence from clinical trials and animal models. *Journal of the Neurological Sciences*, 2010, 295(1): 1-7.
- 8 孙晴晴, 张亚男, 汤琪, 等. 癫痫共病睡眠障碍治疗中国专家共识解读与评价. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37(11): 1039-1042.

收稿日期: 2024-05-16 修回日期: 2024-05-22

PPM1D 基因突变致 Jansen-de Vries 综合征一例并文献复习



连子硕, 张晓莉, 李肖, 郭芪良, 贾天明

郑州大学第三附属医院 儿科(郑州 450052)

【关键词】 Jansen-de Vries 综合征; PPM1D 基因; 智力障碍; 基因突变; 癫痫

Jansen-de Vries 综合征又称为“具有胃肠功能紊乱和高疼痛阈值的智力发育障碍”(Intellectual developmental disorder with gastrointestinal difficulties and high pain threshold, IDDGIP) [(OMIM): 617450], 是一种由 PPM1D 基因突变导致多系统受累的常染色体显性遗传 (Autosomal dominant, AD) 或常染色体隐性遗传 (Autosomal recessive, AR) 的罕见疾病, 由 Jansen 等^[1] 于 2017 年首先报道, 主要临床特征: 嘴宽、薄上唇红、宽前额、后旋耳、低位耳、鼻孔前倾、斜视、远视、强迫行为、自闭症行为/孤独症样行为、焦虑、说话和语言发育延迟、短指畸形综合征、智力障碍、全面性发育迟缓、全身性肌张力减退、短足、小甲、呕吐、便秘、胃食管反流、宽基步态、脊柱前凸过度、身材矮小、注意力缺陷多动症、喂养困难、小手、先天性心脏发育畸形、肝肿大、左腹股沟疝、肌张力减退、高疼痛阈值、对声音的超敏反应、隐睾、小生殖器、喉软骨发育不良、少见的指甲发育不良和反复感染等相关表型^[1, 2]。

PPM1D 基因定位于人染色体 17q23 上, 编码 p53 诱导的蛋白磷酸酶 1 (Wild-type p53-induced phosphatase 1, Wip 1) [(OMIM): 605100], 该蛋白磷酸酶属于蛋白磷酸酶 2C 家族 (Type 2C protein phosphatase, PP2C), 包含 605 个氨基酸, 分子量大约为 66 000。PPM1D 编码的 mRNA 在很多器官及组织上表达, 发挥着调节细胞周期、抑制细胞凋亡、抑制 DNA 修复和抑制炎症反应等功能^[1-5]。郑州大学第三附属医院于 2022 年 10 月收治 1 例 4 岁 10 月龄女性 Jansen-de Vries 综合征患儿, 基因

检测结果提示患儿为 PPM1D 基因 c.1640 (exon6) _c.1646 (exon6) delTGAAGAA, p.M547fs*7 杂合移码突变, 根据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南 (2019 年)^[6], 生物学致病评级为致病 (Pathogenic): PVS1_Strong+PS2+PM2_Supporting。检索文献发现, 国内外共报道 23 例 PPM1D 基因导致 Jansen-de Vries 综合征中外文文献病例^[1, 2, 7-12], 其中仅 1 例合并癫痫发作, 其变异位点为 [c.938 (exon4) _939 (exon4) delGT, p.S313Rfs*28]^[7]; 国内仅报道 4 例^[2, 10, 12], 致病性位点分别是 [c.1216 (exon5) del, p. Thr406Profs*3]^[2], [c.1254 (exon5) _1255 (exon5) del, p. Val419Glnfs*14]^[10], [c.1277 (exon6) dupC, p. Trp427MetfsTer7]^[12], [c.1269 (exon6) dupG, p. Glu424GlyfsTer10]^[12]。本例的突变位点 [c.1640 (exon6) _c.1646 (exon6) delTGAAGAA (NM_003620), p.M547fs*7] 为新突变 (novel mutation), 是首次报道, 其临床表现并未或尚未出现胃肠功能紊乱和高疼痛阈值等表型且合并有癫痫发作, 现对其临床资料进行总结分析。

病例资料 患儿女, 4 岁 10 月龄。因“间断抽搐 4 年 1 个月余并全面性发育迟缓”于 2022 年 10 月 12 日就诊于我院。患儿为 G3P2, 足月顺产, 出生体重 3 050 g, 出生后无缺血缺氧、病理性黄疸等, 母孕期体健。患儿发育持续落后, 3 月龄抬头不稳, 6 月龄不能独坐, 7 月龄不能翻身, 9 月龄不会爬行, 2 岁会走、会叫“爸爸妈妈”, 说话和语言发育较同龄人落后, 未做过量表评价。4 年 1 个月余 (9 月龄) 前无明显诱因出现抽搐发作, 表现为: 意识丧失, 双眼上翻, 双手握拳, 四肢强直抖动, 无口唇发绀、大小便失禁等, 持续约 1 min 缓解, 缓解后入睡, 遂至当地医院就诊, 查脑电图、头颅核磁共振均未见明显异常 (未见报告单), 给予口服苯

DOI: 10.7507/2096-0247.202405008

基金项目: 2020 年度河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20200439)

通信作者: 贾天明, Email: jtm226@sina.com



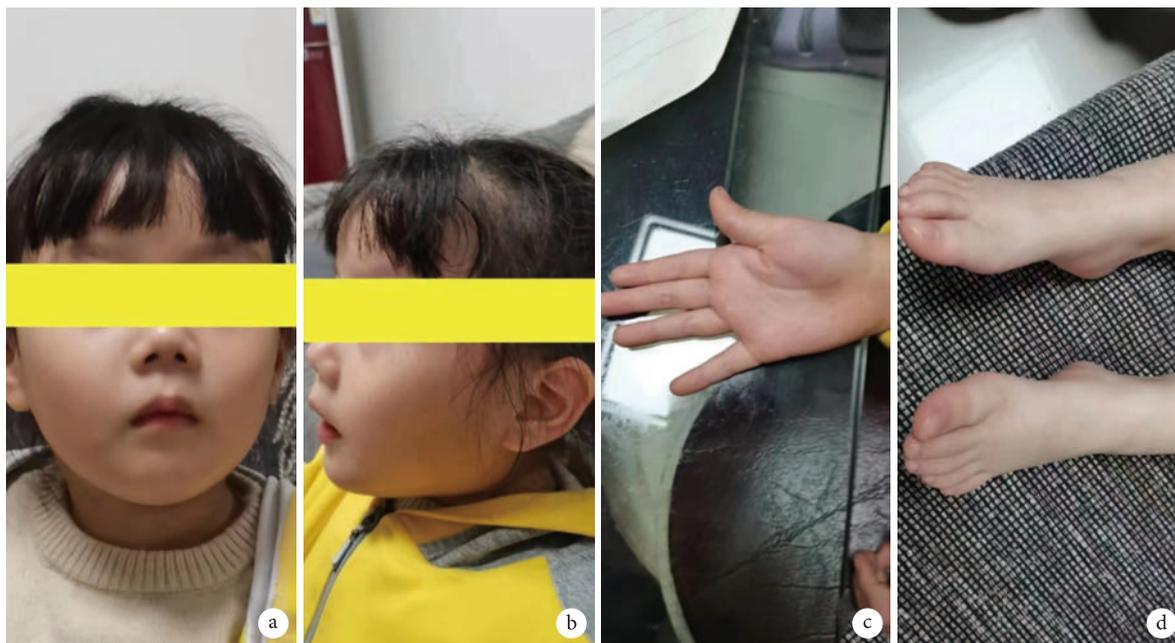


图1 患儿发育情况

a. 前额宽阔、鼻梁低平；b. 无耳廓外旋，低位耳；c, d. 双手指及足趾长短均正常，无小手、短脚等

巴比妥片(具体剂量不详)。后每于发热时出现抽搐发作(体温波动于 $37.5 \sim 39^{\circ}\text{C}$)，表现同前，共抽搐8次。3年10个月余前至某三甲医院医院就诊，脑电图示：正常儿童脑电图，查全外显子家系测序(trio-Whole exome sequencing, trio-WES):无确定致病基因，嘱继续口服苯巴比妥片，患儿未再出现抽搐。1年7个月余前来我院就诊，停用苯巴比妥片，给予丙戊酸钠口服液 $5\text{ mL}/\text{次}$ ， $2\text{次}/\text{d}$ ，定期于我院门诊复诊，未再出现抽搐发作，目前仍在服用丙戊酸钠口服液。本研究为回顾性病例研究，已征得患儿家长知情同意并签署知情同意书。

家族史：父母体健，否认近亲结婚，患儿姑奶(父亲的姑姑)幼时有1次抽搐病史，未处理，后未在发作，智力正常。余可追溯的家族中无认知障碍、行为缺陷、不明原因夭亡史。

体格检查：身高 115 cm ($90 \sim 97\text{th}$)，体重 21 kg ($75 \sim 90\text{th}$)，体格检查配合，回避眼神交流，能听从简单指令，可以语言表达基本需求，语流慢且逻辑性、连贯性差，能正确使用你我人称代词，无无意识多动、刻板性行为等。前额宽阔、鼻梁低平(图1)，无耳廓外旋，低位耳；双手指及足趾长短均正常，无小手、短脚等，心、肺听诊无异常，腹部平坦，无脐疝，肠鸣音正常。

专科检查：神志清，精神可，走路不稳，不会单脚跳，运动能力差，自我描述欠佳，玩耍时不合群，但孤独症表现不明显，不能复述10字节句子，

理解及表达能力落后，语言能力差，手部精细动作及双手协调配合能力差，观察能力及空间视觉感知力欠佳，推理能力差，疼痛阈值及强刺激后痛觉潜伏期均为正常水平，双侧瞳孔等大等圆、对光反射灵敏，双侧眼球活动正常，四肢肌力5级，肌张力正常，双上肢腱反射可引出，双侧膝腱反射正常，双侧跟腱反射正常，腹壁反射可引出，双侧巴氏征阴性，脑膜刺激征阴性。

辅助检查：血生化、血氨、血乳酸、同型半胱氨酸、铜蓝蛋白、甲状腺功能、血、尿遗传代谢筛查均无异常。2岁7月龄头颅磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)示：①双侧颞前极蛛网膜下腔增宽；②双侧侧脑室扩张；③双侧额叶内点状脱髓鞘首先考虑；④提示腺样体肥大(图2)。4岁10月龄Griffiths神经发育评分示：运动发育相当于3岁0.5月龄，百分位为 $<1\%$ ；个人与社会发育相当于3岁9.5月龄，百分位为 7.5% ；语言发育相当于3岁11.5月龄，百分位为 10% ；手眼协调发育相当于3岁9.5月龄，百分位为 2.5% ；表现发育相当于4岁0.5月龄，百分位为 10% ；推理发育相当于3岁9月龄，百分位为 5% 。4岁10月龄长程视频脑电图(Video-electroencephalography, VEEG)：界线儿童脑电图：睡眠期双侧中央及中线区少量不典型棘波散发。复测基因检测：经患儿父母知情同意后，对先证者及其父母进行 trio-WES, 并采用一代 Sanger 测序对可疑变异进行家系

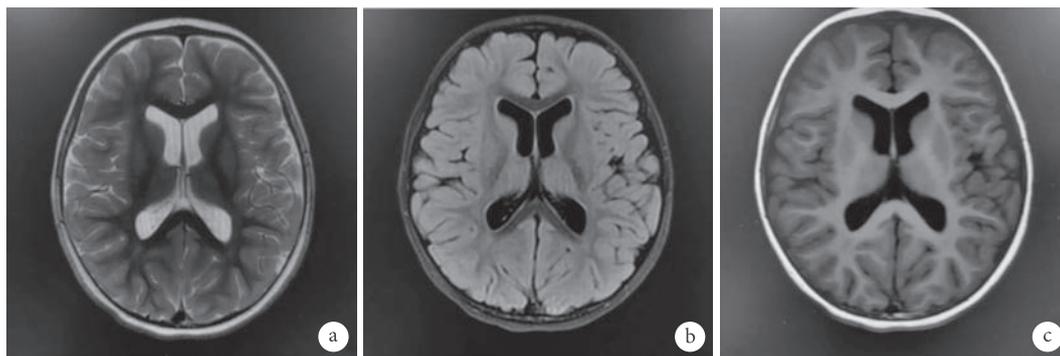


图2 患儿的头颅MRI影像学表现

双侧颞前极蛛网膜下腔增宽，左侧颞前极较宽处约 12.3 mm，双侧侧脑室扩张，三、四脑室不大，双侧额叶内可见少许稍长 T2 信号、在压水 T2 像 (b) 呈稍高信号，脑中线结构居中，幕下小脑及脑干机构可；垂体、视交叉及双侧听神经干未见明显异常。鼻咽顶后壁软组织厚约 13.8 mm (a. T2WI; b. T2flair; c. T1WI)

验证。基因检测结果显示患者在 *PPM1D* 基因的 6 号外显子上 [c.1640_c.1646delTGAA GAA (NM_003620), p.M547fs*7] 发生移码杂合变异，患儿父亲、母亲经一代 Sanger 测序检测，该位点表现为野生型 (图 3)，根据 2019 年美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 《ACMG 遗传变异分类标准与指南》^[6]，生物学致病评级为致病 (Pathogenic): PVS1_Strong+PS2+PM2_Supporting。强致病证据 PVS1_Strong: 已确定 LOF 是疾病致病机制的基因上的 Null 变异移码导致蛋白功能缺失，受累区域为蛋白功能关键区域或超过蛋白总长的 10%，逃脱 NMD；强致病证据 PS2: 已在 1 个或多个表型相关且经亲缘关系确定的家系中检测到该变异为新发突变 (de novo mutation)，达到 $2 \leq PS2\text{-Case_Score} < 4$ ；支持致病证据 PM2_Supporting: 正常人群数据库频率 < 0.0005 (AD/XL) 或 < 0.001 (AR)。先证者为杂合 de novo 突变，符合 AD 疾病发病机制，先证者符合与其家系成员表型及基因型的共分离。经过 WES 数据分析表明，尚未发现其他与患者临床表型相关的变异基因。

讨论 Jansen-de Vries 综合征又称为“具有胃肠功能紊乱和高疼痛阈值的智力发育障碍”，是一种异常罕见的由 *PPM1D* 基因突变导致多系统受累 AD 或 AR 神经发育障碍性疾病^[1, 2, 7, 14-16]，已确诊患者的 *PPM1D* 基因突变全都位于 4 号、5 号或 6 号外显子之间，其临床特征如前文所述，在所有表型中最核心的症状是智力低下。至今为止，Jansen-de Vries 综合征准确的发病率尚不清楚。

PPM1D 基因定位于人染色体 17q23 上，有 6 个外显子，基因突变全都位于 4 号、5 号或 6 号外显子之间，该基因编码 p53 诱导的蛋白磷酸酶 1

(Wip 1, 也称为 *PPM1D*) [OMIM: 605100]。该蛋白磷酸酶属于丝/苏氨酸蛋白磷酸酶中的 PPM 家族蛋白磷酸酶 (金属离子依赖性蛋白磷酸酶, metal-dependent protein phosphatases, 也称为 PP2C 家族蛋白磷酸酶)，是一种 Mg^{2+}/Mn^{2+} 依赖性 1D 的丝氨酸/苏氨酸磷酸酶，具有致癌活性，包含 605 个氨基酸，分子量大约为 66 000^[1, 2, 4]。*PPM1D* 在肿瘤发生和 DNA 损伤反应中起到重要作用，也是全部异染色质基因沉默的重要调节剂，对维持基因组完整性至关重要。获得性 *PPM1D* 基因突变已在卵巢透明细胞癌、神经母细胞瘤、髓母细胞瘤、乳腺癌、肝细胞癌、前列腺癌、膀胱尿路上皮癌、胰腺癌、甲状腺癌、胃癌、结直肠癌和肺癌患者中被发现，这些研究表明 *PPM1D* 与肿瘤的发生发展密切相关，在正常情况下，暴露于电离辐射 (Ionising radiation, IR) 会导致 p53 水平的上调和组蛋白 H2A 的变体 (H2A histone family member X, H2AX) 的磷酸化，而 *PPM1D* 突变时此分子反应则会被抑制^[1, 17]。*PPM1D* 磷酸蛋白酶则通过去磷酸化这些蛋白抑制 p53 和其他肿瘤抑制因子 (p38、ATM、Chk1 和 Chk2)，从而调节 DNA 损伤反应 (DNA-damage response, DDR) 途径，有助于抑制应激和细胞生长，并诱导细胞凋亡。*PPM1D* 磷酸蛋白酶参与细胞周期过程，协助信号转导、基因转录、蛋白翻译以及翻译后修饰^[1]。相关文献认为，*PPM1D* 基因变异会减少相关磷酸酶的合成，影响细胞增殖活性或 mRNA 降解，从而通过减少细胞增殖而导致 Jansen-de Vries 综合征^[1, 2, 18]。本例患儿为 *PPM1D* 新发移码突变，基因突变位置在 6 号外显子上，与相关文献报道相吻合^[1, 8, 12]。

分别以“*PPM1D* 基因”、“Jansen-de Vries 综合征”、“具有胃肠功能紊乱和高疼痛阈值的智力

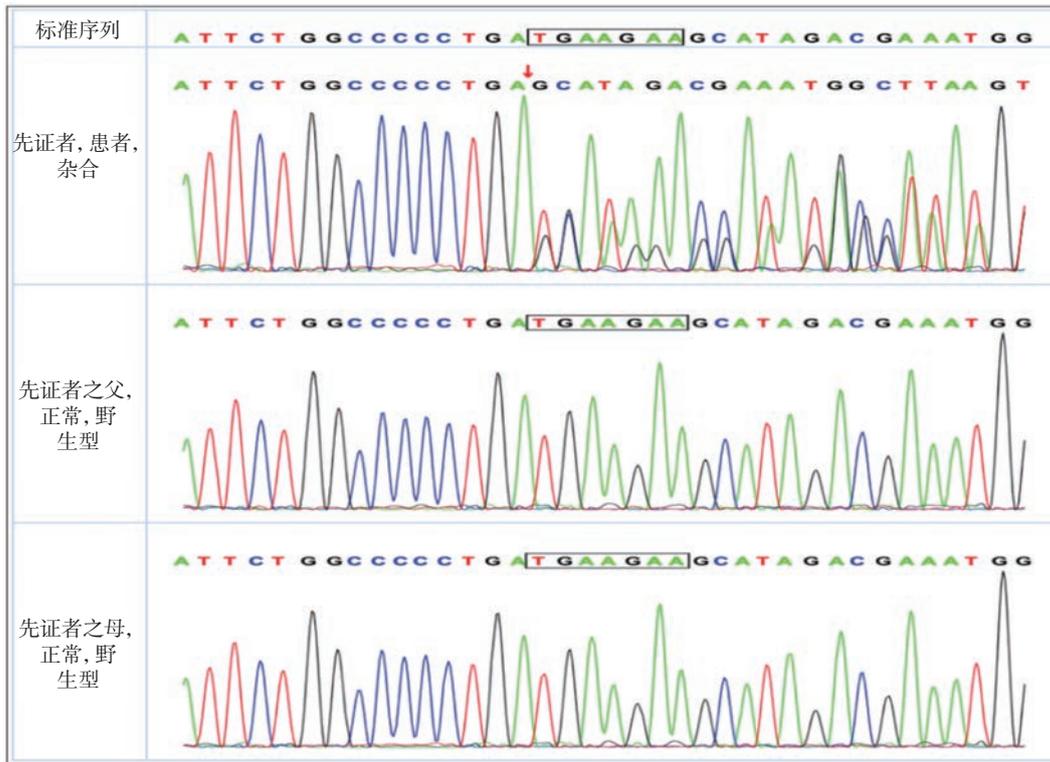


图3 基因测序结果

先证者 *PPM1D* 基因[c. (exon6)_c.1646 (exon6) delTGAAGAA (NM_003620), p.M547fs*7]新发移码突变, 父母为野生型^[13], 因此认定此移码突变可以解释先证者的表型被评定为致病变异。患儿父母体健, 智力正常, 通过一代 Sanger 测序确认为 1 个新发位点的杂合突变 (De novo), 在 *PPM1D* 位点上的基因型均表现为野生型, 表明该变异符合先证者及其家系成员表型及基因型的共分离, 根据患儿的核心表型和基因突变家系分析, 认为该突变为本病遗传学病因, 可诊断为 Jansen-de Vries 综合征[在线人类孟德尔遗传数据库 (OMIM): 617450]

发育障碍”为关键词查阅万方数据知识服务平台 (万方数据库)、中国知网 (CNKI 数据库) 建库至 2022 年 11 月相关文献, 共检索到 1 篇 1 例关于 Jansen-de Vries 综合征患者的中文文献报道 (2021 年梅道启等^[21]); 分别以“*PPM1D*”、“Jansen-de Vries syndrome”为关键词查阅 OMIM 和 Pubmed 数据库、Web of Science、人类基因突变数据库 (HGMD)、在线人类孟德尔遗传数据库 (OMIM) 建库至 2022 年 11 月相关文献, 共检索到 7 篇 22 例报道关于 Jansen-de Vries 综合征患者的外文文献 (2017 年 Jansen 等^[1], 2018 年 Almaghthawi 等^[7], 2018 年 Porrman 等^[8], 2019 年 Kuroda 等^[9], 2020 年 Li 等^[10], 2021 年 Martin 等^[11], 2022 年 Tsai 等^[12]), 全部 23 例病例报道中 21 例为新发突变, 1 例在文献中未声明其基因突变类型^[1], 1 例为遗传性突变 (父母双方均为无症状杂合子携带者)^[7]。迄今为止, 国内有 4 例报道, 突变位点分别是 [c.1216 (exon5) delA, p. Thr406Pro fs*3]^[2]、[c.1254 (exon5) _1255 (exon5) del, p.V419Qfs*14]^[10]、[c.1277 (exon6) dupC, p.Trp427MetfsTer7]^[12]、[c.1269 (exon6)

dupG, p.Glu424GlyfsTer10]^[12]。2018 年国外报道 1 例 3 岁 4 月龄的女孩 *PPM1D* 基因自发截短突变: c.938 (exon 4) _939 (exon 4) delGT, p.S313Rfs*28 导致合并癫痫的 Jansen-de Vries 综合征的外文文献^[7]。本例先证者的 *PPM1D* 基因杂合变体 [c.1640 (exon6) _c.1646 (exon6) delTGAAGAA (NM_003620), p.M547fs*7] 在国内外均无本位点的相关文献报道, 这是在中国人群中不同位点第 5 次报道的 Jansen-de Vries 综合征。

PPM1D 基因变异致 Jansen-de Vries 综合征相关文献报道的基因突变位点和临床特征总结见图 4 和表 1。

24 例 Jansen-de Vries 综合征患者中男 10 例、女 14 例, 除 1 例外, 所有患者均有轻度到重度智力障碍 (95.8%), 大部分患者都存在肌张力障碍 [21/23 (91.3%)]、小手 [18/20 (90.0%)]、小脚 [15/17 (88.2%)]、高疼痛阈值 [15/17 (88.2%)]、上唇薄 [17/21 (81.0%)]、低位后旋耳 [14/18 (77.8%)]、宽前额 [17/22 (77.3%)]、身高 [17/22 (77.3%)] 或体重 [15/23 (65.2%)] 低于同龄人水平、喂养困难

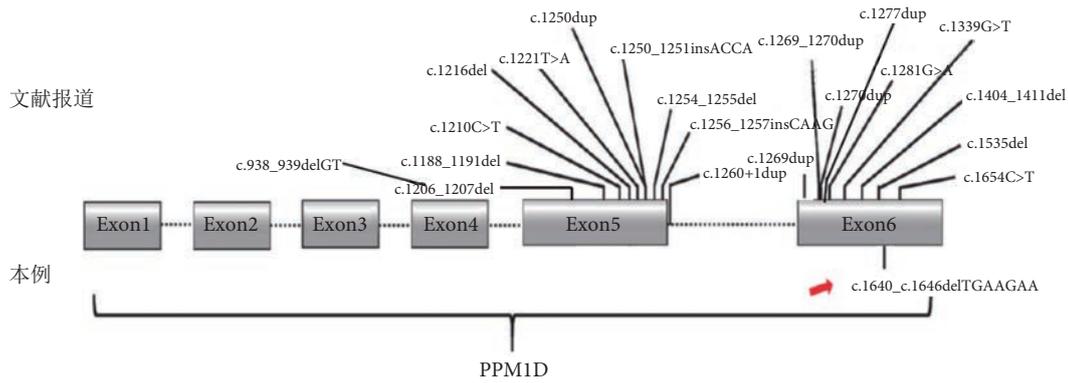


图 4 Jansen-de Vries 综合征相关文献报道基因突变位点及本例患儿基因突变位点示意图

表 1 Jansen-de Vries 综合征患者的常见临床特征

临床特征	本例特征	文献报道合并癫痫1例特征 ^[7]	文献报道23例特征 ^[1, 2, 7-12]	总结 (%)
年龄	4岁10月龄	3岁4月龄	0.75 ~ 21 岁	0.75 ~ 21 岁
性别	女性	女性	男/女: 10/13	男/女: 10/14
体重低于同龄人水平	-	-	7/22	8/23 (34.8)
身高低于同龄人水平	-	-	4/21	5/22 (22.7)
头围小于同龄人水平	-	+	14/21	15/22 (68.2)
智力障碍	+	+	22/23	23/24 (95.8)
对声音敏感	-	-	12/23	13/24 (54.2)
宽前额	+	-	16/21	17/22 (77.3)
低位后旋耳	-	-	3/17	4/18 (22.2)
大嘴	-	NS	9/18	10/19 (52.6)
上唇薄	-	NS	3/20	4/21 (19.0)
小手	-	NS	1/19	2/20 (10.0)
小脚	-	NS	1/16	2/17 (11.8)
先天畸形	-	+	10/21	11/22 (50.0)
视力障碍	-	-	12/18	13/19 (68.4)
高疼痛阈值	-	+	1/16	2/17 (11.8)
喂养困难	-	+	7/21	8/22 (36.4)
便秘	-	NS	6/17	7/18 (38.9)
反复感染	-	NS	9/15	10/16 (62.5)
肌张力障碍	-	+	1/22	2/23 (8.7)
外生殖器发育畸形	-	NS	13/22	14/23 (60.9)
癫痫	+	+	1/23	2/24 (8.4)
基因突变	新生突变	遗传性突变	21/22	22/23 (95.7)

注: +, 异常; -, 正常; NS, 未声明

[14/22 (63.6%)]或便秘[11/18 (61.1%)]等特征。值得注意的是, 11 例患有先天畸形[11/22 (50.0%)], 11 例[11/24 (45.8%)]对声音极度敏感, 9 例[9/19 (47.4%)]面部观察到嘴宽, 9 例[9/23 (39.1%)]外生殖器发育畸形, 7 例头围小于同龄例[7/22

(31.8%)、6 例患者[6/16 (37.5%)]出现反复感染的临床表现, 有 6 例[6/19 (31.6%)]出现了如近视、远视和斜视等视力障碍。此外, 仅有 1 例^[7]与本例患儿[2/24 (8.4%)]在临床上出现癫痫发作。本例患儿仅存在智力障碍、宽前额、癫痫发作等表型, 并

没有肌张力障碍、小手、小脚、高疼痛阈值、上唇薄、低位后旋耳、身高或体重低于同龄人水平、喂养困难、便秘等特征，其对声音敏感、视力障碍等症状暂不明显，不排除年龄较小临床表型轻微，需进一步长期随访。而另一例存在癫痫发作的患儿也为女性，其存在智力障碍，肌张力障碍，高疼痛阈值，喂养困难，先天畸形（小头畸形）等表型，其所患癫痫为难治性癫痫，基因型为[c.938 (exon 4) _ 939 (exon 4) delGT, p.S313Rfs * 28]^[7]。本例患儿应用抗癫痫发作药物效果则良好，基因型为[c.1640 (exon6) _c.1646 (exon6) delTGAAGAA (NM_003620), p.M547fs*7]，因此 *PPM1D* 基因突变是否与癫痫发作相关仍需更多病例和更完备的实验来验证。总之，这些表明 *PPM1D* 基因突变致 Jansen-de Vries 综合征患者的表型存在一定差异，需要更多的病例来补充并完善其临床表型。

智力障碍 (Intellectual disability, ID) 是一种高度异质性的神经发育障碍性疾病，其遗传学病因有染色体异常、基因突变、先天性代谢异常等，而 *PPM1D* 基因突变致 Jansen-de Vries 综合征则是智力障碍的可能原因之一^[14-16]。

在临床工作中，如果观察到智力障碍的患者（尤其是 9 月龄 ~ 21 岁的患者）有肌张力障碍、小手、小脚、高疼痛阈值、上唇薄、低位后旋耳、宽前额、身高或体重低于同龄人水平、喂养困难或便秘等表型时，则需要高度怀疑为 Jansen-de Vries 综合征，若是有先天畸形、对声音敏感、嘴宽、外生殖器发育畸形、头围小于同龄人、反复感染、视力障碍、癫痫发作等特征，也需要进行 Jansen-de Vries 综合征的鉴别诊断。而在诊断方面需要注意的是，尽管患者存在相同的面部特征，包括上唇薄、低位后旋耳、宽前额和宽嘴，但并未观察到明显一致的面容^[1]，所以并不能用特殊面容来诊断。且神经影像学及脑电图多无异常发现，Jansen 等^[1]进行多中心回顾性研究，发现患者头颅 MRI 正常率达 64%，而国内外文献均无统计脑电图正常率的相关回顾性研究。查本例患儿头颅 MRI 示：双侧颞前极蛛网膜下腔增宽；双侧侧脑室扩张；提示双侧额叶内点状脱髓鞘，为非特异性结果；长程 VEEG 示：界线儿童脑电图：睡眠期双侧中央及中线区少量不典型棘波散发，行基因检测后方确诊 Jansen-de Vries 综合征。因此，神经影像学及脑电图检查对诊断本病的作用也较小，而基因检测是最重要的诊断方法。

Jansen-de Vries 综合征与黏多糖贮积症临床特

点具有相似性：都具有额头宽大、鼻梁低平和发育不良等表型^[19]，但患儿脑部 MRI 检查及相关溶酶体酶值均正常，且父母体健，无近亲关系，说明这些是 Jansen-de Vries 综合征的临床表型。患儿也符合部分 Dravet 综合征^[20] (Dravet syndrome, DS, 原称婴儿严重肌阵挛性癫痫) 的特征：有热性惊厥和癫痫家族史，1 岁以内起病，病初脑电图正常，存在精神运动发育迟缓，特别是语言发育迟缓。但患儿发病前智力运动发育便落后，首次发作非发热所诱发，起病后发作形式固定，行为障碍和认知能力下降并非渐进性的，近期脑电图表现为界限脑电图，抗癫痫发作药物较理想，患儿基因检测到 *PPM1D* 基因突变，而 80% 的 DS 患儿为 *SCN1A* 基因的突变，少数患者为 *PCDH19*、*GABRG2*、*GABRA1* 以及 *SCN2A* 等基因的突变，说明患儿所患疾病为 Jansen-de Vries 综合征。

值得注意的是，该患儿有向热性感染相关癫痫综合征 (Febrile infection related epilepsy syndrome, FIRES) 表型转变的风险^[21]，目前患儿存在部分相似表型：癫痫发作前出现非特异性发热，癫痫发作形式为全身性癫痫发作，癫痫发作时伴有意识障碍，智力障碍。FIRES 是发于 3 ~ 15 岁的严重性癫痫综合征，患者会出现非特异性发热性疾病，通常在癫痫发作前 1 ~ 14 d 消失，癫痫发作后会迅速发展为癫痫持续状态，或变得非常频繁，每天癫痫发作数十次至数百次，并伴有意识丧失。经研究发现，65% 的患者存在全身性癫痫发作，观察到所有存活患者 ($n = 6$) 在初次发病 5 ~ 17 年后出现慢性难治性癫痫^[21]。经统计，18% 的患者认知水平正常，16% 处于边缘状态，14% 患有轻度 ID，24% 患有中度 ID，12% 患有重度 ID，16% 处于植物人状态。FIRES 的病因尚不清楚，有理论认为，免疫来源、遗传倾向和炎症介导过程可能是引起 FIRES 的原因。据报道，只有少数病例没有严重的后遗症，66% ~ 100% 的患者出现难治性癫痫和弥漫性脑病伴 ID，高达 30% 的患者死亡^[21]。所以临床医生应注意到患儿向 FIRES 表型转变的风险，长期随访，避免严重后果的发生。

目前，癌症患者的 *PPM1D* 基因突变均为获得性突变，癌症个体的 *PPM1D* 遗传性突变尚未被报道^[1]。现又已知一些基因的遗传性突变会导致智力障碍，而获得性突变会导致癌症，例如编码 RAS-MAPK 通路组成部分的基因、*SETBP1* [SET 结合蛋白 1 (MIM:611060)] 和 *CTNNB1* [连环蛋白 $\beta 1$ (MIM:116806)]，且这些基因的遗传性突变有些

会增加患癌症的风险,有些则不会。一些基因的遗传性突变则会导致智力障碍及增高患良性肿瘤的风险,如NF1[神经纤维蛋白1(MIM:613113)]^[1]。且本研究中24例PPM1D突变的患者^[1, 2, 7-12]均没有发展为良性肿瘤或癌症。因此,不能排除或证实智力障碍患者的PPM1D突变易患良性肿瘤或癌症的可能性,即Jansen-de Vries综合征患者患良性肿瘤或癌症的风险不能确定。

目前患儿诊断Jansen-de Vries综合征明确,但目前尚无有效的方法,现主要以加强康复与功能训练为主,尽量改善智力、语言及运动发育情况,及时随访。回顾该患儿治疗管理过程,随年龄增长,运动和认知缓慢进步,癫痫发作控制较为顺利。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Jansen S, Geuer S, Pfundt R, *et al.* De novo truncating mutations in the last and penultimate exons of PPM1D cause an intellectual disability syndrome. *Am J Hum Genet*, 2017, 100(4): 650-658.
- 梅道启, 王媛, 陈国洪, 等. PPM1D基因突变致Jansen-de Vries综合征临床表型与基因型特点分析. *中华神经科杂志*, 2021, 54(1): 1140-1147.
- Choi J, Appella E, Donehower LA. The structure and expression of the murine wildtype p53-induced phosphatase 1 (Wip1) gene. *Genomics*, 2000, 64(3): 298-306.
- Lu X, Nguyen TA, Moon SH, *et al.* The type 2C phosphatase Wip1: an oncogenic regulator of tumor suppressor and DNA damage response pathways. *Cancer Metastasis Rev*, 2008, 27(2): 123-135.
- Lowe J, Cha H, Lee MO, *et al.* Regulation of the Wip1 phosphatase and its effects on the stress response. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2012, 17(4): 1480-1498.
- Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, *et al.* Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med*, 2020, 22(2): 245-257.
- Almaghthawi H, Nashabat M, Alfadhel M. Epileptic encephalopathy caused by biallelic mutation in PPM1D: a case report. *Journal of Biochemical and Clinical Genetics*, 2018, 1(1): 47-50.
- Porrman J, Rump A, Hackmann K, *et al.* Novel truncating PPM1D mutation in a patient with intellectual disability. *Eur J Med Genet*, 2019, 62(1): 70-72.
- Kuroda Y, Murakami H, Yokoi T, *et al.* Two unrelated girls with intellectual disability associated with a truncating mutation in the PPM1D penultimate exon. *Brain Dev*, 2019, 41(6): 538-541.
- Li Z, Du C, Zhang C, *et al.* Novel truncating variant of PPM1D penultimate exon in a Chinese patient with Jansen-de Vries syndrome. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(3): e1120.
- Martin Fernandez-Mayoralas D, Fernandez-Perrone AL, Jimenez De Domingo A, *et al.* Jansen-de Vries syndrome. First case diagnosed in Spain. *Neurologia (Engl Ed)*, 2021, 36(4): 330-332.
- Tsai MM, Lee NC, Chien YH, *et al.* Short stature leads to a diagnosis of Jansen-de Vries syndrome in two unrelated Taiwanese girls: a case report and literature review. *J Formos Med Assoc*, 2022, 121(4): 856-860.
- Richards S, Aziz N, Bale S, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- Lelieveld SH, Reijnders MR, Pfundt R, *et al.* Meta-analysis of 2, 104 trios provides support for 10 new genes for intellectual disability. *Nat Neurosci*, 2016, 19(9): 1194-1196.
- Mcrae JF, Clayton S, Fitzgerald TW, *et al.* Prevalence, phenotype and architecture of developmental disorders caused by de novo mutation. *bioRxiv*, 2016, 20(5): 1-39.
- Tran Mau-Them F, Moutton S, Racine C, *et al.* Second-tier trio exome sequencing after negative solo clinical exome sequencing: an efficient strategy to increase diagnostic yield and decipher molecular bases in undiagnosed developmental disorders. *Hum Genet*, 2020, 139(11): 1381-1390.
- 刁长英. PPM1D基因表达下调对食管鳞癌细胞凋亡和侵袭能力的影响. 郑州大学, 2018, 硕士学位论文.
- Kleiblova P, Shaltiel IA, Benada J, *et al.* Gain-of-function mutations of PPM1D/Wip1 impair the p53-dependent G1 checkpoint. *J Cell Biol*, 2013, 201(4): 511-21.
- Rigoldi M, Verrecchia E, Manna R, *et al.* Clinical hints to diagnosis of attenuated forms of Mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*, 2018, 44(2): 132.
- Anwar A, Saleem S, Patel UK, *et al.* Dravet syndrome: an overview. *Cureus*, 2019, 11(6): e5006.
- Fox K, Wells ME, Tennison M, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome (fires): a literature review and case study. *Neurodiagn J*, 2017, 57(3): 224-233.

收稿日期: 2024-05-23 修回日期: 2024-06-13

• 案例分析 •

癫痫持续状态伴反复急性肾损伤一例



曹兰兰, 陈悦, 陶丽红

扬州大学附属医院 神经内科 (扬州 225000)

【关键词】 癫痫持续状态; 急性肾损伤; 横纹肌溶解; 高尿酸血症

癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 被定义为持续 5 min 或 5 min 以上的临床和或脑电图发作活动或复发性发作活动^[1]。癫痫发作有因横纹肌溶解^[2] 或急性高尿酸血症^[3] 引起急性肾损伤 (Acute kidney injury, AKI) 的潜在风险。本文将介绍 1 例因癫痫持续状态发作引起反复 AKI 的病例。

病例资料 患者 男, 31 岁。因“突发肢体抽搐伴意识障碍 1 h”于 2019 年 2 月首次就诊我院, 患者出现四肢抽搐、上肢屈曲、下肢伸直、双眼上翻、牙关紧闭, 伴有意识不清, 发作持续 6 min 后缓解, 30 min 后再次发作, 发作间期仍有意识障碍, 拟“SE”收治入院, 2022 年 9 月因“突发肢体抽搐伴意识障碍 2 h”再次就诊我院, 患者出现四肢抽搐, 上肢屈曲, 下肢伸直, 双眼上翻, 牙关紧闭, 伴有意识不清, 发作持续 10 min 后缓解, 1 h 后再次发作, 发作间期有意识障碍, 拟“SE”收治入院。既往有车祸外伤致脑部手术病史 7 年余, 予对症治疗后好转出院。

体格检查: 昏迷状态, 头颅左侧皮肤见陈旧性手术疤痕长约 10 cm, 双侧瞳孔等大等圆, 约 2.5 mm, 对光反射迟钝。颈稍抵抗, 听诊两肺呼吸音粗, 可闻及湿罗音; 心率 130 次/min, 律齐, 心脏各瓣膜区未闻及病理性杂音; 腹部无膨隆, 腹肌无紧张, 肝脾肋下未触及, 肠鸣音 2~5 次/min。四肢肌张力偏高, 四肢肌力查体不配合; 双侧 Babinski 征 (未引出)。

患者重要生化指标、辅助检查详见表 1、表 2、图 1。

患者 2019 年入院后诊断癫痫持续状态, 予咪达唑仑镇静、气管插管, 同时纠正电解质紊乱, 营养支持等治疗, 病程中出现急性肾功能衰竭, 予连续肾脏替代疗法 (Continuous renal replacement

therapy, CRRT) 治疗, 治疗后复查肌酐较前下降, 予停止透析治疗, 随后病情好转出院, 出院服用托吡酯 100 mg/d、丙戊酸钠 100 mg/d, 出院 3 月后门诊查肾功能正常, 且癫痫未再发作, 直至 2022 年癫痫再次发作, 入院治疗情况较上次无明显区别, 2022 年出院 1 个月后门诊复查肾功能正常, 最近 1 次 2023 年门诊复查肾功能正常, 且癫痫未再发作。

讨论 该患者 2 次在癫痫持续状态后发生了急性肾损伤, 根据患者的生化检查, 考虑 2 次的急性肾损伤有不同的原因, 分别为横纹肌溶解症和高尿酸血症。横纹肌溶解症是癫痫的一个常见并发症^[4], 有研究曾报道了 5 例癫痫发作引起的横纹肌溶解症, 其中 4 例发生了 AKI^[5]。横纹肌溶解症的定义是骨骼肌的急性破坏、肌纤维凋亡和肌纤维碎片恢复。随后将肌细胞内容物 (包括细胞内代谢物 (尿素、钾和磷) 和细胞内蛋白 (如肌红蛋白、肌酸激酶、天冬氨酸转氨酶和乳酸脱氢酶) 释放到血液循环中^[6]。且横纹肌溶解症中导致 AKI 的病因复杂。可能的病因包括肌红蛋白的直接肾小管毒性、血管收缩、肾小管管型形成以及低血容量引起的肾缺血^[6]。它可能导致肌肉疼痛、无力、紧绷和肿胀^[7], 进而导致一系列以高钾血症、高磷血症、高尿酸血症、肌酸激酶升高和肌红蛋白升高为特征的生理病变影响内部环境的稳定性。因为横纹肌溶解最可靠和最敏感的线索是肌酸激酶水平升高^[8], 所以需要进行实验室血清肌酸激酶检测来确认横纹肌溶解症的诊断, 血清肌酸激酶在肌肉损伤开始后 12 h 内升高, 在 24~72 h 达到峰值, 并在肌肉损伤后约 10 d 恢复正常^[9]。其他检查包括血清肌红蛋白、钾、钙、尿素、肌酸、转氨酶、乳酸脱氢酶和尿试纸。横纹肌溶解症的诊断标准: 如患者有可疑的病因以及相关的相关症状 (肌无力、肌肉酸痛、尿液颜色的改变), 并同时伴有血清肌酶谱显著升高, 肌酸激酶高于正常峰值的 5 倍, 并排除其他可能引起肌酸激酶升高的疾病 (心肌梗死等) 可诊断^[10]。尿隐血

表 1 患者 2019 年入院的重要生化指标

入院时间	0.5 h	第2天	第4天	第8天	第10天	第15天	正常范围
血尿酸	146.4	830.4	286.4	451.2	376.2	171.3	(155 ~ 428) umol/L
肌酸激酶				2711			(55 ~ 170) U/L
肌酐	150.8	777.4	452.2	476.2	297.2	99.8	(58 ~ 110) umol/L
尿素	6.79	22.72	13.8	31.24	26.6	9.37	(3.2 ~ 7.1) mmol/L
肌红蛋白	442	>1000	>1000		616		(10 ~ 46) ng/mL
尿液颜色		淡黄色	淡黄色		淡黄色		
尿隐血		2+	3+				阴性
尿红细胞(镜检)		1	3+		0		(0 ~ 3) HPF

表 2 患者 2022 年入院重要生化指标

入院时间	0.5 h	第1天	第5天	第6天	第7天	第14天	1个月	正常范围
血尿酸	1155.9		711.7	267.8	139.2	553.8	310.4	(155 ~ 428) umol/L
肌酸激酶	394		259.6			55		(55 ~ 170) U/L
肌酐	92.3		1103.1	598.6	342.1	277.6	61.6	(58 ~ 110) umol/L
尿素	6.37		22.82	17.13	10.56	11.44	5.23	(3.2 ~ 7.1) mmol/L
肌红蛋白		516.4			75.7			(10 ~ 46) ng/mL
尿液颜色		淡黄色	棕黄色	红色				
尿隐血		3+	2+	3+		3+		阴性
尿红细胞(镜检)				3+				(0 ~ 3)
尿红细胞计数		10	14801.6			192.5		(0 ~ 23) /uL

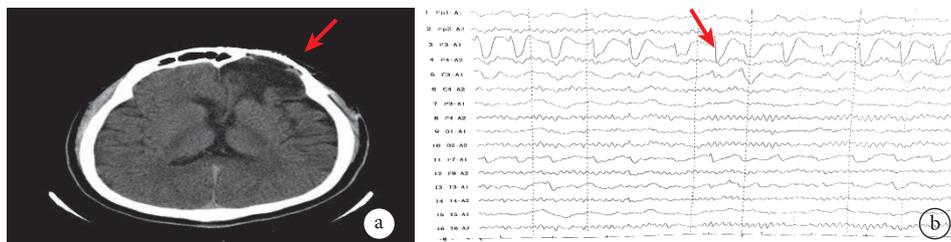


图 1 患者头部 CT 及脑电图

a. 患者 2022 年入院头颅 CT, 箭头示左侧额叶陈旧性病灶; b. 患者 2022 年入院脑电图, 箭头示棘波放电

阳性, 可见红细胞, 也有助于横纹肌溶解的诊断^[11]。

患者在第一次住院期间未见明显的尿液颜色改变, 两次住院期间尿量未见减少, 原因可能是在正常生理学中, 血浆肌红蛋白是一种深红色蛋白质, 与结合珠蛋白结合; 循环中肌红蛋白的血清浓度非常低。在横纹肌溶解过程中, 肌肉细胞的分解导致大量肌红蛋白释放到循环中, 导致血清肌红蛋白浓度升高。虽然肌红蛋白的半衰期很短, 但我们仍然发现, 在这个案例中, 血清肌红蛋白水平远高于正常上限, 表明严重的肌肉损伤。当肌红蛋白的血浆水平高于 0.5 ~ 1.5 mg / dL 时, 它超过了结合珠蛋白结合能力, 肌红蛋白通过尿液排泄, 这被称为

肌红蛋白尿^[12]。然而, 只有当肌红蛋白的血浆浓度达到 100 mg / dL 时, 这对应于 200 g 肌肉组织的破坏, 尿液中的肌红蛋白水平才会呈茶色或可乐色^[13]。因此有色尿液不一定总是存在于横纹肌溶解中, 这可以解释该患者尿液颜色无明显改变。另外一种可能性是当肌红蛋白被肾小球滤过时, 它可能会形成管型并阻塞小管, 最终导致急性肾功能衰竭。肾小管阻塞可能会阻止肌红蛋白排泄到尿液中, 导致尿液清澈伴血浆肌红蛋白升高^[14]。其次该患者 2 次入院时均处于昏迷状态, 急性肾衰期间意识朦胧, 不能提供肌肉酸痛等信息, 但是患者在 2019 年住院第 1 周左右时查肌酸激酶显著增高, 且高于正常

峰值的 5 倍，其次该患者血清肌红蛋白显著增高，也符合横纹肌溶解的标准^[15]，并且患者心电图正常，排除心肌梗死，因此考虑患者在第 1 次住院中发生了横纹肌溶解。

Warren 等^[16]于 1975 年首次报道了大发作或癫痫持续状态复发后急性重度高尿酸血症。随后在 1978 年，Luhdorf 等^[17]发现 24 例患者在 10 次或 11 次以上大发作后 12 h 内血清尿酸水平 (Uric acid, UA) 显著升高，在其中 6 例严重高尿酸血症患者中，有两名出现肾功能受损。而血液中 UA 水平升高可能是由血液中 UA 的产生增加或清除率降低引起的。Saugstad 等^[18]提出，癫痫发作后缺氧组织过度释放次黄嘌呤可能被黄嘌呤氧化酶转化为尿酸，从而导致高尿酸血症。由于尿酸也被认为是一种有效的抗氧化剂，因此尿酸升高可能是为了抵消癫痫发作期间的氧化应激^[19]。且伴随癫痫发作的代谢性酸中毒会产生酸性尿液，其中尿酸的溶解度较低，导致尿酸在肾小管腔内沉淀^[17]。其次，癫痫发作期间肾上腺素能状态的体温过高和大量出汗可能有利于脱水并增加肾小管水的重吸收，增加肾小管尿酸盐浓度^[20]，并且在发作期间血流从内脏器官分流到肌肉所致肾缺血也可能导致肾损伤^[17]，有病例报道，SE 仅 2 h 后，在初始血液检查中检测到高尿酸血症；然而在以前的报道没有明确癫痫持续性发作会导致血液 UA 水平的迅速、大幅度增加^[21]。另一种解释是血液 UA 清除率降低。UA 被肾小球滤过，几乎完全重吸收在近端小管的 S1 段。随后出现肾小管分泌，大多数 UA 的重吸收再次发生在近端小管的 S2 段内，因此尿液中仅出现少量 UA^[22]。在高尿酸血症中，滤过的 UA 可能进一步浓缩并沉淀在小管中，这可能会加剧肌红蛋白引起的梗阻。UA 晶体和肌红蛋白的肾小管内沉积增加肾小管压并减少肾血流量，从而减慢肾小球滤过并导致肾功能不全。因此推测这可能是本例 AKI 的潜在机制尽管。也表明 SE 后高尿酸血症可能会加剧肾衰竭的风险。通过早期检测，这是可以避免的。

综上所述，癫痫发作后，患者可能有几个潜在的 AKI 危险因素，目前国内对癫痫发作后发生横纹肌溶解导致 AKI 的报道较多，但是目前无统一的诊疗指南。不少研究建议横纹肌溶解在早期就要进行积极的液体复苏治疗来预防 AKI 的发生^[15, 23]。2022 年 1 月，美国创伤外科协会重症监护委员会发布了横纹肌溶解症共识文件，建议乳酸林格氏液或生理盐水 (0.9% 或 0.45%) 作为横纹肌溶解症复苏

的液体^[24]。起始速率为 400 mL/h，目标导向治疗尿量为 1~3 mL/(kg·h)，最高可达 300 cc/h，且应根据尿量滴定，确保患者接受充分复苏而不会出现液体蠕变。当出现药物难以控制的严重的酸/碱紊乱、电解质异常和血容量过高时，应及时进行 CRRT 治疗。其次，目前对于高尿酸血症可能会导致 AKI 的报道较少，因此除了重视癫痫发作后横纹肌溶解的诊断，也不应延迟或忽视癫痫发作后急性高尿酸血症的诊断，以预防 AKI。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Johnson EL, Kaplan PW. Status epilepticus: definition, classification, pathophysiology, and epidemiology. *Semin Neurol*, 2020, 40(6): 647-651.
- 2 Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis. *Chest*, 2013, 144(3): 1058-1065.
- 3 Tomomitsu Y, Asakawa S, Arai S, *et al*. A patient with acute kidney injury associated with massive proteinuria and acute hyperuricemia after epileptic seizures. *Intern Med*, 2022, 61(22): 3401-3408.
- 4 Paternostro C, Gopp L, Tomschik M, *et al*. Incidence and clinical spectrum of rhabdomyolysis in general neurology: a retrospective cohort study. *Neuromuscul Disord*, 2021, 31(12): 1227-1234.
- 5 Gianfranco Cervellin, Ivan Comelli, Mario Benatti, *et al*. Non-traumatic rhabdomyolysis: background, laboratory features, and acute clinical management. *Clin Biochem*, 2017, 50(12): 656-662.
- 6 Ahmad S, Anees M, Elahi I, *et al*. Rhabdomyolysis leading to acute kidney injury. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2021, 31(2): 235-237.
- 7 Aguiar DT, Monteiro C, Coutinho P. Recurrent rhabdomyolysis secondary to hyponatremia in a patient with primary psychogenic polydipsia. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2015, 27(1): 77-81.
- 8 Chavez LO, Leon M, Einav S, *et al*. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care*, 2016, 20(1): 135.
- 9 Zutt R, Van Der Kooi AJ, Linthorst GE, *et al*. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24(8): 651-659.
- 10 陈文腾, 张秀安, 连学坚. 横纹肌溶解症 60 例诊治分析. *福建医药杂志*, 2017, 39(6): 141-142.
- 11 Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)*, 2005, 84(6): 377-385.
- 12 Anwar MY, Gupta V. Myoglobinuria. *StatPearls*. Treasure Island (FL) with ineligible companies. Disclosure: Vikas Gupta declares no relevant financial relationships with ineligible companies. 2023.
- 13 Gupta A, Thorson P, Penmatsa KR, *et al*. Rhabdomyolysis: revisited. *Ulster Med J*, 2021, 90(2): 61-69.
- 14 Samuel HU, Balasubramaniyan T, Thirumavalavan S, *et al*. Rhabdomyolysis with myoglobin-induced acute kidney injury: a case series of four cases. *Indian J Pathol Microbiol*, 2021, 64(2): 382-384.
- 15 Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, *et al*. Rhabdomyolysis. *Dis Mon*, 2020, 66(8): 101015.



- 16 Warren DJ, Leitch AG, Leggett RJ. Hyperuricaemic acute renal failure after epileptic seizures. *Lancet*, 1975, 2(7931): 385-387.
- 17 Luhdorf K, Petersson H, Pedersen K. Grand mal-provoked hyperuricemia. *Acta Neurol Scand*, 1978, 58(5): 280-287.
- 18 Saugstad OD. Letter: Hyperuricaemia and epileptic seizures: a possible explanation. *Lancet*, 1975, 2(7936): 665.
- 19 Geronzi U, Lotti F, Grosso S. Oxidative stress in epilepsy. *Expert Rev Neurother*, 2018, 18(5): 427-434.
- 20 Makki N, Hajj G, Schmidt GA. Seizure-induced acute urate nephropathy: case report and review. *Chest*, 2013, 144(2): 666-669.
- 21 Wang L, Hong S, Huang H, *et al.* Rhabdomyolysis following status epilepticus with hyperuricemia: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(26): e11281.
- 22 Kim GH, Jun JB. Altered serum uric acid levels in kidney disorders. *Life (Basel)*, 2022, 12(11): 1891.
- 23 Baeza-trinidad R. Rabdomiólisis: un síndrome a tener en cuenta. *Medicina Clínica*, 2022, 158(6): 277-283.
- 24 Kodadek L, Carmichael SP, Seshadri A, *et al.* Rhabdomyolysis: an American Association for the Surgery of Trauma Critical Care Committee Clinical Consensus Document. *Trauma Surgery & Acute Care Open*, 2022, 7(1): e000836.

收稿日期: 2024-04-01 修回日期: 2024-05-28

• 案例分析 •

母源 *KCNQ3* 基因突变致自限性家族性新生儿癫痫一例



黄小丽, 董尚胜, 潘光毅

江门市妇幼保健院 儿童康复中心(江门 529000)

【关键词】 *KCNQ3* 基因; 自限性家族性新生儿癫痫; 良性家族性新生儿惊厥; 自限性家族性婴儿癫痫

自限性家族性新生儿癫痫 (Self-limited familial neonatal epilepsy, SLFNE), 也称良性家族性新生儿惊厥 (Benign familial neonatal convulsions, BFNC), 是一种罕见的、常染色体显性遗传的原发性癫痫综合征, 外显率为 80%~90%, 国外报道发病率为 1/10 万, 其临床特点为患儿在出生后 2~3 d 出现全身性或部分性惊厥发作, 一般数周或数月可自行消失, 预后良好^[1,2]。BFNE 是由编码电压门控 K^+ 通道亚基的 *KCNQ2/3* 基因突变所致, 与 *KCNQ2* 基因相比, 迄今为止描述 *KCNQ3* 基因变异的病例相对较少^[3,4]。本研究对江门市妇幼保健院一例新生儿惊厥患儿进行家系全外显子检测, 发现 *KCNQ3* 基因突变, 来源于母亲。患儿母亲成年后发现癫痫发作, 智力正常, 有轻度双相障碍, 对拉莫三嗪抗癫痫治疗高度敏感, 考虑患儿为母源 *KCNQ3* 基因突变致自限性家族性新生儿癫痫, 给予苯巴比妥治疗后惊厥完全控制, 生长发育正常, 现报道如下。

临床资料 患儿 男, 49 天, 因“反复抽搐 1 个月”于江门市妇幼保健院门诊就诊。患儿母亲为孕 1 产 1, 胎龄 37+1 周出生, 出生时 Apgar 评分 8 分-9 分-10 分, 出生 1 min 时心率约 90 次/min, 肌力减弱, 予正压通气后心率、肌力可恢复。出生体重 2.57 kg, 身高 46 cm, 头围: 33 cm。出生后测脐血 pH 值 7.031, 曾因患儿脐血 pH 值低在新生儿科住院 3 天。住院期间患儿哭声大, 反应好, 无气促紫绀, 吃奶正常, 二便正常。出生后第 4 天患儿出现发作性紫绀 2 次, 伴有肢体抖动, 持续约 2~3 min 缓解, 再次入住新生儿科。入院后患儿仍有反复抽搐, 表现为睡眠中醒来, 四肢划动, 继而出现深大呼吸, 双目凝视, 紫绀, 双上肢抖动, 或下肢抽

动, 最后出现四肢不对称强直, 约 3 min 左右缓解, 缓解后入睡。发作间期患儿反应好, 吃奶好, 无气促, 四肢肌张力、肌力正常。入院后完善相关检查, 给予低流量吸氧、苯巴比妥抗惊厥等对症治疗, 抽搐逐渐减少, 无气促紫绀, 吃奶好, 予带药出院。出院后患儿一直口服苯巴比妥无发作 (7.5 mg/次, 每日两次)。父母否认近亲婚配, 患儿母亲既往有癫痫病史, 约 25 岁曾出现抽搐发作, 表现为意识不清, 肢体强直, 发作频次约 1~2 次/月, 脑电图 (Electroencephalography, EEG) 及核磁共振 (Magnetic resonance imaging, MRI) 无异常, 予拉莫三嗪后无发作, 妊娠前停药, 2023 年 7 月患儿母亲妊娠 2 个月再次抽搐发作, 发作前无异常, 发作时突然意识不清, 肢体强直样表现, 持续 1~2 min 缓解, 重新服用拉莫三嗪治疗, 规律服药后发作控制。体格检查: 头围 36 cm, 神清, 精神反应好, 无特殊面容, 心肺腹查体无特殊, 生长发育正常, 四肢肌张力、肌力正常。

辅助检查: 入院后查血气分析+生化九项: pH 值 7.47, 二氧化碳分压 26.90 mmHg, 氧分压 108.30 mmHg, 实际碳酸氢盐 19.00 mmol/L, 钠离子 142.20 mmol/L, 钾离子 3.90 mmol/L, 钙离子 1.30 mmol/L, 葡萄糖 3.10 mmol/L, 乳酸 1.80 mmol/L。血氨 54 μ mol/L。肝功能八项: 总胆红素 241.20 μ mol/L, 直接胆红素 14.00 μ mol/L, 间接胆红素 227.20 μ mol/L。血常规、C-反应蛋白、降钙素原 (Procalcitonin, PCT)、心肾功能、脑脊液常规、脑脊液生化、脑脊液培养、二便常规、痰培养均无异常。颅脑 MRI 平扫: 脑成熟髓鞘形成水平相当于足月新生儿; 颅脑 MRI 平扫未见明显异常。胸片无异常。心脏彩超: 卵圆孔未闭。2024-2-5 aEEG (图 1) 示: 重度异常新生儿脑电图, ① 生理波少, 发育延迟; ② 左侧中央区少量尖(慢)波;

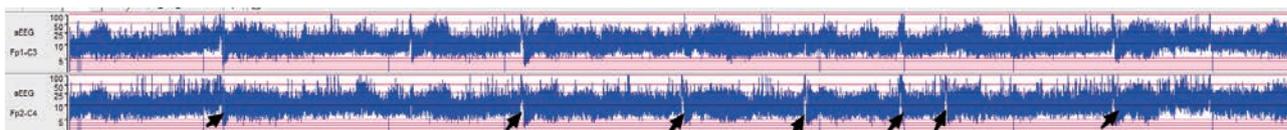


图1 患儿 2024-2-5 aEEG

振幅：AS期（6~23uV），QS期（5~40uV），睡眠-觉醒周期（SWC）：可见10个周期，8次临床发作（黑色剪头）

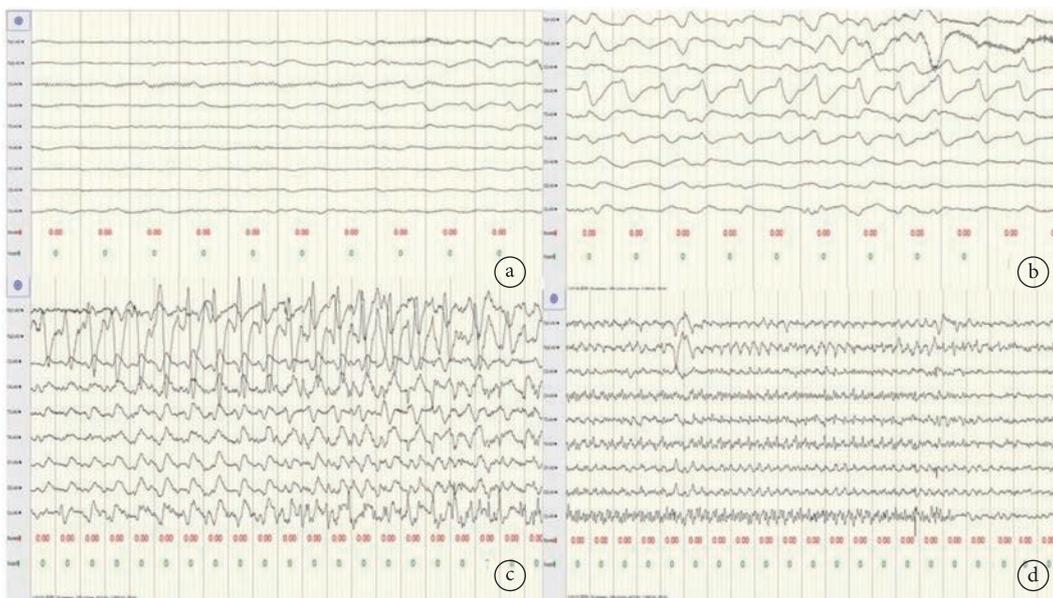


图2 发作期脑电图演变过程

a为发作开始中央区起源（6次左侧中央区起源，2次右侧中央区起源）b广泛性慢波 频率逐渐增快，演变为c、d

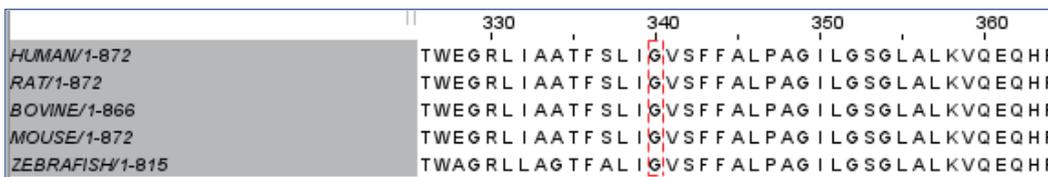


图3 KCNQ3蛋白第340位甘氨酸保守性评估

③ 8次局灶性发作，其中6次为左侧中央区起始，2次为右侧中央区起始，发作期图形见图2。2024-2-8 aEEG示：重度异常脑电图，①生理波少，发育延迟；②右侧中央区少量尖（慢）波；③两次惊厥发作。2024-2-13复查aEEG示：大致正常脑电图。家系全外显子检测：KCNQ3, NM_004519.4:c.1018G>C:p.G340R, 杂合突变，父亲为野生型，母亲为杂合突变，详见图3。

讨论 KCNQ3相关疾病包括SLFNE、自限性家族性婴儿癫痫（Self-limited familial epilepsy, SLFIE）及KCNQ3相关的神经发育障碍（Neurodevelopmental disorder, NDD）^[5]。在KCNQ3-SLFNE中，新生儿于出生后2~8d出现癫痫发作，大部分于1岁内癫痫发作自然消失。癫痫发作时间短暂但呈

丛集样发作，持续1~2min不等，发作类型包括强直发作、局灶性阵挛发作，伴或不伴自主神经改变，运动发作可能局限于身体的一个部位，或迁移到其他部位，或泛化^[6]。在KCNQ3-SLFIE中，癫痫发作在1月龄~1岁内出现，1~2岁后消失。癫痫发作一般短暂，持续2min，每天集群形式发作，发作类型大部分为局灶性发作，少部分为全面性发作，表现为弥漫性肌张力强直，伴四肢抽搐、头部偏斜，或运动停止伴意识丧失和发绀^[7]。在KCNQ3-NDD中，患者表现为智力障碍伴自闭症等全面发育障碍表现，可伴/不伴癫痫发作及皮质视觉障碍^[4, 8, 9]。SCN2A及PRRT2基因与良性家族性新生儿婴儿惊厥相关，与部分KCNQ3-BFNE表现相重叠。3月龄前起病的SCN2A相关癫痫多为功

能获得型 (Gain-of-function, GOF) 为主, *KCNQ2*、*KCNQ3* 相关的 BFNE 多为轻度功能丧失型 (Loss-of-function, LOF), 两者对钠通道阻滞剂 (Sodium channel blockers, SCB) 治疗都高度敏感, 如卡马西平、奥卡西平和拉莫三嗪等^[10, 11]。新生儿惊厥是新生儿神经系统疾病中最常见疾病之一, 目前尚无明确的用药指南。国外一项大样本研究结果显示, 苯巴比妥为新生儿惊厥一线用药^[12]。国内学者也有报道, 苯巴比妥治疗 *KCNQ2* 基因突变致新生儿惊厥有一定疗效^[13]。本例患儿新生儿期起病, 在未明确具体病因之前, 首选苯巴比妥治疗。明确为 *KCNQ3*-BFNE 后, 若苯巴比妥治疗效果不理想, 或仅部分控制, 可换用钠通道阻滞剂。

根据美国医学遗传学与基因组学学会指南, *KCNQ3* 基因 c.1018G>C (p.G340R) 为可能致病性变异。频率证据 PM2 方面, 该变异在千人基因组 (1000G)、人类外显子数据库 (ExAC) 和人群基因组突变频率数据库 (gnomAD) 中等多个人群频率库中频率为 0。

KCNQ3 基因 p.G340V 在良性新生惊厥中有报道^[14], 符合 PM5 证据。该变异在多种哺乳动物之间均为高度保守 (图 3), 有害性预测软件 REVEL 为有害 0.987 分, SIFT 为有害 0 分, CADD 为有害 32 分, 符合 PP3 条件。患儿临床表型高度符合自限性家族性新生儿癫痫, 母亲成年癫痫并对钠离子阻滞剂高度敏感, 符合 *KCNQ3* 相关癫痫表现, 符合 PP4 条件, 但关于成人 *KCNQ3* 相关癫痫暂未见文献报告, 或关于良性新生惊厥的患儿成年后是否仍有癫痫发作方面还未有相关文献报道。有研究提示 *KCNQ2* 的 S6 节段内高度保守的残基 Gly-301 (相关 *KCNQ3* 的 Gly-340 位点) 对 *KCNQ* 通道门控至关重要^[15], 也支持本位点变异为致病性变异证据。

KCNQ3 基因编码钾离子电压门控通道超家族亚基 Kv7.3, 位于神经细胞轴突后段, 在大脑皮层、海马、尾状核、杏仁核和丘脑中广泛表达, 主要与 *KCNQ2* 基因编码的同源 Kv7.2 组装成 M 通道, M 通道在保持细胞膜静息电位的稳定性中发挥重要作用, 并调节神经元兴奋性^[16, 17]。*KCNQ3* 基因功能丧失性变异通常会改变钾离子通道的门控作用、运输及亚细胞定位功能, 钾通道功能丧失性变异可致神经兴奋性增高。*KCNQ3* 变异体 (c.719T>G; p.M240R) 仓鼠细胞中的细胞膜片钳记录显示, M240R 的 Kv7.3 通道无功能改变, 而包含 M240R 突变亚基的 Kv7.3 与 Kv7.2 结合的异聚通道显示激

活门控中约 10 mV 的去极化位移, 与体外 LOF 效应一致^[18]。*KCNQ* 钾通道与电压门控钠通道共同定位于神经元细胞膜, 二者相互作用并调节^[19], 因此钾通道功能障碍者可能对 SCB 有反应^[20]。奥卡西平通过靶向钠通道阻断钠离子在动作电位过程中的移动从而防止癫痫活动的发生^[21], 拉考沙胺通过增强钠通道的慢失活起到抗癫痫作用^[22]。因此, 对于 GOF 钠通道变异和 LOF 钾通道变异的患者, SCB 是对发病机制的一种精准治疗^[23]。

GOF *KCNQ3* 亚基改变导致神经发育性障碍相关表型及 LOF 改变造成新生儿期的良性惊厥的机制不明确, 大部分研究基于 *KCNQ2* 和 *KCNQ3* 形成异聚体 (*KCNQ2/3*) 模型进行探讨。部分研究示, 在癫痫性脑病和自闭症谱系障碍患者中发现了多个 *KCNQ3* 的 GOF 变异。Kv7.3 亚基包含 6 个跨膜片段 (S1-S6) 和胞质 N 端和 C 端, 在 S1-S4 电压传感域中, S4 跨膜段包含一系列带正电荷的精氨酸残基, 这些残基使该通道能够随着膜电位的变化而进行开合^[18]。*KCNQ3* 基因 R227 和 R230 是 S4 段最外的 2 个精氨酸, 使其产生的钾离子电流减少, 减慢细胞的复极化或产生复极化不完全, 导致细胞的兴奋性增加或动作电位的自发放。Tristan 等^[9] 对 11 例神经发育障碍患者进行研究, 发现 *KCNQ3* 基因多个个体出现新生杂合子变异 R230 (R230C、R230H、R230S) 和 R227 (R227Q), 所有患者在出生 2 年内都表现出全面发育迟缓, 大多数 (8/11, 73%) 表现为语言障碍, 所有患者都有自闭症特征, 5 例 (5/11, 45%) 被诊断为自闭症谱系障碍, 11 例中有 8 例 (73%) 经常出现睡眠激活的多灶性癫痫样放电, 大多数患者 (9/11, 82%) 未出现癫痫发作, 在新生儿期也无患者出现癫痫发作, 突变体 *KCNQ3* 通道的电压钳记录显示这些变异为 GOF 效应。多个研究示 *KCNQ3* 的 P574 位点异常与自闭症一定相关^[24-26], 其机制与 Kv7.3/Kv7.2 异聚体模型有明显的区别。Miceli 等^[26] 在 3 例无惊厥史的自闭症谱系障碍儿童个体中发现 c.1720C>T (p.P574S) 核苷酸变化, p.P574S 的 Kv7.3 变异与 Kv7.5 共同表达时, 显著降低了非洲爪蛙卵母细胞中钾电流的幅度, 但与 Kv7.2 或 Kv7.4 无电流改变, 异聚体 Kv7.3/Kv7.5 通道的功能障碍与某些形式的自闭症谱系障碍、癫痫和可能的其他精神疾病的发病机制有关。

大部分 *KCNQ2* 或 *KCNQ3* 相关 BFNE 儿童的癫痫发作可通过常规抗癫痫发作药物 (尤其钠通道阻滞剂) 控制^[27]。相反, 对于 *KCNQ2* 或 *KCNQ3* 造成的严重发育性癫痫脑病, 还未有很好的抗癫痫方

案^[28]，依佐加滨 (ezogabine) 及瑞替加滨 (retigabine) 是一种选择性 Kv7 通道激活剂，已被证明对功能丧失性 Kv7.2 变异患者的癫痫发作控制及发育起积极作用^[29, 30]，但由于其不利的风险/效益比限制了其临床应用。在非药物治疗中，生酮饮食被证明对 KCNQ2 变异引起的神经发育障碍儿童特别有效，但作用机制尚未完全了解，也暂无数据表明对 KCNQ3 相关疾病有影响^[31]。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 曾峰, 宋菲菲, 柯欢, 等. 一个良性家族性新生儿惊厥家系的临床及基因变异分析. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(2): 4.
- 2 Ettore Piro, Rosaria Nardello, Elena Gennaro, *et al.* A novel mutation in KCNQ3-related benign familial neonatal epilepsy: electroclinical features and neurodevelopmental outcome. *Epileptic Disorders*, 2019, 21(1): 87-91.
- 3 Hou B, Varghese N, Soh H, *et al.* Loss of KCNQ2 or KCNQ3 leads to multifocal time-varying activity in the neonatal forebrain. *eNeuro*, 2021, 8(3): 20.
- 4 陈冬婵, 潘黎明, 林梅芳. 良性家族性新生儿惊厥患儿的 KCNQ3 基因变异分析. 中国优生与遗传杂志, 2022, 5: 30.
- 5 Portale A, Comella M, Salomone G, *et al.* The spectrum of KCNQ2- and KCNQ3-related epilepsy. *Journal of Pediatric Neurology*, 2023, 14(4): 77-79.
- 6 Maljevic S, Vejzovic S, Bernhard MK, *et al.* Novel KCNQ3 mutation in a large family with benign familial neonatal epilepsy: a rare cause of neonatal seizure. *Molecular syndromology*, 2016, 10(7): 59-61.
- 7 Trivisano M, Terracciano A, Milano T, *et al.* Benign familial infantile epilepsy. *American Journal of Human Genetics*, 2012, 90(1): 152-160.
- 8 Miceli F, Strian P, Soldovieri MV, *et al.* A novel KCNQ3 mutation in familial epilepsy with focal seizures and intellectual disability. *Epilepsia*, 2014, 56(2): 15-19.
- 9 Sands TT, Miceli F, Lesca G, *et al.* Autism and developmental disability caused by KCNQ3 gain, f-function variants. *Annals of Neurology*, 2019, 86(2): 85-90.
- 10 Herlenius E, Heron SE, Grinton BE, *et al.* SCN2A mutations and benign familial neonatal-infantile seizures: the phenotypic spectrum. *Epilepsia*, 2010, 48(6): 1138-1142.
- 11 赵宾洋, 李昕松. 电压门控离子通道相关癫痫研究进展及奥卡西平的治疗选择. 儿科药理学杂志, 2023, 29(9): 47-51.
- 12 Blume HK, Garrison MM, Christakis DA. Neonatal seizures: treatment and treatment variability in 31 united states pediatric hospitals. *Journal of Child Neurology*, 2009, 24(2): 148-154.
- 13 奚敏, 刘玲, 崔珊, 等. KCNQ2基因突变致新生儿惊厥5例临床分析. 检验医学与临床, 2023, 20(5): 719-720.
- 14 甘靖, 张金秀, 陈俊. KCNQ钾通道功能障碍相关遗传性癫痫的研究进展. 重庆医学, 2023, 52(6): 6.
- 15 Lange W, Geissendorfer J, Schenzer A, *et al.* Refinement of the binding site and mode of action of the anticonvulsant Retigabine on KCNQ K⁺ channels. *Molecular Pharmacology*, 2009, 75(2): 272.
- 16 Vigil FA, Bozdemir E, Bugay V, *et al.* Prevention of brain damage after traumatic brain injury by pharmacological enhancement of KCNQ (Kv7, "M-type") K⁺ currents in neurons. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020(6): 142-153.
- 17 Wang HS, Pan Z, Shi W, *et al.* KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits: molecular correlates of the M-channel. *Science*, 1998, 282(5395): 1890-1893.
- 18 Miceli F, Carotenuto L, Barrese V, *et al.* A novel Kv7. 3 variant in the voltage-sensing s4 segment in a family with benign neonatal epilepsy: functional characterization and in vitro rescue by β -hydroxybutyrate. *Frontiers in Physiology*, 2020, 11(2): 1040.
- 19 Pan Z. A common ankyrin-g-based mechanism retains KCNQ and NaV channels at electrically active domains of the axon. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26(10): 2599-2613.
- 20 Nguyen HM, Miyazaki H, Hoshi N, *et al.* Modulation of voltage-gated K⁺ channels by the sodium channel β 1 subunit. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(45): 100.
- 21 Arya R, Glauser TA. Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents. *CNS Drugs*, 2013, 27(4): 273-286.
- 22 Rogawski, Michael A, Tofighty, *et al.* Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Research*, 2015, 110: 189-205.
- 23 马玉平, 邓劼, 傅征然, 等. 钠通道阻滞剂治疗6月龄以内婴儿局灶性癫痫的效果及其影响因素分析. 中华儿科杂志, 2023, 61(11): 983-988.
- 24 Anita NB, Sstierre W, Jiang H, *et al.* KCNQ2 and KCNQ3 mutations contribute to different idiopathic epilepsy syndromes. *Neurology*, 2008, 71(3): 121-125.
- 25 Egilling M, Egilling M, Rasmussen HB, *et al.* Dysfunction of the heteromeric Kv7.3/Kv7.5 potassium channel is associated with autism spectrum disorders. *Frontiers in Genetics*, 2013, 4(1): 54.
- 26 Miceli F, Soldovieri MV, Lugli L, *et al.* Neutralization of a unique, negatively-charged residue in the voltage sensor of K V 7. 2 subunits in a sporadic case of benign familial neonatal seizures. *Neurobiology of Disease*, 2009, 35(2): 501-510.
- 27 Sands TTBM. Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy. *Epilepsia*, 2016, 57(12): 74-77.
- 28 Pisano TALH. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia*, 2015, 56(5): 146-152.
- 29 Knight D, Mahida S, Kelly M, *et al.* Ezogabine impacts seizures and development in patients with KCNQ2 developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia*, 2023, 14(3): 142-150.
- 30 Tarinita L, Medhabati M, Meena N, *et al.* Retigabine - a new anticonvulsant drug. *Indian Medical Journal*, 2008, 102(2): 77-82.
- 31 Ko A, Jung DE, Kim SH, *et al.* The efficacy of ketogenic diet for specific genetic mutation in developmental and epileptic encephalopathy. *Frontiers in Neurology*, 2018, 9(5): 530.

收稿日期: 2024-04-02 修回日期: 2024-04-26

• 案例分析 •

KCND3 新发突变引起的癫痫发育性脑病一例并文献复习

吴晓钰¹, 刘瑞寒², 孔钰³, 孔庆霞⁴

1. 山东中医药大学·山东省中医院(济南 250012)

2. 济宁医学院附属医院 儿科(济宁 272067)

3. 济宁医学院附属医院 影像科(济宁 272067)

4. 济宁医学院附属医院 神经内科(济宁 272067)

【关键词】 KCND3; 基因突变; 癫痫; 癫痫性脑病

癫痫性脑病是由于癫痫频繁发作导致发育迟缓或减退^[1], 癫痫在小儿神经系统发生率较高, 对于接受药物治疗的儿童患者, 癫痫不受控发作是重大问题, 难治性癫痫是一种病因十分复杂的疾病, 遗传是难治性癫痫最常见的病因之一, 其中编码离子通道或神经递质受体的基因突变最常见, 钾离子通道是构成离子通道家族中数量最多、最复杂的离子通道家族, 钾离子通道在神经元的电活动中起着至关重要的作用, 并直接参与癫痫发作的机制^[2], KCND3 编码电压门控钾离子通道亚家族 D 成员 3 (Voltage-gated Potassium Channel, KV4.3) 是一种六跨膜蛋白, KV4.3 编码离子通道亚基共组装成功能性四聚体通道, 形成孔结构域(跨膜螺旋 S5-S6), 被形成电压传感器结构域的 S1-S4 段包围^[3]. KCND3 缺陷可引起心脏和神经系统综合征^[4]. 其中心脏表型主要表现为早期复极综合征和阵发性房颤, 大脑表型主要表现为癫痫和智力缺陷, 而本案患者仅以癫痫为主要表型。

病例资料 患儿 男, 4 岁。因“抽搐”就诊于济宁医学院附属医院癫痫门诊。患儿足月产, 出生体重 3.65 kg, 哭声强, 否认窒息、青紫, Apgar 评分不详。3 月龄会抬头, 7 月龄会坐, 1 岁 2 月龄会走, 现上幼儿园小班, 目前说话欠清晰。父母, 姐姐身体健康无同类疾病史, 患儿于 1 岁 4 月龄出现发热时抽搐, 表现为意识丧失、唤之不应、双眼斜

视、双手握拳、面色无发绀、偶有口吐白沫、无大小便失禁, 伴四肢抖动, 持续约 1 min 缓解, 发作后体温 38 ~ 39℃, 共 8 ~ 9 次, 患儿 2 岁出现无热抽搐, 表现为意识丧失、唤之不应、四肢抖动、无口吐白沫、无大小便失禁, 持续约 3 ~ 10 min 缓解, 缓解后入睡, 每月约抽搐 1 次, 无发热、无咳嗽、无呕吐及腹泻, 完善脑电图等检查诊断为“癫痫”, 先后加用丙戊酸钠、左乙拉西坦、拉考沙胺、拉莫三嗪、唑尼沙胺、氯硝西洋、吡仑帕奈等抗癫痫发作药物治疗(具体加用顺序及加药时间家属描述不清), 因控制不佳停用“左乙拉西坦、拉考沙胺”。自 2023-09-06 近半年口服丙戊酸钠, 拉莫三嗪、唑尼沙胺、氯硝西洋、吡仑帕奈治疗, 目前无抽搐全面性发作, 间断出现双眼上翻, 持续 1 ~ 2 s 缓解, 数天发作 1 次。2023-08 就诊于外院, 完善脑电图后, 调整用药, 丙戊酸钠加量, 余抗癫痫发作药物剂量未变, 患儿仍有间断双眼上翻。2023-09-06 患儿目前服用拉莫三嗪 50 mg 每日两次、唑尼沙胺 100 mg 每日两次、丙戊酸钠缓释片(0.25 g 片剂+2 mL 丙戊酸钠药水)、氯硝西洋 0.5 mg 每晚一次、吡仑帕奈 8 mg 每晚一次, 抗癫痫治疗。患儿自发病以来, 神志清、精神欠佳、饮食可、睡眠欠佳、大小便无异常、体重无明显变化

辅助检查 心脏彩超心电图无异常。影像学检查: 颅脑核磁共振检查(Magnetic resonance imaging, MRI): 双侧大脑半球结构对称, 脑灰白质对比正常, 脑实质未见明显异常; 松果体呈囊性影, 直径约 8.6 mm。幕下小脑半球及脑干形态、大小及信号未见明显异常, 双桥小脑角未见明显异常。各脑室、脑池、脑裂及脑沟对称, 大小、形态正常, 中线结构居中。考虑为囊性松果体(图 1)。实

DOI: 10.7507/2096-0247.202405010

基金项目: 济宁市重点研发计划(2023YXNS061、2023YXNS028、2023YXNS111); 山东省自然科学基金(ZR2023QH076); 济宁医学院新医学与临床转化院士工作站(JYHL2021FMS18); 山东省自然科学基金和林赫新医学与临床转化院士工作站(ZR2023QH076)

通信作者: 孔庆霞, Email: kxdqy8@sohu.com



实验室检查：血常规，肝功、肾功、钾、钠、氯、钙无明显异常。脑电图检查：2021-03-06 我院脑电图示多量左侧中央区放电，稍多量右侧中央区，少许右侧顶区放电。2022-05-23 我院脑电图示异常学龄前儿童视频脑电图，多灶性放电。2023-04-25 我院脑电图示异常学龄前儿童视频脑电图多灶性放电（左右中颞、额区为著）。2023-08-22 外院视频脑电图示儿童期异常脑电图，双侧导联可见广泛性棘波、棘慢波发放，双侧额极、额、枕、中颞、后颞、额中线著。2023-09-05 我院脑电图示不正常脑电图，高度异常（全导慢棘慢波持续发放）。2023-09-06 我院脑电图可见大量全导 2 Hz 左右中高 - 极高波幅慢尖慢波连续性发放，前头部明显；可见少许左侧枕 - 中颞区、右侧枕区、右侧中央区高波幅尖慢波散发或簇发，向临近导联扩散。2023-10-20 我院脑电图示醒睡各期可见大量 双侧枕区、颞区、中央区、顶区、额区 同步或不同步中 - 高波幅尖慢波散发、簇发或连续发放。重度异常学龄前儿童视频脑电图，大量多灶性放电，以双侧枕区、中额区为著。2023-11-09 我院脑电图可见连续全导 2.7 ~ 3.5 Hz 左右中高 - 极高波幅慢尖慢波发放，双侧枕区明显，异常学龄前儿童普通脑电图，无发作期表现，发作间期异常（图 2）。

全外显子基因检测：KCND3 (c.1174G>A, p.Val392Ile) 致病性变异（新发变异），父母均无异常。致病性证据：c.1174G>A (p.Val392Ile)；根据 ACMG 指南，该变异初步判定为致病性变异 (Pathogenic) PP3_Moderate+PS4+PM2_SupportingPSP3Modere1REVEL 预测结果为有害，SIFT、PolyPhen_2、MutationTaster、GERP+ 预测结果分别为良性、有害、有害、有害；PS4 文献数据库已有该位点 (Sudden unexplained death syndrome) 的病例报道，变异标签为 DM (致病突变)，ClinVar 数据库对该位点的致病性分析为 Pathogenic/Likely pathogenic, Spinocerebellar ataxia type 19/22|Brugada syndrome 9|not provided: PM2 Supporting 常人群数据库中的频率为 - :PS2 经家系验证分析，受检人之父该位点无变异，受检人之母该位点无变异，此变异为自发突变。KCND3 蛋白三级结构预测见图 3。

讨论 Kv4 通道是钾离子通道家族中的一员：分为不同的亚型，包括 Kv4.1、Kv4.2 和 Kv4.3，Kv4 是 Kvs 家族中表达于脑、心脏和平滑肌的一个亚群^[5]，Kv4.3 由 KCND3 编码^[3]，Kv4.3 在中枢神经系统中高度表达，尤其在小脑浦肯野细胞、深核、颗粒细胞和中间神经元中表达。KCND3 c.1174G>A

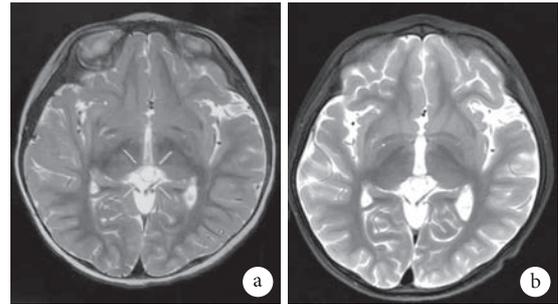


图 1 患儿脑部 MRI
a. 2021-3-1; b. 2023-7-22

致病性变异（新发变异），KCND3 基因突变导致的相关疾病有 Brugada 综合征 9 型，临床表型：心 ST 段抬高，晕厥；脊髓小脑性共济失调 (Spinocerebellar ataxia, SCA) 19 型；阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD)，临床表型：构音障碍；腱反射减弱，小脑萎缩，肌阵挛，腱反射亢进；吞咽困难，共济失调等。KCND3 Val392Ile 突变已被报道 4 例，然而，关于这种突变携带者的临床特征的信息是有限的，Wang 等^[6]报道患者 5 岁，发病年龄为 1 岁 6 月龄，癫痫发作时表现为四肢僵硬，屈曲，发绀，意识丧失，持续 2 ~ 3 min，发作 1 ~ 2 次/月，且多在发热后发作，先后使用奥卡西平和丙戊酸钠，未见改善，发作时出现另一种癫痫表现，眼球转动，伴单侧或双侧肢体阵挛，在 3 岁 3 月龄时加用左乙拉西坦，癫痫发作频率降低至 1 次/月，3 岁 11 月龄时出现视力下降，无法精准拿起小物体，癫痫发作前发育指标正常，但发病后认知记忆能力下降，4 岁时核磁共振正常，无癫痫或其他神经系统疾病。该案例与本病例均为 KCND3 从头自发突变 (c.1174G > A, p.Val392Ile)，与本案例不同点在于本例患儿发作时无发绀，无视力下降，且发病年龄较早。

KCND3 突变还可导致心脑血管病^[7]，Giudicessi 等^[8]首次报道 KCND3 p. val392ile 阳性的心脏骤停病例是一例 20 岁男性，有晕厥发作史，晕厥发作后心肺骤停后死亡。在死亡前几天没有任何明显的疾病迹象，尿液药物和毒素检测呈阴性。死者生前未行心电图检查，在青少年时期有过两次可疑的晕厥发作，家族中无心脏骤停或心律失常相关心脏事件的记录，据报道死者父母和姐姐的 12 导联心电图检查均正常^[8]。Zhang 等^[7]报道的一例 11 岁女性患儿，2 岁时诊断出患有热性惊厥，从 4 岁开始有规律性热性惊厥；癫痫发作时意识丧失。通常会持续几秒钟，然后突然消失，6 岁时诊断智力障碍 (韦氏量表评分 < 75)。心电图可检测到有效不应

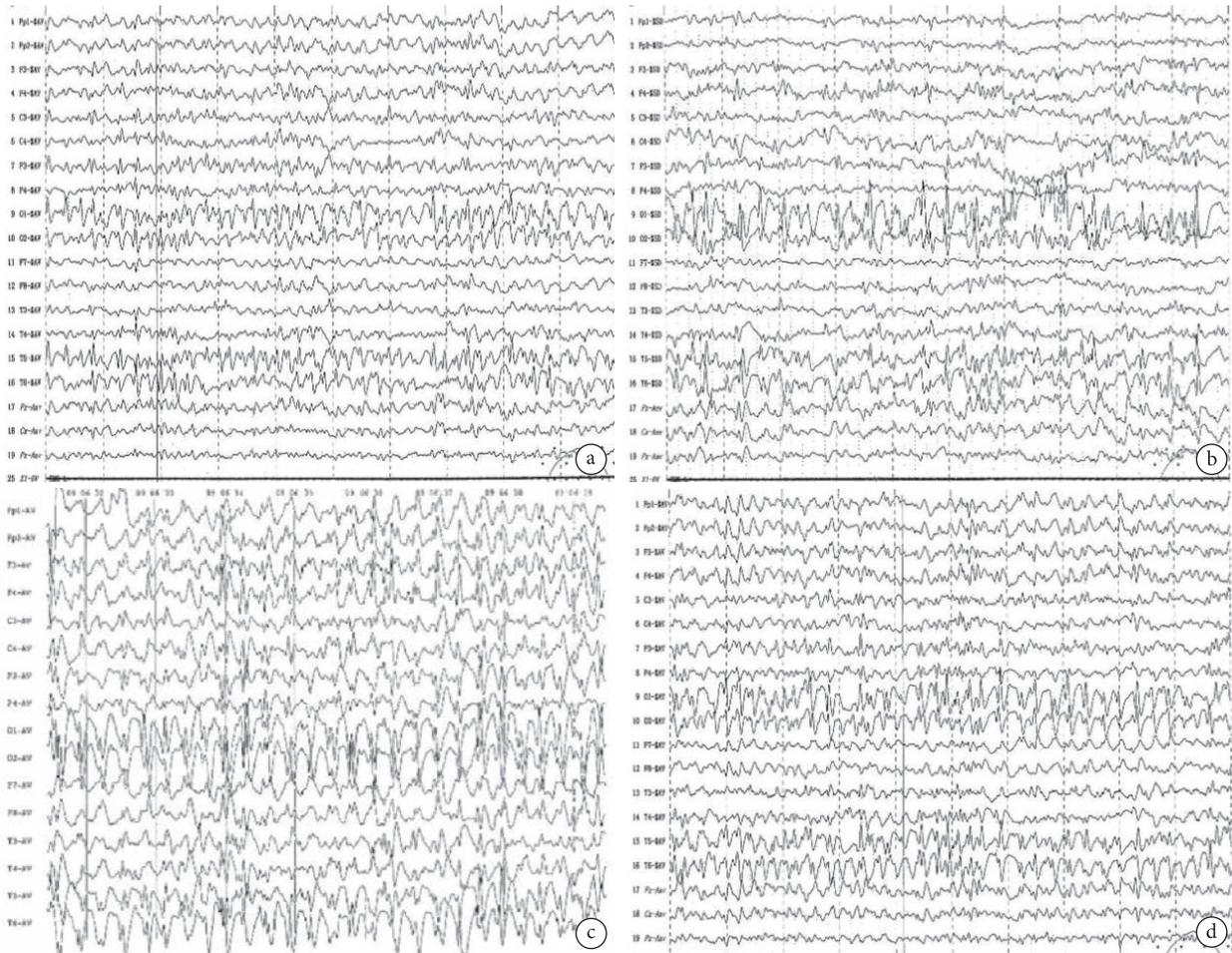


图2 患儿脑电图

a. 背景活动; b. 发作间期异常脑电图; c. 发作间期异常脑电图; d. 发作间期异常脑电图

期 (Effective refractive period, ERP) 下导联 (II、III、AVF) 和侧导联 (V5、V6) 的 J 点升高。24 小时动态心电图监测仪显示阵发性心房颤动、早发性心房复合体 (Premature atrial contraction, PAC)、成对 PAC 和阵发性房性心动过速 (Atrial tachycardia, AT), 超声心动图结果正常。9 岁时, 诊断为早期复极综合症 (Early repolarization syndrome, ERS)。Tadashi Nakajima 等^[9] 报道的 *KCND3 Val392Ile* 突变相关的新型心脑通道病, 表现出心脏 (早期复极化综合征和阵发性心房颤动) 和脑表型 (癫痫和智力障碍)。该患者因阵发性心房颤动 (Paroxysmal Atrial Fibrillation, PAF) 引起心悸, 于夜间和清晨发作, 持续两个月, 3~9 岁发生过几次局灶性意识损害发作, 伴有智力残疾 (Intellectual Disabilities, ID) (WISC-III, FIQ:13 岁时 64), 但无任何局灶性体征或 SCA 表型。13 岁时记录的脑电图显示双侧枕骨区有局灶性峰值。被诊断为病因不明的局灶性癫痫, MRI 未见脑结构异常。先证者妹妹, 体格检查和血液检查没有发现异常。超声心动图显示无结

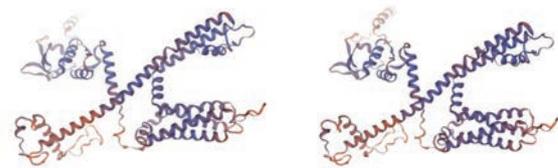


图3 *KCND3* 蛋白三级结构预测

构性心脏病的迹象, 在 2~7 岁时有过几次局性意识受损癫痫发作, 伴有 ID (WISC-III, 12 岁时 FIQ:41), 但无任何局灶性体征或 SCA 表型。14 岁时记录的脑电图显示双侧枕区交替出现局灶性峰值, 先证者的母亲中发现了 *KCND3 V392I* 突变, 在 7 岁和 40 岁时发生过两次晕厥, 先证者的父亲未发现 *KCND3* 突变。先证者的外祖父和外祖母不携带 *KCND3 V392I* 突变。因此, 这是在先证者的母亲身上发生的新生突变。其被诊断为病因不明的局灶性癫痫。MRI 未见脑结构异常。

KCND3 Val392Ile 突变引起癫痫的机制尚不明确, 但与 *KCND3* 相似的 *KCND2* 突变已被报道与

癫痫发作有关, *KCND2* 突变导致 *KV4.2* 的升高或降低导致癫痫的发作^[2], *KCND3* 突变引起的 *Kv4.3* 升高是否会导致癫痫目前尚不清楚。在 *KCND3 Val392Ile* 突变的情况下, *Kv4.3* 的增加可能与癫痫有关⁽⁹⁾。同时 *KCND3* 是 SCA 19/22 的致病基因, 这是一种常染色体显性小脑共济失调, 定位于染色体 1p21-q23^[10-11], SCA 是一组遗传性神经退行性疾病, 其特征是进行性小脑性共济失调和所有年龄段的可变锥体、锥体外系、大脑或脊髓症状, 包括帕金森综合征和癫痫症状患者^[12-14]。此外, Singh 等^[13] 综述报道的 15 例 SCA 患者中有 7 例在婴儿期或儿童期发病, 且以癫痫为首发症状。

综上, 本文报道了一例 *KCND3* 自发性变异 (c.1174G > A, p.Val392Ile), 以癫痫为主要表现, 发病年龄小, 无心脏表型, 父母无表型, 药物难以控制其发作, 其临床表现的特殊性丰富了该基因突变的临床表型。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 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.
- 2 Gao K, Lin Z, Wen S, *et al.* Potassium channels and epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146(6): 699-707.
- 3 Lee YC, Durr A, Majczenko K, *et al.* Mutations in *KCND3* cause spinocerebellar ataxia type 22. *Ann Neurol*, 2012, 72(6): 859-869.
- 4 Pollini L, Galosi S, Tolve M, *et al.* *KCND3*-related neurological disorders: from old to emerging clinical phenotypes. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 11532.
- 5 Birnbaum SG, Varga AW, Yuan LL, *et al.* Structure and function of *Kv4*-family transient potassium channels. *Physiol Rev*, 2004, 84(3): 803-833.
- 6 Wang J, Wen Y, Zhang Q, *et al.* Gene mutational analysis in a cohort of Chinese children with unexplained epilepsy: Identification of a new *KCND3* phenotype and novel genes causing Dravet syndrome. *Seizure*, 2019, 66: 26-30.
- 7 Zhang Y, Jiang H, Li XM. Cardiocerebral channelopathy caused by *KCND3* mutation in a child: A case report. *Front Pediatr*, 2022, 10: 1019122.
- 8 Giudicessi JR, Ye D, Kritzberger CJ, *et al.* Novel mutations in the *KCND3*-encoded *Kv4.3* K⁺ channel associated with autopsy-negative sudden unexplained death. *Hum Mutat*, 2012, 33(6): 989-997.
- 9 Nakajima T, Kawabata-Iwakawa R, Kaneko Y, *et al.* Novel cardiocerebral channelopathy associated with a *KCND3 V392I* mutation. *Int Heart J*, 2020, 61(5): 1049-1055.
- 10 Li-Smerin Y, Hackos DH, Swartz KJ. alpha-helical structural elements within the voltage-sensing domains of a K⁽⁺⁾ channel. *J Gen Physiol*, 2000, 115(1): 33-50.
- 11 Duarri A, Jezierska J, Fokkens M, *et al.* Mutations in potassium channel *KCND3* cause spinocerebellar ataxia type 19. *Ann Neurol*, 2012, 72(6): 870-880.
- 12 Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol*, 2010, 9(9): 885-894.
- 13 Singh B, Ogiwara I, Kaneda M, *et al.* A *Kv4.2* truncation mutation in a patient with temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2006, 24(2): 245-253.
- 14 Huin V, Strubi-Vuillaume I, Dujardin K, *et al.* Expanding the phenotype of SCA19/22: Parkinsonism, cognitive impairment and epilepsy. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 45: 85-89.

收稿日期: 2024-05-28 修回日期: 2024-06-18

· 通 知 ·

关于召开“CAAE 立体定向脑电图与脑定位学专业委员会第七届学术年会”的通知

各位会员、各相关专业人员：

定于 2024 年 8 月 3—4 日在雄安新区召开“CAAE 立体定向脑电图与脑定位学专业委员会第七届学术年会”。

立体定向脑电图 (SEEG) 诞生至今已逾 60 年，随着脑影像科学及立体定向技术的不断发展，SEEG 已经成为癫痫外科术前评估中最重要的评估手段之一，也是绘制脑网络图谱、探索脑科学的重要窗口。随着对 SEEG 研究的不断深入，我们对癫痫发作机制的理解更加深刻，在指引难治性癫痫的精准外科治疗的同时也促进了很多新的治疗方式的诞生，如癫痫的微创外科治疗与神经调控治疗等，许多曾经无法治疗的患者因此受益。近年来，脑科学的研究受到了广泛关注，“脑机接口”“人工智能”等理念逐渐深入人心，SEEG 作为能够直接记录脑电信号的重要工具，已受到业界的巨大关注。

会议将邀请国内外 SEEG 和脑科学领域权威专家和顶尖学者，聚焦 SEEG 的临床和基础研究专题，进行学术讲座和专题交流。

欢迎从事癫痫及相关专业的医务人员积极参会，共同描绘 SEEG 及癫痫领域未来发展的宏伟蓝图。参会人员将授予国家级一类继续教育学分，会议期间还将召开专委会全体委员会议，要求委员按时参加。

现将会议相关事宜通知如下：

一、会议主办

中国抗癫痫协会立体定向脑电图 (SEEG) 与脑定位学专业委员会

二、会议时间

2024 年 8 月 3—4 日会议，2 日全天报到，4 日下午返程

三、会议地点

雄安索菲特酒店 (雄安新区容东金湖街 172 号)

四、会议日程安排见第二轮通知

五、会议注册

1、参会者需向会务组注册，填写注册表 (见附件) 并发送至会议信箱：office@caae.org.cn。

2、注册时间：2024 年 7 月 20 日前注册、缴费并预订住房，7 月 20 日后及现场不接受注册，日期以汇入账户日期为准。

3、注册费标准

(1) 协会注册会员：800 元/人；普通参会人员：1000 元/人；

(2) SEEG 与脑定位学专委会委员免收注册费；

(3) 注册费包括：参加全程会议、会议相关资料、茶休和用餐等，不含住宿费和交通费。

4、汇款地址

中国抗癫痫协会，账号：0200000709014496245

开户行：中国工商银行北京国家文化与金融合作示范区金街支行 (汇款时请注明“姓名+SEEG 会议”)

六、联系方式

协会秘书处 田川、王子鹤 010-65250423

邮箱：office@caae.org.cn

中国抗癫痫协会
立体定向脑电图与脑定位学专业委员会

2024.6.18