

迷走神经刺激治疗儿童药物难治性癫痫的中国专家共识



中国医师协会神经调控专业委员会, 中国抗癫痫协会神经调控专业委员会

执笔

吴晔(北京大学第一医院), 张凯(首都医科大学附属北京天坛医院), 刘庆祝(北京大学第一医院), 邵晓秋(首都医科大学附属北京天坛医院), 栾国明(首都医科大学三博脑科医院), 张建国(首都医科大学附属北京天坛医院)

迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)是将电极置于颈部的迷走神经,通过植入体内的脉冲发生器发送间断脉冲信号,刺激迷走神经传入支,从而达到治疗疾病的目的。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于1997年批准VNS用于12岁以上局灶性药物难治性癫痫患者的辅助治疗^[1],并于2017年扩展其适应证年龄范围至>4岁的儿童及成人。我国于20世纪90年代开始应用VNS治疗药物难治性癫痫患者,国产VNS于2016年获得中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准上市,2021年经NMPA批准年龄范围拓展至3岁及以上。2015年发布的《迷走神经刺激术治疗癫痫的中国专家共识》以及2021年发布的《迷走神经刺激治疗药物难治性癫痫的中国专家共识》极大地推进了我国VNS的规范化诊疗,目前已超过200家医院开展了VNS疗法^[2,3]。

儿童患者在VNS适应证、术前评估、术后程控等多方面较成人存在一定差异。国内多个相关领域专家组成专家共识小组基于德尔菲法(Delphi method)提出并验证一系列基于证据的推荐意见^[4],以进一步推进VNS治疗儿童药物难治性癫痫患者个体化、规范化治疗决策。

1 专家共识的形成方法与过程

1.1 专家共识制定组

本专家共识由中国医师协会神经调控专业委员会及中国抗癫痫协会神经调控专业委员会共同发起邀请多领域专家共同参与制订。专业委员会4名成员组成核心专家组,并邀请多领域专家组成德尔菲调查组,包括儿童神经内科医生31名、儿童

癫痫外科医生8名、综合癫痫内科医生18名、综合癫痫外科医生56名、脑电图医生3名。其中核心专家组4名成员均在VNS治疗难治性癫痫领域具有丰富的临床与科研经验,包括2名儿童癫痫内、外科专家(吴晔、刘庆祝)、2名成人癫痫内、外科专家(张凯、邵晓秋)。

1.2 文献综述

根据目前VNS治疗药物难治性癫痫患者的研究现状,由核心专家组选定目前诊疗过程中亟需解决的临床问题生成原始推荐意见并逐条进行文献检索。检索专业数据库包括中国知网、维普数据库、万方全文数据库、中国生物医学文献服务系统、Pubmed、Embase、The Cochrane Library、Web of science,检索词包括“迷走神经刺激”“Vagus nerve stimulation”“Vagal nerve stimulation”“VNS”等中、英文相关词汇以逻辑符号组合而成,检索时间为建库至2024年1月,语种限定为中文或英文。

1.3 德尔菲法调查

分别于2024年7月和2024年9月进行了2轮德尔菲调查。

1.3.1 首轮调查 根据核心专家组所确定临床问题及推荐意见(26条推荐意见)构建原始调查问卷,并发送给德尔菲调查组成员。每名德尔菲调查组成员通过匿名投票应用使用7点Likert量表(非常同意、同意、比较同意、不确定、比较不同意、不同意、非常不同意)决定他们对每个推荐意见的同意程度,如果小组成员选择了3个任意不同意意见的一项,可匿名反馈不同意的原因。共识工作组总结首轮德尔菲调查结果,共收回问卷116份,26条推荐意见中共24条达成共识,2条未通过。

1.3.2 意见修订 核心专家组对回收的问卷进行汇总并将调查的结果匿名反馈,利用统计方法和图表清晰地展示专家组的态变化观点和趋势纳入专



家同意率 $\geq 75\%$ 的条目,并将未达到预定义共识阈值的意见根据提供的反馈进行修改。

1.3.3 第二轮调查 核心专家组分析上一轮调查的结果重新发放修订后的调查问卷给德尔菲调查组成员。专家组再次使用 Likert 量表对每个推荐意见分别进行评分,推荐意见同意率 $\geq 75\%$ 即为通过。最终回收问卷 116 份,对 2 条第一轮未通过的推荐意见进行再次评估。最终 26 条推荐意见达成共识。

2 推荐意见及依据

2.1 关于 VNS 疗效及疗效相关生物标志物

推荐意见 1: VNS 治疗儿童药物难治性癫痫患者发作减少 $\geq 50\%$ 的比例为 40%~60% (共识率 92.24%, 107/116)

Jain 等^[5]的 meta 分析汇总 99 项研究共计 3474 例儿童患者,末次随访 50% 的应答率 (responder rate, RR) 为 56.4% [95%CI (52.4%, 60.1%)] ; 排除末次随访时间 < 1 年的 10 项研究后,50%RR 为 59.2% [95%CI (54.8%, 63.6%)] ; 其中 6 项随访时间 3 年以上的研究 (155 例) 提示 50%RR 为 58.1% [95%CI (50.2%, 65.6%)] 。在无癫痫发作分析结果中,纳入 37 项研究共计 1865 例患者,11.6% [95%CI (9.6%, 14.3%)] 患者在末次随访时达到无发作;排除末次随访 < 1 年的研究后,无发作率为 11.7% [95%CI (6.4%, 20.3%)] 。Orosz 等^[6]回顾性分析 347 例儿童患者,在 VNS 治疗后的 6、12 和 24 个月的应答率分别为 32.5%、37.6% 和 43.8%。Feygina 等^[7]回顾性分析 58 例药物难治性癫痫 (drug resistant epilepsy, DRE) 患儿的 2 年随访数据,37 例 (64%) 患儿的所有癫痫发作类型的频率降低了 50%,18 例 (31%) 达到 McHugh I 级 (发作频率减少 $\geq 80\%$),其中包括 11 例 (19%) 患儿无发作。37 例 (37/49, 76%) 严重致残性癫痫发作频率减少 50%,16 例 (16/49, 33%) 无严重致残性癫痫发作。Muthiah 等^[8]回顾性分析 99 例 0~6 岁 DRE 患儿 (0~3 岁:40 例;4~6 岁:59 例) 的 VNS 疗效,其中 86 例患儿随访时间 ≥ 4 年,VNS 植入后 1、2 和 4 年时,对 VNS 治疗的总体应答率分别为 55%、60% 和 52%。2 年时,0~3 岁患儿应答率为 59%,4~6 岁患儿应答率为 52%。

推荐意见 2: VNS 对儿童药物难治性癫痫的疗效可能优于成人 (共识率 83.62%, 97/116)

目前缺乏儿童和成人两个人群的比较性研究。根据既往研究结果及专家经验,总体而言 VNS 对儿童癫痫患者的疗效可能优于成人。

Englot 等^[9]的 meta 分析包括 74 项研究共计 3321 例患者。在 1489 例患者中对年龄 < 18 岁和 ≥ 18 岁进行分类,成人癫痫发作减少 (49.5% \pm 4.2%),而儿童发作减少 (55.3% \pm 4.1%),这提示儿童患者获益可能较大 ($P < 0.001$)。6 岁以下患儿 (104 例) 末次随访时癫痫发作频率减少更明显 (62.0% \pm 4.1%),进一步提示年幼患儿可能从 VNS 治疗中获益更多。

未检索到对比成人和儿童 VNS 治疗效果的文献,儿童和成人研究的治疗效果文献对比见表 1^[7-20]。

推荐意见 3: 目前尚缺乏公认的 VNS 疗效预测指标 (共识率 100%, 116/116)

目前缺乏预测疗效的公认临床特征,但一些生物标志物有望预测癫痫对 VNS 的反应性,尤其是脑网络连接的测量。可将这些生物标志物分为几类:① 脑网络连接:包括弥散张量成像、脑磁图、功能磁共振成像正电子发射断层扫描、全脑神经网络拓扑的图论测度;② 脑电信号:发作期和发作间期脑电图 (electroencephalogram, EEG) 活动、脑电图同步性、事件相关电位、皮层慢电位偏移、脑磁图 (magnetoencephalogram, MEG) 中的体感诱发磁场、同源配对脑对称指数、多导睡眠图记录的非快速眼动睡眠;③ 神经影像学生物标记物: MRI 显示的脑损伤;④ 其他生物标记物:心率变异性、细胞因子水平、色氨酸代谢水平、腺苷通路相关基因、起病年龄、癫痫病程、癫痫种类或病因 (全面性癫痫、外伤后癫痫、卒中后癫痫) 等因素^[9, 21-27]。这些生物标志物需要进一步验证,从而为临床决策提供信息。

推荐意见 4: VNS 对儿童患者的一部分癫痫共患病 (发育迟缓,情绪障碍,孤独症谱系障碍) 可能有一定帮助 (共识率 97.41%, 113/116)

对于儿童患者,除癫痫发作以外,共患病对患儿生活质量的影响也很重要。少数研究对 VNS 儿童共患病的疗效进行了评估,但其中多数为相对主观的描述性评估。

Orosz 等^[6]分析 347 例 VNS 治疗的癫痫患儿,66.1% (72/109) 警觉性有所改善。随着治疗时间延长,1/3 在注意力、精力、情绪、语言交流和学业进展方面有进步。Geng 等^[28]分析 32 例 VNS 治疗的癫痫性脑病患儿,至少 12 个月的随访显示,15.6% 在 VNS 治疗后达到了新的发育里程碑或获得了新的技能,56.25% 家长在随访期间报告了行为、情绪、言语交流改善和学业进步。Klinkenberg 等^[29]分析 41 例患儿,发现 VNS 在改善情绪和减少抑郁症状方面有积极效果,对儿童的行为、认知等方面

表 1 儿童和成人 VNS 治疗效果相关研究文献

研究作者	发表年份	样本量	研究设计	人群	随访1年降低 ≥ 50%	随访2年降低 ≥ 50%
Feygina ^[7]	2023	58	回顾性	儿童	/	64.0%
Muthiah ^[8]	2020	99	回顾性	儿童	55.0%	60.0%
Orosz ^[6]	2014	347	回顾性	儿童	37.6%	43.8%
Alexopoulos ^[10]	2006	49	回顾性	儿童	/	59.0%
Benifla ^[11]	2006	41	回顾性	儿童	/	41.5%
Murphy ^[12]	2003	100	回顾性	儿童	/	45.0%
Helmers ^[13]	2001	125	回顾性	儿童	51.0%	/
Sauer ^[14]	2024	151	回顾性	成人	/	47.0%
Chrastina ^[15]	2018	74	回顾性	成人	39.8%	57.0%
Chrastina ^[16]	2018	103	回顾性	成人	53.4%	/
Hilderink ^[17]	2017	39	回顾性	成人	25.6%	/
Ching ^[18]	2013	100	回顾性	成人	/	51.0%
Scherrmann ^[19]	2001	95	回顾性	成人	45.0%	/
Amar ^[20]	1999	164	前瞻性	成人	39.0%	/

亦有积极的影响。

推荐意见 5: VNS 能够减轻部分儿童患者癫痫发作严重程度(共识率 100%, 116/116)

Feygina 等^[7] 回顾性分析 58 例药物难治性癫痫患儿, 经过 2 年的 VNS 治疗, 对所有癫痫发作类型的频率和严重程度都有积极的结果, 对癫痫持续状态的发生率也有积极影响。Orosz 等^[6] 分析 347 例 VNS 治疗的患儿, 在有癫痫发作严重程度变化的意向治疗人群中, 6、12 和 24 个月的主要发作类型的发作持续时间减少的患者比例分别为 42.6% (121/284)、42.9% (145/338) 和 47.7% (93/195)。此外, 随着时间的推移, 约有 34%~42% 的患者发作期和发作后状态严重程度降低。

2.2 VNS 适应证、适合人群及术前评估

推荐意见 6: 缺乏病因治疗或病因治疗失败的药物难治性癫痫患儿均可考虑 VNS 疗法(共识率 99.14%, 115/116)

美国神经病学学会制定的循证医学指南(关于 VNS 治疗癫痫的循证指南更新得出结论)中指出, 不适合手术或手术失败的 DRE 患儿使用 VNS 疗法进行治疗是一种有效的选择。VNS 可作为部分或全面性发作癫痫患儿的辅助治疗^[30]。此外, 《迷走神经刺激治疗药物难治性癫痫的中国专家共识》中指出未发现可治疗的癫痫病因, 或针对病因治疗失败的药物难治性癫痫患者适用 VNS, 可治疗病因包括: 可评估切除性手术的结构性病因、可针对治疗的代谢性病因、可以精准治疗的遗传性病因、以

及可免疫治疗的自身免疫相关病因等^[3]。

推荐意见 7: 部分 Lennox-Gastaut 综合征患儿可以考虑 VNS 疗法(共识率 95.69%, 111/116)

Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 是一种儿童期发病的癫痫性脑病, 超过 90% 的 LGS 患儿为药物难治性, 很难达到癫痫无发作^[31]。对于缺乏针对病因治疗(例如切除性手术)且药物难以控制发作的 LGS 患者, 可以考虑 VNS 疗法^[32]。

Dibué 等^[33] 的 meta 分析 17 项研究 (480 例 LGS 患者), 发现 54% 的患者对 VNS 治疗有效, 且耐受性良好。Cersósimo 等^[34] 分析 46 例 LGS 患儿, 30 例患儿的癫痫发作频率降低至少 50%。Abdelmoity 等^[35] 分析 71 例 LGS 患儿 VNS 自动刺激疗效, 6、12、24 个月的应答率分别为 55%、67.7% 和 65%。12、24 个月无发作率分别为 11% 和 17%。Jain 等^[5] 的 meta 分析中, 共纳入 16 项 LGS 相关研究 (349 例患儿), 末次随访时, 应答率为 58.2% [95%CI (44.6, 71.8)]。

推荐意见 8: Dravet 综合征患儿可以考虑 VNS 疗法(共识率 93.97%, 109/116)

Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS) 为婴儿期起病的发育性癫痫性脑病^[36]。DS 相关癫痫为药物难治性, 其主要治疗目标是减少发作频率及减少癫痫持续状态的发生, 提高生活质量。《Dravet 综合征诊断与治疗的中国专家共识》推荐应先尝试抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs)

和生酮饮食治疗,如效果不佳可尝试应用 VNS^[37]。

Dibué-Adjei 等^[38] meta 分析 13 项研究 (68 例 DS 患者) 显示 VNS 对 52.9% 的患者有效, 但不同研究有效性差异较大。Hajtovic 等^[39] 的 meta 分析 216 例遗传性药物难治性癫痫患者 (DS 患者 92 例) 的 VNS 疗效, 发现 VNS 可减少 DS 患者发作持续时间, 但对整体发作频率改善有限, 应答率为 41% (21% ~ 58%)。因此在选择 VNS 治疗前应先尝试 ASMs 和生酮饮食治疗, 如效果不佳可尝试应用 VNS^[37]。Jain 等^[5] 的 meta 分析中, 共纳入了 6 项 Dravet 相关研究 (101 例患儿), 应答率为 44.7% [95%CI (30.9, 58.5)]。Youn 等^[40] 长期随访 20 例植入 VNS 的 DS 患者, 在 12、24 和 36 个月时, 应答率分别为 36.4% (8/22)、54.5% (12/22) 和 63.2% (12/19)。

推荐意见 9: 对于 1 岁以下婴儿期患者, 需要充分评估病因学、癫痫预后及其他可能治疗方法, 通常不建议应用 VNS (共识率 87.07%, 101/116)

1 岁以下患儿癫痫病因复杂, 以遗传性、结构性和代谢性多见, 需充分评估病因及预后, 优先选择针对病因的治疗并应用药物等治疗, 充分评估后方可考虑 VNS。目前关于 1 岁以下患儿应用 VNS 疗法的临床证据很少, 仅有少数案例报道其疗效, 暂无严重不良事件报道^[6, 41]。

推荐意见 10: 儿童热性感染相关性癫痫综合征 (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) 等超难治性癫痫持续状态 (super-refractory status epilepticus, SRSE) 在针对病因治疗及常规抗癫痫持续状态药物治疗基础上, 可以尝试应用 VNS (共识率 93.97%, 109/116)

SRSE 主要治疗为病因治疗基础上, 静脉麻醉药物联合应用 ASMs^[42]。对于 FIRES, 在针对病因 (抗炎) 治疗及抗癫痫发作治疗仍效果不佳时, 可以考虑 VNS 疗法。但目前已发表的病例数量较少, 并且 VNS 常与其他疗法同时应用, 也使得其疗效的评估复杂化^[43, 44]。

Furlanis 等^[45] 报道 7 例 SRSE/RSE (3 例 FIRES) 患儿, 有 5 例 SRSE 患儿在 VNS 植入平均 2 周内 SE 得到缓解, 末次随访中, 癫痫发作负荷明显减轻, 无 SE 复发。Stavropoulos 等^[46] 系统综述儿童 SRSE 的神经调控疗法, 建议可在 SRSE 的早期阶段考虑使用 VNS 等神经调控技术, 以预防长期的神经系统并发症。另一项系统综述报道, VNS 急性终止 RSE/SRSE 的有效率为 74% (28/38), 但仍需更多研究来证明^[47]。发表的病例均为回顾性, 且存在

发表偏倚, 目前的证据尚不足。

2.3 VNS 植入手术及围手术期安全性

推荐意见 11: 通常选择刺激左侧迷走神经, 如存在左侧迷走神经植入禁忌证, 可尝试右侧, 但右侧 VNS 对难治性癫痫儿童患者的安全性和有效性证据不足 (第二轮投票共识率 89.66%, 104/116)

右侧迷走神经司窦房结功能, 与心房的联系更为密切, 而左侧迷走神经司房室结功能, 主要与心室有关, 且心室的迷走神经支配没有心房那样密集, 因此左侧迷走神经刺激一般不会对心脏产生影响^[2]。基于以上解剖知识形成了现在的假设, 即右侧 VNS 可能会导致更大的心率降低, 使患者更容易出现心脏骤停和心动过缓。理论认为, 激活无髓鞘 C 纤维可诱发心动过缓, VNS 的经典参数很可能未激活 C 纤维 (激活 C 纤维可能需要至少 3.75 mA, C 纤维比 A 纤维的激活阈值高 10 ~ 100 倍)。但右侧 VNS 更容易引发心率降低尚缺乏高等级循证医学证据。目前的解剖支持左、右迷走神经及其交感神经存在明显的重叠。

2024 年 Hamza 等^[48] 对右侧 VNS 治疗药物难治性癫痫进行系统综述, 筛选出 4 篇文献, 包含 7 例患者 (2 例成人、4 例儿童、1 例年龄未知), 6 例经右侧 VNS 后癫痫发作频率降低 25% ~ 100%, 1 例因运动引起的气道疾病加重而停用右侧 VNS。不良反应方面, 6 例患者在植入右侧 VNS 后 24 h 动态心电图监测未见任何病理变化, 对心律无影响; 1 例患者在术后右侧 VNS 刺激输出幅度为 1 mA 时出现自限性心跳停止、0.75 mA 心动过缓、0.25 mA 无效果, 且随后出现无症状的夜间心动过缓。McGregor 等^[49] 回顾性分析超过 350 例 VNS 治疗患者, 所有患者都进行左侧植入, 3 例儿童患者由于感染, 设备移除, 再次植入时电极植入右侧, 这 3 例患儿的癫痫发作均明显改善。提示如患者从 VNS 中获益显著, 但无法继续使用左侧 VNS 则应考虑右侧 VNS。Premchand 等^[50] 对 60 例成人心衰患者随机植入左侧 (31 例) 和右侧 (29 例) 迷走神经, VNS 刺激相关不良事件在左侧和右侧 VNS 相似。Galbarriatu 等^[51] 分析 42 例成人和 17 例儿童患者, 其中 1 例植入右侧 VNS 的患者癫痫发作的减轻程度与左侧相同。Navas 等^[52] 报道 2 例右侧 VNS 植入的难治性癫痫成人患者, 其接受过左侧 VNS 植入, 因感染/设备机械故障移除, 重新植入时植入右侧, 结果癫痫发作频率明显减少, 且均无心脏副作用。

以上结果提示对于不能接受左侧 VNS 植入的

患者, 右侧 VNS 植入可能是一种替代选择, 但报道病例数很少, 证据尚不充分。

推荐意见 12: 儿童 VNS 植入围手术期并发症发生率较成人并未增加 (共识率 93.10%, 108/116)

有较多临床研究比较了成人及儿童 VNS 治疗并发症的发生率, 多数研究结果证实两个人群无显著差异。

Kahlow 等^[53] 观察分析了 143 例 VNS 癫痫患者, 其中共有 98 例成人和 45 例儿童, 手术感染率分别为 4.7% 和 5.8%, 差异无统计学意义。Elliott 等^[54] 回顾性分析了 436 例 VNS 患者, 其中纳入了 307 例成年人和 129 例儿童, 平均随访时间为 4.94 年, 不良事件发生率成人与儿童之间无差异。Schooten 等^[55] 分析了 2008 ~ 2022 年 606 次手术, 其中儿童数量比例在初次手术、脉冲发生器更换、翻修手术、移除分别为 24.8% (76/306)、15.9% (32/201)、31% (13/42)、22.7% (10/44); 手术并发症发生率在初次手术、脉冲发生器更换、翻修、移除中分别为 13.4% (41/306)、2.5% (5/201)、21.4% (9/42)、27.3% (12/44); 总手术并发症发生率为 11.1%, 在儿童与成人之间无统计学差异。

2.4 VNS 程控模式及程控管理

推荐意见 13: 具有闭环心率反应性自动刺激模式的 VNS, 其疗效可能优于仅有常规刺激模式的 VNS (共识率 89.66%, 104/116)

一些回顾性研究对比了传统 VNS 与具有闭环心率反应性自动刺激模式 VNS 的疗效差异, 多数结果提示后者的疗效更佳。但由于均为回顾性研究, 结果尚需进一步证实。

Muthiah 等^[56] 回顾性分析儿童癫痫患者的传统 VNS (173 例) 和闭环 VNS (41 例) 的疗效, 植入后至少 2 年, 发现闭环 VNS 应答率 62%, 传统 VNS 应答率 48%, 但差异无统计学意义; 对于全面性癫痫患者, 闭环 VNS 应答率 (73%) 大于传统 VNS (46%)。Tzadok 等^[57] 回顾性分析单中心接受闭环 VNS 的患者总体应答率为 60.9% (新植入组应答率为 62%), 更换组比以前的 VNS 有额外获益的比率为 59%。Lo 等^[58] 回顾性分析 10 例植入传统 VNS 的儿童患者, VNS 对 10 例患者均有治疗效果, 更换为闭环 VNS 后 12 个月, 癫痫发作频率降低率从 60% 显著提高到 83%, McHugh 分类达到 I 级和 II 级的儿童从 70% 提高到 90%。

推荐意见 14: 推荐开机初始参数设置为输出电流 0.2 ~ 0.5 mA, 刺激频率 30 Hz, 脉冲宽度 250 μ s 或 500 μ s, 刺激时间 30 s, 间歇时间 5.0 min (共识

率 97.41%, 113/116)

儿童目前大多采用与成人相同的程控参数。国内外专家共识推荐的开机参数设置与本推荐意见一致^[3, 59], 目前大部分的儿童 VNS 研究均采用此开机程控参数^[5, 60], 且大部分研究的开机时间选择在术后 1 ~ 2 周。

研究显示, VNS 治疗的最佳频率范围是 20 ~ 30 Hz, 低于 20 Hz 的频率基本不会产生抗癫痫效果, 高于 30 Hz 的长期高频刺激很有可能存在潜在的损伤迷走神经的风险^[61]。临床常用的脉宽为 250 ~ 500 μ s^[62]。自 2002 年 Heck 等^[63] 提出 VNS 初始参数设置为: 输出电流 0.2 mA, 刺激频率 20 ~ 30 Hz, 脉冲宽度 250 ~ 500 μ s, 刺激时间 30 s, 间歇时间 5.0 min, 在 4 周以上的时间将电流幅度调至 1.0 ~ 1.5 mA, 每 2 ~ 4 周进行程控, 每次程控可将电流幅度上调 0.2 或 0.5 mA。其后关于 VNS 刺激参数研究基本都与 Heck 等提出的参数选择类似^[3, 63, 64]。

推荐意见 15: 建议于开机后 3 个月内 (程控第一阶段) 达到目标输出电流 1.0 ~ 1.5 mA (共识率 95.69%, 111/116)

Helmers 等^[65] 建立了迷走神经有限元电场模型, 研究了输出电流和脉宽对纤维激活的影响, 在 500 μ s 脉宽下, 电流从 0.75 mA 逐渐增加到 1.5 mA 时, 可以激活更细的纤维, 激活纤维总量增加了约 20%。为了将模型的发现与实际患者数据联系起来, 选择了 E05 临床试验和 Evans 等的数据进行分析, 6.3% 的患者电流幅度范围为 0.25 ~ 0.75 mA, 57.5% 的患者电流幅度范围为 0.75 ~ 1.5 mA, 另有 36% 的患者电流幅度在 1.5 mA 以上, 提示 1.5 mA 左右的刺激电流幅度对大部分患者是有效的。Fahoum 等^[61] 基于 1 178 例的临床试验原始数据, 建立了一个广义线性模型, 应答状态作为因变量, 并将电流、脉宽、频率、占空比等作为协变量。其中电流和占空比具有功能峰值, 分别为 1.61 mA 和 17.1%; 即在此参数下 VNS 的应答率最大。在 12 个月时输出电流调整到 1.5 ~ 1.75 mA 的应答率大于 <1 mA 和 \geq 2.5 mA 的应答率。

考虑到个体差异, 实际程控电流强度应综合考虑患者癫痫改善情况及电流耐受程度和不良反应情况。

推荐意见 16: 程控第二阶段通常每 2 ~ 3 个月调节 1 次, 可选择上调输出电流或上调占空比, 但二者疗效是否存在差异尚不确定 (共识率 93.97%, 109/116)

目前尚缺乏比较第二阶段程控模式的临床研究。动物实验研究显示,刺激时间(on)大于关闭时间(off)的刺激会导致神经退行性损伤^[66]。DeGiorgio等^[67, 68]报道减少占空比(关闭时间由5 min减小到≤1 min)仅有一小部分患者得到改善;该研究团队曾报道不同的占空比对疗效无显著影响,但该研究随访时间仅3个月,平均刺激电流小于1 mA,可能VNS刺激作用尚未发挥。Fahoum等^[61]基于临床试验的研究显示,17%(30 s开,3 min关)的占空比与最高的应答率相关;如果VNS已经到达了可耐受的最大输出电流患者仍无应答,可以考虑使用更高的占空比。Kayyali等^[69]报道,切换到快速占空比(10%增加到35%或更多)后,儿童癫痫患者对VNS有应答率从45.5%增加到77.3%,并在最后一次快速占空比随访时保持在77.4%。

推荐意见 17: 与成人相比,儿童患者可能需要更高的输出电流(第二轮投票共识率 88.79%, 103/116)

在髓鞘发育不成熟的儿童患者中,高输出电流对于诱导足够的迷走神经动作电位可能是必要的。但目前尚缺乏输出电流对儿童与成人疗效和耐受性不同影响的临床研究。

VNS与有髓鞘的A、B类纤维激活有关,迷走神经髓鞘发育完全在12岁之后^[62]。而神经电刺激的基本生理学表明,激活髓鞘化弱的神经纤维比髓鞘化强的纤维需要更高的电流强度^[70]。因此推测儿童患者可能需要更高的输出电流。在一项人体迷走神经电生理研究中,阈值刺激电流随着脉冲宽度的减小而增加,当脉宽减小到100 μs时,12岁以下儿童的阈值电流的增加较为明显,提示儿童患者VNS激活迷走神经需要更高的电流^[62]。

推荐意见 18: 对于无充电功能的VNS设备,程控时需要兼顾参数对电池寿命的影响(共识率 87.93%, 102/116)

电能的计算公式为: 耗能=电流²×阻抗×频率×脉宽×刺激时长。因此更高的刺激输出参数(例如电流、脉宽、占空比、频率)会缩短VNS的脉冲发生器电池使用寿命,对于不可充电的电池,电量耗竭前需手术更换脉冲发生器。因此在程控时,需要平衡参数的有效性和参数的耗电性。可以同时参考推荐意见 25 做决定^[67]。

推荐意见 19: 具有远程程控模式的设备,其疗效相较常规模式相比无差异(共识率 92.24%, 107/116)

远程程控通过互联网连接程控设备的医生客户端(医院远程中心)和患者客户端(家中)进行远程参数调整,对患者的支持及时,且可节省患者往返医院程控的经济和时间成本^[3]。Xie等^[71]对比分析门诊程控24例和远程程控22例儿童癫痫患者的疗效和费用,结果提示门诊与远程程控组患者的疗效及不良事件无明显差异。

推荐意见 20: 磁铁模式对于部分发作类型可缩短发作时间及发作后状态的持续时间,减轻发作严重程度(共识率 92.24%, 107/116)

通常磁铁的输出电流较脉冲发生器高0.2~0.3 mA,而频率、脉宽和刺激时间保持不变,磁铁应用于发作先兆时或发作初期,给予一次额外即刻刺激。

Fisher等^[72]汇总20篇临床研究分析磁铁刺激模式对VNS治疗癫痫的效果,共计有859例受试者报告需要磁铁模式刺激。使用磁铁的患者中,有45%(0~89%)患者获益,28%(15%~67%)终止癫痫发作。Majkowska-Zwolińska等^[73]分析57例儿童患者,在植入后1周内评估磁铁刺激,16.1%的患者癫痫停止,73.2%的患者部分有效,10.7%的患者无效果。Khurana等^[74]观察分析26例儿童患者,4例应用了磁铁模式终止了癫痫发作。Morris等^[75]分析E03和E04临床试验中患者用磁铁的情况,使用过磁铁模式的患者分别为E03治疗组50例、E03对照组42例、E04中86例,磁铁治疗癫痫发作改善(包括终止癫痫发作和降低癫痫发作两种情况)的比率分别为52.5%、40.7%和53%。

2.5 VNS 术后随访

推荐意见 21: VNS的疗效评估通常需要在植入后至少6个月且输出电流达到1~1.5 mA以后进行,并需要在程控过程中定期动态评估(共识率 95.69%, 111/116)

VNS程控的第一阶段通常在植入后3个月完成,此时VNS参数刚调控至电流1~1.5 mA,因此通常需要植入后6个月才能判断疗效,并需要动态监测其效果。

Touma等^[76]meta分析显示VNS治疗有效的患者百分比在植入后1~6个月为30.1%[95%CI(18.1, 43.6)],7~18个月为43.2%[95%CI(35.3, 51.0)],19~36个月为51%[95%CI(41.0, 61.0)]。研究报道,在植入后3~4个月对照组和VNS组癫痫发作率降低分别为15.2%[95%CI(7.6, 22.8)]和27.9%[95%CI(21.0, 34.8)]^[77];另一项研究中,3个月的随访,对照组和VNS组癫痫发作率降低分别

为 6.1% [95%CI (-3.6, 15.8)] 和 24.5% [95%CI (14.1, 34.9)]^[78]。Kostov 等^[23] 的研究显示, 6 个月时的效果是长期疗效的预测因子。

推荐意见 22: 对于儿童患者, 在定期随访中, 除癫痫发作外, 对于共患病 (例如发育迟缓) 及生活质量 (如 QALYs) 的评估也很重要 (共识率 100%, 116/116)

对于儿童癫痫患者, 尤其是低龄儿童, VNS 植入后认知行为的随访评估很必要。

Orosz 等^[6] 分析 347 例 VNS 治疗的儿童癫痫患者, 66.1% (72/109) 的患者警觉性有所改善。随着治疗时间延长, 1/3 的患者在注意力、精力、情绪、语言交流和学业进展方面有进步。Geng 等^[28] 分析 32 例 VNS 治疗的癫痫性脑病患儿, 至少 12 个月的随访显示, 15.6% (5/32) 在 VNS 治疗后达到了新的发育里程碑或获得了新的技能, 56.25% (18/32) 家长在随访期间报告了行为、情绪、言语交流改善和学业进步。Klinkenberg 等^[29] 分析 41 例儿童患者, 发现 VNS 在改善情绪和减少抑郁症状方面有积极效果, 对儿童的行为、认知等方面亦有积极的影响。Levy 等^[79] 观察 392 例 VNS 药物难治性癫痫儿童, 其中包括 77 例孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 患者, VNS 植入 3 个月, 两组 (ASD 和非 ASD 组) 在警觉性、语言交流、记忆、学业/专业成就、情绪变化、发作后状态或成簇癫痫发作方面的改善相似。

推荐意见 23: 根据 VNS 的疗效, 在随访中可以调整口服抗癫痫发作药物; 对于部分患儿, 经过合理评估, 可以联合应用其他治疗方法, 例如生酮饮食、胼胝体切开术等 (共识率 98.28%, 114/116)

Kostov 等^[23] 观察 VNS 儿童癫痫患者 436 例, 48.7% (225/462) 抗癫痫发作药物发生改变。Abdelmoity 等^[80] 观察分析 33 例生酮饮食合并 VNS 治疗的儿童癫痫患者, 在所有就诊患儿中报告癫痫发作减少超过 50% 的比例为 62% [95%CI (55%, 69%)], 提示与单独治疗相比, 联合治疗似乎提供了协同效益。Hatano 等^[80] 对比分析了胼胝体离断术后 (corpus callosotomy, CC) 继续接受 VNS 治疗的 13 例患者和非 VNS 的 24 例患者, CC 后新 ASM 的添加不会增加应答者的比例, 但 VNS 治疗可能会增加应答者的比例。Roth 等^[81] 对比分析了接受 VNS 治疗的 127 例 LGS 患儿, 在 VNS 之后, 其中又有 86 例接受了胼胝体完全离断术, 41 例胼胝体前部离断术, 结果跌倒发作和其他癫痫发作减少至少 50% 的比率分别为 83% 和 60%。提示在

VNS 失败的 LGS 患儿中, CC 对癫痫发作控制至关重要。

综上, 多学科团队共同探讨治疗难治性癫痫方案, 合理的多种治疗模式联用很有必要。

推荐意见 24: 接受长期 VNS 治疗的儿童患者, 刺激相关不良反应及设备相关不良反应与成人患者相比, 其发生率通常并未增加 (共识率 95.69%, 111/116)

不良反应可以分为手术相关、设备相关和刺激相关不良反应。接受长期 VNS 治疗患者, 不良反应主要为设备相关和刺激相关。设备相关不良事件包括设备故障和电极断裂等; 刺激相关不良反应包括声音嘶哑/声音改变、呼吸困难、咳嗽、疼痛、呼吸困难和感觉异常等。

Mao 等^[82] meta 分析研究 5223 例 VNS 患者, 显示刺激相关不良反应大多是暂时的, 并逐渐耐受, 降低刺激参数, 刺激相关不良反应会减弱或消失。Elliott 等^[54] 回顾性分析 436 例 VNS 患者, 其中包括 307 例成人和 129 例儿童, 平均随访时间 4.94 年, 不良事件发生率成人与儿童之间无差异。Orosz 等^[6] 对 347 例 VNS 儿童癫痫患者进行 24 个月的随访观察, 22% (77/347) 报告了至少一次治疗后发生的不良事件 (adverse event, AE), 不良事件为惊厥发作 (8.5%)、电极损坏 (5.4%)、设备更换 (4.2%)、设备取出 (3.7%)、设备相关感染 (2.5%)、设备相关其他并发症 (1.7%) 以及电极相关的问题 (1.1%), 0.8% 出现了语音障碍。

推荐意见 25: 长期随访中, 对于 VNS 有效的儿童患者, 如果应用无充电功能的 VNS 设备, 建议在电量耗尽之前更换脉冲发生器 (再植入) (共识率 96.55%, 112/116)

Vonck 等^[83] 观察分析 14 例更换脉冲发生器的 VNS 患者, 其中有电池电量耗尽或有效刺激终结 (end of effective stimulation, EOES) 的临床症状为癫痫控制作用消失 (3 例)、刺激感觉消失 (3 例)、抑郁再次出现 (1 例), 2 例推迟数月更换电池的患儿无法恢复之前的癫痫控制效果。Tatum 等^[84] 分析了 71 例 VNS 植入患者, 其中 18 例 (6 例儿童) 更换了脉冲发生器, 11 例患者 (61.1%) 在更换电池前有症状, 表明临床服务结束; 4 例 (22.2%) 提示电池故障无症状, 但并没有显著性。这 18 例患者中最常见的症状是癫痫发作增加有 8 例 (44.4%), 癫痫发作加剧有 7 例 (38.9%)。出现疼痛刺激和行为恶化有 2 例 (11.1%), 重新植入的患者的最大耐受电流平均减小 0.56 mA。除 1 例外, 其余 (94.4%)

均认为应在临床 EOS 发生前进行手术。Chrastina 等^[85] 长期观察分析 16 例 VNS 植入的患者, 10 例患者因电池电量耗竭更换了脉冲发生器, 5 例患者更换了两次脉冲发生器。这些患者在经历了更换脉冲发生器手术后, 癫痫控制疗效依然稳定。Labar 等^[86] 观察 28 例 VNS 更换脉冲发生器的患者, 其中 7 例为电池电量完全耗竭并出现了临床症状, 5 例出现癫痫发作增加, 3 例出现刺激副作用消失, 术后的患者在术前和术后癫痫发作率变化方面没有差异。

综上所述, VNS 电池耗竭可能会导致癫痫控制效果降低, 对于不可充电 VNS 设备, 根据手术日期、使用的程控参数和电池使用寿命, 责任医生应于电池临近使用寿命时提前联系患者查看脉冲发生器的剩余电量, 提醒患者采取相应措施, 避免因电池电量耗尽出现病情恶化情况。

2.6 其他推荐意见

推荐意见 26: 儿童患者添加 VNS 治疗成本效益可能不次于继续添加药物治疗, 但中国缺乏卫生经济学相关数据 (共识率 89.66%, 104/116)

根据 2022 年英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 专家指南的文献证据分析结果, 关于 VNS 尚缺乏卫生经济学证据, 其根据一项 RCT 建模结果显示: 使用 VNS 和不使用 VNS 的每年和全生命周期 (lifetime) 的费用差异分别为 298、5 402 欧元 (一个质量调整寿命年按 20 000 欧元计算, 如果按 30 000 欧元计算则为 448 欧元、8 104 欧元)^[87]。经检索 2019 ~ 2024 年的文献, 共有 9 篇关于 VNS 治疗癫痫的经济学效益文献。其中 3 篇为队列研究, 1 篇儿童队列研究中包括 113 例 <4 岁的儿童队列 (循证医学等级 2 级), 对比了药物治疗和 VNS+药物治疗 2 年的随访期内因癫痫而产生的医院费用, 结果显示, 与药物治疗相比, VNS+药物治疗每年可节省 3 254 美元的癫痫相关费用^[88]。文献报道的为美国、英国、荷兰、波兰国家地区的经济效益情况, 目前缺乏中国数据。

3 共识的局限性及展望

本共识从 VNS 疗法对于儿童药物难治性癫痫患者的疗效、适应证、VNS 植入术、VNS 术后期程控及长期随访等多方面给予了详尽的临床推荐。本共识的局限性主要为多数临床推荐缺乏高质量临床研究证据, 主要基于回顾性研究 (部分为成人研究) 及专家共识。随着 VNS 在我国儿童癫痫患者

中应用越来越多, 对其中的关键问题例如疗效预测指标、刺激/程控模式、卫生经济学等开展高质量临床研究, 以期实现更加精准的 VNS 治疗, 使癫痫患儿从该疗法中更大获益。

参与本共识制定的专家组成员 (姓名拼音排序):

儿童神经内科: 操德智 (深圳市儿童医院)、陈静 (南京医科大学附属儿童医院)、陈述花 (首都医科大学附属北京儿童医院)、陈旭勤 (上海交通大学医学院附属儿童医院)、段丽芬 (昆明市儿童医院)、高玉兴 (山东省立医院)、韩虹 (山西省儿童医院)、何素丽 (汕头潮南民生医院)、胡越 (重庆医科大学附属儿童医院)、季涛云 (北京大学第一医院)、李保敏 (山东大学齐鲁医院)、李岩 (苏州大学附属儿童医院)、梁建民 (吉林大学第一医院)、卢孝鹏 (南京医科大学附属儿童医院)、罗蓉 (四川大学华西第二医院)、马洁卉 (武汉市儿童医院)、彭镜 (中南大学湘雅医院)、孙丹 (武汉市儿童医院)、孙岩 (新疆维吾尔自治区儿童医院)、汪东 (西安市儿童医院)、王艺 (复旦大学附属儿科医院)、吴春风 (南京医科大学附属儿童医院)、吴晔 (北京大学第一医院)、杨斌 (安徽省儿童医院)、杨光 (中国人民解放军总医院第一医学中心)、杨琳 (西安交通大学第二附属医院)、叶晓来 (上海交通大学医学院附属儿童医学中心)、周水珍 (复旦大学附属儿科医院)、周细中 (南方医科大学珠江医院)、周渊峰 (复旦大学附属儿科医院)、嵇志红 (郑州大学第一附属医院)

儿童癫痫外科: 蔡立新 (北京大学第一医院)、翟瑄 (重庆医科大学附属儿童医院)、李昊 (复旦大学附属儿科医院)、梁树立 (首都医科大学附属北京儿童医院)、刘庆祝 (北京大学第一医院)、许新科 (广州市妇女儿童医疗中心)、叶磊 (昆明市儿童医院)、赵瑞 (上海交通大学医学院附属儿童医院)

综合癫痫内科: 陈阳美 (重庆医科大学附属第二医院)、陈子怡 (中山大学附属第一医院)、韩雁冰 (昆明医科大学第一附属医院)、胡湘蜀 (广州医科大学附属第二医院)、蓝崧 (茂名市人民医院)、李花 (广东三九脑科医院)、刘晓蓉 (广州医科大学附属第二医院)、刘永红 (空军军医大学西京医院)、彭希 (重庆医科大学附属第二医院)、任连坤 (首都医科大学宣武医院)、邵晓秋 (首都医科大学附属北京天坛医院)、吴欣桐 (四川大学华西医院)、吴洵映 (复旦大学附属华山医院)、吴燕 (揭阳市人民医院)、熊维希 (四川大学华西医院)、周东 (四川大学华西医院)、周列民 (中山大学附属第七医院)、朱延梅 (哈尔滨医科大学第二附属医院)

综合癫痫外科: 陈亮 (复旦大学附属华山医院)、单永治 (首都医科大学宣武医院)、关宇光 (首都医科大学三博

脑科医院)、郭强(广东三九脑科医院)、郭燕舞(南方医科大学珠江医院)、胡峰(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、胡杰(复旦大学附属华山医院)、姜磊(新疆医科大学第一附属医院)、李国成(广西壮族自治区脑科医院)、李经辉(昆明医科大学第一附属医院)、李文玲(河北医科大学第二医院)、林久奎(清华大学玉泉医院)、林伟标(中山市人民医院)、林元相(福建医科大学附属第一医院)、刘仕勇(陆军军医大学第二附属医院/新桥医院)、刘翔宇(南京鼓楼医院)、龙浩(南方医科大学南方医院)、卢军(湖南省第二人民医院/湖南省脑科医院)、栾国明(首都医科大学三博脑科医院)、伦鹏(青岛大学附属医院)、毛珂(四川大学华西医院)、孟祥红(深圳大学总医院)、齐印宝(中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院)、钱若兵(中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院)、任杰(昆明三博脑科医院)、史建国(山东大学齐鲁儿童医院)、孙家行(哈尔滨医科大学第二附属医院)、孙鹏(青岛大学附属医院)、唐知己(赣州市人民医院)、陶帮宝(上海交通大学医学院附属新华医院)、王超(空军军医大学唐都医院)、王西宪(新疆医科大学第一附属医院)、魏二佳(揭阳市人民医院)、魏乃礼(汕头大学医学院第一附属医院)、谢延风(重庆医科大学附属第一医院)、徐纪文(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、徐淑军(山东大学齐鲁医院)、徐硕(山东大学齐鲁医院)、杨靓(中南大学湘雅三医院)、杨瑞金(赣州市人民医院)、杨卫东(天津医科大学总医院)、杨治权(中南大学湘雅医院)、尹绍雅(天津市环湖医院)、遇涛(首都医科大学宣武医院)、张春青(陆军军医大学第二附属医院/新桥医院)、张华(西安交通大学第一附属医院)、张建国(首都医科大学附属北京天坛医院)、张凯(首都医科大学附属北京天坛医院)、张良文(山东省立医院)、张锐(南京脑科医院)、张新定(兰州大学第二医院)、赵恒(云南省第一人民医院)、赵虎林(中国人民解放军总医院第一医学中心)、周洪语(上海交通大学医学院附属仁济医院)、周文静(清华大学玉泉医院)、周向阳(茂名市人民医院)

影像学或电生理专业: 陈思(山东大学齐鲁医院)、高在芬(山东大学齐鲁儿童医院)、吴艳芝(郑州大学第五附属医院)

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Schachter SC, Saper CB. Vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 1998, 39(7): 677-686.
- 2 中国医师协会神经内科分会癫痫(癇)专委会. 迷走神经刺激术治疗癫痫(癇)的中国专家共识. *中国医师杂志*, 2015, 17(7): 967-968.
- 3 中国抗癫痫协会神经调控专业委员会, 中国医师协会神经调控专业委员会, 中华医学会神经外科分会神经生理学组. 迷走神经刺激治疗药物难治性癫痫的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2021,

- 7(3): 191-196.
- 4 McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm*, 2016, 38(3): 655-662.
- 5 Jain P, Arya R. Vagus nerve stimulation and seizure outcomes in pediatric refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2021, 96(22): 1041-1051.
- 6 Orosz I, McCormick D, Zamponi N, *et al*. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia*, 2014, 55(10): 1576-1584.
- 7 Feygina AA, Koshelyaevskaya YN, Dibué M, *et al*. Efficacy and safety following two or more years of vagus nerve stimulation (VNS Therapy) in pediatric patients with drug-resistant epilepsy enrolled in a Russian VNS Registry. *Brain & Behavior*, 2023, 13(7): e3076.
- 8 Muthiah N, Zhang J, Remick M, *et al*. Efficacy of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in children age six and younger. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 112: 107373.
- 9 Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response: a review. *JNS*, 2011, 115(6): 1248-1255.
- 10 Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, *et al*. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizure*, 2006, 15(7): 491-503.
- 11 Benifla M, Rutka JT, Logan W, *et al*. Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy in children: indications and experience at the hospital for sick children. *Childs Nerv Syst*, 2006, 22(8): 1018-1026.
- 12 Murphy JV, Torkelson R, Dowler I, *et al*. Vagal nerve stimulation in refractory epilepsy: The first 100 patients receiving vagal nerve stimulation at a pediatric epilepsy center. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003, 157(6): 560.
- 13 Helmers SL, Wheless JW, Frost M, *et al*. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective Study. *J Child Neurol*, 2001, 16(11): 843-848.
- 14 Sauer V, Glaser M, Ellwardt E, *et al*. Favorable combinations of antiseizure medication with vagus nerve stimulation to improve health-related quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2024, 150: 109562.
- 15 Chrastina J, Novák Z, Zeman T, *et al*. Single-center long-term results of vagus nerve stimulation for epilepsy: a 10-17 year follow-up study. *Seizure*, 2018, 59: 41-47.
- 16 Chrastina J, Kocvarova J, Novak Z, *et al*. Older age and longer epilepsy duration do not predict worse seizure reduction outcome after vagus nerve stimulation. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2018, 79(02): 152-158.
- 17 Hilderink J, Tjepkema-Cloostermans MC, Geertsema A, *et al*. Predicting success of vagus nerve stimulation (VNS) from EEG symmetry. *Seizure*, 2017, 48: 69-73.
- 18 Ching J, Khan S, White P, *et al*. Long-term effectiveness and tolerability of vagal nerve stimulation in adults with intractable epilepsy: a retrospective analysis of 100 patients. *British Journal of Neurosurgery*, 2013, 27(2): 228-234.
- 19 Scherrmann J, Hoppe C, Kral T, *et al*. Vagus nerve stimulation: clinical experience in a large patient series. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2001, 18(5): 408-414.
- 20 Amar AP, DeGiorgio CM, Tarver WB, *et al*. Long-term multicenter experience with vagus nerve stimulation for intractable partial seizures. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1999, 73(1-4): 104-108.
- 21 Wang HJ, Tan G, Zhu LN, *et al*. Predictors of seizure reduction

- outcome after vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. *Seizure*, 2019, 66: 53-60.
- 22 Englot DJ, Rolston JD, Wright CW, *et al.* Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Neurosurgery*, 2016, 79(3): 345-353.
 - 23 Kostov KH, Kostov H, Larsson PG, *et al.* Norwegian population-based study of long-term effects, safety, and predictors of response of vagus nerve stimulation treatment in drug-resistant epilepsy: The NORPulse study. *Epilepsia*, 2022, 63(2): 414-425.
 - 24 Xie H, Ma J, Ji T, *et al.* Efficacy of vagus nerve stimulation in 95 children of drug-resistant epilepsy with structural etiology. *Epilepsy & Behavior*, 2023, 140: 109107.
 - 25 Workewych AM, Arski ON, Mithani K, *et al.* Biomarkers of seizure response to vagus nerve stimulation: a scoping review. *Epilepsia*, 2020, 61(10): 2069-2085.
 - 26 Zhang Y, Wang X, Tang C, *et al.* Genetic variations of adenosine kinase as predictable biomarkers of efficacy of vagus nerve stimulation in patients with pharmacoresistant epilepsy. *Journal of Neurosurgery*, 2022, 136(3): 726-735.
 - 27 Ma J, Wang Z, Cheng T, *et al.* A prediction model integrating synchronization biomarkers and clinical features to identify responders to vagus nerve stimulation among pediatric patients with drug-resistant epilepsy. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(11): 1838-1848.
 - 28 Geng G, Hu W, Meng Y, *et al.* Vagus nerve stimulation for treating developmental and epileptic encephalopathy in young children. *Front Neurol*, 2023, 14: 1191831.
 - 29 Klinkenberg S, Van Den Bosch CNCJ, Majoie HJM, *et al.* Behavioural and cognitive effects during vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy – a randomized controlled trial. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2013, 17(1): 82-90.
 - 30 Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, *et al.* Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2013, 81(16): 1453-1459.
 - 31 Ostendorf AP, Ng YT. Treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 1131-1140.
 - 32 中国抗癫痫协会创新与转化专委会. Lennox-Gastaut综合征诊断治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2022, 8(3): 187-195.
 - 33 Dibué M, Greco T, Spoor JKH, *et al.* Vagus nerve stimulation in patients with Lennox-Gastaut syndrome: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*, 2021, 143(5): 497-508.
 - 34 Cersósimo RO, Bartuluchi M, Fortini S, *et al.* Vagus nerve stimulation: effectiveness and tolerability in 64 paediatric patients with refractory epilepsies. *Epileptic Disorders*, 2011, 13(4): 382-388.
 - 35 Abdelmoity SA, Abdelmoity AA, Riordan SM, *et al.* The efficacy and tolerability of auto-stimulation-VNS in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure*, 2021, 86: 168-174.
 - 36 Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *VIE MED*. 1978;59(8): 543-548.
 - 37 中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会, 中华医学会儿科学分会罕见病学组, 中华医学会儿科学分会神经学组. Dravet综合征诊断与治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2024, 10(1): 1-11.
 - 38 Dibué-Adjei M, Fischer I, Steiger HJ, *et al.* Efficacy of adjunctive vagus nerve stimulation in patients with Dravet syndrome: a meta-analysis of 68 patients. *Seizure*, 2017, 50: 147-152.
 - 39 Hajtovic S, LoPresti MA, Zhang L, *et al.* The role of vagus nerve stimulation in genetic etiologies of drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 2022, 29(6): 667-680.
 - 40 Youn SE, Jung DE, Kang HC, *et al.* Long-term results of vagus nerve stimulation in children with Dravet syndrome: time-dependent, delayed antiepileptic effect. *Epilepsy Res*, 2021, 174: 106665.
 - 41 Zamponi N, Rychlicki F, Corpaci L, *et al.* Vagus nerve stimulation (VNS) is effective in treating catastrophic 1 epilepsy in very young children. *Neurosurg Rev*, 2008, 31(3): 291-297.
 - 42 儿童癫痫持续状态协作组. 儿童癫痫持续状态诊断治疗的中国专家共识 (2022). *癫痫杂志*, 2022, 8(5): 383-389.
 - 43 Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*, 2011, 134(Pt 10): 2802-2818.
 - 44 Arya R, Rotenberg A. Dietary, immunological, surgical, and other emerging treatments for pediatric refractory status epilepticus. *Seizure*, 2019, 68: 89-96.
 - 45 Furlanis GM, Favaro J, Bresolin N, *et al.* Role of vagus nerve stimulation in refractory and super refractory status epilepticus: a pediatric case series. *Brain Sciences*, 2023, 13(11): 1589.
 - 46 Stavropoulos I, Pak HL, Alarcon G, *et al.* Neuromodulation techniques in children with super-refractory status epilepticus. *Brain Sci*, 2023, 13(11): 1527.
 - 47 Dibué-Adjei M, Brigo F, Yamamoto T, *et al.* Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus - a systematic review. *Brain Stimul*, 2019, 12(5): 1101-1110.
 - 48 Hamza M, Carron R, Dibué M, *et al.* Right-sided vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of the literature and perspectives. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 2024, 117: 298-304.
 - 49 McGregor A, Wheless J, Baumgartner J, *et al.* Right-sided vagus nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in humans. *Epilepsia*, 2005, 46(1): 91-96.
 - 50 Premchand RK, Sharma K, Mittal S, *et al.* Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure: results of the ANTHEM-HF Trial. *Journal of Cardiac Failure*, 2014, 20(11): 808-816.
 - 51 Galbarriatu L, Pomposo I, Aurrecochea J, *et al.* Vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant epilepsy: a 15-year experience at a single institution. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2015, 137: 89-93.
 - 52 Navas M, Navarrete EG, Pascual JM, *et al.* Treatment of refractory epilepsy in adult patients with right-sided vagus nerve stimulation. *Epilepsy Research*, 2010, 90(1-2): 1-7.
 - 53 Kahlow H, Olivecrona M. Complications of vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Seizure*, 2013, 22(10): 827-833.
 - 54 Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP, *et al.* Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy & Behavior*, 2011, 20(1): 57-63.
 - 55 Van Schooten J, Smeets J, Van Kuijk SMj, *et al.* Surgical complications of vagus nerve stimulation surgery: a 14-years single-center experience. *Brain and Spine*, 2024, 4: 102733.
 - 56 Muthiah N, Akwayena E, Vodovotz L, *et al.* Comparison of traditional and closed loop vagus nerve stimulation for treatment

- of pediatric drug-resistant epilepsy: a propensity-matched retrospective cohort study. *Seizure*, 2022, 94: 74-81.
- 57 Tzadok M, Harush A, Nissenkorn A, *et al.* Clinical outcomes of closed-loop vagal nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Seizure*, 2019, 71: 140-144.
- 58 Lo WB, Chevill B, Philip S, *et al.* Seizure improvement following vagus nerve stimulator (VNS) battery change with cardiac-based seizure detection automatic stimulation (AutoStim): early experience in a regional paediatric unit. *Childs Nerv Syst*, 2021, 37(4): 1237-1241.
- 59 Dugan P, Devinsky O. Guidelines on vagus nerve stimulation for epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(11): 611-612.
- 60 Thompson SL, O'Leary GH, Austelle CW, *et al.* A review of parameter settings for invasive and non-invasive vagus nerve stimulation (VNS) applied in neurological and psychiatric disorders. *Front Neurosci*, 2021, 15: 709436.
- 61 Fahoum F, Boffini M, Kann L, *et al.* VNS parameters for clinical response in Epilepsy. *Brain Stimulation*, 2022, 15(3): 814-821.
- 62 Koo B, Ham SD, Sood S, *et al.* Human vagus nerve electrophysiology. *J Clin Neurophysiol*, 2001, 18(5): 429-433.
- 63 Heck C, Helmers SL, DeGiorgio CM. Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: scientific basis and recommendations for use. *Neurology*, 2002, 59(6 suppl 4): S31-37.
- 64 张建国, 张凯, 孟凡刚. 迷走神经刺激术(第一版). 人民卫生出版社, 2019: 42-53.
- 65 Helmers SL, Begnaud J, Cowley A, *et al.* Application of a computational model of vagus nerve stimulation. *Acta Neurol Scand*, 2012, 126(5): 336-343.
- 66 Merrill DR, Bikson M, Jefferys JGR. Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols. *Journal of Neuroscience Methods*, 2005, 141(2): 171-198.
- 67 DeGiorgio CM, Heck C, Bunch S, *et al.* Vagus nerve stimulation for epilepsy: randomized comparison of three stimulation paradigms. *Neurology*, 2005, 65(2): 317-319.
- 68 DeGiorgio CM, Thompson J, Lewis P, *et al.* Vagus nerve stimulation: analysis of device parameters in 154 patients during the long-term XE5 study. *Epilepsia*, 2001, 42(8): 1017-1020.
- 69 Kayyali H, Abdelmoity S, Bansal L, *et al.* The efficacy and safety of rapid cycling vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy. *Pediatric Neurology*, 2020, 109: 35-38.
- 70 韩济生. 神经科学(第四版). 北京大学医学出版社, 2022: 1551-1630.
- 71 Xie H, Ji T, Ma J, *et al.* Remote programming: a convenient and cost-effective measure of vagus nerve stimulation for children with epilepsy. *Epilepsy Research*, 2020, 159: 106246.
- 72 Fisher RS, Eggleston KS, Wright CW. Vagus nerve stimulation magnet activation for seizures: a critical review. *Acta Neurol Scand*, 2015, 131(1): 1-8.
- 73 Majkowska-Zwolińska B, Zwoliński P, Roszkowski M, *et al.* Long-term results of vagus nerve stimulation in children and adolescents with drug-resistant epilepsy. *Childs Nerv Syst*, 2012, 28(4): 621-628.
- 74 Khurana DS, Reumann M, Hobdell EF, *et al.* Vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: unusual complications and relationship to sleep-disordered breathing. *Childs Nerv Syst*, 2007, 23(11): 1309-1312.
- 75 Morris Iii GL. A retrospective analysis of the effects of magnet-activated stimulation in conjunction with vagus nerve stimulation therapy. *Epilepsy & Behavior*, 2003, 4(6): 740-745.
- 76 Touma L, Dansereau B, Chan AY, *et al.* Neurostimulation in people with drug-resistant epilepsy: systematic review and meta-analysis from the ILAE Surgical Therapies Commission. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1314-1329.
- 77 Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, *et al.* Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*, 1998, 51(1): 48-55.
- 78 The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology*, 1995, 45(2): 224-230.
- 79 Levy ML, Levy KM, Hoff D, *et al.* Vagus nerve stimulation therapy in patients with autism spectrum disorder and intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 5(6): 595-602.
- 80 Hatano K, Fujimoto A, Yamamoto T, *et al.* Effects of vagus nerve stimulation following corpus callosotomy for patients with drug-resistant epilepsy. *Brain Sciences*, 2021, 11(11): 1395.
- 81 Roth J, Bergman L, Weil AG, *et al.* Added value of corpus callosotomy following vagus nerve stimulation in children with Lennox-Gastaut syndrome: a multicenter, multinational study. *Epilepsia*, 2023, 64(12): 3205-3212.
- 82 Mao H, Chen Y, Ge Q, *et al.* Short- and long-term response of vagus nerve stimulation therapy in drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2022, 25(3): 327-342.
- 83 Vonck K, Dedeurwaerdere S, Groote LD, *et al.* Generator replacement in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Seizure*, 2005, 14(2): 89-99.
- 84 Tatum Iv WO, Ferreira JA, Benbadis SR, *et al.* Vagus nerve stimulation for pharmaco-resistant epilepsy: clinical symptoms with end of service. *Epilepsy & Behavior*, 2004, 5(1): 128-132.
- 85 Chrastina J, Horák O, Ryzí M, *et al.* Single-center long-term results of vagus nerve stimulation for pediatric epilepsy: a 10-17-year follow-up study. *Childs Nerv Syst*, 2023, 39(11): 3215-3224.
- 86 Labar D, Ponticello L, Nikolov B, *et al.* Stimulation parameters after vagus nerve stimulator replacement. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2008, 11(2): 132-134.
- 87 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline, Published online April 27, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>.
- 88 Zhang L, Hall M, Lam SK. Hospital costs associated with vagus nerve stimulation and medical treatment in pediatric patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2022, 63(5): 1141-1151.

收稿日期: 2024-10-23 修回日期: 2024-11-11

• 论 著 •

针对 N-甲基-D-天冬氨酸受体的新型天然拮抗剂的模拟探索

葛俊良¹, 林卫红²

1. 首都医科大学宣武医院 神经内科 (北京 100052)

2. 吉林大学第一医院 神经内科 (长春 130012)

【摘要】 目的 从药物库 (ZINC15 数据库) 中筛选并确定对 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 具有潜在抑制作用理想先导化合物, 以促进药物设计和开发, 从而改善癫痫药物治疗。方法 通过一系列计算机辅助结构和化学虚拟筛选技术 (Discovery Studio), 确定 NMDAR 的潜在抑制剂。通过基于结构的虚拟筛选预测分析候选化合物的理化、药理、毒性性质进一步筛选; 随后揭示所选化合物与 NMDAR 的结合亲和力及化学键分布, 最后评估配体-NMDAR 复合物在自然环境下的稳定性。结果 发现 ZINC15 数据库中的一种新型天然化合物 ZINC000096085903 具有较低的啮齿动物致癌性、无 Ames 诱变性和发育毒性, 且其他各方面理化性质较为理想。同时, 该化合物较高的结合亲和力和更有利的相互作用能, ZINC000096085903-NMDAR 复合物比 NMDAR 与参考配体氯胺酮之间的复合物具有更有利的势能。此外, 分子动力学模拟分析表明, 该复合物能在体内环境中稳定存在, 能够像参考物氯胺酮一样对 NMDAR 起抑制作用。结论 ZINC000096085903 是抑制 NMDAR 的理想先导化合物。其与 NMDAR 蛋白结合的亲和力和稳定性更高、代谢更慢, 在癫痫的长期药物治疗中更有潜力。

【关键词】 癫痫; Discovery Studio; N-甲基-D-天冬氨酸受体; 拮抗剂

Simulation exploration of novel natural antagonists targeting the N-methyl-D-aspartate receptor

GE Junliang¹, LIN Weihong²

1. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

2. Department of Neurology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130012, China

Corresponding author: LIN Weihong, Email: linwh@jlu.edu.cn

【Abstract】 Objective To screen and identify an ideal lead compound with potential inhibitory effects on N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) from the ZINC15 drug database, promoting drug design and development to improve epilepsy treatment. **Methods** Potential NMDAR inhibitors were identified through a series of computer-aided structural and chemical virtual screening techniques (Discovery Studio). Structure-based virtual screening was used to predict and further filter candidate compounds based on physicochemical, pharmacological, and toxicological properties. The binding affinity and chemical bond distribution between selected compounds and NMDAR were then analyzed, and the stability of the ligand-NMDAR complex in a natural environment was evaluated. **Results** The study identified one novel natural compound from the ZINC15 database, with ZINC000096085903 showing low rodent carcinogenicity, no Ames mutagenicity, no developmental toxicity, and ideal physicochemical properties. This compound demonstrated high binding affinity and favorable interaction energy, with the ZINC000096085903-NMDAR complex exhibiting more favorable potential energy than the complex formed by NMDAR and the reference ligand ketamine. Furthermore, molecular dynamics simulation indicated that this complex remains stable in vivo and can inhibit NMDAR similarly to ketamine. **Conclusion** ZINC000096085903 is an ideal lead compound for NMDAR inhibition. With higher binding affinity and stability when bound to NMDAR, as well as slower metabolism, ZINC000096085903 showed significant

DOI: 10.7507/2096-0247.202411010

基金项目: 国家自然科学基金 (8217051298)

通信作者: 林卫红, Email: linwh@jlu.edu.cn



potential for long-term epilepsy treatment.

【Key words】 Epilepsy; Discovery Studio; N-methyl-D-aspartate receptor; Antagonist

癫痫是最常见的慢性严重神经系统疾病之一，全球有 7 000 万人受到影响^[1]。根据癫痫发作起源，癫痫可分为全面性起源、局灶性起源或起源不明^[2]。抗发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 是治疗癫痫的主要手段。ASMs 治疗的目标是通过最大限度地控制癫痫发作和最大限度地减少药物毒性，来确保患者尽可能高的生活质量^[3]。癫痫的手术治疗包括切除、离断或病灶毁损，有效的外科干预通常能够改善患者的认知、行为和生活质量^[4]，但手术通常仅限于局灶性癫痫并且有严格的手术指证，且切除病灶通常会带来其他功能障碍 (记忆力下降等)^[5]。其他疗法包括神经调控疗法、生酮饮食疗法、靶向疗法^[6]。尽管如此，临床预后仍不尽人意，仍有一部份患者达不到满意的疗效。因此，临床需要开发耐受性更好的 ASMs^[7]。

N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptors, NMDAR) 是由多个同源亚基组成的四聚体复合物^[8]，属于谷氨酸门控受体 (glutamate-gated receptors, GluRs) 家族，在中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中广泛表达，在兴奋性突触传递和突触可塑性中发挥关键作用^[9]。NMDAR 功能障碍表现为亚基表达、转运、定位或亚基活性的改变，可导致包括癫痫发作在内的多种神经和精神疾病^[10]。有研究认为，NMDAR 可能在改变星形胶质细胞状态方面发挥作用，从而导致癫痫灶兴奋性亢进的表达和维持^[11, 12]。而这些癫痫发作前放电在环境刺激 (高钾和低镁) 下的复发会导致癫痫发作，这是由 NMDAR 激活介导的^[13]。

众所周知，NMDAR 的激动剂可导致动物或人癫痫发作^[14, 15]，而拮抗剂则可抑制动物模型中的癫痫发作^[16, 17]，这表明 NMDAR 拮抗剂在 ASMs 开发中具有潜在作用^[18]。近年来，有研究报道了一些可能是 NMDAR 抑制剂的化合物。氯胺酮是一种非选择性的 NMDAR 拮抗剂，在医学上被广泛用作麻醉剂，并在癫痫状态下发挥神经保护作用^[19]。此外，氯胺酮已被实验证明可以抑制谷氨酸神经元的过度兴奋，从而控制癫痫状态的发作，进而起到神经保护作用，但是其长期的安全性和有效性仍需要进一步研究验证^[20]。最近有文献报道了 NMDAR 在癫痫发作中的重要性及其在治疗癫痫持续状态中的作用^[21]。因此，NMDAR 抑制剂是抗癫痫治疗的潜在辅助药物。

目前，天然产物及其衍生物以其独特的分子结构和潜在的生物功能在医药市场中发挥着决定性作用，为药物的设计和改良做出了巨大贡献^[22, 23]。本研究的目的是从天然药物库中寻找比氯胺酮更有效的抗癫痫治疗天然化合物抑制剂。采用了一系列结构生物学和化学方法 (如虚拟筛选、分子对接、毒性预测) 来筛选和鉴定具有潜在抑制 NMDAR 功能的化合物。此外，本研究还预测了所选重要化合物的吸收、分布、代谢、排泄 (absorption, distribution, metabolism, excretion, ADME) 和计算机辅助毒性预测 (toxicity prediction by computer assisted technology, TOPKAT)，提供了 ZINC15 数据库中的候选化合物清单及其药理特性，为开发 NMDAR 抑制剂研究奠定坚实的基础。本研究的意义在于筛选出抑制 NMDAR 的潜在化合物，为癫痫治疗的药物开发和化合物改进奠定基础。

1 材料和方法

1.1 对接和配体数据库软件

Discovery Studio 是一种全新的分子建模环境，是专业的生命科学分子模拟软件^[24]。根据药物的结构和生化特征，Discovery Studio 被用来筛选、设计和改造潜在的药物。通过这种方法，发现并完善了大量候选药物和先导化合物。首先，使用 Discovery Studio 2019 软件 (Accelrys 公司) 的 LibDock、ADME 模块完成虚拟筛选。然后应用 CDOCKER 模块进行精确对接研究。此外，还从美国加州大学旧金山分校药物化学系 Irwin 和 Shoichet 实验室提供的免费商用化合物数据库 ZINC15 数据库中下载了小分子化合物^[25]。具体流程见图 1。

1.2 使用 LibDock 进行基于结构的虚拟筛选

首先，为了寻找可能抑制 NMDAR 的新化合物，选择离子通道门和选择性滤光片之间的中央前庭中的结合口袋，即 NMDAR 蛋白与氯胺酮的结合口袋作为对接位点^[26]。此外，所选结合球的直径与结合口袋的大小相似。根据 PDB 蛋白数据库位点记录，设定 13Å 为活性位点直径。通过在结合位点放置网格并使用非极性和极性探针，计算出蛋白质的热点。然后应用热点来排列配体，使其产生有利的相互作用。还使用 CHARMm 力场 (美国马萨诸塞州剑桥市) 和 Smart Minimiser 算法来实现配体最小化。然后，根据配体最小化后的得分对所有姿势

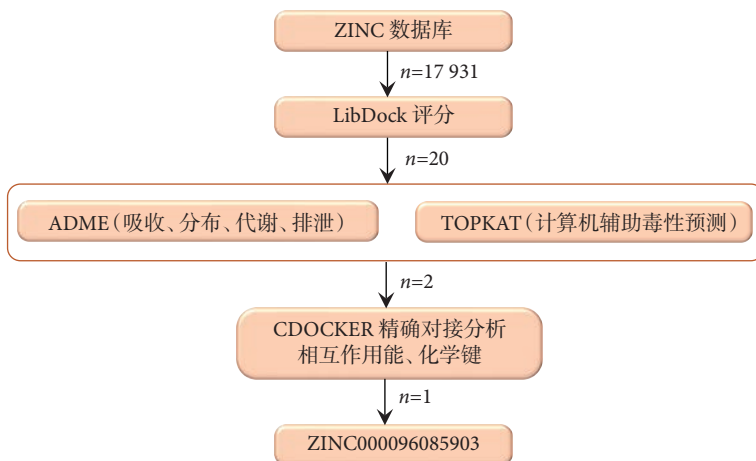


图 1 实验流程图

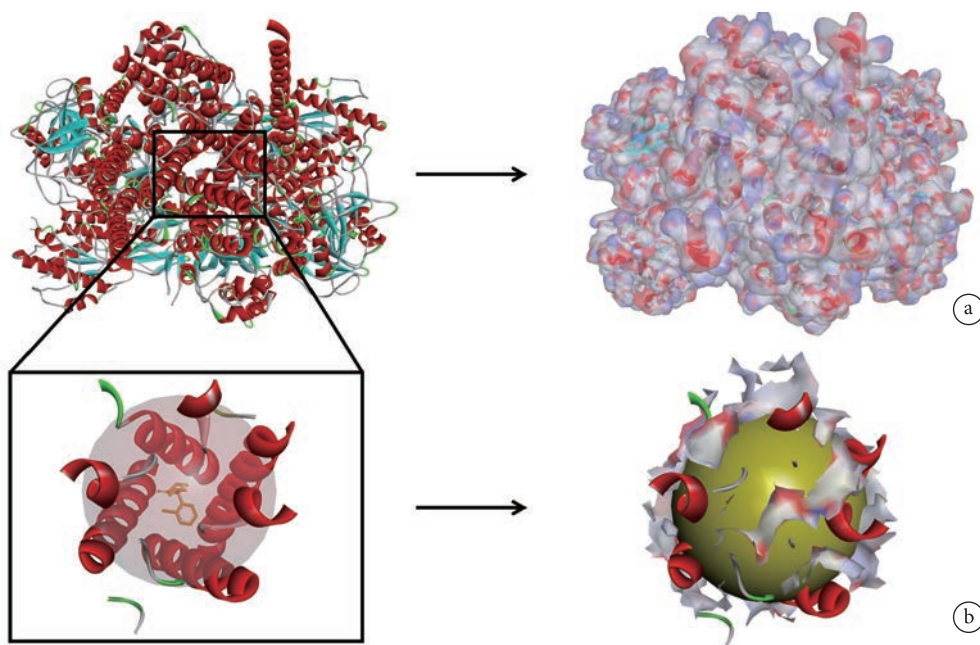


图 2 NMDAR 蛋白结构与对接位点选择

a. NMDAR 蛋白的结构及其电荷表面；b. 氯胺酮-NMDAR 复合物的结构，球形区域为对接位点

进行排序。从 PDB(蛋白质数据库)下载了 NMDAR 与氯胺酮复合的晶体结构，然后将其应用于 LibDock。图 2 显示了 NMDAR 的三维结构。制备蛋白质时需要进行一些操作，包括去除晶体水和其他杂原子、氢化、电离、质子化和能量最小化。此外，还应用了最小化算法和 CHARMM 力场来最小化能量^[25]。

1.3 吸收、分布、代谢、排泄预测和毒性预测

DS2019 对所选分子^[27] 的 ADME 进行了计算。DS2019 的 TOPKAT (计算机辅助毒性预测) 模块在评估所有潜在化合物的毒性和其他特性方面也发挥了重要作用。这两个模块的分析内容包括化合物的水溶性、细胞色素 P4502D6 (cytochrome P450 2D6, CYP2D6) 抑制性、血浆蛋白结合率 (plasma

protein binding, PPB)、血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 穿透性、肝毒性、人体肠道吸收性、啮齿动物致癌性、Ames 诱变性和发育毒性潜力^[28]。其中，血浆蛋白结合率是指药物进入血液后，血浆蛋白结合量与血液总剂量的比值。一般来说，结合率高的蛋白质在药物体内消除缓慢。药效维持时间长且稳定。相反，结合率低的药物在体内消除快，药效波动大。此外，TOPKAT 模块还能根据二维分子结构快速准确地计算和验证化合物的毒性和环境影响。该过程使用一系列功能强大且经过交叉验证的定量结构毒性关系模型来评估不同的毒性预测结果。在选择针对 NMDAR 的候选药物时，上述所有药理特性都被考虑在内。

1.4 更精确的分子对接分析

基于 CHARMM36 力场, CDOCKER 模块用于分子与 NMDAR 蛋白的精确对接研究。在对接过程中, 受体保持刚性, 而配体可以是柔性的。还计算了每个复杂姿态的相互作用能和反映配体结合亲和力的 CHARMM 能 (相互作用能加配体应变)。考虑到固定的水分子可能会影响受体-配体复合物的形成, 在刚性和半柔性对接过程中一般都会去除晶体中的水分子。然后, 在去除水分子后再向蛋白质中添加氢原子。此外, 为了证明组合模型的可靠性, 首先将初始化合物氯胺酮从结合位点提取出来, 然后重新对接到 NMDAR 晶体结构中。然后, 对配体和受体都应用了 CHARMM36 力场。NMDAR 的结合位点球被定义为配体氯胺酮几何中心点半径 13Å 范围内的区域。在对接过程中, 结合位点球内的残基与配体会逐渐相互作用并结合。制备完成后, 将确定的分子结构与 NMDAR 的结合口袋对接。之后, 进行了 CDOCKER 流程。每个配体产生十个对接姿势, 根据合适的对接方向和较高的对接得分选择最佳姿势^[29, 30]。根据 CDOCKER 的相互作用能量, 生成每个测试分子的不同姿态并分别进行评估。

1.5 分子动力学模拟

在分子对接程序预测的姿势中, 选择最佳配体-NMDAR 复合物结合构象, 然后进行分子动力学模拟。配体-受体复合物被置于一个正交方框中, 并使用显式周期边界溶解水模型进行溶解。随后, 在体系内掺入离子强度为 0.145 的氯化钠, 以模拟生理条件下的环境。接下来, 对该体系施加 CHARMM 力场, 并经过 500 步共轭梯度法和 500 步最陡下降法进行能量最小化松弛处理。然后, 系统温度在 2 ps 内从初始温度 296 K 缓慢升至目标温度 302 K。平衡模拟时间为 5 ps。分子动力学模拟 (生产模块) 持续了 180 ps, 时间步长为 1 fs。在整个过程中, 在常压和近 300 K 的相对恒定温度下完成了模拟。计算长程静电时采用了粒子网格 Ewald 算法。并采用线性约束求解器算法来识别所有涉及氢的键。以初始复合物设置为参考, 通过分析 DS2019 的轨迹模块确定了均方根偏差 (root mean square deviation, RMSD) 的结构特征、势能和轨迹。

2 结果

2.1 NMDAR 天然产物数据库的虚拟筛选

离子通道门和选择性滤光片之间的中央前庭

表 1 LibDock 排名前 20 位的化合物

序号	化合物	LibDock得分
1	ZINC000014263020	134.243
2	ZINC000014811846	130.007
3	ZINC000001081322	125.442
4	ZINC000003947504	125.047
5	ZINC000003875985	124.469
6	ZINC000038143761	122.761
7	ZINC000001552042	119.526
8	ZINC000027646086	119.076
9	ZINC000008829785	118.224
10	ZINC000032840897	115.67
11	ZINC000096085903	114.705
12	ZINC000085638768	114.534
13	ZINC000031459237	114.033
14	ZINC000002384327	113.22
15	ZINC000014612909	112.36
16	ZINC000085507035	112.12
17	ZINC000000394557	111.691
18	ZINC000001653271	111.527
19	ZINC000086052261	111.189
20	ZINC000085836541	109.361
21	氯胺酮	78.0667

中的结合口袋是 NMDAR 的一个重要调节位点^[26], 阻断该位点可阻断阳离子通过细胞膜阻止神经元过度兴奋。因此, 该口袋区域被选为参考位点。从 ZINC15 数据库中共提取了 17 931 个以生物源命名的产品分子。本研究选择了受体蛋白 NMDAR 的化学结构来测试其他化合物的药理特性。其中一种已上市的抑制剂氯胺酮被选为参考化合物。经过筛选, 发现有 3 814 种化合物符合与 NMDAR 稳定结合的条件; 其中有 749 种化合物的 LibDock 得分高于氯胺酮 (LibDock 得分: 78.0667)。表 1 列出了排名前 20 位的化合物以及氯胺酮的得分。

2.2 吸收、分布、代谢、排泄预测和毒性预测

利用 Discovery Studio 2019 的 ADME 模块预测了所有 20 种配体分子与氯胺酮的药理特性, 包括水溶性水平、BBB 水平、CYP2D6 结合性、肝毒性、人体肠道吸收水平和血浆蛋白结合特性 (表 2)。其中, 肝毒性代表根据已知的 436 种化合物的肝毒性进行交叉模拟验证, 若化合物在超过 10% 的人群中引发与剂量相关的转氨酶水平升高, 则评为具有

表 2 药物的吸收、分布、代谢、排泄 (ADME) 性质

序号	化合物	水溶性 ^a	BBB穿透力 ^b	吸收率 ^c	肝毒性 ^d	CYP2D6抑制性 ^e	PPB水平 ^f
1	ZINC000014263020	2	4	1	F	1	F
2	ZINC000014811846	3	4	2	F	0	T
3	ZINC000001081322	3	4	1	F	0	T
4	ZINC000003947504	3	4	3	F	0	F
5	ZINC000003875985	0	4	3	F	1	F
6	ZINC000038143761	2	0	0	T	1	F
7	ZINC000001552042	1	4	1	F	1	F
8	ZINC000027646086	3	1	0	F	0	T
9	ZINC000008829785	3	4	2	F	0	F
10	ZINC000032840897	3	4	1	T	0	F
11	ZINC000096085903	3	1	0	F	1	T
12	ZINC000085638768	2	1	0	T	1	F
13	ZINC000031459237	1	0	1	F	1	F
14	ZINC000002384327	1	0	2	T	1	T
15	ZINC000014612909	2	4	3	T	1	F
16	ZINC000085507035	2	4	2	F	1	F
17	ZINC000000394557	3	1	0	T	1	F
18	ZINC000001653271	2	1	0	T	1	T
19	ZINC000086052261	0	4	3	T	1	F
20	ZINC000085836541	2	0	1	F	1	F
21	氯胺酮	3	1	0	T	0	F

注: a. 水溶性水平: 0 (极低)、1 (很低)、2 (低)、3 (高); b. 血脑屏障 (BBB) 穿透率水平: 4 (通透性不确定)、3 (高)、2 (中等)、1 (低); c. 人体小肠吸收率水平: 0 (好)、1 (中等)、2 (差)、3 (很差); d. 肝毒性: F (无毒)、T (有毒); e. 细胞色素 P450 2D6 (CYP2D6) 抑制性: 0 (非抑制性)、1 (抑制性); f. PPB 水平: F (较低的结合水平)、T (较高的结合水平)

肝毒性。水溶性预测 (在 25℃ 的水中测定) 表明, 所有化合物中, 仅 ZINC00003875985、ZINC000086052261 不溶于水。BBB 透过率方面, ZINC000038143761、ZINC000031459237、ZINC000002384327 以及 ZINC000085836541 不能透过 BBB; 氯胺酮等 6 个化合物透过率低, 余下 11 个化合物穿透力不确定。吸收率预测表明, 氯胺酮、ZINC000038143761、ZINC000027646086、ZINC000096085903、ZINC000085638768、ZINC00000394557 以及 ZINC000001653271 倡导吸收率好, 其他化合物较差。肝毒性方面, 氯胺酮等 9 个化合物有肝毒性, 其他 12 个化合物不具有肝毒性。氯胺酮以及另外 6 种化合物不具有 CYP2D6 抑制性, 其他 14 种化合物具有 CYP2D6 抑制性, 而 CYP2D6 是药物代谢的一个重要酶。血浆蛋白结合特性表明, 6 种化合物包括 ZINC000014811846、ZINC000001081322、ZINC000027646086、

ZINC000096085903、ZINC000002384327 以及 ZINC000001653271 的结合性较好, 而其他 11 种化合物的结合性较差。

此外, 本研究还需要充分考虑候选化合物的安全性和毒性。为了确定前 20 个化合物的安全性, 利用 Discovery Studio 2019 的 TOPKAT 模块中的计算方法对这些化合物和氯胺酮的各种毒性指标进行了预测, 包括啮齿动物致癌性 (基于美国国家毒理学计划数据集)、潜在发育毒性、Ames 致突变性 (表 3)。结果表明, 15 个化合物不具有突变性, 10 个化合物不具有发育毒性潜能 (development toxicity potential, DTP)。根据预测结果, 参考物质氯胺酮无啮齿动物致癌性、无 Ames 致突变性, 并且 DTP 低。综合表 2、表 3 中的所有结果, ZINC000096085903 和 ZINC000027646086 被确定为最理想的主要化合物, 与其他化合物相比, 它们水溶性、吸收性以及 BBB 透过性均较好, 且不具有肝

表 3 药物的毒性预测

序号	化合物	小鼠致癌性NTP ^a		大鼠致癌性NTP ^a		Ames ^b	DTP ^c
		雌性	雄性	雌性	雄性		
1	ZINC000014263020	1.000	0.000	0.000	0.835	0.000	1.000
2	ZINC000014811846	0.656	1.000	1.000	1.000	0.002	1.000
3	ZINC000001081322	1.000	1.000	1.000	1.000	0.000	1.000
4	ZINC000003947504	0.963	1.000	0.087	1.000	0.810	1.000
5	ZINC000003875985	0.987	0.000	0.000	1.000	0.000	0.000
6	ZINC000038143761	1.000	0.000	0.000	0.223	0.000	1.000
7	ZINC000001552042	0.999	0.000	0.000	0.014	0.002	0.000
8	ZINC000027646086	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
9	ZINC000008829785	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000
10	ZINC000032840897	0.000	0.000	0.000	0.000	0.435	0.000
11	ZINC000096085903	0.094	0.000	0.000	0.122	0.000	0.000
12	ZINC000085638768	1.000	0.071	0.000	0.997	1.000	0.040
13	ZINC000031459237	1.000	0.000	0.000	0.991	0.000	0.000
14	ZINC000002384327	1.000	0.551	1.000	0.000	0.000	0.147
15	ZINC000014612909	0.000	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000
16	ZINC000085507035	0.092	0.000	0.000	1.000	0.026	1.000
17	ZINC000000394557	0.000	0.000	0.999	0.129	0.004	1.000
18	ZINC000001653271	1.000	0.000	1.000	0.904	1.000	1.000
19	ZINC000086052261	0.055	0.922	0.000	1.000	0.000	0.000
20	ZINC000085836541	0.000	0.005	0.000	0.000	0.667	0.000
21	氯胺酮	0.000	0.036	0.000	0.000	0.003	0.213

注：NTP：美国国家毒理学计划；Ames：艾姆斯氏试验（污染物致突变性检测）；DTP：潜在发育毒性；a. NTP：<0.5（无致癌性）、>0.6（有致癌性）；b. Ames：<0.5（无致突变性）、>0.6（有致突变性）；c. DTP：<0.5（无潜在发育毒性）、>0.6（有潜在发育毒性）

毒性、较低的啮齿动物致癌性、Ames 诱变性和 DTP。因此，ZINC000096085903 和 ZINC000027646086 被确认为安全的候选药物，并被选中进行后续研究（图 3）。

2.3 配体结合和配体化学键分析

为了确定这些化合物及氯胺酮与 NMDAR 的结合机制，利用 CDOCKER 模块将 ZINC000027646086、ZINC000096085903 及氯胺酮与 NMDAR 的分子结构进行了对接，并计算了 CDOCKER 势能，结果如表 4 所示。对接姿态与氯胺酮和 NMDAR 复合物晶体结构之间的 RMSD 为 0.75Å，证明本研究中应用的 CDOCKER 模块在再现实验方面具有很强的可靠性。如表 4 所示，ZINC000096085903 和 ZINC000027646086 的 CDOCKER 势能明显低于参考配体氯胺酮（25.5315 kcal/mol），这表明这两种化合物与 NMDAR 的结合力远高于氯胺酮。

此外，还利用结构计算研究了化合物-NMDAR 复合物之间结合形成的氢键和 π 相关的相互作用（表 5、图 4）。结果显示，氯胺酮与 NMDAR 形成了 3 对烷基键，分别是化合物的 C11 与 NMDAR 的 D:LEU643；C:VAL644；NMDAR 的 B:ALA644 与化合物，没有形成 π 键。ZINC000096085903 与 NMDAR 形成了 5 对化学键，包括 1 个碳氢键、1 个氢键、3 个烷基键，分别是 NMDAR 的 B:ALA648:CA 与化合物的 O4 形成的碳氢键；NMDAR 的 B:THR647:OG1 与化合物的 O11 形成的氢键；以及 NMDAR 的 C:ALA640 与化合物的 C20、NMDAR 的 A:ALA652 与化合物的 C1、D:ALA648 与化合物的 C1 形成的 3 个烷基键，没有形成 π 键。ZINC000027646086 与 NMDAR 形成了 3 个化学键，包括 2 个氢键和 1 个碳氢键，分别是 NMDAR 的 C:ASN616:ND2 和 D:ASN615:ND2 与化

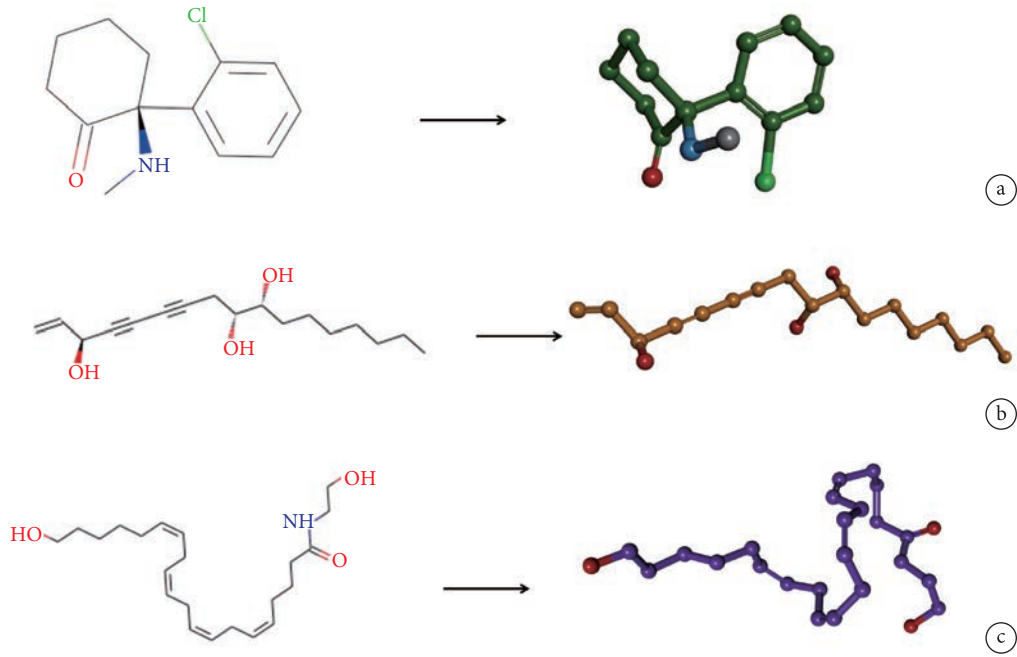


图 3 候选药物

a. 氯胺酮; b. ZINC000096085903; c. ZINC000027646086 的化学结构

表 4 配体与 NMDAR 蛋白的 CDOCKER 相互作用能

化合物	-CDOCKER相互作用能
ZINC000027646086	53.332 3
ZINC000096085903	40.510 4
氯胺酮	25.531 5

表 5 氯胺酮、ZINC000096085903、ZINC000027646086 和 NMDAR 间形成的氢键和碳氢键

受体蛋白	配体分子	键长 (Å)	键类型	供电子原子	受体原子		
NMDAR	氯胺酮	4.00963	烷基	Ketamine:Cl1	D:LEU643		
		4.82537	烷基	Ketamine	C:VAL644		
		3.93632	烷基	B:ALA644	Ketamine		
NMDAR	ZINC000096085903	3.48228	碳氢键	B:ALA648:CA	ZINC000096085903:O4		
		3.09189	氢键	B:THR647:OG1	ZINC000096085903:O11		
		3.48808	烷基	C:ALA640	ZINC000096085903:C20		
		3.99069	烷基	A:ALA652	ZINC000096085903:C1		
		4.09495	烷基	D:ALA648	ZINC000096085903:C1		
		NMDAR	ZINC000027646086	2.98965	氢键	C:ASN616:ND2	ZINC000027646086:O1
				2.63361	氢键	D:ASN615:ND2	ZINC000027646086:O1
2.97519	碳氢键			ZINC000027646086:C21	D:THR647:O		

化合物的 O1 形成 2 个氢键；化合物的 C21 与 NMDAR 的 D:THR647:O 形成的碳氢键，没有形成 π 键。综合 CDOCKER 结果及化学键结果，ZINC000096085903 比氯胺酮与 NMDAR 构成的复合体形成的化学键更多，且键长较短，相互作用能

更低；ZINC000027646086 虽然相互作用能更低，形成的化学键键长更短，但与烷基键相比，氢键结合力更弱，更不稳定。此外，需要注意的是，本研究记录的均为键长小于 5Å 的化学键，通过图 4 可见 ZINC000096085903 形成了更多的未被记录的化

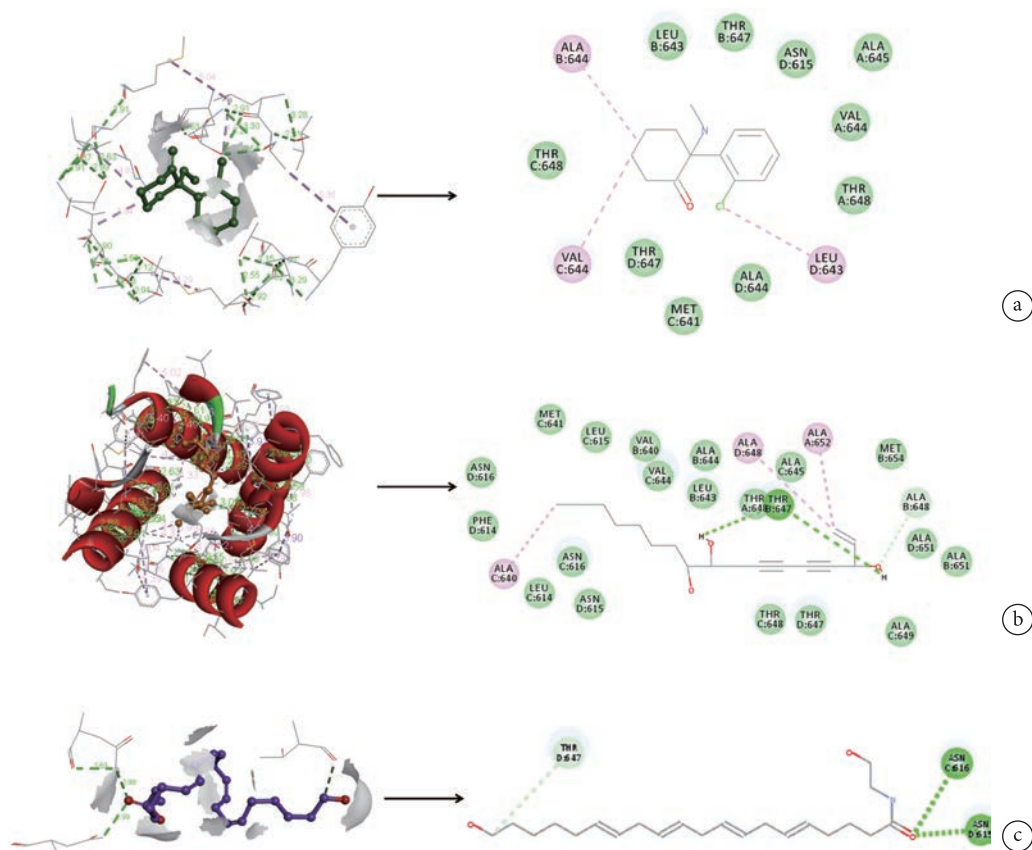


图 4 化合物-NMDAR 复合体之间结合形成的化学键结构

a. 氯胺酮; b. ZINC000096085903; c. ZINC000027646086

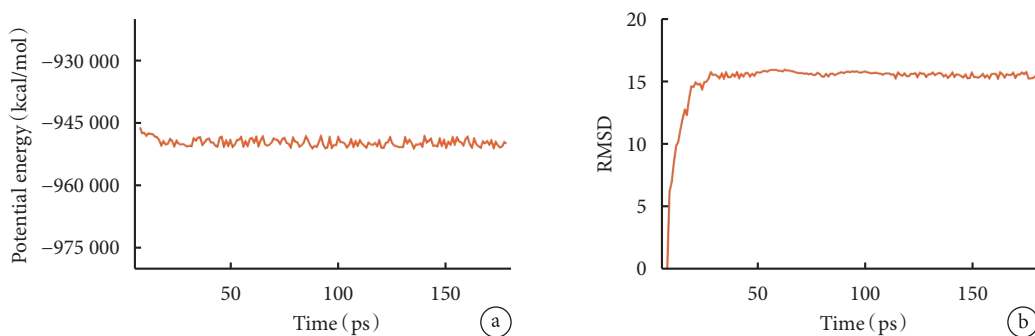


图 5 ZINC000096085903-NMDAR 复合物的分子动力学模拟结果

a. 势能曲线; b. RMSD 曲线

学键, 因此更为稳定。综上, ZINC000096085903 与 NMDAR 构成的复合体形成的化学键更多, 且键长较短, 相互作用能更低, 为理想的 NMDAR 拮抗剂候选药物, 以 ZINC000096085903 进行下一步研究。

2.4 分子动力学模拟

为了估算配体-NMDAR 复合物在体内环境条件下的稳定性, 我们进行了分子动力学模拟模块测试。根据通过 CDOCKER 模块进行分子对接实验得到的原始构象, ZINC000096085903-NMDAR 复

合物的势能图和 RMSD 曲线如图 5 所示。所有复合物的运动轨迹均在 30ps 后达到平衡; 随着时间的推移, 这些复合物的 RMSD 和势能趋于稳定。分子动力学模拟结果表明, ZINC000096085903 与 NMDAR 形成的氢键及其他相关相互作用促成了这些复合物的稳定性。结果表明, ZINC000096085903 可以与 NMDAR 相互作用, 其与 NMDAR 的复合物可以稳定地存在于自然环境中, 并像参考物氯胺酮一样对 NMDAR 起抑制作用。

3 讨论

癫痫是一种全球流行的脑部疾病, 据估计全球有 7 000 多万人受其困扰^[1], 而仅在中国, 每年就新增约 40 万例患者^[31]。药物治疗是目前最常用的癫痫治疗方法, 但约 1/3 的患者药物治疗无效, 被称为难治性癫痫^[32]。其他治疗方案包括手术治疗、神经调控疗法、饮食治疗等, 但由于其经济成本、获得难度、疗效等多方面限制, 这些治疗手段并不理想^[33-35]。总的来说, 药物治疗仍在癫痫治疗中扮演着主要角色, 但对于难治性癫痫患者来说, 更多、更有效的药物仍有待探索。癫痫发作的机制之一是神经元兴奋和抑制的失衡^[36], 其核心假设之一是谷氨酸在兴奋性突触中传递兴奋性信号的作用^[37]。NMDAR 作为谷氨酸受体, 在癫痫发作期间, γ -氨基丁酸受体活性降低、NMDAR 数量及活性增加, 进而诱导神经元高兴奋性的持续和加重, 这也是癫痫持续状态的发生和持续的因素之一^[38]。而一氧化氮介导的谷氨酸兴奋性毒性则导致神经元死亡。另一方面对于慢性癫痫状态, NMDAR 的调节亚单位从 NR2A 转变为 NR2B, 这一转变会导致下游 Ras/ERK/CREB/BDNF 途径下调, 而这一现象在癫痫以及抑郁症均会出现^[39-41]。而现有研究表明 NMDAR 抑制剂氯胺酮对抑郁症疗效确切^[41]。综上所述, NMDAR 可能成为癫痫治疗新靶点的理想选择, 其抑制剂不仅可能改善癫痫患者的预后, 更有可能改善癫痫常见并发症——抑郁症的情况, 从而提高癫痫患者的生存质量。

近年来, NMDAR 抑制剂在癫痫领域的临床应用开发及其与不同 ASMs 的联合应用以治疗癫痫持续状态已应用于临床实践^[42]。虽然在 NMDAR 抑制剂的药物设计和开发方面已经有了很多化合物的发现, 但到目前为止, 现有绝大多数药物在癫痫治疗方面的疗效都不确切, 只有一种抑制剂, 即本研究中被选为参考药物的配体氯胺酮, 已经被证明在癫痫持续状态的治疗方面具有确切疗效^[43]。然而, 氯胺酮仍存在一些局限性。首先, 氯胺酮多年以来被用于麻醉剂, 只能通过静脉给药, 目前仅有研究用于癫痫持续状态的治疗, 且仅用于短期用药; 并且尚未证明在控制慢性癫痫发作的长期用药中有确切疗效^[43]。另一方面, 相关研究表明, 由于氯胺酮代谢较快, 血药浓度不稳定, 导致临床使用氯胺酮大多为静脉注射^[43]。这势必给 NMDAR 靶向药用于临床长期癫痫控制的应用带来困难。因此, 抗癫痫治疗迫切需要一种新的 NMDAR 抑制

剂用于慢性的难治性癫痫。

本研究从 ZINC15 数据库中提取了 17 931 个以生物源的可购买的产品分子进行虚拟筛选, 并对其进行了 ADME、TOPKAT、CDOCKER 和分子动力学模拟。LibDock 分数反映了能量优化程度和构象的稳定性。与得分较低的化合物相比, LibDock 得分高的化合物能量优化程度更高, 构象更稳定。经 LibDock 模块计算, 有 3 814 个化合物能够与 NMDAR 稳定结合。此外, 在这些配体中, 有 749 个化合物的 LibDock 得分高于氯胺酮 (LibDock 得分: 78.0667), 这表明与氯胺酮相比, 这 749 个化合物能与 NMDAR 形成更稳定的复合物, 能量优化效果更好。根据 LibDock 得分, 筛选出前 20 个天然化合物, 并将其集中起来进行进一步研究。

对所选化合物进行了 ADME 和毒性预测, 以评估这些化合物的药理特性。结果表明, ZINC000096085903 以及 ZINC000027646086 具有良好的水溶性和肠道吸收水平, 能够穿透 BBB; 并且与对比参考物氯胺酮相比, ZINC000096085903 以及 ZINC000027646086 无肝毒性, 且 PPB 结合力水平高, 后者意味着体内代谢速度更慢, 药效发挥更稳定, 更适合长期使用, 因此被确认为理想的候选化合物。此外, 与其他化合物相比, ZINC000027646086 被预测为 CYP2D6 的非抑制剂, 无 Ames 致突变性, 啮齿动物致癌性和发育毒性潜力较小; ZINC000096085903 虽具有 CYP2D6 抑制性, 但该抑制性可通过后续药物开发工作的药物修饰有所改善, 并且其与 ZINC000027646086 同样无致突变等毒害性质。这些信息表明, 这两种化合物具有较好的安全性, 足以作为潜在的理想主导化合物。总之, ZINC000096085903 以及 ZINC000027646086 被合理地确定为相对优质的候选药物。上述结果数据阐明了它们在药物设计中的潜在用途。尽管名单中的其余药物存在毒性或其他负面影响, 但通过添加或删除特定的官能团和原子以降低毒性, 它们在药物开发中也具有一定应用前景。综合上述结果, ZINC000096085903 以及 ZINC000027646086 被确定为理想的主导化合物, 随后进行了进一步分析。

后续的研究揭示了候选化合物与 NMDAR 的配体结合机制和化学键。CDOCKER 模块计算证实, ZINC000096085903 以及 ZINC000027646086 的 CDOCKER 相互作用能明显低于参考配体氯胺酮, 这说明这两种化合物与 NMDAR 的结合力高于氯胺酮。随后, 通过分子结构检测分析了这两种化合物的化学结构。而 ZINC000027646086 与 NMDAR

形成的复合物化学键的数量、化学键强度均不如对比参考物氯胺酮, 这表明 ZINC000027646086 与 NMDAR 结合不如氯胺酮稳定, 鉴于本研究欲筛选用于慢性癫痫的 NMDAR 拮抗剂, 要求候选化合物与 NMDAR 结合比氯胺酮更稳定, 因此 ZINC000027646086 被排除后续研究。而另一方面, NMDAR 与 ZINC000096085903 结合的复合物比氯胺酮有更多的化学键, 这表明 ZINC000096085903 能更稳定地与 NMDAR 的活性位点中央前庭结合。因此, ZINC000096085903 可能有助于竞争性抑制 NMDAR 的活性, 并起到改善癫痫治疗效果的作用。

最后, 通过分子动力学模拟评估了它们在自然环境中的稳定性。配体与 NMDAR 复合物的 RMSD 和势能的计算结果显示, 复合物的轨迹在 30 ps 后达到平衡。随着时间的推移, 这些复合物的 RMSD 和势能趋于稳定, 这表明这两种复合物可以稳定地存在于自然环境中。基于这些结果, 可以对药物进行前瞻性的设计和开发, 如修饰和改良, 使配体和受体的结合更加稳定。本研究发现的天然化合物具有理想的药理特性、高结合力以及与 NMDAR 结合的稳定性, 因此可为 NMDAR 相关药物的开发提供宝贵的资源。

近二十年来, 新型 ASMs 的设计与开发是癫痫治疗领域的热门研究课题。然而, 总体进展似乎并不令人欣喜。本研究阐明, 药物设计的第一步也是最重要的一步是筛选确定理想的先导化合物。在这项研究中, Discovery Studio 2019 的 5 个模块, 包括 LibDock、ADME、TOPKAT、CDOCKER 和分子动力学模拟, 被用来筛选和分析新型潜在化合物的生化结构特性。此外, 还对每个入选化合物的分子构象、药理特性、结合力和稳定性进行了全面测试和计算, 以确定它们与参考化合物氯胺酮相比的优势。一系列科学计算研究表明, ZINC000096085903 可能对癫痫的药物治疗具有潜在作用。然而, 值得注意的是, 任何一种天然化合物都不可能在未经无数次改进和改良的情况下直接上市销售。在确定最有潜力的主要化合物的基础上, 进一步的研究可以直接集中在对它们的改进和改良上。此外, 我们的研究还为筛选具有潜在治疗效果的领先化合物提供了指导。通过这种技术方法, 可以筛选出更多的前沿化合物, 从而改善目前的药物研发工作, 提高效率。

本研究但仍存在一些局限性。在今后的研究中, 应评估更多指标, 如半数最大抑制浓度和半数

最大有效浓度, 以测试更多化合物的特性。此外, 关于 ZINC000096085903 的后续细胞和动物实验对于该化合物的疗效和有效剂量的确定是十分必要的。这些问题有待于进一步研究。

4 小结

本研究通过一系列结构生物学技术模拟分析, 发现并验证了: 与氯胺酮相比, ZINC000096085903 具有更理想的药理学和毒理学特性, 是更优的 NMDAR 抑制剂。由于其与 NMDAR 蛋白的结合亲和力和稳定性更高、代谢更慢, ZINC000096085903 在癫痫的长期治疗中展现出更大的潜力。

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. *Lancet* (London, England), 2015, 385(9971): 884-98.
- 2 Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1989, 30(4): 389-399.
- 3 Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *The Medical journal of Australia*, 2018, 208(5): 226-233.
- 4 Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *The Lancet Neurology*, 2014, 13(11): 1114-1126.
- 5 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.
- 6 Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia*, 2008, 49(Suppl 1): 8-12.
- 7 Laroche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *Jama*, 2004, 291(5): 605-614.
- 8 Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 2013, 14(6): 383-400.
- 9 Valdivielso JM, Eritja À, Caus M, *et al.* Glutamate-gated NMDA Receptors: insights into the function and signaling in the kidney. *Biomolecules*, 2020, 10(7): 1051.
- 10 Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 2007, 8(6): 413-426.
- 11 Obara-Michlewska M, Ruszkiewicz J, Zielińska M, *et al.* Astroglial NMDA receptors inhibit expression of Kir4.1 channels in glutamate-overexposed astrocytes in vitro and in the brain of rats with acute liver failure. *Neurochemistry International*, 2015, 88: 20-25.
- 12 Skowrońska K, Obara-Michlewska M, Czarnecka A, *et al.* Persistent overexposure to N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) calcium-dependently downregulates glutamine synthetase, aquaporin 4, and Kir4.1 channel in mouse cortical astrocytes. *Neurotoxicity Research*, 2019, 35(1): 271-280.

- 13 Huberfeld G, Menendez De La Prida L, Pallud J, *et al.* Glutamatergic pre-ictal discharges emerge at the transition to seizure in human epilepsy. *Nature Neuroscience*, 2011, 14(5): 627-634.
- 14 Cendes F, Andermann F, Carpenter S, *et al.* Temporal lobe epilepsy caused by domoic acid intoxication: evidence for glutamate receptor-mediated excitotoxicity in humans. *Annals of Neurology*, 1995, 37(1): 123-126.
- 15 Dakshinamurti K, Sharma SK, Sundaram M. Domoic acid induced seizure activity in rats. *Neuroscience Letters*, 1991, 127(2): 193-197.
- 16 Brodie MJ, Wroe SJ, Dean AD, *et al.* Efficacy and safety of remacemide versus carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: comparison by sequential analysis. *Epilepsy & Behavior*, 2002, 3(2): 140-146.
- 17 Chadwick DW, Betts TA, Boddie HG, *et al.* Remacemide hydrochloride as an add-on therapy in epilepsy: a randomized, placebo-controlled trial of three dose levels (300, 600 and 1200 mg/day) in a Q. I. D. regimen. *Seizure*, 2002, 11(2): 114-123.
- 18 Hanada T. Ionotropic glutamate receptors in epilepsy: a review focusing on AMPA and NMDA receptors. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 464.
- 19 Pribish A, Wood N, Kalava A. A review of nonanesthetic uses of ketamine. *Anesthesiology Research and Practice*, 2020, 1: 5798285.
- 20 Kapur J. Role of NMDA receptors in the pathophysiology and treatment of status epilepticus. *Epilepsia Open*, 2018, 3(Suppl 2): 165-168.
- 21 Ghasemi M, Schachter SC. The NMDA receptor complex as a therapeutic target in epilepsy: a review. *Epilepsy & Behavior*, 2011, 22(4): 617-640.
- 22 Newman DJ. Developing natural product drugs: supply problems and how they have been overcome. *Pharmacology & Therapeutics*, 2016, 162: 1-9.
- 23 LI JW, Vederas JC. Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier? *Science (New York, NY)*, 2009, 325(5937): 161-165.
- 24 Zhong S, Li W, Bai Y, *et al.* Computational study on new natural compound agonists of stimulator of interferon genes (STING). *PloS One*, 2019, 14(5): e0216678.
- 25 Brooks BR, Brooks CL, Mackerell AD, *et al.* CHARMM: the biomolecular simulation program. *Journal of Computational Chemistry*, 2009, 30(10): 1545-1614.
- 26 Zhang Y, Ye F, Zhang T, *et al.* Structural basis of ketamine action on human NMDA receptors. *Nature*, 2021, 596(7871): 301-305.
- 27 Tokheim CJ, Papadopoulos N, Kinzler KW, *et al.* Evaluating the evaluation of cancer driver genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(50): 14330-14335.
- 28 Li J, Du H, Wu Z, *et al.* Interactions of omeprazole-based analogues with cytochrome P450 2C19: a computational study. *Molecular BioSystems*, 2016, 12(6): 1913-1921.
- 29 Wang E, Weng G, Sun H, *et al.* Assessing the performance of the MM/PBSA and MM/GBSA methods. 10. Impacts of enhanced sampling and variable dielectric model on protein-protein Interactions. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2019, 21(35): 18958-18969.
- 30 Haider MK, Bertrand HO, Hubbard RE. Predicting fragment binding poses using a combined MCSS MM-GBSA approach. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2011, 51(5): 1092-1105.
- 31 Kwon CS, Ripa V, Al-Awar O, *et al.* Epilepsy and neuromodulation-randomized controlled trials. *Brain Sciences*, 2018, 8(4): 69.
- 32 Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handbook of Clinical Neurology*, 2012, 107: 113-133.
- 33 Zhou HX, Wollmuth LP. Advancing NMDA receptor physiology by integrating multiple approaches. *Trends in Neurosciences*, 2017, 40(3): 129-137.
- 34 Jetté N, Sander JW, Keezer MR. Surgical treatment for epilepsy: the potential gap between evidence and practice. *The Lancet Neurology*, 2016, 15(9): 982-994.
- 35 Kossoff EH, Henry BJ, Cervenka MC. Efficacy of dietary therapy for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2013, 26(2): 162-164.
- 36 Lau A, Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology*, 2010, 460(2): 525-542.
- 37 Dingledine R, Borges K, Bowie D, *et al.* The glutamate receptor ion channels. *Pharmacological Reviews*, 1999, 51(1): 7-61.
- 38 Goodkin HP, Sun C, Yeh JL, *et al.* GABA(A) receptor internalization during seizures. *Epilepsia*, 2007, 48(Suppl 5): 109-113.
- 39 Hellier JL, White A, Williams PA, *et al.* NMDA receptor-mediated long-term alterations in epileptiform activity in experimental chronic epilepsy. *Neuropharmacology*, 2009, 56(2): 414-421.
- 40 Peng WF, Ding J, Li X, *et al.* N-methyl-D-aspartate receptor NR2B subunit involved in depression-like behaviours in lithium chloride-pilocarpine chronic rat epilepsy model. *Epilepsy Research*, 2016, 119: 77-85.
- 41 Wang JQ, Mao L. The ERK pathway: molecular mechanisms and treatment of depression. *Molecular Neurobiology*, 2019, 56(9): 6197-6205.
- 42 Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, *et al.* Surgery for drug-resistant epilepsy in children. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377(17): 1639-1647.
- 43 Tannich F, Barhoumi K, Rejeb A, *et al.* Ketamine, at low dose, decrease behavioural alterations in epileptic diseases induced by pilocarpine in mice. *The International Journal of Neuroscience*, 2020, 130(11): 1118-1124.

收稿日期: 2024-11-13 修回日期: 2024-11-29

基于纤维束示踪的空间统计分析方法评估核磁共振成像阴性癫痫共患睡眠障碍患者脑白质扩散张量的变化



郑庆¹, 王富丽², 国琦², 孙浩罡², 刘松岩²

1. 孝感市中心医院 神经内科(孝感 432099)

2. 吉林大学中日联谊医院 神经内科(长春 130033)

【摘要】 目的 利用基于纤维束示踪的空间统计分析(tract-based spatial statistics, TBSS)方法分析头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)阴性癫痫共患睡眠障碍患者的脑白质扩散张量的变化,探究癫痫共患睡眠障碍可能的神经病理机制。方法 选取2020年3月–2021年12月在吉林大学中日联谊医院就诊的头颅3.0T MRI平扫结果未见异常的癫痫共患睡眠障碍患者,完成艾普沃斯嗜睡量表(Epworth sleepiness scale, ESS)、匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)测验,主诉有睡眠障碍且PSQI指数 ≥ 11 分的癫痫患者行多导睡眠监测(polysomnography, PSG),证实存在睡眠障碍者纳入癫痫共患睡眠障碍组;选取年龄、性别及教育匹配的健康人作为健康对照组。两组受试者完善头颅磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)检查,并用TBSS分析方法进行数据分析。结果 本研究共纳入癫痫共患睡眠障碍患者36例,健康对照组35例。癫痫共患睡眠障碍患者较对照组的各向异性分数(fraction anisotropy, FA)明显降低($P < 0.05$),平均弥散率(mean diffusivity, MD)明显升高($P < 0.05$),其中FA值降低有统计学差异的脑区有小脑中脚、胼胝体膝部、胼胝体体部、胼胝体部、双侧前放射冠、双侧外囊白质纤维束、右侧丘脑后辐射,MD值升高有统计学差异的脑区有胼胝体膝部、胼胝体体部、双侧内囊前支、双侧前放射冠、双侧上放射冠、双侧外囊、右侧内囊后支。结论 癫痫共患睡眠障碍患者存在广泛且对称的白质损伤,且脑白质损伤集中在大脑前部。

【关键词】 癫痫共患睡眠障碍; 弥散张量成像技术; 脑网络; 基于纤维束示踪的空间统计分析

The changes of white matter diffusion tensor in MRI negative epilepsy comorbid sleep disorder evaluated by tract-based spatial statistics

ZHENG Qing¹, WANG Fuli², GUO Qi², SUN Haogang², LIU Songyan²

1. Department of Neurology, Xiaogan Central Hospital, Xiaogan 432099, China

2. Department of Neurology, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China

Corresponding author: LIU Songyan, Email: liu_sy@jlu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the pathological mechanism of epileptic comorbid sleep disorder by analyzing the changes of cerebral white matter diffusion tensor in patients with sleep disorder with negative magnetic resonance imaging (MRI) epilepsy based on the method of tract-based spatial statistics (TBSS). **Methods** MRI negative epilepsy patients comorbid sleep disorder who were epileptic patients treated in China-Japan Union Hospital of Jilin University from January 2020 to December 2022 completed the Epworth sleepiness scale (ESS) and Pittsburgh sleep quality index (PSQI) tests, and those who complained of sleep disorder and PSQI index ≥ 11 were monitored by nighttime polysomnography (PSG) and those with objective sleep disorder confirmed by PSG were included in the epilepsy comorbid sleep disorder group. Healthy volunteers with matching gender, age, education were included in the health control group. Diffusion tensor image (DTI) was collected for all subjects by using a 3.0T magnetic resonance scanner. Diffusion parameters were compared between the two groups using TBSS. **Results** This study included 36 epilepsy

DOI: 10.7507/2096-0247.202410012

基金项目: 吉林省科技发展计划项目(YDZJ202401157Z)

通信作者: 刘松岩, Email: liu_sy@jlu.edu.cn



patients comorbid sleep disorder and 35 healthy volunteers. epilepsy patients comorbid sleep disorder showed significantly lower fraction anisotropy (FA) ($P<0.05$) and significantly higher mean diffusivity (MD) ($P<0.05$) than the health control group. Brain regions with statistical differences in FA reduction included middle peduncle of cerebellum, genu of corpus callosum, body of corpus callosum, splenium of corpus callosum, anterior corona radiata, external capsule and right posterior thalamic radiation. Brain regions with statistical differences in MD degradation included genu of corpus callosum, body of corpus callosum, anterior limb of internal capsule, anterior corona radiata, superior corona radiata, external capsule and right posterior limb of internal capsule. **Conclusion** Patients with epilepsy comorbidities with sleep disorders have widespread and symmetric white matter damage. The white matter damage is concentrated in the front of the brain.

【Key words】 Epilepsy comorbid with sleep disorders; Diffusion tensor image; Brain network structure; Tract-based spatial statistics

癫痫是神经系统慢性疾病，往往共患其他疾病，其中睡眠障碍是常见的癫痫共患病^[1-3]。而共患睡眠障碍的癫痫患者生活质量明显降低，同时癫痫治疗难度也明显增加，提示睡眠与癫痫之间存在复杂的关系且相互影响^[4-7]，但其病理生理机制目前尚未明确，尤其癫痫本身异常神经网络是否增加共患睡眠障碍风险相关性的研究较少。弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 技术是一种能在活体上直观显示脑白质神经纤维的无创成像技术，可反应脑结构网络变化。对于常规磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 阴性的癫痫及癫痫共患睡眠障碍患者而言，有助于发现脑细微结构的异常，并可分析癫痫及睡眠障碍在脑细微结构改变之间的关系。纤维束示踪空间统计分析能排除主观人为因素对研究的影响，更能客观反映真实的脑白质纤维束结构及功能改变^[8]。本研究通过基于纤维束示踪的空间统计分析 (tract-based spatial statistics, TBSS) 方法探究 MRI 阴性癫痫共患睡眠障碍患者脑结构网络变化，同时分析这些变化的影响因素，进一步探讨癫痫及癫痫共患睡眠障碍可能的神经病理机制。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2020 年 3 月—2021 年 12 月在吉林大学中日联谊医院神经内科住院和门诊就诊的头颅 3.0T MRI 平扫结果未见异常的癫痫共患睡眠障碍患者 36 例，其中，女 20 例、男 16 例，年龄平均 (35.11±10.68) 岁。选取同期在该院体检中心体检的健康人为健康对照组。该研究经本院伦理委员会批准通过 (2021-KYLL-060001)，所有受试者均知晓研究内容且无异议，并签署书面知情同意书，所有患者的数据分析均采用匿名方式进行。

1.1.1 纳入标准 ① 年龄 18 ~ 60 岁；② 头颅

3.0T MRI 平扫结果未见异常，所有癫痫患者诊断符合 2017 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 的诊断标准；③ 主诉存在睡眠障碍同时匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI) 评分 ≥ 11 分，经多导睡眠监测 (polysomnography, PSG) 监测符合国际睡眠障碍分类第 3 版睡眠障碍诊断标准，提示存在客观睡眠障碍纳入癫痫共患睡眠障碍组；④ 中国人利手评定为右利手；⑤ 患者同意参加本研究。

1.1.2 排除标准 ① 镇静催眠药依赖及酗酒；② 严重器质性疾病、精神障碍且智力足以理解及完成量表。

1.2 检查方法

所有受试者头颅磁共振弥散张量成像检查由同一名资深的放射科医生、使用同一台 3.0 T Siemens Magnetom Trio Tim 磁共振扫描仪及匹配 20 通道相控阵线圈完成。DTI 图像采集使用单次激发自旋回波-平面回波序列 (DE-EPI)，平行于大脑前后联合自颅顶向下连续扫描，得到全脑轴位弥散成像，参数如下：TR/TE=7 000 ms/88 ms，FOV=220×220 mm，矩阵 (matrix)=96×96，NEX=2，层厚=3 mm，层间隔=0 mm，扩散敏感梯度方向为 30 个，扩散敏感系数 $b=0$ 、 $b=1\ 000\ \text{s}/\text{mm}^2$ 和 $b=2\ 000\ \text{s}/\text{mm}^2$ ，空间分辨率为 $2.3\ \text{mm}\times 2.3\ \text{mm}\times 3.0\ \text{mm}$ ，总扫描时间为 14 min 30 s。

1.3 数据处理及分析

1.3.1 数据处理 原始 DTI 数据预处理采用 FSL (the FMRIB Software Library) 软件完成，主要步骤：① 数据格式转换并检查数据质量；② 头动涡流矫正；③ 梯度方向矫正；④ 提取 b_0 像，并对 b_0 像拨头皮，获取大脑 mask；⑤ 张量计算获得各向异性分数 (fraction anisotropy, FA)、平均弥散率 (mean diffusivity, MD) 值指标。

1.3.2 数据分析 TBSS 分析利用 FSL 软件中 Glm

工具进行设计前后侧两组配对 t 检验, 设置置换次数 5 000, 使用 TFCE 方法进行多重比较校正, 校正参数 P 为 0.05; 对差异显著的团块按白质图谱 JHU White-Matter Tractography Atlas 鉴定纤维束脑区信息, 并使用膨胀后的团块结果进行可视化。

1.4 统计分析

使用 SPSS26.0 统计软件进行一般临床资料数据分析。人口统计学及临床资料中, 计量资料符合正态分布, 以均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验。计数资料用率表示, 其组间比较采用 Pearson 检验或连续性校正 χ^2 检验。以 $P\leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者基本信息比较

本研究癫痫共患睡眠障碍组患者 36 例, 女 20 例 (56%)、男 16 例 (44%), 年龄介于 19~60 岁, 平均年龄 (35.11±10.68) 岁, 起病年龄介于 1~58 岁, 病程 1~25 年。健康对照组 35 名, 女 15 名 (43%)、男 20 名 (57%), 年龄 24~49 岁, 平均年龄 (33.86±8.81) 岁。癫痫共患睡眠障碍组与健康对照组在性别、年龄、受教育程度上无统计学差异 ($P>0.05$), 见表 1。

2.2 TBSS 结果比较

2.2.1 癫痫共患睡眠障碍组与健康对照组比较 FA 值减小的脑区 小脑中脚、胼胝体膝部、胼胝体体部、胼胝体压部、左前放射冠、右前放射冠、右侧丘脑后辐射、右侧外囊、左侧外囊区域 FA 值减小有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2、图 1。

2.2.2 癫痫共患睡眠障碍组与健康对照组比较 MD 值升高的脑区 胼胝体膝部、体部、双侧内囊前支、双侧前放射冠、双侧上放射冠、双侧外囊、右侧内囊后支区域 MD 值增加有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3、图 2。

3 讨论

长期以来, 较多研究都集中倾向于探讨癫痫相关因素对睡眠障碍发生的影响, 多数认为是癫痫发作的后遗症或抗癫痫发作药物的不良反应。目前国内尚没有研究通过基于脑网络结构的改变来分析癫痫共患睡眠障碍的可能机制。而研究表明, 从癫痫发生及传播的角度来看, 癫痫可以被模拟为一种网络失调, 而且是影响大脑功能密切相关的大型神经网络^[9, 10]。由 DTI 示踪成像得到的白质纤维连接是研究癫痫共患睡眠障碍脑网络结构连接是否

表 1 癫痫共患睡眠障碍组与对照组人口统计学资料比较

项目	癫痫共患睡眠障碍组	健康组	P 值
性别[n(%)]			0.871
女	20 (56%)	15 (43%)	
男	16 (44%)	20 (57%)	
学历[n(%)]			0.732
小学	9 (34.6%)	7 (20.0%)	
中学	16 (23.1%)	17 (48.6%)	
大学	11 (42.3%)	11 (31.4%)	
年龄(岁)	35.11±10.68	33.86±8.81	0.392

表 2 癫痫共患睡眠障碍组与健康对照组 FA 值减小具有差异的脑区

脑区	MNI峰值坐标			P 值	簇大小
	X	Y	Z		
MCP	16	-33	-31	0.007	1 456
GCC	5	28	8	0.011	1 207
BCC	-4	-2	25	0.009	1 564
SCC	21	-47	14	0.009	749
L-ACR	-25	12	20	0.010	1 005
R-ACR	17	26	27	0.014	980
R-PTR	29	-73	2	0.010	640
R-EC	33	6	2	0.013	1 110
L-EC	-29	9	11	0.004	1 109

注: MNI峰值坐标: 蒙特利尔神经科学研究所坐标; MCP: 小脑中脚; SCC: 胼胝体压部; GCC: 胼胝体膝部; BCC: 胼胝体体部; L-ACR: 左侧前放射冠; R-ACR: 右侧前放射冠; R-PTR: 右侧丘脑后辐射; R-EC: 右侧外囊; L-EC: 左侧外囊

存在异常的有用工具。

本研究通过 DTI 成像采用 TBSS 方法研究 MRI 阴性癫痫共患睡眠障碍患者脑白质骨架上的 DTI 参数, 主要是对 FA 值、MD 值进行了对比分析。FA 值表示的是水分子弥散的各向异性程度, 变化范围在 0~1 之间, 是反映脑白质完整性的指标^[11]。MD 值则代表水分子在三维空间即 X、Y、Z 三个扩散方向轴上扩散的平均值, 总体扩散大小, 与扩散方向无关, 值越低, 表示组织结构越受限制^[6]。本研究结果发现癫痫共患睡眠障碍组患者小脑中脚、胼胝体、双侧前放射冠、右侧丘脑后辐射、双侧外囊白质纤维束 FA 值降低, 胼胝体膝部、体部、双侧内囊前支、双侧前放射冠、双侧上放射冠、双侧外囊、右侧内囊后支白质纤维束 MD 值升高, 提示癫痫共患睡眠障碍患者存在广泛且对称的白质损伤,

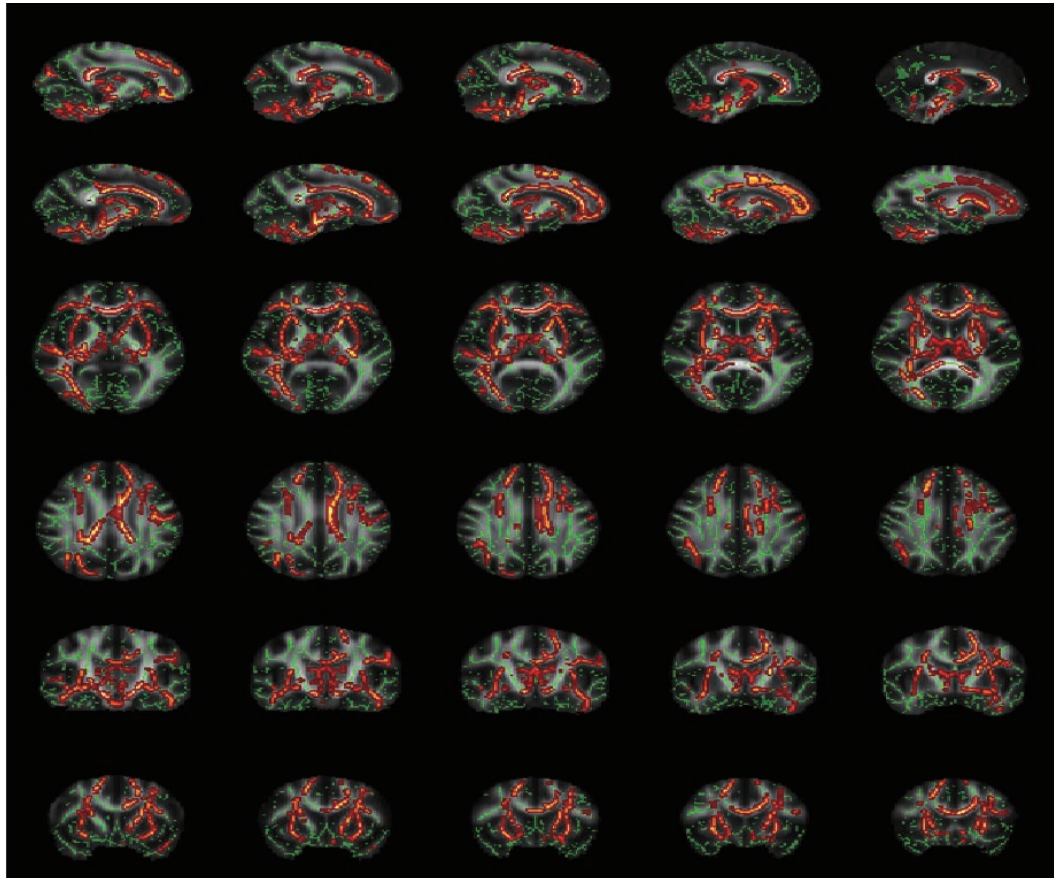


图 1 癫痫共患睡眠障碍组与健康对照组 FA 值的 TBSS 组间比较统计结果图
绿色区域为白质纤维骨架；红色色区域为病例组 FA 值减小 ($P < 0.05$) 的纤维束

且这些脑白质损伤的范围较既往对不同癫痫综合征患者更广泛^[12-14]。而 FA 值降低同时伴 MD 值升高的脑区有胼胝体膝部、体部、双侧前放射冠、双侧外囊，提示癫痫共患睡眠障碍脑白质损伤集中在大脑前部。

本研究结果显示癫痫共患睡眠障碍患者在双侧前放射冠、双侧上放射冠存在 FA 明显减低和(或) MD 增高。前放射冠、上放射冠为联系额叶皮质及皮质下结构的上、下行纤维，其完整性遭受破坏后，其承载网络的信息传递的能力也会受损^[15, 16]。而局部的白质和灰质在功能及结构上是密切联系的，提示局部白质/灰质的改变也伴随灰质/白质的改变，因此前、上放射冠白质纤维的异常变化可能伴随额叶的微结构的改变。而目前失眠患者脑基于体素的形态学分析 (voxel-based morphometry, VBM) 的研究^[17, 18] 以及睡眠剥夺下青春期小鼠模型研究^[19] 发现前额叶灰质丢失及体积的萎缩，与前额叶联络的前放射冠白质损伤同时存在，证实前额叶参与睡眠的产生与调节。提示，前、上放射冠所参与的调节睡眠网络传递神经电信号的异常及额叶灰质的丢失，可能是癫痫患者发生睡眠障碍的原因之一。

表 3 癫痫共患睡眠障碍组与健康对照组 MD 升高具有差异的脑区

脑区	MNI峰值坐标			P 值	簇大小
	X	Y	Z		
GCC	-15	29	19	0.015	948
BCC	-14	18	26	0.015	1 502
R-ALIC	22	21	5	0.032	413
L-ALIC	-21	18	9	0.015	375
R-PLIC	22	-23	3	0.012	301
R-ACR	16	31	17	0.017	875
L-ACR	-26	17	10	0.015	1 144
R-SCR	22	-14	37	0.022	842
L-SCR	-25	10	19	0.015	1 064
R-EC	31	13	-2	0.031	721
L-EC	-29	10	4	0.014	1 032

注：MNI峰值坐标：蒙特利尔神经科学研究所坐标；GCC：胼胝体膝部；BCC：胼胝体体部；R-ALIC：右侧内囊前肢；L-ALIC：R-PLIC：右侧内囊后肢；左侧内囊前肢L-ACR：左侧前放射冠；R-ACR：右侧前放射冠；R-SCR：右侧上放射冠；L-SCR：左侧上放射冠；R-EC：右侧外囊；L-EC：左侧外囊

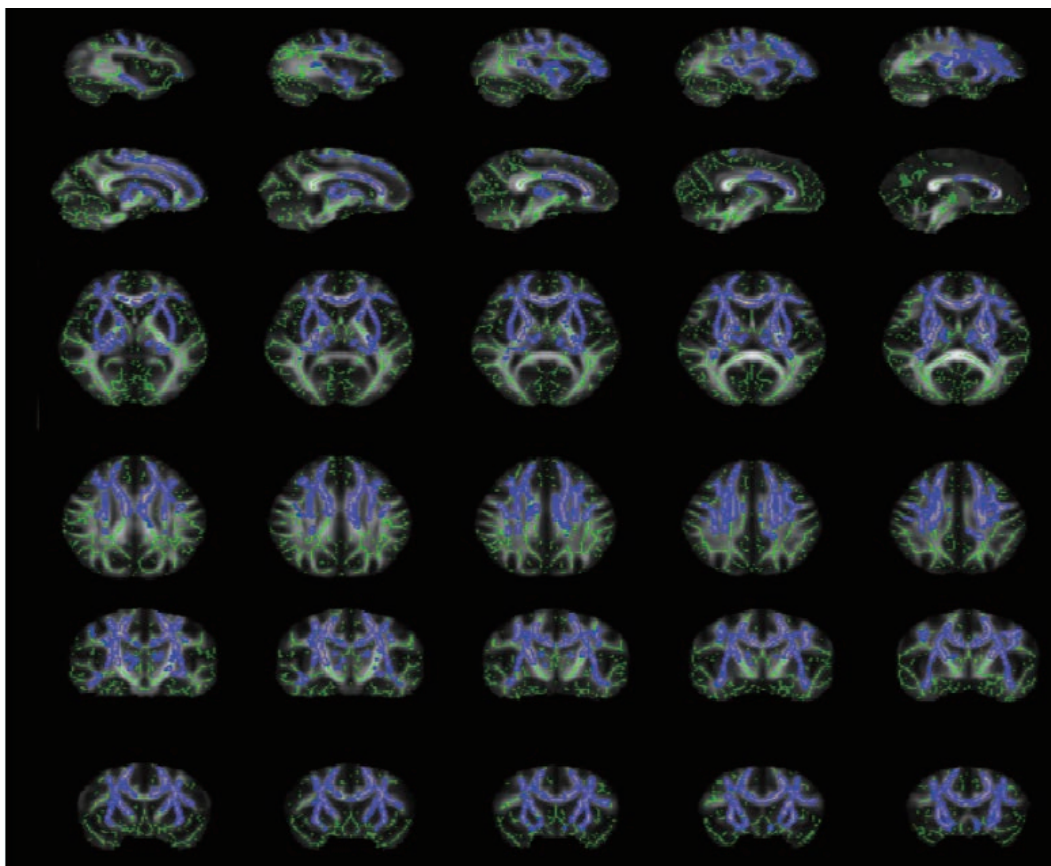


图2 癫痫共患睡眠障碍组与健康对照组 MD 值的 TBSS 组间比较统计结果图
绿色区域为白质纤维骨架；蓝色区域为病例组 MD 值升高 ($P < 0.05$) 的纤维束

本研究发现，癫痫共患睡眠障碍组患者胼胝体白质纤维损伤在膝部和体部更明显。胼胝体位于大脑半球纵裂的底部，其纤维分别进入两侧半球，并投射到整个半球皮质，分别向前、向后、向上、向外辐射至额叶、枕叶、顶叶、颞叶，双侧对称，将两大脑半球对应部位联系起来使之在功能上成为一个整体，还是神经电信号交通的高速通路，这就使局灶性癫痫进展为全面性成为可能，而手术切开胼胝体来缓解难治性癫痫就是利用这一机制^[20]，这也提示胼胝体纤维结构异常是痫样放电累及双层大脑半球的间接证据。既往对特发性全身性癫痫患者脑白质 DTI 研究中就观察到胼胝体白质微结构的改变，还注意到其功能结构也存在连接障碍^[12, 21]。而在对帕金森病伴快速动眼期睡眠障碍 (rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD) 患者 TBSS 的研究中，就证实胼胝体及前放射冠的白质损伤可导致皮质下丘脑-基底核-前额叶回路断开，信号传递信号发生障碍，且这些白质微网络结构的改变可能早于 RBD 相关临床症状的出现^[22]。而 Pocklage 等^[23] 通过 DTI 发现胼胝体膝部以及上行和纵向白质纤维等多个区域的 FA 值与睡眠剥夺的

易感性相关。综合上述研究结果推测胼胝体及所属的放射纤维的损伤可能与癫痫患者的睡眠障碍的发生有关。

此外，本研究显示，纳入的癫痫共患睡眠障碍的患者在双侧外囊、双侧内囊前支、右侧内囊后支、右侧丘脑后辐射也存在 FA 降低和 (或) MD 升高。提示白质纤维损伤广泛分布在基底节区周围，提示基底节区可能存在微结构异常。既往对利用 DTI 技术研究全面性癫痫患者丘脑-皮质网络损害的研究中则发现基底核—丘脑—皮层环路脑白质纤维束存在明显损伤^[24]。既往 Sanjari 等^[25] 在原发性失眠患者的研究结果显示，额纹状体、额丘脑、皮质皮层网络以及边缘系统是睡眠障碍患者的主要神经网络。而先前的神经生物学研究揭示，前额叶、下丘脑、基底前脑、海马以及皮质-边缘系统与觉醒-睡眠调节系统密切相关。推测癫痫患者睡眠结构紊乱及发作具有昼夜节律性与前额叶、基底节及丘脑结构异常可能相关。

在睡眠相关性癫痫患者的脑形态学及结构网络研究中不仅发现双侧额叶存在广泛的皮层改变，同时还发现脑白质纤维的异常主要在胼胝体前部、



双侧前放射冠及双侧上放射冠^[26]。对于这些变化是否仅发生在睡眠相关性癫痫患者脑白质中尚不清楚。但本研究结果同样显示了癫痫共患睡眠障碍组患者胼胝体膝部、胼胝体体部以及双侧前放射冠、双侧上放射冠存在明显白质纤维的异常。因此推断胼胝体及前放射冠的白质损害在睡眠相关性癫痫发作中以及癫痫共患睡眠障碍中均起到了至关重要的作用。

虽然本项研究得出了一些新的结果,但还存在局限性。首先,严格的纳入标准和排除标准导致符合本研究样的受试者比较少,样本量相对不足,使得本研究的结论需要扩大受试者数量后进一步检验。其次,癫痫共患睡眠障碍患者的白质损伤虽然较既往其他不同癫痫综合征患者脑白质损伤更广泛,但尚不清楚这些更广泛的白质损伤是否具有统计学意义,亦不清楚是癫痫所致还是共患睡眠障碍所致,可增加不伴睡眠异常的癫痫患者做对比,且尽可能增加患者样本量做纵向长期随访研究,进一步证实。最后,所有这些新技术仍在开发应用中,可能会随着时间的推移进行调整和改进,虽然获得的参数具有潜在的意义,但所有新技术相关参数的改变都需要组织学验证,以澄清拟合参数在微观结构水平上的意义。

综上所述,本研究运用更为精准的 TBSS 方法分析 MRI 阴性癫痫共患睡眠障碍患者脑白质纤维束的异常改变,结果显示癫痫共患睡眠障碍患者存在广泛且对称的白质损伤,并且集中在大脑前部脑白质。双侧前、上放射冠及胼胝体前部异常改变脑微结构与既往对不同睡眠障碍患者的 DTI 研究中有众多重叠的脑网络异常^[17-19, 22, 23],推测这些异常的白质纤维可能包含参与形成或调节睡眠的网络,这对搭建癫痫共患睡眠障碍脑网络框架、探究其可能的病理生理机制具有重要意义。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 王艺霖, 张鸿. 癫痫躯体共患病的研究进展. 癫痫杂志, 2018, 4(4): 334-339.
- Pereira AM, Bruni O, Ferri R, *et al.* The impact of epilepsy on sleep architecture during childhood. *Epilepsia*, 2012, 53(9): 1519-1525.
- Biffittu BB, Dachew BA, Tiruneh BT, *et al.* Depression among people with epilepsy in Northwest Ethiopia: a cross-sectional institution based study. *BMC Research Notes*, 2015, 8: 585.
- Khatami R, Zutter D, Siegel A, *et al.* Steep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients - a prospective study. *Seizure-European Journal of Epilepsy*, 2006, 15(5): 299-306.
- Im HJ, Park SH, Baek SH, *et al.* Associations of impaired sleep quality, insomnia, and sleepiness with epilepsy: a questionnaire-based case-control study. *Epilepsy & Behavior*, 2016, 57: 55-59.
- Buratti L, Natanti A, Viticchi G, *et al.* Impact of sleep disorders on the risk of seizure recurrence in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 80: 21-24.
- Peng SJ, Harnod T, Tsai JZ, *et al.* Evaluation of subcortical grey matter abnormalities in patients with MRI-negative cortical epilepsy determined through structural and tensor magnetic resonance imaging. *BMC Neurology*, 2014, 14: 104.
- Berg AT, Mathern GW, Bronen RA, *et al.* Frequency, prognosis and surgical treatment of structural abnormalities seen with magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. *Brain*, 2009, 132: 2785-2797.
- Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*, 2002, 43(3): 219-227.
- Liao W, Zhang Z, Pan Z, *et al.* Default mode network abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy: a study combining fMRI and DTI. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32(6): 883-895.
- Kim SE, Lee JH, Chung HK, *et al.* Alterations in white matter microstructures and cognitive dysfunctions in benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *European Journal of Neurology*, 2014, 21(5): 708-717.
- Focke NK, Yogarajah M, Bonelli S B, *et al.* Voxel-based diffusion tensor imaging in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Neuroimage*, 2008, 40(2): 728-737.
- Schoene-Bake JC, Faber J, Trautner P, *et al.* Widespread affections of large fiber tracts in postoperative temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*, 2009, 46(3): 569-76.
- Yogarajah M, Focke NK, Bonelli S B, *et al.* The structural plasticity of white matter networks following anterior temporal lobe resection. *Brain*, 2010, 133(Pt 8): 2348-2364.
- Spiegelhalder K, Regen W, Prem M, *et al.* Reduced anterior internal capsule white matter integrity in primary insomnia. *Human Brain Mapping*, 2014, 35(7): 3431-3438.
- Li S, Tian J, Bauer A, *et al.* Reduced integrity of right lateralized white matter in patients with primary insomnia: a diffusion-tensor imaging study. *Radiology*, 2016, 280(2): 520-528.
- Altena E, Vrenken H, Van Der Werf YD, *et al.* Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study. *Biological Psychiatry*, 2010, 67(2): 182-185.
- Stoffers D, Moens S, Benjamins J, *et al.* Orbitofrontal gray matter relates to early morning awakening: a neural correlate of insomnia complaints? *Frontiers in Neurology*, 2012, 3: 105.
- De Vivo L, Nelson AB, Bellesi M, *et al.* Loss of sleep affects the ultrastructure of pyramidal neurons in the adolescent mouse frontal cortex. *Sleep*, 2016, 39(4): 861-874.
- Uda T, Kunihiro N, Umaba R, *et al.* Surgical aspects of corpus callosotomy. *Brain Sci*, 2021, 11(12): 1608.
- Mattson RH. Overview: idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, 2003, 44(1): 2-6.
- Gorges M, Müller HP, Liepelt-Scarfone I, *et al.* Structural brain signature of cognitive decline in Parkinson's disease: DTI-based evidence from the LANDSCAPE study. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019, 12: 1756286419843447.
- Rocklage M, Williams V, Pacheco J, *et al.* White matter differences

- predict cognitive vulnerability to sleep deprivation. *Sleep*, 2009, 32(8): 1100-1103.
- 24 Vulliemoz S, Vollmar C, Koepp MJ, *et al.* Connectivity of the supplementary motor area in juvenile myoclonic epilepsy and frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(3): 507-514.
- 25 Sanjari Moghaddam H, Mohammadi E, Dolatshahi M, *et al.* White matter microstructural abnormalities in primary insomnia: a systematic review of diffusion tensor imaging studies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2021, 105: 110132.
- 26 冯细梅. 基于MRI的睡眠相关癫痫的脑形态学及结构网络研究. 中南大学, 2023, 硕士学位论文.

收稿日期: 2024-10-23 修回日期: 2024-12-12

• 论 著 •

颞叶低度发育性肿瘤的癫痫特征及手术疗效分析



丰倩, 张冰清, 王海祥, 柏建军, 林久奎, 孙朝晖, 史洁, 周文静

清华大学玉泉医院(清华大学中西医结合医院) 癫痫中心(北京 100049)

【摘要】 目的 分析颞叶低度发育性肿瘤的癫痫发作特征、脑电图特征及手术疗效。方法 回顾性分析2008年10月–2023年3月49例在清华大学玉泉医院诊断为颞叶低度发育性肿瘤患者的临床资料,包括癫痫起病年龄、癫痫发作病程,癫痫发作类型、脑电图特征及手术随访。**结果** 根据癫痫发作类型分为两组:第一组为痉挛发作、第二组为局灶性发作。痉挛发作组共12例,平均起病年龄为(1.00±0.59)岁[范围(0.50~2.20)岁],该组患者发作间期脑电图为广泛性及多脑区性放电,以病变侧颞区及同侧后头部显著。局灶性发作组共37例,平均起病年龄为(8.90±8.84)岁[范围(0.20~27.0)岁],其中以自主神经性发作、强直发作、自动症发作为主要发作表现;该组患者发作间期脑电图以病变侧颞区放电著,可波及额区,后头部放电较少。两组起病年龄差异有统计学意义($P<0.01$)。痉挛发作组平均随访(2.80±1.57)年,术后Engel I级100.00%(12/12);局灶性发作组平均随访(6.50±4.78)年,术后Engel I级91.80%(34/37);两组术后无发作率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 对于颞叶低度发育性肿瘤患者,癫痫发作类型主要包括痉挛发作和局灶性发作,痉挛发作组起病年龄较早,而局灶性发作的患者多在儿童期或更大年龄起病,婴幼儿期少见。外科手术治疗颞叶发育性肿瘤癫痫发作具有疗效良好。

【关键词】 低度发育性肿瘤; 颞叶癫痫; 神经节细胞胶质瘤; 胚胎发育不良性神经上皮肿瘤

Analysis of electro-clinical characteristics and surgical outcome of low-grade developmental tumors in temporal lobe

FENG Qian, ZHANG bingqing, WANG Haixiang, BAI Jianjun, LIN Jiuluan, SUN Zhaohui, SHI Jie, ZHOU Wenjing

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

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

【Abstract】 Objective To analyze the electro-clinical characteristics and surgical outcome of low-grade developmental tumors in temporal lobe. **Methods** The onset age, seizure duration, seizure types, electroencephalogram and surgical outcome of 49 patients with low-grade developmental tumor of temporal lobe were analyzed retrospectively. **Results** Two groups of the seizure types were divided. The first group was spasm, the other was focal onset. There were 12 cases in spasm group, with an average onset age of (1.00±0.59) years. The discharge was extensive and multi-brain-area located, especially in the temporal montages and the ipsilateral posterior montages. There were 37 cases in second group, with an average onset age of (8.90±8.84) years, mainly including autonomic seizure, tonic seizure and automotor seizure. In this group, the discharge was mainly recorded in the temporal montages, which could spread to the frontal montages and less located in posterior montages. The difference of onset age between the two groups was statistically significant ($P<0.01$). The average follow-up of spasm group was (2.80±1.57) years, and the surgical outcome of all patients in this group were all Engel I (100.00%, 12/12). The focal onset group was followed up for an average of (6.50±4.78) years, and the rate of Engel I was 91.80% (34/37). There was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** For low-grade developmental tumors in temporal lobe, there are two seizure types, including spasm and focal onset. The onset age of spasm is earlier, while patients with focal onset mostly start at childhood or older, rare in infancy. Surgery has a good effect on the treatment of temporal lobe developmental tumor epilepsy.

DOI: 10.7507/2096-0247.202412002

基金项目: 科技部“常见多发病防治研究”重点专项(2022YFC2503803)

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



【Key words】 Low-grade developmental tumor; Temporal lobe epilepsy; Ganglioglioma; Dysembryoplastic neuroepithelial tumor

低度发育性癫痫相关脑肿瘤 (low-grade developmental epilepsy-associated brain tumors, LEAT) 是婴幼儿期起病的颞叶癫痫的常见病因^[1], 同时也可见于青少年或成人, 常见的病理类型包括神经节细胞胶质瘤 (ganglioglioma, GG) 及胚胎发育不良性神经上皮肿瘤 (dysembryoplastic neuroepithelial tumor, DNET)^[2, 3]。手术是该类型癫痫患者的首选治疗方案。本文重点对颞叶低度发育性肿瘤患者的癫痫发作类型、脑电图特征及手术预后进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析清华大学玉泉医院癫痫中心 2008 年 10 月—2023 年 3 月期间经术后病理证实为低度发育性肿瘤的颞叶癫痫患者资料, 共 69 例, 排除 20 例因病史资料不完整或失随访病例, 最终纳入 49 例患者, 对其临床资料、脑电图检查结果进行分析。本研究通过清华大学玉泉医院医学伦理委员会批准 (批准文号: KY2023-079-01), 并获得所有患者知情同意。

1.2 术前评估

术前评估包括: ① 详细了解病史及发作的症状学及演变, 发作频率及时间规律; ② 影像学: 49 例患者均行 3T-磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 及氟脱氧葡萄糖-正电子发射计算机断层扫描 (fluorodeoxyglucose-positron emission computed tomography, FDG-PET) 检查, MRI 扫描序列包括 3D T1、3D FLAIR、3D T2, 其中有 15 例患者同时行 T1 增强扫描; 49 例患者中 44 例行头部计算机断层扫描 (computer tomography, CT) 检查; 脑电图检查: 49 例患者均行长程视频脑电图检查, 包含发作间期及惯常发作; 其中有 6 例患者还进行了颅内电极置入 (包括硬膜下电极和立体定向电极) 以确定发作起源。

2 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计学软件进行统计分析。对计量资料应用 Shapiro-Wilk 检验进行正态性检验, 符合正态分布的计量资料以均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 偏态分布的计量资料采用中位数 (四分位数) [M (Q1, Q3)] 表示, 两组

间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料应用例数和百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。P ≤ 0.05 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 临床资料

49 例患者中男性 29 例 (59.18%), 女性 20 例 (40.82%), 左侧病变 33 例 (67.35%), 右侧病变 16 例 (32.65%)。详见表 1。基本资料见表 1, 性别、肿瘤侧别及病理类型在两组间比较均无明显统计学差异。

3.2 脑电图检查结果

49 例患者均行长程视频脑电图检查, 均记录到发作间期放电及惯常发作。痉挛发作组共 12 例, 平均起病年龄为 1.00±0.59 岁 (0.50 岁 ~ 2.20 岁), 局灶性发作组共 37 例, 平均起病年龄为 8.90±8.84 岁 (0.20 岁 ~ 27.00 岁), 两组起病年龄差异有统计学意义 (P<0.01)。

痉挛发作组发作间期脑电图为广泛性及多脑区性放电, 以病变侧颞区及同侧后头部显著, 发作为广泛性或弥漫性慢波改变 (有时病变侧著, 有时无明显侧向性) (图 1)。局灶性发作组发作间期脑电图以病变侧颞区放电著, 也可在对侧颞区记录

表 1 患者临床基本资料

	痉挛发作	局灶性发作	P 值
性别			
女	4	16	0.788
男	8	21	
肿瘤侧别			
左侧	7	26	0.680
右侧	5	11	
病理类型 ^a			
节细胞胶质瘤	7	26	0.657
胚胎发育不良性神经上皮肿瘤	4	8	

注: a. 病理类型中有 1 例血管中心性神经胶质瘤, 属于局灶性发作组, 还有 3 例因未做免疫组化, 不能进一步分类的患者, 1 例为痉挛发作组, 2 例为局灶性发作组。上述 4 例患者因病例数较少, 此处未做统计学分析

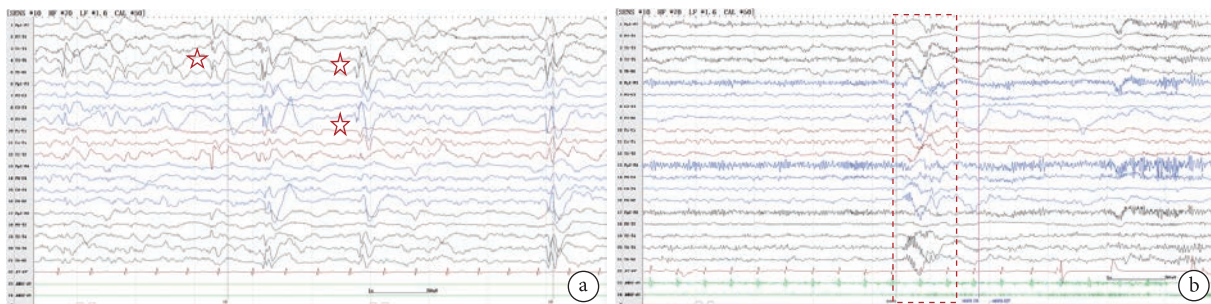


图1 一例左侧颞叶节细胞胶质瘤患者脑电图

a. 发作间期图形, 可见左侧颞区慢波, 左侧颞区、后头部为主放电 (红星所示); b. 痉挛发作图形, 可见全导弥漫性慢波复合低波幅快活动, 后头部著, 但无明显侧向性 (虚线框所示)

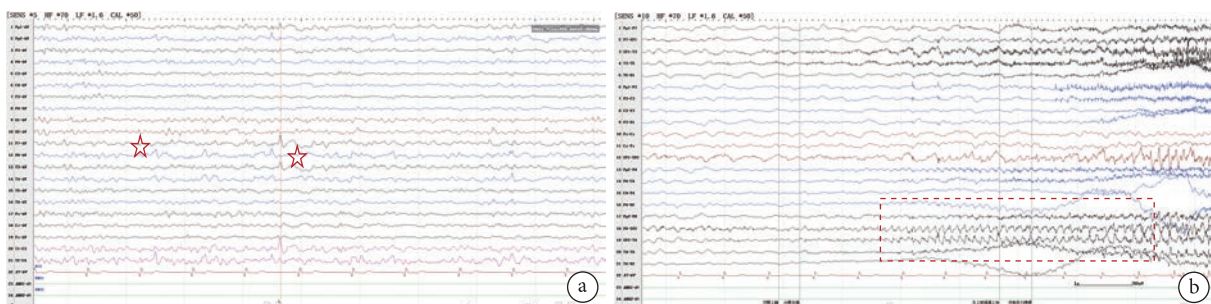


图2 一例右侧颞叶胚胎发育不良性神经上皮肿瘤患者脑电图

a. 发作间期图形, 双侧颞区放电 (红星所示); b. 发作期图形, 演变过程中可见右侧颞区的节律性尖波活动 (虚线框所示)

到放电, 后头部放电较少, 发作期以病变侧颞区节律性慢波或尖波活动演变为主 (图 2)。局灶性发作以自主神经性发作 37.83% (14/37)、强直发作 24.32% (9/37)、自动症发作 16.22% (6/37) 为主 (图 3)。

3.3 影像学结果

本研究患者头部 MRI 显示病灶主要位于颞叶, 包括颞叶新皮层、杏仁核、海马、海马旁回、梭状回, 甚至到压后皮层。本研究中, 痉挛发作组共 12 例 (24.49%) 患者, 病变部位均较大, 累及颞叶新皮层及颞叶内侧结构。局灶性发作组共 37 例 (75.51%) 患者, 14 例 (37.83%) 病变范围仅累及新皮层, 13 例 (35.13%) 仅累及颞叶内侧结构, 另有 10 例 (27.03%) 患者肿瘤范围较大, 颞叶内侧结构及新皮层均受累。病灶形态多样, 有的病灶边界模糊, 有的病灶呈条带状或类圆形。根据病理结果, GG 有 33 例、DNET 有 12 例, MRI 检查病灶信号复杂, 部分有囊性信号, 其中 GG 有 MRI 囊性信号为 13 例 (39.39%), DNET 有囊性信号者为 5 例 (41.67%), 两者差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明 DNET 更容易表现出囊性信号。共有 15 例患者行 MRI 增强检查, 其中 3 例存在局部强化, 1 例呈环形强化, 1 例呈实性强化 (图 4), 另 1 例为右侧

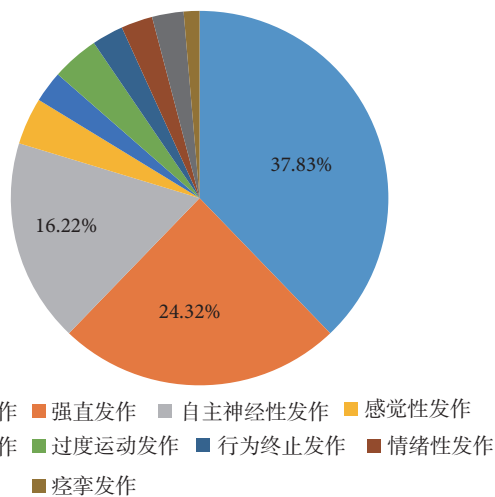


图3 局灶性发作患者中多种发作类型占比分析

颞中回轻微强化, 该 3 例患者术后病理均为 GG。31 例 GG 患者行头 CT 检查, 其中 9 例 (29.03%) 有钙化灶, 11 例 DNET 患者行头 CT 检查, 其中 3 例 (27.27%) 有钙化灶, 两者差异具有统计性意义 ($P < 0.05$), 表明 GG 更容易出现钙化灶。

3.4 手术及随访

49 例患者均行手术治疗, 手术范围主要涉及颞叶及其周围脑叶。痉挛发作组手术范围通常较大, 病变部位均予以全部切除, 有时甚至扩大至颞枕交

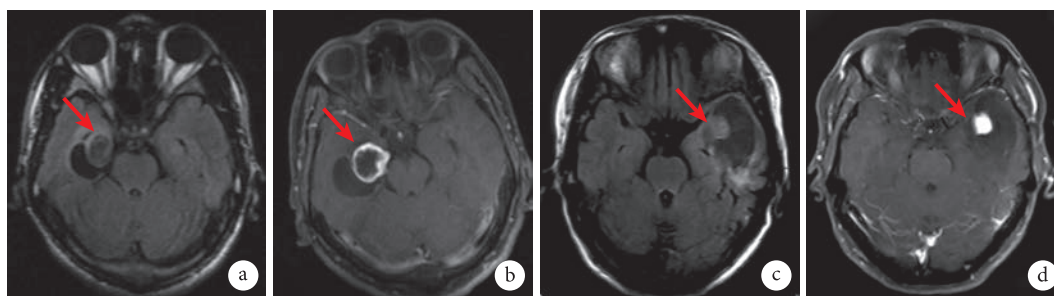


图4 两例患者头部MRI

a. 轴位 Flair 序列; b. T1 增强序列, 如箭头所示, 右侧海马局部异常信号呈环形强化影; c. 为轴位 Flair 序列; d. T1 增强序列, 如箭头所示, 左侧颞叶大片囊性影中可见实性团块, 该团块呈实性强化。其中, a, b 为同一患者; c, d 为另一患者

界处, 内侧面后向后延伸至压后皮层。局灶性发作组, 14 例病变局限于颞叶新皮层的患者中, 9 例行标准前颞叶切除术, 5 例行保留杏仁核、海马的颞叶新皮层切除手术; 13 例病变仅累及颞叶内侧结构的患者中, 11 例行标准前颞叶切除术, 2 例行选择性海马杏仁核切除术; 10 例病变同时累及颞叶新皮层及内侧结构的患者行标准或扩大的颞叶切除手术。

术后病理证实为低度发育性肿瘤, 其中 46 例行免疫组化染色, 包括 33 例 GG、12 例 DNET、1 例血管中心性神经胶质瘤。共 19 例检测 *BRAF* (*V600E*) 突变, 4 例阳性, 其中 GG 3 例, DNET 1 例。有文献指出, *BRAF* (*V600E*) 突变阳性与较短的无复发期有关。随访中 4 例 *BRAF* (*V600E*) 阳性患者均无癫痫复发, 可能与病例数不足有关。

痉挛发作组平均随访 2.80 年, 术后 Engel I 级 100.00% (12/12); 局灶性发作组平均随访 6.50 年, 术后 Engel I 级 91.89% (34/37); 两组术后无发作率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。局灶性发作组有 3 例患者出现癫痫复发, 癫痫复发率 (8.11%, 3/37), 3 例癫痫复发患者中, 1 例病变仅累及颞叶新皮层, 2 例范围较广, 颞叶内侧结构及新皮层均受累。

49 例患者共有 20 例患者术后停药, 停药比例为 40.82%。

4 讨论

低度发育性肿瘤多见于颞叶^[4], 可以累及颞叶内侧, 包括杏仁核、海马、海马旁回, 甚至压后皮层等结构, 这种病变引起的癫痫发作常常为药物难治性癫痫。本研究通过分析颞叶 LEAT 的临床及脑电图特征, 提高对该种疾病的进一步认识。

根据癫痫发作类型, 将其分为痉挛发作组和局灶性发作组。前者起病年龄较早, 多数在婴儿期出

现发作, 发作间期脑电图呈现广泛性和多灶性放电特点, 多以病变侧颞区和后头部著, 这种放电模式符合低龄儿脑电图特征。局灶性发作组较痉挛发作组起病年龄晚, 儿童或青春期甚至成人期起病, 发作间期脑电图以病变侧颞区放电为主, 可波及额区, 但较少累及后头部; 发作期以病变侧颞区节律性慢波或尖波活动演变为主, 发作表现多样, 以自主神经性发作、强直发作、自动症发作多见, 另外还可有认知性发作、情绪性发作、过度运动发作等形式出现, 这也符合颞叶癫痫的临床特征。

影像学对发育性肿瘤的诊断至关重要, 包括头部 CT、MRI (平扫及增强)。从本研究的结果来看, 部分患者 CT 上存在钙化灶, GG 可能更容易出现钙化灶。MRI 上多数病灶呈 Flair 信号增高, 有时也可伴部分结构萎缩, 部分有囊性信号。本研究 49 例患者中 18 例有囊性信号, 且 DNET 更容易伴囊性信号。既往研究提示低度发育性肿瘤少数可能进展并发生恶变、复发或转移^[5, 6], 需要行增强 MRI。本组病例中, 4 例 GG 患者出现部分病变强化, 但因为 DNET 组病例数较少, 故两者差异无统计学意义。

既往有研究发现, GG 位于颞叶的比例为 38% ~ 76%, DNET 位于颞叶的比例在 38.5% ~ 94%, 其中 50% 或更多的 GG 和 DNET 位于颞叶内侧^[6]。本研究 49 例患者中, 22 例 (44.90%) 病变同时累及颞叶新皮层及内侧结构, 14 例 (28.60%) 病变仅累及颞叶新皮层, 13 例 (26.50%) 仅累及颞叶内侧结构。

同样, 由于该类病变有一定的癫痫复发、病情进展或病变恶变概率, 本研究所有患者均行切除性手术。随访中, 痉挛发作组 12 例患者手术后均无癫痫复发, 术后癫痫复发率较文献报道低, 一方面可能与病变累及范围广, 手术范围大, 病变切除较为彻底有关, 另一方面, 有可能是因为病例数较少, 属于样本偏差, 有待以后扩大样本量进一步观

察。局灶性发作组 37 例患者中, 3 例 (8.11%) 出现癫痫复发, 没有出现恶变, 低于既往研究中的进展、癫痫复发率。文献提到 *BRAF(V600E)* 突变阳性是肿瘤复发的预测因子^[7], 本研究中 4 例患者 *BRAF(V600E)* 阳性, 但上述 4 例患者均无复发, 可能与病例数较少有关系。

49 例患者中 40% 在术后减停抗癫痫发作药物, 减药后也很少有复发。上述数据提示低度发育性肿瘤患者在切除性手术后, 如果临床无发作, 可以规范减停抗癫痫发作药物, 复发率较低。

颞叶低度发育性肿瘤常常引起癫痫发作, 且多为药物难治性癫痫, 同时低龄患儿更容易出现痉挛发作, 导致其可能表现为癫痫性脑病的特点, 除了癫痫发作外, 还有精神运动发育迟滞、语言发育障碍等问题。手术切除是该类病变最有效的治疗方式^[8], 虽然起病年龄、发作类型、手术年龄对最终的手术疗效没有明显影响, 但尽早手术, 对于低龄儿癫痫发作及发育进步均有显著意义。

利益冲突声明 所有作者均无利益冲突。

参考文献

1 Holthausen H, Blümcke I. Epilepsy-associated tumours: what

epileptologists should know about neuropathology, terminology, and classification systems. *Epileptic Disorders*, 2016, 18(3): 240-251.

- 2 Blümcke I, Aronica E, Becker A, *et al.* Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumours — the 2016 WHO classification. *Nature Reviews Neurology*, 2016, 12(12): 732-740.
- 3 Isler C, Erturk Cetin O, Ugurlar D, *et al.* Dysembryoplastic neuroepithelial tumours: clinical, radiological, pathological features and outcome. *British Journal of Neurosurgery*, 2018, 32(4): 436-441.
- 4 Slegers RJ, Blumcke I. Low-grade developmental and epilepsy associated brain tumors: a critical update 2020. *Acta Neuropathologica Communications*, 2020, 8(1): 27.
- 5 Heiland DH, Staszewski O, Hirsch M, *et al.* Malignant transformation of a dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNET) characterized by genome-wide methylation analysis. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2016, 75(4): 358-365.
- 6 Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, *et al.* Supratentorial gangliogliomas: histopathologic grading and tumor recurrence in 184 patients with a median follow-up of 8 years. *Cancer*, 2004, 101(1): 146-155.
- 7 Dahiya S, Haydon DH, Alvarado D, *et al.* BRAFV600E mutation is a negative prognosticator in pediatric ganglioglioma. *Acta Neuropathologica*, 2013, 125(6): 901-910.
- 8 Zaky W, Patil SS, Park M, *et al.* Ganglioglioma in children and young adults: single institution experience and review of the literature. *Journal of Neuro-Oncology*, 2018, 139(3): 739-747.

收稿日期: 2024-12-02 修回日期: 2024-12-19

癫痫患者驾驶机动车时首次痫性发作 五例分析



王岩¹, 王品淳¹, 马欣楠¹, 陆叶婷¹, 朱翔毅¹, 高薇², 徐敏¹, 李岩³, 胡小伟¹

1. 苏州大学附属第一医院 神经内科(苏州 215006)

2. 苏州大学附属第一医院 神经外科(苏州 215006)

3. 苏州大学附属儿童医院 神经内科(苏州 215006)

【摘要】 目的 初步分析癫痫患者驾驶机动车时出现首次痫性发作的现象, 探讨其危害和可能的应对策略。方法 2020年6月–2023年3月至苏州大学附属第一医院就诊的癫痫患者中, 调查其在驾驶机动车时出现首次痫性发作的情况。结果 共5例患者首次痫性发作于驾驶机动车过程中, 均造成交通事故。1例患者首次痫性发作为全面性强直-阵挛发作, 2例为伴有意识障碍的局灶性发作进展为全面性发作, 2例为局灶性发作伴知觉障碍。其中1例患者造成严重交通事故, 包括导致1名电动车骑行者死亡, 此案中患者被吊销驾照。其余4例患者首次痫性发作后继续开车, 1例癫痫确诊5个月后终止驾驶, 2例患者驾驶频率减少, 1例患者驾驶频率无改变; 其中2例患者在后续驾车时仍有癫痫发作, 其中1例第二次痫性发作竟然也出现在驾驶中。结论 驾驶中首次痫性发作可能并不少见, 反映癫痫与驾驶问题的严峻性, 由此导致的交通事故可以是致命的。癫痫患者驾驶目前在中国不被允许, 患者首次痫性发作后, 应停止驾驶机动车并就诊于癫痫专科, 避免进一步危害自身和公共安全。

【关键词】 癫痫; 驾驶; 首次痫性发作

Patients with epilepsy who had a first seizure while driving a motor vehicle: a report of five cases

WANG Yan¹, WANG Pinchun¹, MA Xinnan¹, LU Yeting¹, ZHU Xiangyi¹, GAO Wei², XU Min¹, LI Yan³, HU Xiaowei¹

1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

2. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

3. Department of Neurology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: HU Xiaowei, Email: huxiaowei@suda.edu.cn

【Abstract】 Objective To preliminarily analyse the phenomenon of the first seizure in patients with epilepsy while driving a motor vehicle, and discuss its harms and possible coping strategies. **Methods** The first seizure while driving a motor vehicle was investigated among epilepsy patients who attended the First Affiliated Hospital of Soochow University from June 2020 to March 2023. **Results** A total of five patients had their first seizure while driving a motor vehicle, all causing traffic accidents. One patient had a generalized tonic-clonic seizure with a first epileptic seizure, two had focal seizures with impaired consciousness that progressed to generalized seizures, and two had focal seizures with impaired awareness. One of the patients caused a fatal traffic accident, leading to the death of another person who riding the electric bicycle. In this case, the patient's driving license was revoked. The other four patients continued to drive after the first seizure. One patient terminated driving 5 months after the diagnosis of epilepsy. Two patients drove less since then, and one patient continued driving as before. Two patients experienced seizures again while driving, and one of them coincidentally had his second seizure while driving. **Conclusions** The first seizure while driving may not be uncommon, reflecting the severity of epilepsy and driving, in which traffic accidents can be fatal. People with epilepsy are currently prohibited from driving in China. After the first seizure, patients should immediately stop driving and go to see an epileptologist, avoiding further endangering themselves and the public.

【Key words】 Epilepsy; Driving; First Seizure

DOI: 10.7507/2096-0247.202410007

基金项目: 中国抗癫痫协会癫痫科研基金(CU-2022-023); 江苏省老年健康科研项目(LKM2022019)

通信作者: 胡小伟, Email: huxiaowei@suda.edu.cn



癫痫是最常见的脑部疾病之一,影响着全球超过 7 000 万人^[1]。中国癫痫患者基数大,每年新增约 40 万。随着经济发展,中国机动车保有量逐年快速增长,据公安部统计,截至 2023 年年底,全国机动车保有量达 4.35 亿辆,其中汽车 3.36 亿辆,机动车驾驶人达 5.23 亿人,其中汽车驾驶人 4.86 亿人。2023 年全国新领证驾驶人 2 429 万人^[2]。因此,癫痫患者驾驶机动车的问题愈来愈被关注^[3-5]。现有的研究多为明确诊断的癫痫患者驾驶的相关危害。在中国西部的调查发现:成年癫痫患者中,26.8% 持有机动车驾驶证,其中 46.0% 的患者驾照获得于癫痫确诊后,共有 19 次癫痫发作于驾驶过程中,8 起事故导致癫痫患者和其他人员受伤,在事故发生后停止驾驶的癫痫患者仅有 2 例。所有癫痫患者从未向交通管理机构汇报过病情^[6]。未明确诊断的癫痫患者驾驶机动车时出现痫性发作也被报道^[7]。然而,癫痫患者首次痫性发作时正在驾驶机动车这一现象则很少受到关注。目前,癫痫患者、机动车和机动车驾驶人数量迅速增加,在驾驶机动车时首次痫性发作的现象可能被低估^[8]。关于癫痫患者及首次痫性发作后的患者驾驶机动车的法律规定,不同国家和地区有所不同,在中国,癫痫患者被禁止考取机动车驾驶证和驾驶机动车,但对首次痫性发作后如何处理尚无详细规定。

本文对癫痫患者在驾驶机动车时出现首次痫性发作进行初步分析,旨在提高临床医师及公众对癫痫与驾驶的认识,强调目前在中国不允许癫痫患者驾驶,避免患者首次痫性发作后继续驾驶机动车,带来更多的危害。

1 资料与方法

1.1 研究对象

调查 2020 年 6 月—2023 年 3 月在苏州大学附属第一医院就诊的符合纳入和排除标准的癫痫患者在驾驶机动车时出现首次痫性发作的经历。本研究通过苏州大学附属第一医院伦理委员会审查批准[审核编号:(2022)伦研批第 125 号]并获得所有患者知情同意。

1.1.1 纳入标准 ① 成年患者(≥ 18 岁);② 患者癫痫诊断及痫性发作类型分类参考国际抗癫痫联盟 2014 年发布的癫痫诊断标准^[9]和 2017 年推荐的痫性发作分类标准^[10];③ 发生交通事故前未曾有明确的痫性发作。

1.1.2 排除标准 存在以下任何一条,① 未获取中华人民共和国机动车驾驶证;② 非驾驶机动车

时首次痫性发作;③ 发生交通事故时,癫痫发作不能明确为首次发作的。

1.2 研究方法

本文为回顾性病例系列报道。所有患者首诊并非癫痫专科医师,但是最终均由癫痫专科医师进行临床评估,包括详细的现病史、既往病史、家族史和个人史采集。每例患者痫性发作的详细情况都作为全面评估的一部分被仔细询问并记录。为了明确临床诊断,所有患者均接受了常规脑电图(electroencephalogram, EEG)检查和/或包含睡眠的长程视频脑电图检查、头部计算机断层扫描(computed tomography, CT)和癫痫序列的核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查(包括斜冠状位、液体衰减反转回复序列,即 FLAIR 成像)。临床、EEG 和结构影像学(CT、MRI)资料均被记录在苏州大学附属第一医院癫痫患者信息管理系统中。由癫痫专科医师根据患者典型的临床表现、目击者的描述(如果有)、发作后体征(如舌咬伤、尿失禁、明显的精神错乱、疲惫和肌肉疼痛)、EEG 和 CT/MRI 结果来确认首次痫性发作或新诊断的癫痫。如果有证据表明痫性发作不止一次,间隔至少 24 h,则被诊断为癫痫。最后随访日期为 2024 年 10 月 12 日(其中 1 例患者末次随访日期为 2023 年 3 月 18 日,拒绝后续的随访)。

1.3 设备

脑电图仪(美国, Cadwell, 32 导)采用国际 10-20 系统安放,采用平均参考导联、耳电极参考、双极纵联和 Laplacian 导联法阅图,默认设置走纸速度为 30 mm/s、电压灵敏度为 10 μ V/mm、低频滤波为 1 Hz、高频滤波 70 Hz。核磁共振成像仪(德国西门子,场强 3.0T,癫痫序列,包括海马斜冠状扫描)。

2 结果

2.1 人口学资料

调查结果发现共 5 例癫痫患者有在驾驶机动车时首次痫性发作的经历。年龄为 25.00 ~ 52.00 岁[平均年龄为(34.80 \pm 9.37)岁];5 例患者中有 4 例男性、1 例女性;均持有驾照,驾龄为 6.00 ~ 34.00 年[平均驾龄为(14.80 \pm 10.72)年]。详见表 1。

2.2 首次痫性发作时临床表现及驾驶情况

5 例患者发作时均有意识或知觉障碍,痫性发作类型分别为全面强直-阵挛发作 1 例,伴有意识障碍局灶性发作进展为全面性发作 2 例,伴有意识障碍的局灶性发作 2 例;4 例患者发作前有睡眠不足、空腹状态、精神压力大、劳累的诱发因素;2 例

表 1 全部 5 例癫痫患者基本信息

编号	年龄(岁)	性别	结婚	学历	职业	驾照(年份)	驾龄(年)	车型	道路类型	驾车频率
1	25.00	男	是	本科	公务员	2017	6.00	轿车	市区	20.00 km/d
2	28.00	男	是	专科	设计师	2015	9.00	轿车	市区	3.00 km/w
3	34.00	女	是	本科	文员	2017	6.00	轿车	市区	10.00 km/d
4	35.00	男	是	高中	个体户	2005	19.00	轿车	市区	60.00 km/d
5	52.00	男	是	本科	公务员	1991	34.00	轿车	市区和高速	10.00 km/d

注：年龄：所有病例年龄用周岁计算，如大于整周岁则按整周岁统计，如25岁零2月，统计为25周岁。驾照：指考取驾照的年份。驾龄：2024年10月截止，驾龄统计为整数年。道路类型：病例1~4市区道路为主，偶有高速；病例5是市区和高速均常有。驾车频率：指事故前，驾驶里程统计为整数公里。d：day, 天；w：week, 周

表 2 全部 5 例癫痫患者在驾车时首次痫性发作的临床表现及驾驶情况

编号	事故年份	驾车里程	发作诱因	先兆	发作类型	意识障碍	持续时间	控制车辆	乘客数量	道路类型	伤亡情况	车损(万)
1	2018	约10.00 km	睡眠不足	无	全面性	有	<3.00 min	不能	0	高架出口	无	约13.00
2	2018	约3.00 km	无	头晕	局灶性	有	<5.00 min	部分控制	1	郊区道路	无	约0.10
3	2021	数百米	空腹	不能回忆	局灶性	有	<3.00 min	不能	0	市区道路	有	约20.00
4	2013	约50.00 km	精神压力	头晕不适	局灶性	有	数10 s	部分控制	1	高速入口	无	约0.20
5	2023	约8.00 km	劳累	无	局灶性	有	数10 s	不能	0	市区道路	无	约0.40

注：驾车里程、持续时间、车损为病例回忆所得，故均以整数统计。发作类型：病例1为全面强直-阵挛发作，病例2和3均为局灶性发作伴有意识障碍，进展为全面性发作，病例4和5为局灶性发作伴意识障碍。乘客数量：事故发生时，病例2(后排座1人)；病例4(副驾驶1人)。伤亡情况：病例3患者自己多发伤，致路面骑电动车1人死亡，车辆严重撞击路边墙体方才停下，墙体倒塌。车损：自车和他车维修费用，以人民币(元)计算

患者明确有发作前头胀、脑鸣和头晕不适等先兆表现，2例患者无先兆，另外1例患者可能因自身多发伤不能回忆发作前情形。5例患者驾驶车辆均为私家车(轿车)；痫性发作时有3例患者车辆完全失控，另外2例不能完全控制车辆，部分依靠外力停车；2例患者车内有乘客目击整个过程，分别为后排座1名、副驾驶1名。

2.3 伤害情况

5例患者分别在市区高架路出口、郊区道路、市区普通道路和高速入口发生交通事故，其中1例患者发生恶性交通事故，造成患者自身多发伤且1名电动车骑行人员死亡，车辆报废，车损价值约为20.00万元人民币；另4例患者未造成人员伤亡，但均有不同程度车辆损坏(自车和他车)，1例所致车辆维修金额高达13.00万，另外3例为一般交通事故，车损分别为0.10、0.20、0.40万元。详见表2。

2.4 脑电图、核磁共振成像检查情况

5例患者均完善长程视频脑电图检查，其中有4例EEG结果阳性，分别表现为发作间期两半球、前头部为著广泛的痫样放电(例1, 图1a)；发作间期两侧颞区痫样放电(例2, 图1b)；发作间期左侧颞区痫样放电(例4~5)；例3发作间期EEG结果

呈阴性。3例患者MRI分别表现为双侧额叶缺血灶、右颞底蛛网膜囊肿、颅内放射冠区缺血灶；另2例患者MRI未见明显异常。

综合以上判断，全部5例患者驾驶中首次发作为痫性发作，结合临床表现、相关辅助检查及随访资料支持癫痫的诊断，5例患者的病因诊断如下：病例1为特发性癫痫，余4例均为隐源性。所有患者排除非癫痫诊断，包括药物滥用、晕厥、心因性非癫痫发作、短暂性脑缺血发作、偏头痛、位置性眩晕或其他无法分类的非癫痫事件。

2.5 目前诊疗、预后及驾驶相关情况

癫痫专科临床医师告知患者中国禁止癫痫患者持有驾照和驾驶机动车相关法律，嘱其停止驾驶机动车。近1年内，例1规律服药无癫痫复发；例2发作频率1~3次/月，表现为伴或不伴有意识障碍的局灶性发作；例3于2024年6月自行停药3天复发1次，伴有意识障碍的局灶性发作；例4癫痫发作2~4次/月，多集中在当月的1天内发生，为不伴有意识障碍的局灶性发作；例5首次痫性发作10余天后开车时再发作一次，确诊治疗后未再发作。首次痫性发作后，例1、5驾驶频率减少，例4驾驶频率并无改变，即使诊断癫痫后仍然违规驾驶，例4偶有存在驾车时局灶性发作，不伴

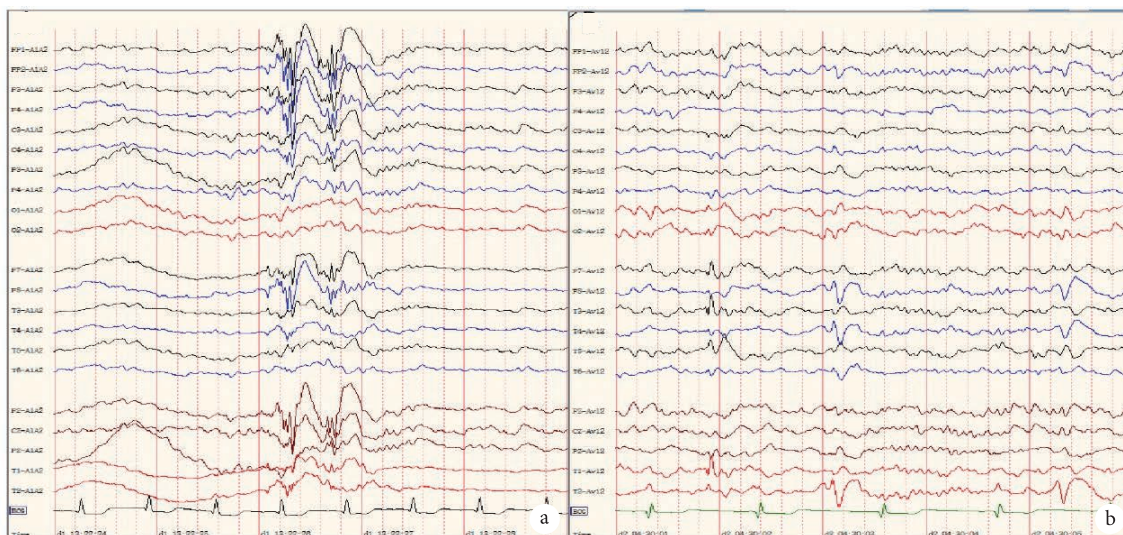


图1 例1、2患者脑电图

a. 例1患者发作间期前头部为著的广泛放电,持续约1s,双侧耳导电极参考,灵敏度15 uV/mm,低频滤波1 Hz,高频滤波70 Hz; b. 例2患者发作间期两侧颞区尖慢波,平均参考导联,灵敏度7 uV/mm,低频滤波1 Hz,高频滤波70 Hz

有意识障碍,持续仅几秒,未再导致交通事故发生,例5第2次痫性发作仍发生于开车时,再次造成交通事故(撞上高架路护栏,有车损但无人员伤亡);例2于2021年8月后(确诊癫痫5个月)停止驾驶;例3因过失导致严重交通事故(致人死亡),吊销驾照5年,判处有期徒刑9个月,缓期执行。

3 讨论

本文5例癫痫患者均在驾驶机动车时出现首次痫性发作,并导致交通事故发生,其中一起事故造成1人死亡,5例均有自身和(或)公共财产的损失。驾驶中首次痫性发作这一现象看似偶然,可能并不少见,间接反映癫痫与驾驶问题的严峻性。部分患者癫痫明确诊断后继续违规驾驶,严重危害自身和公共安全。

据研究,癫痫患者发生车祸的风险较非癫痫患者要高1.80倍^[11],癫痫患者的致死性撞车发生率是心血管和高血压疾病患者的2.30倍,是糖尿病患者的4.60倍^[12]。随着城市化的进程,机动车和驾驶人数量迅猛增加,同时癫痫患者数量上升,患者在驾驶机动车时首次痫性发作不容忽视,那么关注这一现象将变得更加有现实意义。

本研究中5例患者发生交通事故时的首次痫性发作为全面强直-阵挛发作或部分性发作,均伴有意识障碍,痫性发作时意识损害影响患者的驾驶能力^[13],增加交通事故发生的风险。其中3例患者在首次痫性发作后一段时间内继续驾车,1例驾驶

中未再出现痫性发作;1例开车时出现不伴有意识障碍的局灶性发作,交通事故未再发生;1例患者首次痫性发作后的第二次发作竟仍然发生于开车时,无法控制车辆,再次导致交通事故。尽管2例患者痫性发作前有先兆发生,可部分控制车辆,未造成严重的交通事故,但既往研究显示,癫痫患者驾驶中先兆出现对于避免或减少交通事故是否具有保护作用,尚无明确的结论^[14-16]。因此患者首次痫性发作后应立即停止驾驶,避免带来更为严重的危害。

首次痫性发作后,尤其是驾驶过程中发生,更要引起患者和医务人员足够认识,强调系统和完整的病史及调查的重要性,及时进行诊断和治疗,也可为未来是否停止驾驶提供依据。癫痫患者在驾驶时首次痫性发作后,出于各种原因,如交通事故轻微、对癫痫这一疾病认识不足等情况,并未重视,以至于没有立即至医院就诊,存在极大的隐患。加拿大一项研究发现,在158例有首次痫性发作或新诊断癫痫的患者中,13例(8.20%)被确认为在驾驶时首次痫性发作^[8]。因此,首次痫性发作于驾驶过程中的癫痫患者可能并不少见,只是被我们忽略。建议医务人员及相关部门重视这一现象,呼吁推进医疗系统与交通执法部门之间特定信息共享,使交通管理部门的工作人员适时掌握和监测驾驶人员的身体状况和疾病相关数据,对于驾驶人员有突发疾病或不宜驾车的状况及时预警,提醒驾驶员中止驾车行为,甚至依法吊销驾照。加大癫痫中心和专病门诊建设,必要时可开设首次癫痫发作专

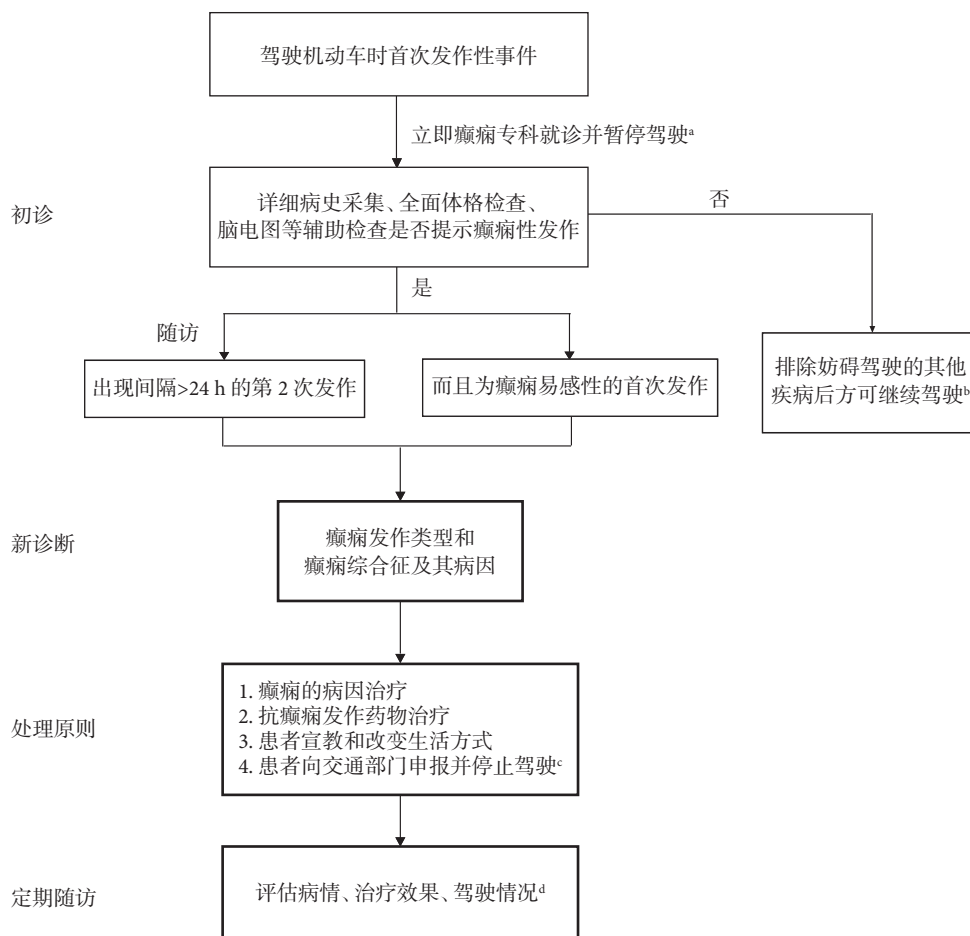


图 2 癫痫患者驾车时首次痫性发作后应对策略建议

与驾驶相关的内容：a, 参考国内外法律规定；b 和 c, 参考中国的交通法规；d, 参考中国抗癫痫协会编著《临床诊疗指南·癫痫病分册（2023 修订版）》第十一章癫痫患者的综合管理

病门诊，普及癫痫与驾驶相关知识，为患者提供专业的咨询和诊治。

国外对首次痫性发作后有限制驾驶的规定。目前，大多数国家规定，经历过一次无诱发的痫性发作患者至少禁止驾驶 6 个月（在明显有诱发的发作情况下，通常是 3 个月），主要是因为研究表明，在第一次痫性发作后的 6 个月复发风险最高^[17]。中国禁止癫痫患者申请和持有机动车驾驶证，但对于首次发作的患者并无详细规定。国际抗癫痫联盟 2014 年发布的癫痫诊断标准中首次无诱发的发作后未来 10 年复发风险超过 60.00%，也可以诊断为癫痫，不必有间隔 24 h 的第二次发作才诊断为癫痫^[9]。那么对于患者首次发作如果明确或高度怀疑为痫性发作，应立即建议患者停止驾驶。加拿大汽车运输管理委员会目前建议所有经历过一次无诱发的痫性发作患者在获许驾驶任何种类的机动车之前，都要经过详细的神经系统评估和脑电图检查，如果脑电图显示出癫痫样活动，则暂停驾驶 6 个月^[18]。在中国现有情况下，建议患者在首次痫

性发作后立即停止驾驶，完善上述评估和检查，首先排除癫痫，其次排除其他法律规定的妨碍驾驶的疾病后，患者方可继续驾驶，详见图 2。本文 5 例患者有 4 例首次痫性发作后仍如常开车，其中 1 例患者癫痫确诊 5 个月后方停止驾驶，可见提高癫痫患者对癫痫与驾驶相关法规的知晓率和依从性非常迫切。

综上所述，驾驶中首次痫性发作看似偶然，实际可能并不少见，由此导致的交通事故可能是致命的，需要引起医患双方足够的重视，强调遵守中国相关法律规定，避免违规驾驶，维护患者自身和公共安全。

声明 本文仅针对当下情况展开讨论，仅代表作者观点。由于数据相对缺乏且不完善，本文撰写组将继续跟进相关规定，及时更新讨论意见。本文不作为任何法律法规依据，若结合临床和患者自身情况具体应用所产生的不良后果，撰写组不承担任何法律责任。参与本文撰写的所有人员均不存在业务及经济方面的利益冲突。

参考文献

- 1 Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy in adults. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- 2 中华人民共和国公安部. 全国机动车保有量达4.35亿辆驾驶人达5.23亿人, 新能源汽车保有量超过2000万辆[EB/OL]. [2024-10-15]. <https://www.mps.gov.cn/n2254314/n6409334/c8837510/content.html>.
- 3 王怡青, 黄适存, 徐月娟, 等. 住院医师对癫痫与驾驶认知和态度的问卷调查. *临床神经病学杂志*, 2019, 32 (02): 91-94.
- 4 徐月娟, 胡小伟, 方琪. 癫痫与驾驶. *中华医学杂志*, 2018, 98(3): 231-233.
- 5 胡小伟, 张敏, 王岩, 等. 国内外癫痫患者驾驶机动车的现状分析. *临床神经病学杂志*, 2022, 35 (5): 395-398.
- 6 Chen J, Yan B, Lu H, *et al.* Driving among patients with epilepsy in West China. *Epilepsy & Behavior*, 2014, 33: 1-6.
- 7 李佳音, 吉思瑶, 王岩, 等. 7例未明确诊断患者癫痫样发作致交通事故分析. *中华神经科杂志*, 2023, 56 (5): 521-525.
- 8 Pohlmann-Eden B, Hynick N, Legg K. First seizure while driving (FSWD)--an underestimated phenomenon? *Can J Neurol Sci*, 2013, 40 (4): 540-545.
- 9 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- 10 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.
- 11 Commission E. Epilepsy and Driving in Europe. A report of the Second European Working Group on Epilepsy and Driving, an advisory board to the Driving Licence Committee of the European Union[R/OL]. [2023-02-04]. https://road-safety.transport.ec.europa.eu/system/files/2021-07/epilepsy_and_driving_in_europe_final_report_v2_en.pdf.
- 12 Sheth SG, Krauss G, Krumholz A, *et al.* Mortality in epilepsy: driving fatalities vs other causes of death in patients with epilepsy. *Neurology*, 2004, 63(6): 1002-1007.
- 13 Yang L, Morland TB, Schmits K, *et al.* A prospective study of loss of consciousness in epilepsy using virtual reality driving simulation and other video games. *Epilepsy & Behavior*, 2010, 18 (3): 238-246.
- 14 Taylor J, Chadwick D, Johnson T. Risk of accidents in drivers with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1996, 60(6): 621-627.
- 15 Punia V, Farooque P, Chen W, *et al.* Epileptic auras and their role in driving safety in people with epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56(11): e182-e185.
- 16 Li S, Chen J, Tong X, *et al.* Factors associated with seizure-related motor vehicle accidents among patients with epilepsy in West China. *Seizure*, 2019, 66: 42-46.
- 17 Pohlmann-Eden B, Beghi E, Camfield C, *et al.* The first seizure and its management in adults and children. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 2006, 332(7537): 339-342.
- 18 CCMTA. National Safety Code for Motor Carriers[S/OL]. [2023-02-11]. <https://www.ccmta.ca/en/national-safety-code>.

收稿日期: 2024-10-16 修回日期: 2024-11-18

Krüppel 样因子 4 在谷氨酸诱导小鼠海马神经元氧化损伤模型中的表达及其作用机制



杨阳¹, 孙洪英², 策乐木格¹, 车力格尔¹

1. 内蒙古科技大学包头医学院 (包头 014000)

2. 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院 神经内科 (包头 014000)

【摘要】 目的 探讨 Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 在谷氨酸诱导的癫痫小鼠海马神经元氧化损伤模型中的作用机制。方法 为明确 KLF4 与谷氨酸在癫痫中氧化毒性的作用, 采用小鼠海马神经元细胞系 (HT22), 使用谷氨酸诱导形成神经元死亡兴奋毒性细胞模型作为体外癫痫实验模型, 使用 Real-Time PCR 检测 KLF4 的表达水平。使用 KLF4 特异性 siRNA 转染 HT22 细胞, 将实验分为: 对照组 (Ctrl 组) 和谷氨酸诱导组 (Glu 组), 又分为 2 个亚组: Glu+siKLF4-1 组和 Glu+siKLF4-2 组。采用 CCK8 法检测各组的细胞活力。结果 KLF4 在谷氨酸诱导 HT22 细胞癫痫模型中显著升高, 而下调 KLF4 改善了谷氨酸诱导 HT22 细胞癫痫模型中神经元的增殖及活力。结论 癫痫小鼠海马神经元细胞中 KLF4 呈高表达, 而下调 KLF4 改善了谷氨酸诱导的 HT22 细胞的增殖功能及活力, 表明 KLF4 可能通过参与调控氧化应激反应促进了癫痫的发生发展。

【关键词】 Krüppel 样因子 4; 癫痫; 谷氨酸; 氧化应激

The mechanism of Krüppel-like factor 4 in glutamate-induced hippocampal neurons of epileptic mice

YANG Yang¹, SUN Hongying², Celemuge¹, Cheliger¹

1. Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014000, China

2. Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014000, China

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

【Abstract】 Objective Explore the mechanism of action of Krüppel-like factor 4 (KLF4) in the oxidative damage model of hippocampal neurons in mice induced by glutamate. **Methods** To clarify the role of KLF4 and glutamate in the oxidative toxicity of epilepsy, the mouse hippocampal neuron cell line (HT22) was adopted, and a neuronal death excitotoxicity cell model was formed by induction with glutamate as the in vitro epilepsy experimental model. The expression level of KLF4 was detected by Real-Time PCR. HT22 cells were transfected with KLF4-specific siRNA, and the experiments were grouped as follows: Ctrl group, Glu group, Glu + siKLF4-1 group, and Glu + siKLF4-2 group. The cell viability of each group was detected by the CCK8 method. **Results** KLF4 was significantly increased in the epilepsy model of HT22 cells induced by glutamate, while downregulation of KLF4 improved the proliferation and viability of neurons in the epilepsy model of HT22 cells induced by glutamate. **Conclusion** In the hippocampal neuron cells of epileptic mice, KLF4 is highly expressed. The downregulation of KLF4 improves the proliferation function and vitality of glutamate-induced HT22 cells, indicating that KLF4 may contribute to the occurrence and development of epilepsy by participating in the regulation of oxidative stress responses.

【Key words】 Krüppel-like factor 4; Epilepsy; Glutamate; Oxidative stress



此,寻找潜在的原因和更有效的治疗方法以提高患者的生活质量就变得尤为重要。许多相关研究在癫痫动物模型和癫痫患者中发现与氧化应激密切相关。癫痫发作时会刺激产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS), ROS 可以加重氧化应激系统的紊乱,进一步加重癫痫脑损伤^[2]。

在癫痫的发病机制中,伴随着多种与氧化功能相关的分子标志物的改变。其中包括 KLF4, KLF4 是一种多功能转录因子,其富集于内皮细胞中且介导炎症信号的激活^[3],其参与癫痫的机制可能与神经炎症、轴突再生、神经保护作用 and 神经递质及其受体功能异常等相关^[4]。本研究为进一步探讨 KLF4 在癫痫发病中的作用机制,验证是否通过氧化应激参与癫痫发病,为寻找癫痫新的治疗靶点提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验细胞 选取小鼠海马神经元细胞系 (HT22 细胞),购于中科院细胞库。HT22 细胞培养于 DMEM 培养基中。

1.1.2 主要仪器及试剂 荧光定量 PCR 仪 (ABI, 美国)、生物安全柜 (Thermo, 美国)、二氧化碳培养箱 (Thermo, 美国)、核酸蛋白分析仪 (Eppendorf, 德国)、SYNER GTMX 酶标仪 (Biotek, 美国)、流式细胞仪 FACS Aria (BD, 美国)、胎牛血清 (Thermo, 美国)、细胞裂解液 (北京 Solarbio 公司)、L-谷氨酸 (glutamic acid, Glu) (Sigma, 美国)、Kainic acid (Abcam, 美国)、KLF4 siRNA (通用生物, 中国)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 HT22 细胞分别种植在 6 孔板或 96 孔板中,并在 37℃、5% CO₂ 的环境中预培养 24 h 后进行实验。实验分成两组:对照组、谷氨酸诱导模型组[该组用谷氨酸 (Glu) 处理 24 h,终浓度为 5 mM]。

1.2.2 Real-Time PCR HT22 细胞中加入 1 ml TRIzol 裂解液提取细胞中总 RNA,将其逆转录为 cDNA,配置 PCR 反应体系并设置反应条件,用 GAPDH 作为内参对照。引物信息见表 1。

1.2.3 KLF4 特异性 siRNA 转染 HT-22 细胞 复苏 HT22 细胞,准备 50 μL 不含血清培养基 Opti-MEM 培养液分别和 2 μL lipofactamine 2000, 1.25 μL 20 μM siRNA 混合,混匀,室温放置 5 min 备用;将混匀后的两种培养液混合,混匀,室温放置 20 min,然

表 1 引物设计

Gene	Primer direction	Sequence
KLF4	PCR primer F	5'-GGCGAGTCTGACATGGCTG-3'
	PCR primer R	5'-GCTGGACGCAGTGTCTTCTC-3'
GAPDH	PCR primer F	5'-AGGTCGGTGTGAACGGATTG-3'
	PCR primer R	5'-GGGGTCGTTGATGGCAACA-3'

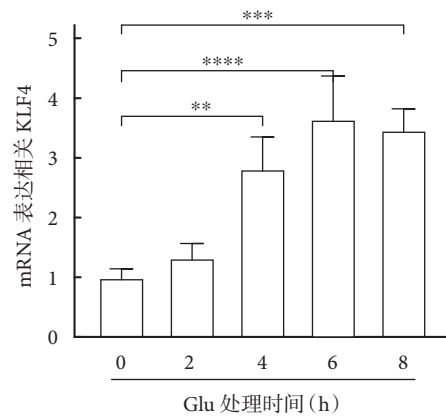


图 1 Glu 诱导的 HT22 癫痫细胞模型中 KLF4 的表达情况

后加入到细胞培养液中,充分混匀,细胞箱子中培养 6 h 换新鲜培养液。

1.2.4 Western blot 从各组 HT22 细胞和裂解缓冲液中分离出蛋白质提取物,BCA 法测定蛋白含量,100℃ 变性 10 min,配置 SDS 胶,上样,80 V 恒压电泳 60 min,转为 120 V 恒压电泳 80 min。300 mA 恒流转膜 130 min,室温牛奶封闭 2 h,洗涤缓冲液 (tris buffered saline with tween 20, TBST) 洗,裁条带,一抗 4℃ 孵育过夜,二抗室温孵育 2 h, TBST 洗,配制发光液,曝光,利用 ImageJ 软件分析灰度值。

1.2.5 CCK-8 法 收集转染以及药物处理后的 HT22 细胞,调整细胞悬液浓度,96 孔板每孔加入 100 μl, 5% CO₂, 37℃ 培养细胞 24 h,每孔加入 10 μl CCK-8 溶液。继续孵育 1 h,目测染色程度,酶标仪于 450 nm 测定每孔吸光度。

1.2.6 统计学方法 实验作图采用 GraphPad Prism 9.5 软件。数据分析采用 spss 26.0 软件进行数据的统计学处理,所有的数据记录为均数±标准误。计量资料两组间比较采用独立样本 t 检验, P ≤ 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Glu 诱导的 HT22 癫痫细胞模型中 KLF4 的表达情况

运用 Real-Time PCR 检测谷氨酸诱导 HT22 细胞癫痫模型中 KLF4 不同时间表达情况,结果显

示：Glu 诱导的 HT22 细胞癫痫模型中 KLF4 的表达增加 (见图 1)，且差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.2 Western blot 检测 KLF4 特异性 siRNA 转染 HT-22 细胞

运用 Western blot 检测 KLF4 特异性 siRNA 转染 HT-22 细胞，结果显示：与对照组相比，KLF4 的表达显著下调，见图 2，且差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.3 CCK-8 法检测 HT-22 细胞活力

CCK8 试剂盒检测各组细胞活力，结果显示：与对照组相比，Glu 组细胞增殖能力明显降低，而 Glu+siKLF4-1 组、Glu+siKLF4-2 组细胞增殖能力相对降低，与 Glu 组相比，Glu+siKLF4-1 组、Glu+siKLF4-2 组细胞增殖能力相对提升，见图 3，且差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

3 讨论

癫痫的发病机制十分复杂，普遍的学说认为是大脑中兴奋性和抑制性神经递质的相对不平衡而发生的，Glu 是中枢神经系统中具有兴奋作用的主要神经递质之一，可引起神经元过度兴奋而导致癫痫。同时，癫痫发生过程中 Glu 的毒性作用可加重神经元细胞的氧化应激，进一步加重癫痫的活动^[5]。与其他器官相比，大脑具有高代谢的特性，神经元大量消耗氧气，产生大量的 ROS，这些潜在的分子引起了氧化应激，氧化应激又与癫痫的许多生理和分子机制交织在一起^[6]。因此，神经元兴奋性增加导致癫痫发作，伴随着 ROS 的产生和由此形成的氧化应激加重了神经元的死亡；这些因素可能就是癫痫发作的关键性特征。探索这些关键性特征可能为癫痫病因以及抑制痫性发作提供新思路。

癫痫、氧化应激也与神经炎症有关，缺氧-氧化应激-炎症是一个相互激活的恶性循环，炎症的恶性循环进一步加重了神经细胞的功能障碍和细胞凋亡，导致了癫痫的加重。抗氧化应激和抗炎作用在癫痫的治疗中就显得尤为重要。许多转录因子参与了氧化应激这一生理过程，KLF4 在其中扮演重要的角色，KLF4 是一种多功能转录因子，参与调节神经炎症、神经元凋亡和突触再生等多种细胞过程^[7]。结合国内外研究发现，KLF4 参与癫痫的机制可能与神经炎症、轴突再生、神经保护作用 and 神经递质及其受体功能异常等相关。目前的研究表明，KLF4 敲除小鼠海马中，小胶质细胞标志物、星形胶质细胞标志物显著升高并且补体信号通路亢进，这表明 KLF4 敲除会参与诱导炎症反应发作^[8]，其可

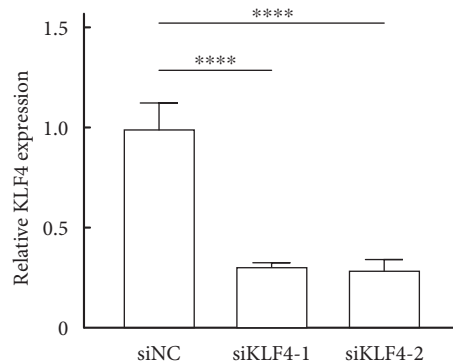


图 2 Western blot 检测 KLF4 特异性 siRNA 转染 HT-22 细胞

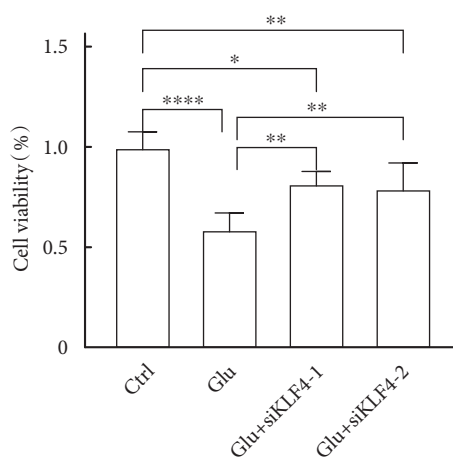


图 3 CCK8 法检测各组细胞增殖能力

能通过介导炎症信号参与了癫痫的氧化应激。也有研究发现，Glu 能刺激触发神经元中 KLF4 mRNA 和蛋白水平的快速升高^[9]，KLF4 可能通过调控 Glu 兴奋性信号传递等影响癫痫发作。然而其中的因果关系尚不明确，我们据此设计体内体外实验阐明 KLF4-氧化应激-Glu 参与癫痫发生的关系。

本研究为了探讨 KLF4 对癫痫诱导的神经元死亡的影响，使用 Glu 诱导的神经元死亡兴奋毒性细胞模型作为体外癫痫实验模型，运用 Real-Time PCR 检测 KLF4 的表达水平显著升高，初步提示了 KLF4 可能调控氧化应激来参与癫痫。为了进一步验证，使用 KLF4 特异性 siRNA 转染 HT-22 细胞来沉默 KLF4，采用 CCK8 法检测各组的细胞功能，我们得出结论：沉默 KLF4 能增强 HT22 细胞对 Glu 氧化毒性的拮抗作用，提高细胞活力。上述研究初步说明 KLF4 可能通过参与调控氧化应激反应来影响癫痫的发生发展。

但本研究存在一定的局限性，仅在 KLF4 对癫痫的作用机制在 Glu 的氧化毒性层面进行初步探讨，那么 KLF4 是否会通过调节 ROS 的水平从而发

挥细胞保护作用? 后续可以通过测定 ROS 相关因子及通路进一步明确 KLF4 在癫痫细胞模型中参与氧化应激的作用机制。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Asadi-Pooya A A, Brigo F, Lattanzi S, *et al.* Adult epilepsy. *The Lancet*, 2023, 402(10399): 412-424.
- 2 Li X, Quan P, Si Y, *et al.* The microRNA-211-5p/P2RX7/ERK/GPX4 axis regulates epilepsy-associated neuronal ferroptosis and oxidative stress. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 13.
- 3 Ghaleb AM, Yang VW. Krüppel-like factor 4 (KLF4): what we currently know. *Gene*, 2017, 611: 27-37.
- 4 杨阳, 孙洪英. Krüppel样因子4在神经系统疾病中的作用研究进展. *癫痫杂志*, 2024, 10(2): 141-146.
- 5 Akyuz E, Polat A K, Eroglu E, *et al.* Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: an updated review. *Life sciences*, 2021, 265: 118826.
- 6 Parsons ALM, Bucknor EMV, Castroflorio E, *et al.* The interconnected mechanisms of oxidative stress and neuroinflammation in epilepsy. *Antioxidants*, 2022, 11(1): 157.
- 7 Chen Y, Chen J, Chen Y, *et al.* miR-146a/KLF4 axis in epileptic mice: a novel regulator of synaptic plasticity involving STAT3 signaling. *Brain Research*, 2022, 1790: 147988.
- 8 许文博. 条件性KLF4敲除小鼠的建立及癫痫分子发病机制研究. 吉林大学, 硕士学位论文, 2022.
- 9 Zhu S, Tai C, MacVicar BA, *et al.* Glutamatergic stimulation triggers rapid Krüppel-like factor 4 expression in neurons and the overexpression of KLF4 sensitizes neurons to NMDA-induced caspase-3 activity. *Brain Res*, 2009, 1250: 49-62.

收稿日期: 2024-11-08 修回日期: 2024-12-09

基于图论的脑网络在发育性癫痫性脑病中的应用



孙鑫彬, 刘智胜, 孙丹

华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 神经内科(武汉 430000)

【摘要】 发育性癫痫性脑病 (developmental and epileptic encephalopathy, DEE) 是一类严重影响儿童神经系统发育的疾病, 其特征为频繁的癫痫发作和严重的神经发育障碍。这类疾病不仅影响儿童的生活质量, 还给家庭和社会带来了沉重的负担。近年来, 脑网络理论的发展为理解 DEE 的病理机制提供了新的视角, 尤其是结构性和功能性脑网络在癫痫发病过程中的作用引起了广泛关注。本文将系统论述发育性癫痫性脑病中结构和功能脑网络的研究进展, 强调这些网络在癫痫发作、疾病进展及预后评估中的重要性。

【关键词】 发育性癫痫性脑病; 脑网络; 图论; 功能连接; 结构连接

Application of graph theory-based brain network in developmental and epileptic encephalopathy

SUN Xinbin, LIU Zhisheng, SUN dan

Department of Neurology, Wuhan Children's Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, China

Corresponding author: SUN Dan, Email: bloveriver@163.com

【Abstract】 Developmental and epileptic encephalopathy (DEE) is a group of diseases that severely affects the neurological development of children, characterized by frequent seizures and significant neurodevelopmental impairments. These diseases not only impact the quality of life of affected children but also impose a heavy burden on families and society. In recent years, the development of brain network theory has provided a new perspective on understanding the pathological mechanisms of DEE, especially the role of structural and functional brain networks in the process of epilepsy. This review systematically summarized the research progress of structural and functional brain networks in DEE, highlighted their importance in seizure activity, disease progression, and prognosis evaluation.

【Key words】 Developmental and epileptic encephalopathy; Brain network; Graph theory; Functional connectivity; Structural connectivity

发育性癫痫性脑病 (developmental and epileptic encephalopathy, DEE) 是一组临床和遗传异质的神经系统疾病, 起病年龄早, 通常在婴儿期或儿童期起病, 主要表现为频繁的癫痫发作以及认知和行为障碍等脑异常表现, 即使癫痫发作控制, 其脑表现也不能恢复, 甚至会随着年龄增长继续加重^[1-3]。国际抗癫痫联盟对这类疾病进行了分类, 包括婴儿癫痫性痉挛综合征 (infantile epileptic spasm syndrome, IESS)、Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS) 等, 同时囊括了一些起始于婴儿期及新生儿期

的病因特异性癫痫综合征^[1]。DEE 病因复杂, 目前研究认为遗传性病因起重要作用。随着基因二代及三代测序的不断发展, 现已发现超 900 种单基因致病基因, 涉及离子通道障碍、转运蛋白障碍、膜运输调节障碍及细胞代谢及信号转导障碍等^[2, 4-5]。此类疾病危害严重, 必须加以重视。

1 癫痫脑网络

1.1 概述

近年来, 越来越多的研究支持将癫痫视为一种脑网络疾病^[6]。癫痫脑网络是指癫痫发作时, 大脑神经元之间相互作用形成的复杂网络结构, 通常分为功能网络和结构网络^[7]。通过多种神经影像学技



表 1 常用网络属性指标

网络属性	意义
节点度 (ND)	代表了连接当前节点与其他节点的边数, 是脑网络最基本且最重要的属性之一。节点度越大的节点在网络中拥有越高的重要性。
中介中心度 (BC)	指节点在网络中作为中介连接其他节点的能力, 值越大说明节点在网络中越重要。
特征路径长度 (CPL)	指两个节点之间最短路径的平均值, 用于衡量网络整体的通讯效率, 其值越大, 不同节点间信息传递速度越慢, 反之, 信息传递速度越快。
全局效率 (GE)	指两节点的最短路径长度倒数的平均值, 代表对于远距离信息处理的能力, 其值越大, 传递速度越快
聚合系数 (CC)	指的是某个节点的邻居节点间互相连接的概率, 衡量网络局部连接紧密度的参数。高聚类系数意味着该区域连接更加紧密
局部效率 (LE)	指网络中每个节点到其余节点的最短路径长度的倒数之和相加与该网络中的节点数的比值。反映的是网络内局部区域进行信息传输的能力, 其值越大, 说明给定网络内局部区域的信息传输越高效。
小世界网络	同时拥有较高的聚类系数和较短的最短路径长度。代表了大脑信息处理的分化和整合功能。

术和分析方法, 主要从结构 (基于不同脑区间的解剖连接) 和功能 (不同脑区之间的同步活动) 两个方面进行研究。

1.2 图论分析在脑网络中的应用

图论是一种用于描述和分析复杂网络的数学工具, 目前已在脑网络研究中得到广泛应用^[8]。它提供了量化描述脑网络组织模式的途径, 能够帮助量化大脑的组织特性并分析脑网络的拓扑结构特征。在图论中, 脑网络由节点 (node) 和连接这些节点的边 (edge) 组成。节点代表不同脑区, 而边则代表不同脑区的结构性或功能性连接^[7]。通过图论的分析方法对脑网络的拓扑属性进行量化, 探索这些网络属性与疾病机制之间的关系, 常用网络属性指标见表 1^[9-10]。

1.3 结构脑网络

结构性脑网络是指基于脑内神经元之间解剖连接所构建的网络。它通过神经纤维束和脑区之间的物理联系, 反映脑的结构性整合和局部分离特性。运用结构核磁共振 (structural magnetic resonance imaging, sMRI), 通过对不同组织中的水分子进行成像, 从而显示大脑的结构信息, 用于观察脑结构的整体形态学变化^[11]; 弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 用于测量水分子在脑白质纤维中的扩散特性, 显示白质纤维束走行和完整性的信息, 同时进行跟踪及测量, 从而根据纤维束相互连接的区域来推断大脑网络结构间的连通性^[12]。

1.4 功能脑网络

功能性脑网络基于不同脑区间功能活动的同步性构建, 反映了大脑在不同状态下的动态连接特性。功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 通过测量大脑血氧水平依赖 (blood

oxygen level dependent, BOLD) 信号的变化来监测大脑活动的变化, 间接反映大脑区域神经元电信号的活动, 通过对不同脑区活跃度的信号分析不同脑区间的功能连接, 从而评估脑网络^[13]。脑电图 (electroencephalography, EEG) 和脑磁图 (magnetoencephalography, MEG) 分别记录神经元的电场和磁场变化, 基于时间序列分析构建的脑网络可以用来描述大脑的相关活动^[14-15]。

2 脑网络在发育性癫痫性脑病中的研究

2.1 结构脑网络的研究

大量研究提供了越来越多的证据表明, 癫痫脑网络在结构和功能上与健康大脑网络不同^[16]。随着 sMRI 及 DTI 的应用, 允许在不同空间分辨率级别 (从毫米大小的体素到皮质区域等) 对整个大脑进行非侵入性研究, 探测大脑的拓扑组织^[17-18]。基于 DWI 的区域的区域空间统计 (tract-based spatial statistics, TBSS) 研究均发现了不明原因的 IESS 患儿病初的胼胝体、背侧脑干和小脑分数各向异性 (fractional anisotropy, FA) 值升高, 存在弥漫性皮质异常改变, 同时研究发现了右额白质中的 FA 与发育商呈负相关, 这表明早期额叶弥散变化对认知结局的预后评估价值^[19-20]。早期研究发现, *SCN1A* 突变的儿童大脑存在大规模的结构改变, 且临床表型越重, 脑萎缩表现越明显^[21-22]。Lenge 等^[23] 在通过形态学分析发现 DS 患儿的脑萎缩集中于海马、杏仁核和颞叶边缘皮层的萎缩变化, 重点是海马的萎缩, 同时, 在 *PCDH19* 突变相关的 DEE 患儿也发现了边缘网络区域、杏仁核及海马周围的萎缩, 尤其是在海马体积和形状方面差异显著^[24]。在全面性强直阵挛发作的患儿的研究中也发现患儿的海马皮质减少^[25]。这都表明了海马在 DEE 致病机制中起

到了关键作用,此外在对于 DS 成人患者的横断面研究中通过对临床表现观察到的锥体外系体征和步态异常似乎与海马进行性萎缩的变化趋势一致^[23]。

2.2 功能脑网络的研究

2.2.1 脑电图的研究 既往研究表明, IESS 患者和正常对照患者之间的 EEG 复杂性存在显著差异^[26]。Shrey 等^[27] 对于 EEG 的相关性分析发现 IESS 患儿与健康对照组相比其功能连接显著增强。还有研究发现发作期间快波的 CPL、ND 和 CC 降低,而 BC 增加,慢波的 CPL 和 BC 降低,而 ND 和 CC 增加,这表明 IESS 患儿具有更强、更稳定的功能网络^[28-29]。此外通过对于发作前后的脑网络改变的属性差异, Zheng 等^[30] 通过相关性、相干性、锁相值等多种方法构建的功能网络比较发作前后脑网络的改变,进一步验证相关脑电定量分析指标可作为 IESS 脑功能状态的神经生物学标志物。同时发现额及颞叶区域之间的相干性在低频段显著降低与患儿认知损害相关。此外对于 Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 的研究中发现患者的脑网络的 CC、GE 和 LE 有增加的趋势, CPL 降低,说明全局和局部连接较正常对照组均增强,同时发现越难控制发作 LGS 的连通性增强更显著^[31]。

2.2.2 fMRI 的研究 既往对于癫痫患儿的静息态动态脑网络研究发现了功能拓扑显著改变^[32]。在遗传学全面性癫痫 (idiopathic generalized epilepsy, IGE) 患者中,发现患儿丘脑皮质网与健康对照组相比皮层间连通性增强,而丘脑网络内连接更加局限^[33]。进一步研究发现, IGE 患者和健康对照患者的全局网络属性未见明显改变,而是局部脑网络功能的重组,这种重组导致前额叶区和默认模式网络 (default mode network, DMN) 功能的异常,解释了相关认知障碍的作用机制,同时也证明了其异常网络连接重组可作为疾病的诊断依据^[34]。在 IESS 研究中发现患儿脑网络同样具备小世界属性,相较于对照组传递信息的能力更强,同时发现部分脑区局部效率降低,可能反映了 IESS 患者大脑网络中功能分离和整合之间的不平衡^[35]。同时结合区域同质化研究中发现 IESS 患儿在双侧丘脑局部神经元活动异常增强,即丘脑在皮层下结构在癫痫发作中起重要作用^[36]。此外研究发现该类患儿也发现了默认模式网络异常连接降低与认知受损相关^[34-35, 37]。

2.3 多模态联合研究

通过结合 fMRI 和 EEG,研究可以利用 fMRI 的空间优势和 EEG 的时间优势,可以对指定区域

内的事件相关电位进行更精细的时间进程评估。在高度失律的脑电图期间,可以观察到脑干、壳核及皮质区域的代谢信号变化^[36-37, 38]。癫痫放电期间,前额叶皮质—丘脑—脑干回路似乎被激活, IESS 患者在发作间期表现出连接强度的广泛增加。同时 Siniatchkin 等^[38] 的研究发现了癫痫放电与大脑皮层 (尤其是丘脑) 的 BOLD 有关,同时高波幅慢波与皮层和皮层下结构的 BOLD 变化相关。这种高度失律期间皮层及皮层下建立异常的增强连贯模式中断了 IESS 患者的正常运动网络和功能,从而引发异常躯体动作。Japaridze 等^[39] 进一步通过源分析方法寻找大脑中高度失律期间癫痫活动的来源,研究发现脑干在其作用机制中起重要作用,同时发现从脑干向壳核和大脑皮层的上升信息流是最显著的方向,这表明了高度节律失常由广泛投射到基底神经节和大脑皮层的上行脑干通路引起的。而在 LGS 患儿的研究中发现,尽管病因不同,在 EEG-fMRI 研究显示,在阵发性快活动期间,额顶叶皮层和皮质下区域 (包括丘脑、尾状核、壳核、小脑和脑桥) 的 BOLD 信号均增强,表明 LGS 中的网络激活模式都非常相似,并且与病灶位置无关^[40]。Warren 等^[41] 进一步通过动态因果模型 (dynamic causal modeling, DCM) 对这些不同脑区在癫痫网络中的传播过程进行研究。发现阵发性快活动期间的癫痫发作通路从前额叶皮层传播到脑干、丘脑导致的继发性受累。然而对于 SCN1A 基因突变 Dravet 综合征的研究未发现与发作间期癫痫样放电相对应的 BOLD 信号^[42]。

3 脑网络在诊断中的应用

鉴于脑网络在 DEE 中研究广泛,目前研究已表明 DEE 往往伴随有脑区间连接的异常,图论方法能够有效量化这些异常连接。既往研究已发现不同类型的癫痫其脑网络存在差异性,如内侧颞叶癫痫中的脑网络表现出顶叶和额叶内的连接性降低^[43],而额叶癫痫中的脑网络表现出不同的连接模式,内部模块化增加,模块化间连接减少^[44],同时 β 和 γ 频段脑网络属性改变同 IESS 癫痫发作周期变化相关^[30]。因此,可通过相关脑网络分析方法来识别不同类型癫痫的脑网络特征,寻找相关生物标记物,来作为 DEE 患者诊断的辅助依据。此外,对于 IESS 的研究发现发作频率与 DMN 内的模块化内连接呈负相关,DMN 内连通性低常常代表认知受损^[35],这与临床表现为发育落后相关,通过图论分析以揭示 DEE 中脑网络的拓扑结构变化,有助

于了解癫痫的致病基础。

4 脑网络在预后和治疗中的应用

脑网络分析在癫痫具有显著的预后价值。Stacey 等^[45]的研究中发现 IESS 患儿的功能连接网络明显强于健康对照组, 同时发现治疗后未发作患儿的连接强度降低, 进一步研究了进展为 LGS 患儿的脑电图, 发现其功能连接网络强度随发作而增强, 这表明脑网络的改变与疾病的进展相关, 脑网络的拓扑结构与疾病的进展间存在相关性。随着疾病的进展, 患儿的脑网络也会发现显著的网络连接异常, 通过脑网络的改变可评估患儿预后情况。对于发作前后脑电图网络的相关性分析, 应用于临床预测癫痫发作^[28, 30]; 同时结合 IESS 药物治疗前后的网络连接特性, 研究者发现了不同的脑区间的连接及网络效率于患儿对抗发作药物的反应相关, 以此构建了药物疗效评估模型^[26, 46], 这可以指导医师制定合理的治疗方案, 尤其是对于药物难治性癫痫。不同的功能和结构神经影像学研究试图在网络层面阐明不同 DEE 类型的大脑作用机制, 有助于发现在 DEE 发展中的关键节点, 协助进行病灶定位, 进而可通过相关侵入性神经调控方式(包括迷走神经刺激疗法、深部电刺激、反应性神经刺激)或癫痫手术减少癫痫发作^[47]。

5 小结

目前, 癫痫脑网络已经得到公认, DEE 这类疾病致病机制尚不明确, 危害巨大, 通过不同神经影像学技术结合图论的脑网络分析方法的应用为更好地理解 DEE 开辟了新的潜力。在未来的研究中可进一步探索其疾病进展同脑网络异常改变间的相关性, 进一步认识这类疾病。

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.
- 郑小红, 周有峰, 胡春辉. 遗传性发育性癫痫性脑病神经生物学及临床诊治研究进展. *癫痫杂志*, 2024, 10(3): 254-259.
- Happ HC, Carvill GL. A 2020 View on the genetics of developmental and epileptic encephalopathies. *Epilepsy Curr*, 2020, 20(2): 90-96.
- 童培, 刘艳. 发育性及癫痫性脑病的遗传学研究进展. *癫痫杂志*, 2022, 8(4): 338-341.
- Guerrini R, Conti V, Mantegazza M, *et al.* Developmental and epileptic encephalopathies: from genetic heterogeneity to phenotypic continuum. *Physiol Rev*, 2023, 103(1): 433-513.
- Royer J, Bernhardt BC, Larivière S, *et al.* Epilepsy and brain network hubs. *Epilepsia*, 2022, 63(3): 537-550.
- van Diessen E, Diederer SJ, Braun KP, *et al.* Functional and structural brain networks in epilepsy: what have we learned? *Epilepsia*, 2013, 54(11): 1855-65.
- Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(3): 186-98.
- Sporns O. Graph theory methods: applications in brain networks. *Dialogues Clin Neurosci*, 2018, 20(2): 111-121.
- Gleichgerricht E, Kocher M, Bonilha L. Connectomics and graph theory analyses: Novel insights into network abnormalities in epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56(11): 1660-1668.
- Goodman AM, Szaflarski JP. Recent advances in neuroimaging of epilepsy. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(2): 811-826.
- Winkowski PJ, Sabisz A, Naumczyk P, *et al.* Understanding the physiopathology behind axial and radial diffusivity changes-what do we know? *Front Neurol*, 2018, 9: 92.
- Wurina, Zang YF, Zhao SG. Resting-state fMRI studies in epilepsy. *Neurosci Bull*, 2012, 28(4): 449-455.
- Mégevand P, Seeck M. Electroencephalography, magnetoencephalography and source localization: their value in epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31(2): 176-183.
- Baillet S. Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging. *Nat Neurosci*, 2017, 20(3): 327-339.
- Whelan CD, Altmann A, Botía JA, *et al.* Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *Brain*, 2018, 141(2): 391-408.
- Bröhl T, Rings T, Pukropski J, *et al.* The time-evolving epileptic brain network: concepts, definitions, accomplishments, perspectives. *Front Netw Physiol*, 2024, 16(3): 1338864.
- Zhang F, Daducci A, He Y, *et al.* Quantitative mapping of the brain's structural connectivity using diffusion MRI tractography: A review. *Neuroimage*, 2022, 249: 118870.
- Natsume J, Ogawa C, Fukasawa T, *et al.* White Matter Abnormality Correlates with Developmental and Seizure Outcomes in West Syndrome of Unknown Etiology. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(4): 698-705.
- Ogawa C, Kidokoro H, Fukasawa T, *et al.* Cytotoxic edema at onset in West syndrome of unknown etiology: A longitudinal diffusion tensor imaging study. *Epilepsia*, 2018, 59(2): 440-448.
- Lee YJ, Yum MS, Kim MJ, *et al.* Large-scale structural alteration of brain in epileptic children with SCN1A mutation. *Neuroimage Clin*, 2017, 15: 594-600.
- Guerrini R, Striano P, Catarino C, *et al.* Neuroimaging and neuropathology of Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2011, 52(Suppl 2): 30-34.
- Lenge M, Balestrini S, Mei D, *et al.* Morphometry and network-based atrophy patterns in SCN1A-related Dravet syndrome. *Cereb Cortex*, 2023, 33(16): 9532-9541.
- Lenge M, Balestrini S, Napolitano A, *et al.* Morphometric network-based abnormalities correlate with psychiatric comorbidities and gene expression in PCDH19-related developmental and epileptic encephalopathy. *Transl Psychiatry*, 2024, 14(1): 35.
- Wang J, Li Y, Wang Y, *et al.* Multimodal data and machine learning for detecting specific biomarkers in pediatric epilepsy

- patients with generalized tonic-clonic seizures. *Front Neurol*, 2018, 9: 1038.
- 26 Zhang CT, Sun YL, Shi WB, *et al.* Brain complexity predicts response to adrenocorticotrophic hormone in infantile epileptic spasms syndrome: a retrospective study. *Neurol Ther*, 2023, 12(1): 129-144.
- 27 Shrey DW, Kim McManus O, Rajaraman R, *et al.* Strength and stability of EEG functional connectivity predict treatment response in infants with epileptic spasms. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(10): 2137-2148.
- 28 Dong Y, Jin L, Li M, *et al.* Crucial involvement of fast waves and Delta band in the brain network attributes of infantile epileptic spasms syndrome. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1249789.
- 29 Dong Y, Xu R, Zhang Y, *et al.* Different frequency bands in various regions of the brain play different roles in the onset and wake-sleep stages of infantile spasms. *Front Pediatr*, 2022, 10: 878099.
- 30 Zheng R, Feng Y, Wang T, *et al.* Scalp EEG functional connection and brain network in infants with West syndrome. *Neural Netw*, 2022, 153: 76-86.
- 31 Park KM, Park S, Hur YJ. Brain network reconstruction of abnormal functional connectivity in Lennox-Gastaut syndrome according to drug responsiveness: a retrospective study. *Epilepsy Res*, 2024, 200: 107312.
- 32 Wang Z, Larivière S, Xu Q, *et al.* Community-informed connectomics of the thalamocortical system in generalized epilepsy. *Neurology*, 2019, 93(11): e1112-e1122.
- 33 Moeller F, Maneshi M, Pittau F, *et al.* Functional connectivity in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(3): 515-22.
- 34 Silva Alves A, Rigoni I, Mégevand P, *et al.* High-density electroencephalographic functional networks in genetic generalized epilepsy: Preserved whole-brain topology hides local reorganization. *Epilepsia*, 2024, 65(4): 961-973.
- 35 Wang Y, Li Y, Yang L, *et al.* Altered topological organization of resting-state functional networks in children with infantile spasms. *Front Neurosci*, 2022, 16: 952940.
- 36 Tan Z, Li Y, Zang D, *et al.* Altered regional homogeneity in epileptic patients with infantile spasm: a resting-state fMRI study. *J Xray Sci Technol*, 2016, 24(2): 285-295.
- 37 Gonen OM, Kwan P, O'Brien TJ, *et al.* Resting-state functional MRI of the default mode network in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2020, 111: 107308.
- 38 Siniatchkin M, van Baalen A, Jacobs J, *et al.* Different neuronal networks are associated with spikes and slow activity in hypsarrhythmia. *Epilepsia*, 2007, 48(12): 2312-2321.
- 39 Japaridze N, Muthuraman M, Moeller F, *et al.* Neuronal networks in west syndrome as revealed by source analysis and renormalized partial directed coherence. *Brain Topogr*, 2013, 26(1): 157-170.
- 40 Archer JS, Warren AE, Jackson GD, *et al.* Conceptualizing Lennox-Gastaut syndrome as a secondary network epilepsy. *Front Neurol*, 2014, 5: 225.
- 41 Warren AEL, Harvey AS, Vogrin SJ, *et al.* The epileptic network of Lennox-Gastaut syndrome: Cortically driven and reproducible across age. *Neurology*, 2019, 93(3): e215-e226.
- 42 Moehring J, von Spiczak S, Moeller F, *et al.* Variability of EEG-fMRI findings in patients with SCN1A-positive Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2013, 54(5): 918-926.
- 43 Burianová H, Faizo NL, Gray M, *et al.* Altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2017, 137: 45-52.
- 44 Vaessen MJ, Jansen JF, Braakman HM, *et al.* Functional and structural network impairment in childhood frontal lobe epilepsy. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90068.
- 45 Stacey W, Kramer M, Gunnarsdottir K, *et al.* Emerging roles of network analysis for epilepsy. *Epilepsy Res*, 2020, 159: 106255.
- 46 Kim J, Kim MJ, Kim HJ, *et al.* Electrophysiological network predicts clinical response to vigabatrin in epileptic spasms. *Front Neurol*, 2023, 14: 1209796.
- 47 Piper RJ, Richardson RM, Worrell G, *et al.* Towards network-guided neuromodulation for epilepsy. *Brain*, 2022, 145(10): 3347-3362.

收稿日期: 2024-11-10 修回日期: 2024-12-19

• 综述 •

新型神经调控技术在儿童药物难治性癫痫的应用展望



黄文敏¹, 操德智²

1. 汕头大学 (汕头 515000)

2. 深圳市儿童医院 神经内科 (深圳 518000)

【摘要】 在儿童药物难治性癫痫的治疗中, 外科手术有着较好的临床疗效。但对于手术部位难以确定、无法进行切除性手术的患儿来说, 神经调控技术是可以考虑的治疗方法之一。目前的儿童新型神经调控技术主要包括经皮迷走神经刺激 (transcutaneous auricular-vagus nerve stimulation, ta-VNS)、深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS)、反应性神经刺激 (responsive neurostimulation, RNS), 以及经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, TDCS) 和经颅交流电刺激 (transcranial alternating current stimulation, TACS) 等。本文简要讨论了目前可用的各种神经调控技术方案的临床疗效及安全性, 为神经调控技术的合理选择和运用提供参考, 提高药物难治性癫痫患儿临床疗效及生活质量。

【关键词】 儿童难治性癫痫; 经颅电刺激; 经颅磁刺激; 经皮耳迷走神经刺激; 深部脑刺激; 反应性神经刺激

Prospect of application of novel neuromodulation technology in children with drug-refractory epilepsy

HUANG Wenmin¹, CAO Dezhi²

1. Shantou University, Shantou 515000, China

2. Department of Neurology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518000, China

Corresponding author: CAO Dezhi, Email: caodezhi888@aliyun.com

【Abstract】 In the treatment of drug-refractory epilepsy in children, surgical treatment has a good clinical effect. However, for children whose surgical site is difficult to determine and who cannot undergo resectional surgery, neuromodulation techniques are one of the treatments that can be considered. At present, new neuromodulation technologies in children mainly include transcutaneous vagus nerve stimulation (transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, ta-VNS), deep brain stimulation (deep brain stimulation, DBS), reactive nerve stimulation (responsive neurostimulation, RNS), transcranial magnetic stimulation (transcranial magnetic stimulation, TMS), transcranial direct current stimulation (transcranial direct current stimulation, TDCS) and transcranial alternating current stimulation (transcranial alternating current stimulation, TACS). This article briefly discussed the clinical efficacy and safety of various currently available neuromodulation technologies, so as to provide a reference for the rational selection and application of neuromodulation technologies, and improve the clinical efficacy and quality of life of children with drug-refractory epilepsy.

【Key words】 Refractory epilepsy in children; Transcranial electrical stimulation; Transcranial magnetic stimulation; transcutaneous auricular-Vagus nerve stimulation; Deep brain stimulation; Reactive neurostimulation

癫痫是最常见的神经系统疾病之一, 约 75% 的癫痫始于儿童期。据估计, 儿童人群中癫痫的患病

率为 0.5% ~ 1%^[1]。目前, 药物治疗仍是新诊断癫痫患儿首选治疗手段, 约 63% 的癫痫患者能够通过药物治疗得到有效控制, 但也有患儿进展成为药物难治性癫痫 (drug-refractory epilepsy, DRE)^[2]。DRE 发生在近 1/3 的 18 岁以下癫痫患者中, 国际抗癫痫联盟将 DRE 定义为“两种耐受的、适当选

DOI: 10.7507/2096-0247.202411007

基金项目: 深圳市儿童医院高水平医院: 疑难疾病精准诊治攻关项目 (LCYJ2022094)

通信作者: 操德智, Email: caodezhi888@aliyun.com



择和使用的抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 方案后仍难以实现持续的无癫痫发作”^[3]。在两种 ASMs 失败后, 额外的 ASMs 将导致无癫痫发作的可能性约为 4%~5%^[4-5]。尽管在过去 20 年中用于治疗癫痫的药物选择增加, 但这些统计数据没有改变, 突出了 DRE 对于其他治疗选择的需求。在过去几年, 神经调控领域取得了重大进展, 为 DRE 患儿带来了实用的治疗策略。目前经皮耳迷走神经刺激 (transcutaneous auricular-vagus nerve stimulation, ta-VNS)、深部脑刺激术 (deep brain stimulation, DBS) 已被美国食品药品监督管理局批准用于儿童 DRE 的治疗中。目前处于临床研究阶段的儿童神经调控技术主要包括反应性神经刺激 (responsive neurostimulation, RNS)、经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 和经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, TDCS), 经颅交流电刺激 (transcranial alternating current stimulation, TACS) 已有部分临床研究证实这些刺激技术的良好疗效。本文就近年来新型神经调控技术在儿童 DRE 治疗中的应用进展进行综述。

1 经颅直流电刺激

经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, TDCS) 是一种针对各种神经精神疾病的非侵入性刺激技术, 主要应用于抑郁症^[6]、偏头痛^[7]、卒中^[8]或慢性疼痛障碍^[9]等疾病, 在儿童中还被用于治疗许多儿科神经系统疾病, 包括自闭症、注意力缺陷、癫痫和脑瘫等^[10]。其基本原理是通过阳极刺激增加大脑兴奋性, 通过阴极刺激降低大脑兴奋性, 本质为通过皮肤电极界面向大脑施加恒定的弱直流电 (例如 1~2 mA), 在不去极化动作电位的情况下引起神经元兴奋性的亚阈值调节, 这种调节具有极性依赖性, 即阳极电极具有刺激作用, 阴极电极具有抑制作用, 导致静息膜电位的瞬时变化, 从而调节大脑的兴奋性^[11]。TDCS 中的刺激方案包括使用至少两个金属电极, 将其放置在浸泡在盐水溶液中的穿孔海绵中, 以降低皮肤电阻, 通过电极将 1-2 mA 的恒定电流传递至大脑^[11-12]。

在减少儿童癫痫样放电及癫痫发作持续时间方面, TDCS 展示出了良好的效果。Fregni 等^[13]首次对 19 例 DRE 患儿进行 1.0 mA, 每日持续 20 min, 共持续 30 d 的直流电刺激, 其中大多数患儿的癫痫发作与脑皮质发育不良有关, 研究结果提示随访 30 d 后, 使用 TDCS 的患儿大脑癫痫样放电减少了

64%。研究发现, 使用 1 mA、持续 2 d, 20 min/d 的阴极 TDCS 可显著减少癫痫样放电, 且每周 5 d、持续 2 周在癫痫灶上方使用 2 mA 阴极 TDCS 方法与刺激后癫痫放电波减少呈相关性^[12]。另一份关于 2 例 DRE 患儿的病例报道显示, 在慢波睡眠期间, 在 C5-C6 上进行 3 次 30 min 的 1 mA 阴极 tDCS 治疗后, 发作间期癫痫样放电减少^[10]。此外, 18 例年龄在 6~16 岁之间的受试患儿接受了 20 min/d, 持续 5 d 的 TDCS 刺激方案, 电流强度在前 3 d 为 1 mA, 在刺激的第 4 d 增加到 1.5 mA, 在刺激的最后 1 d 增加到 2 mA, 患儿癫痫发作持续时间明显缩短, 并且在研究期间或整个 1 个月随访期间未观察到严重不良事件^[14]。

在儿童患者治疗安全性及耐受性方面, 尽管大脑中电流流动的计算模型表明, 儿童的应用电流强度应该为成人通常应用的安培数的一半 (即 2 mA, 20~30 min), 但目前许多研究都使用了更高的强度。值得注意的是, 目前没有报告严重的不良事件^[15]。常见的不良反应为刺痛、瘙痒和灼热。一项规模最大、前瞻性、单中心儿科的研究中共纳入 92 例平均年龄为 14 岁的 DRE 患儿, 这些患儿接受了 1 mA, 20 min, 5 d 疗程的 TDCS 治疗方案, 研究结果证明了 TDCS 在儿科人群中是安全的且耐受性良好^[16]。一项对 500 例受试者进行了至少 2 800 次治疗的临床儿科试验中, 研究结果报告了使用 TDCS 后, 患儿除轻度、暂时性皮肤刺激外没有任何不良反应^[17]。

尽管 TDCS 在儿科人群中的应用一直在迅速增加, 但与成人相比, 这一人群的代表性仍然不足, 并且仍然迫切需要更多研究证实发育中的大脑中 TDCS 的机制、行为影响和安全性。

2 经颅磁刺激

经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 是一种用于皮质刺激的非侵入性神经调控技术, 它使用电磁感应产生强波动磁场, 这种可变磁场通过头皮和脑脊液, 在皮质神经元中产生二次电流, 产生神经生物学效应^[18]。TMS 通常分为单脉冲 TMS、双脉冲 TMS 和重复 TMS (repeat TMS, rTMS) 三种方案; 重复 TMS 分为高频 rTMS 及低频 rTMS, 高频 rTMS 对皮质兴奋性有促进作用, 而低频 rTMS 会降低皮质兴奋性^[19]。

在许多小儿神经系统疾病中, TMS 正在成为一种安全、可耐受和潜在有效的治疗策略。TMS 是一种无创脑刺激形式, 最初设计用于无痛激活和评估

运动皮层和皮质脊髓束的完整性和功能；美国食品药品监督管理局现已批准 TMS 设备用于神经外科前功能运动和语言映射以及成人重度抑郁和偏头痛的治疗。多项研究表明，TMS 在儿科人群中是一种安全且可能有效的工具，尤其是患有神经系统疾病的儿童。目前 rTMS 在治疗青少年抑郁症、小儿卒中引起的偏瘫、自闭症、抽动障碍及抽动秽语综合征方面已显示出一些治疗益处^[20]。目前关于治疗神经系统相关疾病方面，相关指南提出高频 rTMS 在治疗神经性疼痛、运动障碍性疾病、阿尔茨海默症等疾病方面展示出良好的效果，低频 rTMS 则在卒中、癫痫、耳鸣方面更为适用^[21]。

在治疗 DRE 方面，许多关于 rTMS 对成人癫痫患者影响的研究已经报道了癫痫发作频率或癫痫放电的减少^[22-23]。然而，rTMS 在减少癫痫发作方面的疗效尚不明确。部分研究提示低频 rTMS 通常可以大大降低癫痫发作频率和癫痫放电，但也有一些随机临床试验显示，效果没有超过对照组^[24-25]。这种矛盾可以归因于研究的异质性，例如不同的治疗参数、刺激强度、频率、持续时间和使用的线圈类型可能导致研究结果不同。

在儿童 DRE 的术前评估应用方面，TMS 也展示出了良好的效果，在 Narayana 等^[26]的研究中，证明了使用 TMS 成功定位患有 DRE 幼儿的运动、言语和语言皮层。这一结果增加了关于单独使用 TMS 或与功能映射方法相结合的有效性的新证据。同时 TMS 映射还为评估术后运动、言语和语言功能的变化提供了基线。但目前关于 TMS 治疗儿童 DRE 的疗效方面研究仍较少。

迄今为止，各种小系列和汇总分析研究了儿童 TMS 安全性的问题。单脉冲和双脉冲 TMS 已被用于安全地评估发育中大脑的成熟度、神经生理学和运动发育。在 75 项 TMS 研究中，涉及 >2 000 例儿童和青少年，未报告严重不良事件^[27]。一项 meta 分析收集了在 1985–2016 年所有涉及儿童的 TMS 研究，研究结果表明大多数不良事件是轻微的，总体上不常见。最常见的是短暂性头痛和头皮不适，这被认为是由于头皮颅周肌肉的激活^[28-29]。然而，更严重的不良反应可能包括情绪变化和诱发癫痫发作，在一项评估 DRE 患儿运动神经支配侧化与手功能的相关性研究中，使用刺激频率为 0.2 Hz，每个刺激周期包含 10 个刺激脉冲的 TMS 对 34 例患儿两个大脑半球的运动皮层进行刺激后，4 例患儿出现了癫痫发作频率暂时增加^[30]。关于 TMS 期间的癫痫发作被认为是皮质锥体细胞激活，兴奋扩

散到邻近神经元以及运动皮质抑制持续变化的结果^[31]。目前关于 TMS 是否可以诱发癫痫发作在理论上是可能的，但鉴于这种情况极为罕见，存在争议。

目前关于 TMS 治疗儿童 DRE 的安全性及疗效研究仍然较少，处于临床实验阶段，TMS 更多用于儿童 DRE 手术术前评估以及皮层定位，但仍有一些问题亟待解决，如在儿童 DRE 的疗效未知，靶点定位精度不足、治疗效果不够持久、研究结果的异质性等。

3 经颅交流电刺激

经颅交流电刺激 (transcranial alternating current stimulation, TACS) 与其他经颅电刺激方式的主要不同在于其所施加的电流刺激波形通常为不同频率的正弦波。已有研究显示，TACS 通过将大脑内固有的电场与外源性的电流在一个匹配的频带中耦合，可以调节与各种认知功能有关的大脑节律，将特定频率范围的神经振荡与认知过程联系起来，进而影响认知过程。

在 DRE 患者的治疗中，San-Juan 等^[32]报道了 1 例耐药性癫痫患者应用 TACS 进行连续 4 d 治疗，结果显示在治疗后 2 个月的随访中，患者有 15 d 无发作，提示 TACS 对 DRE 有一定调控作用。随后开展了一项随机双盲对照试验验证 TACS 在 DRE 中的疗效，结果显示连续 3 ~ 5 d、2 mA、3 Hz 的 TACS 刺激能降低癫痫发作频率。但该研究也有刺激不良反应，包括短暂轻微刺痛感、诱发癫痫发作等，1 ~ 2 个月的随访期间刺痛感症状消失^[33]。

目前 TACS 在 DRE 领域应用仍较少，有部分研究表明 TACS 治疗 DRE 疗效一般，可能源于 TACS 不同参数模式带来其疗效的不确切性，未来应更多关注不同频率尤其是高频段 TACS 在癫痫治疗领域中的应用探索，同时需监测其不良反应和远期并发症等，以实现最有效、最安全的 TACS-DRE 治疗模式。

4 经皮耳迷走神经刺激

迷走神经刺激 (vagus nerve stimulation, VNS) 是一种治疗儿童和成人 DRE 的侵入性神经调节疗法。外周迷走神经的电刺激需要多突触传输来介导抗癫痫效应。迷走内脏传入神经有弥漫性中枢神经系统投射，激活这些通路广泛影响神经元的兴奋性^[34-35]。由于其侵入性，麻醉和手术风险是所有这些治疗所固有的，如果失败，则需要再次手术。

并且 VNS 在 MRI 应用方面存在局限性,且需要定期进行仪器检查。考虑到这些限制和相关风险,经皮耳迷走神经刺激 (transcutaneous auricular-vagus nerve stimulation, ta-VNS) 可作为其替代方法。越来越多的证据表明, ta-VNS 可以激活与自闭症谱系障碍相关的大脑区域,触发神经免疫调节,并对自闭症谱系障碍的共患病,如癫痫和抑郁症,产生治疗效果。 ta-VNS 是一种非侵入性的神经调控疗法,通过刺激耳部的迷走神经耳支,影响大脑的神经元活动,从而达到治疗癫痫和其他神经精神疾病的目的。耳甲艇由迷走神经耳分支供应,刺激耳甲可通过激活脑干孤束核神经元有效抑制癫痫发作^[34-35]。

目前已有部分研究已经证明 ta-VNS 是控制癫痫发作和避免手术副作用的有效方法,且 ta-VNS 对 DRE 的疗效与 VNS 相似。一项国内的 meta 分析纳入了 280 例使用 ta-VNS 治疗的 DRE 患者,研究分析得出纳入研究的患者治疗后平均无癫痫发作率约为 8.9%,与 VNS 相似^[36]。Liu 等^[37]的研究纳入了平均年龄在 12~65 岁之间的 17 例患者,对其进行 ta-VNS 治疗的 6 个月研究,结果提示经过 3 个月的 ta-VNS 治疗后,76.4% 受试者的癫痫发作频率下降,平均癫痫发作率降低 31.3%。经过 6 个月的 ta-VNS 治疗后,94.1% 受试者的癫痫发作频率下降,平均癫痫发作率降低 64.4%。在儿童研究中,一项前瞻性试验在 14 例癫痫患儿中进行 ta-VNS,证明了良好的疗效,13 例患儿中有 7 例为应答者,并且有 4 例患儿在刺激 4 个月后实现了无癫痫发作,并且治疗 6 个月后,疗效持续存在^[38]。

在一项为期 12 个月的单中心随机试验中,将 60 例 DRE 儿童和成人患者纳入研究,在 6、12 个月 ta-VNS 治疗后,癫痫发作的严重程度显著降低^[39]。同一研究者在 96 例 DRE 患儿中进行了一项为期 24 个月、每天进行两次 ta-VNS 治疗的随机对照试验,8 周后的随访显示这些患儿癫痫发作减少有显著差异。且在治疗 24 周后, ta-VNS 治疗后患者生活质量明显改善^[40]。

关于 ta-VNS 的最常见的不良反应是头痛和耳痛,约 15%~20% 的患者发生,其次是皮肤刺激症状或皮疹。头痛、头晕、恶心和鼻咽炎也被报告为常见的不良反应^[41]。约 1% 的患者报告了胃肠道症状,如恶心、呕吐或腹泻,并且有研究发现使用 ta-VNS 后很少观察到心率变化,主要表现是心动过缓,这可能与副交感神经刺激有关^[42]。 ta-VNS 产生的几乎所有副作用都可以通过移除该器械来缓解,

其安全性是接受治疗的患者的另一个优势。

ta-VNS 在癫痫发作控制方面有较好的疗效,且不良反应可逆性高。由于研究的异质性及刺激参数的不同、儿童患者数量较少等原因,仍然需要更多大型、多中心、长期对照研究来确定器械技术方面的标准以及刺激参数,以便后续临床研究的使用。

5 深部脑刺激

深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 是一种神经调控技术,它通过植入电极和类似起搏器的装置,向大脑特定区域输送电脉冲。虽然其作用机制仍有待完全阐明,但有学者认为 DBS 是通过大脑内特定功能回路的病灶调节发挥作用的。事实上,相同的 DBS 参数和目标可以使不同的神经系统疾病受益,这表明 DBS 并不针对任何特定疾病的病理生理学起作用,而是调节现有的和活跃的病理脑回路,并且具有良好的耐受性。全球已有数万名不同形式的神经系统疾病患者接受了 DBS 治疗^[43],包括帕金森病、神经性厌食症、强迫症、抑郁症和抽动秽语综合征、阿尔兹海默症和癫痫等疾病。DBS 包括双侧电极,在治疗不同疾病方面,刺激靶点不同^[44]。在治疗帕金森病患者方面,临床常用靶点为丘脑底核 (subthalamic nucleus, STN) 和苍白球内侧部 (globus pallidus internal, GPi)。在神经性厌食症、强迫症、抑郁症和抽动秽语综合征等患者中,均有小样本研究 DBS 治疗的报道,但结果不统一,目前最常用的依然是胼胝体下扣带回 (subcallosal cingulate, SCC)。对阿尔兹海默症患者的刺激靶点包括穹隆、梅纳特基底核、内嗅皮质等。在治疗癫痫方面,对丘脑前核或中央核这些区域的刺激被认为会破坏癫痫发作的传播,根据刺激目标的不同,可使癫痫发作减少高达 73%。DBS 治疗癫痫的直接目标包括海马体、杏仁核、下丘脑或特定的皮质区。对深层结构的间接刺激可能会抑制与癫痫发作相关的神经元回路。这些刺激靶点包括小脑、基底节和丘脑。

目前 DBS 治疗儿童 DRE 刺激的部位主要包括:丘脑中央正中核 (centromedianus nucleus of the thalamus, CMT)、丘脑前核 (anterior nuclei of thalamus, ANT)、丘脑底核 (subthalamic nucleus, STN) 及海马 (hippocampus, HC) 等。最常研究的 DBS 靶点是 ANT 和 HC,目前的研究证据表明,刺激 ANT 和 HC 可减少 DRE 发作的频率,尽管刺激其他靶点的益处仍不确定。当前研究证实刺激丘

脑前核对于局灶性癫痫有效, 经过 2 年的随访时间, 54% 的患者癫痫发作至少减少 50%^[45]。而其他研究表明, 刺激中央正中核似乎对全面性癫痫有效。但是由于缺乏证据, 对其他靶点的刺激仍无定论。

部分研究表明, DBS 刺激特定靶点更加适合于某些癫痫发作类型和综合征。例如, HC 刺激已被试用于颞叶癫痫, 而 CMT 刺激似乎对 Lennox-Gastaut 综合征和全身性癫痫发作更有效。此外, DBS 的疗效与其他形式的神经刺激相当, ANT-DBS 的 1 年癫痫发作平均减少 41%, 而 VNS 为 36%、三叉神经刺激为 37%、RNS 为 44%^[46]。

关于儿童患者的研究中, Valentin 等^[45] 的研究纳入了刺激丘脑中央正中核或前核区的 DRE 的 8 例患儿, 治疗后患儿的癫痫发作频率和严重程度改善 60%。研究结果表明在致痫灶不能定位或全面性癫痫的情况下, 考虑植入中央正中核或前核 DBS 是合理的。但由于儿童大脑及颅骨发育未完全、靶点体积较小、手术后存在电极移位等原因, 制约了 DBS 在儿童中的应用。所以, 目前 DBS 治疗癫痫主要集中于成人, 在儿童中的报道相对较少。植入部位的不良反应、植入侧疼痛和感染是与装置相关的最常见的并发症^[47]。目前仍需更多的临床研究证实 DBS 在 DRE 患儿中的疗效及安全性。

6 反应性神经刺激

反应性神经刺激 (responsive neurostimulation, RNS) 是一种头颅植入式、闭环、脑部反应性刺激系统。美国食品药品监督管理局针对年龄 ≥ 18 岁、有 1 或 2 个无法切除的癫痫发作灶、在充分试用了 ≥ 2 种 ASMs 后仍有 DRE 的患者推出了该系统。RNS 能够通过颅内脑电图记录收集信息, 同时进行刺激治疗, 这不仅能实现个性化治疗, 还能更好地了解发作周期和癫痫综合征的总体情况。

既往研究表明, RNS 对 18 ~ 70 岁的患者有益且安全^[47]。在儿童中的研究也证实了其于成人相似的疗效及安全性, Singh 等^[48] 最近的一项研究代表了迄今为止最大的儿科 RNS 队列, 该研究涉及 12 个中心的 56 例患者, 共有 67% 的患者癫痫发作减少了 50% 以上, 10% 的患者在 1 年后无癫痫发作。在纳入 5 个儿科中心的回顾性研究中, 纳入了使用 RNS 治疗的 32 例 DRE 儿童患者, 研究结果显示 6% 实现了癫痫无发作, 13% 癫痫发作减少 $\geq 90\%$, 并且分析结果得出在癫痫发作减少和并发症方面, 儿童与成人患者无显著差异。该研究对于植

入术后的癫痫患儿进行了影像学的随访, 结果提示 RNS 装置可以沿着年轻患者的颅骨轮廓放置。因此可以考虑略微大一点的开颅 RNS 手术, 以适应不断增长的头骨^[49]。

RNS 最初是为了中止癫痫发作活动, 但它也可能通过改变相关神经元网络的可塑性而产生长期的有益影响。在 Hartnett 等^[50] 的研究中, 在长达 16.5 个月的随访时间内, 8 例平均年龄为 14.7 岁的儿童癫痫患者癫痫发作频率都减少了 50%。早期的癫痫发作频率减少, 治疗有效。加上已有文献已证实 RNS 的疗效会随着时间的推移而增加, 这些结果表明 RNS 是治疗小儿癫痫的有效工具^[50]。

在儿童患者中, 植入部位感染是最常见的并发症, 在成人中的感染率从 3.7% ~ 9.4% 不等^[51]。植入 RNS 系统后出现不良反应的患者相对较少, 任何类型的颅内出血发生率为 4.7%, 感染率为 2%^[52]。

目前美国食品药品监督管理局尚未批准 RNS 在儿童癫痫患者中的应用, 但大多数研究表明 RNS 通过采用调节性而非破坏性手术方式来控制儿童癫痫发作, 同时采集脑电图数据以指导进一步的药物和手术治疗, 可作为药物 DRE 患儿的一种潜在的微创治疗选择。

7 小结与展望

儿童的大脑是一个独特的生理实体, 而不仅仅是一个小的成人脑。癫痫手术是 DRE 患者的重要治疗策略。手术切除致痫区或将致痫区与正常大脑断开可能会治愈部分患者。然而, 当致痫区与运动区或视觉区等大脑皮层功能旺盛的区域重叠时, 切除手术可能会导致不可接受的功能障碍。神经调控技术的进步提供了 DRE 的姑息治疗方法, 目前相关研究表明了在儿童中神经调控技术的疗效及安全性, 但仍需更多的临床研究来进一步证实, 为药物 DRE 患儿的治疗提供更多方法。我们相信, 随着医学技术及相关学科的发展, 合理选择和运用神经调控技术可以提高儿童 DRE 的临床疗效及生活质量。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, *et al.* The prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2016, 87(16): 164-171.
- 2 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of

- the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- 3 Harijan P, Seal AK, Prasad M, *et al*. Fifteen-minute consultation: when medicines don't work-the child with poorly controlled seizures. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2019, 104: 135-140.
 - 4 Kellermann TS, Wagner JL, Smith G, *et al*. Surgical management of pediatric epilepsy: decision-making and outcomes. *Pediatr Neurol*, 2016, 64: 21-31.
 - 5 Wirrell EC. Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 19-22.
 - 6 Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, *et al*. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, 11: 239-252.
 - 7 Chadaide Z, Arlt S, Antal A, *et al*. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia*, 2007, 27: 833-839.
 - 8 Hummel F, Celnik P, Giraux P, *et al*. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*, 2005, 128: 490-499. .
 - 9 Fregni F, Boggio PS, Lima MC, *et al*. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 2006, 122: 197-209.
 - 10 Hameed MQ, Dhamne SC, Gersner R, *et al*. Transcranial magnetic and direct current stimulation in children. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2017, 17(2): 11.
 - 11 Nitsche M, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 2000, 527(Pt 3): 633-639.
 - 12 Regner GG, Pereira P, Leffa DT, *et al*. Preclinical to clinical translation of studies of transcranial direct-current stimulation in the treatment of epilepsy: a systematic review. *Front Mol Neurosci*, 2018, 12: 189.
 - 13 Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche M, *et al*. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2006, 47(2): 335-342.
 - 14 Ashrafzadeh F, Akhondian J, Hashemi N, *et al*. Therapeutical impacts of transcranial direct current stimulation on drug-resistant epilepsy in pediatric patients: a double-blind parallel-group randomized clinical trial. *Epilepsy Res*, 2023, 190: 107074.
 - 15 Palm U, Segmiller FM, Epple AN, *et al*. Transcranial direct current stimulation in children and adolescents: a comprehensive review. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016, 123(10): 1219-1234.
 - 16 Zewdie E, Ciechanski P, Kuo HC, *et al*. Safety and tolerability of transcranial magnetic and direct current stimulation in children: Prospective single center evidence from 3. 5 million stimulations. *Brain Stimul*, 2020, 13(3): 565-575. .
 - 17 Grossman P, Woods AJ, Knotkova H, *et al*. Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016. *Brain Stimul*, 2016, 9(5): 641-661.
 - 18 Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*, 2003, 2(3): 145-156.
 - 19 Pereira LS, Müller VT, da Mota Gomes M, *et al*. Safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Behav*, 2016, 57: 167-176.
 - 20 Malone LA, Sun LR. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of pediatric neurological disorders. *Curr Treat Options Neurol*, 2019, 21(11): 58.
 - 21 Lefaucheur, Jean-Pascal. , Aleman, André. , *et al* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018). *Clinical Neurophysiology*, 2020, 131(2): 474-528.
 - 22 Fregni F, Thome-Souza S, Bormpohl F, *et al*. Antiepileptic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cortical malformations: an EEG and clinical study. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2005, 83(2-3): 57-62.
 - 23 Menkes DL, Gruenthal M. Slow-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 2000, 41(2): 240-242.
 - 24 Cantello R, Rossi S, Varrasi C, *et al*. Slow repetitive, TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 2007, 48(2): 366-374.
 - 25 Seynaeve L, Devroye A, Dupont P, *et al* Randomized crossover sham-controlled clinical trial of targeted low-frequency transcranial magnetic stimulation comparing a figure-8 and a round coil to treat refractory neocortical epilepsy. *Epilepsia*, 2016, 57(1): 141-150.
 - 26 Narayana S, Gibbs SK, Fulton SP, *et al*. Clinical utility of transcranial magnetic stimulation (TMS) in the presurgical evaluation of motor, speech, and language functions in young children with refractory epilepsy or brain tumor: preliminary evidence. *Front Neurol*, 2021, 12: 650830.
 - 27 Garvey MA, Gilbert DL. Transcranial magnetic stimulation in children. *Eur J Paediatr Neurol*, 2004, 8: 7-19.
 - 28 Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998, 108(1): 1-16.
 - 29 Wassermann EM, Blaxton TA, Hoffman EA, *et al*. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dominant hemisphere can disrupt visual naming in temporal lobe epilepsy patients. *Neuropsychologia*, 1999, 37(5): 537-544.
 - 30 Koudijs SM, Leijten FS, Ramsey NF , *et al*. Lateralization of motor innervation in children with intractable focal epilepsy--a TMS and fMRI study. *Epilepsy Res*, 2010, 90(1-2): 140-150.
 - 31 Takano B, Drzezga A, Peller M, *et al*. Short-term modulation of regional excitability and blood flow in human motor cortex following rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage*, 2004, 23(3): 849-859.
 - 32 San-Juan D, Sarmiento CI, Hernandez-Ruiz A, *et al*. Transcranial alternating current stimulation: a potential risk for genetic generalized epilepsy patients (study case). *Front Neurol*, 2016, 7: 213.
 - 33 San-Juan D, Espinoza-López DA, Vázquez-Gregorio R, *et al*. A pilot randomized controlled clinical trial of transcranial alternating current stimulation in patients with multifocal pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2022, 130: 108676.
 - 34 Yang AC, Zhang JG, Rong PJ, *et al*. A new choice for the treatment of epilepsy: electrical auricula-vagus-stimulation. *Med Hypotheses*, 2011, 77: 244-245.
 - 35 He W, Rong PJ, Li L, Ben H, *et al*. Auricular Acupuncture may suppress epileptic seizures via activating the parasympathetic nervous system: a hypothesis based on innovative methods. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 615476.

- 36 Wu K, Wang Z, Zhang Y, *et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy: a meta-analysis and systematic review. *ANZ J Surg*, 2020, 90(4): 467-471.
- 37 Liu H, Huang F, Li X, *et al.* An alternative therapy for drug-resistant epilepsy: transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *Chin Med J*, 2014, 127: 300-304.
- 38 He W, Jing X, Wang X, *et al.* Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation as a complementary therapy for pediatric epilepsy: a pilot trial. *Epilepsy Behavior*, 2013, 28: 343-346.
- 39 Rong P, Liu A, Zhang J, *et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a randomized controlled trial. *Clin Sci*, 2014, 127(2): 300-304.
- 40 Rong P, Liu A, Zhang J, *et al.* An alternative therapy for drug-resistant epilepsy: transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *Chin Med J*, 2014, 127(4): 300-304.
- 41 Mertens A, Raedt R, Gadeyne S, *et al.* Recent advances in devices for vagus nerve stimulation. *Expert Rev Med Devices*, 2018, 15(8): 527-539.
- 42 Redgrave J, Day D, Leung H, *et al.* Safety and tolerability of transcutaneous vagus nerve stimulation in humans: a systematic review. *Brain Stimul*, 2018, 11(6): 1225-1238.
- 43 Schiefer TK, Matsumoto JY, Lee KH. Moving forward: advances in the treatment of movement disorders with deep brain stimulation. *Front Integr Neurosci*, 2011, 5: 69.
- 44 牛朝诗, 张世鑫. 2019年脑深部刺激治疗相关进展. *中华医学信息导报*, 2020, 35(5): 14.
- 45 Valentín A, Selway RP, Amarouche M, *et al.* Intracranial stimulation for children with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2017, 21(1): 223-231.
- 46 Li MCH, Cook MJ. Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 2018, 59(2): 273-290.
- 47 Herrera ML, Suller-Martí A, Parrent A, *et al.* Stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for epilepsy: a canadian experience. *Can J Neurol Sci*, 2021, 48(4): 469-478.
- 48 Singh RK, Eschbach K, Samanta D, *et al.* Responsive neurostimulation in drug-resistant pediatric epilepsy: findings from the epilepsy surgery subgroup of the pediatric epilepsy research consortium. *Pediatr Neurol*, 2023, 143: 106-112.
- 49 Nagahara Y, Zervos TM, Murata KK, *et al.* Real-world preliminary experience with responsive neurostimulation in pediatric epilepsy: a multicenter retrospective observational study. *Neurosurgery*, 2021, 89(6): 997-1004.
- 50 Hartnett SM, Greiner HM, Arya R, *et al.* Responsive neurostimulation device therapy in pediatric patients with complex medically refractory epilepsy. *J Neurosurg Pediatr*, 2022, 30(5): 499-506.
- 51 Curtis K, Hect JL, Harford E, *et al.* Responsive neurostimulation for pediatric patients with drug-resistant epilepsy: a case series and review of the literature. *Neurosurg Focus*, 2022, 53(4): E10.
- 52 Bercu MM, Friedman D, Silverberg A, *et al.* Responsive neurostimulation for refractory epilepsy in the pediatric population: a single-center experience. *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107389.

收稿日期: 2024-11-11 修回日期: 2024-12-05

WHO 分类下胶质瘤相关癫痫特征的研究进展



邱浩, 薛箕山, 杜鹏

新疆医科大学第二附属医院 神经外科(乌鲁木齐 830000)

【摘要】 胶质瘤相关癫痫 (glioma-related epilepsy, GRE) 是一种严重影响脑胶质瘤患者生活质量和治疗过程的并发症。肿瘤微环境中的基因和生物分子可能导致癫痫的机制和途径。此外, 已经发现癫痫发作会促进脑肿瘤的生长, 使得控制癫痫成为治疗脑肿瘤的关键因素。但在目前的认识中, 并不是所有胶质瘤本身所携带的基因分子特征都参与 GRE 的发病机制。随着对 GRE 的认识不断加深, 发现部分胶质瘤分子特征参与 GRE 的发病机制, 其主要通过 mTOR 通路参与 GRE 的发生, 这些通路同时也参与胶质瘤的致病过程。2021 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 胶质瘤分类对弥漫性胶质瘤进行了新的分类, 分为成人型和儿童型两大类, 并进一步细分为星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤和胶质母细胞瘤等类型。这一分类有助于更准确地理解和应用胶质瘤的分子特征, 推动肿瘤病理诊断的规范化, 并可能对 GRE 的治疗和预后评估产生影响。本综述通过最新 WHO 分类联系肿瘤微环境中的基因和生物分子, 总结以往的研究和最近的发现, 深入理解胶质瘤的特征及其与癫痫相关致病机制的关系, 探寻更有效的治疗方法来抑制癫痫症状和肿瘤生长, 对于改善 GRE 的诊断和治疗具有重要意义。

【关键词】 胶质瘤相关癫痫; 临床特征; 世界卫生组织; 局部代谢

Research progress on the characteristics of glioma related epilepsy under WHO classification

QIU Hao, XUE Jishan, DU Peng

Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi830000, China

Corresponding author: DU Peng, Email: 13699994376@163.com

【Abstract】 Glioma related epilepsy (GRE) is a complication that seriously affects the quality of life and treatment process of glioma patients. The genes and biomolecules in the tumor microenvironment may contribute to the mechanisms and pathways of epilepsy. In addition, it has been found that epileptic seizures can promote the growth of brain tumors, making controlling epilepsy a key factor in treating brain tumors. However, in current understanding, not all genetic molecular features carried by gliomas themselves are involved in the pathogenesis of GRE. With the deepening understanding of GRE, it has been discovered that some molecular features of gliomas are involved in the pathogenesis of GRE, mainly through the Ras/Raf/MAPK (MEK)/ERK and PI3K/AKT/mTOR pathways, which are also involved in the pathogenesis of gliomas. In 2021, the World Health Organization (WHO) classified diffuse gliomas into two categories: adult and pediatric, and further subdivided them into types such as astrocytoma, oligodendroglioma, and glioblastoma. This classification helps to more accurately understand and apply the molecular characteristics of gliomas, promote the standardization of tumor pathological diagnosis, and may have an impact on the treatment and prognosis evaluation of GRE. This review links genes and biomolecules in the tumor microenvironment through the latest WHO classification, summarizes previous research and recent findings, and provides a deeper understanding of the molecular characteristics of gliomas and their relationship with epilepsy related molecular pathways. It explores more effective treatment methods to suppress epilepsy symptoms and tumor growth, which is of great significance for improving the diagnosis and treatment of GRE.

DOI: 10.7507/2096-0247.202411012

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金 (2022D01C273); 新疆维吾尔自治区科技支疆项目 (2022E0215)

通信作者: 杜鹏, Email: 13699994376@163.com

【Key words】 Glioma related epilepsy; Clinical features; World Health Organization; Local metabolism

胶质瘤相关癫痫 (glioma-related epilepsy, GRE) 是由于脑肿瘤的存在而导致的症状性癫痫发作, 主要表现为各种类型的局灶性发作, 甚至演变为双侧强直阵挛的继发性全面发作^[1]。其发生率随组织学肿瘤类型的不同而不同低级别星形细胞瘤患者的 GRE 发生率约为 75%^[2], 而世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) IV 级的胶质母细胞瘤发生率为 29% ~ 49%^[3]。这种随着胶质瘤 WHO 分级增高, GRE 发生率下降的变化反应出潜在的癫痫机制与肿瘤的生物特性有关的可能性。在临床工作中, GRE 与其他疾病引起的暂时性癫痫发作也有所不同。急性症状性癫痫发作为 GRE 的危险因素^[4], 但其更常见于代谢、感染及炎症性急性中枢神经系统疾病, GRE 的临床表现与多次癫痫发作有关。WHO 新分类明确了不同胶质瘤间的分子特征, 但与肿瘤相关癫痫的关联性不强。本综述通过 GRE 的不同分类, 联系最新 GRE 微环境中的基因和生物分子, 对 GRE 的研究进展归纳总结。

1 胶质瘤分类与相关癫痫特征的关系

WHO 将中枢神经系统胶质瘤分为五个大类: 成人型弥漫性胶质瘤、儿童型弥漫性低级别胶质瘤、儿童型弥漫性高级别胶质瘤、局限性星形细胞胶质瘤及室管膜肿瘤。肿瘤的分类依据不同的分子标志物, 但仅凭组织学特征难以区分它们的亚型, 这种困难部分源于缺乏有效的诊断手段。2021 年 WHO 更新了胶质瘤的分类^[5], 并且增加了六种新定义的神神经肿瘤类型, 其中与癫痫领域相关的类型主要有以下几种: 胚胎发育不良型神经上皮肿瘤 (dysembryoplastic neuroepithelial tumors, DNET)、神经节胶质瘤 (ganglioglioma, GG)、弥漫性低级别胶质瘤 (diffuse low grade glioma, DLGG) 和胶质母细胞瘤。其致病机制与肿瘤的位置、生长速度及免疫微环境中的基因及分子特征密切相关, 同时又相互交错。通常将 WHO I 级与 II 级定义为低级别胶质瘤, WHO III 级与 IV 级定义为高级别胶质瘤。GRE 常发生在低级别胶质瘤, 包括儿童型弥漫性低级别胶质瘤、节神经胶质瘤和胚胎发育不良神经上皮肿瘤。GRE 相关的儿童型弥漫性低级别胶质瘤主要有: 血管中心性胶质瘤 (angiocentric glioma, AG)、弥漫性星形细胞瘤和青少年多形性低级别神经上皮肿瘤 (polymorphous low-grade

neuroepithelial tumor of the young, PLNTY)。AG 可常于额叶、颞叶及枕叶皮层, 伴有 MYB 基因改变。弥漫性星形细胞瘤可发生于任何脑叶, 在颞叶更常见, 几乎都伴有 MYB 或 MYB-1 基因改变。PLNTY 常见于颞叶并伴有钙化, 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 通路异常如 BRAF^{V600E} 的改变较为常见。此外, CD34 的阳性有助于确定诊断。GG 大多属于 WHO I 级, 约 70% 见于颞叶, BRAF^{V600E} 突变与 CD34 表达是其分子层面改变特征。DNET 也常见于颞叶, 几乎完全位于大脑皮层, 通常呈分叶状结构。国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 中 DNET 为 I 级肿瘤, 在绝大多数 DNET 中发现成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 1 基因的改变。此外, 国外有学者将 GG 与 DNET 归类为慢性癫痫相关性肿瘤 (long-term epilepsy-associated tumors, LEATs), 这类肿瘤还有星形细胞胶质瘤如毛细胞星形细胞瘤和多形性黄色星形细胞瘤, 通常都是低级别 (WHO I - II 级) 神经上皮肿瘤。LEAT 与 DLGG 在临床表现、组织学特征及分子特征都有一定的相似性, 例如它们常发生在颞叶, 并且都较常见 MYB 及 FGFR1 等基因的改变。

GRE 相关的脑胶质瘤往往都存在共同的特征: 它们都更常见于颞叶皮层且有着相似的分子改变, 导致的癫痫也多为难治性癫痫, 其主要的治疗方式为手术治疗^[6]。从临床角度来看, 75% ~ 90% 的病例在手术后出现良好的癫痫发作结果^[7]。与不良癫痫预后相关的因素包括高龄时进行手术、长期癫痫病史、术后早期癫痫发作、部分切除病灶以及肿瘤位置非颞叶。鉴于这些因素, 即使癫痫发作通过抗癫痫药物得到有效控制, 早期手术干预已成为众多神经外科中心的常规做法^[8]。

2 不同类型胶质瘤相关癫痫的特征

2.1 LEAT 在 GRE 中的特征

LEAT 是一组多见于儿童、青少年及年轻成人的肿瘤, 它们具有星形胶质细胞或胶质细胞系特征, 组织学上属于良性 (WHO 分级 I 级), 且多位于新皮层, 尤其是颞叶。在临床表现上, 这些肿瘤通常表现为慢性、难以控制的癫痫。除了毛细胞星形细胞瘤和血管中心性胶质瘤, 神经节胶质瘤和胚胎发育不良性神经上皮肿瘤也是 LEAT 中常见的类

型。近期的分子学研究确认了一些新的临床病理实体,这些实体已被纳入2021年WHO脑肿瘤分类中。例如,带有MIB或MYBL1变异的弥漫性星形细胞瘤、年轻人的多形性低级别神经上皮肿瘤以及多房性和空泡状神经元肿瘤目前均被视为LEAT的一部分。在免疫微环境及基因分子层面的改变,目前认为*BRAF*^{V600E}突变与表达CD34的GG有关,*FGFR1*突变与DNET有关,*MYB*突变与AG有关。一些传统上被认为是LEAT的肿瘤,如多形性黄色星形细胞瘤、乳头状胶质神经元肿瘤或无集形成的胶质神经元肿瘤可能不符合这些条件,不应列入其中。尽管LEAT在形态上存在较大差异,但它们有一些共同的特征:癫痫发作通常在年轻时(<18岁)开始,与成人因弥漫性浸润性胶质瘤或脑膜瘤影响新皮质而引起的癫痫发作不同,LEAT的癫痫发作多在13岁前出现,且较为罕见;LEAT主要影响两侧大脑半球的颞叶,无明显性别倾向。其倾向于在颞叶生长的神经生物学和/或神经发育原因尚待进一步研究;LEAT的组织形态学范围广泛,并且在近三次WHO分类更新中有所增加。然而,不同评估者之间以及同一评估者在LEATs的鉴别诊断一致性较差,这也影响了WHO的分级。当在以早期癫痫为主要症状的年轻患者中诊断出恶性皮质脑肿瘤时,应寻求第二意见的组织病理学审查;大多数LEAT是良性的,被归类为WHO I级,很少有恶性进展的案例记录。尽管如此,恶性进展确实可能发生,如后文所述;分子神经病理学极大地改变了我们对肿瘤分类策略及其对临床治疗影响的理解。然而,这些研究主要关注恶性肿瘤,如少突胶质细胞瘤、胶质母细胞瘤和髓母细胞瘤,而非LEAT。在LEAT中,通常描述的分子遗传学发现,如异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH) 1R132H、1p/19q共缺失、端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子突变或O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase, MGMT)DNA甲基化,并不发挥作用。相反,*BRAF*^{V600E}、*FGFR1*、*FGFR2*、*MYB/L1*和*PRKCA*基因变异在常见LEAT实体中被识别,并可能指向特定亚组。DNA甲基化阵列分析支持这一观点,但需要进一步验证,尤其是通过研究足够大的和前瞻性收集的LEAT患者队列。尽管LEAT与癫痫之间的联系仍有争议,但普遍认同早期手术干预对改善临床预后积极影响。

GG是最常见的LEAT类型,约占所有病例的

70%,且多数发现于颞叶区域。这种肿瘤多见于患者生命的前二十年。在磁共振成像上,它们通常显示为界限清楚的结节状肿块,T1加权成像呈低信号,T2加权成像呈高信号,并可能包含囊性区域,但不会引起肿块压迫效应,且增强扫描结果不一。从组织学角度来看,GG是一种混合性肿瘤,包含星形胶质细胞和神经元成分,被归类为WHO I级肿瘤。尽管如此,也有少数GG恶性转变(间变性神经节胶质瘤)的案例记录。GG中最常见的基因改变是*BRAF*^{V600E}突变。*BRAF*^{V600E}突变与患者年龄较小相关,而与增殖无关。在细胞水平,*BRAF*^{V600E}突变蛋白主要在神经元中观察到。在许多情况下,突变型*BRAF*也由神经胶质细胞表达,表明携带*BRAF*突变的细胞仍然能够分化成神经元和神经胶质细胞谱系,并且两者都代表肿瘤的主要细胞组成^[9]。在另一项研究中,发现*BRAF*^{V600E}突变与38/93(40.8%)神经节细胞胶质瘤中的CD34表达显著相关^[10],证实了CD34免疫反应性作为GG替代标志物的质量^[11]。

DNET在LEAT所有相关病例中排名第二。约有2/3出现在颞叶,并且癫痫发作多在儿童或青少年时期开始。这种肿瘤几乎完全位于大脑皮层,并且经常呈现分叶状。在磁共振成像上,它表现为T1等或低信号,T2/液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)高信号,通常不伴有水肿或肿块效应,有时内部可见微囊状结构(类似肥皂泡)。大约1/3的DNET在磁共振成像上显示钆增强。在显微镜下,DNET的形态变化很大,这使得在小标本中进行鉴别诊断可能具有挑战性。典型的特征是在多结节的皮质内少突胶质样细胞柱,这些细胞柱被限制在含有成熟神经元的粘液基质中。周围的皮质可能因为神经元迁移障碍而呈现层状结构改变,形成真正的局灶性皮质发育不良。在组织病理学分层中绝大多数DNET中可以观察到成*FGFR1*基因的改变。在一项22种DNET的研究中,有18种(82%)发生了*FGFR1*改变,包括9种酪氨酸激酶结构域重复,8种错义单核苷酸变体和8种*FGFR1-TACC*融合。该小组还注意到,在具有少突胶质细胞表型的肿瘤中存在类似的突变^[12]。还有研究再次证实了上述发现,并在一系列43种DNET中的25种(58.1%)中显示了12种*FGFR1*酪氨酸激酶结构域重复、10种点突变和3种断点。因此,FGFR1改变在DNET中的患病率为58.1%~82%。在最近发表的一小组LEAT的DNA甲基化分析研究中,在5个DNET测试中没有

发现 *FGFR 1* 改变^[6]。然而, DNA 甲基化显示, DNET 的 CD34 阴性组与 CD34 阳性 GG 组不同, 这证实了上述发现。

2.2 弥漫性胶质瘤在 GRE 中的特征

弥漫性胶质瘤包括成人型弥漫性胶质瘤、儿童型弥漫性低级别胶质瘤及儿童型弥漫性高级别胶质瘤, 其中儿童型弥漫性低级别胶质瘤常与 GRE 相关, 这主要包括: *MYB* 或 *MYBL1* 变异型为特征的弥漫性星形细胞瘤, *MYB* 或 *MYBL1* 变异型为特征的血管中心型胶质瘤、青少年多形性低级别神经上皮肿瘤和 MAPK 信号通路变异型特征的弥漫性低级别胶质。AG 和 PLNTY 也被认为是 LEAT 实体肿瘤, 它们多属于低级别胶质瘤。

弥漫性星形细胞瘤与成人低级别星形细胞瘤不同, 这些肿瘤通常是 IDH1 阴性的, 并且患者主要表现为耐药性癫痫发作。它们可以在任何脑叶发生, 但更常见于颞叶。在磁共振成像上, 这些肿瘤表现为 T1 低信号, 无强化, 边界清晰, 占据皮层和皮层下, 并有一定程度的浸润。组织学上, 这些肿瘤表现为无异型性或有丝分裂的温和星形细胞弥漫性浸润神经细胞, 属于 WHO I 级^[13]。诊断必须通过分子病理学证实, 特别是通过检测 *MYB* 或 *MYBI* 基因的改变^[14]。

AG 是一种神经上皮性肿瘤, 这种肿瘤主要发生在儿童和青少年中, 常见于额叶、颞叶和顶叶皮层。在磁共振成像上, AG 通常表现为 T1 高强度区域、局部萎缩, 以及向邻近脑室的茎状延伸, 这些特征性影像学表现有助于诊断^[15]。AG 的组织学特征为边界清晰的肿瘤, 由梭形细胞沿血管轴向径向排列, 形成玫瑰状结构。几乎所有 AG 病例中都可以检测到 *MYB* 基因的改变, 这一分子特征对于 AG 的诊断和分类至关重要^[16]。但是 *MYB* 融合在儿童型低级别胶质瘤中并不常见, 最初在 9 例肿瘤中描述, 其中包括 2 例血管中心性胶质瘤。Qaddomi 等^[12] 的研究进一步证实了这一点, 他们在 15 例血管中心性胶质瘤中发现 14 例存在 *MYB* 融合, 其中 13 例为 *MYB-QKI* 融合。Wefers 等^[17] 使用 DNA 甲基化阵列方法研究了 26 种组织学特征为同构星形细胞瘤的肿瘤, 并将其重新命名为同形弥漫性神经胶质瘤, 因为它们形成了一个与所有参考病例不同的独立簇。这些同形弥漫性神经胶质瘤肿瘤在 *MYBL1* 或 *MYB* 基因座中有 77% 的病例存在改变, 主要表现为拷贝数改变或 *MYBL1* 和 *MYB* 融合。尽管同形弥漫性神经胶质瘤肿瘤于 2004 年首次报道, 但尚未被 WHO 专家组认可, 它们可能代

表了一组独特的遗传学定义的 LEAT, 与 AG 的关联/熟悉程度需要进一步澄清。这些发现强调了分子遗传学在理解和分类 LEAT 中的重要性。

PLNTY 主要影响患有难治性癫痫的儿童和青少年, 大约 80% 的病例发生在颞叶, 且癫痫发作多在儿童或青少年时期开始。PLNTY 几乎完全位于大脑皮层, 并且经常呈现分叶状^[18]。在磁共振成像上, PLNTY 表现为 T1 等或低信号, T2/FLAIR 高信号, 通常不伴有水肿或肿块效应, 有时内部可见微囊状结构, 钙化在 PLNTY 中非常常见。组织学上, PLNTY 最常见的成分是少突胶质样细胞, 由于与钙化有关, 它可能与少突胶质细胞瘤难以区分^[18]。然而, IDH1 的阴性表达和 CD34 的频繁阳性表达有助于确诊。PLNTY 中未见明显的异型性或有丝分裂活动, 根据 ILAE 自 2011 年起的分类方案, PLNTY 被归为 WHO I 级肿瘤。在绝大多数 PLNTY 中可以观察到 MAPK 通路的异常, 如 *BRAF*^{V600E} 突变。

2.3 局限性星形细胞胶质瘤在 GRE 中的特征

局限性星形细胞胶质瘤在 2021WHO 更新后包括毛细胞型星形细胞瘤 (pilocytic astrocytoma, PA)、有毛细胞样特征的高级别星形细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤、室管膜下巨细胞星形细胞瘤、脊索样胶质瘤和星形母细胞瘤。PA 是儿童中最常见的脑肿瘤之一, 多数发生在小脑或间脑/视神经通路^[19]。严格来说, PA 并不总是被视为典型的长期癫痫相关肿瘤, 因为它们通常不以长期癫痫病史为主要临床表现, 但在许多慢性癫痫手术系列中, PA 已被遇到, 并且在最新研究中被归类为 LEAT 之一^[20]。在磁共振成像上, PA 的典型表现为囊肿伴随钆增强的壁结节。这种肿瘤是一种良性星形细胞肿瘤, 具有特征性的双相组织学特征, 包括由毛状双极细胞、罗森塔尔纤维和嗜酸性颗粒体组成的致密纤维组织, 以及由少突胶质细胞样细胞组成的松散微囊组织。

大多数 PA 的分子特征是 *KIAA1549:BRAF* 融合导致的 MAPK 通路改变, *KIAA1549:BRAF* 是指 *KIAA1549* 基因与 *BRAF* 基因发生的融合突变。这一改变在小脑 PA 中比在大脑 PA 中更为常见。这种融合是由于 7q34 位置上的大约 2Mb 片段的串联重复造成的, 导致 *BRAF* 基因的 N 端调控域丢失, 进而激活下游的 RAS/MAPK 信号通路^[21]。*KIAA1549:BRAF* 融合在 PA 中的发生频率非常高, 超过 70% 的 PA 患者中可以检测到这种融合, 特别是在小脑 PA 中, 其检出率约为 90%, 而在大脑

PA 中的检出率约为 50%。除了 *KIAA1549:BRAF* 融合, 还有其他一些影响 MAPK 通路的基因改变, 包括 *BRAF*^{V600E} 点突变、*NF1* 缺失、*FGFR1* 突变和融合等, 但这些改变的发生率较低^[22]。*KIAA1549:BRAF* 融合的识别对于 PA 的诊断具有重要意义, 尤其是在组织病理学发现不明确或需要个体化治疗选择时。此外, 这些分子异常也提示了潜在的治疗靶点, 例如 *BRAF* 或 MAPK 通路的抑制剂。初步的临床试验已经表明, *BRAF* 抑制剂在治疗携带 *BRAF* 融合的儿童胶质瘤中显示出一定的疗效。然而, 对于 *BRAF* 抑制剂^[23] 如何影响 MAPK 通路的组分以及这些通路与 PI3K/AKT/mTOR 通路之间的联系, 我们的理解仍不完全。尽管如此, 这些分子标志物的识别和靶向治疗的开发, 为 PA 的治疗提供了新的视角和希望。

3 小结与展望

GRE 的发生与多因素相关, 常见的临床危险因素包括年龄, 肿瘤体积, 肿瘤生长位置等。多数低级别 GRE 相关肿瘤都具有年龄较小、位于颞叶或岛叶、肿瘤体积较小等特征。临床影像学及组织病理学也在不同类型的肿瘤中表现出不同特征。虽然在组织病理学谱及形态学是异质性的, 但是在免疫微环境及分子改变上有着相似的特征, 包括神经元兴奋性传递增强、抑制性传递受损、*BRAF*、*MYB*、*FGFR1* 和 *PIK3CA* 基因的突变等。它们不仅参与肿瘤的增殖侵袭等过程, 还与 GRE 的发生密切相关, 并可能作用于 mTOR 信号通路。GRE 的治疗方面, 已知几种被批准用于治疗非癌性疾病的药物对这些失调的机制起作用。因此, 它们代表了一种可能的已经可用的治疗方法, 可以重新用于解决癫痫发作和肿瘤生长和进展。临床治疗策略也逐渐从单一靶向癫痫或肿瘤细胞的药物转向开发能够同时靶向正常脑细胞和肿瘤细胞之间复杂相互作用的新型化合物。本综述通过阐述胶质瘤中致病机制, 并联系胶质瘤 WHO 分类, 将胶质瘤 WHO 新分类与 GRE 内在特征相联系, 期望在临床工作中对胶质瘤的诊治工作具有参考作用, 在胶质瘤与癫痫的共治中寻找一条可行的方案。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

1 van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*, 2007, 6(5): 421-430.

2 Chipaux M, Szurhaj W, Vercueil L J, et al. Epilepsy diagnostic and treatment needs identified with a collaborative database involving tertiary centers in France. *Epilepsia*, 2016, 57: 757-769.

3 Oushy S, Sillau SH, Ney DE, et al. New-onset seizure during and after brain tumor excision: a risk assessment analysis. *J Neu-ro-surg*, 2018, 128: 1713-1718.

4 Bech KT, Seyedi JF, Schulz M, et al. The risk of developing seizures before and after primary brain surgery of low- and high-grade gliomas. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 169: 185-191.

5 Bale, Tejus A, Marc K, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: an update on pediatric low-grade gliomas and glioneuronal tumors. *Brain Pathology*, 2022 : e13060.

6 Blümcke I, Coras R, Wefers AK, et al. Challenges in the histopathological classification of ganglioglioma and DNT: microscopic agreement studies and a preliminary genotype phenotype analysis. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2019, 45(2): 95-107.

7 Delev D, Daka K, Heynckes S, et al. Long-term epilepsy-associated tumors: transcriptional signatures reflect clinical course. *Scientific reports*, 2020, 10(1): 96.

8 Koh HY, Kim SH, Jang J, et al. *BRAF* somatic mutation contributes to intrinsic epileptogenicity in pediatric brain tumors. *Nat Med*, 2018, 24(11): 1662-1668.

9 Koelsche C, Wohrer A, Jeibmann A, et al. Mutant *BRAF* V600E protein in ganglioglioma is predominantly expressed by neuronal tumor cells. *Neuropathol*, 2013, 125: 891-900.

10 Prabowo AS, Iyer AM, Veersema TJ, et al. *BRAFV600E* mutation is associated with mTOR signaling activation in Glioneuronal tumors. *Brain Pathol*, 2014, 24: 52-66.

11 Liu Q, Cai L, Sun Y, et al. Epilepsy outcome and pathology analysis for ganglioglioma: a series of 51 pediatric patients. *Pediatr Neurol*. 2023, 149: 127-133.

12 Qaddoumi I, Orisme W, Wen J, et al. Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial tumors: *BRAF*, *FGFR1*, and *MYB* mutations occur at high frequency and align with morphology. *Neuropathol*, 2016, 131: 833-845.

13 Xie M, Wang X, Duan Z, et al. Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors: Tumor spectrum and diagnosis based on genetic alterations. *Frontiers in Neuroscience*, 2023, 16: 107-314.

14 Suh YY, Lee K, Shim YM, et al. *MYB/MYBL1: QKI* fusion-positive diffuse glioma. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2023, 82(3): 250-260.

15 Kurokawa R, Baba A, Emile P, et al. Neuroimaging features of angiocentric glioma: a case series and systematic review. *Journal of neuroimaging*, 2022, 32(3): 389-399.

16 Wang H, Zhu J, Zhu P, et al. Angiocentric glioma: a case report and review of the literature. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2021, 94: 179-185.

17 Wefers AK, Stichel D, Schimpf D, et al. Isomorphic diffuse glioma is a morphologically and molecularly distinct tumour entity with recurrent gene fusions of *MYBL1* or *MYB* and a benign disease course. *Acta Neuropathol*, 2020, 139: 193-209.

18 Huse JT, Snuderl M, Jones DT, et al. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young PLNTY: an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components, aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(3): 417-429.

19 Hinojosa J, Victoria Becerra V, Candela-Cantó S, et al. Extra-

- temporal pediatric low-grade gliomas and epilepsy. *Childs Nerv Syst*, 2024, 40(10): 3309-3327.
- 20 Rosemberg S, Fujiwara D. Epidemiology of pediatric tumors of the nervous system according to the WHO 2000 classification: a report of 1195 cases from a single institution. *Childs Nerv Syst*, 2005, 21(11): 940-944.
- 21 Collins VP, Jones DT, Giannini C. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol*, 2015, 129(6): 775-788.
- 22 Ryall, Scott, Zapotocky, *et al.* Michal integrated molecular and clinical analysis of 1,000 pediatric low-grade gliomas. *Cancer cell*, 2020, 37(4): 569-583.
- 23 Xing H, Song Y, Zhang Z, *et al.* Clinical characteristics of BRAF V600E gene mutation in patients of epilepsy-associated brain tumor: a meta-analysis. *J Mol Neurosci*, 2021, 71: 1815-1824.

收稿日期: 2024-11-08 修回日期: 2024-12-09

抗癫痫发作方案对癫痫共患睡眠障碍患者影响的研究进展



张志扬, 徐祖才

遵义医科大学附属医院 神经内科 (遵义 563009)

【摘要】 癫痫和睡眠障碍皆是全球常见的健康问题, 而睡眠障碍作为癫痫患者常见的共病, 临床上存在着高患病率、低重视率、低治疗率的现象。此外, 癫痫和睡眠障碍可以相互影响, 加重各自症状发作。因此, 及时识别和治疗这些合并症对改善患者的生活质量、提高日间警觉性和减少癫痫发作的发生至关重要, 本文就不同抗癫痫发作方案对癫痫共病睡眠障碍患者的影响作一综述, 以期对这类患者怎样更好地选择癫痫治疗措施提供参考。

【关键词】 癫痫; 睡眠障碍; 共病; 抗癫痫发作

Progress in the effects of anti-seizure regimen on epilepsy patients with comorbid epilepsy sleep disorders

ZHANG Zhiyang, XU Zucui

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563009, China

Corresponding author: XU Zucui, Email: docxzc@126.com

【Abstract】 Epilepsy and sleep disorders are common health problems in the world, and sleep disorders as a common comorbidity of epilepsy patients, there are high prevalence, low attention rate, low treatment rate phenomenon. In addition, epilepsy and sleep disorders can affect each other, exacerbating the onset of their own symptoms. Therefore, timely identification and treatment of these comorbidities are crucial to improve patients' quality of life, increase daytime alertness and reduce the occurrence of seizures. This article reviews the effects of different anti-seizure programs on patients with epilepsy comorbidities sleep disorders, in order to provide references for how to better choose epilepsy treatment measures for these patients.

【Key words】 Epilepsy; Sleep disorder; Comorbidity; Antiepileptic seizure

癫痫是最常见的神经系统慢性疾病之一, 近年来, 癫痫共病问题越来越受重视, 其中, 睡眠障碍是癫痫患者常见的共病^[1]。一项癫痫门诊患者的问卷调查发现, 约 1/3 的患者存在睡眠障碍, 是正常对照组的两倍^[2]。其不仅影响癫痫的治疗效果, 还降低了患者生活质量。癫痫与睡眠状态之间存在相互影响的关系。睡眠状态会影响癫痫发作的发生, 尤其是在某些癫痫综合征中, 癫痫发作更容易在非快速眼动睡眠 (non-rapid eye movement sleep, NREM) 2 期发作^[3]。相反, 癫痫发作也会影响睡眠质量, 从而导致患者出现睡眠障碍^[4]; 而事实上癫痫患者普遍存在睡眠障碍, 包括失眠、白天

嗜睡和睡眠结构异常等, 其中以阻塞性睡眠呼吸暂停、失眠最为常见, 其中, 失眠在癫痫患者中的患病率约 36% ~ 74%^[5]; 阻塞性睡眠呼吸暂停在癫痫患者中的患病率约 30% ~ 63%^[6, 7]。并且这些睡眠障碍不仅会降低患者的生活质量, 还可能导致癫痫发作的控制不佳^[8]。睡眠障碍会增加癫痫的发作, 导致患者面临更高的发作风险乃至生命危险^[9]。临床研究表明, 40% 的中度失眠患者的癫痫发作频率能达到每月 5 次以上, 而 50% 的无失眠癫痫患者维持在每月发作 1 ~ 5 次, 剩余 50% 患者则未观察到癫痫发作, 因此良好的睡眠有助于癫痫的控制^[10]。由此可见, 解决睡眠问题对于癫痫患者至关重要^[4, 11]。既往对癫痫患者的治疗仅控制在癫痫发作, 而忽略了癫痫共病问题。目前, 对癫痫共病睡眠障碍存在认识不足, 临床上存在着高患病率、低重视率、低治疗率的现象。此外, 抗癫痫发作的方案不同, 可能

DOI: 10.7507/2096-0247.202410009

基金项目: 贵州省癫痫基础和临床研究科技创新人才团队项目 (CXTD[2022]013); 遵义市耐药颞叶癫痫海马硬化空间蛋白质组学研究创新人才平台建设项目 (NO: [2023]10)

通信作者: 徐祖才, Email: docxzc@126.com



会对癫痫共病睡眠障碍患者造成不同影响^[12]。本文对上述问题的研究进展进行综述,以期提高临床上对癫痫共病睡眠障碍的药物选择提供参考。

1 癫痫共病睡眠障碍的流行病学调查

癫痫是一种慢性脑部疾病,其特征是由多种因素引起的脑神经元异常同步放电,进而导致中枢神经系统功能紊乱。睡眠对人类至关重要,因为它占了我们生命的1/3,当睡眠被打乱或扰乱时,它会对生活质量和健康产生严重的负面影响^[13]。癫痫与睡眠障碍之间存在着密切的联系^[14]。根据一项癫痫门诊患者的问卷调查分析得出,大约1/3的患者存在睡眠障碍,是正常对照组的两倍^[2]。睡眠障碍主要包括睡眠呼吸暂停、失眠、不宁腿综合征和异态睡眠等,所有这些类型均可发生在癫痫患者中^[15]。其中,失眠在癫痫患者中的患病率在36%~74%之间。这一比例远高于一般成人人群中约25%^[5];研究显示,癫痫患者中阻塞性睡眠呼吸暂停的发生率可能在30%~63%之间,这一比例远高于普通人群中约13%^[6,7];而不宁腿综合征是一种常见的神经运动障碍,约占普通人群的10%,中重度的不宁腿综合征的总体患病率为2.7%(女性为3.7%,男性为1.7%),此外在一项门诊随访观察研究颞叶癫痫患者中,中重度不宁腿综合征在左侧颞叶癫痫患者的发病率达20%,而在右侧颞叶患者的却只有2%^[16],而在一项近期发表的meta分析中,癫痫共病不宁腿综合征的患病率达到了14.9%^[17];而异态睡眠主要表现为睡眠过程中出现异常行为、活动,其中涉及快速眼动睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)在老年癫痫患者中,其共病率达到了12%^[18]。癫痫患者的行为能力、生活质量和记忆力都受到睡眠不良的影响^[19]。因此,改善睡眠障碍对癫痫发作的控制具有积极的作用,反之控制癫痫发作则对睡眠障碍患者也能起到积极的作用,选择好的抗癫痫发作方案,可以使癫痫共病睡眠障碍患者全面获益。

2 不同抗癫痫发作药物对睡眠的影响

抗癫痫发作药物种类多样,它们对睡眠的影响各不相同。一些药物可能有助于提高睡眠效率,而有些药物则可能破坏睡眠结构,比如导致白天过度嗜睡或延长入睡所需的时间^[20-22]。现对几代抗癫痫发作药物对睡眠的影响进行阐述。

2.1 一代抗癫痫发作药物对睡眠的影响

苯巴比妥虽然广泛用于癫痫的治疗中,但其在

睡眠方面却产生了不良影响。有文献指出,苯巴比妥的使用与睡眠质量下降相关,可能导致睡眠结构的变化,体现在减少深度睡眠和增加觉醒次数等方面^[23]。并且其影响似乎与剂量相关,较高的剂量可能会导致更加显著的睡眠干扰,包括嗜睡、行为问题,甚至与老年痴呆症相关的症状出现^[23]。苯妥英钠通过抑制神经元的过度兴奋性来控制癫痫发作。它的主要作用是通过阻断钠通道,减少神经元的重复放电,从而减少癫痫发作^[24]。在使用苯妥英钠的初期,某些研究显示它可以减少入睡潜伏期,并轻微增加NREM的比例。这种变化可能对某些患者在治疗初期有利,但长期使用时可能会引发其他睡眠问题^[21],会在没有癫痫发作的情况下会破坏睡眠结构,导致不良后果。而卡马西平是一种常用于治疗癫痫的抗癫痫发作药物,能够有效控制多种类型的癫痫发作。同时,它也被用于治疗其他疾病,如三叉神经痛和躁郁症。有文献指出,卡马西平可能导致睡眠的宏观结构和微观结构发生变化。初始给药期间对快速动眼期(Rapid eye movement, REM)睡眠有负面影响,但长期治疗不会显著改变夜间睡眠或增加白天嗜睡^[25]。还有一些文献指出卡马西平可能会增加癫痫患者的觉醒不稳定性,从而恶化睡眠质量和连续性^[26]。有文献报道,患者在使用丙戊酸钠后可能会经历白天过度嗜睡的情况,这可能和该药物对睡眠结构的影响有关^[27]。随后在另一篇文献指出,持续服用丙戊酸钠会导致NREM阶段显著延长、REM显著缩短、从而睡眠效率显著降低。进而导致癫痫患者的睡眠结构障碍^[28]。老一代苯二氮卓类药物常用于治疗焦虑、失眠及癫痫等多种疾病。这类药物通过增强γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)的作用,抑制中枢神经系统的活动,从而产生镇静、抗焦虑和抗癫痫的效果。对于癫痫患者而言,苯二氮卓类药物在急救时用于控制癫痫发作表现出极高的有效性,尤其是在需要快速干预的情况下^[8]。癫痫患者在使用苯二氮卓类药物后,可能会经历更频繁的夜间觉醒和更少的总睡眠时间,这可能会进一步影响癫痫的控制^[9,29]。比如氯硝西泮(Clonazepam, CZP),它可以减少睡眠潜伏期和醒来次数,并且还可通过镇静作用导致白天嗜睡^[30]。在接受地西洋治疗的癫痫患者中,有约25%~33.3%存在着嗜睡症状^[24]。

2.2 二代抗癫痫发作药物对睡眠的影响

有研究表明,拉莫三嗪在癫痫患者中的应用可能会改善其睡眠质量,其中与老一代抗癫痫发作药

物相比,拉莫三嗪对睡眠的影响较小,甚至可能有助于减少睡眠障碍的发生^[31]。还有可能会导致睡眠结构的改变,患者的慢波睡眠会显著减少,而第二阶段睡眠的比例则有所增加^[31]。由此可知拉莫三嗪作为一种抗癫痫发作药物,对癫痫患者的睡眠质量有着积极的影响。它不仅可以有效控制癫痫发作,还可能改善睡眠结构,减轻睡眠障碍。而奥卡西平药物对于睡眠的影响结果不一,一些研究发现,奥卡西平可能会对睡眠产生负面的影响,比如在一项横断面及纵向实验中,近 11% 的奥卡西平患者报告了与睡眠相关的不良反应即表现为每 24 h 总睡眠持续时间增加^[32]; 然后又在一项回顾性的研究中,近 89% 的患者在服用该药物一周后睡眠障碍得到临床改善,而在最后一次随访时(3~6个月)达到了 94%,且无患者报告副作用。其中这些差异可能与患者的基因、基础疾病或者其他正在使用的药物有关。而且还有研究报道奥卡西平与其他药物联合使用时,可能在控制癫痫发作的同时,对改善部分患者的睡眠质量有着积极作用^[33]。托吡酯广泛用作原发性全身强直阵挛发作或局灶性癫痫发作的成人和儿童(2~16岁)的单药治疗或附加治疗,其甚至还可以用作预防偏头痛的治疗^[34],表明有着多种适应症。虽然托吡酯的最常见的副作用通常是轻度至中度,包括嗜睡、头晕、疲劳、失眠和体重减轻^[34]。有研究发现,托吡酯在某些情况下可能不会显著影响癫痫患者的睡眠。与其他药物(如拉莫三嗪、佐匹克隆和维加巴特)相比,托吡酯的使用与日间嗜睡的发生率并无显著关联^[35, 36]。加巴喷丁是一种常用于治疗癫痫、神经性疼痛和不宁腿综合征的药物。其主要作用是通过与电压依赖性钙通道的辅助 $\alpha 2\delta$ -1 亚单位结合,调节钙通道的功能。这种结合减少了钙离子的内流,从而抑制了神经递质的释放,降低了神经元的兴奋性。这种机制在其抗癫痫和镇痛作用中都起到了重要作用^[37]。根据研究表明,加巴喷丁在改善癫痫患者的睡眠质量方面具有积极作用,比如其可以增加慢波睡眠的比例^[38],其可以对于恢复神经状况尤为重要;可以有效减少患者在夜间的觉醒次数^[38],从而提高睡眠质量;还可以提高睡眠质量^[39],表示为患者相同的睡眠时间获得了更高的睡眠质量。在一个横断面和前瞻性的研究中,来评价癫痫患者在使用左乙拉西坦与奥卡西平相比的各种认知、行为和睡眠相关不良反应的测评。其中左乙拉西坦仅表现行为不良等不良反应,而未在睡眠方面表达明显异常。总体而言,左乙拉西坦在睡眠方面没有影响^[32]。但目前该

药物主要涉及相关实验过少,而需要对左乙拉西坦对睡眠结构和白天嗜睡的主观和客观影响进行大量前瞻性研究,以更好地了解其对睡眠的影响,以改善癫痫患者的生活质量、癫痫发作控制和睡眠障碍^[40]。研究表明,唑尼沙胺在治疗癫痫的同时,对睡眠质量没有显著的负面影响。在一项研究中发现,接受唑尼沙胺治疗的癫痫患者在夜间多导睡眠图测试中,夜间多导睡眠图变量和匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分发生任何显著变化。并且治疗后平均睡眠潜伏期和 Epworth 嗜睡量表评分未改变。这意味着唑尼沙胺可能不会干扰患者的夜间睡眠^[41]。

2.3 三代抗癫痫发作药物对睡眠的影响

吡仑帕奈是一种选择性非竞争性谷氨酸受体(α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体)拮抗剂,能够通过抑制过度的神经兴奋性来帮助控制癫痫发作^[42],而对于癫痫共病睡眠障碍患者的疗效则未持有明确态度。有文献表明,在接受吡仑帕奈作为辅助治疗的癫痫患者中,失眠的发生率较低,严重程度较轻^[43]; 其中在难治性癫痫患者的治疗中,吡仑帕奈可以改善其患者的睡眠结构,包括增加总睡眠时间、提高睡眠效率和延长深睡眠阶段,而不会加重白天的嗜睡感^[44]。综上所述,吡仑帕奈可以控制癫痫发作并且在改善睡眠障碍方面显示出了一定的疗效。然而,需要注意的是,在改善睡眠障碍方面,其实际效果可能因个体差异而异,并且需要更多的研究来进一步验证。布立西坦的作用机制与其他抗癫痫发作药物有所不同。它通过与突触囊泡蛋白 2A 结合,调节神经递质的释放,从而降低神经元的兴奋性^[45]。在一些研究表明,布立西坦可能对睡眠质量产生积极影响。布立西坦在治疗癫痫的同时,能够改善患者的睡眠结构,减少夜间觉醒的次数,从而提高整体睡眠质量^[46, 47]。但是在一项随机对照研究中,约 20% 使用布立西坦的人群中会出现日间嗜睡等不良反应,可能考虑与药物副作用有关,则需要在临床中进行监测^[48]。当前该药物已于今年在我国批准使用,则需要大量的临床实验来证明其疗效。拉考沙胺是一种新一代抗癫痫发作药物,已被批准用于部分发作癫痫患者的辅助治疗。针对健康受试者使用 300 mg/d 的拉考沙胺进行的研究显示,该药物对主观和客观的睡眠参数均未产生负面影响^[49]。这表明,拉考沙胺不会加重癫痫患者的睡眠障碍,反而有可能有助于改善睡眠质量。其他研究方面显示,拉考沙胺在同时患有抑郁症、创伤后应激障碍和额颞癫痫的患者中表

现出良好的耐受性^[50]。氯巴占是一种 1, 5-苯二氮卓类药物, 于 2011 年 10 月获得 FDA 批准, 用于辅助治疗 2 岁及以上患者与 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 相关的癫痫发作^[51]。具有抗癫痫和抗焦虑的双重作用^[52]。然而在睡眠方面, 部分研究表明, 氯巴占可能通过增加总睡眠时间来改善癫痫患者的睡眠质量。这对于那些因癫痫发作而导致睡眠中断的患者尤其重要^[53]。但是其中最常见的副作用之一为嗜睡^[54], 即患者在使用氯巴占开始治疗时感到嗜睡, 这种情况通常在用药初期或者增减剂量时最为明显, 并可能持续到第二天^[50]。

3 神经调控方面

3.1 深部脑刺激

深部脑刺激是一种神经调节技术, 通过在大脑特定区域植入电极, 向脑内发出电脉冲, 其在 2018 年获批用作治疗癫痫的发作。在记忆巩固方面, 有研究表明在特定的睡眠周期内, 深部脑刺激能够改善记忆巩固^[55]; 从该项研究可以得出对于癫痫共病睡眠障碍的患者正有着积极的影响; 然而深部脑刺激对于睡眠的影响并不是都呈单一的表现, 在一项临床研究表明, 刺激丘脑前核的深部脑刺激可能会干扰睡眠, 导致睡眠质量下降。这一现象在一些癫痫患者中被观察到, 提示深部脑刺激可能会通过电压依赖的方式中断睡眠, 从而间接引发日间嗜睡和其他睡眠障碍的产生^[56]。在临床上, 更多是药物治疗和深部脑刺激一起使用, 从而在优化抗癫痫药物的使用可以改善患者的睡眠质量, 从而降低癫痫发作的风险^[57]。

3.2 迷走神经刺激

迷走神经刺激 (vagus nerve stimulation, VNS) 是一种通过电刺激迷走神经来治疗耐药性癫痫的方法。研究表明, 长期使用 VNS 可以有效降低耐药性癫痫患者的发作频率^[58]。然而, 在睡眠障碍治疗方面, VNS 的效果存在争议。一些研究发现, VNS 可能增加阻塞性睡眠呼吸暂停的发作次数^[58, 59], 其可能是因为 VNS 导致上气道肌肉组织收缩的结果^[60]。此外, VNS 还可能改变睡眠结构, 例如增加深度睡眠的比例并减少 REM 睡眠的时间^[61]。由以上可以得出, VNS 在改善癫痫控制方面显示出良好的效果, 但其对睡眠质量和睡眠呼吸暂停的影响需要进一步研究。

4 切除手术

脑切除手术是癫痫外科治疗中最常见的一种

手术形式, 通常涉及去除大脑中特定的致痫灶, 以减少或消除癫痫发作。主要适用于局灶性耐药性癫痫患者。手术切除部位大多数涉及颞叶的内侧结构, 包括杏仁核、海马体和内嗅皮层, 也可能涉及颞新皮层的切除, 胼胝体 and 大脑半球^[62]。其中较为常见的为前颞叶切除术^[63]。手术方式分为传统手术切除致痫灶和微创手术技术, 而微创手术技术包括激光间质热疗、射频消融术、立体定向放射外科手术以及聚焦超声^[62, 64]。传统脑切除手术可能对癫痫患者的睡眠障碍产生积极影响。研究发现, 某些患者在接受左额叶癫痫病灶切除手术后, 明显改善了阻塞性睡眠呼吸暂停的症状, 并几乎达到了无癫痫发作的状态^[65, 66]。这表明, 传统脑切除手术不仅可以降低癫痫发作的频率, 还可能改善与之相关的睡眠障碍; 而微创手术技术虽然可以降低甚至控制癫痫发作的频率^[67], 但是对于睡眠状况的影响, 未见明确的报道^[62]。未来则需要大量的临床研究来探究。

5 其他

生酮疗法作为一种针对难治性癫痫的一种有效办法^[68], 其通过限制碳水化合物的摄入, 促使身体进入一种称为酮症的代谢状态。在这一状态下, 身体主要依赖脂肪代谢产生的酮体作为能量来源。这种饮食方式已被证明能有效降低难治性癫痫患者的癫痫发作频率, 特别是在药物治疗效果不佳的患者中。并且在共病睡眠障碍方面有着积极的效果。在睡眠质量方面, 有研究发现, 在生酮饮食疗法下, 睡眠质量得到明显的改善^[69]。在减少癫痫发作频率方面, 该疗法能够减少睡眠期间的间歇性癫痫放电, 这意味着对改善睡眠质量至关重要^[70]。而在睡眠焦虑方面, 一项针对难治性癫痫儿童的研究发现, 经过 3 个月的酮症饮食治疗, 这些儿童的睡眠焦虑得到了显著改善。这表明, 饮食疗法不仅可以缓解癫痫症状, 还可能有助于降低与睡眠相关的焦虑^[71]。

6 小结与展望

综上, 癫痫与睡眠障碍的共患病是一个值得关注的重要领域。及时识别和治疗这些合并症对改善患者的生活质量、提高日间警觉性和减少癫痫发作的发生至关重要。医生应当在临床实践中高度重视睡眠障碍的存在, 并采取相应的诊断和治疗措施, 以帮助患者改善睡眠质量, 减少癫痫发作的频率, 提高生活质量。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Liguori C, Toledo M, Kothare S. Effects of anti-seizure medications on sleep architecture and daytime sleepiness in patients with epilepsy: a literature review. *Sleep Med Rev*, 2021, 60: 101559.
- 2 Ismayilova V, Demir AU, Tezer FI. Subjective sleep disturbance in epilepsy patients at an outpatient clinic: a questionnaire-based study on prevalence. *Epilepsy Res*, 2015, 115: 119-125.
- 3 Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2013, 26(3): 394-404.
- 4 Grigg-Damberger MM, Foldvary-Schaefer N. Sleep and epilepsy: practical implications. *Neurol Clin*, 2022, 40(4): 769-783.
- 5 Yang KI, Grigg-Damberger M, Andrews N, *et al*. Severity of self-reported insomnia in adults with epilepsy is related to comorbid medical disorders and depressive symptoms. *Epilepsy Behav*, 2016, 60: 27-32.
- 6 Phabphal K, Sripradit M, Alan F G, *et al*. Identifying obstructive sleep apnea in patients with epilepsy: a cross-sectional multicenter study. *Seizure*, 2022, 100: 87-94.
- 7 Gutter T, Callenbach PMC, Brouwer OF, *et al*. Prevalence of sleep disturbances in people with epilepsy and the impact on quality of life: a survey in secondary care. *Seizure*, 2019, 69: 298-303.
- 8 Sethi NK. The relationship between epilepsy, obstructive sleep apnea, and treatment outcome. *Sleep Med Clin*, 2022, 17(4): 639-645.
- 9 Moore JL, Carvalho DZ, St Louis EK, *et al*. Sleep and epilepsy: a focused review of pathophysiology, clinical syndromes, comorbidities, and therapy. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(1): 170-180.
- 10 Rahmawati, Wuysang AD, Bintang AK, *et al*. The relationship between sleep quality and the severity of insomnia with the frequency of seizures in epileptic patients. *Medicina Clínica Práctica*, 2017, 4(1): 100215.
- 11 Krutoshinskaya Y, Coulehan K, Pushchinska G, *et al*. The reciprocal relationship between sleep and epilepsy. *J Pers Med*, 2024, 14(6 Suppl 1): S35-S43.
- 12 Lawthom C, Didelot A, Coppola A, *et al*. The impact of epilepsy and antiseizure medications on sleep: findings from a large European survey in adults with epilepsy and matched controls. *Epilepsy & Behavior*, 148: 109481.
- 13 K Pavlova M, Latreille V. Sleep disorders. *Am J Med*, 2019, 132(3): 292-299.
- 14 Nobili L, Frauscher B, Eriksson S, *et al*. Sleep and epilepsy: a snapshot of knowledge and future research lines. *J Sleep Res*, 2022, 31(4): e13622.
- 15 Latreille V, St Louis EK, Pavlova M. Co-morbid sleep disorders and epilepsy: a narrative review and case examples. *Epilepsy Res*, 2018, 145: 185-197.
- 16 Geyer JD, Geyer EE, Fetterman Z, *et al*. Epilepsy and restless legs syndrome. *Epilepsy Behav*, 2017, 68: 41-44.
- 17 Talaia AM, Elnahhas A, Talaia NM, *et al*. Prevalence of restless legs syndrome in adults with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sleep Med*, 2024, 119: 258-266.
- 18 Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. *Epilepsy Res*, 2010, 90(3): 171-177.
- 19 Jain SV, Kothare SV. Sleep and epilepsy. *Seminars In Pediatric Neurology*, 2015, 22(2): 86-92.
- 20 Shvarts V, Chung S. Epilepsy, antiseizure therapy, and sleep cycle parameters. *Epilepsy Res Treat*, 2013, 2013: 670682.
- 21 Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med*, 2003, 4(1): 51-55.
- 22 Carreño M, Fernández S. Sleep-related epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*, 2016, 18(5): 23.
- 23 Iivanainen M, Savolainen H. Side effects of phenobarbital and phenytoin during long-term treatment of epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl*, 1983, 97: 49-67.
- 24 Shvarts V, Chung S. Epilepsy, antiseizure therapy, and sleep cycle parameters. *Epilepsy Res Treat*, 2013, : 670682.
- 25 Gigli GL, Placidi F, Diomedei M, *et al*. Nocturnal sleep and daytime somnolence in untreated patients with temporal lobe epilepsy: changes after treatment with controlled-release carbamazepine. *Epilepsia*, 1997, 38(6): 696-701.
- 26 Nayak CS, Sinha S, Nagappa M, *et al*. Effect of carbamazepine on the sleep microstructure of temporal lobe epilepsy patients: a cyclic alternating pattern-based study. *Sleep Med*, 2016, 27-28: 80-85.
- 27 Schmitt B, Martin F, Critelli H, *et al*. Effects of valproic acid on sleep in children with epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50(8): 1860-1867.
- 28 Zhang H, Li Y, Li X, *et al*. Effect of sodium valproate on the sleep structures of epileptic patients. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2014, 7(5): 1227-1232.
- 29 Grigg-Damberger MM, Foldvary-Schaefer N. Sleep and epilepsy. *Neurol Clin*, 2010, 40(4): 769-783.
- 30 Ye L, Xu J, Chen C, *et al*. Effects of anti-seizure therapies on sleep in patients with epilepsy: a literature review. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146(6): 767-774.
- 31 Foldvary N, Perry M, Lee J, *et al*. The effects of lamotrigine on sleep in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2001, 42(12): 1569-1573.
- 32 Thelengana A, Shukla G, Srivastava A, *et al*. Cognitive, behavioural and sleep-related adverse effects on introduction of levetiracetam versus oxcarbazepine for epilepsy. *Epilepsy Res*, 2019, 150: 58-65.
- 33 Zhang XAZ, Wenli. Comparison of clinical efficacy of oxcarbazepine and lamotrigine combined with escitalopram, and impact on prognostic quality of life in treating patients with epilepsy and depressive disorder. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020, 20(6): 146.
- 34 Bai YF, Zeng C, Jia M, *et al*. Molecular mechanisms of topiramate and its clinical value in epilepsy. *Seizure*, 2022, 98: 51-56.
- 35 Lanigar S, Bandyopadhyay S. Sleep and epilepsy: a complex interplay. *Mo Med*, 2020, 114(6): 453-457.
- 36 Staniszewska A, Mąka A, Religioni U, *et al*. Sleep disturbances among patients with epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 1797-1803.
- 37 Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, *et al*. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6(6): CD007938.
- 38 Liu GJ, Karim MR, Xu LL, *et al*. Efficacy and tolerability of gabapentin in adults with sleep disturbance in medical illness: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*, 2017, 8: 316.
- 39 Ayala-Guerrero F, Mexicano G, Gutiérrez-Chávez CA, *et al*. Effect of gabapentin on sleep patterns disturbed by epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2019, 92: 290-296.
- 40 Chaneva O. Effects of levetiracetam on sleep architecture and daytime sleepiness. *Folia Med (Plovdiv)*, 2021, 63(5): 631-636.
- 41 Romigi A, Izzi F, Placidi F, *et al*. Effects of zonisamide as add-on therapy on sleep-wake cycle in focal epilepsy: a polysomnographic

- study. *Epilepsy & Behavior*, 26: 170-174.
- 42 Krauss GL. Perampanel: a selective AMPA antagonist for treating seizures. *Epilepsy Curr*, 2013, 13(6): 269-272.
- 43 Lee S-A, Jung M, Kim SJ, *et al.* Insomnia is less prevalent and less severe, independent of depressive symptoms, in patients with epilepsy treated with perampanel as an adjuvant. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 112: 107384.
- 44 Rocamora R, Álvarez I, Chavarría B, *et al.* Perampanel effect on sleep architecture in patients with epilepsy. *Seizure*, 2020, 76: 137-142.
- 45 Matagne AAM, Kenda DGA, MicheBA, *et al.* Anti-convulsive and anti-epileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. *British Journal of Pharmacology*, 2008, 154: 1662-1671.
- 46 Klein PAB, Dimitrios A. Narrative review of brivaracetam: preclinical profile and clinical benefits in the treatment of patients with epilepsy. *Advances in Therapy*, 2024, 41: 2682-2699.
- 47 Faught E, Besson H, D'Souza W, *et al.* Brivaracetam effectiveness and tolerability in older and younger adults with epilepsy: experience, a pooled analysis of international data from retrospective studies. *Epilepsy Behav*, 2024, 158: 109922.
- 48 Klein P, Schiemann J, Sperling MR, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2015, 56(12): 1890-1898.
- 49 Hudson J, Yates S, Williams P, *et al.* Effects of lacosamide on sleep parameters in healthy subjects: results from an open-label study (P6.183). *Neurology*, 2015, 82(10 suppl): 155-159 .
- 50 Cuomo I, Kotzalidis GD, De Filippis S. Clinical stabilisation with lacosamide of mood disorder comorbid with PTSD and fronto-temporal epilepsy. *Acta Biomed*, 2017, 88(2): 185-189.
- 51 Jensen HS, Nichol K, Lee D, *et al.* Clobazam and its active metabolite N-desmethylclobazam display significantly greater affinities for α_2 -versus α_1 -GABA(A)-receptor complexes. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88456.
- 52 Gauthier AC, Mattson RH. Clobazam: a safe, efficacious, and newly rediscovered therapeutic for epilepsy. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(7): 543-548.
- 53 Ramel J, Bhattachara D, Albalwi S, *et al.* 1160 Effects Of Clobazam On Sleep And Daytime Function In Patients With Epilepsy. *Sleep*, 2020, 40(suppl 1): A433-A433.
- 54 Ng Y-t, Collins SD. Clobazam. *Neurotherapeutics*, 2007, 4(1): 138-144.
- 55 Deep brain stimulation during sleep enhances human brain synchrony and memory. *Nat Neurosci*, 2023, 26(6): 930-931.
- 56 Voges BR, Schmitt FC, Hamel W, *et al.* Deep brain stimulation of anterior nucleus thalami disrupts sleep in epilepsy patients. *Epilepsia*, 2015, 56(8): e99-e103.
- 57 Nobili L, Beniczky S, Eriksson SH, *et al.* Expert opinion: managing sleep disturbances in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2021, 124: 108341.
- 58 Kim JS, Lee DE, Bae H, *et al.* Effects of vagus nerve stimulation on sleep-disordered breathing, daytime sleepiness, and sleep quality in patients with drug-resistant epilepsy. *J Clin Neurol*, 2022, 18(3): 315-322.
- 59 Salvadé A, Ryvlin P, Rossetti AO. Impact of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing disorders in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2018, 79: 126-129.
- 60 Gigandet MB, Radtke RA. Teaching neuroimage: obstructive sleep apnea induced by a vagal nerve stimulator. *Neurology*, 103(7): e209847.
- 61 Seth J, Couper RG, Burneo JG, *et al.* Effects of vagus nerve stimulation on the quality of sleep and sleep apnea in patients with drug-resistant epilepsy: a systematic review. *Epilepsia*, 2024, 65(1): 73-83.
- 62 Sabzviri T, Aflahe Iqbal M, Ranganatha A, *et al.* A comprehensive review of recent trends in surgical approaches for epilepsy management. *Cureus*, 2024, 16(10): e71715.
- 63 Serafini A, Kuate C, Gelisse P, *et al.* Sleep before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure*, 2012, 21(4): 260-265.
- 64 Shamim D, Nwabueze O, Uysal U. Beyond resection: neuromodulation and minimally invasive epilepsy surgery. *Noro Psikiyatr Ars*, 2022, 59(Suppl 1): S81-S90.
- 65 Foldvary-Schaefer N, Stephenson L, Bingaman W. Resolution of obstructive sleep apnea with epilepsy surgery? Expanding the relationship between sleep and epilepsy. *Epilepsia*, 2008, 49(8): 1457-1459.
- 66 Nobili L, Francione S, Mai R, *et al.* Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Brain*, 2007, 130(Pt 2): 561-573.
- 67 Daly SR, Soto JM, Gonzalez SMC, *et al.* stereotactic radiosurgery for medically refractory non-lesional epilepsy: a case-based radiosurgery society (rss) practice review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2024, 246: 108550.
- 68 Freitas A, Paz JAd, Casella EB, *et al.* Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy: a 10 year experience in children. *Arq Neuropsiquiatr*, 2007, 65(2B): 381-384.
- 69 Pasca L, Quaranta CA, Grumi S, *et al.* The effects of ketogenic dietary therapies on sleep: A scoping review. *J Sleep Res*, 2024, 33(4): e14073.
- 70 Hallböök T, Köhler S, Rosén I, *et al.* Effects of ketogenic diet on epileptiform activity in children with therapy resistant epilepsy. *Epilepsy Res*, 2007, 77(2-3): 134-140.
- 71 Ünalp A, Baysal BT, Sarıtaş S, *et al.* Evaluation of the effects of ketogenic diet therapy on sleep quality in children with drug-resistant epilepsy and their mothers. *Epilepsy Behav*, 2021, 124: 108327.

收稿日期: 2024-10-17 修回日期: 2024-12-09

一例 West 综合征患儿的护理心得



吴光英, 高海龙, 王双宇

复旦大学附属儿科医院 神经内科(上海 201102)

【摘要】 报道一例 1 岁女性患儿因反复抽搐入院, 确诊为 West 综合征, 又称婴儿痉挛症 (infantile spasms, IS)。该患儿在入院前已出现 4 个月的抽搐症状, 表现为头前倾及四肢屈曲, 每日发作 8~10 次。入院后, 经过脑电图检查及影像学评估, 确定为 West 综合征, 并于入院第 5 天开始促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 冲击治疗, 辅以经外周静脉穿刺中心静脉置管 (peripherally inserted central catheter, PICC)、护胃、补钙和补钾等支持措施。治疗过程中, 护理团队实施了细致的监测与评估, 确保患儿生命体征稳定, 及时发现并处理潜在的副作用。经过 14 d 的治疗, 患儿在第 3~14 d 内未再发生痉挛发作, 出院后继续口服激素, 并定期随访。护理过程中, 护理人员为患儿及其家庭提供了心理支持与教育, 帮助家属理解疾病, 增强管理能力。此外, 通过个性化的营养支持和监测, 确保患儿的健康成长。该病例的成功管理不仅提升了临床护理质量, 也为类似病例提供了有益的借鉴与启示。

【关键词】 癫痫; West综合征; 促肾上腺皮质激素冲击护理; 经外周静脉穿刺中心静脉置管; 临床管理; 病例报道

Nursing care of a child with West syndrome

WU Guangying, GAO Hailong, WANG Shuangyu

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

Corresponding author: WANG Shuangyu, Email: huangtaihou@163.com

【Abstract】 To report a case of a 1-year-old female child admitted to the hospital with recurrent convulsions and diagnosed as West syndrome, also known as infantile spasms (IS). The child had been experiencing convulsions for 4 months prior to admission, characterized by forward head tilt and flexion of the limbs, with 8~10 episodes per day. After admission, West syndrome was identified by EEG and imaging evaluation, and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) shock therapy was started on day 5 of admission, supplemented with peripherally inserted central catheter (PICC), gastric protection, calcium and potassium supplementation and other supportive measures. During the course of treatment, the nursing team implemented meticulous monitoring and assessment to ensure that the child's vital signs were stabilized, and potential side effects were detected and treated in a timely manner. After 14 days of treatment, the child had no further spasticity episodes during 3~14 days, and was discharged from the hospital with continued oral hormone intake and regular follow-up. During the nursing process, the nursing staff provided psychological support and education to the child and her family to help the family understand the disease and enhance their ability to manage it. In addition, personalized nutritional support and monitoring were provided to ensure the healthy growth of the child. The successful management of this case not only enhanced the quality of clinical care, but also provided useful reference and inspiration for similar cases.

【Key words】 Epilepsy; West syndrome; Adrenocorticotrophic hormone shock care; Peripherally inserted central catheter placement; Clinical management; Case report

癫痫是儿童中最常见的神经系统疾病之一, 其表现形式多样, 发作类型各异, 常伴随不同程度的

认知和行为障碍^[1]。West 综合征是一种在婴儿期常见的癫痫类型, 全球发病率范围为 0.25/1 000~0.60/1 000 名活产儿, 10 岁以下儿童的患病率在 0.15/1 000~0.2/1 000 之间^[1]。尽管无明显的性别差异, 但男性稍占多数。通常在 6 月龄~2 岁之间发病, 表现为短暂的肌肉抽搐, 可能伴随意识改变,

DOI: 10.7507/2096-0247.202411011

基金项目: 复旦大学-复星护理科研基金 (FNF202318)

通信作者: 王双宇, Email: huangtaihou@163.com



发作形式包括头部前低、身体弯曲及四肢抽动，通常发作持续 1 ~ 10 s，且可成组出现^[2, 3]。评估婴儿痉挛长期结局的研究很少。研究表明，最多 1/4 的患儿长期认知结局良好，1/3 患儿的癫痫仍未发作。许多合并症与婴儿痉挛（孤独症、脑性瘫痪、感觉缺陷）相关，并导致较高的终身死亡率。该病常见病因包括遗传代谢病（如苯丙酮尿症）、脑发育异常、神经皮肤综合征（如结节性硬化）或围生期脑损伤等。该病大多数属于难治性癫痫，预后不良，惊厥难以控制，可转变为 Lennox-Gastaut 综合征或其他类型发作，80% ~ 90% 的患儿遗留智力和运动发育落后^[4]。诊断依赖详细的病史、临床表现及脑电图检查，而治疗方案通常包括抗癫痫发作药物、激素治疗或生酮饮食^[4, 5]。早期诊断和干预对改善预后至关重要，部分患儿能在合适的治疗下获得良好控制，但仍需长期随访以防止其他癫痫类型的发展和认知障碍的出现^[6]。因其患儿生理及心理发育尚未成熟，容易出现复杂的临床表现^[1, 3, 7]，增加了诊断和治疗的难度。随着医学技术的发展，抗癫痫发作药物的应用^[8]和个性化护理方案的实施^[9]，对提高癫痫患儿的生活质量和家属的心理支持具有重要意义。2024 年 7 月 5 日，我院收治一例癫痫痉挛症患儿，经过我院神经内科医护团队精心治疗和护理，患儿顺利出院。在此背景下，本文将描述该癫痫痉挛症患儿的护理过程，通过对症状的观察、护理措施的实施及护理效果的评估，促进对癫痫痉挛症患儿的护理研究，提升临床护理质量，旨在为类似病例提供有益的启示与借鉴，现将护理体会报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

患儿 女，1 岁 1 天。因“反复抽搐 4 个月”入院。诊断：West 综合征。患儿既往体健，足月剖宫产（头位不正），出生体重 3.4 kg。四月前无明显诱因出现抽搐，表现为头前倾，不伴僵直、紫绀、吐沫等，就诊于当地医院，后发作加重，点头弯腰、拥抱、双上肢无力，四肢屈曲抖动，伴有哭闹，成串发作，每次 5 min，8 ~ 10 次/d，间期无殊。入科查体：体温 36.5℃，心率 122 次/min，呼吸 25 次/min，血压 98/60 mmHg，SpO₂100%，意识清，其他均无殊。头颅核磁共振（magnetic resonance imaging, MRI）示左侧颞叶局部略肿胀，左侧颞叶皮层下白质内异常信号影；全外显子测序（whole exome sequencing, WES）（-）；视频脑电图（video

electroencephalogram, VEEG）见高度失律。诊断：West 综合征。

1.2 治疗及转归

入科后予 II 级护理，完善相关检查，多学科会诊评估排除禁忌症，于入院第 5 d 行促肾上腺皮质激素（adrenocorticotrophic hormone, ACTH）冲击治疗，经外周静脉穿刺中心静脉置管置入，同时辅以护胃、补钙、补钾治疗。ACTH 冲击第 2 d，患儿症状好转，偶有痉挛发作，治疗第 3 ~ 14 d 患儿均未发生痉挛发作，治疗过程顺利，冲击治疗结束后行 VEEG 检查，未见高度失律，患儿目前无痉挛发作，予冲击治疗结束次日出院，出院后继续口服激素序贯治疗，每两周门诊随访。

2 护理

2.1 抽搐护理

在癫痫痉挛症的护理过程中，细致的抽搐管理和观察至关重要^[10]。护理人员需建立详尽的观察记录，包括每次发作的时间、持续时间、类型及发作前后的状态。① 发作观察与记录。该患儿入院时每日发生抽搐 8 ~ 10 次，每次持续约 5 min，抽搐表现为头前倾和四肢屈曲。为有效监测和评估发作趋势，护理团队结合 VEEG 数据，监测到患儿醒、睡期数次孤立及成“串”的痉挛发作，睡醒后显著，表现为：双眼凝视，点头弯腰，双手紧握，四肢屈曲抖动约 0.5 ~ 1 s，孤立出现及间隔数秒重复出现。同步 EEG 示：广泛性中-高波幅多位相慢波复合棘，尖约 0.5 ~ 1 s，其后数秒电压衰减。记录到发作期间的脑电活动特征，发现其在 ACTH 治疗前表现出高度失律且监测到数次孤立及成串痉挛发作的特征。② 自伤风险评估与预防。护理人员在发现抽搐发生时，及时采取保护措施，防止患儿造成自伤，并在发作后立即进行复苏评估，记录意识恢复时间及相关表现。③ 跌倒坠床风险评估与预防。患儿住院期间，采用 Humpty-Dumpty 进行跌倒坠床评估，持续高风险（19 分降到 16 分），告知家长，做好安全宣教，放置警示标示，使用床栏。

2.2 ACTH 冲击治疗副作用护理

ACTH 冲击治疗是该 West 综合征患儿管理的核心部分^[11, 12]。针对该患儿，我们于入院第 5 d 开始实施 ACTH 冲击治疗方案：剂量为 25U，每天一次，持续 14 d。值得注意的是，ACTH 冲击治疗可能导致严重的副作用，包括药物过敏、Cushing 综合征、电解质紊乱（特别是低钾血症）、高血糖、骨质疏松、感染、消化道出血、高血压、睡眠障碍等，

甚至可能发生严重败血症、心律失常等致死性并发症^[4,5,13]。因此在此过程中,护理人员实施多项措施以预防和管理可能出现的严重副作用。① 加强监测与评估。治疗期间予心电血氧监护,定期监测患儿的生命体征,包括体温、心率、呼吸、血压和血氧饱和度,以确保及时发现异常变化;② 定期检查电解质水平(尤其是钾、钠、钙)、血糖、肝肾功能及血常规,以及时发现电解质紊乱和感染迹象,并密切观察患儿的临床症状,如体重变化、食欲、情绪状态及睡眠质量,以识别潜在的副作用。治疗期间患儿的钙、钾水平维持在正常范围(钙 2.25 ~ 2.75 mmol/L,钾 3.5 ~ 5.0 mmol/L),未出现低钙或低钾的情况;③ 药物管理与支持。护理人员严格按照医嘱进行药物给药,确保剂量准确,避免漏服或多服,并在使用 ACTH 期间观察有无过敏反应,如皮疹、瘙痒、呼吸困难等,若出现需立即报告医生并采取相应处理措施;④ 对可能导致的高血糖情况,进行血糖监测,如有发生血糖升高,及时告知医生并遵医嘱给予胰岛素或其他降糖药物;⑤ 低钾血症的预防和管理。如发现电解质紊乱,特别是低钾血症时,遵医嘱枸橼酸钾补钾,并予心电监护;⑥ 保持良好的无菌操作以防止感染,必要时可预防性使用抗生素,并监测感染症状(如发热、局部红肿等);⑦ 根据医生建议,给予酪酸梭菌活菌散改善胃肠功能,预防消化道出血,并观察消化道症状(如黑便、呕血等);⑧ 家长参与式照护。向家属说明 ACTH 冲击治疗的目的、过程及可能副作用,以增强他们的理解和配合度,并教导家属如何监测患儿的症状变化,及时识别可能的副作用并报告护理人员,确保在出院前家属了解后续的护理计划、药物管理及定期随访的重要性;⑨ 多学科合作护理。护理人员与医生、营养师、心理医生等多学科团队密切合作,共同制定个性化护理方案,并在发现严重副作用或变化时及时向主管医生报告,以便采取应对措施。通过以上措施,护理人员能够在 ACTH 冲击治疗过程中有效预防及管理潜在的严重副作用,从而为患儿提供安全、优质的护理服务。患儿在治疗期间的血糖水平维持在正常范围(3.9 ~ 6.1 mmol/L),且未出现明显的感染迹象,确保了治疗的安全性。同时,护理人员为患儿提供了用药教育,包括药物的副作用、服药时间及用法等,以提升治疗依从性。通过与医生的紧密沟通,我们在第 14 d 进行随访检查,VEEG 显示无高度失律。

2.3 心理护理

在 ACTH 冲击治疗 West 综合征的过程中,护

士采取了多项措施为患儿及其家属提供心理支持与教育^[9]。① 进行心理需求的初步评估,了解患儿及家属的情绪状态、认知水平和对疾病的理解。随后,护士详细解释了 West 综合征的病因、病理机制、治疗过程及预期效果,帮助家属建立对疾病的正确认识,并阐述了 ACTH 冲击治疗的科学原理及可能的副作用^[14],强调了早期识别和管理的重要性;② 心理支持:主动倾听家属的担忧与恐惧,给予情感支持与共情,建立了信任关系并鼓励家属随时提出问题;组织了家属支持小组,促进了家属之间的经验分享与情感互助。在应对策略与技能培训方面,护士教授了有效的应对技巧,如放松训练、正念冥想及深呼吸练习,并提供了情绪管理的培训,帮助家属识别和调节负面情绪;在日常护理中与家属建立信任关系,鼓励他们参与到护理过程中,以增强其对患儿护理的信心;③ 心理护理计划:与家属共同制定了危机应对计划,以便在患儿出现病情波动时能够迅速、有效地应对;为确保持续支持,制定出院后定期随访计划,评估患儿的治疗效果及心理健康状态,并为家属提供了相关支持资源的链接,帮助他们获取更广泛的信息和支持。在出院后的随访中,家属表示对患儿的管理能力显著提升,心理支持的实施减少了家庭压力,有助于保持家庭的和谐与稳定。通过这些综合性的措施,护士成功帮助患儿及其家属更好地应对疾病,提高了生活质量,促进了治疗的积极进行。

2.4 营养支持护理

① 营养评估:在癫痫痉挛症的护理中,营养支持至关重要,特别是在药物治疗期间^[2,15]。护士进行了全面的营养评估,包括病史采集和生长发育评估,并制定个性化的饮食计划,确保患儿摄入适合其年龄和病情的食物。此外,护士定期监测患儿的体重和身高,以评估生长趋势,并进行营养相关的生化指标监测,识别潜在的营养缺乏情况;② 进食与排泄护理:护士观察并记录患儿的进食情况和排泄状态,详细记录食量和大便性质,确保患儿的营养摄入顺利进行。同时,对家属进行喂养指导,教授适当的喂养技巧,并向他们说明营养的重要性,从而增强其对营养管理的认识与能力;③ 营养药物支持:根据患儿的生长发育规律,护士为其提供口服维生素 D 滴剂 400 IU 和维生素 AD 滴剂 500 IU。密切关注 ACTH 治疗可能引起的副作用,及时调整营养方案,确保消化系统的保护^[12]。必要时,护士选择容易消化的食物,并与医生合作使用抗酸药物,以促进患儿的健康成长和恢

复。住院期间,患儿体重增长约 500 g。

2.5 PICC 管道护理

在 ACTH 冲击治疗 West 综合征过程中,护士对患儿进行了 PICC 置管及相关护理,以确保安全、有效的药物输注和长期静脉通路的维护^[16]。以下是一些护理要点:①管道的固定与观察^[17]。定期检查 PICC 管的置入部位,观察有无红肿、渗出或感染迹象。确保固定装置稳固,防止导管移位;②无菌操作。在进行任何操作前,严格执行手卫生,保持无菌操作以预防感染。更换敷料时使用无菌技术,并每周更换透明敷料(如有污染,卷边等及时更换)。保持穿刺部位的干燥和清洁,并详细记录每次护理操作;③输液管理。监测输液速度和输液泵的工作情况,按时输注药物并检查药物的安全性,确保 ACTH 输注的准确性。用药前抽回血,用药前后进行冲、封管。每班使用生理盐水和肝素溶液冲管,冲洗管道,以保持通畅;④并发症观察与预防。注意患儿有无感染迹象,如发热、局部红肿或全身不适。留意患儿的静脉炎症状,如疼痛、红线或触痛。观察患儿是否有堵管、漏液或导管破损等问题,并及时采取处理措施^[18];⑤家属教育。教育家长有关 PICC 管道的基本知识、护理注意事项和紧急情况下的处理方法。指导家长如何观察管道问题以及何时应该寻求医疗帮助。护理团队强调观察患儿整体健康状况的重要性,包括定期监测体温、注意饮食和休息等,并鼓励家属记录任何异常情况以便于随访时反馈;⑥记录与报告。准确记录每次护理操作、观察到的异常情况和处理措施。如发现异常,及时报告医生并进行相应处理。在为期 14 d 的 ACTH 治疗期间,未出现导管相关感染的情况,表明护理措施得到了良好的实施;⑦出院宣教。患儿于出院时拔除 PICC,护士向家属提供了详细的护理措施,包括保持拔管部位的清洁和干燥,在拔管后 24 h 内避免用力揉搓或摩擦穿刺部位,并定期检查局部是否出现红肿、疼痛或渗液等异常情况,如有异常应及时就医。此外,护士还指导家属如何处理可能出现的血肿或出血情况,例如在局部出血时可以轻轻按压止血,并观察患儿的体温和精神状态,注意是否有发热、乏力等感染迹象。通过一系列详细的护理措施和健康

教育, PICC 的使用有效提高了 ACTH 冲击治疗的舒适性和安全性,为患儿的治疗提供了可靠保障。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Gkampeta A, Pavlou E. Infantile spasms (West syndrome) in children with inborn errors of metabolism: a review of the literature. *J Child Neurol*, 2012, 27(10): 1295-1301.
- LUX A L. Latest American and European updates on infantile spasms. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013, 13(3): 334.
- 孙娜, 黄绍平, 王雪莹, 等. 晚发型癫痫性痉挛的临床特点. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(22): 1721-1725.
- 陈国洪, 马燕丽. 晚发型癫痫性痉挛病因、诊断及治疗进展. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(12): 954-957.
- Yi ZS, Wu HP, Yu XY, *et al.* Efficacy and tolerability of high-dose prednisone in Chinese children with infantile spasms. *Brain Dev*, 2015, 37(1): 23-28.
- Song JM, Hahn J, Kim SH, *et al.* Efficacy of treatments for infantile spasms: a systematic review. *Clin Neuropharmacol*, 2017, 40(2): 63-84.
- 刘菲, 赵蕊, 乔雪竹, 等. 癫痫性痉挛患儿 49 例. *脑与神经疾病杂志*, 2023, 31(10): 634-639.
- Pavone P, Polizzi A, Marino SD, *et al.* West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*, 2020, 41(12): 3547-3562.
- 乔艳东, 马玉梅. 延续性护理在全身强直性痉挛发作癫痫患者护理中的实施价值分析. *养生保健指南*, 2021(50): 143-145.
- 李旻颖, 潘佳慧, 吴倩, 等. 婴儿癫痫性痉挛案. *中国针灸*, 2020, 40(4): 455-456.
- 阳柳, 廖建湘. 激素相关方案治疗 West 综合征的研究进展. *国际儿科学杂志*, 2021, 48(3): 186-190.
- 张艳, 姬辛娜, 陈倩. 促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症的临床和基础研究进展. *中华神经医学杂志*, 2022, 21(4): 420-424.
- 曹雪艳, 操德智. West 综合征的遗传学病因与相关治疗进展. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47(4): 242-246.
- 贾天明, 甘玲, 杜开先, 等. 甲泼尼龙对其他抗癫痫药物治疗失败伴癫痫性痉挛的癫痫性脑病疗效观察. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(12): 903-906.
- 郑璐, 杨婷, 陈超阳, 等. 婴儿癫痫性痉挛综合征诊治进展. *罕见病研究*, 2024, 3(2): 260-268.
- 广东省护理学会静脉输液治疗专业委员会. 经外周静脉穿刺中心静脉置管操作技术专家共识. *现代临床护理*, 2023, 22(2): 1-9.
- Ren LH, Zhang J, Li SX, *et al.* Infantile epileptic spasms syndrome: a cohort study of 88 children. *Ital J Pediatr*, 2023, 49(1): 159.
- 中国医师协会新生儿科医师分会循证专业委员会. 新生儿经外周置入中心静脉导管操作及管理指南(2021). *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(3): 201-212.

收稿日期: 2024-11-13 修回日期: 2024-12-18

基于 OBE 理念的 PBL 教学法在脑电图教学中的应用探讨



蔡晓愉^{1#}, 王翠珊^{1,2#}, 周鹏², 李斌², 何娜²

1. 广州医科大学第二临床学院 (广州 510260)

2. 广州医科大学附属第二医院 神经内科 (广州 510260)

【摘要】 成果导向教育 (outcome based education, OBE) 理念强调以学生学习成果为核心, 采用逆向设计方式构建课程体系。在基于 OBE 理念的教学实践中, 教师需提前制订与教学内容紧密结合的规划蓝图, 旨在促进学生深度学习, 并确保学生能够充分展示其学习成果。脑电图 (electroencephalogram, EEG) 是神经科学领域广泛应用的技术, 特殊的 EEG 改变传递着多种信息, 对于研究疾病具有至关重要的作用。然而, 由于其专业性强、学习难度大, EEG 教学一直面临着诸多挑战。本文在 OBE 理念的指导下, 将传统知识与问题导向学习法 (problem-based learning, PBL) 有机融合, 结合病例分析和翻转课堂的教学模式, 应用于 EEG 教学实践中, 以期获得更为理想的教学效果。

【关键词】 OBE 理念; PBL 教学模式; 病例教学; 翻转课堂; 脑电图

Application of OBE-based PBL teaching method in electroencephalography education

CAI Xiaoyu^{1#}, WANG Cuishan^{1,2#}, ZHOU Peng², LI Bin², HE Na²

1. The Second Clinical College of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China

2. Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China

Corresponding author: HE Na, Email: henachilli@163.com

【Abstract】 Outcome-based education (OBE) emphasizes student learning outcomes as the core, utilizing a backward design approach to construct the curriculum. In teaching practice based on OBE, teachers need to develop a blueprint in advance that is closely aligned with the content of the teaching, aiming to promote deep learning and ensure that students can fully demonstrate their learning outcomes. Electroencephalogram (EEG) is a widely used technology in the field of neuroscience, and the special EEG changes convey a variety of information, which is crucial to the study of diseases. However, due to its specialization and learning difficulty, EEG teaching has been facing many challenges. Under the guidance of OBE concept, traditional knowledge lecture and problem-based learning (PBL) are organically integrated, combined with case analysis and flipped classroom teaching mode, which are applied in EEG teaching practice, in order to obtain more ideal teaching effect.

【Key words】 Outcome-based education; Problem-based learning; Case-based teaching; Flipped classroom; Electroencephalography

脑电图 (Electroencephalography, EEG) 技术通过放大脑部的自发性生物电位, 以图形形式记录脑部自律性和节律性的电活动, 是评价脑功能状态的一个敏感指标, 被广泛应用于中枢神经系统疾病、精神性疾病等的临床诊疗, 也用于心理学和认知领

域等的科学研究。尤其是在癫痫等发作性脑功能异常疾病的临床诊断中, EEG 诊断能够为研究、病因、治疗和预后提供关键的线索。

尽管 EEG 在临床诊疗和脑功能研究中占据不可缺少的地位, 并且是神经内科住院医师必须掌握的基本技能, 但其专业性强, 理论抽象, 图形复杂, 给教学带来了挑战。传统教学模式以教师为中心, 内容艰涩, 不利于学生理解和掌握。鉴于此, 如何适应新时代医学教育的发展需求, 培养具有实践能

DOI: 10.7507/2096-0247.202410014

基金项目: CAAE 癫痫科研基金-UCB 基金 (CU-2024-042)

通信作者: 何娜, Email: henachilli@163.com

#共同第一作者



力和创新思维的新时代医学人才成为当务之急。本文提出将成果导向教育 (outcome based education, OBE) 理念和问题导向学习法 (problem-based learning, PBL) 教学法相结合, 并将其应用于 EEG 教学实践中, 以期优化教学内容, 提升学生学习兴趣, 增强实践操作能力和科研创新思维的培养, 符合我校“卓越医生教育培养计划”的教学要求。

1 OBE 理念和 PBL 教学法

1.1 OBE 理念

OBE 理念源于 20 世纪 70 至 80 年代美国与澳大利亚的基础教育改革, 由美国学者斯派迪首次提出。该教育理念注重学生的学习成果和能力达成, 而非仅仅关注教学过程。它将学生的学习成果视为教育核心, 要求教育工作者明确设定学习目标和标准, 并在知识、技能、态度等方面实现具体的教学效果。对学习成果的评价需多样化, 以全面反应学生的成长。此外, OBE 理念倡导个性化学习路径、持续评估与及时反馈, 以及学习与实践的紧密结合。教师在此过程中需转变为引导者, 更加关注学生适应社会的能力培养, 这使得 OBE 被认为是一种符合教育本质的理念。

1.2 PBL、CBL 和翻转课堂结合的教学模式

PBL 教学法, 即问题导向学习法, 是一种以问题解决为核心的教学模式, 强调学生的主体地位, 力图避免学生被动地接受知识, 从而提高学习效率。教学活动以问题为导向, 学生在解决问题的过程中自主确定问题、研究问题、设定目标, 进行小组讨论, 展示学习成果并反思总结。PBL 教学法的起点是一个能够引人思考的问题或情境, 学生通过逐步探索问题, 由浅入深, 由点及面, 深入理解并掌握知识的全貌。

PBL 教学法的主要特点包括: 学生中心、团队合作、真实情境和探究性学习。学生通过提出和解答问题来激发学习兴趣和动力, 增强自主探究的思维灵活性和团队协作能力, 并逐渐学会将所学知识应用于实际情境中。PBL 教学法与 OBE、“因材施教”等教育理念相呼应, 致力于学生个性化培养。这也表明了传统的教学和评估方法并不适用于 PBL 教学法, 需要我们采取更为综合和灵活的评价方式。

“基于案例”教学法 (case-based learning, CBL) 是一种以学生为中心、以病例为基础、以问题为导向的小组讨论式教学法。它强调学生的参与和实践, 注重培养学生的批判性思维、解决问题能

力和团队合作精神。

翻转课堂教学模式是一种重新调整课堂内外时间, 将学习的决定权从教师转移给学生的教学模式。学生在课前或课外进行自主学习, 课堂时间则主要用于答疑解惑、合作探究、完成学业等互动活动, 以达到更好的教育效果。

2 脑电图教学模式改进的重要性的必要性

EEG 技术在神经科学研究、临床诊断和康复治疗等领域扮演着不可或缺的角色。随着技术的不断创新和应用的不断拓展, EEG 技术的应用前景愈发广阔。高密度脑电图技术逐步走出实验室, 其实时脑电图监测技术的应用不仅在癫痫发作监测、麻醉深度监测等临床领域有着广泛的应用, 还在脑机接口等方面发挥着重要作用。国内外医学文献报道了常规 EEG、特殊 EEG、视频脑电图 (video-EEG, VEEG) 等在精神疾病和认知研究中的应用, 以及在神经反馈训练和康复治疗等领域的前景^[1]。

在癫痫外科中, 特定的 EEG 改变能够提示致痫脑区, 也可能指向不同的癫痫类型。在考虑癫痫手术治疗之前, EEG 作为患者术前评估的必要手段之一, 有助于外科医生制定个性化的手术计划, 并大致评估手术预后。其中, 皮质脑电图 (electrocorticogram, ECoG) 和立体定向脑电图 (stereoelectroencephalography, SEEG) 在手术切除范围和运动功能区等的评估中发挥重要作用, 从而确保手术的准确性和安全性。术后监测可以评估手术治疗的效果, 并及时发现癫痫复发或新的致痫灶。为调整抗癫痫发作药物方案提供重要依据, 以最大限度地减少癫痫发作的风险。

EEG 是一项实践性很强的技术, 掌握基本的 EEG 知识和阅图能力, 并结合临床症状正确解读 EEG, 对于神经科医生来说至关重要。然而, 现有的 EEG 教学主要采用传统教学模式, 依赖单一的课堂讲授, 侧重课本理论知识, 缺少与实践经验相结合。传统的教学模式已无法满足新时代教学的需求。

3 基于 OBE 理念的 PBL 教学法实施脑电图教学

在教学过程中采纳 OBE 理念, 利用 PBL 教学法开展教学设计, 主要分三个阶段: 首先进行脑电图知识讲授; 其次, 通过病例分析、使学生深入理解 EEG 知识及其临床应用; 最后, 通过线上、线下学术活动以及翻转课堂的形式进行专题讨论。此

教学设计的实施不仅贯彻了 OBE 教育理念,实现了学生个性化学习路径的构建,而且突出了问题驱动的学习方法,有效激发了学生的自主学习意识,并通过实时评估学习成果,进一步提升了教学效果。此外,本教学法将临床病例、神经系统解剖学及神经电生理学知识有机结合,CBL 能全方位地进行授课。此举有助于培养学生的创新思维、自主学习能力以及国际交流能力,为新时代卓越医生的培育提供了有力支撑。

3.1 坚持传统知识讲授,结合图例加深记忆

首先采纳讲授式学习(lecture-based learning, LBL)这一传统教学模式,此模式以教师为主导进行知识传授,学生则以听讲为主要学习方式。在此基础上,再进行创新,将基础理论知识与临床图例有机结合,以此确保学生能够系统地掌握 EEG 技术的基本原理及阅图的基础知识。

具体而言,采取的教学策略是将神经解剖学中不同脑叶功能分区与对应脑区的 EEG 特征进行系统性结合。课件中纳入一些经典 EEG 案例,作为教学示范。再结合不同癫痫发作形式对应的 EEG 发作期图形进行讲解,将这些理论知识融合在图形之中。通过传统知识讲授,学生能够继承和学习前人的经验和知识,避免重复犯错,并在此基础上进行深入探索与创新。

传统知识讲授有助于建立清晰且统一的概念体系,提升教学效率和可控性,确保学生在有限的学习时间内系统地掌握必要的知识和技能。然而,传统的教育模式也存在一定的不足,例如即使课堂内容生动有趣、案例丰富多样,本质上仍然是知识被动接受的过程,可能导致学习动力的缺乏。学生可能产生懒惰心理,不积极思考问题,进而失去思维创造性,并在临床阅图分析能力方面的发展受限。

3.2 CBL、PBL、翻转课堂相结合

近年来,关于 PBL 教学法的研究不断深入,各项研究表明,PBL 与 CBL、LBL 以及翻转课堂相互组合形成的各种教学模式对于显著提高临床教学成效有积极的影响^[2-4]。因此,将 EEG 理论与病例相结合的 CBL 模式显得尤为重要。并且,韩国的一项研究显示,典型案例的缺乏将影响 PBL 的教学效果^[5]。对于 EEG 教学而言,筛选出具有代表性的典型图例是 PBL 成功的前提。

根据 EEG 改变,挑选出包括良性变异波形、不对称波形、局灶性慢波、局灶性痫样放电(包括不同脑区的棘波、棘慢波、多棘波、多棘慢波等)、弥漫性慢波、广泛性慢波、全面性放电(包括对称性、

不对称性、阵发性)、高度失律、爆发-抑制等在内的典型图例和病例结合,分成 10 个 PBL 学习小组,每组 1~2 个案例。小组成员根据各自案例提出的问题,如该 EEG 是否有异常、异常波形的特征是什么、不同年龄阶段或觉醒状态下和睡眠期出现的临床意义是什么等,通过查阅书籍和文献、请教神经电生理医师等途径获取资料,再进行小组讨论。

3.3 分组讨论,翻转课堂

鼓励同学们举一反三,根据讨论结果寻找 1~3 个有同样波形的 EEG 案例,以丰富小组的成果并巩固学习效果。对于成果汇报,不拘泥于形式,最常用的工具是 PPT,同时也鼓励同学们创新,如制作短视频、以小品形式汇报或用各种思维导图软件进行汇报。在翻转课堂中,学生成为课堂的主导者,通过成果汇报和互相讨论进行学习。例如,在探讨青少年肌阵挛癫痫的案例时,其发作期的 EEG 表现为全面性棘波放电,学生们不仅可以熟悉这种异常的 EEG 波形,还可以通过查询病例和文献了解到儿童失神癫痫、全面强直-阵挛性发作癫痫以及青少年失神癫痫在 EEG 中同样表现,小组汇报结束后,小组成员和其他小组可以继续提出疑问,如为什么几种癫痫发作在 EEG 上有相同的表现呢?其发作部位和原因有何异同?如何区分这几种特发性全面性癫痫呢?这种教学模式强调学生作为课堂的主导者,鼓励学生对于知识进行自主探索。

研究表明,翻转课堂可以激发学生积极性,提高理论及实操成绩^[6],弥补 PBL 教学法中的局限性。并且由于癫痫、脑炎、意识障碍等病情会处于动态变化中,基于临床案例的翻转课堂教学可以有效锻炼学生的临床思维,建立良好的临床知识体系。

3.4 教师及时反馈并评估,引导学生反思总结

评分系统:采用组内互评、学生自评和考核相结合的评价方式。组内互评使用马斯特里赫特-同伴活动评定量表(M-PARS),该量表主要针对建设性、协作性和激励性行为,使学生间的相互评估更加可靠有效^[7];采用调查问卷收集信息,学生自行对课程的满意度以及知识掌握程度进行评分^[8];最后,以课程考核的方式从理论基础知识和临床分析能力两个方面客观分析最终的教学成果。三个角度相结合可以从各个维度评估教学成果,包括学生的知识掌握能力、临床分析能力及课程满意度等。尤其是临床分析能力,需要在临床环境下全面观察学习者并进行评估,而形成性评估方法适用于在临床环境中基于直接观察提供反馈,使评估者有多种

机会来观察和监测沟通技能、程序技能、专业水平、临床技能和一般能力^[9-11]。

一项探索反馈对临床表现的影响的 meta 分析发现, 超过 75% 的纳入研究认为及时地提供反馈起到积极的作用^[12]。而现有的反馈框架, 如彭德尔顿的模型^[13], 以学习者为中心, 允许学习者对自我实践进行评估, 符合 OBE 理念对教学模式设计的期待。教学者引导学生对自我表现进行评价, 并提出改进的建议。教学者在教学中担任重要角色, 深刻影响着学习者的行为和学习成效, 通过良好的评估方式提供反馈, 能够缩小期望表现和实际表现的差距, 因此对评估方法和教学者的选择尤为重要^[14]。

综上, 基于 OBE 理论的 PBL 教学模式, 以传统知识讲授、病例分析以及翻转课堂为主体, 逐渐加深学生对已学知识的印象, 并将理论与实践紧密结合, 改变了单一的成果检验方式。应用知识讲授、病例分析、翻转课堂三步走的教学模式, 不仅能够体现 OBE 理论及其为基础的 PBL 教学模式的核心思想, 即以学生为主体, 强调其自主性, 还丰富了其内涵, 改进学生对神经类疾病的学习效率, 在潜移默化中提高临床思维和实践操作水平。尤其是对于癫痫来说, 其所涉及的知识面广, 症状表现复杂, 需要结合多种手段来分析致痫网络。EEG 在癫痫的诊断、治疗和预后中发挥重要作用。因此, 在 EEG 的教学过程中, 建议应用基于 OBE 理论的 PBL 教学模式, 提高教学效率。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Bingaman N, Ferguson L, Thompson N, *et al.* The relationship between mood and anxiety and cognitive phenotypes in adults with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2023, 64(12): 3331-3341.
- Liu CX, Ouyang WW, Wang XW, *et al.* Comparing hybrid problem-based and lecture learning (PBL + LBL) with LBL pedagogy on clinical curriculum learning for medical students in China: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020, 99(16): e19687.
- Zhao W, He L, Deng W, *et al.* The effectiveness of the combined problem-based learning (PBL) and case-based learning (CBL) teaching method in the clinical practical teaching of thyroid disease. *BMC Med Educ*, 2020, 20(1): 381.
- Wang A, Xiao R, Zhang C, *et al.* Effectiveness of a combined problem-based learning and flipped classroom teaching method in ophthalmic clinical skill training. *BMC Med Educ*, 2022, 22(1): 487.
- Yeo S, Chang BH. Implementation of problem-based learning in medical education in Korea. *Korean J Med Educ*, 2017, 29(4): 271-282.
- Zhang J, Chen H, Wang X, *et al.* Application of flipped classroom teaching method based on ADDIE concept in clinical teaching for neurology residents. *BMC Med Educ*, 2024, 24(1): 366.
- Kamp RJA, Dolmans DHJM, Van Berkel HJM, *et al.* Can students adequately evaluate the activities of their peers in PBL?. *Med Teach*, 2011, 33(2): 145-150.
- Li F, Luo J, Zhang H, *et al.* The application of problem-based learning combined with case-based learning in EEG teaching. *J Med Educ Curric Dev*, 2024, 11: 23821205241252277.
- Lake FR. Teaching on the run tips 9: in-training assessment. *Medical Journal of Australia*, 2005, 183(1): 33-34.
- Lake FR, Ryan G. Teaching on the run tips 8: assessment and appraisal. *Medical Journal of Australia*, 2005, 182(11): 580-581.
- Mellis CM. Optimizing training: what clinicians have to offer and how to deliver it. *Paediatr Respir Rev*, 2008, 9(2): 105-112; quiz 112-103.
- Jon Veloski, James R. Boex, Margaret J. Grasberger, *et al.* Systematic review of the literature on assessment, feedback and physicians' clinical performance: BEME Guide No. 7. *Med Teach*, 2006, 28(2): 117-128.
- Orsini C, Rodrigues V, Tricio J, *et al.* Common models and approaches for the clinical educator to plan effective feedback encounters. *J Educ Eval Health Prof*, 2022, 19: 35.
- Burgess A, van Diggele C, Roberts C, *et al.* Key tips for teaching in the clinical setting. *BMC Med Educ*, 2020, 20(Suppl 2): 463.

收稿日期: 2024-10-31 修回日期: 2024-11-22

NPRL3 基因突变所致岛叶癫痫二例 并文献复习



庄君, 费凌霞, 李恺辉, 谈庆华

广东三九脑科医院 癫痫内科 (广州 510510)

【关键词】 NPRL3 基因; 局灶性癫痫; 局灶性皮层发育不良; 临床表型

氮透酶调节因子样蛋白 3 基因 (nitrogen permease regulator like protein 3, NPRL3) 是 GATOR1 复合体 [GTPase-activating protein (GAP) activity towards Rags 1 complex] 基因的一个亚单位, 是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 上游的负性调控因子, NPRL3 基因的致病变异可导致 GATOR1 复合体功能丧失, 从而异常增强 mTORC1 信号通路的活性, 与局灶性癫痫高度相关, 可伴或不伴局灶性皮层发育不良^[1, 2]。既往文献报道其可产生睡眠相关的过度运动发作、额叶癫痫、颞叶癫痫、痫性痉挛等临床表型, 但未进一步明确出现这些临床表型的脑网络机制^[3, 4]。关于该基因异常所致岛叶癫痫的报道罕见。本文通过分析 2 例 NPRL3 基因所致的岛叶癫痫的发作期症状学、头皮脑电图特点及影像学表现, 且其中 1 例基于立体脑电图 (stereoelectroencephalogram, SEEG) 分析其产生发作期症状学的脑网络机制, 以提高对于该基因异常的认知水平并指导临床工作。该研究已通过广东三九脑科医院伦理委员会审批 (2024-01-022) 及患儿监护人知情同意。

病例资料 例 1 男, 2 岁 10 月龄。主诉“发作性肢体抽搐 2 年余”。患儿于 6 月龄首次发作, 表现为右上肢僵硬上抬, 左上肢伸直, 双下肢僵硬, 双眼上翻伴快速眨眼, 每日发作, 均在睡眠中发作。既往史: 否认热性惊厥史, 否认脑炎、脑膜炎病史, 否认头部外伤及颅脑手术史。个人史: 母亲 G1P1, 母亲孕期正常, 否认围产期缺氧及产伤, 生长发育大致正常, 无精神运动发育迟滞、衰退等

表现。家族史: 单亲家庭, 母亲抚养, 无明确家族史。发病后开始服用抗癫痫发作药物, 奥卡西平 225 mg 每日两次 [患儿发作频繁, 逐渐加量至此, 奥卡西平儿童最大剂量 60 mg/(kg·d), 该患儿体重 15 kg], 左乙拉西坦 5 mL 每日两次, 效果均欠佳, 发作未控制。查体: 发育正常, 无面部及骨骼发育畸形, 皮肤黏膜未见异常皮疹、色素脱失斑, 语言表达及理解正常, 无局灶性神经系统体征。辅助检查: 血、尿、便常规, 肝肾功能、电解质、凝血、血尿遗传代谢均未见异常。头皮脑电图示: 间歇期放电: 脑区性, 中线区、双侧旁中线区。发作期症状学: 第 1 种类型: 双侧非对称性强直 (左侧著) → 右侧凝视; 第 2 种临床表型为: 癫痫性痉挛 (累及眼睑、下颌及颈肌), 发作期脑电图显示中线区、右旁中线区 2 ~ 4 Hz 慢波节律 → 低波幅快节律 → 弥漫性低波幅快节律 (图 1)。头部磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) (T2flair, 3 mm 薄扫) 示: 右侧岛叶 (尤其是岛后小叶) 皮层稍增厚、灰白质分界欠清晰 (图 2)。进一步完善头部正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 示: 右侧岛叶、岛盖部及中扣带回低代谢, 岛后小叶显著 (图 2)。儿童发育量表评估 (Gesell 评估) 示: 适应性行为、大运动、精细运动、语言及个人社交均月龄均为 32 ~ 34 月龄之间, 均在正常范围。对患儿及母亲进行全外显子检测发现, 患儿 DNA 上 16P13.3 区域存在至少 1 Kb 的杂合缺失, 该缺失主要累及基因组上 NPRL3 基因第 10、11 号外显子及其相邻的内含子区域, 该患儿母亲基因测序中未见相关异常, 但因其父亲并未进行检查, 考虑可能来源于父亲或新发突变。根据患儿解剖-电-临床特点, 诊断为症状性局灶性癫痫, 病因考虑 NPRL3 基因突变所致岛叶局灶性皮层发育不良 (focal cortical

DOI: 10.7507/2096-0247.202410001

基金项目: 广东三九脑科医院院内基金 (A392024005)

通信作者: 庄君, Email: nuanyun1983@163.com



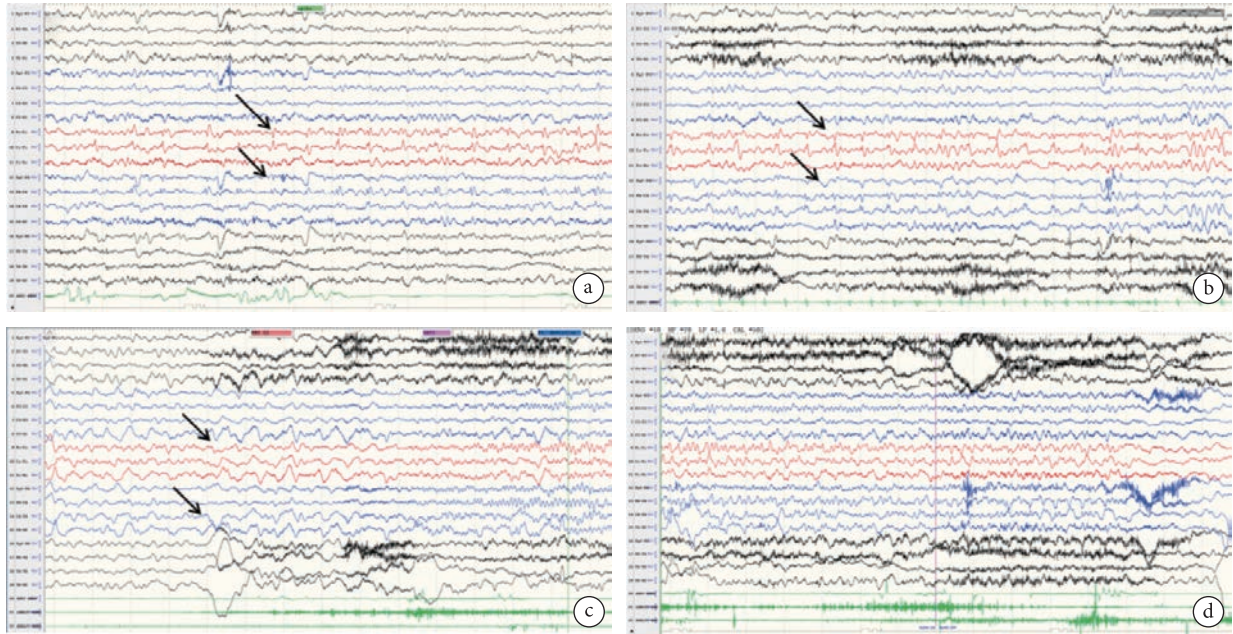


图1 例1头皮脑电图

a, b. 间歇期可见中线区、双侧旁中线区棘-慢波、节律性棘-慢波, 右著(黑色箭头所示); c, d. 显示一次发作期头皮脑电图表现; c. 黑色箭头显示起始在中线区、右旁中线区慢波; d. 可见发作后期演变为双侧同步性低波幅快节律

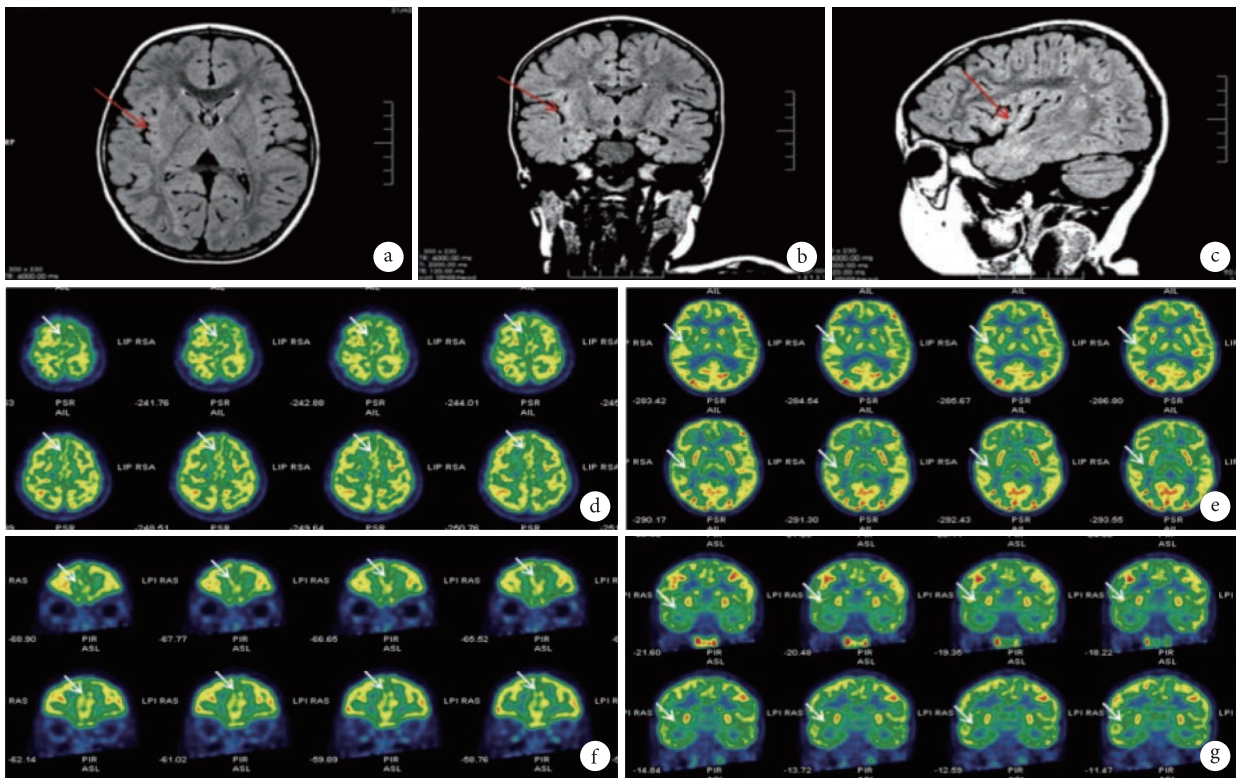


图2 例1头部MRI及PET-CT

a~c. 头部MRI T2flair (3 mm 薄层扫描) 轴、冠、矢状位显示右侧岛叶皮层增厚, 信号增高(红色箭头所示); d~g. 头部PET-CT 右侧岛叶及额叶内侧面低代谢(白色箭头所示)

dysplasia, FCD), 无相关癫痫共患病。患儿两种药物治疗仍每日发作, 考虑药物难治性癫痫, 建议手术治疗。为进一步明确致痫灶的范围及相关脑网络, 根据其解剖-电-临床特点对其进行颅内电极植

入, 右侧单侧植入电极8根, 电极覆盖的脑区包括岛前小叶、岛后小叶、上环岛沟、额盖、中央盖及顶盖部、额中回、扣带回、辅助运动区(supplementary sensorimotor area, SSMA)及中央前后回(图3)。

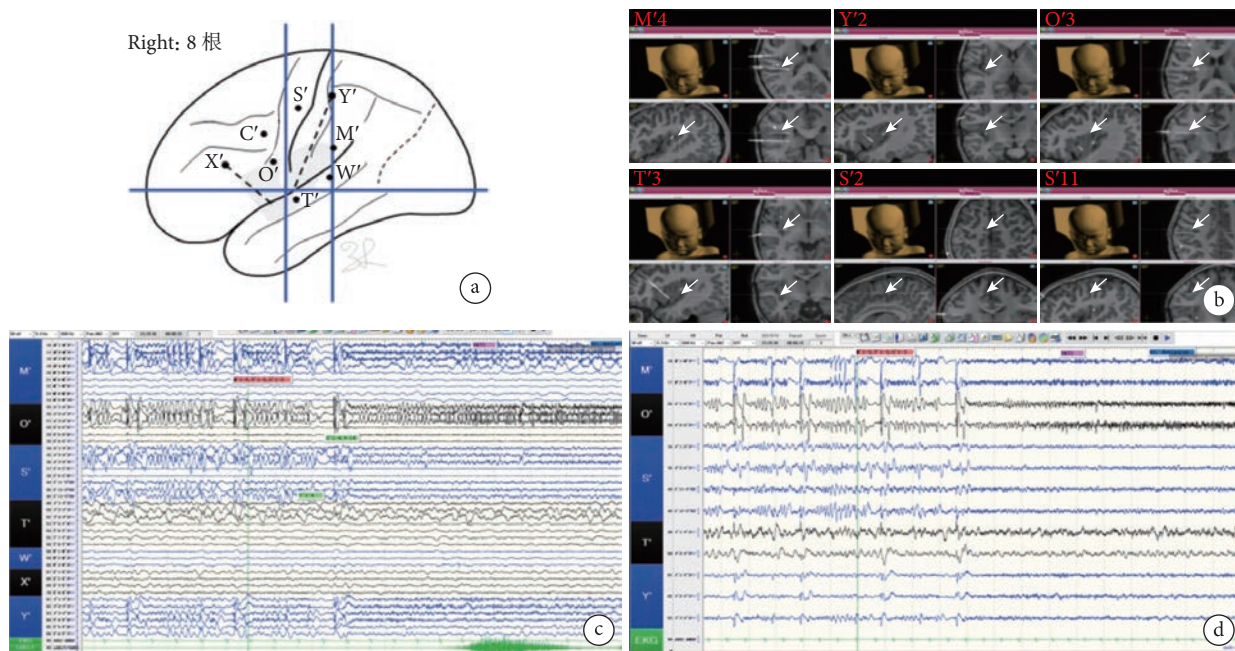


图3 例1电极植入方案及发作期 SEEG

a. 电极植入方案示意图; b. 电极与头部 MRI 融合图; c, d. 发作期 SEEG (d 为放大的 c) 显示发作期演变: M'1-4, Y'1-4→T'1-4→S'1-3, S'9-11, 对应的脑网络为岛后小叶背侧及上环岛沟→岛后小叶下腹部→SMA 区→中央沟

发作期 SEEG 示: 致病区为岛后小叶背侧及上环岛沟后部, 早期扩散至岛后小叶腹侧部及 SSMA 区, 随后扩散至中央沟部, 出现临床表型 (双侧非对称性强直及痫性痉挛) 的脑网络基础为: 岛后小叶背侧、上环岛沟后部→岛后小叶腹侧→SSMA 区→中央沟 (图 3)。根据上述 SEEG 表现, 进行了岛后小叶切除, 术后病理检查显示 FCDIIb 型 (图 4), 术后 3 年无发作。

例 2 男, 11 岁。主诉“发作性肢体抽搐 10 年”。患儿 1 岁半左右首次发作, 无明显诱因, 表现为右侧肢体僵硬伴轻微抖动, 双下肢蹬踏, 躯干翻滚伴眨眼等动作, 每次持续数十秒左右, 每周 1~2 次, 严重时可持续每日 2~3 次, 80% 以上睡眠期出现。既往史: 无特殊。个人史: 母亲 G2P2, 患儿为第 1 胎, 生长发育均正常, 目前小学 5 年级, 学习成绩中上, 第 2 胎妹妹 (2 岁半) 健康。家族史: 患儿父亲的姑姑及其儿子 (患儿表叔) 有癫痫病史, 另 1 名姑姑的儿子 (另 1 名表叔) 有癫痫病史, 其儿子 (患儿表弟) 也有癫痫病史, 符合常染色体显性遗传伴不完全外显的遗传模式 (图 5)。目前服药: 奥卡西平 0.45 g 每日两次, 托吡酯 12.5 mg 每日两次, 效果欠佳。查体: 全身皮肤黏膜未见异常, 无局灶性神经系统体征。头皮脑电图示: 间歇期: 弥漫性癫痫样放电, 左半球著。发作期症状学: 过度运动 (躯干翻滚、左侧上肢拍打、

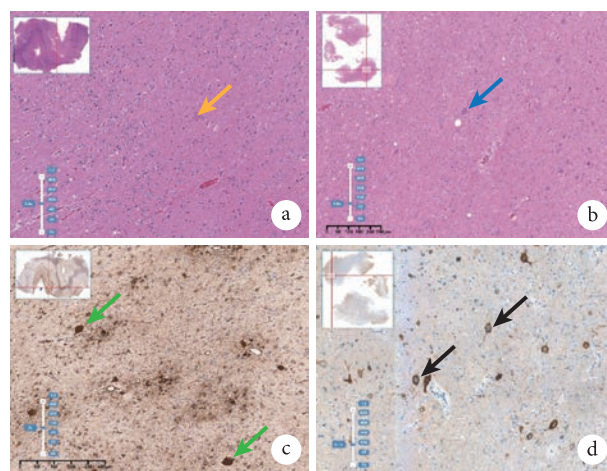


图4 例1术后病理结果

a, b. 苏木精-伊红染色 (HE×200), 可见气球细胞 (红色箭头)、异形神经元 (蓝色箭头); c. 免疫组化染色 (Vimentin×100), 可见气球细胞 (绿色箭头); d. 免疫组化染色 (SMI32×100), 可见异形细胞 (黑色箭头)。符合 FCDIIb 病理特点

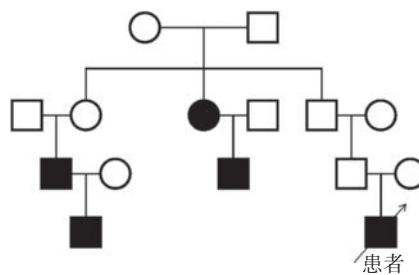


图5 例2家系图

患儿呈常染色体显性遗传伴不完全外显的模式

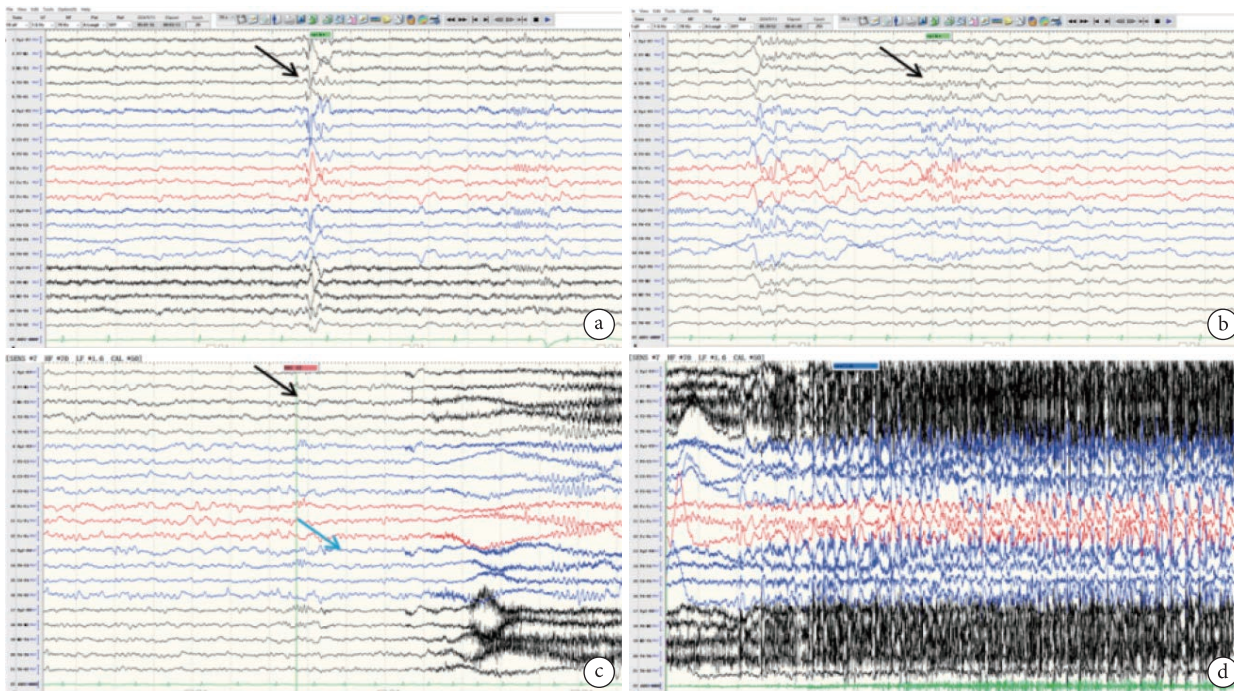


图 6 例 2 头皮脑电图

a. 间歇期可见弥漫性棘-慢波, 左半球著 (黑色箭头所示); b. 间歇期放电显示左侧半球多棘波 (黑色箭头所示); c, d. 显示一次发作期头皮脑电图表现; c. 黑色箭头显示左侧半球电压低减, 随后演变为双侧同步性电压低减 (蓝色箭头); d. 可见发作后期演变为双侧同步性棘-慢波节律

摸索, 双下肢蹬踏)→面部及右侧上肢强直/肌张力障碍→眼睑阵挛。发作期脑电图示: 左侧半球电压低减→双侧半球电压低减→双侧半球低波幅快节奏 (图 6)。头部 MRI 示: 左侧岛后小叶皮层增厚, 头部 PET-CT 示左侧岛后小叶-顶盖部低代谢 (图 7)。韦氏智力量表评估示: FIQ/VIQ/PIQ/MQ: 86/93/81/84, 智商及记忆商均正常。基因检测示: 患儿家系及全外显子检测显示 16p13.3, 杂合缺失, 包含 *NPRL3* (CNV, 5.8Kb 片段缺失, 包含 9-11 号外显子), 来源于父亲, 为致病性基因。其表弟全外显子检测示: 16p13.3, 杂合缺失, 包含 *NPRL3* (CNV, 5.7Kb 片段缺失, 包含 9-11 号外显子), 来源于父亲, 致病性基因。综合解剖-电-临床分析, 该患儿诊断为症状性局灶性癫痫, *NPRL3* 基因突变所致岛叶皮层发育不良, 该患儿对手术顾虑较大, 目前未手术, 调节药物治疗发作控制不佳。

讨论 *NPRL3* 基因位于染色体 16p13.3 上, 编码含有 569 个氨基酸的 *NPRL3* 蛋白, 含有 14 个外显子, 与 *NPRL2*、*DEPDC5* (dishevelled, Egi-10, and pleckstrin domain-containing protein 5) 一起形成 GATOR1 复合体。GATOR1 复合体位于 mTORC1 信号转导通路的上游, 具有氨基酸受体活性, 在细胞增殖、迁移、轴突和树突生长以及皮质形成中起着关键的调节作用^[1, 2]。*NPRL3* 基因的致病变异可

导致 GATOR1 复合体功能丧失, 从而异常增强 mTORC1 信号通路的活性, 与局灶性癫痫高度相关^[3-6]。*NPRL3* 基因的功能丧失导致丝状假突触和树突异常发育, 导致神经元定位异常, 可能是伴发局灶性皮层发育不良的机制^[7, 8]。据报道, *NPRL3* 基因包括 19 个可能的致病性变异和 25 个明确的致病性变异, 基因突变的机制以点突变多见, 也可出现拷贝数变异 (copy number variation, CNV), 突变类型主要是功能缺失 (loss of function, LOF), 包括无义突变、移码突变和外显子缺失, 遗传特征为常染色体显性遗传伴不完全外显^[1-6, 9]。其转录蛋白在中枢神经系统高度表达, 但不同于结节性硬化症 (tuberous sclerosis, TSC), 系统性病变罕见^[1-3]。

NPRL3 基因突变最常见的表型为家族性局灶性癫痫伴可变病灶 (familial focal epilepsy with variable foci, FFEVF), 伴或不伴 FCD^[10, 11], FCD 的发生率约 20%~30%, 病理以 FCDIIa 及 FCDIIb 较常见^[9, 12]。FFEVF 从婴儿期到成人期均可发病, 临床表现复杂且可变, 且同一家族成员具有不同的临床表现^[6, 9], 因此, 需要根据解剖-电-临床思路进行个体化分析。既往文献多是根据患者癫痫发作的类型进行分类, 分为与睡眠相关的运动性癫痫 (sleep-related hypermotor, SHE)、额叶癫痫 (frontal epilepsy, FLE)、颞叶癫痫及癫痫性痉挛, 但未进一

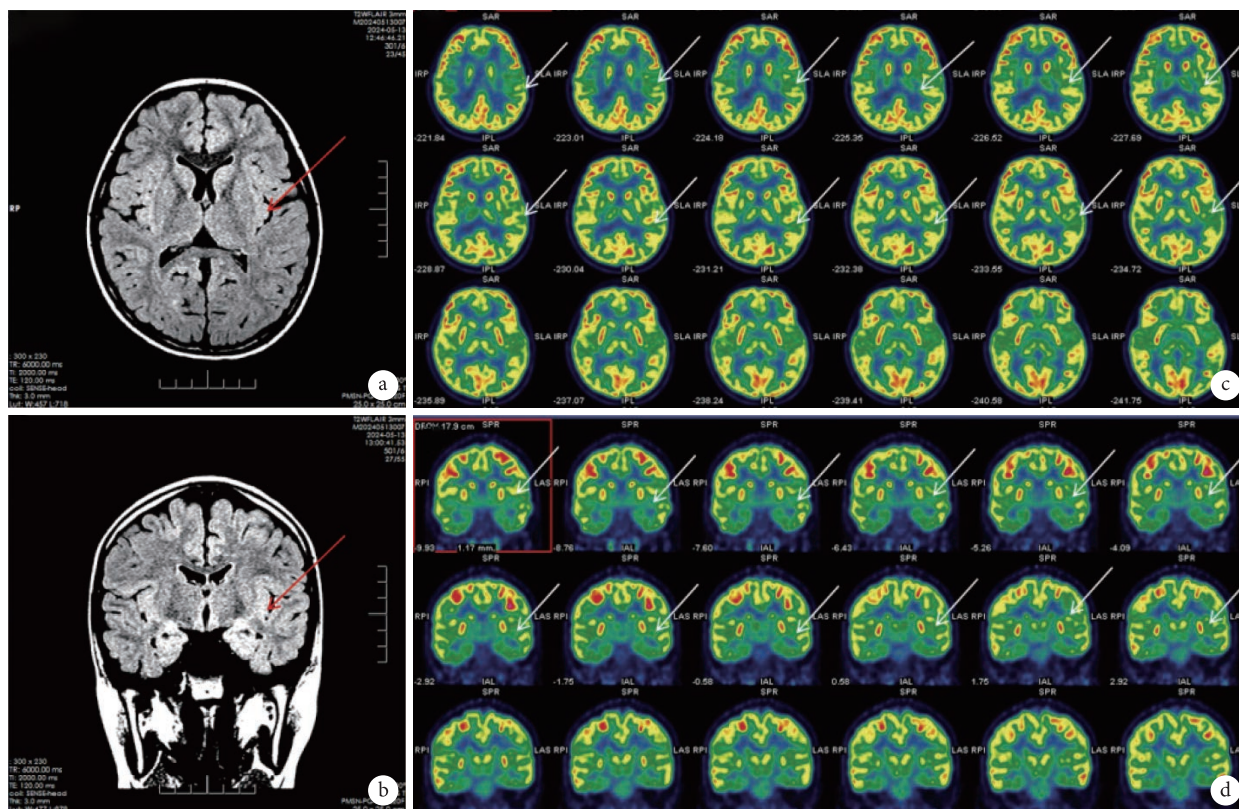


图7 例2 头部MRI及头部PET-CT

a, b. MRI T2flair 轴位及冠状位 3 mm 薄扫显示左侧岛叶(尤其是岛后小叶)皮层增厚、信号增高(红色箭头); c, d. 头部PET-CT 显示左侧岛叶、岛盖部低代谢(白色箭头)

步阐述导致这些癫痫发作的致病脑区及相关脑网络基础。本研究 2 例癫痫患儿发作症状学均为睡眠相关的运动性发作,可为双侧非对称性强直、痫性痉挛及过度运动,头皮脑电图缺乏特异性,但具有定侧价值及定位提示左右,结合头部 MRI 及头部 PET-CT, 均可确定致病区位于岛叶,例 1 患儿术后病理为 FCDIIb, 这与文献报道符合。例 1 患儿通过 SEEG 明确致病灶在岛后小叶背侧及上环岛沟后部,早期扩散区包括岛后小叶腹侧部及 SSMA 区,上述结构均受累后产生运动性发作,SSMA 受累是产生双侧非对侧性强直及痫性痉挛发作的结构基础,而岛叶扩散至 SSMA 区也是间歇期及发作期出现中线区放电的解剖基础。例 2 患儿症状学以病变对侧肢体的强直/肌张力障碍合并过度运动为主要表现,后期出现眼睑阵挛,根据解剖-电-临床分析,考虑其可能的致病网络为岛后小叶起始后向盖部、额叶及围侧裂脑区扩散,这也可以解释头皮脑电图放电范围相对广泛,出现半球性甚至弥漫性放电。

NPRL3 基因突变所致岛叶癫痫的报道罕见^[4,13], 本研究 2 例患儿基因突变的机制都是 CNV (大片段缺失)所致的外显子缺失,例 1 患儿基因大片段

缺失导致 10-11 号外显子缺失,例 2 患儿 9-11 号外显子缺失。例 1 患儿因父母离异无法获得准确的家族史,例 2 患儿为常染色体显性遗传家族史,父系来源,其家庭成员缺失类型与患儿一致,都是大片段缺失,且缺失片段与患儿重叠,也是导致 9-11 号外显子缺失。该 2 例患儿共同的基因突变基础是都有 10-11 号外显子缺失,是否 10-11 号外显子编码的蛋白质与岛叶皮层发育相关,目前未见有文献报道,下一步需更多的病例证实,并进行相关基础研究,对其进行功能验证。

NPRL3 基因突变所致癫痫,包括 FCD 所致癫痫,使用钠通道阻滞剂治疗有效,生酮饮食(ketogenic diet, KD)也有一定疗效,少部分患者早期使用雷帕霉素治疗,也取得了良好效果,但 NPRL3 基因突变所致的局灶性癫痫 60.8% 为药物难治性,因此对于影像学见到 FCD 的患者建议早期手术治疗^[8,10,12]。本研究 2 例患儿均应用钠通道阻滞剂,且剂量相对较大,癫痫发作均未能得到有效控制,且均应用 2 种抗癫痫发作药物,癫痫控制不佳,属于药物难治性癫痫,例 1 患儿手术治疗后完全控制癫痫发作,提示手术治疗在有效控制癫痫发作方面具有重要作用。

综上所述, *NPRL3* 基因所致的局灶性癫痫临床表现复杂且可变, 需结合解剖-电-临床分析确定致痫区, 部分需要颅内电极确定致痫区及其致痫脑网络。本研究总结的两例患者临床以夜间运动性发作为著, 可为强直发作、痉挛发作及过度运动发作, 病因均为 *NPRL3* 基因拷贝数异常所致的岛叶 FCD, 出现运动性发作的解剖基础为岛叶与额叶、SSMA 之间复杂的网络联系。共同缺失的基因为第 10-11 号染色体, 但其与岛叶皮层发育不良之间的关系仍需进一步验证。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突

参考文献

- Philip HI, Marianna B, Allan EB, *et al.* DEPDC5 and NPRL3 modulate cell size, filopodial outgrowth, and localization of mTOR in neural progenitor cells and neurons. *Neurobiol Dis*, 2018, 114: 184-193.
- Philip HI, Vincent C, Angélique B, *et al.* GATORopathies: the role of amino acid regulatory gene mutations in epilepsy and cortical malformations. *Epilepsia*, 2019, 60(11): 2163-2173.
- Zhang H, Deng J, Wang X, *et al.* Clinical phenotypic and genotypic characterization of NPRL3-related epilepsy. *Front Neurol*, 2023, 14: 1113747.
- Wang Y, Yu P, Zhu G, *et al.* The clinical features of familial focal epilepsy with variable foci and NPRL3 gene variant. *PLoS One*, 2023, 18(4): e0284924.
- Sim JC, Scerri T, Fanjul-Fernández M, *et al.* Familial cortical dysplasia caused by mutation in the mammalian target of rapamycin regulator NPRL3. *Ann Neurol*, 2016, 79(1): 132-137.
- Baldassari S, Licchetta L, Tinuper P, *et al.* GATOR1 complex: the common genetic actor in focal epilepsies. *J Med Genet*, 2016, 53(8): 503-510.
- Nakashima M, Saitsu H, Takei N, *et al.* Somatic mutations in the mTOR gene cause focal cortical dysplasia type IIb. *Ann Neurol*, 2015, 78(3): 375-386.
- Li Y, Zhao X, Wang S, *et al.* A novel loss-of-function mutation in the NPRL3 gene identified in Chinese familial focal epilepsy with variable foci. *Front Genet*, 2021, 12: 766354.
- Ricos MG, Hodgson BL, Pippucci T, *et al.* Mutations in the mammalian target of rapamycin pathway regulators NPRL2 and NPRL3 cause focal epilepsy. *Ann Neurol*, 2016, 79(1): 120-131.
- Weckhuysen S, Marsan E, Lambrecq V, *et al.* Involvement of GATOR complex genes in familial focal epilepsies and focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 2016, 57(6): 994-1003.
- Krenn M, Wagner M, Hotzy C, *et al.* Diagnostic exome sequencing in non-acquired focal epilepsies highlights a major role of GATOR1 complex genes. *J Med Genet*, 2020, 57(9): 624-633.
- Ahmed NS, Robyn W, Gregory C, *et al.* Epilepsy surgery outcomes in patients with GATOR1 gene complex variants: Report of new cases and review of literature. *Seizure*, 2023, 107: 13-20.
- Yang DL, Wang JQ, Qin ZL, *et al.* Phenotypic and genotypic characterization of NPRL3-related epilepsy: Two case reports and literature review. *Epilepsia Open*, 2024, 9(1): 33-40.

收稿日期: 2024-10-08 修回日期: 2024-10-30

HIVEP2 基因相关以癫痫为主要表型的常染色体显性智力障碍 43 型一例并文献分析



马冉, 张丽, 马兰花, 王美燕, 章伟

石河子大学第一附属医院 儿科(石河子 832000)

【关键词】 常染色体显性智力障碍 43 型; HIVEP2 基因; 癫痫

常染色体显性智力障碍 43 型 (Mental retardation type 43, MRD43, OMIM 616977) 是由 HIVEP2 基因变异导致的一种罕见常染色体显性遗传病, 由 Ranch 于 2012 年首次报道, 本病主要特征为发育迟缓、智力障碍^[1, 2]。对国内外 HIVEP2 基因变异案例报道进行文献回顾, 共检索到 20 例相关病例^[1-10], 其中 20/20 存在发育落后, 19/20 存在智力障碍, 4/20 存在癫痫。现报道 1 例通过全外显子基因测序确诊的 HIVEP2 基因变异 [c.6667C>T (p.Arg2223*)] 导致以癫痫为主要表型的 MRD43 患儿, 扩展了该病癫痫表型的药物治疗谱。本研究获得石河子大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准 (KJ2022-216-01) 及患儿家属知情同意。

病例资料 患儿 男, 7 岁 10 月龄。因“24 h 无热抽搐发作 2 次”就诊石河子大学第一附属医院。患儿于当日晚间入睡 1 h 后无明显诱因出现呕吐胃内容物 1 次, 随后出现四肢强直阵挛, 呼之不应, 意识丧失, 双眼上翻, 牙关紧闭, 口唇发绀, 喉中发声, 约 1~2 min 意识恢复, 发作后有四肢发软, 自觉乏力; 次日晨时 9:00 患儿于睡眠清醒时再次发作, 发作前也有呕吐, 发作形式基本同前; 随后急诊来院。患儿为 G2P1, 足月剖宫产, 混合喂养, 生后体健, Apgar 评分不详, 3 月龄抬头、6 月龄会坐、12 月龄会站、16 月龄会走、可喊“爸爸、妈妈”。患儿现为一年级学生, 言语欠清晰, 运动欠协调, 学习成绩较差, 注意力不集中, 平日多动行为。否认窒息等异常出生史、头颅外伤史、癫痫

等家族遗传史。

体格检查: 体温 36.9℃, 脉搏 82 次/min, 呼吸 25 次/min, 血压: 92/54 mmHg, 身高 136 cm, 体质量 30 kg, 头围 51 cm。神志清楚, 精神反应正常, 微笑面容, 全身皮肤未见皮疹及出血点, 心肺腹查体未见异常; 四肢肌力 5 级, 肌张力正常, 四肢活动自如, 腱反射对称引出, 踝阵挛阴性, 病理征阴性, 脑膜刺激征未引出; 余查体未见异常。

辅助检查: 患儿入院前 (2024 年 2 月 15 日) 完善学龄韦氏智力测试: 智商 58 分 (具体不详), 未行特殊干预。入院后 (2024 年 3 月 19 日) 完善血常规、肝功能 [乳酸脱氢酶 287.3 U/L, 正常 (120.0~250.0 U/L)]、肾功能、心肌酶、凝血功能、血氨、乳酸、炎症指标、血沉、免疫 5 项、传染病四项、粪便常规、尿常规、心电图: 未见异常。头颅核磁共振成像 (2024 年 3 月 20 日) 示: 透明隔间腔增宽, 右侧筛窦囊肿 (图 1)。4 h 视频脑电图 (2024 年 3 月 21 日) 示: 额、前颞区频发棘波、棘慢波放电, 左侧明显 (图 2)。2024 年 4 月 20 日行《中国修订韦氏儿童智力量表 (C-WISC)》测试示: 智商 55, 言语智商 65, 操作智商 54; 社会生活适应能力检查: 8 分; 注意力测试: 52 分; 提示智商低下、注意缺陷多动障碍, 轻度社会适应能力落后。入院经监护人知情同意各抽取患儿及父母外周静脉血 2 mL, 送检全外显子组高通量测序、基因组拷贝数变异测序及线粒体全基因组检测发现 HIVEP2 基因出现一处无义变异: c.6667C>T, p.Arg2223* (图 3), HIVEP2 基因第 6667 位 C 被替换为 T, 检测结果经 Sanger 测序验证 (图 4)。本例变异为杂合无义突变, 变异发生于精氨酸, 该无义变异会导致编码蛋白序列提前终止, 产生截短蛋白或被降解, 可能会对蛋白质的结构和功能产生较大

DOI: 10.7507/2096-0247.202410006

基金项目: 兵团指导性科技计划 (2022ZD031); 八师石河子市财政科技计划项目 (2022NY01); 石河子大学科研项目 (ZZZC202072A)

通信作者: 章伟, Email: zwxnh1@163.com



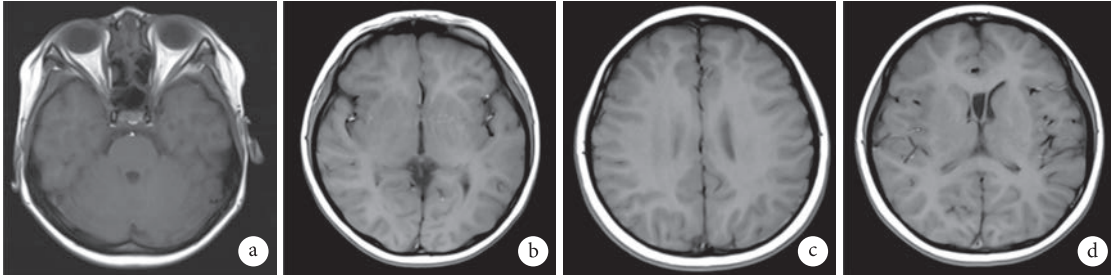


图1 患儿头部磁共振成像平扫
脑MRI未见异常，透明隔间腔增宽，右侧筛窦囊肿

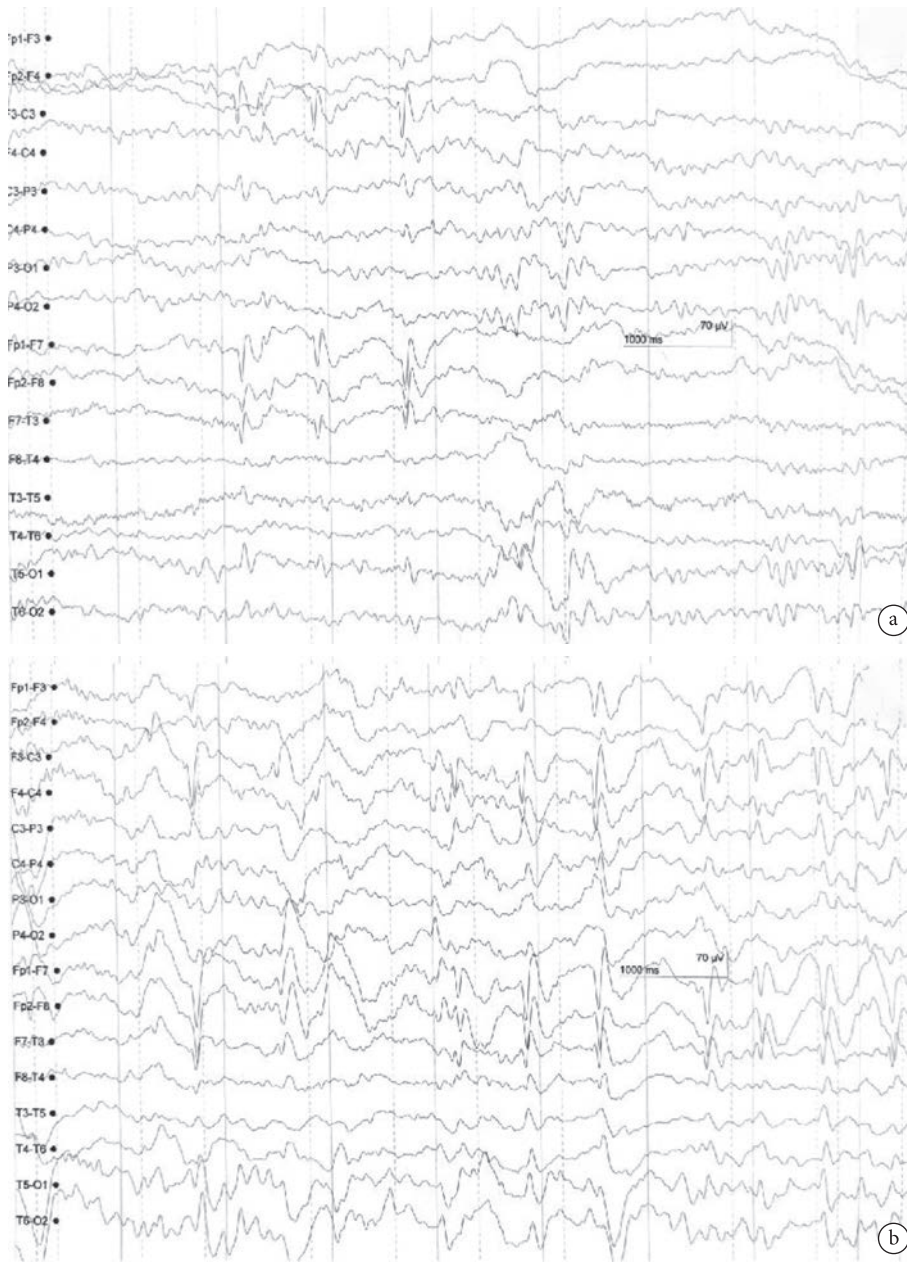


图2 患儿视频脑电图
额、前颞区频发棘波、棘慢波放电，左侧明显。a. 清醒状态；b. 睡眠状态

影响。当前该位点在普通东亚人群中的频率未见报道，既往有文献报道相关疾病患者检出该变异且

均为新发变异。根据美国医学遗传学与基因组学会 (American College of Medical Genetics and



图3 HIVEP2 蛋白致病变异位置示意图

HIVEP2 基因的第 10 外显子出现一处无义突变: c.6667C>T, p.Arg2223*。所有片段均按比例绘制

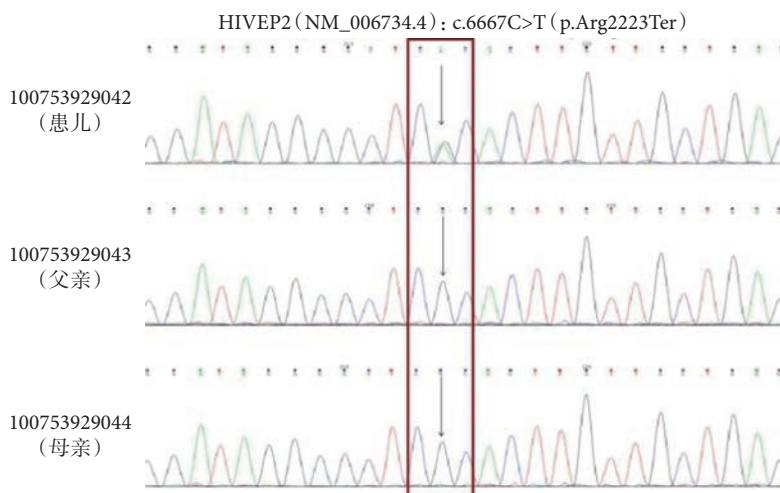


图4 HIVEP2 突变位点的 Sanger 测序结果

该患儿的 HIVEP2 基因发生无义变异: c.6667C>T (p.Arg2223*)

Genomics, ACMG) 指南^[11] 分析, 该变异被判定为致病性变异 (PVS1_M+ PM2_P+PM6_S)。该变异高度吻合患儿表型: 微笑面容、癫痫发作、发育迟缓、智力低下、注意缺陷多动障碍, 最终, 该患儿被诊断为 MRD43。

诊断、治疗、随访: 根据患儿临床表型 (智力低下、发育迟缓、癫痫发作、注意缺陷、多动障碍)、查体 (微笑面容、运动欠协调)、辅助检查及基因检出结果, 诊断 “① 癫痫 [局灶性发作, 伴自主神经症状的自限性癫痫 (self-limited epilepsy with autonomic seizures, SeLEAS)]? : 患儿于 7 岁起病, 头围及神经系统体格检查阴性, 自起病患儿癫痫发作少于 5 次, 每次癫痫发作均发生在睡眠过程中, 癫痫发作前患儿均有呕吐症状, 呕吐是 SeLEAS 最常见的自主神经症状, 患儿的脑电图示额、前颞区棘波、棘慢波放电, 头颅核磁未提示异常, 全外显子组高通量测序提示患儿存在 HIVEP2 基因变异, 故诊断。予以口服左乙拉西坦片控制癫痫发作, 逐渐增量至 750 mg (25 mg/kg), 每日两次, 近 6 月未再出现癫痫发作; ② MRD43, 嘱患儿加强社会适应行为训练; ③ 注意缺陷多动障碍, 口服盐酸托莫西汀, 20 mg (0.67 mg/kg), 每日两次; ④ 智力低下”。直至 2024 年 10 月, 共随访 6 个月, 患儿未再出现癫痫发作, 多动行为较前有明显改善,

注意力较前集中, 但学习成绩差, 我科门诊随访。

讨论 HIVEP2 (OMIM:616977) 属于 ZAS 蛋白家族, 位于 6q23-q24 位点, 作为一种锌指蛋白参与机体免疫、大脑发育、脂肪及骨形成^[10]。HIVEP2 在多巴胺神经元细胞质及细胞核中表达, 是调节 NF-κB 和神经发育必需的多种基因的转录因子, 它通过激活 SLC6A3 基因调整多巴胺能活性在神经元发育等过程中发挥关键作用^[2, 12]。有研究报道 HIVEP2 可通过抑制 c-myc 等基因的转录影响细胞生长、凋亡^[13]。

截止 2024 年 10 月 11 日, 以 “HIVEP2” 或 “常染色体显性智力障碍 43 型” 或 “Mental retardation type 43” 为关键词检索中国知识基础设施、维普、万方、pubmed、WOS、Uptodate 等数据库, 共检索到 20 例已报道病例 (包括 18 个新发变异: 无义、错义突变、移码突变, 2 个遗传变异来源于家系), 其中包括 16 个 HIVEP2 基因突变位点, 见表 1^[1-10]。

回顾既往已报道 HIVEP2 基因变异病例^[1-10, 13], 智力障碍、发育迟缓 (包括语言、运动)、肌张力减低为主要临床特征, 但 HIVEP2 变异患者的智力测评情况不等, 基因型与智力障碍表型不具有致一致性; 少数患儿存在面容异常 (如天使综合征面容、小头畸形、眼距宽、鼻根宽、小嘴等)、头颅结构异

表 1 HIVEP 2 基因变异患者的临床特征总结^[1-10]

序号	性别	年龄(岁)	核苷酸改变(氨基酸改变)	新发突变	癫痫发作	头颅CT/MRI	发育落后	智力障碍	参考文献
1	男	2	c.1189G>T (p.D397Y)	是	否	否	是	不详	Steinfeld等 ^[3]
2	女	25	c.1692C>G (p.His564Gln)	否	是	否	否	是	王新平等 ^[4]
3	男	18	c.2264C>T (p.Thr162Met)	是	是	是	是	是	王星辰等 ^[5]
4	男	4	c.2827C>T (p.R943*)	否	否	是	是	是	Abreu等 ^[6]
5	女	4	c.2827C>T (p.R943*)	是	否	是	是	是	Miyamoto等 ^[7]
6	男	10	c.2827C>T (p.R943*)	是	否	是	是	是	Quental等 ^[8]
7	女	14	c.2827C>T (p.R943*)	是	否	是	是	是	Srivastava等 ^[9]
8	女	14	c.2857G>T (p.E953X)	是	是	否	是	是	Steinfeld等 ^[3]
9	女	8	c.2956_2957del (p.Glu986Argfs*4)	是	否	否	是	是	Goldsmith等 ^[11]
10	男	6	c.3434delC (p.P1145fs)	是	否	否	是	是	Steinfeld等 ^[3]
11	男	3	c.3556C>T (p.Q1186*)	是	否	是	是	是	Srivastava等 ^[9]
12	男	5	c.3742C>T (p.Q1248*)	是	否	不详	是	是	Jain等 ^[10]
13	男	10	c.5614dupG (p.E1872Gfs*16)	是	是	否	是	是	Steinfeld等 ^[3]
14	女	21	c.5737delG (p.D1913Mfs*15)	是	否	是	是	是	Srivastava等 ^[9]
15	男	10	c.5935C>T (p.Arg1979*)	是	否	否	是	是	Goldsmith等 ^[11]
16	女	7	c.6475G>T (p.G2159X)	是	否	否	是	可能	Steinfeld等 ^[3]
17	女	27	c.6609_6616delTGAGGGTC (p.Glu2204*)	是	否	不详	是	是	Park等 ^[2]
18	女	11	c.6625dup (p.Y2209fs)	是	否	否	是	是	Steinfeld等 ^[3]
19	男	7	c.6667C>T (p.Arg2223*)	是	是	否	是	是	本例患儿
20	男	11	c.6667C>T (p.Arg2223*)	是	否	否	是	是	Quental等 ^[8]
21	女	29	c.6667C>T (p.Arg2223*)	是	否	不详	是	是	Park等 ^[2]

常、注意缺陷多动障碍、异常的精神行为、癫痫发作、呼吸道及胃肠道症状等，存在社交适应、情感及认知行为相关障碍。

癫痫发作是 HIVEP2 变异患者的一种罕见的临床表型，当前少有关于癫痫表型的详细诊疗记录，HIVEP2 基因变异可能导致的癫痫发作表型仍需进一步探讨。Steinfeld 等^[3] 于 2016 年报道 2 例 HIVEP2 变异病例，1 例患者有全面强直发作、肌阵挛、复杂部分癫痫发作类型，脑电图提示前额双侧尖波和慢波，头颅核磁共振成像提示存在轻度脑容积减低，无治疗记录；另 1 例患者生后共出现两次癫痫发作（1 次发热，1 次无发热），头颅核磁共振成像及脑电图未见异常，无治疗情况记录。王星辰等^[5] 于 2022 年报道一例男性患儿，3 岁起病，癫痫发作形式为全面强直发作，头颅正电子发射-计算机断层扫描提示双侧额叶近中线处代谢减低、颞叶代谢减低、海马萎缩，左侧显著；双侧丘脑、基底节区、皮髓质交界区多发对称性钙化灶以及透明间腔扩大，视频脑电图提示清醒脑电图有癫痫波：全导阵发

同步发放少量中高幅棘慢波、多棘慢波；双侧额极、额、中央区、前颞极、额中线、中央中线阵发（非）同步出现较多中棘慢波，中颞区偶有出现，双侧前头部显著；睡眠期脑电图同清醒期。就诊后规律口服丙戊酸钠，癫痫发作未能完全控制。王新平等^[4] 于 2023 年报道一例 HIVEP2 变异合并癫痫性脑病患者，癫痫发作起病时间不详，头颅核磁共振成像未见异常，癫痫发作形式及脑电图均未描述。本例患儿在睡眠时出现癫痫发作，表现为局灶性发作，其癫痫综合征考虑为 SeLEAS，与既往文献报道癫痫发作形式有所差异，表明 HIVEP2 基因变异导致的癫痫表型存在多种发作形式。

研究报道，从 HIVEP2 基因敲除小鼠的大脑中检测到升高的炎症标志物，如 GFAP、NADH/NADPH oxidase p22 phox 等，小鼠经氟哌啶醇及抗炎药物治疗后，其记忆能力及精神行为较前改善，因此，此类药物被认为可用于改善具有此类症状的人群^[14]。此外，也有报道哌醋甲酯可以改善 HIVEP2 基因变异患者的注意缺陷多动障碍症状^[8]。Abreu 等^[6]

认为 *HIVEP2* 基因突变导致 MRD43 患者无特异性治疗方案, 语言及职业技能训练、身心疗法或骑马等户外活动有助于这类患者获益^[4]。当前无明确药物推荐用于 *HIVEP2* 基因变异致癫痫发作患者, 本例患儿未使用氟哌啶醇、抗炎药物或哌醋甲酯, 口服左乙拉西坦联合盐酸托莫西汀, 患儿末次癫痫发作完全控制, 且注意力较前集中、多动症状较前减轻, 表明左乙拉西坦及托莫西汀对于 *HIVEP2* 基因变异导致癫痫发作及注意缺陷多动障碍治疗效果较好。

本文描述了 1 例以癫痫为主要表现的 *HIVEP2* 基因 c.6667C>T (p.Arg2223*) 位点突变导致常染色体显性智力障碍 43 型儿童病例, 于学龄期起病, 癫痫发作类型为局灶性发作。Park 等^[2] 在 2019 年首次报道一例 c.6667C>T (p.Arg2223*) 位点新发突变病例, 该患者为 29 岁女性, 临床表型表现为轻度语言发育落后, 2 岁时说第一句话; 轻度智商减低, 智商测定值为 52; 轻度运动发育迟缓, 20 月龄可独立行走; 肌张力低下, 不存在其他精神行为异常; 脑电图正常, 无癫痫发作; 性格躁动, 常出现呼吸道感染及胃肠功能紊乱。2022 年 Quental 等^[8] 报道了第 2 例该位点变异病例, 11 岁男童出现新发突变, 临床表型为智力障碍、言语表达延迟、注意力缺陷、多动障碍、运动协调能力欠佳、自幼喂养困难, 无癫痫发作, 头颅核磁未见异常, 韦氏智力评分为 59 分。与此前报道 2 例 *HIVEP2* 基因 [c.6667C>T (p.Arg2223*)] 变异病例相比, 除智力低下、发育迟缓、注意缺陷多动障碍、运动能力欠缺之外, 本例患儿还表现有癫痫表型、微笑面容, 结合家系全外显子测序结果, *HIVEP2* 基因变异 [c.6667C>T (p.Arg2223*)] 被认为是致使该患者癫痫发作的病因。

HIVEP2 基因与神经系统发育有关, Park 等^[2] 研究发现 *HIVEP2* 基因敲除小鼠表现出智力障碍、活动异常。Takagi 等^[15] 在 *HIVEP2* 基因缺陷患者中通常观察到智力缺陷、多动障碍及焦躁, 本例患儿伴有智力障碍、注意力缺陷及多动障碍与此前报道一致。*HIVEP2* 参与 2 型生长抑素受体的表达, 该基因变异可能影响大脑神经元发育成熟^[1], 这可能是 *HIVEP2* 基因突变患者合并癫痫发作的原因之一。部分患者伴有头颅结构异常, 如小脑、胼胝体不完全发育、髓鞘形成不全、额叶萎缩等, 但头颅核磁共振成像异常与癫痫发作之间一致性尚不明确^[1, 6, 8]。本例患儿头颅核磁共振成像虽然提示颅内透明间隔增宽, 尚无证据支持癫痫发作与其有关。

综上, 本研究报道了 1 例 *HIVEP2* 基因新发无义变异致使 MRD43 合并癫痫的病例, 该患儿存在微笑面容、发育迟缓、智力低下、注意缺陷多动障碍、癫痫发作, 本病例扩展了 *HIVEP2* 基因 c.6667C>T (p.Arg2223*) 变异位点的临床表型。当前 *HIVEP2* 基因变异所致 MRD43 无特异性治疗方法, 应尽早结合患儿临床特征及相关遗传学检测方案明确病因, 及早进行对症及康复训练。本病例表明左乙拉西坦对于 *HIVEP2* 基因变异所致癫痫有效, 盐酸托莫西汀对于治疗注意缺陷多动障碍有效, 帮助临床医师加深对 *HIVEP2* 基因变异疾病的认识, 同时也表明全外显子测序在明确遗传性患者的致病原因方面是一种重要的诊断工具。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Goldsmith H, Wells A, Sá MJN, *et al.* Expanding the phenotype of intellectual disability caused by *HIVEP2* variants. *American Journal of Medical Genetics (Part A)*, 2019, 179(9): 1872-1877.
- Park J, Colombo R, Schäferhoff K, *et al.* Novel *HIVEP2* variants in patients with intellectual disability. *Molecular Syndromology*, 2019, 10(4): 195-201.
- Steinfeld H, Cho MT, Retterer K, *et al.* Mutations in *HIVEP2* are associated with developmental delay, intellectual disability, and dysmorphic features. *Neurogenetics*, 2016, 17(3): 159-164.
- 王新平, 段鹏, 邓杰, 等. CHD2 基因合并 *HIVEP2* 基因新变异导致智力障碍伴癫痫性脑病家系遗传分析. *中国优生与遗传杂志*, 2023, 32: 1254-1261.
- 王星辰, 王婷, 王新宇, 等. 同时存在 *GNAS* 基因杂合错义突变和 *HIVEP2* 基因新生突变的假性甲状旁腺功能减退症共患癫痫一例. *癫痫杂志*, 2022, 8(2): 170-173.
- Abreu M, Branco T, Figueiroa S, *et al.* Parental gonadosomatic mosaicism in *HIVEP2*-related intellectual disability and impact on genetic counseling-case report. *Frontiers in Genetics*, 2023, 14: 1156847.
- Miyamoto S, Kato M, Hiraide T, *et al.* Comprehensive genetic analysis confers high diagnostic yield in 16 Japanese patients with corpus callosum anomalies. *Journal of Human Genetics*, 2021, 66(11): 1061-1068.
- Quental R, Borges JP, Santos H, *et al.* Expanding the phenotypic spectrum of *HIVEP2*-related intellectual disability: description of two portuguese patients and review of the literature. *Molecular Syndromology*, 2022, 13(5): 397-401.
- Srivastava S, Engels H, Schanze I, *et al.* Loss-of-function variants in *HIVEP2* are a cause of intellectual disability. *European Journal of Human Genetics*, 2016, 24(4): 556-561.
- Jain A, Atwal PS. Novel *HIVEP2* variant p.Q1248* is associated with developmental delay: a case report. *Journal of Pediatric Genetics*, 2019, 8(3): 157-159.
- 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. *Genetics in Medicine*, 2015, 17(5): 405-424.
- 12 Zhao J, Chen C, Bell RL, *et al.* Identification of HIVEP2 as a dopaminergic transcription factor related to substance use disorders in rats and humans. *Translational Psychiatry*, 2019, 9(1): 247.
- 13 Mo A, Snyder LG, Babington O, *et al.* Neurodevelopmental profile of HIVEP2-related disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2022, 64(5): 654-661.
- 14 Takao K, Kobayashi K, Hagihara H, *et al.* Deficiency of schnurri-2, an MHC enhancer binding protein, induces mild chronic inflammation in the brain and confers molecular, neuronal, and behavioral phenotypes related to schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(8): 1409-1425.
- 15 Takagi T, Jin W, Taya K, *et al.* Schnurri-2 mutant mice are hypersensitive to stress and hyperactive. *Brain Research*, 2006, 1108(1): 88-97.

收稿日期: 2024-10-16 修回日期: 2024-11-13

误诊为抽动障碍的肌阵挛性癫痫 三例并文献复习



甘颖妍

广州市医科大学附属妇女儿童医疗中心 小儿神经内科(广州 510000)

【关键词】 抽动障碍；肌阵挛癫痫

抽动障碍(tic disorders, TD)是一种起病于儿童时期、以抽动为主要表现的神经精神疾病,其临床表现为突然、无目的、快速、刻板的肌肉收缩,分为运动抽动和发声抽动^[1]。在癫痫分类中,肌阵挛发作是表现为不自主、快速短暂、电击样肌肉抽动,既可累及全身,也可局限于某局部肌肉或肌群^[2]。两者临床症状相似,但治疗和预后却大相径庭,临床上可能造成误诊。本文通过报道3例在外院诊断为TD,最终在广州医科大学附属妇女儿童医疗中心确诊为肌阵挛癫痫的临床资料,分析其临床特点、脑电图等相关检查及治疗经过,以此加强广大医务工作者对两者的认识,减低误诊率。该研究获得广州医科大学附属妇女儿童医疗中心医学伦理委员会审核批准(285A01)及患儿监护人知情同意。

病例资料 患儿1女,12岁。因“间断双手抖动1年”于2024年8月于广州医科大学附属妇女儿童医疗中心门诊就诊。患儿1年前清醒时间断出现双手抖动,意识清,睡眠时消失,在外院行清醒脑电图未见异常,拟TD予以硫必利等治疗,症状反复,后加予丙戊酸钠缓释片0.25g,1次/d治疗,现症状较前好转,无头痛、头晕,精神好,为进一步诊治,遂来我院门诊就诊,无家族史。

体格检查:神清,反应可,颈软,无抵抗,双瞳孔等圆等大,对光反射灵敏,四肢肌力、肌张力可,双膝反射(++),巴氏征未引出。指鼻试验阴性。

辅助检查:外院头部核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)平扫+增强、清醒脑电图未见异常。后再完善如下相关检查:3h视频脑电图监测示:异常脑电图。间歇期:癫痫样放电,广泛性;发作期:临床:肌阵挛发作;脑电图:发

作型,全面性(图1)。血清铁7.5 umol/L↓。铜蓝蛋白测定、肝肾功、心功、血常规五分类+C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、血气+电解质分析、酰基肉碱、氨基酸分析及甲状腺功能三项均未见明显异常。

治疗经过:考虑患儿发病年龄为青少年,发作特点是早上起来时肢体不自主抖动,突发突止,结合我院脑电图结果,考虑诊断:青少年肌阵挛癫痫(juvenile myoclonic epilepsy, JME),排除用药禁忌后,按照患儿公斤体重,予知情同意后,以丙戊酸钠缓释片0.25g,2次/d治疗,并停用硫必利,治疗2周后患儿未再出现发作。

患儿2女,7岁。因“眼部不自主运动数天”就诊。患儿在数天前出现吃饭时不自主翻眼、眨眼,睡眠时消失,在外院行头颅MRI及脑电图未见异常,拟TD予以治疗(具体不详),症状反复,既往因不会讲话在我院诊断为语言发育迟缓,现仍语言较差,无家族史。

体格检查:神清,反应可,颈软,无抵抗,双瞳孔等圆等大,对光反射存,四肢肌力、肌张力可,双膝反射(++),巴氏征未引出。

辅助检查:外院头颅MRI平扫、脑电图未见异常。我院脑电图提示:异常脑电图:①背景活动慢;②发作间期广泛性尖、棘慢波及慢波爆发(图2)。

治疗经过:当时结合脑电图,考虑患儿翻眼为TD可能性大,予以可乐定透皮贴治疗,治疗2个月后患儿未有翻眼,但仍有频繁眨眼,会发呆,严重时伴随手中持物会掉落,遂再次复查脑电图示:异常小儿脑电图:背景活动基本节律慢;发作间期稍多量阵发广泛性棘慢波,少量局限于双侧后头部。监测到2次眼睑肌阵挛发作(图3)。即诊断肌阵挛癫痫,完善相关检查,排除药物禁忌症,予知情同意后,以丙戊酸钠口服液4mL/次,



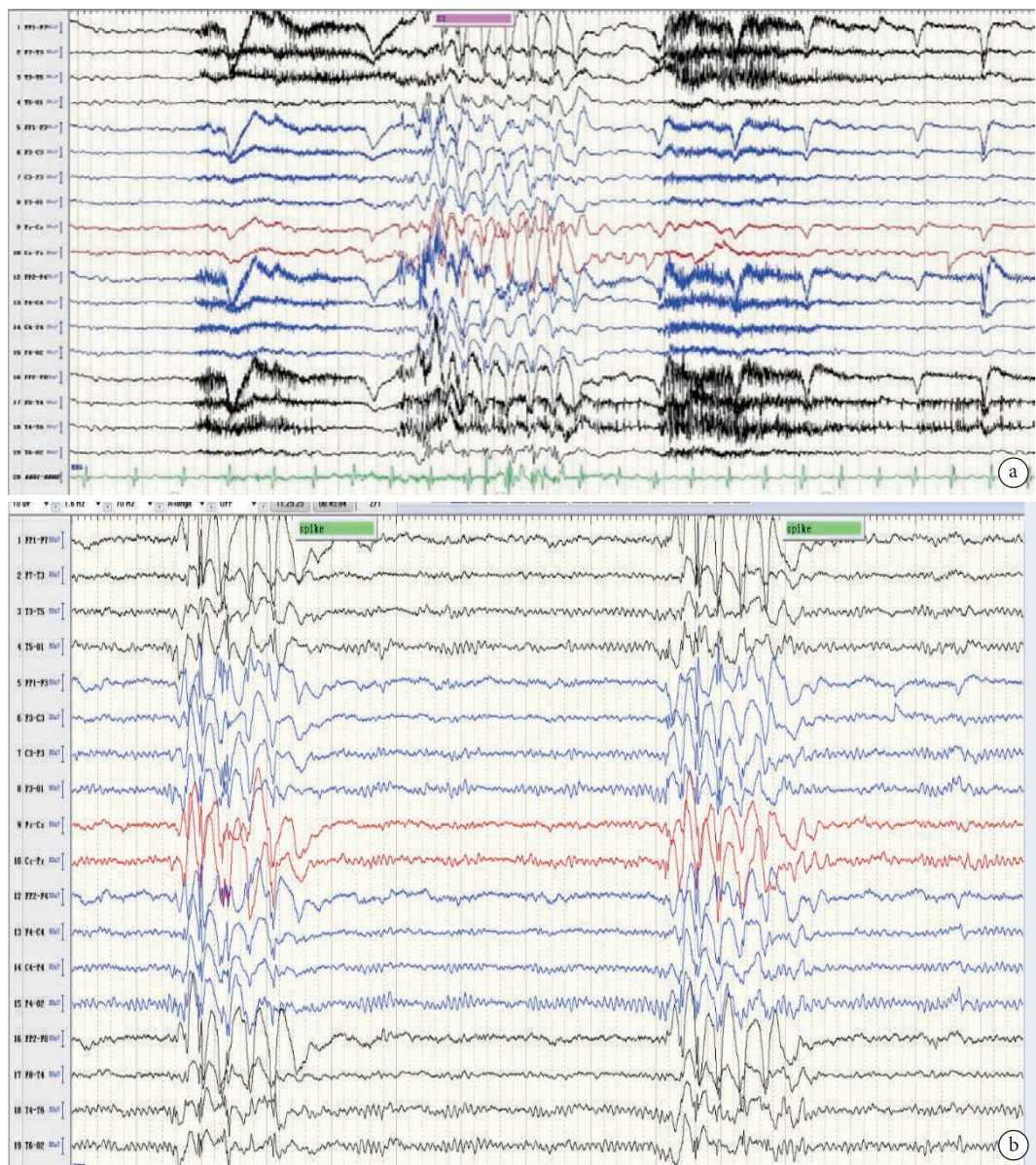


图1 例1患儿脑电图

a. 发作期：监测过程记录到6次癫痫临床发作，表现为肌阵挛（眼睑、双手、手臂受累，游走性）；脑电图示全部性多棘-慢波；b. 间歇期：醒睡各期双侧半球可见稍多全部性、低至高波幅，不规则棘-慢波、多棘-慢波

2次/d治疗。经治疗后症状缓解，至今未再发作。

患儿3男，13岁。因“双肘不自主抖动数天”于2023年8月10日就诊。患儿数天前出现双手不自主抖动，左手为主，意识清，抖动时手上东西会掉下，在外院就诊拟抽动障碍予以肌昔片等治疗，症状无缓解。1周前出现双眼凝视，呼之不应，张嘴，持续约5~6min，缓解后恢复如常，无明显运动、智力倒退，无发热、呕吐，精神好，二便如常。无家族史。

体格检查：神清，反应可，颈软，无抵抗，双瞳孔等圆等大，对光反射存，四肢肌力、肌张力可，双膝反射(++)，巴氏征未引出。

辅助检查：外院血常规、脏器生化功能大致正

常。结合患儿发病年龄为青少年，发作特点为双手手臂肌阵挛，动作刻板，突发突止，考虑JME可能性大。即予以脑电图检查：异常脑电图。间歇期：癫痫样放电，广泛性；发作期：临床：肌阵挛；脑电图示：发作型，广泛性。头颅MRI：左颞部脑外间隙增宽，请随诊复查。血气+电解质分析、血氨、酰基肉碱及心电图均未见明显异常。

治疗经过：根据患儿发作特点，结合我院脑电图检查，诊断JME。排除用药禁忌后予以抗癫痫发作药物丙戊酸钠缓释片0.5g，1次/d治疗，经治疗后患儿至今未再发作。

讨论 癫痫肌阵挛发作中有几个特殊的癫痫综合征，其中病例1和3是JME，病例2是眼睑肌

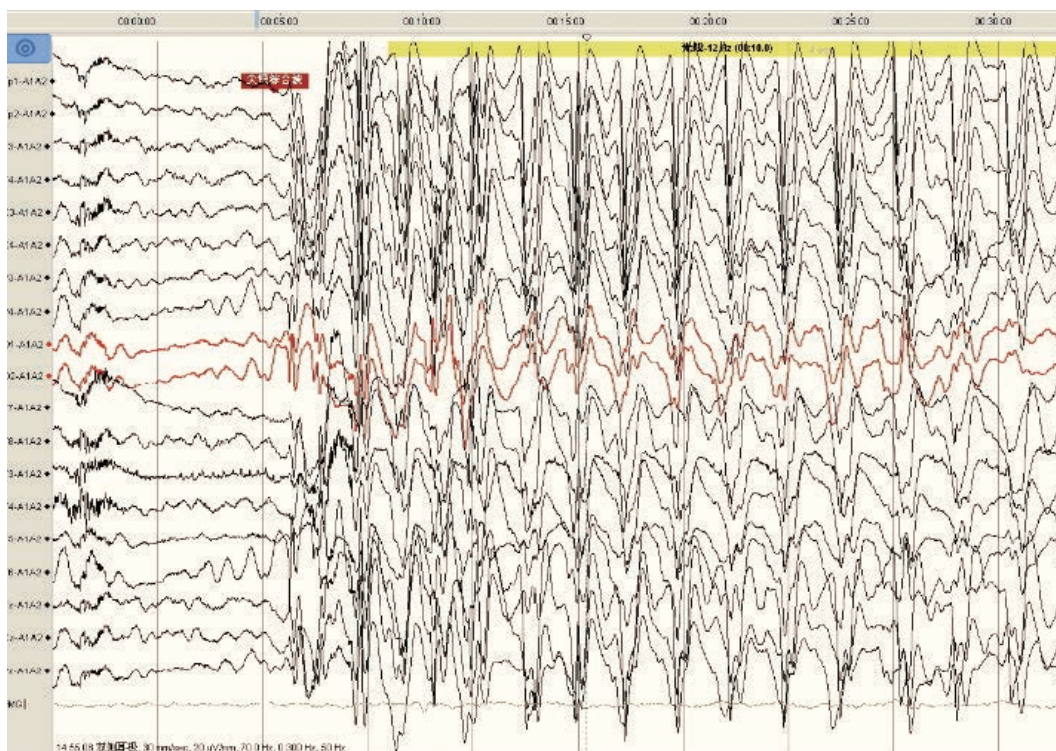


图2 例2 患儿脑电图

异常波：清醒-睡眠期见广泛性大量高-极高波幅尖/棘慢波（1.5~3 Hz）爆发，持续2~9 s，少量局限于双侧后头部。临床事件：监测中患儿清醒期数次“翻眼”样动作，脑电图未见发作性异常图形

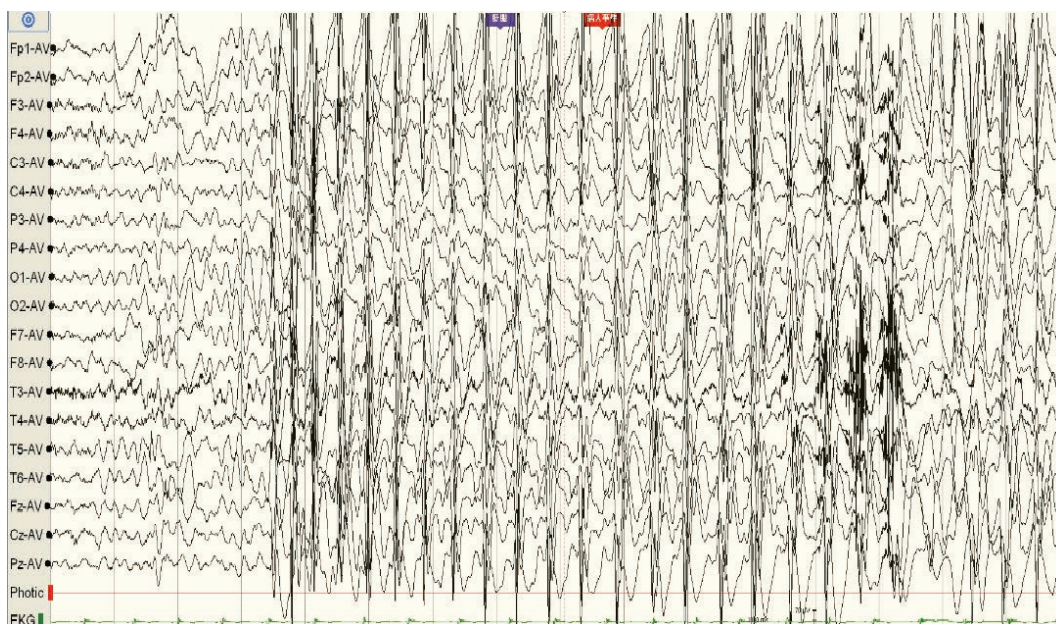


图3 例3 患儿脑电图

异常波（发作间期）：醒睡各期均见稍多量阵发广泛性棘慢波，少量局限于双侧后头部。发作期：监测中患儿出现2次眨眼动作，持续几秒至间断30 s余（意识状态不详），同期脑电图为爆发广泛性2.5 Hz左右极高波幅棘慢波

阵挛癫痫 (eyelid myoclonic epilepsy, EME)。眼睑肌阵挛过去又称为 Jeavons 综合征，在 2010 年国际抗癫痫联盟确认为一种独立的全面性癫痫综合征^[3]。其临床特征是眼睑肌阵挛（眼睑短暂、反复地向上肌阵挛性抽动，伴有眼球向上偏移，有时伴有

头部抽动）、失神，甚至出现全面强直阵挛性发作 (generalized tonic-clonic seizure, GTCS)；光敏性以及闭眼诱发的癫痫发作或脑电图所示阵发反应^[4]。根据其临床特点可分为五型：早发型、轻型、经典型、Jeavons 综合征和青少年肌阵挛型、

Jeavons 综合征癫痫持续状态型^[5]。虽然其临床症状比较典型,但却有较高的漏诊率和误诊率。特别是轻型,该型患儿眼肌阵挛较轻微,发作不频繁,且在不发作时会习惯性眼睑肌阵挛,同期脑电图是无痫性放电^[6],故很容易误诊为 TD。就如本病例 2 初始外院清醒脑电图正常,后在我院第一次行脑电图监测中患儿清醒期数次“翻眼”样动作,脑电图未见发作性异常图形。故误诊为抽动障碍,予以可乐定等治疗症状无缓解,后出现眼睑阵挛伴失神发作,再行脑电图监测到发作伴爆发广泛性 2.5 Hz 左右极高波幅棘慢波,最终确诊为眼睑肌阵挛性癫痫。其典型的脑电图表现为发作以眼睑肌阵挛为特征,发作期爆发性活动以泛化性多棘波或多棘慢波为主。国外文献报道强调当眼睑肌阵挛临床症状不明显时,只有通过包括光刺激在内的脑电图才能确诊,且若单次脑电图正常,但与临床不符时,建议复查脑电图,从而降低误诊和漏诊率^[4]。该病如能及时诊断,一般对药物反应较好,如抗癫痫发作药物丙戊酸钠、左乙拉西坦等具有较好的疗效,但卡马西平、奥卡西平能加重发作,是禁忌用药。早期治疗能使认知功能不会明显受损,故应尽早确诊^[7]。

JME 是最常见的儿童期全面性癫痫综合征之一,以青少年觉醒时出现肌阵挛、GTCS 和失神发作三联征^[8]。JME 的特征性癫痫发作类型为肌阵挛,发作表现为单纯抽动,通常累及双侧手臂,可能轻微到仅表现为手指颤抖,下肢受累导致跌倒不常见。这和 TD 的症状很容易混淆。TD 是肌肉或肌肉群的短暂收缩,其中运动抽动是手指、面部、颈、肩部、躯干和四肢的快速收缩运动。而且抽动障碍起病年龄在 4~8 岁多见,10~12 岁最严重^[1]。而 JME 平均起病年龄范围为 5~34 岁,平均发病年龄为 15 岁^[9]。当临床医师对该综合征认识不足,不能正确识别肌阵挛症状及不典型脑电图时,常常会误诊。就如病例 1 外院只做了短时间的清醒脑电图,因结果正常而误诊为 TD。病例 3 仅仅根据病史就常规认为 TD,连脑电图检查都没执行,因此误诊,故脑电图检查在两者鉴别诊断中非常关键。肌阵挛性癫痫发作期记录的脑电图表现为以额叶-中央沟区放电为主的不规律 3~4 Hz 多棘慢波,肌肉抽动通常与放电中的棘波成分相关^[10]。国内报道有部分患者仅在睡眠中记录到痫性放电,提示脑电图睡眠诱发对 JME 诊断很重要,临床工作中不应

忽略,以防漏诊^[11]。对于大部分 JME 患者,推荐丙戊酸盐作为首选的一线用药,可以控制全部 3 种发作类型,对 JME 的疗效最明确^[12-13]。病例 1 和 3 予以丙戊酸治疗后未再发作,认知功能没有损害。

综上,本文通过三个误诊病例并文献复习,希望能加深广大神经内科医务工作者对肌阵挛性癫痫的认识,在询问病史时能注意肌阵挛发作特点,并注重睡眠脑电图检查,尤其对于非特异性脑电图的患者须反复行脑电图检查,避免误诊。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 卢青,孙丹,刘智胜. 中国抽动障碍诊断和治疗专家共识解读. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(9): 647-653.
- 2 洪震,姜玉武. 临床诊疗指南癫痫病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 12.
- 3 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.
- 4 Smith KM, Wirrell EC, Andrade DM, *et al.* Clinical presentation and evaluation of epilepsy with eyelid myoclonia: results of an international expert consensus panel. *Epilepsia*, 2023, 64(9): 2330-2341.
- 5 罗结仪,齐霜,郑舒畅. Jeavons综合征的研究进展. 中华神经医学杂志, 2020, 19(3): 302-305.
- 6 Covants A. Jeavons syndrome-updated review. *J Epileptol*, 2015, 23(2): 113-123.
- 7 Wang XL, Bao JX, Liangs, *et al.* Jeavons syndrome in China. *Epilepsy Behav*, 2014, 32: 64-71.
- 8 Renganathan R, Delanty N. Juvenile myoclonic epilepsy: underappreciated and under-diagnosed. *Postgrad Med*, 2003, 79: 78-80.
- 9 Jayalakshmi SS, Srinivasa Rao B, Sailaja S. Focal clinical and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2010, 122(2): 115-123.
- 10 Hrachovy RA, Frost JD. The EEG in selected generalized seizures. *J Clin Neurophysiol*, 2006, 23(4): 312-332.
- 11 汤业磊,张进,丁美萍. 青少年肌阵挛性癫痫87例临床及治疗特点分析. 中华神经科杂志, 2006, 39(5): 316-319.
- 12 Chowdhury A, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: support for sodium valproate. *Epilepsy Res*, 2016, 119(1): 62-66.
- 13 Zhang Y, Chen J, Ren J, *et al.* Clinical features and treatment outcomes of Juvenile myoclonic epilepsy patients. *Epilepsia Open*, 2019, 4(2): 302.

收稿日期: 2024-11-23 修回日期: 2024-12-19