

# 分级诊疗体系下迷走神经刺激术治疗癫痫的标准化流程推广应用



中国抗癫痫协会

执笔

吴欣桐(四川大学华西医院); 赵晨阳(四川大学华西医院); 田伟志(成都中医药大学); 周东(四川大学华西医院)

癫痫是一种常见的神经系统疾病,是世界卫生组织重点防治的神经精神疾病之一。“2022–2031年癫痫和其他神经系统疾病跨部门全球行动计划(Intersectoral Global Action Plan, IGAP)”中提出:各成员国应尽可能加强对癫痫的预防、治疗和照护,增加包括癫痫在内的神经系统疾病患者获得照护和治疗的机会,同时预防新病例并促进生命全程的大脑健康和发育。在中国,癫痫的发病率约是0.7%,男女患病比例大概是(1.15~1.7):1。目前,我国癫痫患者约1000万人,近2/3未得到规范治疗<sup>[1]</sup>。目前,治疗癫痫的方式包括抗癫痫发作药物、外科手术、神经调控、生酮饮食等,其中迷走神经刺激术(vagus nerve stimulation, VNS)是神经调控技术的一种,旨在通过刺激颈部迷走神经来实现减少癫痫发作及治疗共病的目的,已作为治疗癫痫的辅助手段通过美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的认证。研究显示,约50%的癫痫患者可通过VNS治疗减少50%以上的发作,7%~9%的患者可达到完全控制无发作<sup>[2]</sup>。VNS因其疗效肯定,且不良反应较少逐步在全国范围内得以推广应用。

随着现代医学模式的转变和慢病管理模式创新,癫痫的规范化诊疗概念也从传统的院内诊疗向围绕“诊前-诊中-诊后”的全病程规范管理延伸,以院内和院外为癫痫患者提供全病程的规范化诊疗为最终目标。在此背景下,中国抗癫痫协会(China Association Against Epilepsy, CAAE)建成覆盖全国31个省市自治区的三级癫痫中心网络体系,通过分级诊疗体系,以合理配置医疗资源,优化诊疗流程,达到服务和疗效的最佳化目标。当前VNS治疗癫痫存在适应证把握不严、术后管理

脱节、区域技术普及失衡,三级医院与基层机构间缺乏有效的协作机制等问题,因此,三级癫痫中心网络的建成,为VNS标准化流程技术下沉,基层医院实时反馈,VNS患者闭环式管理提供了支撑。本文基于前期VNS标准流程推广及多中心临床实践经验,探讨VNS在分级诊疗体系中的推广路径,以期优化VNS治疗癫痫全程全方位管理提供参考。

## 1 三级诊疗体系

基于癫痫中心基本情况、人员构成、设备配置、诊疗能力、科研水平等方面,CAAEE将我国的癫痫中心标准确定为三级,分别是三级癫痫中心(综合癫痫中心)、二级癫痫中心(癫痫中心)和一级癫痫中心(癫痫专科门诊)。截至2024年11月,通过行业评价的癫痫中心共526家,包括三级癫痫中心45家、二级癫痫中心259家、一级癫痫中心222家,三级癫痫中心诊疗体系日趋成熟。综合癫痫中心及二级癫痫中心具有实施VNS植入术的资质,一级癫痫中心则围绕患者管理实施诊疗。

## 2 分级诊疗体系下实施迷走神经刺激术治疗癫痫各级癫痫中心的任务目标

### 2.1 三级癫痫中心(综合癫痫中心)

**2.1.1 前沿诊疗** 严格依照VNS治疗癫痫标准操作流程及《临床技术操作规范·癫痫外科分册》的标准和要求开展VNS植入术及后续的程控操作,尤其是针对下级癫痫中心转诊来的疑难复杂病例进行评估及治疗。

**2.1.2 科研创新** 聚焦于神经调控领域的前沿诊疗技术研究与应用,承担重要科研项目,积极开展VNS治疗癫痫相关研究,如VNS在不同类型癫痫、特殊癫痫患者群体(如老年人、伴有多种共病的患者等)中的应用;如何通过优化刺激参数(如



刺激频率、强度等)来提高治疗效果,降低不良反应的发生率;开展多中心临床试验,评估 VNS 在不同癫痫患者中的疗效差异,为进一步优化标准操作流程及制定更精准的治疗方案提供循证依据。

**2.1.3 人才培养** 通过举办国家级继续教育培训班、进修项目等多种方式,培养癫痫专业的高层次医疗人才,培训内容涵盖 VNS 的理论知识、手术操作技巧、术后程控要点、并发症的处理等多个方面,为来自各级医疗机构的学员提供实践操作机会,使学员在实际案例中学习和掌握 VNS 技术,为全国范围内的癫痫诊疗机构输送专业骨干力量。

**2.1.4 质量控制** 依据 VNS 标准操作流程,定期对二级、一级癫痫中心的 VNS 开展情况进行调研评估,包括患者的选择是否符合适应证、手术操作是否规范、术后程控是否及时且合理、患者的随访记录是否完整等。针对检查中发现的问题,及时给予反馈,督促改进,以确保 VNS 在整个分级诊疗体系中的规范化实施。

## 2.2 二级癫痫中心(癫痫中心)

**2.2.1 VNS 标准化诊疗** 针对一级癫痫中心转诊、经初步评估适宜进行 VNS 的患者,组织由神经内科、神经外科、儿科、影像科等多学科专家组成的团队,运用适宜的检查设备[如高分辨率的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)/计算机断层扫描(computed tomography, CT)等],对患者进行进一步的全面评估,并依据 VNS 标准操作流程进行 VNS 植入及程控。若特殊病例无法直接实施 VNS 手术,可及时反馈至三级癫痫中心,共同制定进一步诊疗计划。

**2.2.2 区域协同与经验推广** 沟通三级癫痫中心、一级癫痫中心与周边基层医疗卫生机构,建立紧密的协同合作关系,通过远程医疗、专家会诊、病例讨论等形式,实时指导下级医疗机构的 VNS 诊疗工作。同时,将本院先进的诊疗经验、新技术等向区域内医疗机构进行推广,打破医疗机构之间的信息壁垒,实现医疗资源的共享与互补,促进区域内 VNS 诊疗服务的同质化发展,带动区域内癫痫诊疗水平的共同提升。

## 2.3 一级癫痫中心(癫痫专科门诊)

**2.3.1 VNS 初步评估** 承担区域内癫痫患者的诊断与治疗工作,在日常诊断和治疗过程中,针对适合进行 VNS 治疗的癫痫患者进行初步评估,并及时向上级癫痫中心进行转诊。在转诊过程中,详细整理患者的病历资料,包括病史、检查结果、治疗

经过等,为上级医院的诊断和治疗提供全面的信息,确保患者能够得到进一步准确评估和有效的治疗。

**2.3.2 术后程控与随访管理** 在日常诊疗工作中,癫痫专科门诊积极配合上级癫痫中心,对行 VNS 治疗的患者进行植入后程控工作。定期为患者进行 VNS 设备的参数调整,根据患者的癫痫发作频率、发作程度以及身体的适应情况,优化刺激参数。同时,负责患者的定期随访,详细记录患者的病情变化,及时发现并处理患者在治疗过程中出现的问题,指导患者用药、提供生活建议等。

## 3 分级诊疗体系下实施迷走神经刺激术治疗癫痫各级癫痫中心的分工协作机制

### 3.1 构建“VNS 三级癫痫中心网络体系”,实现多中心分级诊疗、上下级中心分工合作、双向转诊

构建“VNS 三级癫痫中心网络体系”旨在通过科学化的分级诊疗模式整合区域医疗资源,形成覆盖癫痫专科门诊、癫痫中心及综合癫痫中心的三级协同网络。该体系通过明确各级癫痫中心功能定位:一级癫痫中心侧重 VNS 适应症初步评估及 VNS 术后程控及随访;二级癫痫中心承担 VNS 标准流程实施;三级癫痫中心聚焦疑难重症攻关、技术标准制定及人才培养。通过信息化平台实现上下级机构间病例数据共享、远程会诊协作及双向转诊机制,既保障疑难患者向高级中心的高效转诊,又推动 VNS 术后患者程控随访向基层下沉的连续性管理。此模式有效促进 VNS 治疗癫痫诊疗规范化、同质化发展,优化医疗资源配置,为患者提供个体化、全周期的诊疗服务。

### 3.2 通过远程医疗进行长期化、定期化会诊机制,针对疑难患者进行多医院、多学科协作诊疗

各级医疗机构之间搭建远程医疗平台,通过远程会诊、远程影像诊断、远程培训等功能,实现医疗信息的实时共享。利用远程医疗系统,定期开展病例讨论和学术交流活动,对于疑难患者,各级癫痫中心通过多学科协作,组织神经内科、神经外科、儿童神经内科、儿童神经外科、精神(心理)科、神经电生理、影像(神经)、药理(神经)和病理(神经)等专业的专家进行会诊。综合癫痫中心作为会诊的核心力量,组成会诊专家团队,一、二级癫痫中心提供疑难病例,就病史、诊断、治疗过程、随访结果、经验教训总结、会诊问题等方面进行汇报,专家根据提供病例的难易程度、诊断和汇报水平,以及会诊水平进行评分。通过常态化会诊机

制, 确保疑难患者能够得到准确的诊断结果和科学的治疗方案, 同时促进 VNS 标准化流程在整个分级诊疗体系内的快速传播。

### 3.3 搭建 VNS 云端数据库平台, 实现分级诊疗网络下信息共享与协同管理

搭建 VNS 云端数据库平台是支撑 VNS 三级癫痫中心网络体系高效运行的核心技术基础, 通过数字化手段实现分级诊疗网络内医疗数据的互联互通与协同管理。该平台以标准化 VNS 病例数据(如电子病历、神经心理评估、VNS 治疗参数及术后随访记录)为核心, 依托云计算与区块链技术, 构建覆盖一、二、三级癫痫中心的多级数据共享网络, 支持跨机构实时调阅、远程会诊及动态转诊决策, 同时标准化的病例系统将有助于进一步推广 VNS 标准化流程的应用。平台通过智能分级权限管理, 确保诊疗数据在上下级中心间的纵向贯通与横向协同。通过打破信息孤岛、规范病例数据、强化诊疗连续性, 该平台推动 VNS 诊疗从单点服务向网络化、智能化协作模式转型, 全面提升诊疗效率与患者管理水平。

## 4 分级诊疗体系下各级医疗机构 VNS 标准操作流程考核评价体系

在 VNS 分级诊疗体系框架下, 建立 VNS 标准操作流程考核评价体系是确保各级癫痫中心诊疗同质化与安全性的关键机制。该体系应依据不同层级癫痫中心的功能定位制定差异化考核标准: 一级癫痫中心重点考核 VNS 适应症初筛例数及准确性、VNS 术后程控随访管理规范性; 二级癫痫中心聚焦开展 VNS 数量、VNS 病例术前评估质量、

VNS 植入技术操作标准化及多学科协作能力; 三级癫痫中心则强化疑难手术示范、技术优化创新及下级医师规范化培训成效。目前, 规范化开展 VNS 治疗的例数已经成为三级癫痫中心的核心评价指标之一。通过信息化平台实时采集电子病历、手术录像、术后随访数据等核心指标, 结合专家现场评审与远程视频抽查, 形成量化评分与动态排名。同时建立双向反馈机制, 将考核结果与资源调配、技术授权挂钩, 推动薄弱环节改进与最佳实践推广。这一闭环式评价体系将有效规范 VNS 技术应用全流程, 强化医疗质量, 为 VNS 分级诊疗网络的可持续发展提供标准化保障。

VNS 治疗癫痫是今后癫痫治疗的重要方式之一, 在分级诊疗模式下, 建立起结合诊断、手术、程控、数据管理的完整体系将大大提升癫痫患者的个体化、全程化、动态化诊疗质量, 从而实现 VNS 在全国范围内的规范化应用。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

### 参考文献

- 1 Ding D, Zhou D, Sander J W, *et al.* Epilepsy in China: major progress in the past two decades. *The Lancet Neurology*, 2021, 20(4): 316-326.
- 2 Toffa DH, Touma L, El Mesquine T, *et al.* Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: a critical review. *Seizure - European Journal of Epilepsy*, 2020, 83: 104-123.

收稿日期: 2025-01-20 修回日期: 2025-02-11

• 标准规范 •

# 迷走神经刺激术治疗癫痫标准操作流程 (草案)



中国抗癫痫协会

执笔

吴欣桐(四川大学华西医院); 赵晨阳(四川大学华西医院); 周东(四川大学华西医院)

癫痫作为神经系统第二大常见疾病,被世界卫生组织列为重点防治的五大神经精神疾病之一,全世界现有约 7 000 万癫痫患者,每年经济负担超 2 00 亿人民币,其发病率呈双峰分布,在婴儿和年龄较大的人群中发病率最高<sup>[1]</sup>。癫痫发作不仅会使患者生活质量下降,受伤风险增加,还会严重影响大脑发育和功能,常伴有认知、情绪等共患病,在成人活动性癫痫患者中,约 50% 至少有一种共患病<sup>[2]</sup>。根据临床统计,有约 30% 的癫痫患者使用选择正确且耐受的两种抗癫痫发作药物(antiseizure medication, ASMs)(单药或联合用药)治疗后,仍难以控制发作,称为“药物难治性癫痫”<sup>[3]</sup>。对药物难治性癫痫患者来说,应尽早考虑外科手术、神经调控等除药物外的其他治疗方法,迷走神经刺激术(vagus nerve stimulation, VNS)就是神经调控技术的一种。

VNS 自 1988 年开始应用于临床,1997 年美国食品药品监督管理局批准 VNS 为癫痫治疗的辅助手段之一<sup>[4]</sup>。目前 VNS 治疗癫痫的作用机制尚不完全明确,可能的机制包括:VNS 作用于孤束核、蓝斑及中缝核,通过改变去甲肾上腺素能和/或 5-羟色胺能纤维投射,调节皮质活动;改变脑电的同步性;调节包括丘脑和边缘环路不同脑区的局部脑血流量、减轻炎症反应等<sup>[5]</sup>。国内外研究证实,VNS 治疗成人以及儿童难治性癫痫的疗效肯定,可以显著改善难治性癫痫患者的癫痫发作,45%~65% 的患者术后癫痫发作减少 50% 以上,而且 VNS 的疗效具有时间累积效应,随着术后随访时间的延长,癫痫发作控制的效果越好<sup>[6]</sup>。此外,既往的研究发现 VNS 还可以改善患者的认知功能、情

绪障碍等<sup>[6]</sup>。VNS 的不良反应通常比较轻微,如嘶嘶、咳嗽等,但也有一些严重但罕见的并发症,如心率失常、严重睡眠呼吸紊乱等。但总的来说,VNS 因其疗效肯定,无需开颅,不良反应轻微且发生率低,患者耐受性好,因此在临床中的应用迅速增加。

随着 VNS 治疗在国内的广泛应用,亟需一套适合中国国情的标准化操作流程来规范临床实践。本标准操作流程基于 2015 年《迷走神经刺激术治疗癫痫的中国专家共识》<sup>[7]</sup>、2021 年《迷走神经刺激治疗药物难治性癫痫的中国专家共识》<sup>[4]</sup>、2023 年《临床诊疗指南·癫痫病分册(2023 修订版)》<sup>[8]</sup>中的 VNS 相关内容,以及 2013 年美国神经学会(American Academy of Neurology, AAN)发布的 VNS 治疗癫痫的指南<sup>[9]</sup>,并结合国内外最新研究成果及多家医院的临床经验,综合整理和制定。该标准操作流程旨在为神经内外科医师提供一套系统化、标准化和可操作的 VNS 治疗癫痫的流程,通过规范化的操作流程,确保患者的治疗安全、提升治疗效果,并促进 VNS 治疗在临床中的标准化应用。

## 1 适用范围

本标准操作流程适用于所有参与 VNS 治疗癫痫的医疗人员,包括但不限于神经内科医生、神经外科医生、护士和相关康复人员。

## 2 操作流程

### 2.1 术前准备

#### 2.1.1 患者选择

2.1.1.1 适应证(需同时满足以下 3 项) (1)符合国际抗癫痫联盟 2017 年发布的药物难治性癫痫的诊断标准:应用正确选择且能耐受的两种 ASMs(单药或联合用药)经足量、足疗程治疗后仍

DOI: 10.7507/2096-0247.202502003

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2401204)

通信作者:吴欣桐,Email:36853839@qq.com,周东,Email:zhoudong66@yahoo.de



不能控制发作<sup>[4]</sup>;

(2) 未发现可治疗的癫痫病因, 或针对病因治疗失败<sup>[4]</sup>;

(3) 不适用于外科开颅性手术或外科手术失败者<sup>[4]</sup>。

**2.1.1.2 禁忌证** (1) 绝对禁忌证: 双侧迷走神经损伤或切断史; 植入区存在活动性感染病灶; 植入物排斥高危体质; 一般情况差不能耐受手术<sup>[4]</sup>;

(2) 相对禁忌证: 植入部位需高频热疗(微波/短波)、严重房室传导阻滞、严重消化系统疾病、进行性的遗传代谢性疾病和神经系统疾病, 以及阻塞性睡眠呼吸暂停、哮喘等<sup>[4]</sup>。

**2.1.1.3 其他需考虑的情况** (1) 年龄相关的癫痫综合征, 如果患儿年龄已经接近预期的自限年龄, 一般不建议 VNS<sup>[4]</sup>;

(2) 家庭因素: 如依从性、经济因素等;

(3) 婴幼儿患者: 目前尚无明确的年龄下限, 但对于 1 岁以下的药物难治性癫痫婴儿患者应谨慎权衡<sup>[4]</sup>;

(4) 精神共患病: VNS 对抑郁具有治疗作用, 癫痫共患抑郁的患者可以考虑 VNS;

(5) 体内存在磁控设备者需要注意其与 VNS 设备间可能的相互影响<sup>[4]</sup>。

## 2.1.2 术前评估

**2.1.2.1 疾病评估** ① 计算机断层扫描 (computed tomography, CT)/磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)/正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 等神经影像学检查;

② 脑电图/长程视频脑电图/脑磁图等神经电生理检查;

③ 神经心理测评: 成人采用生活质量评分 (quality of life in epilepsy inventory-31, QOLIE-31)、广泛性焦虑障碍筛查量表 (generalized anxiety disorder-7, GAD-7)、癫痫患者抑郁筛查问卷 (neurological disorders depression inventory for epilepsy, NDDIE)、匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI) 等问卷评估患者生活质量、焦虑抑郁情绪、睡眠等方面; 儿童可采用孤独症儿童行为量表 (autism behavior checklist, ABC 量表)、DSM-5 注意缺陷多动障碍诊断量表 (ADHD DSM-5 专业诊断量表)、ADHD SANP-IV (ADHD 症状评分表)、ADHD WEISS 功能缺陷程度评估表、改良婴幼儿孤独症量表 (modified checklist for autism in toddlers, M-CHAT)、儿童睡眠习惯问卷 (children's sleep habits

questionnaire, CSHQ) 等问卷评估儿童患者情况。

**2.1.2.2 一般状况评估** 血常规、肝肾功、心电图, STOP-BANG 问卷和 Epworth 嗜睡量表评估是否有阻塞性睡眠呼吸暂停合并症、吞咽功能障碍等。

**2.1.3 术前患者宣教** 术前向患者及其家属详细介绍手术可能的风险, 指导患者进行术前准备。此外, 针对患者即将植入的 VNS 设备, 需严格依据其产品说明书开展相关宣教: ① 告知患者可能出现的不良反应以及 VNS 治疗过程中存在的风险, 如咳嗽、声嘶、疼痛、心率失常等, 如出现相关不适应立即告知医生; ② 手术患者注意观察手术部位伤口和阅读 VNS 植入后指导信息; ③ 植入 VNS 后可以正常进行 X 射线、CT 等放射检查以及超声检查, 进行 MRI 检查时需严格按照说明书操作; ④ 心脏起搏器、心脏除颤器、体外除颤仪、放疗或微波治疗等有可能对 VNS 设备的运行产生影响<sup>[4]</sup>; ⑤ 在日常生活中, 应避免对 VNS 植入部位进行剧烈挤压或猛烈撞击, 应妥善存放控制磁铁, 防止意外开启; 一般常见的家用电器通常不会对 VNS 脉冲发生器的正常运行产生影响, 但具有铁磁体的设备、大功率电气设备以及公共场所的安检设备等, 会对 VNS 产生一定程度的影响<sup>[4]</sup>。

## 2.2 VNS 植入

**2.2.1 设备** VNS 刺激系统由体内植入式组件与体外调控装置构成:

**2.2.1.1 体内植入式组件** (1) 脉冲发生器: 于左侧锁骨下区创建皮下囊袋放置脉冲发生器;

(2) 电极: 通过颈部微创切口将电极缠绕于迷走神经颈段 (位于颈动脉鞘内)

**2.2.1.2 体外调控装置** (1) 医生程控仪: 医生用程控仪调控 VNS 参数;

(2) 患者控制磁铁: 患者使用控制磁铁在自感有发作先兆或有频繁成簇发作时减少癫痫发作。

**2.2.2 植入 VNS 手术** 建议的具体植入操作流程如下:

① 患者全麻, 仰卧位, 一般选择左侧迷走神经, 头向右偏转, 剥离暴露出迷走神经长度约 3 cm<sup>[4]</sup>;

② 在左侧胸前锁骨下方为脉冲发生器创建皮下囊袋;

③ 将电极从颈部切口部位通过皮下隧道引到放置脉冲发生器的皮下囊袋;

④ 将电极触点安装在剥离的迷走神经上, 负极在头端;

⑤ 调整电极方向, 避免电极的拉扯和应力, 并

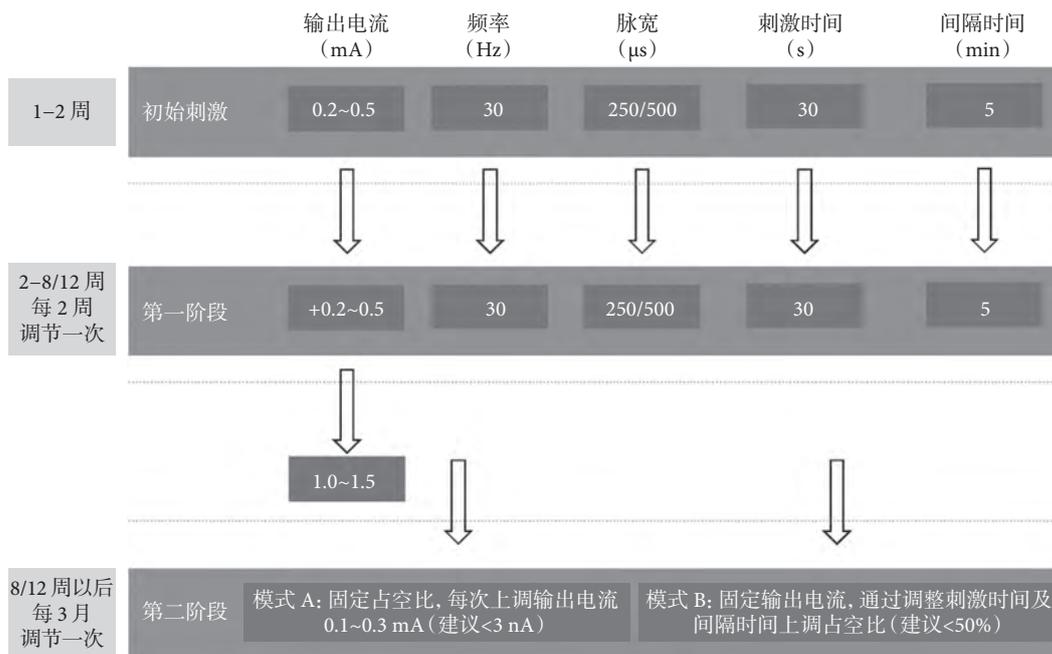


图 1 迷走神经刺激术术后程控图

用固定夹把电极主体缝合固定在筋膜上；

⑥ 连接脉冲发生器与电极，确保电极插入脉冲发生器顶盖到位，并用螺丝刀拧紧脉冲发生器顶盖上的紧固螺钉；

⑦ 用体外程控仪对脉冲发生器进行系统测试，确认系统功能正常；

⑧ 将脉冲发生器装入皮下囊袋，并将多余的电极导线缠绕在脉冲发生器周围；

⑨ 将脉冲发生器上的缝合孔与皮下组织缝合在一起，固定脉冲发生器在皮下囊袋的位置；

⑩ 再次用体外程控仪对脉冲发生器进行系统测试、确认系统功能正常；

⑪ 消毒处理后、缝合手术切口。

### 2.3 术后随访

**2.3.1 程控方案** 由于患者对 VNS 的耐受性、疗效、电池寿命等多因素影响，程控方案应由医师评估进行个体化调整，以下建议仅作为参考。

VNS 术后参数调控方案 (图 1) 通常分为三个阶段<sup>[4]</sup>：

(1) 术后初始参数设置 (术后 1~2 周)：

输出电流：0.2~0.5 mA；

频率：30 Hz；

脉宽：250/500 µs；

占空比：30 s 刺激/5 min 间歇；

(2) 第一阶段程控 (术后 2~12 周)：

如患者可耐受，每 2 周递增输出电流 0.2~0.5 mA (维持其他参数不变)，观察疗效及副作用；

(3) 第二阶段程控 (术后 3 个月起)：

根据疗效及耐受情况，每 3 个月调整一次参数，调控模式有 2 种；

模式 A：固定占空比，每次递增输出电流 0.1~0.3 mA 至最大耐受量 (<3.0 mA)，疗效不足时再调整占空比

模式 B：固定输出电流，逐步提升占空比 (建议阈值<50%)，无效后调整输出电流。

**2.3.2 术后随访及疗效评估** 建议术后根据程控时间节点进行随访，术后随访评估控制发作疗效采用 McHugh 分级 (表 1)，同时注意评估不良反应，成人可以采用 QOLIE-31、GAD-7、NDDIE、PSQI 等问卷评估患者生活质量、焦虑抑郁情绪、睡眠等方面，儿童可采用 ABC 量表、ADHD DSM-5 专业诊断量表、SANP-IV、ADHD WEISS、CSHQ 等问卷评估儿童患者情况。必要时可进行进一步的辅助检查，如脑电图等。

### 3 不良反应及处理

VNS 植入和治疗总体而言是安全的，但有可能有以下不良反应 (表 2)，出现不良反应时应积极寻找原因并给予恰当处理<sup>[4,6]</sup>。

### 4 数据记录

在术前评估、VNS 植入、程控和随访的各个阶段，应对患者的评估和治疗信息进行全面、细致的记录，以确保所有关键数据的完整性、可追溯性和

表 1 VNS 术后疗效评估 McHugh 分级

分级	标准
I 级	发作频率下降80% ~ 100% I A级: 发作或发作后严重程度减轻 I B级: 发作或发作后严重程度无减轻
II 级	发作频率下降50% ~ 79% II A级: 发作或发作后严重程度减轻 II B级: 发作或发作后严重程度无减轻
III 级	发作频率下降<50% III A级: 发作或发作后严重程度减轻 III B级: 发作或发作后严重程度无减轻
IV 级	仅磁铁装置由帮助
V 级	无改善

表 2 VNS 植入相关不良反应及处理<sup>[4, 6]</sup>

不良反应	处理
手术及刺激相关 感染	可根据情况选用抗生素及换药处理, 严重者需摘除设备 <sup>[10]</sup>
不良反应	
声嘶、发声困难	一过性的声嘶、咳嗽、疼痛、呼吸困难等, 通常1~4周后症状会随着时间减轻 <sup>[11]</sup> , 持续存在或无法耐受者可调整刺激参数
面部麻痹	
咳嗽	
疼痛	
劳力性呼吸困难	
打鼾	
流涎	
共济失调	
消化不良	
失眠	
抽搐	
恶心	
喉气管功能障碍	
阻塞性睡眠呼吸暂停加重 <sup>[12]</sup>	
心率失常 <sup>[13, 14]</sup>	降低刺激参数
设备相关不良 植入材料过敏或排异	应根据不同原因采用相应的处理措施, 如需更换VNS设备, 需到正规的癫痫中心进行评估和更换手术
反应	
植入部位有异物感或肿胀感	
植入物生移位或下坠	
植入物出现腐蚀	
电极断裂、脉冲发生器故障、脉冲发生器与电极的连接不当	

合规性。

在术前评估阶段, 详细记录患者的病史、体格检查、神经心理测评、用药情况、辅助检查结果, 如头部 MRI、CT、PET、头部单光子发射计算机断层

成像、脑磁图等, 确保所有可能影响手术及术后疗效的因素均被充分考虑。评估包括癫痫发作类型、频率、既往治疗方案及其疗效、不良反应、病人的个体化需求和可能的风险等信息, 为制定 VNS 植入方案和预测疗效提供可靠基础。

在 VNS 植入阶段, 及时记录手术过程的每一个关键步骤, 包括麻醉方式、手术操作步骤、植入部位及位置调整的具体情况、术中不良事件的发生及处理等, 确保手术过程的透明性和安全性。

术后护理阶段, 应按时记录患者的恢复情况, 重点监测伤口愈合进展、感染风险、不良反应及并发症。对于术后可能出现的不适或副作用, 及时处理并记录。

在术后随访阶段, 严格按随访计划定期记录患者情况, 包括程控调节后的刺激参数、患者的癫痫发作情况、ASM 服用情况、神经心理测评结果等。随访记录应至少覆盖植入 VNS 后 3 个月, 确保任何新的反馈或变化能够被及时处理。同时, 按规范进行程控设备的调试与数据记录, 以支持进一步优化患者的个体化治疗方案, 确保数据的连续性和治疗的延续性。

## 5 质量控制

定期审核标准操作流程的执行情况, 确保其有效性和适用性。同时, 通过对各执行环节的评估与检查, 深入分析执行过程中的关键点, 系统收集并整理医护人员的操作反馈以及患者的主观体验和客观疗效数据, 重点关注发作控制情况和不良反应情况, 及时发现潜在问题并改善。根据收集的反馈意见, 结合最新的临床研究成果和实际工作中的需求变化, 持续优化和调整 VNS 治疗流程, 使治疗更加符合个体化需求。对于出现的特殊病例, 提供灵活、精准的操作指引, 不断提升标准操作流程的科学性和实用性, 从而提高患者的整体治疗效果, 改善生活质量, 并确保治疗流程的稳定性、可操作性和可持续性, 实现 VNS 治疗在实际临床工作中的持续改进和优化发展。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

## 参考文献

- 1 Ding D, Zhou D, Sander JW, et al. Epilepsy in China: major progress in the past two decades. *The Lancet Neurology*, 2021, 20(4): 316-326.

(下转第 120 页)

• 论 著 •

# 主要临床表现为癫痫的 GATOR1 复合物基因突变患者手术分析



贺晶, 周文静, 林久奎, 王海洋, 张冰清, 柏建军

清华大学玉泉医院 癫痫中心(北京 100049)

**【摘要】** 目的 总结 GATOR1 复合物基因突变基因特点及相关难治性癫痫患者的手术预后。方法 回顾性分析 2019 年 5 月–2024 年 8 月就诊于清华大学玉泉医院癫痫中心并进行手术治疗的 16 例主要临床表现为难治性癫痫的 GATOR1 复合物基因突变患者, 随访年限为 0.5~4.0 年, 分析了患者的基因特点、临床资料、治疗及预后。结果 16 例患者中男 9 例、女 7 例, 起病年龄 0.6~9.4 岁, 发作频率为每日 1 次至数十次。12 例 (75.0%) 患者术后无发作, 其中 3 例已经完全停药。脑电图发作为局灶性或者多灶性, 均监测到临床发作。2 例患者核磁共振成像阴性。16 例中包括 8 例 *DEPDC5* 基因突变患者、5 例 *NPRL3* 基因突变患者、3 例 *NPRL2* 基因突变患者。结论 GATOR1 复合物基因突变相关的难治性癫痫患者是良好的手术适应症, 手术后无发作率很高, 对于确诊的患者应考虑手术治疗。

**【关键词】** 难治性癫痫; GATOR1 复合物; *DEPDC5* 基因; *NPRL2* 基因; *NPRL3* 基因

## Surgical analysis of patients with GATOR1 complex gene mutations presenting mainly with epilepsy

HE Jing, ZHOU Wenjing, LIN Jiuluan, WANG Haixiang, ZHANG Bingqing, BAI Jianjun

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

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

**【Abstract】** **Background** To summarize the genetic characteristics of GATOR1 complex gene mutations and the surgical prognosis of patients with refractory epilepsy. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 16 patients with GATOR1 complex gene mutations who presented with mainly refractory epilepsy and underwent surgical treatment at the Epilepsy Center of Tsinghua University Yuquan Hospital from May 2019 to August 2024. The follow-up period ranged from 0.5 to 4.0 years. The genetic characteristics, clinical data, treatment, and prognosis of the patients were analyzed. **Results** Among the 16 patients, 9 were male and 7 were female, with an onset age ranging from 0.6 to 9.4 years, and seizure frequency ranging from once a day to dozens of times a day. Twelve patients (75.0%) had no seizures after surgery, and three of them had completely stopped taking medication. EEG were focal or multifocal, and all clinical seizures were monitored. Two patients had negative MRI. Among the 16 patients, there were 8 with *DEPDC5* gene mutations, 5 with *NPRL3* gene mutations, and 3 with *NPRL2* gene mutations. **Conclusions** Patients with refractory epilepsy related to GATOR1 complex gene mutations are good surgical candidates, with a high rate of no seizures after surgery. For confirmed patients, surgical treatment should be considered.

**【Key words】** Refractory epilepsy; GATOR1 complex; *DEPDC5* gene; *NPRL2* gene; *NPRL3* gene

GATOR1 蛋白复合物由三个相互作用的亚基组成, 包括 *DEPDC5* (NM\_001242896) 编码的 Dishevelled、Egl-10 和 Pleckstrin 域含有蛋白 5 (DEP

domain-containing protein 5, *DEPDC5*)、*NPRL2* (NM\_006545) 编码的氮载体调节因子 2 (nitrogen permease regulator-like 2, *NPRL2*) 和 *NPRL3* (NM\_001077350) 编码的氮载体调节因子 3 (nitrogen permease regulator-like 3, *NPRL3*)<sup>[1-3]</sup>。它作为机械靶向雷帕霉素复合物 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORCH1) 的上游

DOI: 10.7507/2096-0247.202411016

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

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



抑制剂发挥作用<sup>[3]</sup>, 负性调节 mTOR 通路, 影响大脑发育。这三个基因可以导致家族性局灶性癫痫伴可变灶 (familial focal epilepsy with variable foci, FFEVF)、与睡眠相关的过度运动性癫痫 (sleep-related hypermotor epilepsy, SHE)、家族性颞叶癫痫 (familial temporal lobe epilepsy, TLE)、额叶癫痫 (frontal lobe epilepsy, FLE) 和婴儿痉挛症 (infantile spasms, IS), 非病灶性局灶性癫痫, 局灶性棘波癫痫伴发有限性癫痫和伴有热性惊厥的遗传性癫痫<sup>[46]</sup>。

局灶性皮质发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 相关的癫痫基本上为难治性癫痫, 需手术治疗。GATOR1 复合物基因突变患者中有 24% 是 FCD<sup>[5]</sup>。目前国内外仅有不足百例癫痫手术情况文献, NPRL3 基因突变 23 例、NPRL2 基因突变 9 例、DEPDC5 基因突变 44 例<sup>[7-9]</sup>。本文报道 16 例 GATOR1 复合物基因突变的患者的临床资料及遗传情况, 进一步扩大了 GATOR1 复合物基因图谱。根据这些资料可分析出 GATOR1 复合物基因突变相关难治性癫痫患者治疗情况及无发作率, 可以更好地了解手术效果, 对临床具有指导意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析 2019 年 5 月—2024 年 8 月就诊于清华大学玉泉医院癫痫中心并进行手术治疗的 16 例主要表现为难治性癫痫的 GATOR1 复合物基因突变患者, 随访年限: 0.5~4.0 年。对所有患者及其家属的外周血液进行了提取并实施家系全外显子基因检测。基于 Illumina 技术测序平台对基因测序, 根据 ACMG (American College of Medical Genetics and Genomic) 分类指南以及患者的临床表型进行致病性变异的筛选。不符合新分类框架要求的 (该框架由 Baldassari 等<sup>[7]</sup> 提出, 并专门适用于 GATOR1 变异), 即数据或根据不完整新类框架被认分为具有不确定意义 (uncertain significance, US) 的患者被排除在外<sup>[7]</sup>。该研究获得清华大学玉泉医院医学伦理委员会审核批准 (2016005) 及所有患者或监护人知情同意。

### 1.2 认知评价方法

8 岁以下患者采用 Griffiths 认知测试, 8 岁以上患者采用韦氏智力测试。手术评级方法: 使用 Engel 国际标准分级, I 级: 无影响功能的癫痫发作 (除外术后早期的癫痫发作); II 级: 仅有稀少的影响功能的癫痫发作; III 级: 癫痫发作得到相当的改善; IV 级: 癫痫发作改善不明显。

## 2 结果

16 例患者的年龄范围为 0.6~9.4 岁, 中位数为 3.2 岁。其中男 9 例、女 7 例。仅 NPRL3-4 及 DEPDC5-2 患者认知发育正常, 其余 14 例患者均有不同程度的认知发育下降。14 例中 10 例术后无发作的患者中认知发育均有明显进步, 但仍落后于同龄人, 4 例术后仍发作的患者中仅有轻微的进步。详见表 1。

16 例患者中基因变异包括 8 例 DEPDC5 基因突变、5 例 NPRL3 基因突变、3 例 NPRL2 基因突变。没有体细胞突变, 均是种系突变, 有 2 例是新生突变, 其余均来自父母一方。移码突变 7 个、无义突变 4 个、剪切突变 4 个、起始密码子缺失 1 个。ACMG 评级结果为可能突变 8 个、确定突变 8 个。这些基因均属于功能丧失的报道。12 个基因位点未报道过。详见表 2。

6 例患者发作形式为痉挛发作、1 例为阵挛发作、5 例为强直发作、2 例过度运动发作、1 例为情绪性发作、1 例为眼球向左斜视的局灶性发作。发作频率为每日 1 次至数十次, 发作均频繁。

2 例患者 (12.5%, 2/16) 核磁共振成像未见异常, 患者为 DEPDC5-1、DEPDC5-4。这些致痫灶的部位有 7 例是额叶, 4 例是枕、顶、后颞叶, 1 例是枕叶, 1 例是颞枕叶, 1 例是颞顶岛叶, 1 例是半球, 1 例是颞叶。

术后 12 例 (75.0%, 12/16) 完全无发作, 其中 3 例患者已经停药。仅 4 例患者仍有发作。这 4 例患者是 NPRL3-2、DEPDC5-1、DEPDC5-6、DEPDC5-8。其中 5 例 DEPDC5 基因突变患者无发作 (62.5%, 5/8)、3 例 (100.0%, 3/3) NPRL2 均无发作、4 例 (80.0%, 4/5) NPRL3 无发作。NPRL3-2 患者术前脑电图为右颞区起始, 核磁共振成像显示左侧颞区信号略高, 白质减少, 正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 显示双侧颞区低代谢, 右侧著, 后处理显示双侧颞叶, 右著。术后仍有发作, 后进行二次评估, 影像融合定位在右侧颞和枕及部分顶叶, 脑电图起始于右侧颞枕叶, 手术为右侧颞顶枕离断术, 术后仍有发作, 发作起始于左侧颞区和右侧颞区, 后进行迷走神经刺激术 (vagus nerve stimulation, VNS) 治疗, VNS 后患者认知有所提高, 但仍有发作。DEPDC5-1 患者核磁共振成像、PET 均正常, 术后效果不好。立体定向脑电图 (stereotactic-electroencephalography, SEEG) 数据提示致痫灶定位在右侧前岛叶, 热凝此

表 1 患者的临床资料

患者	起病年龄	手术年龄	临床表现	EEG	MRI	PET	MRI-PET融合	后处理	服用药物	有效药物	手术方式	手术部位	病理	术后情况
NPRL2-1	32个月	2.8岁	局灶性强直	左侧额中央	左侧	左侧额顶	左侧	左侧中回额下回中央盖部	OXC VPA LEV	OXC LEV	病灶切除	左侧盖切除	FCD II a	随访2.5年 I 级
NPRL2-2	10天	3.1岁	局灶性强直; 局灶性强直	左后头部; 右枕后	左侧额顶枕	左侧额枕	左侧额顶枕	左侧额枕	LEV PB LCM VPA LTG VGB PRP CLB TPM	PB LEV LCM	多脑叶离断	左TPO离断	FCD II a	随访0.5年 I 级
NPRL2-3	1个月	2.7岁	局灶性强直	左侧半球	左侧TPO离断术后+左侧额叶	左侧额叶	左侧半球	左侧半球	TPM LEV VPA OXC LTG CLB	-	半球离断	左半球离断	MCD	随访2.5年 I 级
NPRL3-1	8个月	9.1岁	局灶性强直	左侧-中线	左侧额枕	左侧额枕	左侧额枕	左侧额枕	VPA TPM OXC	OXC TPM	病灶切除	左前扣带回切除	FCD II a	随访0.5年 I 级
NPRL3-2	1个月	3.2岁	局灶性强直	右侧	左侧额叶枕叶	右侧额枕	右侧额枕	右侧额枕	CZP LEV VPA PRP OXC LTG LCM	PRP VGB	多脑叶离断	右额离断; 右TPO离断; VNS	FCD II a	III 级
NPRL3-3	4个月	6.8岁	局灶性强直	右中央额枕后区	右侧枕、枕额	右侧枕、枕额	右侧枕、枕额	右侧枕、枕额	OXC ACTH TPM	OXC ACTH	多脑叶离断	右额枕离断	FCD II b	随访3.5年 I 级
NPRL3-4	7个月	9.4岁	局灶性强直	中央-中线	右SMA扣带回	右SMA扣带回	右SMA扣带回	右SMA扣带回	OXC LEV TPM	-	SEEG+LITT	右中扣带回热凝+激光	无	随访2年 I 级
NPRL3-5	2个月	5.9岁	局灶性强直	左中央-顶-中线区	左侧上回	左侧上回后部、枕叶	左侧上回后部、枕叶	左侧上回后部、枕叶	VPA OXC LCM LTG TPM	-	病灶切除	左额中央盖前岛切除	FCD II b	随访4年 I 级
DEPDC5-1	8个月	3.5岁	局灶性强直	右前头部	未见异常	未见异常	未见异常	右前头部	VPA OXC LEV LTG	LEV	SEEG+LITT	右前岛热凝+右额盖前岛叶激光+右额眶直回热凝	无	随访2年 III 级
DEPDC5-2	10个月	8.2岁	局灶性强直	左侧	左侧上回	左侧	左侧	左侧上回	OXC	OXC	LITT	左侧上回激光	无	随访3年 I 级
DEPDC5-3	2个月	2.8岁	局灶性强直	右枕	右后额枕	右后额枕	右后额枕	右后额枕	ACTH TPM VGB CZP	VGB	多脑叶离断	右TPO离断	FCD II b	随访4年 I 级
DEPDC5-4	3个月	1.2岁	局灶性强直	弥漫性, 左侧	未见异常	左侧	左侧	左侧	ACTH VPA VGB 生酮	-	脑叶离断	左额离断	FCD I a	随访1.5年 I 级
DEPDC5-5	6个月	2.8岁	局灶性强直	弥漫性右半球	左侧额内侧面	双侧弥漫性降低	右侧枕	右侧枕	VPA LTG TPM LEV 生酮	-	脑叶离断	右枕离断	FCD II a	随访2.5年 I 级
DEPDC5-6	24个月	3.5岁	强直发作	广泛性	左侧额枕术后, 左额额岛	左侧半球、丘脑	左侧额枕切除周围	左侧额枕切除周围	OXC VPA LEV	-	病灶切除	左额额岛叶后部切除	FCD II a	随访3年 III 级
DEPDC5-7	2个月	3.1岁	局灶性强直	弥漫性, 左后头部	左半球	左半球	左半球	左半球	OXC VPA VGB ACTH	-	多脑叶离断	左TPO离断	FCD II a	随访0.5年 I 级
DEPDC5-8	2天	0.6岁	局灶性强直	右前头部	右额	右额	右额	右额	OXC TPM VGB PB 除	-	脑叶离断+切除	右额离断+前岛切除	FCD I b	随访0.5年 II 级

注: FCD局灶性皮层发育不良; MCD: 皮层发育不良; LCM: 拉考沙胺; LEV: 左乙拉西坦; OXC: 奥卡西平; PB: 苯巴比妥; PRP: 吡仑硝奈; TPM: 托吡酯; VPA: 丙戊酸钠; VGB: 氯己稀酸; CZP: 氯硝西泮; ACTH: 促肾上腺皮质激素; LTG: 拉莫三嗪; CLB: 氯巴占

表 2 16 例患者的基因突变情况

患者	基因	突变位点	突变类型	ACMG评级	来源	报道
NPRL2-1	NPRL2	c.78+1G>A	剪切突变	PVS1+PM2_Supporting, LP	母亲	否
NPRL2-2	NPRL2	c.257delG (p.G86Afs*24)	移码突变	PVS1+PM2_Supporting, LP	父亲	否
NPRL2-3	NPRL2	c.585+1G>A	剪切突变	PVS1+PM2+PP3, P	母亲	否
NPRL3-1	NPRL3	c.1490delG p.G497Afs*32	移码突变	PVS1+PM2+PP1, LP	父亲	否
NPRL3-2	NPRL3	c.1270C>T p.Arg424*	无义突变	PVS1+PM2+PP3+PP5, P	母亲	是
NPRL3-3	NPRL3	c.1297delC (p.R433Gfs*24)	移码突变	PVS1+PM2_Supporting, LP	母亲	否
NPRL3-4	NPRL3	c.630-1G>C	剪切突变	PVS1+PM2, P	母亲	否
NPRL3-5	NPRL3	c.930_931delCC p.F310Lfs*20	移码突变	PVS1+PS2+PM2_Supporting, P	新生	否
DEPDC5-1	DEPDC5	c.1459C>T p.Arg487*	无义突变	PVS1+PS1+PM2+PP5, P	母亲	是
DEPDC5-2	DEPDC5	c.461_462delp.Gly154Valfs*4	移码突变	PVS1+PM2_Supporting, LP	母亲	否
DEPDC5-3	DEPDC5	c.4436+1G>C	剪切突变	PVS1+PM2+PP3, P	母亲	否
DEPDC5-4	DEPDC5	c.3694C>T p.Gln1232*	移码突变	PVS1+PM2_Supporting, LP	母亲	否
DEPDC5-5	DEPDC5	c.2454_2463delGACACAGAAA p.K818Nfs*10	移码突变	PVS1+PM2_Supporting, LP	父亲	否
DEPDC5-6	DEPDC5	c.2625C>A p.Tyr875*	无义突变	PVS1+PS2+PM2+PM, P	新生	否
DEPDC5-7	DEPDC5	c.1A>G p.Met1缺失	起始密码子缺失	PVS1+PM2, LP	母亲	是
DEPDC5-8	DEPDC5	c.1663C>T p.Arg555*	无义突变	PVS1+PS4_Supporting+ PM2_Supporting+PP1_strong, P	父亲	是

位置后一年无发作，在一年无发作中仍坚持服用药物，后减停奥卡西平药物再次发作，头皮发作期脑电图起始于右前头部，之后反复核磁共振引导下激光间质内热疗右额盖前岛区 4 次，并二次 SEEG 电极植入术，致痫区定位在右侧额眶回及直回，热凝此区域 2 次，仍没有取得较好的效果。DEPDC5-4 患者虽然核磁共振成像未见异常，但其脑电图、PET 及影像后处理定位一致，定位于左颞，术后无发作。DEPDC5-8 患者术后仍有发作，已预约再次手术评估，再次实施脑电图检查、PET 检查及核磁共振成像检查。DEPDC5-6 患者脑电图比较广泛，无局灶定位区域，第一次左颞切除术后 5 个月未发作，再次发作脑电图仍为广泛性放电，再次扩大切除左侧颞顶叶，术后三年无发作，之后再次发作，目前脑电图为左侧半球起始。详见图 1。

13 例患者有病理结果，其中 7 例患者为 FCD II a (53.8%)、3 例为 FCD II b (23%)、1 例为 FCD I a、1 例为 FCD I b、1 例为皮层发育不良 (malformations of cortical development, MCD)。FCD II a 和 FCD II b 患者中有 8 例 (80%) 患者术后无发作。FCD I a 和 FCD I b 患者中 1 例 (50%) 患者术后有发作。

### 3 讨论

GATOR1 复合物的基因突变患者相关的难治

性癫痫在国内报道少见，相关手术治疗的报道更少见。本文报道了这些患者的基因突变和手术情况。这是比较大的一组单中心的研究。

FCD 导致的癫痫基本上为难治性癫痫，需要手术治疗。16 例患者中 87.5% 是从无症状的父母那里遗传来的。有文献报道，64% 的患者是从无症状父母那里遗传来的<sup>[7]</sup>，这表明第二代的表型更为严重，可能发生了二次体细胞变异。GATOR1 复合物基因突变多达 2/3 的患者从未受影响的父母那里遗传了致病性突变<sup>[7]</sup>，这表明无症状携带者的比例相当高。

8 个可疑致病性基因的突变类型里有移码突变和起始密码子缺失，无义突变，和剪切突变，均有 ACMG 的致病性证据非常强 1 (pathogenic very strong 1, PVS1) 评级，也就是说有复合物的功能缺失。即使均不为新生突变，因为常染色体显性疾病中外显率不全的原因，还是考虑这 8 例患者和这些基因突变相关<sup>[10]</sup>。

GATOR1 复合物相关的基因突变患者的发作类型主要是局灶性发作和痉挛发作<sup>[11]</sup>。文献报道 GATOR1 复合物基因突变患者影像是可以正常的，20% 的患者没有核磁共振成像异常<sup>[8]</sup>，本研究的患者中 12.5% 没有核磁共振成像异常，与文献相当。

与以往文献不一致的是本研究病例中有 2 例

(12.5%)患者没有智力障碍,之前文献报道有26%的儿童没有智力障碍<sup>[11]</sup>。可能是本文GATOR1复合物基因突变患者起病年龄普遍偏小的原因<sup>[11]</sup>。

GATOR1复合物相关的基因突变相关的难治性癫痫手术预后还是值得肯定的。之前有文献报道过其50%~60%的患者术后无发作<sup>[8, 11]</sup>。本文有75%患者无发作。术后仍发作的患者可能是因为存在核磁隐匿性发作灶、核磁病灶外的广泛癫痫网络或多个独立的发作灶<sup>[11]</sup>。

本文中患者基因类型和临床表现之间并没有明确的相关性,这在之前文献也有报道<sup>[7]</sup>。系统综述研究显示,GATOR1复合物基因突变相关的难治性癫痫患者术后病理以FCD II a多见,也有小型队列研究报道显示FCD II b多见<sup>[12]</sup>,与FCD I相比,FCD II的癫痫发作预后往往更好<sup>[12, 13]</sup>。由于本文病例较少,还无法准确比较病理与手术预后的关系。

术后效果不好的患者中,患者DEPDC5-1核磁共振成像、PET均正常,仅脑电图和后处理能定位出手术区域,后多次反复手术发作仍未缓解。患者DEPDC5-4虽然核磁共振成像未见异常,但其脑电图、PET及影像后处理定位一致。所以不是所有核磁共振成像阴性的都做不了手术,也还需要综合评估,之前有文献报道未见异常的癫痫患者手术后无发作的案例,不应该将核磁共振成像阴性的患者列为手术禁忌症<sup>[8]</sup>。DEPDC5-6患者脑电图比较广泛,无局灶定位区域。NPRL3-2核磁共振成像和脑电图侧别不一致,术后发作未改善。所以想达到好的手术效果需要核磁共振成像、PET、脑电图定位一致,才有可能有好的预后。12例完全无发作的患者中均有些共同特点:核磁共振成像、PET和脑电图定位位置一致,或者大体一致。

DEPDC5-8患者仍有发作,患者3个月复查脑电图仍为切除部位周围发作起始。可能是1岁内的核磁共振成像影像不明显导致的病灶切除不完全,建议让患者观察半年后再次脑电图监测及核磁共振成像、PET检查并进行评估手术。

报道NPRL2基因突变的患者手术效果比NPRL3、DEPDC5差<sup>[14]</sup>,目前我们这3例NPRL2患者均无发作,随访年限为0.5~2.5年,其中2例已经停药。仍需继续随访。

本研究的局限性在于患者病例数较少,不能完全说明GATOR1复合物基因突变患者手术预后情况,有的患者随访年限较短,需要继续随访。

综上所述,GATOR1复合物基因突变的患者是很好的手术适应证。本文病例的报道可以明确患

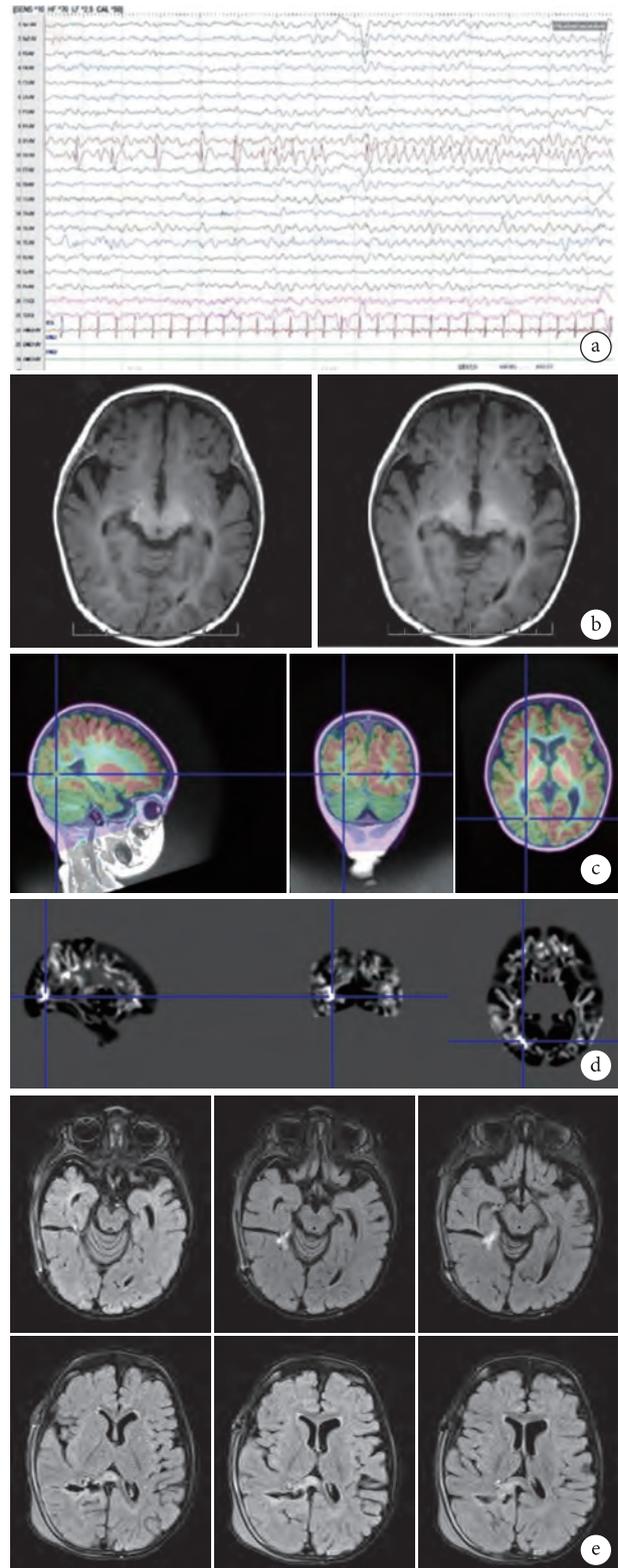


图1 DEPDC5-3患者影像学资料

a. 脑电图发作期起始于右枕; b. MRI显示右侧枕,后颞区灰白质界限不清; c. PET显示右侧枕,后颞区低代谢; d. 后处理显示右侧枕,颞,顶区异常; e. 右后头部离断术后核磁共振成像

者的基因突变起到诊断评估作用,为局灶性癫痫患者中发现GATOR1复合物基因变异的研究开发新的治疗方法提供线索。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

### 参考文献

- 1 Bar-Peled L, Chantranupong L, Cherniack AD, *et al.* A tumor suppressor complex with GAP Activity for the rag GTPases that signal amino acid sufficiency to mTORC1. *Science*, 2013, 340(6136): 1100-1106.
- 2 Baulac S. mTOR signaling pathway genes in focal epilepsies. *Prog Brain Res*, 2016, 226: 61-79.
- 3 Kovacevic M, Jankovic M, Brankovic M, *et al.* Novel GATOR1 variants in focal epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2023, 141: 109139.
- 4 Baud MO, Perneger T, Racz A, *et al.* European trends in epilepsy surgery. *Neurology*, 2018, 91(2): 96-106.
- 5 Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, *et al.* Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N Engl J Med*, 2017, 377(17): 1648-1656.
- 6 Yulin S, Lin W, Huimin Y, *et al.* Phenotypic and genotypic characterization of *NPRL2*-related epilepsy: two case reports and literature Review. *Front Neurol*, 2021, 12: 780799.
- 7 Baldassari S, Picard F, Verbeek NE, *et al.* The landscape of epilepsy-related GATOR1 variants. *Genet Med*, 2019, 21(2): 398-408.
- 8 Stevelink R, Sanders MW, Tuinman MP, *et al.* Epilepsy surgery for patients with genetic refractory epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord*, 2018, 20(2): 99-115.
- 9 Carvill GL, Crompton DE, Regan BM, *et al.* Epileptic spasms are a feature of *DEPDC5* mTORopathy. *Neurol Genet*, 2015, 1(2): e17.
- 10 Barbora B, Thomas S. Jacques. Genotype-phenotype correlations in focal malformations of cortical development: a pathway to integrated pathological diagnosis in epilepsy surgery. *Brain Pathol*, 2019, 29(4): 473-484.
- 11 Ahmed N Sahly, 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.
- 12 Lamberink HJ, Otte WM, Blümcke I, *et al.* Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol*, 2020, 19(9): 748-757.
- 13 Rowland NC, Englot DJ, Cage TA, Sughrue ME, Barbaro NM, Chang EF. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia. *J Neurosurg*, 2012, 116(5): 1035-1041.
- 14 Barbora B, Maurits WCB Sanders, Anna UM, *et al.* GATOR1-related focal cortical dysplasia in epilepsy surgery patients and their families: a possible gradient in severity? *Eur J Paediatr Neurol*, 2021, 30: 88-96.

收稿日期: 2024-11-21 修回日期: 2025-01-06

• 论 著 •

# 儿童失神癫痫发作全程的默认模式网络 脑磁图功率变化研究



朱寅杰, 李明昊, 蒋佩琳, 王小姗

南京医科大学附属脑科医院 神经内科(南京 210000)

**【摘要】** 目的 通过研究儿童失神癫痫 (childhood absence epilepsy, CAE) 发作全程中的默认模式网络 (default mode network, DMN) 节点脑磁图 (magnetoencephalographic, MEG) 信号时空动态特征, 寻找区分 CAE 不同发作时期状态的生物学标志物, 以期揭示 CAE 发作过程中意识状态变化的神经生理机制。方法 本研究纳入 36 例未服药的 CAE 患儿, 使用 CTF-275 通道的 MEG 设备采集 CAE 发作期及发作间期的脑磁信号数据。划分并选取发作间期、发作前期、发作起始期、发作期、发作终止期、发作后期共 6 个时期的 14 个 MEG 数据片段。选取 12 个 DMN 相关脑区作为感兴趣区 (region of interest, ROI), 运用最小范数估计结合 Welch 技术对 ROI 进行功率谱密度 (power spectral density, PSD) 计算, 对相对 PSD 值进行差异分析, 使用随机森林模型筛选区分癫痫状态的重要 PSD 特征。**结果** DMN 相关脑区在不同频段的功率变化具有明显的同步性。发作过程中,  $\delta$  频段功率在发作起始期迅速增加, 并在发作终止期迅速下降; 而  $\theta$  到  $\gamma_2$  频段的功率则在发作初期下降, 发作终止后逐步回升。同时, 在发作起始后的 O+2 阶段,  $\beta$  频段的功率出现了短暂的峰值, 随后迅速回落。此外, 内侧额叶在发作期的  $\delta$  频段功率显著低于其他 DMN 脑区, 而在  $\alpha$  频段则表现出更高的功率水平。基于随机森林模型的特征重要性分析显示, 楔前叶、外侧额叶和内侧额叶在区分不同发作状态时具有重要贡献, 尤其是楔前叶在  $\alpha$  和  $\delta$  频段的功率变化对模型的分類精度提升最为显著。**结论** 本研究探讨了 DMN 在 CAE 发作全程的时空动态, 揭示了特定脑区和频段的功率变化在发作起始、维持及终止过程中的特征性表现, 并发现楔前叶的功率指标可以作为区分 CAE 不同发作时期的重要特征。这些发现为理解 CAE 意识状态改变的病理生理机制提供了新的视角。

**【关键词】** 儿童失神癫痫; 默认模式网络; 脑磁图; 频谱功率分析; 特征分析

## Dynamics of neuromagnetic power in the default mode network throughout the whole-course of childhood absence epilepsy

ZHU Yinjie, LI Minghao, JIANG Peilin, WANG Xiaoshan

Department of Neurology, The Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

Corresponding author: WANG Xiaoshan, Email: lidou2005@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate biological markers that differentiate states during various seizure periods of childhood absence epilepsy (CAE) by examining the spatiotemporal dynamics of magnetoencephalographic (MEG) signals from Default Mode Network (DMN) nodes, revealing the neurophysiological mechanisms underlying changes in consciousness during CAE seizures. **Methods** Thirty-six drug-naïve children diagnosed with CAE were recruited. The interictal data, ictal data of CAE children were collected using a CTF-225 channel MEG system. Conduct temporal homogeneity partitioning for all seizure period data, co-registering 14 distinct seizure states. Identify 12 brain regions associated with the default mode network (DMN) as regions of interest (ROI); employ minimum norm estimation in conjunction with the Welch method to compute the power spectral density (PSD) of the ROI; conduct differential analysis on the relative PSD values; and use a random forest model to identify significant PSD features that differentiate between states of epilepsy. **Results** Power changes in DMN-related brain regions across various frequency bands show significant synchrony. During a seizure, the power in the  $\delta$  band rapidly increases at the onset and quickly decreases at the end.

DOI: 10.7507/2096-0247.202411003

基金项目: 国家自然科学基金 (82071455)

通信作者: 王小姗, Email: lidou2005@126.com



Meanwhile, the power in the  $\theta$ - $\gamma$  bands decreases at the beginning and gradually recovers after the seizure. During the O+2 phase following seizure onset, the power in the  $\beta$  band peaks briefly before rapidly declining. The medial frontal cortex has lower power in the  $\delta$  frequency band during seizures compared to other DMN brain regions, but higher power in the  $\alpha$  frequency band. The random forest model's feature importance analysis reveals that the precuneus, lateral temporal lobe and medial temporal lobe play important roles in identifying seizure states. Power changes in the precuneus in the  $\alpha$  and  $\delta$  frequency bands improve the model's classification accuracy. **Conclusions** This study investigated the dynamic spatiotemporal characteristics of the DMN during CAE seizures, revealing the typical manifestations of power changes in specific brain regions and frequency bands at the onset, maintenance, and termination of seizures. It was discovered that power of the precuneus can act as an important feature to distinguish between different stages of CAE seizures. These findings shed new light on the pathophysiological mechanisms underlying changes in consciousness states in CAE.

**【Key words】** Childhood absence epilepsy; Default Mode Network; Magnetoencephalography; Spectral power; Characteristics analysis

默认模式网络 (default mode network, DMN) 主要涉及前额叶皮层、后扣带皮层和内侧颞叶等大脑区域, 是人脑静息状态时活跃的神经网络<sup>[1]</sup>。DMN 与自我相关思维、记忆回忆和社会认知密切相关, 是人类意识形成的关键网络<sup>[2]</sup>。研究显示, DMN 功能异常可造成个体的意识和心理功能障碍, 与多种神经、精神疾病密切相关<sup>[3-5]</sup>。

儿童失神癫痫 (childhood absence epilepsy, CAE) 是一种学龄期起病、具有遗传易感性的特发性全面性癫痫<sup>[6, 7]</sup>。CAE 的临床特征为频繁的典型失神发作, 患儿表现为突发突止的意识丧失和随意活动终止<sup>[8, 9]</sup>。伴随临床发作出现的全导 3Hz 棘慢复合波放电 (spike and wave discharges, SWDs) 是 CAE 重要的脑电图 (electroencephalogram, EEG) 标志<sup>[10]</sup>, 但其潜在的病理生理学机制尚未完全阐明。DMN 被认为是失神发作过程的核心网络<sup>[11, 12]</sup>。有功能磁共振 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 研究表明, 发作期 DMN 相关脑区神经活动的改变可能参与了 CAE 患儿意识丧失的过程, 发作间期 DMN 结构或网络连接的破坏, 可能与注意力缺陷、认知障碍等多种共患病相关<sup>[13-18]</sup>。脑磁图 (magnetoencephalography, MEG) 是一种记录大脑神经磁活动的无创影像技术, 相比 fMRI 具有更出色的时间分辨率, 能够精确捕捉癫痫患者神经活动的时空动态特征<sup>[19-21]</sup>。MEG 研究已经发现, CAE 患儿在发作起始前后均存在时间和空间尺度上的神经磁活动改变, 提示不同时期、不同脑区的神经活动在失神发作的起始、泛化、维持及终止过程中具有重要作用<sup>[22-24]</sup>。因此, 本研究使用 MEG 技术在全发作周期内探究 CAE 患者 DMN 相关脑区神经活动的演变特征, 尝试寻找区分 CAE 不同发作时期状态的生物学标志物, 以期加深对 CAE 发

作过程意识状态变化病理生理机制的理解。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性纳入 2022 年 12 月—2024 年 9 月在南京医科大学附属脑科医院及南京医科大学附属儿童医院招募的初诊 CAE 患儿 36 例, 其中女 26 例、男 16 例, 年龄 (7.50±1.75) 岁。

本研究的纳入标准如下: ① 有经验的神科医师根据 2017 年国际抗癫痫联盟修订的癫痫综合征分类<sup>[25]</sup>, 诊断为 CAE; ② 在正常背景 EEG 上出现双侧对称的 3 Hz SWDs, 同步视频监测显示患儿正处于典型失神发作; ③ 患儿没有服用任何抗癫痫发作药物史; ④ 头颅 MRI 正常。

排除标准如下: ① 患儿合并其他癫痫发作形式; ② 既往或目前诊断重大全身或神经系统疾病; ③ 体内存在金属植入物, 如人工耳蜗、心脏起搏器等, 影响实验结果; ④ 依从性差, 无法配合完成所有检查。

本研究经南京医科大学附属脑科医院伦理委员会批准 (2020-KY033-01), 并获得所有儿童监护人书面知情同意。

### 1.2 数据采集

**1.2.1 脑磁图数据** MEG 数据采集在南京脑科医院脑磁图中心的磁屏蔽室中进行, 使用加拿大 CTF 公司 275 通道的全头 MEG 系统。采集前需将定位线圈张贴在受试者的鼻根和双侧耳前部位, 以确定头部相对于 MEG 坐标系统的精确位置。采集开始后, 受试者需保持静止, 双眼轻闭, 但不能入睡。每次数据记录中, 头部移动误差需严格控制在 5 mm 以内。若受试者头部移动超过 5 mm, 需重新进行数据采集。每位受试者至少采集完成



20 组时长为 120 s 的连续数据片段。所有 MEG 数据均以 6 000 Hz 的采样率进行采集, 并通过三维梯度进行了噪声消除。

**1.2.2 磁共振数据** 所有受试者的磁共振数据均使用德国西门子公司的 3.0-T 核磁共振成像扫描仪进行采集。采集前, 将 3 个定位线圈张贴在患者 MEG 扫描的相同位置, 用于 MEG 与 MRI 图像的融合。随后, 使用快速梯度回波序列 (TR/TE=1900/2.48 ms) 获取每个受试者的 3D T1 结构数据。扫描参数如下: 176 层矢状位扫描、层厚 1 mm、矩阵 512×512、视野 250 mm×250 mm。

**1.3 数据处理**

**1.3.1 数据预处理** 本研究通过以下步骤消除环境噪声和伪影对 MEG 数据造成的干扰: ① 由两位研究员对所有数据进行目视检查, 删除所有存在明显环境噪音和头运伪影的数据片段; ② 通过陷波滤波器 (notch filters), 滤去电源线产生的 50 Hz 及其谐波干扰; ③ 进行离线声源分析并计算噪声协方差 (noise covariance), 以减少传感器、仪器和环境噪声成分的残余和静止影响。此外, 本研究使用 FreeSurfer 软件 (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) 处理 T1 加权结构图像, 重建表面模型, 并选择了 12 个与 DMN 相关的脑区作为感兴趣区 (region of interest, ROI), 包括双侧内侧额叶皮层、后扣带回皮层、楔前叶、外侧颞叶、内侧颞叶和下顶叶<sup>[26, 27]</sup>。每个 ROI 中心的具体蒙特利尔神经研究所 (Montreal Neurological Institute, MNI) 坐标详见表 1。

**1.3.2 脑磁图数据选取** 为了研究 CAE 患儿 DMN 的全程动态演变, 本研究将患儿的脑磁信号状态划分为以下 6 时期: 发作间期 (inter-ictal), 发作前期 (pre-ictal), 发作起始期 (ictal onset), 发作期 (ictal), 发作终止期 (ictal termination), 发作后期 (post-ictal)。与既往研究类似, 一次失神发作片段中第一个 SWD 的起始被定义为发作起始点, 最后一个 SWD 的结束为发作起始终止点<sup>[24, 28]</sup>。按照以下标准对各时期的 MEG 数据选取: ① 发作间期: 前后距离 SWD 至少 30 s, 长度为 30 s 的无痫性放电的片段; ② 发作前期: 发作起始点前的 5 s 片段; ③ 发作期: 一个失神发作周期中间的 5 s 片段; ④ 发作起始期: 发作起始点前后 2 s, 共计 4 s 的片段。为了详细观察这一时间段内发作前到发作状态的转变, 本研究将其进一步细分为 4 个时长 1 s 的连续片段 (分别命名为 O-2, O-1, O+1, O+2, O 代表 Onset), 并选择发作起始点前后 500 ms, 共计 1 s 片段命名为 O; ⑤ 发作终止期:

表 1 DMN 相关脑区中心的 MNI 坐标

默认模式网络节点	左侧大脑半球 (mm)	右侧大脑半球 (mm)
内侧额叶皮层	(-3.0, 36.8, -17.9)	(6.8, 32.0, -16.7)
后扣带回皮层	(-7.0, -43.2, 19.6)	(5.6, -42.2, 17.7)
楔前叶	(-9.0, -61.5, 41.0)	(9.4, -60.3, 39.3)
外侧颞叶	(-57.4, -27.7, -12.7)	(56.3, -31.5, -9.9)
内侧颞叶	(-20.5, -32.4, -19.1)	(20.4, -33.0, -17.5)
下顶叶	(-41.1, -64.9, 34.5)	(43.5, -63.1, 34.8)

发作终止点前后 2 s, 共计 4 s 的片段。与发作起始期类似, 本研究将其进一步细分为 4 个 1 s 的连续片段 (分别命名为 T-2, T-1, T+1, T+2, T 代表 Termination), 并选择发作终止点前后 500 ms, 共计 1 s 片段命名为 T。各时期的数据选取过程如图 1 所示。

**1.4 数据处理**

**1.4.1 深度加权最小范数估计** 本研究采用深度加权最小范数估计法 (minimum-norm estimation, MNE) 对大脑皮层磁活动进行模拟。首先, 通过多重重叠球模型计算正向解, 该模型将每个皮层顶点表示为一个电流偶极子, 包含约 15 000 个顶点。随后, 使用逆算子估计电流源的分布, 具体步骤如下: ① 限制电流源的方向为垂直于皮层表面; ② 采用深度加权算法, 校正由于电流流动深度和方向导致的不均匀敏感性; ③ 设定合适的正则化参数, 减少数值不稳定性, 降低 MNE 对噪声的敏感性, 进而得到空间上平滑的解。该参数被定义为 MEG 记录中信噪比 (signal to noise ratio, SNR) 的倒数。基于前期研究经验, 本研究设置 SNR 为 3。以上数据处理过程均使用 Brainstorm 脑电数据处理软件 (<https://neuroimage.usc.edu/brainstorm>)。

**1.4.2 频谱功率** 使用 Brainstorm 内置的 spm\_maff8 函数, 将患者的 MRI-T1 与 MNI 坐标系进行 4×4 仿射变换。使用 Brainstorm 提供的默认解剖靶标, 将其与 MEG 坐标进行配准。然后, 使用 Welch 方法确定每个 ROI 的功率谱密度 (power spectral density, PSD)。PSD 是 ROI 内所有顶点的平均电流密度, 反映了皮层源水平的振荡功率。为了评估各频段上频谱功率的分布特征, 本研究使用相对功率谱密度 (Relative PSD) 反映患者每频段 ROI 的频谱功率。某一频段 ROI 的相对 PSD 具体计算公式如下:

$$\text{Relative-PSD}(f) = \text{PSD}(f) / \sum_i [\text{PSD}(f_i)] \quad (1)$$

其中 f 代表某一频段, f<sub>i</sub> 代表各个频段。相对

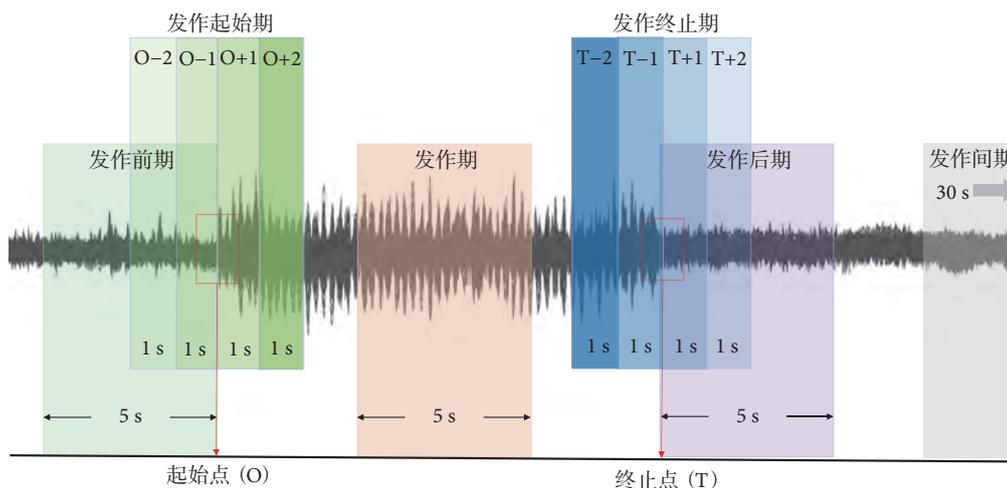


图1 CAE 全程分期示意图

PSD 被分为以下六个频段进行研究： $\delta$  (2 ~ 4 Hz)、 $\theta$  (5 ~ 7 Hz)、 $\alpha$  (8 ~ 12 Hz)、 $\beta$  (15 ~ 29 Hz)、 $\gamma_1$  (30 ~ 59 Hz) 和  $\gamma_2$  (60 ~ 90 Hz)。

### 1.5 统计分析

使用 R 语言 4.2.3 及 GraphPad Prism 9.5.0 进行数据统计、聚类模型拟合及结果可视化。对于所有脑区的相对功率谱密度值，采用 Kolmogorov-Smirnov 检验进行正态性评估，对于符合正态分布的数据使用配对样本  $t$  检验比较组间差异，分布以均数 $\pm$ 标准差描述；对不满足正态分布使用配对样本 Wilcoxon 检验，分布以中位数 $\pm$ 四分位数描述。所有两两比较均使用错误发现率 (false discovery rate, FDR) 法进行多重校正。随机森林是以决策树为机器学习器构建的分类集成学习方法，是当今运用广泛、性能强大的一种机器学习算法。它的基本单元是决策树，并在此基础上引入了随机选择属性。这种方法具有较好的准确率，能够有效运用在大型数据上。本研究基于 R 语言的 randomForest 算法，以脑磁图状态为输出结果，将各频段的 DMN 脑区相对功率作为输入变量训练随机森林分类模型，参数设置如下：随机树=500，不限制决策树深度，分类候选特征数=8，节点最小样本数=1。采用平均精确度减少 (mean decrease accuracy, MDA) 描述变量特征对分类模型的贡献程度<sup>[29]</sup>。MDA 通过比较模型在原始数据集和打乱特征顺序后的数据集上的预测精确度来评估特征的重要性，MDA 的值越大，说明该变量因子对分类模型的贡献越高。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

本研究纳入 36 例 CAE 患者，选取了发作期、

发作间期脑磁信号数据各 62 段进行频谱功率的处理及分析。

### 2.2 频谱功率分析

CAE 发作全程的相对功率谱密度的统计结果如图 2 所示，12 个 DMN 相关脑区在各频段的变化趋势基本同步。进入发作起始期后，DMN 相关脑区的  $\delta$  功率迅速升高，并在发作终止期迅速下降； $\theta$ - $\gamma_2$  频段的 DMN 相关脑区功率变化则与之相反，在发作起始期下降，并在发作终止期回升。值得关注的是，CAE 发作起始期 O+2 时段内，DMN 相关脑区的  $\beta$  功率出现了一次短暂的同步增高，随后在发作期迅速回落至较低的功率水平。

此外，本研究发现在  $\delta$  频段的发作期内，双侧内侧额叶的磁源激活程度显著低于 DMN 的其他脑区 ( $P < 0.05$ )。而在  $\alpha$  频段的发作期内，双侧内侧额叶的相对功率显著高于同时期的其他 DMN 脑区 ( $P < 0.05$ ) (图 3)。

### 2.3 基于随机森林模型的特征重要性评估

本研究将先前定义的 CAE 发作间期、发作前期、发作期和发作后期 4 种不同状态作为输出结果，将各频段的 DMN 脑区相对功率作为输入变量训练随机森林模型。分析结果显示，楔前叶、外侧额叶、内侧额叶的相对功率 ( $>$ 平均值+标准差) 是 CAE 的 MEG 数据状态分类的重要特征，尤其以  $\alpha$  和  $\delta$  频段楔前叶的功率为著 (图 4)。

## 3 讨论

本研究使用多频段脑磁图技术，评估了 CAE 患儿发作全程 DMN 相关脑区频谱功率的时空动态特征，进而探索了 CAE 患儿意识状态改变过程的病理生理学机制。

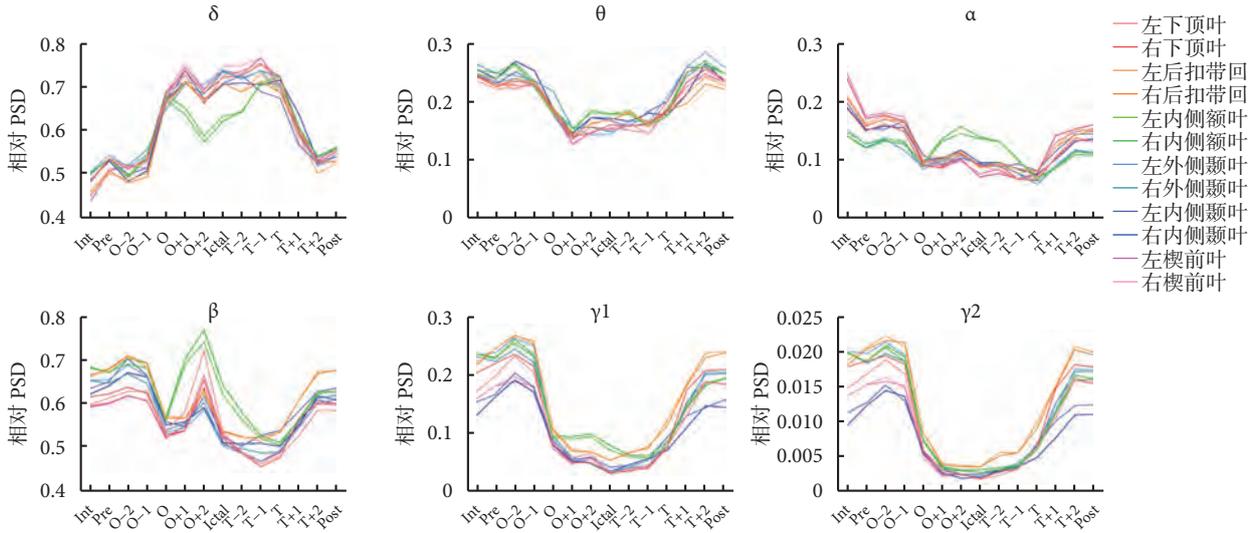


图2 CAE全程各频段 DMN 脑区相对功率密度变化趋势

x轴为按时间先后排序的分期(Int: 发作间期, Pre: 发作前期, Ictal: 发作期, Post: 发作后期), y轴为相对功率密度值

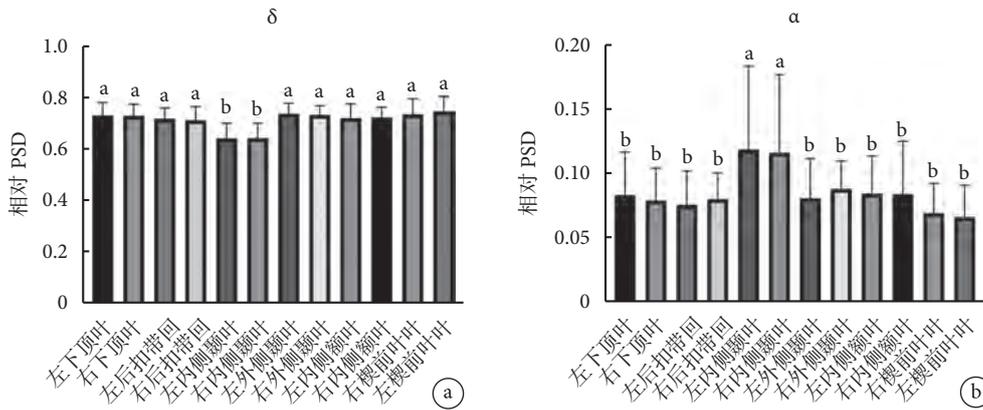


图3 发作期内  $\delta$ 、 $\alpha$  频段的 DMN 相关脑区相对功率密度比较

a、b 为显著性标记, 不同字母组间具有统计学差异 (校正后  $P$  值  $< 0.05$ )

首先, 本研究使用相对 PSD 描述 DMN 脑区在时间尺度上的频谱功率演变, 结果显示, 所有 DMN 相关脑区在对应频段的变化趋势基本同步。具体来说, DMN 相关脑区在  $\delta$  频段的相对 PSD 从发作起始期开始迅速升高, 并在整个发作期维持较强频谱功率, 然后在发作终止期迅速下降; 对应地,  $\theta$ - $\gamma 2$  频段 DMN 相关区域频谱功率则在发作起始期下降, 并在发作终止期回升。作为失神发作的脑电图标志, 3 Hz SWDs 的神经环路机制一直以来被广泛研究。近年来动物和人类研究表明, SWDs 起源于包括 DMN 脑区在内的皮质起始网络 (Cortical Initiation Network, CIN), 然后迅速扩布至丘脑, 通过广泛的结构和功能连接构成皮质-丘脑-皮质环路同步化放电<sup>[11, 30-35]</sup>。3 Hz SWDs 的反复发放导致 CAE 患儿 DMN 发生同步化激活, 这解释了  $\delta$  频段内 DMN 脑区频谱功率增加。慢波是一种抑制性神

经活动信号,  $\delta$  频段增强的频谱功率可以抑制来自外部环境的刺激输入, 从而导致凝视和意识障碍等阴性症状<sup>[36, 37]</sup>。而其他频段内, DMN 节点功率在发作期迅速下降, 这与既往 EEG-fMRI 研究结论一致<sup>[15, 16]</sup>。本研究推测, 发作期 SWD 可能破坏了 DMN 功能, 使得该网络迅速进入并维持失活状态, 这导致静息情况下正常的注意力状态被抑制, 患儿表现为意识受损。研究还观察到,  $\beta$  频段 DMN 相关脑区在 O+2 时间点上出现了一次短暂、同步的功率高峰。既往研究发现, 20~40 Hz 的皮质振荡可以通过共振耦合丘脑皮质 (thalamocortical, TC) 神经元活动来连接不同的皮质区域<sup>[38, 39]</sup>。正常情况下, 皮质-丘脑-皮质环路的共振有助于信息传递和整合。在失神癫痫的神经环路中, 这种  $\beta$  振荡可以激活脆弱的 TC 神经元, 引起皮质-丘脑-皮质环路持续且广泛的超同步化<sup>[40-42]</sup>。因此, 本研究推

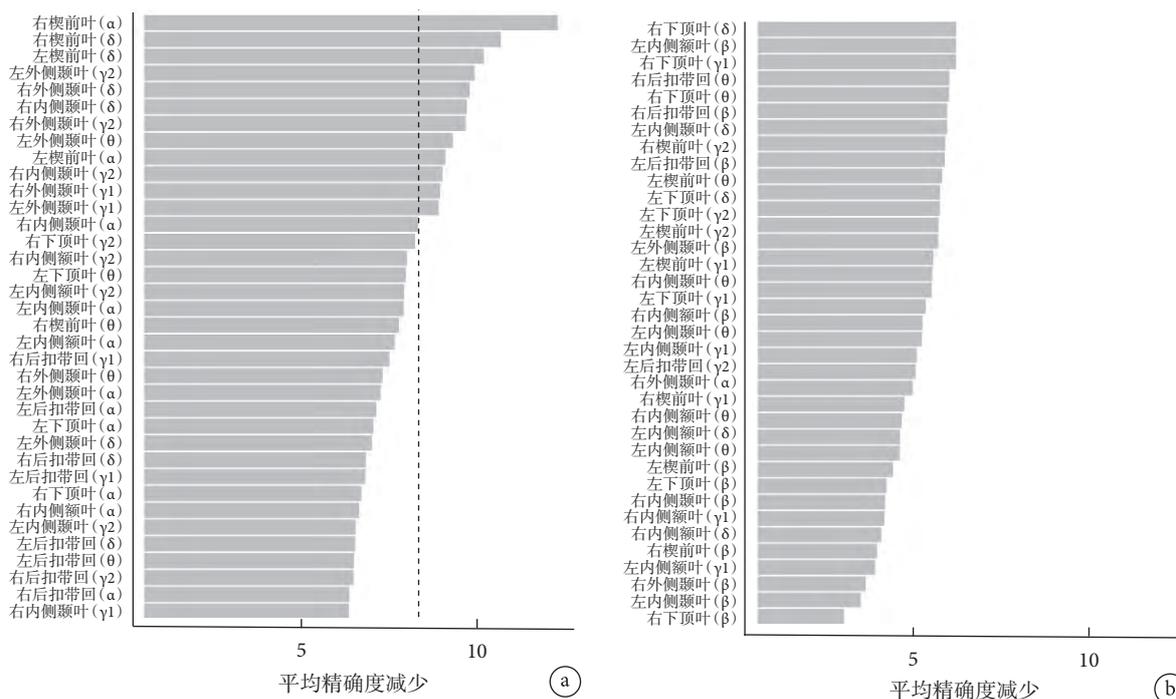


图 4 随机森林模型分类特征重要性评估

虚线代表所有变量因子的平均值+标准值, 平均精确度减少大于该值的脑区为 CAE 状态分类的重要特征

测,  $\beta$  频段在发作起始期的短暂功率高峰可能是癫痫网络的超同步化过程, 促进发作起始期向发作期状态过渡, 使发作期 SWDs 得以维持和泛化。

为了探究 DMN 在 CAE 全程频谱功率的空间分布特征, 本研究对同一时期内 12 个 DMN 相关脑区的相对 PSD 进行差异分析, 发现相比其他脑区, 发作期内侧额叶频谱功率在  $\delta$  频段显著下降, 在  $\alpha$  频段显著升高。闭目、清醒状态下, 顶枕叶  $\alpha$  节律优势是人类意识维持的标志<sup>[43, 44]</sup>。在本研究中, 观察到了发作期  $\alpha$  节律由内侧额叶主导。这一发现有力地证明了 SWDs 可以破坏典型的皮层磁源分布模式, 导致磁源活动从顶枕区向额区前移。Patrick 等人使用丙泊酚诱导意识丧失, 发现随着意识水平逐渐下降, EEG 上额叶  $\alpha$  振荡逐渐增强, 枕叶脑电活动逐渐减弱<sup>[45]</sup>。另一项失神动物模型研究同样在发作期观察到了视觉皮层处于抑制状态<sup>[46]</sup>。上述发现与本研究结果的观察具有较高一致性。意识障碍期间皮层神经元的整体抑制, 使得额叶神经活动频率减慢, 在 EEG/MEG 上表现为  $\alpha$  节律<sup>[47, 48]</sup>。fMRI 研究表明, 额叶激活是失神发作病理生理机制中的重要环节<sup>[49, 50]</sup>。有 MEG 研究进一步表明, 内侧额叶可能是失神发作起源区域<sup>[51]</sup>。鉴于这些发现, 本研究认为内侧额叶皮层在  $\alpha$  频段的显著激活是 CAE 患儿意识障碍的关键事件。

最后, 本研究通过随机森林模型的特征重要性

分析, 评估了 DMN 脑区活动在区分 CAE 脑磁图数据状态中的关键作用。结果显示, 楔前叶、外侧额叶和内侧额叶的活动在区分这些状态时非常重要。其中, 尤以  $\alpha$  和  $\delta$  频段的楔前叶最具特征。楔前叶与众多皮质及皮质下区域有着紧密的功能连接, 参与情景记忆、信息整合、意识活动等过程, 是 DMN 的核心节点<sup>[52, 53]</sup>。多项 EEG-fMRI 及 MEG 研究表明, 楔前叶神经活动的改变在患儿失神发作前就出现, 并且在整个发作过程中变化显著<sup>[28, 54-57]</sup>。Tangwiriyasakul 等<sup>[14]</sup>发现, SWDs 出现前 6 s, 楔前叶与其他脑区的功能连接就开始显著增强, 并成为整个网络的枢纽 (hub), 与其他区域的强连通性甚至可以持续到发作后 20 s, 这证明了楔前叶在促进 CAE 不同时期状态转变中的重要性。结合上述研究, 本研究认为楔前叶高度参与了 SWDs 发生、维持及终止过程, 其频谱功率的动态变化可以作为生物标志物, 对失神发作的不同时期进行有效识别和区分。

本研究存在以下局限性: (1) 本研究招募初诊未服药的 CAE 患儿, 由于患儿大多处于学龄前期且失神症状不易被察觉, 多数患儿家长无法提供准确的起病日期、发作频率、发作持续时间等临床资料, 本研究无法探讨脑磁网络参数与临床资料的相关性。未来需加强患儿家属宣教, 准确而详细地记录疾病信息, 以供进一步研究。(2) 受限于脑磁图

技术对深部脑区的敏感性差这一特点,本研究仅探究了大脑皮质的神经磁信号,未来仍需联合其他神经影像学技术对全脑神经信号综合分析,进一步探究并完善 CAE 全时空特征。(3)本研究纳入样本量较小,结论需要在大样本的研究中进一步证实。

总之,本研究基于多频段 MEG 频谱功率分析,探讨了 CAE 发作全程 DMN 相关脑区的时空动态特征,揭示了 DMN 在失神发作起始、维持及终止过程中的关键作用,为理解 CAE 患儿意识状态改变的病理生理机制提供了新视角。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Smallwood J, Bernhardt BC, Leech R, *et al.* The default mode network in cognition: a topographical perspective. *Nat Rev Neurosci*, 2021, 22(8): 503-513.
- Menon V. 20 years of the default mode network: a review and synthesis. *Neuron*, 2023, 111(16): 2469-2487.
- Mcgill ML, Devinsky O, Kelly C, *et al.* Default mode network abnormalities in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2012, 23(3): 353-359.
- Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*, 2012, 8: 49-76.
- Siniatchkin M, Capovilla G. Functional neuroimaging in epileptic encephalopathies. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 8): 27-33.
- Hirsch E, French J, Scheffer IE, *et al.* ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1475-1499.
- Devinsky O, Elder C, Sivathamboo S, *et al.* Idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*, 2024, 102(3): 1156-1168.
- Kessler SK, Shinnar S, Cnaan A, *et al.* Pretreatment seizure semiology in childhood absence epilepsy. *Neurology*, 2017, 89(7): 673-679.
- Elmali AD, Auvin S, Bast T, *et al.* How to diagnose and classify idiopathic (genetic) generalized epilepsies. *Epileptic Disorders*, 2020, 22(4): 399-420.
- Sadleir LG, Farrell K, Smith S, *et al.* Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy. *Neurology*, 2006, 67(3): 413-418.
- Crunelli V, Lőrincz ML, Mccafferty C, *et al.* Clinical and experimental insight into pathophysiology, comorbidity and therapy of absence seizures. *Brain*, 2020, 143(8): 2341-2368.
- Parsons N, Bowden SC, Vogrin S, *et al.* Default mode network dysfunction in idiopathic generalised epilepsy. *Epilepsy Research*, 2020, 159: 106254.
- Luo C, Li Q, Lai Y, *et al.* Altered functional connectivity in default mode network in absence epilepsy: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32(3): 438-449.
- Tangwiriyasakul C, Perani S, Centeno M, *et al.* Dynamic brain network states in human generalized spike-wave discharges. *Brain*, 2018, 141(10): 2981-2994.
- Guo JN, Kim R, Chen Y, *et al.* Impaired consciousness in patients with absence seizures investigated by functional MRI, EEG, and behavioural measures: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*, 2016, 15(13): 1336-1345.
- Carney PW, Masterton RA, Harvey AS, *et al.* The core network in absence epilepsy. *Neurology*, 2010, 75(10): 904-911.
- Killory BD, Bai X, Negishi M, *et al.* Impaired attention and network connectivity in childhood absence epilepsy. *NeuroImage*, 2011, 56(4): 2209-2217.
- Yang T, Luo C, Li Q, *et al.* Altered resting-state connectivity during interictal generalized spike-wave discharges in drug-naïve childhood absence epilepsy. *Hum Brain Mapp*, 2012, 34(8): 1761-1767.
- Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, *et al.* The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *The Lancet Neurology*, 2014, 13(10): 1045-1060.
- Englot DJ, Hinkley LB, Kort NS, *et al.* Global and regional functional connectivity maps of neural oscillations in focal epilepsy. *Brain*, 2015, 138(8): 2249-2262.
- Hillebrand A, Nissen IA, Ris-Hilgersom I, *et al.* Detecting epileptiform activity from deeper brain regions in spatially filtered MEG data. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(8): 2766-2769.
- Sun F, Wang S, Wang Y, *et al.* Differences in generation and maintenance between ictal and interictal generalized spike-and-wave discharges in childhood absence epilepsy: A magnetoencephalography study. *Epilepsy Behav*, 2023, 148: 109440.
- Gupta D, Ossenblok P, Van Luijtelaar G. Space-time network connectivity and cortical activations preceding spike wave discharges in human absence epilepsy: a MEG study. *Med Biol Eng Comput*, 2011, 49(5): 555-565.
- Wu C, Xiang J, Sun J, *et al.* Quantify neuromagnetic network changes from pre-ictal to ictal activities in absence seizures. *Neuroscience*, 2017, 357: 134-144.
- 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.
- Cheng C-H, Wang P-N, Mao H-F, *et al.* Subjective cognitive decline detected by the oscillatory connectivity in the default mode network: a magnetoencephalographic study. *Aging*, 2020, 12(4): 3911-3925.
- Wang S, Wang Y, Li Y, *et al.* Alternations of neuromagnetic activity across neurocognitive core networks among benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: A multi-frequency MEG study. *Front Neurosci*, 2023, 17: 11568.
- Sun J, Gao Y, Miao A, *et al.* Multifrequency dynamics of cortical neuromagnetic activity underlying seizure termination in absence epilepsy. *Front Hum Neurosci*, 2020, 14.
- Hong H, Xiaoling G, Hua Y. Variable selection using mean decrease accuracy and mean decrease gini based on random forest; proceedings of the 2016 7th IEEE International Conference on Software Engineering and Service Science (ICSESS), F 26-28 Aug. 2016.
- Meeren HKM, Pijn JPM, Van Luijtelaar ELJM, *et al.* Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *The Journal of Neuroscience*, 2002, 22(4): 1480-1495.
- Gotman J, Grova C, Bagshaw A, *et al.* Generalized epileptic

- discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain. *PNAS*, 2005, 102(42): 15236-15240.
- 32 Holmes MD, Brown M, Tucker DM. Are "generalized" seizures truly generalized? Evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence. *Epilepsia*, 2004, 45(12): 1568-1579.
  - 33 Avoli M. A brief history on the oscillating roles of thalamus and cortex in absence seizures: thalamus and cortex roles in absence seizures. *Epilepsia*, 2012, 53(5): 779-789.
  - 34 Paz JT, Huguenard JR. Microcircuits and their interactions in epilepsy: is the focus out of focus?. *Nat Neurosci*, 2015, 18(3): 351-359.
  - 35 Shepherd GMG, Yamawaki N. Untangling the cortico-thalamo-cortical loop: cellular pieces of a knotty circuit puzzle. *Nature Reviews Neuroscience*, 2021, 22(7): 389-406.
  - 36 Harmony T. The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. *Front Integr Neurosci*, 2013, 7: 83.
  - 37 Unterberger I, Trinka E, Kaplan PW, *et al.* Generalized nonmotor (absence) seizures-what do absence, generalized, and nonmotor mean?. *Epilepsia*, 2018, 59(3): 523-529.
  - 38 Steriade M, Dossi RC, Paré D, *et al.* Fast oscillations (20-40 Hz) in thalamocortical systems and their potentiation by mesopontine cholinergic nuclei in the cat. *PNAS*, 1991, 88(10): 4396-4400.
  - 39 Steriade M, Contreras D, Amzica F, *et al.* Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks. *The Journal of Neuroscience*, 1996, 16(8): 2788-2808.
  - 40 Li H, Kraus A, Wu J, *et al.* Selective changes in thalamic and cortical GABAA receptor subunits in a model of acquired absence epilepsy in the rat. *Neuropharmacology*, 2006, 51(1): 121-128.
  - 41 Russo E, Citraro R, Constanti A, *et al.* Upholding WAG/Rij rats as a model of absence epileptogenesis: hidden mechanisms and a new theory on seizure development. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 71: 388-408.
  - 42 Sorokin JM, Jeanne TP, Huguenard JR. Absence seizure susceptibility correlates with pre-ictal  $\beta$  oscillations. *J Physiol-Paris*, 2016, 110(4): 372-381.
  - 43 Baillet S. Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging. *Nat Neurosci*, 2017, 20(3): 327-339.
  - 44 Rosburg T. Alpha oscillations and consciousness in completely locked-in state. *Clin Neurophysiol*, 2019, 130(9): 1652-1654.
  - 45 Purdon PL, Pierce ET, Mukamel EA, *et al.* Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *PNAS*, 2013, 110(12): E1142-E1151.
  - 46 Meyer J, Maheshwari A, Noebels J, *et al.* Asynchronous suppression of visual cortex during absence seizures in stargazer mice. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1938.
  - 47 Vijayan S, Ching S, Purdon PL, *et al.* Thalamocortical mechanisms for the anteriorization of  $\alpha$  rhythms during propofol-induced unconsciousness. *The Journal of Neuroscience*, 2013, 33(27): 11070-11075.
  - 48 Mashour GA, Pal D, Brown EN. Prefrontal cortex as a key node in arousal circuitry. *Trends Neurosci*, 2022, 45(10): 722-732.
  - 49 Szaflarski JP, Difrancesco M, Hirschauer T, *et al.* Cortical and subcortical contributions to absence seizure onset examined with EEG/fMRI. *Epilepsy Behav*, 2010, 18(4): 404-413.
  - 50 Carney PW, Masterton Raj, Flanagan D, *et al.* The frontal lobe in absence epilepsy. *Neurology*, 2012, 78(15): 1157-1165.
  - 51 Miao A, Xiang J, Tang L, *et al.* Using ictal high-frequency oscillations (80-500Hz) to localize seizure onset zones in childhood absence epilepsy: a MEG study. *Neurosci Lett*, 2014, 566: 21-26.
  - 52 Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 2006, 129(Pt 3): 564-583.
  - 53 Utevsky AV, Smith DV, Huettel SA. Precuneus is a functional core of the default-mode network. *The Journal of Neuroscience*, 2014, 34(3): 932-940.
  - 54 Moeller F, Levan P, Gotman J. Independent component analysis (ICA) of generalized spike wave discharges in fMRI: comparison with general linear model-based EEG-fMRI. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32(2): 209-217.
  - 55 Bai X, Vestal M, Berman R, *et al.* Dynamic time course of typical childhood absence seizures: EEG, behavior, and functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience*, 2010, 30(17): 5884-5893.
  - 56 Benuzzi F, Mirandola L, Pugnaghi M, *et al.* Increased cortical BOLD signal anticipates generalized spike and wave discharges in adolescents and adults with idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, 2012, 53(4): 622-630.
  - 57 Kumar A, Lyzhko E, Hamid L, *et al.* Neuronal networks underlying ictal and subclinical discharges in childhood absence epilepsy. *J Neurol*, 2023, 270(3): 1402-1415.

收稿日期: 2024-11-03 修回日期: 2025-01-23

· 论 著 ·

# 关于自限性癫痫伴中央颞叶棘波患儿 认知功能与核磁共振弥散张量成像 关系的探寻



徐媛琴, 冯涛, 吴敏

包头医学院第二附属医院 神经内科 (包头 014030)

**【摘要】** 目的 探寻自限性癫痫伴中央颞叶棘波 (Self-limited epilepsy with central-temporal spike waves, SeLECTS) 患儿的认知功能与核磁共振弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 的相关性。方法 选取 2020 年 6 月–2022 年 12 月在包头医学院第二附属医院就诊的 28 例 SeLECTS 患儿作为 SeLECTS 组, 并选取 28 例年龄及性别大致相当的健康组作为对照组, 采用《韦氏儿童智力量表测验手册》对其进行认知功能检测。并对 SeLECTS 组进行头颅 DTI 检查, 最终将韦氏儿童智力量表的测验结果与 DTI 值结合并进行相关性比较分析。结果 SeLECTS 组患儿认知功能上存在不同程度的缺陷, 总智商和言语智商与对照组相比得分较低 ( $P<0.05$ ), 包括分类、言语理解因子、木块图、知识、领悟的测验得分均低于对照组 ( $P<0.05$ ); SeLECTS 患儿 DTI 各感兴趣脑区存在着微观结构改变, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 其微观结构改变与多项认知功能测验结果之间存在相关性。结论 在认知功能上 SeLECTS 组患儿存在一定程度缺陷; 且脑白质存在着隐匿性损伤, 其认知功能与部分脑区损害存在相关性。

**【关键词】** 自限性癫痫; 核磁共振成像; 认知功能; 弥散张量成像

## Exploring the relationship between cognitive function and magnetic resonance diffusion tensor imaging in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes

XU Yuanqin, FENG Tao, WU Min

Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014030, China

Corresponding author: WU Min, Email: wm0806@163.com

**【Abstract】** **Objective** To explore the correlation between cognitive function and diffusion tensor imaging (DTI) in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes (SeLECTS). **Methods** A total of 28 children with SeLECTS who visited our hospital from June 2020 to December 2022 were selected as the SeLECTS group. An additional 28 healthy children of similar age and gender were selected as the control group. Cognitive function was assessed using the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC). The SeLECTS group also underwent cranial DTI. The results of the WISC were then combined with DTI values for correlation analysis. **Results** Children in the SeLECTS group exhibited varying degrees of cognitive deficits. Their full-scale IQ and verbal IQ were significantly lower than those of the control group ( $P<0.05$ ). Specific cognitive domains, including classification, verbal comprehension, block design, knowledge, and comprehension, also showed significantly lower scores compared to the control group ( $P<0.05$ ). DTI revealed significant microstructural changes in multiple regions of interest in the SeLECTS group ( $P<0.05$ ), and these changes were correlated with the results of several cognitive function tests. **Conclusion** Children with SeLECTS have certain cognitive deficits. There is evidence of occult damage in brain white matter, and cognitive function is correlated with damage in specific brain regions.

**【Key words】** Self-limited epilepsy; Magnetic resonance imaging; Cognitive function; Diffusion tensor imaging

DOI: 10.7507/2096-0247.202412001

基金项目: 包头市卫生健康科技计划项目 (wsjkkj023); 包头市卫生健康委科技计划项目 (wsjkkwj011)

通信作者: 吴敏, Email: wm0806@163.com



自限性癫痫伴中央颞叶棘波 (self-limited epilepsy with central-temporal spike waves, SeLECTS) 属于年龄依赖性的局灶性癫痫综合征, 常见于 13 岁以下的儿童, 其中 9~10 岁为发病高峰<sup>[1, 2]</sup>。研究发现, SeLECTS 此癫痫多在入睡后短时间内或即将苏醒之际发作, 时长约在 30~120 s 之间<sup>[1, 3]</sup>。其主要发作特征为一侧口咽部或面部肌肉呈现局灶性发作, 另有部分患儿会有全面强直-阵挛发作形式<sup>[4]</sup>。发病 3~4 年后, 青春期后多数患儿的发作次数渐次递减, 通常于 16 岁前终止发作。往昔, 医学领域普遍认定自限性癫痫属于良性癫痫类别, 预后状况良好, 患儿既无神经系统损伤, 亦无认知功能障碍。在诊断自限性癫痫时, 无心理缺陷与神经未受损更是被列为必备前提。但近年来, 随着神经心理学与神经影像学研究的逐步深入, 自限性癫痫的“良性”之名遭遇挑战。众多研究者纷纷瞩目 SeLECTS 对患儿认知功能所产生的效应, 自限性癫痫的认知与研究正步入新的阶段。

磁共振的弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 是在弥散加权成像技术基础上衍生出的一项前沿新技术。它以水分子的弥散各向异性为成像依据, 能够对细胞内水分子的运动状况以及白质纤维束展开精准评估<sup>[5]</sup>。

近些年来, DTI 技术在癫痫病灶的精准探测、癫痫疾病治疗的有效指导以及脑部功能的全面评估等方面, 彰显出极为突出的优势。具体而言, 它通过精确测量脑白质纤维束的部分各向异性 (fractional anisotropy, FA) 和表观弥散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC), 来判定组织细胞的病理演变进程。当下, DTI 技术已然成为国内外大脑影像研究领域备受瞩目的热点之一, 吸引着众多科研力量投身其中, 不断挖掘其在医学影像和脑部疾病研究中的潜力与价值。

本研究拟借助 DTI 技术的 ADC 值与 FA 值, 联合儿童韦氏智力量表, 探究 SeLECTS 对患儿认知功能的作用, 以期对癫痫临床防治开拓新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

研究选取 2020 年 6 月—2022 年 12 月内蒙古科技大学包头医学院第二附属医院儿科癫痫门诊与神经内科的 28 例 SeLECTS 患儿, 男女各 14 例, 平均年龄 (10.53±1.76) 岁; 同时选取 28 例健康对照组, 男女各 14 例, 平均年龄 (10.47±2.17) 岁, 两组年龄、性别及受教育程度匹配。本研究获得包头医

学院第二附属医院医学伦理委员会审核批准 (2022 年科伦理第 2X-067、2X-068), 患儿监护人均签署知情同意书并能配合检查。

**1.1.1 纳入标准** 癫痫患儿需智力及生长发育正常, 符合 2017 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 制定的 SeLECTS 诊断标准。其发作间期脑电图有特征性改变, 背景活动正常, 睡眠结构无异常表现, 在一侧或双侧中央-颞区反复出现单个或成簇高波幅负相或负-正双相棘波、尖波或尖 (棘) 慢复合波; 能独立完成认知功能评估; 经中国人利手评定标准评定为右利手; 患儿年龄 6~16 岁。

**1.1.2 排除标准** 严重的精神疾病及脑部病变者; 存在其他内科疾患; 智商 (intelligence quotient, IQ) 值 < 60 分; 合并视力、听力或语言表达障碍的患儿; 有磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查禁忌者。

**1.1.3 对照组入选标准** 年龄、性别、受教育程度与 SeLECTS 患儿组相匹配, 且智力及生长发育均正常, 且经中国人利手评定标准评定为右利手。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 病史采集** 所有受试者均经过详细的病史采集, 包括姓名、年龄、性别、主要症状、既往病史、治疗状况、发作频率、起始发作时间及年龄、VEEG 异常波放电情况等。

**1.2.2 磁共振成像** 所有受试者均在我院医学影像中心的核磁共振室接受检查, 扫描机型为 GE Architect 3.0T 高场强 MRI 超导扫描仪。为保证数据的准确性, 受试者需在安静状态下、头部制动、紧闭双眼。扫描头部 MRI 常规序列 (T1WI、T2WI、FLAIR) 以及 DTI 序列, 所有 MRI 均由两位副主任医师资质以上的影像科医生阅片。

**1.2.3 DTI 数据处理** 获取图像信息后, 分别在 DTI 序列中选取受试者的额枕下束、胼胝体膝部、胼胝体压部、扣带束、上纵束, 其范围控制在 3 个体素左右。在不同层面的 B0 图及彩色张量图上测量 FA 值、ADC 值, 从而获得各个脑感兴趣区 (region of interest, ROIs) 的数据参数。

**1.2.4 认知功能测试** 使用龚耀先修订的《韦氏儿童智力量表测验手册》<sup>[6]</sup> 中的中国修订韦氏儿童智力测验量表 (C-WISC), 该测验包括言语测验和操作测验两部分。言语测试由算术、数字广度、词汇、知识、领悟、分类 6 部分组成; 操作检测由图形拼凑、编码、木块图、图片排列、填图 5 部分组成。测试时, 首先对受试者的言语部分的知识及相

似形进行评估,记录各部分测试成绩,计算语言智商 (verbal intelligence quotient, VIQ)。再进行填图、木块、图片排列等操作测定,记录各部分测试成绩,计算操作智商 (verbal intelligence quotient, PIQ),最终得出总智商 (full scale intelligence quotient, FIQ)。以 VIQ、FIQ 小于 70 为智力障碍,70~90 之间为边缘智力状态,大于 90 为正常<sup>[6]</sup>。

韦氏儿童智力量表的每一项测试结果对应相关认知功能表现。检测由本院经过专业培训的儿科及神经科医师完成,严格按照手册规定的方法进行操作。受试者检测在一个相对安静的环境中进行,登记患儿的性别、年龄、教育程度以及测试结果等信息。为了避免结果偏差,要求受试者在最后一次癫痫发作后一周进行检测。

**1.2.5 统计学分析** 统计分析在 SPSS 22.0 软件完成。所有结果以均值±标准差 (Mean±SD) 或中位数[四分位数范围][Median (IQR)]表示。计量资料先进行正态性 (Shapiro-Wilk 检验) 和方差齐性 (Levene 检验) 检验。正态分布且方差齐性数据采用 *t* 检验 (独立样本或配对样本); 非正态分布数据采用非参数检验 (Mann-Whitney U 检验或 Wilcoxon 符号秩检验)。多组比较时,采用 ANOVA 或 Kruskal-Wallis 检验。检验水平  $\alpha=0.05$ , 双侧检验。计数资料采用  $\chi^2$  分析比较。再通过 Spearman 进行相关性分析,评估各 ROIs 区的 FA 值、ADC 值与韦氏儿童智力量表评分间的关联。当 *P* 值<0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

秩和检验结果:受试者在教育程度、年龄、性别上匹配,无统计学差异 (*P*>0.05)。详见表 1。

### 2.2 脑电图特征及发作形式

**2.2.1 脑电图特征** 受试的 28 例 SelECTS 患儿视频脑电图结果显示,背景活动大致正常,睡眠周期和睡眠波也基本正常。17 例患儿的视频脑电图 (video electroencephalography, VEEG) 显示单侧中央和 (或) 颞区痫样放电,其中 3 例患儿的痫样放电可波及一侧额区,4 例痫样放电顶、枕区为著;11 例患儿的异常波放电为双侧中央、顶和 (或) 颞区。放电波形主要为高和 (或) 极高波幅的棘、尖波或棘 (尖) 慢波,呈单发、连发或丛集性发放 (睡眠期为著)。其中 2 例患儿清醒期及睡眠期均有异常波发放,且睡眠期异常波放电指数明显增加,并且多为丛集性发放。8 例患儿异常波发放仅出现在

表 1 SelECTS 组和健康对照组基本资料比较

组别	例数	男/女 (例数)	平均年龄 (岁)	教育程度 (例数)	
				小学及以下	初中
SelECTS组	28	14/14	10.53±1.76	26	2
健康对照组	28	14/14	10.47±2.17	27	1

表 2 SelECTS 组与健康对照组不同 ROIs 区 FA 值比较

感兴趣区域	SelECTS组 ( $\bar{x}\pm s$ )	健康对照组 ( $\bar{x}\pm s$ )	结果	
			Z 值	P 值
额枕下束	0.512±0.013	0.519±0.012	-1.589	0.112
胼胝体膝部	0.741±0.010	0.746±0.012	-1.554	0.120
胼胝体压部	0.876±0.007	0.928±0.009	-6.218	0.000**
上纵束	0.541±0.010	0.543±0.010	-0.622	0.534
扣带束	0.637±0.009	0.638±0.009	-0.666	0.505

注:与对照组比较\**P*<0.05,\*\**P*<0.01

表 3 SselECTS 组与健康对照组不同 ROIs 区 ADC 值比较

感兴趣区域	SelECTS组 ( $\bar{x}\pm s$ )	健康对照组 ( $\bar{x}\pm s$ )	结果	
			Z 值	P 值
额枕下束	0.757±0.011	0.755±0.011	-0.625	0.532
胼胝体膝部	0.786±0.010	0.781±0.010	-1.341	0.180
胼胝体压部	0.768±0.009	0.767±0.009	-0.526	0.599
上纵束	0.763±0.010	0.757±0.010	-1.709	0.087
扣带束	0.741±0.010	0.739±0.009	-0.778	0.437

注:与对照组比较\**P*<0.05,\*\**P*<0.01

睡眠期。受试者异常波发放均不受睁、闭眼、过度换气及闪光刺激等影响。

**2.2.2 癫痫发作类型** 18 例患儿为局灶性发作,其中 9 例患儿表现为感觉性发作 (单侧口周和 (或) 面颊部麻木),5 例患儿表现为单侧面面部及口角抽搐,4 例患儿表现为单侧面面部及上肢抽搐。10 例患儿由局灶发作进展为双侧强直-阵挛,所有患儿发作前无先兆。

**2.2.3 癫痫发作时间** 12 例患儿在入睡后 0.5~1 h 发作;9 例患儿在睡眠期发作;3 例患儿在觉醒期发作;3 例患儿在清醒期和睡眠期均有发作;仅 1 例患儿清醒期发作。

**2.2.4 癫痫发作次数** 3 例患儿发作频繁 (发作次数≥6 次/月),余 25 例患儿发作间歇时间较长。

**2.2.5 癫痫发作的持续时间** 症状持续时间在数十秒至数分钟不等,均可自行缓解,均无癫痫持续状态。

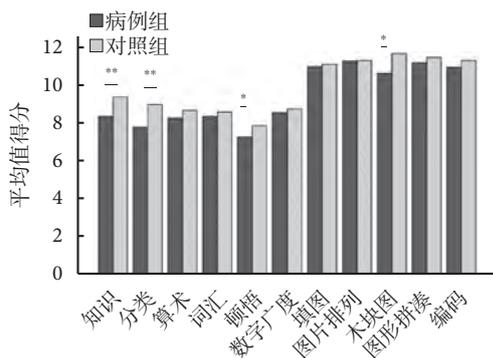


图1 SeLECTS组与健康对照组11项分测验量表分比较

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

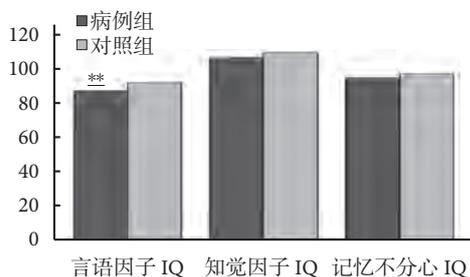


图2 SeLECTS组与健康对照组因子智商测验得分比较

\*\* $P < 0.01$

表4 SeLECTS组各ROIs区与IQ相关性 ( $n=28$ )

感兴趣区域		言语智商		操作智商		总智商	
		FA	ADC	FA	ADC	FA	ADC
额枕下束	r值	-0.278	0.032	0.268	-0.293	0.175	-0.327
	P值	0.178	0.879	0.196	0.155	0.403	0.111
胼胝体膝部	r值	-0.160	0.065	-0.196	-0.368	-0.270	-0.335
	P值	0.445	0.756	0.347	0.070	0.191	0.101
胼胝体压部	r值	0.889**	-0.251	0.222	-0.602**	0.421*	-0.497*
	P值	0.000	0.226	0.285	0.001	0.036	0.011
上纵束	r值	-0.080	0.335	0.331	0.266	0.395	0.065
	P值	0.703	0.102	0.106	0.199	0.051	0.757
扣带束	r值	0.330	0.178	0.218	0.227	-0.067	0.159
	P值	0.107	0.396	0.296	0.276	0.750	0.448

注: 与对照组比较\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

### 2.3 ROIs区FA值、ADC值比较

与健康对照组相比, SeLECTS组各ROIs区FA值均较低, 其中胼胝体压部FA值降低明显 ( $P < 0.001$ ); 与健康对照组相比, SeLECTS组各ROIs区ADC值升高, 但无统计学差异 ( $P > 0.05$ ) (表2、表3)。

### 2.4 智商比较

#### 2.4.1 测试量表项目分值比较 健康对照组与

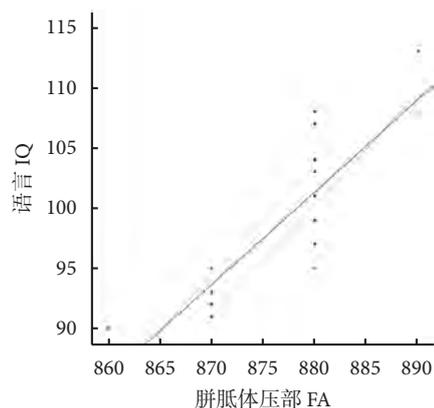


图3 胼胝体压部FA值与言语智商散点图

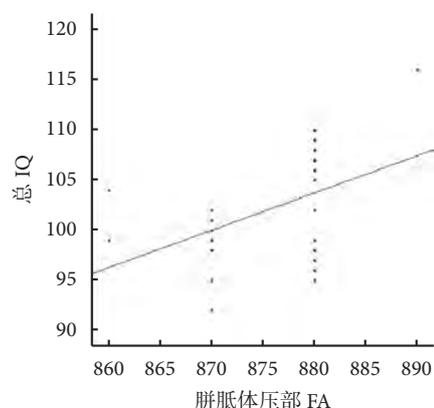


图4 胼胝体压部FA值与总智商散点图

SeLECTS组在C-WISC的11个分测验量表分值上进行了分析比较。SeLECTS组在木块图、分类、知识、领悟4个分测验中的分值低于健康正常组, 且具有统计差异 ( $P < 0.05$ )。其中, 知识和分类项目存在显著差异 ( $P < 0.01$ )。两组在数字广度、图片排列、词汇、算术、填图、图形拼凑和编码的测验量表分值上无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (图1)。

**2.4.2 因子智商比较** 对照C-WISC因子分等值智商换算表, SeLECTS组与健康对照组相比, 言语理解因子智商有显著差异 ( $P < 0.01$ ), 但知觉组织因子智商及记忆/不分心因子智商无统计学差异 (图2) ( $P > 0.05$ )。

### 2.5 智力测验得分与各ROIs的FA和ADC值的相关性

**2.5.1 言语智商、操作智商及总智商与DTI测量值相关性** SeLECTS组的言语智商及总智商得分与胼胝体压部的FA值呈正相关; SeLECTS组的操作智商及总智商得分与胼胝体压部的ADC值呈负相关; 而其他感兴趣脑区的ADC值和FA值与智商间无统计学差异 (表4, 图3~6)

#### 2.5.2 言语理解因子智商、知觉组织因子智商及记

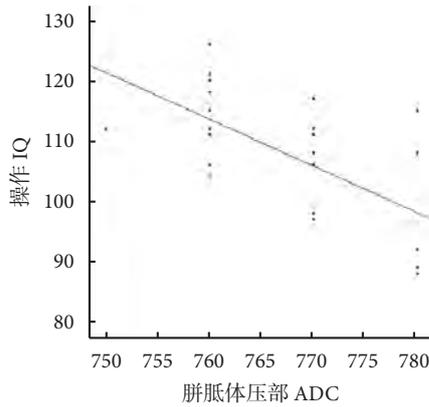


图5 胼胝体压部 ADC 值与操作智商散点图

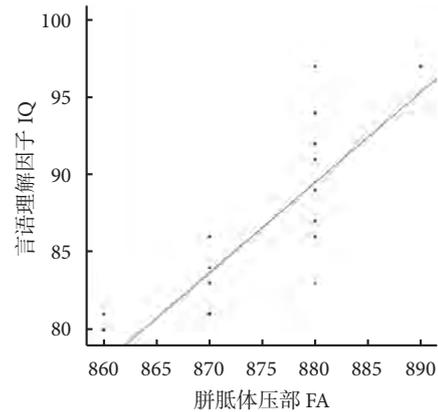


图7 胼胝体压部 FA 值与言语理解因子智商散点图

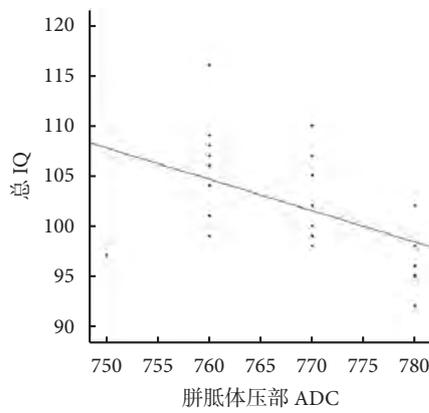


图6 胼胝体压部 ADC 值与总智商散点图

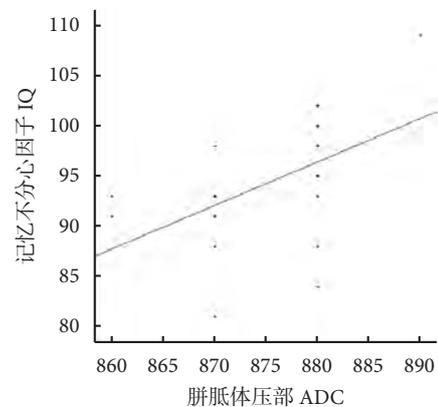


图8 胼胝体压部 FA 值与记忆不分心因子智商散点图

表5 SeLECTS 组各 ROIs 区与因子 IQ 相关性 (n=28)

感兴趣区域	r 值	言语理解因子智商		知觉组织因子智商		记忆不分心因子智商	
		FA	ADC	FA	ADC	FA	ADC
额枕下束		-0.365	0.121	0.269	-0.376	0.117	-0.152
	P 值	0.073	0.564	0.193	0.064	0.578	0.469
胼胝体膝部		-0.150	0.095	-0.174	-0.282	-0.207	-0.205
	P 值	0.475	0.651	0.407	0.172	0.322	0.326
胼胝体压部		0.842**	-0.299	0.167	-0.017	0.572*	0.276
	P 值	0.000	0.146	0.424	0.937	0.003	0.182
上纵束		-0.051	0.089	0.354	-0.113	0.081	-0.105
	P 值	0.810	0.673	0.082	0.592	0.701	0.617
扣带束		0.353	0.218	0.250	0.175	-0.259	0.153
	P 值	0.084	0.295	0.228	0.403	0.212	0.466

注：与对照组比较\*P<0.05, \*\*P<0.01

忆不分心因子智商与 DTI 测量值相关性 SeLECTS 组的言语理解因子智商、记忆不分心因子智商与胼胝体压部 FA 值呈正相关；SeLECTS 组的言语理解因子智商、知觉组织因子智商及记忆不分心因子智商与其他各 ROIs 区的 ADC 值和 FA 值无统计学差

异(表5、图7~8)。

### 3 讨论

认知功能在癫痫疾病的研究和治疗中是重要的一个关注点，研究显示约 67% 的癫痫患儿持续性的癫痫发作会导致认知功能障碍，但其具体病理生理和发病机制仍有待研究。SeLECTS 是儿童期最常见的一种癫痫综合征，属于自限性局灶性发作，具有特定的发病年龄、发作形式及脑电图特征，过去认为，在儿童癫痫患者中，约 15%~24%<sup>[7]</sup> 的患者其神经发育和神经影像学检查结果一般正常，传统观念认为 SeLECTS 是一种良性癫痫，然而，近十几年来随着神经心理学、神经影像学的深入研究，发现 SeLECTS 儿童学习能力及在学校的某些表现会低于正常同龄儿童<sup>[8]</sup>，因此 SeLECTS 的“良性”称谓受到质疑，有研究发现 SeLECTS 患儿脑结构可能存在异常<sup>[9]</sup>。曾有研究发现 SeLECTS 患儿的认知功能与脑灰质有广泛的联系性，近年来越来越多的研究证实脑白质纤维通过连接大脑皮层的不同区域(皮层间)，支持信息的高效流动和整合，从而维持各种认知功能；因此 SeLECTS 的发作对患儿认知功能

的影响也备受国内外学者的关注。

Guimãraes 等<sup>[10]</sup>报道的 9 例 SeLECTS 患儿与对照组相比, SeLECTS 组总体 IQ 水平虽然在正常范围内, 但与对照组相比, 仍有所降低。Nardi 等<sup>[11]</sup>发现与对照组相比 SeLECTS 患儿的语言能力、动手操作能力以及总 IQ 均显著降低, 某些智力因子也受到不同程度损害, 如言语理解因子商及记忆/不分心因子商均较对照组降低。本研究选用 C-WISC 在对 SeLECTS 组患儿与健康对照组儿童 IQ 进行比较时, 我们发现尽管 SeLECTS 患儿总 IQ 在正常的范围内, 但 SeLECTS 患儿的总 IQ 及言语 IQ 较健康对照组仍显著减低, 因子 IQ 中言语理解因子商也显著降低, 同时我们还发现 SeLECTS 组患儿木块图、分类、知识、领悟 4 个测量分值低于健康对照组, 存在统计学差异, 证明 SeLECTS 患儿存在着一定的认知功能缺陷。临床治疗中多数 SeLECTS 患儿癫痫发作并不频繁, 且药物控制大多有效, 故我们认为在 SeLECTS 患儿的认知损伤中癫痫发作并不占主导地位, 而频繁的临床下放电才可能是真正导致认知损伤最主要原因。

大脑的生长发育是认知功能建立完善的基础, 人脑中神经元和突触相互连接与功能相互交流, 从而组成一个复杂神经网络。这些均在认知功能的建立完善中发挥出重要的作用<sup>[12]</sup>。既往常规影像学检查很难发现 SeLECTS 患儿大脑内的结构及功能改变与癫痫发作的可能相关性, 对于认知研究缺乏优势, 由于其对脑组织早期损伤的灵敏度较低, 特别是对白质损害不敏感。目前随着神经影像方法及数据处理技术的日趋成熟, 更深入的研究认知改变的影像学基础成为可能, 之前很多难以发现的细微病变正在被重视及关注, 更多的研究发现 SeLECTS 患儿大脑细微结构和功能网络可能存在异常。DTI 因其无创性及便捷性目前广泛应用于神经影像学, 其通过对组织内水分子的扩散特性的定量分析, 检测脑组织中的脑白质纤维束的微观和形态结构, 反映纤维束的传导方向, 评估组织的完整性在脑组织损伤的早期发现治疗中起到重要作用<sup>[13]</sup>。有研究表明癫痫患儿反复的、长期的临床下痫样放电可使脑组织的代谢及生化指标均异于健康人群, 引起细胞膜通透性及癫痫细胞因子网络内水分子扩散特性发生变化, 从而发生微小的病理改变<sup>[14]</sup>。基于上述诸多研究, 我们选取了 DTI 的 ADC 值和 FA 值作为研究参数, 通过对 ADC 值定量分析, 我们可以了解水分子整体扩散水平, 进一步推理可获得细胞膜或髓鞘细微结构信息; 扩散参数的变化

反映了神经元的组织学损伤, 而对 FA 值的定量分析可明确组织各向异性水平, 显示出髓磷脂的含量, 反映了轴索功能的情况, 数值在 0 (各向同性) 到 1 (无限各向异性) 的之间变化, 数值的大小代表了组织的各向异性差异程度, FA 降低与髓鞘和轴突膜破坏以及纤维密度降低有关, 提示纤维束结构完整性被破坏。通过对 DTI 相关参数的定量分析, 进一步了解白质纤维束的走行、方向、紧密度、髓鞘完整性等脑组织微观结构情况, 对于神经系统疾病的研究和探索起推动作用<sup>[15]</sup>。

通过弥散张量成像技术参数的变化, 探寻 SeLECTS 患儿脑组织的微观改变与认知功能的相关性, 相对于健康对照组, SeLECTS 组患儿胼胝体压部的 FA 值降低显著, 说明 SeLECTS 患儿胼胝体压部微观结构出现异常, 表明患儿存在脑白质的隐匿性损伤, 并且通过 FA 值量化了中枢神经系统在分子水平上异常的改变, 这在一定程度上反映了 SeLECTS 患儿的认知功能。另外 SeLECTS 组各 ROIs 区 ADC 值平均数虽然均较对照组高, 但无统计学差异, 分析可能的原因可能与样本量较小或与 SeLECTS 患儿临床发作不频繁, 因发作停止以及弥散增高的一过性因素被终止相关。综上所述笔者研究发现 SeLECTS 患儿存在一定认知功能损伤, 且存在认知功能损伤的患儿均存在脑白质的隐匿性损伤, 所以一定程度上反映了 SeLECTS 患儿的认知功能损伤与脑白质隐匿性的损伤存在一定的相关性。

SeLECTS 患儿认知功能损害是多因素共同作用所致, 患儿发作间期异质性和临床用药等的差别, 是否致数据采集存在偏差, 未来需要进一步完善相关标准。DTI 技术从脑白质视角阐述癫痫患儿的大脑微结构的改变与认知功能损害二者之间存在相关联。这种损害是否需要通过临床干预或手术逆转, 及其与神经心理结合来探求 SeLECTS 患儿脑功能损害改善, DTI 影像学检查技术将是 SeLECTS 患儿的认知功能状况监测及判断预后的重要方法。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 于盼盼, 孙燕红, 陈天玉, 等. 儿童Rolandic癫痫的诊治进展. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(12): 1133-1137.
- 2 Neng X, Xiao M, Yuanlu C, *et al*. Novel variant in CHRNA4 with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and contribution to precise medicine. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(7): e1264.
- 3 Garg D, Charlesworth L, Shukla G. Sleep and temporal lobe epilepsy- associations, mechanisms and treatment implications.

- Front Hum Neurosci, 2022, 16: 849899.
- 4 Ascoli M, Ferlazzo E, Gasparini S, *et al.* Epidemiology and Outcomes of Status Epilepticus. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 2965-2973.
  - 5 Silva-Spínola A, Baldeiras I, Arrais JP, *et al.* The road to personalized medicine in alzheimer's disease: the use of artificial intelligence. *Biomedicine*, 2022, 10(2): 315.
  - 6 Li Y, Yan J, Cui L, *et al.* Protocol of a randomized controlled trial to investigate the efficacy and neural correlates of mindfulness-based habit reversal training in children with Tourette syndrome. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 938103.
  - 7 刘晓燕. 临床脑电图学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 326.
  - 8 Cheng D, Miao X, Wu H, *et al.* Dyscalculia and dyslexia in Chinese children with idiopathic epilepsy: Different patterns of prevalence, comorbidity, and gender differences. *Epilepsia Open*, 2022, 7(1): 160-169.
  - 9 Cendes F, McDonald CR. Artificial intelligence applications in the imaging of epilepsy and its comorbidities: present and future. *Epilepsy Curr*, 2022, 22(2): 91-96.
  - 10 Guimáraes CA, Rzezak P, Fuentes D, *et al.* Memory in children with symptomatic temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*, 2014, 72(3): 184-189.
  - 11 Nardi Cesarini E, Babiloni C, Salvadori N, *et al.* Late-onset epilepsy with unknown etiology: a pilot study on neuropsychological profile, cerebrospinal fluid biomarkers, and quantitative EEG characteristics. *Front Neurol*, 2020, 11: 199.
  - 12 江林. 伴中央颞区棘波儿童良性癫痫脑结构和功能MRI研究. 重庆: 重庆医科大学, 硕士学位论文, 2018: 1-105.
  - 13 Alahmari DM, Skiöld B, Barton SK, *et al.* Diffusion tensor imaging colour mapping threshold for identification of ventilation-induced brain injury after intrauterine inflammation in preterm lambs. *Front Pediatr*, 2017, 5: 70.
  - 14 Starnes K, Britton JW, Burkholder DB, *et al.* Case report: prolonged effects of short-term transcranial magnetic stimulation on eeg biomarkers, spectral power, and seizure frequency. *Front Neurosci*, 2022, 16: 866212.
  - 15 Hiremath CS, Sagar KJV, Yamini BK, *et al.* Emerging behavioral and neuroimaging biomarkers for early and accurate characterization of autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 42.

收稿日期: 2024-12-02 修回日期: 2025-02-20



(上接第 99 页)

- 2 Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *The Lancet Neurology*, 2016, 15(1): 106-115.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 Fukuda M, Matsuo T, Fujimoto S, *et al.* Vagus nerve stimulation therapy for drug-resistant epilepsy in children-a literature review. *Journal of Clinical Medicine*, 2024, 13(3): 245-251.
- 6 Toffa DH, Touma L, El Meskine T, *et al.* Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: a critical review. *Seizure*, 2020, 83: 104-123.
- 7 中国医师协会神经内科分会癫痫专委会. 迷走神经刺激治疗癫痫(痫)的中国专家共识. *中国医师杂志*, 2015, 17(7): 967-968.
- 8 中华医学会编著. 临床诊疗指南. 癫痫病分册(2023修订版). 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- 9 Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, *et al.* Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. 2013, 81(16): 1453-1459.
- 10 Spuck S, Tronnier V, Orosz I, *et al.* Operative and technical complications of vagus nerve stimulator implantation. *Neurosurgery*, 2010, 67(2 Suppl Operative): 489-494.
- 11 Ardesch JJ, Sikken JR, Veltink PH, *et al.* Vagus nerve stimulation for epilepsy activates the vocal folds maximally at therapeutic levels. *Epilepsy Research*, 2010, 89(2-3): 227-231.
- 12 Hsieh T, Chen M, McAfee A, *et al.* Sleep-related breathing disorder in children with vagal nerve stimulators. *Pediatric Neurology*, 2008, 38(2): 99-103.
- 13 Zaaime B, Grebe R, Berquin P, *et al.* Vagus nerve stimulation induces changes in respiratory sinus arrhythmia of epileptic children during sleep. *Epilepsia*, 2009, 50(11): 2473-2480.
- 14 Malow BA, Edwards J, Marzec M, *et al.* Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep: a pilot study. *Neurology*, 2000, 55(10): 1450-1454.

收稿日期: 2025-01-20 修回日期: 2025-02-11

• 论 著 •

# 伴中央颞区棘波的自限性癫痫出现睡眠中 癫痫电持续状态的危险因素分析 及列线图预测模型构建



卢晓庆, 甘玲, 郭芪良, 张晓莉, 李小丽, 关静, 连子硕, 王海艳, 张亚, 李林, 贾天明

郑州大学第三附属医院 小儿神经内科 (郑州 450052)

**【摘要】** 目的 分析伴中央颞区棘波的自限性癫痫 (self-limited epilepsy with centrotemporal spikes, SeLECTs) 患者出现睡眠中癫痫电持续状态 (electrical status epilepticus during sleep, ESES) 的危险因素, 并构建列线图模型。方法 本研究选取了 2017 年 3 月–2024 年 3 月期间, 就诊于郑州大学第三附属医院且病例资料齐全的 174 例 SeLECTs 患儿作为研究对象。根据病程中视频脑电图监测结果, 将患儿分为无 ESES 组 (88 例) 和 ESES 组 (86 例), 采用多因素 logistic 回归分析, 识别了 SeLECTs 患者出现 ESES 的危险因素。结果 多因素二元 logistic 回归分析结果显示治疗前脑电图双侧分布、发作形式以及初始治疗后癫痫发作是出现 ESES 的危险因素。结论 治疗前脑电图放电双侧分布、出现新的发作形式、初始治疗后癫痫发作是 SeLECTs 患者出现 ESES 的危险因素, 构建的基于上述危险因素的列线图模型具有较高的准确度。

**【关键词】** 伴中央颞区棘波的自限性癫痫; 睡眠中癫痫电持续状态; 危险因素; 列线图; 预测模型

## Risk factors analysis and prediction model construction of self-limited epilepsy with centrotemporal spikes complicated by electrical status epilepticus during sleep

LU Xiaqing, GAN Ling, GUO Qiliang, ZHANG Xiaoli, LI Xiaoli, GUAN Jing, LIAN Zishuo, WANG Haiyan, ZHANG Ya, LI Lin, JIA Tianming

Department of Pediatric Neurology, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: JIA Tianming, Email: jtm226@sina.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the risk factors for electrical status epilepticus during sleep (ESES) in patients with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes (SeLECTs) and to construct a nomogram model. **Methods** This study selected 174 children with SeLECTs who visited the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University from March 2017 to March 2024 and had complete case data as the research subjects. According to the results of video electroencephalogram monitoring during the course of the disease, the children were divided into non-ESES group (88 cases) and ESES group (86 cases). Multivariate logistic regression analysis was used to identify the risk factors for the occurrence of ESES in SeLECTs patients. **Results** The multifactor Logistic regression analysis demonstrated that the EEG discharges in bilateral cerebral areas, types of seizure, epileptic seizures after initial treatment were the independent risk factors for the occurrence of ESES in SeLECTs. **Conclusion** Bilateral distribution of electroencephalogram discharges before treatment, emergence of new seizure forms, and epileptic seizures after initial treatment are risk factors for the ESES in SeLECTs patients. The nomogram model constructed based on the above risk factors has a high degree of accuracy.

**【Key words】** Self-limited epilepsy with centrotemporal spikes; Electrical status epilepticus during sleep; Risk factors; Nomogram; Predictive model

伴中央颞区棘波的自限性癫痫 (self-limited

epilepsy with centrotemporal spikes, SeLECTs) 是儿童期癫痫综合征中最常见的一种, 学龄期早期起病、多为睡眠中局灶性发作是典型的临床表现。既往认为 SeLECTs 常呈良性病程, 远期预后良好, 当



前众多国内外学者对这一观点提出了质疑,认为一些 SeLECTs 患儿在病程中可能出现对抗发作药物治疗效果不佳、认知受损、社会行为异常等,监测脑电图显示睡眠中癫痫电持续状态 (electrical status epilepticus during slow-wave sleep, ESES)<sup>[1, 2]</sup>。ESES 表现为由睡眠诱发的近乎持续的双侧(偶为单侧)棘慢波发放,是一种特殊的脑电现象,通常应用慢波睡眠期棘慢波指数 (spike-wave indices, SWI) 来反映脑电图中的放电活动。目前尚无统一的 ESES 诊断标准,本研究采纳 SWI $\geq$ 50% 作为 ESES 的诊断标准。本研究旨在回顾性分析 174 例 SeLECTs 患者的临床资料,采用多因素 logistic 回归的统计方法,讨论 ESES 发生的高危风险因素,构建列线图预测模型,早期认识 SeLECTs 患儿出现 ESES 现象的演变过程,尽量减少 ESES 对患儿产生的认知损伤。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取在 2017 年 3 月—2024 年 3 月期间就诊于本医院的患者,筛选出 174 例患儿的病例资料,该研究获得郑州大学第三附属医院医学伦理委员会审核批准 (2023-293-01)。

**1.1.1 纳入标准** ① 临床表现及脑电图特点符合 2022 年国际抗癫痫联盟定义的 SeLECTs 诊断标准; ② 病程中于我院行至少 1 年 1 次的 8/16/24 小时视频脑电图检查; ③ 未在出现 ESES 前应用激素治疗; ④ 所有患者规律随访,随访时间 1~2 年。

**1.1.2 排除标准** ① 未规律使用抗癫痫发作药物治疗; ② 治疗过程中因各种因素中未按医嘱复查及失访患儿; ③ 头颅影像学存在器质性病变

**1.1.3 分组** 本研究采用 SWI $\geq$ 50% 作为 ESES 的诊断标准。将所有患者病程中脑电图检查有无出现 ESES 现象分为无 ESES 组、ESES 组。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 临床资料** 收集无 ESES 组、ESES 组患者的性别、起病年龄、发作形式、发作频次、脑电图特点、头颅影像学检查、出生史、热性惊厥史、家族史、初始治疗后癫痫发作等临床观察指标,并对上述资料进行整理及分析。

**1.2.2 视频脑电图检查** 所有患者在病程中均需在郑州大学第三附属医院接受至少每年一次的视频脑电图检查。依据国际 10-20 系统标准,安置 22 个导联的脑电图记录电极,并进行 8、16 或 24 h 的监测,能够记录下完整的清醒与睡眠周期。

**1.2.3 观察指标及判定标准** 收集并整理两组患者的性别、起病年龄、发作形式、发作频次、脑电图特点、头颅影像学检查、出生史、热性惊厥史、家族史、初始治疗后癫痫发作等临床资料。发作形式包含原有局灶性发作和继发发作形式。癫痫发作控制是指 12 个月内无癫痫发作或治疗前最长发作间隔的 3 倍时间内无发作。

**1.2.4 统计学方法** 统计分析采用 SPSS26.0 软件。计数资料以[n(%)]形式呈现,并通过卡方检验进行分析; 计量资料则以均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较采用 *t* 检验; 采用多因素 logistic 回归分析,确定危险因素; 认为  $P<0.05$  具有统计学意义。利用 R 4.4.1 软件构建 SeLECTs 患儿出现 ESES 现象的列线图预测模型。通过绘制受试者操作特征曲线、计算曲线下面积、绘制校准曲线以及决策曲线来评估模型的准确性、校准度和临床净收益率等。校准采用 1 000 个重复抽样 Bootstrap 算法进行评估。认为  $P<0.05$  具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

本次研究共收集并整理了 174 例 SeLECTs 患儿的临床信息。根据是否出现 ESES 现象,病例被分为无 ESES 组 (88 例) 和 ESES 组 (86 例)。无 ESES 组的平均发病年龄为 (7.27 $\pm$ 1.86) 岁,而 ESES 组为 (6.29 $\pm$ 1.75) 岁。所有患儿的出生史均无异常,头颅影像学检查未发现致病性病变。脑电图显示单侧放电的患儿有 96 例,双侧放电的患儿有 78 例; 11 例患儿有过热性惊厥史,9 例患儿具有家族史。共有 21 例患者在原有局灶性发作的基础上出现了新的发作类型,包含包含肌阵挛发作、失张力发作、失神发作、不典型失神发作等,并在脑电图监测中观察到 ESES 现象,这些病例最终演变为癫痫性脑病伴睡眠期棘慢波发放 (epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep, EE-SWAS)。值得注意的是其中 17 例患者初诊于下级医院,就诊于我院时结合既往病史、头颅影像学结果及脑电图已诊断为 EE-SWAS。在治疗方面,61 例患者在初始加用抗发作药物治疗后未再出现癫痫发作。113 例患者在初始 ASMs 治疗后虽仍有临床发作,但其中 92 例患者已达癫痫发作控制标准。

### 2.2 ESES 相关的定量/定性因素分析

本研究对 174 例患儿的性别、起病年龄、发作形式、发作频次、脑电图分布、热性惊厥史、家族

史、治疗后复发等因素进行单因素分析发现,性别、起病年龄、治疗前脑电图双侧分布、发作形式、治疗后复发等均有统计学意义( $P<0.05$ ) (表 1)。

### 2.3 多因素 logistic 回归

在将上述具有统计学意义的相关指标纳入 logistic 回归方程后,分析结果揭示了 SeLECTs 患儿出现 ESES 现象的风险因素,包括治疗前脑电图的双侧分布、发作形式以及治疗后复发(表 2)。

### 2.4 SeLECTs 患者出现 ESES 风险列线图模型的建立

以上述多因素 logistic 回归分析中有统计学意义的阳性因素为基础,应用 R 软件绘制 SeLECTs 发生 ESES 的列线图,见图 1。根据各影响要素对于结果变量的贡献大小,对其取值水平进行评分,将各个变量的分值累加,得到的总分对应于风险轴上的数值,即代表 SeLECTs 患者发生 ESES 的概率。总分愈高,代表 SeLECTs 患者出现 ESES 的风险就愈大。

### 2.5 SeLECTs 患儿发生 ESES 风险的列线图模型的验证

ROC 曲线分析结果显示,通过计算 SeLECTs 患儿出现 ESES 的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.7489[95%CI(0.6789, 0.819)],表明该模型在预测 SeLECTs 出现 ESES 现象中具有较高的准确性。通过 1 000 次重复抽样法绘制的校准曲线,反映了模型预测的绝对风险与实际观察到的风险之间的匹配程度,其横坐标表示预测概率,纵坐标表示实际发生概率。校准曲线越接近理想曲线,表明模型的校准性能越佳。决策曲线分析揭示了该预测模型在临床应用中具有显著的获益潜力。无获益曲线假设对 SeLECTs 患儿不采取任何干预措施,其净收益为零;而获益曲线则假定对所有 SeLECTs 患儿均进行干预,其斜率反映了净收益的大小。预测模型曲线展示了模型在预测 SeLECTs 患儿是否能从 ESES 中获益的净收益。该预测模型曲线位于无获益曲线和获益曲线之上,说明其在临床应用中具有较高的实用价值。详见图 2、3、4。

## 3 讨论

SeLECTs 既往称为良性 Rolandic 癫痫或儿童良性癫痫伴中央颞区棘波 (benign epilepsy of childhood with centrotemporal spike, BECT), 是儿童中最常见的癫痫综合征,发病率较高,约儿童癫痫类型的 8%~23%<sup>[3]</sup>,起病年龄为 3~14 岁,通常在入睡后或觉醒前发作,一般表现为喉/舌和一侧

表 1 两组患者定量及定性临床资料的分析

组别	无ESES组	ESES组	t/ $\chi^2$ 值	P 值
性别				
男	34	48	5.151	0.023
女	54	38		
起病年龄(岁)	7.27±1.86	6.29±1.75	3.571	<0.01
发作形式(种)	1.02±0.15	1.30±0.59	-4.269	<0.01
发作频次(次)	2.95±1.55	3.15±2.85	-0.564	0.574
脑电图放电部位			12.184	<0.01
单侧	60	36		
双侧	28	50		
热性惊厥史			0.801	0.371
无	81	82		
有	7	4		
家族史			2.81	0.094
无	81	84		
有	7	2		
初始治疗后癫痫发作			12.533	<0.01
无	42	19		
有	46	67		

表 2 SeLECTs 患儿出现 ESES 的多因素 logistic 回归分析

变量	$\beta$ 值	SE	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR 值	95%CI
性别	-0.793	0.360	4.845	0.028	0.452	0.223, 0.917
起病年龄	-0.291	0.103	8.032	0.005	0.747	0.611, 0.914
脑电图单双侧分布	1.323	0.368	12.949	<0.01	3.753	1.826, 7.714
发作形式(种)	2.318	0.851	7.415	0.006	10.154	1.915, 53.853
初始治疗后癫痫发作	0.975	0.378	6.643	0.01	2.651	1.263, 5.565

面部局灶性发作,包括舌面部躯体感觉症状、口面部运动征、发声困难、流涎等,还可进展为睡眠中的全面性强直阵挛性发作,发作时间较短,通常持续 2~3 min 可缓解<sup>[4]</sup>。既往认为 SeLECTs 常呈良性病程,起病时患儿运动及智力发育通常正常,发作次数少,通常于青春期自愈。但有学者认为,SeLECTs 病程中可能出现不同程度的认知功能退化和精神行为问题,主要体现在运动协调性、语言表达、阅读理解力、执行力以及心理承受能力,甚至可能引发不同程度的认知功能退化和精神行为问题<sup>[5]</sup>。国外学者对 ESES 引发的认知损伤机制进行了深入研究,认为突触的建立和增强是学习和适应的关键机制。然而,长期且频繁的放电活动会破坏突触的稳

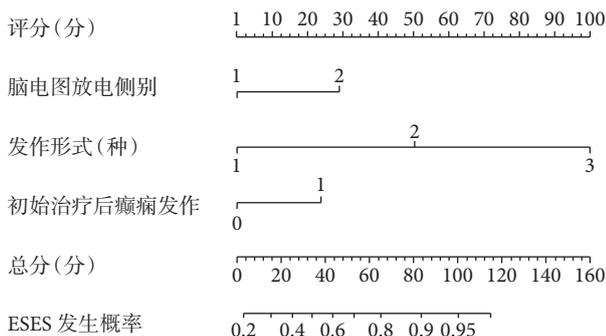


图1 SeLECTs 患儿发生 ESES 的列线图预测模型

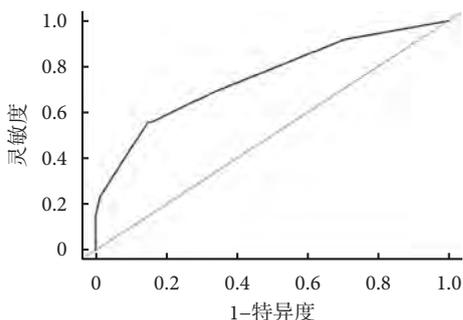


图2 列线图模型预测 SeLECTs 患儿出现 ESES 的 ROC 曲线

定性, 并影响大脑的重塑过程, 最终可能导致无法恢复的神经心理损伤<sup>[6]</sup>。

ESES 是指由睡眠诱发的接近持续双侧 (偶见一侧) 的棘慢波发放。ESES 作为一种脑电图现象可以出现在 CSWS、SeLECTs、EE-SWAS、获得性癫痫失语综合征 (Landau-Kleffner syndrome, LKS) 等多种疾病中<sup>[7]</sup>。目前没有统一规范的 ESES 诊断标准, 有研究发现, 当 SWI 达到 50% 就可对心理、发育、认知等造成损害<sup>[8]</sup>。本研究将 ESES 的诊断标准设定为 SWI ≥ 50%。

SeLECTs 发作间期脑电图的背景活动及睡眠结构一般正常。在思睡期或睡眠期, 中央区 and 颞区出现宽波形、高波幅的尖波或棘波, 呈双相波或三相波, 一高大的慢波常随其出现, 可累及中线、顶、额、枕区, 也可演变为双侧同步化放电<sup>[9]</sup>。本研究发现, SeLECTs 出现 ESES 与治疗前脑电图双侧放电相关, 国内有学者根据有无 ESES 发生将研究对象分为观察组和对照组, 多因素 logistic 回归分析认为治疗后复发和治疗前脑电图双侧放电是 SeLECTs 出现 ESES 的危险因素<sup>[10]</sup>, 与本研究的得出的治疗前脑电图双侧放电的独立危险因素基本一致。在 SeLECTs 患儿的结构性致痫区和功能网络中, 双侧大脑均放电会进一步加重组织结构的紊乱, 导致出现 ESES 现象<sup>[11]</sup>。

根据 Tovia 等<sup>[12]</sup> 认为, SeLECTs 引发 ESES 与患

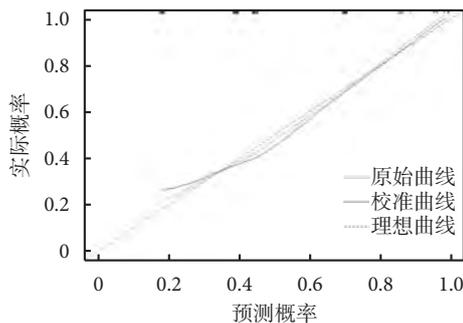


图3 列线图模型预测 SeLECTs 患儿出现 ESES 的校准曲线

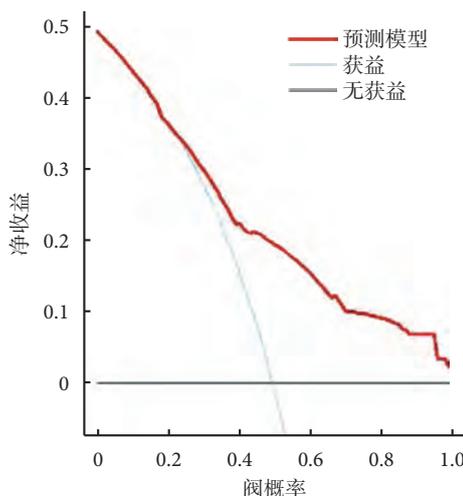


图4 列线图模型预测 SeLECTs 患儿出现 ESES 的决策曲线

儿较早的发病年龄有关联, 这与既往研究基本一致。Kim 等<sup>[13]</sup> 通过研究发现, 起病年龄越小的患者, 脑电图异常放电持续时间越长, 异常放电持续时间与起病年龄呈负相关, 并且认为神经认知缺陷与长期大量的中央颞区异常放电相关。本研究中, 无 ESES 组的平均发病年龄为 (7.27±1.86) 岁, ESES 组为 (6.29±1.75) 岁, 多因素 logistic 回归分析显示, 发病年龄与 SeLECTs 出现 ESES 之间并无显著的相关性, 分析其原因可能是 SeLECTs 往往为睡眠中发作, 表现为口面部运动或感觉局灶性发作, 往往不易观察, 所以对起病年龄的统计上可能存在误差, 有待于进一步扩大样本量研究发现。既往国内有学者进行了一项 67 例样本量的回顾性研究, 运用多因素 logistic 回归得出起病年龄较小、治疗前发作频率较高、治疗后发作是 SeLECTs 出现 ESES 的高危因素<sup>[14]</sup>。而本研究并未得出起病年龄和治疗前发作频率的阳性结论, 可能与分组标准不同相关, 文献中将 ESES 诊断标准定为 SWI ≥ 85%, 而本研究将 ESES 的诊断标准定为 SWI ≥ 50%, 分组标准不同而造成统计学结果的差异。Nicolai 等研究发现, SeLECTs 出现 ESES 现象与治疗复

发、出现新的发作类型、认知损伤、局灶性放电扩散倾向相关<sup>[15]</sup>。本研究发现,出现新的发作类型为出现 ESES 的危险因素,本研究共纳入 174 例患者,除 5 例患者进展为全面性强直阵挛发作外(其中无 ESES 组 3 例、ESES 组 2 例),21 例患者在原有局灶性发作的基础上合并了失神发作/肌阵挛发作/失张力发作,演变为 EE-SWAS。EE-SWAS 患者往往睡眠中放电增多,脑电图出现 ESES 现象,显著的棘慢波活动可能造成认知、语言、行为和运动功能的损伤。

EE-SWAS 既往被称为 BECT 变异型、非典型良性癫痫等,通常预后较差,单一药物不能有效控制,临床特点包括:在病程进展中,原有的发作类型可能演化为包含典型或不典型的失神发作、失张力发作、负性肌阵挛发作等多种不同的发作类型,并伴有显著的认知功能损伤<sup>[16]</sup>。Kanemura 等<sup>[17]</sup>将研究对象分为 SeLECTs 和 EE-SWAS 两组,通过统计学分析发现 SeLECTs 向 EE-SWAS 的演变与脑电图长期高频率、大量发作间期、长期额区的异常放电相关。既往国外许多研究发现,不到 1% 的 SeLECTs 患者会发展为 EE-SWAS、LKS 或 CSWS,使用卡马西平是相关的危险因素。而本研究共纳入 174 例患者,有 21 例患者演变为 EE-SWAS,分析原因可能有:① 部分患者至我院给予抗发作药物治疗后并未规范复诊,2~3 年无发作后自行减停抗发作药物,此部分患者已被排出纳入标准之外;② 我院是河南省儿童癫痫管理中心,对癫痫及综合征管理能力强,收治大量难治性癫痫及神经系统疾病患者,SeLECTs 通常发作次数较少,对抗发作药物反应良好,本研究纳入的 21 例 SeLECTs 患者中有 17 例患者初诊于下级医院,演变为 EE-SWAS 后就诊于我院,可能造成误差。

既往认为 SeLECTs 常呈良性病程,远期预后良好,但国内外许多研究认为 SeLECTs 病程中存在认知损伤。Smith 等<sup>[18]</sup>指出,ESES 可能导致患儿出现阅读障碍、语言倒退、表达困难、理解障碍、注意缺陷多动障碍、记忆力下降、反应延迟、智力受损、执行力下降、易怒、社交困难等不同程度的认知损伤。

有研究指出,患儿所承受的神经及心理损伤程度与 ESES 的持续时间呈正相关关系,ESES 持续时间越长,患儿所受的神经心理损伤程度越严重<sup>[19]</sup>。经过深入研究,Lindgren 等<sup>[20]</sup>发现 SeLECTs 患者在多个认知领域表现出缺陷,特别是在听觉-语言材料的学习和记忆、阅读与写作能力以及执行力方面。然而,在即时记忆、视觉和空间认知、推理能

力以及智商方面,他们与对照组相比并无显著差异。此外,研究指出这些认知缺陷相对轻微,通常不会干扰到患者的正常学习和日常生活。值得注意的是,癫痫发作得到有效控制、脑电图异常放电减少后,患者的认知功能显示出明显的改善<sup>[20]</sup>。Kramer 等<sup>[21]</sup>研究发现 ESES 的平均持续时间在 17.5 月,较严重的认知障碍多出现在 ESES 持续时间超过 18 个月的患者中。国外有研究揭示脑电图特点与 SeLECTs 之间的关联,认为头皮 EEG 中的高频振荡(HFO)与 SeLECTs 临床表型的严重程度相关。具体来说,HFO 的数量与癫痫发作的频率呈显著正相关,与尖波相关的 HFO 通常预示着癫痫发作的可能性,而较多的 HFO 往往与较差的预后相关<sup>[22]</sup>。既往有学者从神经病理生理学的角度进行了 SeLECTs 患者出现认知损害的机制研究,研究结果表明,患有 ESES 的 SeLECTs 患者在发作间期频繁出现放电现象,这抑制或消除了正常的大脑功能连接,特别是与顶叶和中央后回相关的突显网络和中央执行网络的功能连接减少,这导致了患者的认知障碍,也可能在某种程度上与临床表型的严重程度相关<sup>[23]</sup>。因此,早期识别 ESES 的危险因素,尽量减少对患者产生的认知损伤,在疾病的管理中十分重要。

列线图是一种整合多个预测指标并以刻度线形式展现的统计学工具,可以直观地观察到各个变量对结局变量的驱动作用,这在临床工作中为患者病情的评估提供了极大的便利。AUC 为 ROC 曲线下面积,通常认为 AUC>0.7 即可说明模型的预测能力较好,AUC 越接近 1,说明模型的预判作用越强<sup>[24]</sup>。本研究利用 SeLECTs 患者的临床资料,利用多因素 logistic 回归分析 SeLECTs 患儿出现 ESES 的危险因素,计算 AUC 为 0.7489,在临床工作中有助于早期识别出现 ESES 的患者,及时调整治疗方案。

综上所述,伴中央颞区棘波的自限性癫痫很常见,一般为睡眠中局灶性发作,发作次数较少,预后通常良好,但有部分患者会出现 ESES 现象,影响认知及精神行为等。本研究对 SeLECTs 患者出现 ESES 现象的危险因素提出了初步观察研究结论,既往国内外研究表明 SeLECTs 并非良性病程,因此控制癫痫发作,减少放电对 SeLECTs 患儿的预后具有至关重要的意义。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。



## 参考文献

- 1 Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, *et al.* International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1398-1442.
- 2 杨志仙, 钱萍. 睡眠中癫痫性电持续状态的研究进展. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(12): 6.
- 3 Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet*, 2006, 367(9509): 499-524.
- 4 Liu MJ, Su XJ, Md XS, *et al.* Clinical features of benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes in Chinese children. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(4): e5623.
- 5 Doumlele K, Friedman D, Buchhalter J, *et al.* Sudden unexpected death in epilepsy among patients with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *JAMA Neurol*, 2017, 74(6): 645-649.
- 6 Rubboli G, Gardella E, Cantalupo G, *et al.* Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES): Pathophysiological insights and nosological considerations. *Epilepsy Behav*, 2023, 140: 109105.
- 7 李晓, 蒋莉. Rolandic癫痫的遗传病学研究进展. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(4): 314-317.
- 8 唐兰芳, 胡越. 激素联合抗癫痫药物治疗儿童睡眠中癫痫性电持续状态有效性和安全性的Meta分析. *癫痫杂志*, 2021, 7(3): 197-207.
- 9 束明珠, 石祺, 王小姗. 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波的研究进展. *癫痫杂志*, 2021, 7(4): 335-339.
- 10 毛云青, 刘龙芳, 杨萍萍. 伴中央颞区棘波的自限性癫痫脑电图特征及睡眠中癫痫电持续状态危险因素分析. *罕见疾病杂志*, 2023, 30(12): 13-14.
- 11 王健, 刘灿, 李秋波. 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波的演化机制研究进展. *临床神经病学杂志*, 2022, 35(3): 35.
- 12 Tovia E, Goldberg-Stern H, Zeev BB, *et al.* The prevalence of atypical presentations and comorbidities of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 2011, 52(8): 1483-1488.
- 13 Kim H, Kim S Y, Lim B C, *et al.* Spike persistence and normalization in benign epilepsy with centrotemporal spikes—Implications for management. *Brain Dev*, 2018, 40(8): 693-698.
- 14 Wang X, Zhang Y, Sun R, *et al.* Risk factors of electrical status epilepticus during sleep in children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Pak J Med Sci*, 2024, 40(4): 612.
- 15 Nicolai J, Aldenkamp AP, Arends J, *et al.* Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav*, 2006, 8(1): 56-70.
- 16 Lee YJ, Hwang SK, Kwon S. The Clinical Spectrum of Benign Epilepsy with Centro-Temporal Spikes: a Challenge in Categorization and Predictability. *J Epilepsy Res*, 2017, 7(1): 1-6.
- 17 Kanemura H, Sano F, Aoyagi K, *et al.* Do sequential EEG changes predict atypical clinical features in rolandic epilepsy? *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54(10): 912-917.
- 18 Smith AB, Bajomo O, Pal DK. A meta-analysis of literacy and language in children with rolandic epilepsy. *Dev Med Child Neurol*, 2015, 57(11): 1019-1026.
- 19 Licchetta L, Vignatelli L, Zenesini C, *et al.* Sleep-related hypermotor epilepsy: a prediction cohort study on sleep/awake patterns of seizures. *Epilepsia*, 2019, 60(11): e115-e120.
- 20 Lindgren S, Kihlgren M, Melin L, *et al.* Development of cognitive functions in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2004, 5(6): 903-910.
- 21 Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, *et al.* Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia*, 2009, 50(6): 1517-1524.
- 22 Kobayashi K, Yoshinaga H, Toda Y, *et al.* High-frequency oscillations in idiopathic partial epilepsy of childhood. *Epilepsia*, 2011, 52(10): 1812-1819.
- 23 He W, Liu H, Liu Z, *et al.* Electrical status epilepticus in sleep affects intrinsically connected networks in patients with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav*, 2020, 106(1): 107032.
- 24 Huang X, Zhang X, Wang X, *et al.* A nomogram to predict symptomatic epilepsy in patients with radiation-induced brain necrosis. *Neurology*, 2020, 95(10): e1392-e1403.

收稿日期: 2024-12-09 修回日期: 2025-02-21

# 药物难治性癫痫外科干预的时机及策略



王薇薇, 吴逊

北京大学第一医院 神经内科(北京 100034)

**【摘要】** 药物难治性癫痫 (drug-resistant epilepsy, DRE) 不仅有发作对患者造成的损伤, 还会影响患者的生活质量、认知功能及社会交往, 在儿童更可使发育迟滞甚至倒退。目前公认对于有限局性病变的 DRE 外科为有效的治疗, 术后 60% 患者 5 年无发作。目前外科手术的标准仍是达到 DRE 诊断标准后早期治疗, 但时常需要等待较长时间。近年由于检测方法及外科技术的进展, 对诊断、定位明确的有限局结构异常的患者可以在有条件的癫痫中心, 慎重多学科讨论后在未形成 DRE 前外科治疗。尤其是在儿童。因 3 岁以前儿童大脑可塑性强, 可以修复受损的认知功能, 特别是语言功能, 改善生活质量。但目前外科干预时常延迟。其原因包括: ① 诊断延迟; ② 患者及亲属认为外科治疗有风险; ③ 一般医生认为外科干预是最后的选择; ④ 患者特殊情况如: 年龄、有共病、症状和脑电图及影像学三者定位有分歧等。

**【关键词】** 药物难治性癫痫; 抗癫痫发作药物; 外科手术; 伴知觉障碍的部分性发作; 有限局性结构异常的局灶性发作

## Timing and strategy of surgery intervention for drug resistant epilepsy

WANG Weiwei, WU Xun

Department of Neurology, First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China

Corresponding author: WU Xun, Email: bxtong@163.com

**【Abstract】** Drug-resistant epilepsy (DRE) not only have disruption of the patients by seizure, but also influence the quality of life, cognitive function and social association, as well as development delay even retrogression for children. Epilepsy surgery is the only curative treatment currently available for focal lesional pharmaco-resistant epilepsy, five years complete seizure freedom rates was around 60% after surgery. The criterion of surgical intervention at present is achievement for the diagnosis of DRE, thereafter consideration of early epilepsy surgery, but these maybe a long-term duration. Recent advance in examine methods and surgical techniques have improved the surgical treatment of epilepsy, to such patient with focal lesional structure abnormality, before the DRE emergence, under the discussion of the multidisciplinary team. Children under 3 years old, the brain have greater neural plasticity, early surgical treatment is expected at allow the healthy brain to recover and develop the language function and quality of life. Numerous cause may pose abstracts to the delay of surgical intervention: (1) diagnosis delay; (2) patient himself and their familiar recognize that there have same risk of surgical treatment; (3) the primary doctor firmly believe that epilepsy surgery is the ultimate methods; (4) special problems of the patient, such including: age, comorbidity, and the location of symptom, EEG as well as imaging non-conformation.

**【Key words】** Drug-resistant epilepsy; Anti-seizure medications; Surgical intervention; Disabling seizure; Focal seizure with focal structure abnormality

癫痫是世界性严重的健康问题, 涉及全人口的 0.5% ~ 1%<sup>[1-3]</sup>。全球至少有 7 千万癫痫患者<sup>[3]</sup>, 每年新增 240 万<sup>[2]</sup>。我国癫痫患病率为 0.7%, 约有 1 千万癫痫患者, 其中活动性癫痫约为 600 万, 每

年新增癫痫患者约 40 万<sup>[4-5]</sup>。成人癫痫 1/2 ~ 1/3 始于儿童及青少年<sup>[2, 6]</sup>。

20% ~ 40% 癫痫患者药物治疗无效成为药物难治性癫痫 (drug resistant epilepsy, DRE)<sup>[5, 7-9]</sup>。DRE 又可表述为: medically refractory, intractable 或 pharmace resistant<sup>[10]</sup>。但不能用“耐药” (Tolerance) 一词, 两者定义不同, 机制不同, 预后



不同。耐药不等于难治<sup>[11]</sup>。

影像学,神经心理学测试证明癫痫是进展性疾病,130年前Gower写到“发作产生发作(seizure begets seizure)”<sup>[12]</sup>。1/3癫痫起病时为一侧性脑电图有癫痫样发放,以后进展为双侧,1%成人癫痫在癫痫源区(epileptogenic zone, EZ)以外有广泛皮质变薄,为健康同龄人随年龄变薄的2倍<sup>[12]</sup>。长期癫痫发作明显影响患者的生活质量<sup>[9]</sup>。

癫痫患者的治疗必须是合理并充分的,需足够长的时间才能评价其疗效,最终目的是终身无发作无不良反应<sup>[10]</sup>。70%患者应用抗癫痫发作药物(anti seizure medications, ASMs)有效,但ASMs仅为压制发作而非修正疾病过程<sup>[3]</sup>。近半个世纪检测技术及外科技术的进步,公认外科治疗为有效的治疗DRE的方法<sup>[9, 13-14]</sup>,术后15%~91%发作消失<sup>[3]</sup>。对有限局性病变DRE癫痫外科为唯一有效的治疗,术后60%可达5年无发作,儿童可达20年无发作<sup>[5]</sup>。

外科干预(包括术前讨论及外科治疗)时常延迟,且应用不够<sup>[16]</sup>。在美国仅0.5%~1%的DRE受益于癫痫外科<sup>[7]</sup>。目前缺乏对DRE亚组随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)及严格的前瞻性研究<sup>[17]</sup>。

## 1 药物难治性癫痫

### 1.1 定义

**1.1.1 药物难治性癫痫** 癫痫患者用2种(单药或合用)选药合适可耐受的ASMs,未能使发作持续消失<sup>[10]</sup>。ASMs治疗是否有效应观察患者发作最长间隔三倍的时间或至少12个月<sup>[10]</sup>。

**1.1.2 Disabling Seizure** (伴知觉障碍的部分性发作) 这是判断DRE预后常用的概念。包括:有知觉受损的简单部分性发作,复杂部分性发作及继发性全面性发作<sup>[3, 7, 18-19]</sup>。不能称之为“失能发作”,因很难理解。

### 1.2 药物难治性癫痫的发展历程

**1.2.1 癫痫起病发展至DRE的时间** Berg等<sup>[6]</sup>报道333例做切除性手术的DRE。首次发作到DRE平均9.1年(中位值5年)。起病年龄,热惊厥史,海马萎缩及术式为与DRE潜伏期相关的独立因素。年龄校正后仅起病年龄小潜伏期更长( $P<0.001$ ),其他因素相关性小。

**1.2.2 起病年龄不同潜伏期不同** 儿童期起病的癫痫20%~25%发展为DRE<sup>[2]</sup>。起病年龄<5岁潜伏期均值为15.2年,中位值15.0年,5~9岁分别为9.9年及7.5年,10~14岁为8.6年及3.3年,

15~19岁为7.2年及5.5年,20~29岁为7.5年及7.0年,30~39岁为3.6年及2.0年,40岁以上为3.2年及1.0年<sup>[6]</sup>。

**1.2.3 病因与DRE 热性发作:**有热性发作平均11.5年(中位值9.0年)发展为DRE,无热性发作为8.1年(9.1年)( $P=0.0002$ );海马萎缩:分别为10.6年(8.0年)及6.4年(3.0年)( $P<0.001$ );前颞切除为9.7年(6.5年),颞叶外切除为4.2年(9.2年)( $P=0.003$ )<sup>[6]</sup>。

### 1.3 药物难治性癫痫的药物治疗

癫痫患者用第一种ASM无效,改用其他ASM仅12%~14%可以完全无发作,多药治疗为3%~11%<sup>[20]</sup>。儿童第一种ASM50.5%发作消失,第二种ASM为11.6%,≥3种ASMs为4.1%<sup>[21]</sup>。目前有很多新ASMs,如每一例患者用所有ASMs试验治疗(单药或联合)可能长达20~30年,这是不现实的<sup>[7]</sup>。

### 1.4 癫痫发作长时间不能控制的的影响

评价和治疗DRE儿童与成人不同,两者均应以控制发作为主,儿童应注意其神经发育<sup>[22]</sup>。婴儿大脑发育迅速,使临床症状、脑电图异常,甚至磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)所见复杂化。长期发作使认知功能、行为、精神状态及发育停滞甚至倒退<sup>[22]</sup>。

认知功能下降是癫痫发作的直接后果<sup>[4, 23]</sup>。认知功能损害包括记忆力、注意力、执行功能、命名和语言流畅性,均随病情逐渐恶化<sup>[4]</sup>。频繁发作、持续状态、发作间脑电图发放以及ASMs均起到不利的作用,这些可使大脑结构、功能联系及脑网络受损,导致认知功能和神经发育受损<sup>[15, 24]</sup>。研究认知功能在3岁以前及发育迟滞者用发育商(development quotient, DQ), >3岁及手术前后用智力商(intelligence quotient, IQ)或DQ<sup>[16]</sup>。

### 1.5 癫痫病程中的缓解

癫痫患者在外科干预前可以有缓解期<sup>[11, 5]</sup>。Berg等<sup>[6]</sup>报道284例成人癫痫外科干预前26%有1年缓解期。以人口为基础的研究30%~80%患者病程中可缓解3~5年<sup>[20]</sup>。小于5岁更常见<sup>[6-15]</sup>,在成人常为3~6个月<sup>[25]</sup>。Berg等<sup>[6]</sup>12岁以上癫痫患者外科干预前:<5岁起病29/61例(47.5%)有缓解期,5~9岁为14/50例(28.0%),10~14岁为12/55(21, 8%),15~19岁为7/45例,(15.6%),20~29岁为5/36例(13.9%),30~39岁为6/24例(25.0%),>40岁为1/10例(7.7%)。<5岁者缓解期明显多于>5岁者( $P<0.0001$ )。

## 2 癫痫外科干预与药物治疗的比较

限局性癫痫有限局性结构异常者 1/3 ASMs 治疗不能达到无发作,而外科干预可使发作消失并停用 ASMs<sup>[24, 25]</sup>。儿童有限局性结构异常的限局性癫痫外科干预后 70% 2 年无发作,而新 ASMs、生酮饮食、迷走神经刺激 (vagal nerve stimulation, VNS) <50% 发作明显减少<sup>[24]</sup>。单中心随机儿童 DRE (多种病因) 外科干预后 77% 发作消失, ASMs 治疗仅为 7% ( $P<0.001$ )<sup>[17]</sup>。外科干预后儿童 35% IQ 有改善, ASMs 治疗仅为 10%<sup>[26]</sup>。

Wiebe 等<sup>[27]</sup> 将成人难治 TLE 随机分为前颞切除组 ( $n=40$ ) 和药物治疗组 ( $n=40$ )。随访 1 年前者 58% 后者 8% 伴有知觉障碍的发作消失 ( $P<0.001$ ), 前者生活质量 (quality of live, QOL) 亦优于后者 ( $P=0.004$ )。McGovern 等<sup>[28]</sup> 报道 >12 岁难治性颞叶内侧癫痫 (mesial temporal lobe epilepsy, MTLE)。外科切除组 15 例, 药物治疗组 23 例, 随访 2 年外科组 11/15 例伴有知觉障碍的发作消失, 而药物组为 0。外科组有记忆力 (延迟记忆和命名) 下降的倾向。

Dwivedi 等<sup>[29]</sup> 对儿童 DRE 外科干预组 (各种术式) 57 例、药物治疗组 59 例进行研究, 随访 12 个月, 外科组 77% 达到国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) I 级, 药物组仅为 7% ( $P<0.001$ )。

DRE, 尤其是 TLE 外科干预优于药物治疗<sup>[19]</sup>。

## 3 药物难治性癫痫应早期外科干预

### 3.1 外科干预的经典标准

一旦达到 DRE 的诊断标准应尽早外科干预<sup>[7, 9, 10, 13, 18, 25-26, 30]</sup>。切除性外科的风险是有创伤性和不可逆性, 所以不能太早也不能太晚, 因此至少应用两种 ASMs 观察两年确认无效才是外科干预的时机<sup>[20]</sup>。儿童 DRE 也遵循这个标准<sup>[16, 21, 31]</sup>。对于 DRE 外科干预应为早期的选择而非最后的手段<sup>[15]</sup>。外科干预的合并症 <5%<sup>[32]</sup>。死亡率 <1%<sup>[15]</sup>。

### 3.2 在 DRE 形成前早期外科干预

荟萃分析发现 3 746 例 DRE 切除性外科治疗病程短预后好<sup>[9, 33]</sup>。美国专家共识: 有限局性结构异常的癫痫患者药物治疗 3 个月无效即可考虑外科干预<sup>[31]</sup>。ILAE 的指南中为 9 个月, 不应延迟。即使未达到 DRE 的标准早期外科干预的优势是公认的, 可以治愈并停药<sup>[15]</sup>。

Pelliccia 等<sup>[25]</sup> 报道 250 例外科干预的癫痫: 分

为两组即未达到 DRE 标准组 (NDR 74 例) 和 DRE 组 (176 例)。NDR 组切除后 70/74 例 (95.9%) 为 Engel I a, DRE 组为 111/176 例 (63.1%) ( $P<0.001$ )。术后 NDR 组 62/74 例 (83.8%) 停用 ASMs, DRE 组为 87/176 例 (49.2%) ( $P<0.001$ )

很多癫痫患者于起病时即可预测为 DRE, 可在 DRE 形成前外科干预, 可以治愈并避免因发作使 QOL 及认知功能下降, 所以越来越多的医生主张更早期手术<sup>[26]</sup>。

早期外科干预应在有能力的癫痫中心、有经验的医生做严格的多学科评价。美国癫痫中心分四级, 只有四级中心允许做颅内电极监测及上述评价后决定是否做外科治疗<sup>[30]</sup>。严格选择患者, 早期外科干预高度有效且而且安全, 围手术期合并症风险小<sup>[24]</sup>。

### 3.3 儿童 DRE 早期外科干预

儿童癫痫外科始于 1960 年代<sup>[16]</sup>。近年儿童癫痫外科治疗数量逐年增加<sup>[17]</sup>, 但应在有条件的中心进行<sup>[22]</sup>。外科手术治疗的患儿应  $\geq 3$  个月, 体重  $\geq 5$  kg<sup>[34]</sup>。儿童大脑在损伤及外科治疗后有明显的功能重建功能, 这种可塑性对外科干预的计划和策略非常重要<sup>[22]</sup>。儿童癫痫与成人癫痫不同: ① 儿童有些综合征如伴中央颞区棘波儿童良性癫痫 (benign epilepsy with centro-temporal spike, BECT) 等, 可以自发缓解, 应注意鉴别<sup>[15]</sup>; ② 儿童局灶性癫痫有 MRI 异常者自发缓解 (至少 5 年无发作不用 ASMs) 的可能性很小<sup>[24]</sup>; ③ 在 2 岁以前起病者常合并发育停滞甚至倒退; ④ 儿童局灶性癫痫常有与年龄相关的病因, 有些病因如: 半侧巨脑和限局性皮质发育障碍 (focal cortical dysplasia, FCD) 极易形成 DRE 应尽早外科干预; ⑤ 发育迟滞或有精神合并症不是外科的禁忌<sup>[21, 22]</sup>。

**3.3.1 儿童早期外科干预的根据** 很多因素支持儿童未达到 DRE, 结构性病变不在功能皮质, 即可考虑外科干预<sup>[16]</sup>。其根据: ① 儿童大脑的可塑性; ② 低龄儿童可以修复受损的认知功能, 特别是语言功能<sup>[35]</sup>; ③ 3 岁以前外科干预可使大脑功能恢复及发育无后遗症<sup>[2]</sup>。

**3.3.2 儿童癫痫外科干预的目的** ① 发作消失或明显减少; ② 改善大脑发育; ③ 增强认知功能及生活质量<sup>[16]</sup>; ④ 改善情绪<sup>[31]</sup>; ⑤ 停用 ASMs<sup>[26]</sup>。婴儿外科干预后发作消失率为儿童及青少年的 2.57 倍<sup>[2]</sup>。

Widijaja 等<sup>[36]</sup> 报道 258 例儿童患者 (各种术式包括半球切除) 术后 1 年 65% 发作消失、5 年为

60%、10年为40%。Iwasaki等<sup>[34]</sup>报道75例<3岁儿童癫痫患者,外科治疗术后1年78.7%发作消失、2年为69.8%、5年为58.4%。62例随访≥2年27例仍有发作,其中9例发作增加。这种外科干预后随访时间长无发作率下降,主要由于未能切除大脑网络中的异常中心和节点,今后在术前定位中引进脑网络的概念应有所改善<sup>[37]</sup>。Jenny等<sup>[2]</sup>报道78例儿童患者术后发作消失76.8%、婴儿为89.5%、儿童/青少年为72.9%。

**3.3.3 儿童癫痫外科干预的预测** 荷兰建立回归模型(regressive model)用于预测预后,正确率79%、敏感性47%、特异性89%,可作为临床决策的参考<sup>[20]</sup>。病理诊断为确定发作消失的独立因素<sup>[20]</sup>。

预后好的因素:①年龄小:<12岁<sup>[3, 20]</sup>;②智力正常<sup>[20]</sup>;③病程短<sup>[3]</sup>;④无新生儿发作;⑤手术前发作<12次<sup>[20]</sup>。

预后不好的因素:①有婴儿痉挛史;②起病早;③症状区远离病理性病变区;④有癫痫持续状态史<sup>[20]</sup>。

**3.3.4 儿童癫痫外科的合并症<sup>[16]</sup>** 是否有合并症与术式和麻醉有关。

可预测的合并症:如半球切除后对侧手的精细动作能力受损,颞叶内侧切除后对侧上1/4视野受损。

不可预测的合并症:均较轻,持续>3个月即为严重。中枢神经系统合并症的发生率为5%或2.4%。

## 4 早期外科干预的前提

### 4.1 早期外科干预的挑战

①神经内科医生或患者及其亲属对早期外科干预的优点不认识;②在形成DRE前进行外科干预与目前公认的标准(形成DRE后早期外科干预)提前;③视频脑电图(video-electroencephalography, VEEG)需要完善的设备及有经验的电生理医师及临床癫痫医生实时观察;④随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)为医学界证据的最高标准,目前早期外科干预研究不多,尤其是细分亚组有困难<sup>[26]</sup>。

### 4.2 早期外科干预

应在有条件的癫痫外科中心,由有丰富经验的医生进行多学科讨论,慎重选择患者<sup>[24, 26, 30]</sup>。

### 4.3 初级医生应能及时转诊

全科医生及一般神经内科医生应对癫痫有较深入的认识,能及时和恰当的转诊至有条件的中心<sup>[38]</sup>。

## 4.4 决定早期外科干预最重要的是术前评估

**4.4.1 术前评估** 应包括神经科(小儿神经科)医师,癫痫科医师,癫痫外科医师,影像科医师,神经心理科医师及精神科医师(如为儿童应为上述各科的儿科专业医师)<sup>[16]</sup>。

**4.4.2 术前评估目的** ①确定发作起始区(seizure onset zone, SOZ);②确定癫痫源区(epileptogenic zone, EZ);③确定功能区及切除范围<sup>[16]</sup>。

**4.4.3 评价内容** 为达到上述目的,应包括以下内容:

①临床病史,VEEG及MRI这三者为术前评价及定位必不可少的基础(MRI应为癫痫序列)。仔细分析三者的关系,这三者的定位基本相符为外科干预的基础<sup>[16, 17, 39]</sup>。

②术前评估后有3个结果,即不需要进一步检测进行外科治疗,或尚需进一步检测以及不能做外科治疗<sup>[16]</sup>。

③需要进一步检测者包括两类:第一必须做进一步检测:如FCD I型、结节性硬化、半球病变、多灶性病变、VEEG与MRI有歧义、病变涉及功能皮质及MRI未发现结构性异常。第二可以选择其他检测,包括:海马硬化、Sturg-Weber综合征、单发肿瘤、FCD II型、动静脉畸形及卒中<sup>[16]</sup>。

检测内容:立体定向脑电图(stereo-electroencephalography, SEEG)或硬膜下电极记录EEG、正电子发射断层扫描(positron emission tomograph, PET)、单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computer tomography, SPECT)、SISCOM(subtraction ictal spect coregistered to MRI)、三维溯源定位(脑磁图或脑电图)以及功能分布图[功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、脑磁图(magnetoencephalography, MED)、经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)]。

检测后经多学科讨论:外科手术治疗或分期手术;或者不能做外科治疗<sup>[16, 39]</sup>。

**4.4.4 神经心理测试** 不仅在儿童,成人也是必不可少的,可以协助定位定侧及预测预后<sup>[40-41]</sup>。神经心理检测的重要性在于确定认知功能及社会功能受损的特点、评价外科治疗的影响<sup>[41]</sup>。国内对此重视不够。

**4.4.5 双侧影像学异常或多灶性异常** 此时发作时EEG(头皮电极,特别是颅内电极)有助于确定外科干预的决策<sup>[41]</sup>。婴儿有一侧大脑癫痫源性病变,应在1岁以内外科治疗64%发作消失,且认知收益大<sup>[34]</sup>。

**4.4.6 影像学无异常** 成人及儿童 2.9% 发作时脑电图为局限性起源,在详细多学科讨论后外科切除治疗 75% 发作消失<sup>[33]</sup>。完全切除 EZ 和 SOZ 效果好<sup>[33]</sup>。

**4.4.7 药物难治性癫痫首次外科治疗失败后再手术治疗** 再手术率 < 5% ~ 15%。其原因: ① EZ 切除不完全; ② 切除区边缘形成新 EZ; ③ 结构性病变复发; ④ 切除部位以外另有 EZ; ⑤ 术前定位错误<sup>[42]</sup>。

再手术前必须详细了解首次手术前的全部资料,并与首次手术后的临床、脑电图、影像做比较。经过多学科讨论后才能做出是否再手术及再手术策略的决定<sup>[42]</sup>。

## 5 外科治疗后停用 ASMs

目前外科治疗后即使无发作仍常规服用 ASMs 2 年,如无发作方可考虑逐渐减停 ASMs<sup>[23, 43]</sup>。

### 5.1 停 ASMs 时机

① 术后应用 ASMs 2 ~ 5 年达到 ILAE I 级或 Engel I a; ② 每 2 ~ 3 个月调整药物剂量 1 次,每次减少 25% 药量; ③ 多药治疗者停完一种 ASM 再停另一种; ④ 减药期间如有可能导致复发的情况应保留当时剂量 6 ~ 9 个月<sup>[43]</sup>。

### 5.2 停药后复发的危险因素

① 术前病程长, > 20 年为危险因素; ② 手术时 > 30 岁; ③ 未完全切除 EZ; ④ MRI 无结构性异常; ⑤ 术后仍有发作间脑电图发放<sup>[43]</sup>; ⑥ 开始减药距手术时间短风险高,每短 3 个月复发增加 5%; ⑦ 停药时间短复发风险高,每早停 3 个月复发增加 9%; ⑧ 术后 1 年无发作开始缓慢减药是安全的, > 2 年后停药并不能改善无复发的安全性<sup>[23]</sup>。

### 5.3 儿童术后药物应用

Boshuisen 等<sup>[23]</sup>报道 766 例儿童术后停药。开始减药的中位值为术后 12.5 个月,完全停药中位值为 28.8 个月。444/766 例 (58%) 完全停药、34 例复发。61 例减药过程中复发。总计 95 例 (12%) 复发、87 例再用 ASMs 26 例 (30%) 仍有发作。

## 6 难治性癫痫外科干预的延迟

DRE 外科干预时延迟,特别是儿童<sup>[22, 44]</sup>。而且应用不够<sup>[8, 12]</sup>。在 DRE 中 25% ~ 50% 可能外科干预,全球约有 1 ~ 7.5 百万,美国每年 10 ~ 20 万 DRE 可能外科干预,仅 3 000 ~ 4 000 例做手术治疗。推荐至癫痫外科的 DRE 多年无变化为 (17.1±10)%/年及 (18.6±12.6)%/年。加拿大 DRE

仅 1.2% 外科干预<sup>[17]</sup>。德国仅 1/3 DRE 医生建议手术治疗<sup>[3]</sup>。由于推荐至癫痫外科延迟以至仅 2% DRE 从外科干预中获益<sup>[45]</sup>。

### 6.1 外科干预延迟的时间

从诊断为癫痫到外科术前评价平均 22 年<sup>[17]</sup>,用 2 种 ASMs 无效后 > 10 年<sup>[1, 18, 44]</sup>。Engel 报道为平均 10.9 年<sup>[1]</sup>。Benbaelis 等<sup>[8]</sup>报道成人平均 20 年,儿童平均 10 年<sup>[8]</sup>。Galvis 等<sup>[12]</sup>为 18 ~ 23 年。DRE 61% 经神经内科推荐至癫痫外科,39% 患者到癫痫外科,14% 神经内科医生认为不应做外科干预<sup>[8]</sup>。

### 6.2 外科干预延迟的原因

**6.2.1 诊断延迟** 荟萃分析诊断癫痫前延迟中位值 7 ~ 25 个月,最长可达 10 年<sup>[38]</sup>。16% ~ 77% 患者诊断有延迟<sup>[46]</sup>。诊断延迟的原因: ① 家属未认识发作性事件未就医; ② 医生不认为发作事件是癫痫; ③ 全科医生推荐至癫痫中心延迟; ④ 就诊流程不顺畅<sup>[38, 46]</sup>。

**6.2.2 患者及亲属认为外科治疗有风险,并有严重合并症**<sup>[8]</sup> 55.4% ~ 60% 患者有这种顾虑,1/4 ~ 1/3 患者拒绝外科治疗<sup>[17]</sup>。

**6.2.3 医生的观念,认为癫痫不是外科病**<sup>[17]</sup> 不了解外科干预使患者受益<sup>[8]</sup>。对 DRE 概念不清楚,用 2 种 ASMs 无效后还要试用其他 ASMs<sup>[17]</sup>。认为外科是最后的选择<sup>[8]</sup>。

**6.2.4 患者的特殊情况** ① 年龄小或老年; ② EZ 与功能皮质重叠。发作性症状与脑电图定位不相吻合, MRI 无结构性异常,多灶性或双侧脑电图异常, MRI 结构异常,但有明显共病<sup>[8, 17]</sup>。

## 7 不同病因的药物难治性癫痫

Berg 等<sup>[6]</sup>报道 284 例外科治疗 DRE,从发病到形成 DRE 的时间: 有热性发作史均值 11.5 年 (中位值 9.0 年),无热性发作史均值 8.1 年 (中位值 9.4 年) ( $P=0.002$ ); 海马萎缩: 有 10.6 年 (8.0 年),无 6.4 年 (3 年) ( $P<0.001$ ); 前颞切除 9.7 年 (6.5 年); 颞叶外切除 4.2 年 (9.0 年) ( $P=0.003$ )。

Lambrink 等<sup>[3]</sup>报道 9 147 例 DRE 外科治疗结果显示: 2 年无发作合并于肿瘤的长期癫痫 (long-term epilepsy-associated tumors, LEAT) 1 027/1 325 例 (77.5%)、血管畸形 328/443 (74.0%)、海马硬化 2 108/2 948 例 (71.5%)、FCD 212/310 (68.4%)、FCD II 型 517/794 例 (64.9%)、脑炎史 74/124 例 (71.5%)、胶质瘢痕 155/261 例 (59.4%)、无组织学病变 396/740 (53.5%)、皮质发育畸形 (malformation

of cortical development, MCD) 212/445 例 (52.3%), FCD I 或微皮质发育畸形 (minimum MCD, mMCD) 213/426 例 (50.0%)。儿童各类型病因发作消失并停用药物为 44.8%、成人为 28.2%, Engel I a 比 Engel I 少 11.9%。

## 7.1 颞叶内侧癫痫

**7.1.1 MTLE 应早期外科干预** MTLE 药物治疗困难, 而且为进展性疾病<sup>[7]</sup>。影像学研究在颞叶内侧以外有广泛性皮质变薄<sup>[12]</sup>。应早期进行外科干预, 在外科干预前的多学科讨论应特别深入评价记忆力及学习能力受损的可能性<sup>[47]</sup>。外科治疗优于 ASMs<sup>[1, 28]</sup>, 外科治疗 1 年后 58% 伴知觉障碍的发作消失, ASMs 治疗仅为 8%<sup>[17]</sup>。或手术切除后 70%~90% 发作消失<sup>[3]</sup>。早期外科治疗可以改善 QOL 及社会交往<sup>[17, 22]</sup>, 使皮质停止变薄<sup>[12]</sup>。

Mc Govern 等<sup>[28]</sup>报道早期外科治疗 38 例随访 2 年, 外科切除组 11/15 例发作消失, ASMs 组 0/23 例。

**7.1.2 MTLE 伴有海马硬化 (Hippocampus Sclerosis, HS)** 应尽可能早外科治疗 MTLE 伴有 HS 89%~92% 为药物难治, 外科切除 70%~80% 发作消失。应尽可能早期外科治疗<sup>[44]</sup>。儿童 MTLE 极少见合并 HS, 应探讨其病因及脑癫痫网络的性质而后外科治疗<sup>[21]</sup>。LEAT 2%~25% 合并 HS, 此时应深入分析各项检测决定切除范围<sup>[44]</sup>。

Konomatsu 等<sup>[44]</sup>分析 36 例通过病理检查证明的 MTLE 合并 HS, 从发病到外科切除中位值 18 年, 从非癫痫科医生推荐至癫痫科医生 11.5 年, 神经科医生推荐至癫痫中心为 1 年。表现为局限性发作知觉无障碍者的诊断率: 非癫痫科医生 17.9%、门诊神经科医生 35.7%、癫痫中心医生 46.4%; 局限性发作伴知觉障碍者非癫痫科医生为 94.4%、局限性发作继发全面强直阵挛发作者 100%, 由非癫痫科医生诊断。HS 中 13% 由非神经科医生发现、47.2% 由门诊神经科医生发现、癫痫中心医生为 38.9%。MTLE 的 35.7%、MTLE 合并 HS 的 47.2% 由门诊癫痫科医生诊断。

## 7.2 皮质发育障碍

**7.2.1 MCD** 儿童 MCD[除结节性硬化、多小脑回畸形及脑室周围灰质异位 (paraventricular grey matter heteropia) 外]。有确定的解剖电临床一致性可以不用颅内电极监测做切除性外科。病变涉及多脑叶有相对限局的 EZ 或单一病变而有弥散脑电图发放可考虑分期手术。1 期切除 EZ 或胼胝体切开, 2 期有必要时全部切除病变<sup>[21]</sup>。外科切除后

60% 发作消失<sup>[15]</sup>。

**7.2.2 FCD** 为儿童最常见的需要外科治疗的神经病理综合征<sup>[22]</sup>。常合并 LEAT (40%~80%)<sup>[14]</sup>。FCD 80%~90% 为 DRE<sup>[26]</sup>。新的分类: FCD I、II、III, mMCD, 伴少突胶质细胞增生的轻微皮质发育畸形 (mild malformation of cortical development with oligodendroglia hyperlasia and epilepsy, MOGHE) 及组织学尚未确定的 FCD<sup>[48]</sup>。在儿童癫痫外科中 17% 为 FCD<sup>[49]</sup>。外科切除的金标准为全部切除 MRI 可见的病变<sup>[3, 41]</sup>。FCD 仅 14% 用第三种 ASM 有效, 切除后 50%~75% 发作消失<sup>[50]</sup>。部分切除 50% 达 Engel I, 完全切除为 80%<sup>[3]</sup>。位于运动区、视觉皮质、运动前区的 FCD, 因难以全部切除仅 30%~40% 发作消失, FCD I 型 42%、FCD II 型 31% 术后仍有发作<sup>[51]</sup>。FCD 与功能皮质重叠 50% 比未重叠者发作消失率下降 16%, 1.5T MRI 比 3.0T MRI 下降 25%。 $(P<0.001)$ , 病程>10 年下降 5% $(P<0.01)$ <sup>[52]</sup>。

Zvi 等<sup>[50]</sup>报道 139 例 FCD: 28 例 (5.8%) 用 ASMs 后发作消失, 116 例术前评价 97 例 (74%) 外科治疗, 其中 52 例 (84.5%) 切除性手术、15 例 (15.4%) 离断。术后 55 例 (59.8%) 发作消失, 术后 1 年 76 例 (82.6%) 明显改善, (Engel III 级或以上)。

Wagstyl 等<sup>[51]</sup>报道 580 例 FCD (380 例有病理学诊断), 外科治疗后随访  $\geq 1$  年 275 (65%) 发作消失。380 有病理学诊断者中 FCD I 55%、FCD II a 69%、FCD II b 66%、FCD III 62% 发作消失。MRI 未见结构性异常者 FCD I 40%、FCD II a 40%、FCD II b 28%、FCD III 35% 发作消失。

**7.2.3 结节性硬化 (tuberous sclerosis complex, TSC)** TSC 存活儿童发病率 1/22 000~1/6 000, 为常染色体显性遗传, 85% 有 *TSC1* 或 *TSC2* 基因突变, 80%~90% 有癫痫发作<sup>[52, 53]</sup>。62.5%~70% 发作始于 1 岁以内<sup>[53]</sup>, 40% 发展为 DRE<sup>[52]</sup>。仅 30% ASMs 可持续控制发作<sup>[53]</sup>。

外科切除性治疗 50%~60% 或 65%~75% 长期无发作<sup>[52, 53]</sup>。国际和欧洲专家共识均建议早期手术但仅 25% 推荐至癫痫外科<sup>[53]</sup>。

外科策略及确定 EZ 的结节有困难, TSC 为多灶的所以应在有条件的医院做术前评价: ① 详尽的病史及遗传性检测; ② 症状学评价及长程 VEEG 监测显示发作类型; ③ 明确电临床影像学的关系, 包括结节的部位、形态及数量, 确定发作起源的结节; ④ 必要时做 PET、SPECT、SISCOM

可以更精确地确定致痫结节<sup>[52]</sup>；⑤ SEEG 可证实致痫结节<sup>[21]</sup>及切除范围<sup>[52]</sup>。应切除致痫结节及其周围组织，必要时分期切除<sup>[22, 43]</sup>。

Nguyen 等<sup>[53]</sup>报道 46 例 TSC 手术切除 (TSC1 24%、TSC2 62%)，24 例曾有癫痫持续状态。术后 54% 发作消失，QOL 有改善。

Specchis 等<sup>[52]</sup>分析文献 769 例 TSC 外科治疗：结节切除 64.4% 发作消失，脑叶切除为 68.9%，多颞叶切除为 65.1%。

**7.2.4 灰质异位** 在 MCD 伴有癫痫发作者中 13%~20% 为灰质异位。分三型：① 脑室周围结节性灰质异位；② 皮质下灰质异常；③ 带状灰质异位<sup>[54]</sup>。

异位灰质与大脑皮质形成复杂的功能网络。EZ 可能在异位的灰质也可能在相应皮质<sup>[55]</sup>。灰质异位几乎均为 DRE，在外科治疗前确定 EZ 和 SOZ 时除症状、脑电图、影像学检测外，SEEG 是必不可少的。两者结合有助于外科决策，切除癫痫源性异位灰质或切除相应皮质或切除两者<sup>[54]</sup>。

**7.2.5 LEATs** 为生长缓慢的低级别（相当于 WHO I 级）皮质肿瘤<sup>[14]</sup>。在儿童唯一的临床表现常为癫痫样发作，应早期外科治疗<sup>[14, 21]</sup>。包括：节细胞瘤、胚胎发育异常神经上皮瘤、少见的有多形性黄色星形细胞瘤、乳头状胶质神经元肿瘤、毛细胞星形细胞瘤、弥散星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、血管中心胶质瘤、极少数可增长及恶性变<sup>[14]</sup>。常表现为 DRE<sup>[26]</sup>。

Pellicci 等<sup>[14]</sup>报道 255 例 LEAT，外科切除后：<18 岁者 96/120 例 (80%) 达 Engel I a，>18 岁者为 72/135 例 (53.3%)，达 Engel I 型分别为 112/120 例 (93.3%) 及 109/135 例 (77%)。外科治疗为最有效的治疗<sup>[14, 52]</sup>。

**7.2.6 海绵状血管瘤 (cavernous malformation, CM)** 一般人群发病率为 0.4%~0.8%，其中 10%~50% 在中枢神经系统<sup>[52]</sup>。CM 65%~85% 在幕上，10%~70% 有癫痫发作，70% 为 DRE。

ILAE 指南 CM 的 DRE 2 年以上才能做外科治疗<sup>[10]</sup>。但早期手术预后更好<sup>[21]</sup>。Kapadia 等<sup>[56]</sup>报道 35 例 CM 外科切除治疗：19 例术前发作 <2 次，16 例 >2 次。随访 1 年 <2 次者 94.7% 无发作，>2 次者为 62.5% ( $P=0.019$ )；<2 次者术后 78.9% 停药 ASMs，>2 次者为 25% ( $P<0.001$ )。

**7.2.7 Sturge Weber 综合征** 外科治疗应根据癫痫起病年龄、发病频率、有否癫痫持续状态、皮质受损区、运动及认知功能受损性慎重考虑<sup>[21, 22]</sup>。

**7.2.8 多小脑回畸形 (polymicrogyria, PEG)** 常涉及双侧侧裂周围皮质，有多种发作形式，并可有异常的功能<sup>[22]</sup>。SEEG 可发现 EZ 仅位于 PEG 的局部，因此可以做局部切除<sup>[21]</sup>。

**7.2.9 其他癫痫性症状**

**7.2.9.1 癫痫性痉挛** 1990 年代以前均不做外科干预，此后由于 MRI 广泛应用以及 PET 发现儿童癫痫性痉挛 96% 或 95%，83%，72% 有结构性异常<sup>[57]</sup>。美国神经病学科学院的质量委员会主张早期外科治疗。术后 61%~83% 发作消失，发育改善，延迟治疗对发育有不良影响<sup>[58]</sup>。双侧 MRI 有结构异常并非不能外科治疗，如症状和脑电图为一侧性者仍可外科治疗，但广泛性异常[如光滑脑 (lissencephaly)] 不应外科治疗<sup>[57]</sup>。

**7.2.9.2 半侧大脑综合征** ① 半侧巨脑、半侧大脑发育障碍<sup>[22]</sup>，涉及半球的 FCD，mMCD (I 型：异形神经元在皮质 I 层，II 型白质内有微小神经元簇) 外科切除为唯一有效的治疗<sup>[49]</sup>。术后 75%~85% 发作消失，5 年为 63%<sup>[2]</sup>；② Rasmussen 综合征，半球切除或离断为唯一有效的治疗<sup>[21-23]</sup>。术后可以停用 ASMs<sup>[23]</sup>。一旦确诊早期外科治疗可以防止合并症。但外科治疗的时机是挑战，应慎重评价风险和获益，特别是在优势半球<sup>[21-22]</sup>。

**7.2.9.3 大田原综合征 (Ohtahaura syndrome)** 小婴儿脑病脑电图有爆发抑制，常有结构性病变，很少做切除性外科，离断可能有效<sup>[58]</sup>。

**7.2.9.4 病变涉及中央区** 小儿童如有频繁发作甚至轻偏瘫，在外科治疗前除准确定位外应做弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 了解功能联系，可以早期切除 EZ<sup>[21]</sup>。

**7.2.9.5 病变涉及语言区** <6 岁语言功能有很强的可塑性，既使在优势半球也可以外科治疗<sup>[21]</sup>。

## 8 总结及展望

癫痫是严重的健康问题，涉及全人口的 0.5%~1%。其中 20%~40% ASMs 治疗无效，成为 DRE。DRE 不仅发作对患者造成伤害还会影响患者的生活质量、认知功能及社会交往，对儿童还可使发育停滞甚至倒退。早期治疗 DRE 不仅可使发作消失并且可以改善生活质量，增进儿童的发育。对于有限局性结构异常的限局 DRE 早期外科干预是有效的方法。但是目前 ASMs 及外科干预均为在已出现发作后的治疗。今后应研究脑损伤 (包括基因突变) 出现 EZ 前进行干预可以避免出现发作<sup>[59]</sup>。目前已有靶向治疗正在试验中<sup>[60]</sup>。



**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

### 参考文献

- Engel Jr J, McDermott M P, Wiebe S, *et al.* Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy. *JAMA*, 2012, 307(9): 922-930.
- Jenny B, Smoll N, El Hassani Y, *et al.* Pediatric epilepsy surgery: could age be a predictor of outcome? *J Neurosurg Pediatr*, 2016, 18(2): 235-241.
- Lamberink HJ, Otte WM, Blümcke I, *et al.* Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol*, 2020, 19: 748-757.
- 余彩遥, 叶兰, 冯吕辉. 癫痫患者认知功能障碍相关危险因素研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2023, 23(4): 287-291.
- 汪亚男, 伍芷君. 癫痫患者的病耻感现状及影响因素. *癫痫杂志*, 2024, 10(1): 32-38.
- Berg AT, Langfitt J, Shinnor S, *et al.* How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology*, 2003, 60(2): 186-190.
- Engel Jr J. The timing of surgical intervention for medical temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. 1999, 56: 1336-1341.
- Benbadis SR, Heriaud L, Tatum IV, *et al.* Epilepsy surgery, delays and referral pattern—are all your epilepsy patients controlled. *Seizure*, 2003, 12: 167-170.
- Wang Q, Jin G, Yu T, *et al.* Emerging personalized virtual brain models: next-generation resection neurosurgery for drug-resistant epilepsy? *Acta Epileptologica*. 2023, 6(3): 185-187.
- 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.
- 王薇薇, 吴逊. 抗癫痫药的耐药. *临床神经病学杂志*, 2009, 22(2): 145-148.
- Galvic M, de Tisi J, McEvoy AW, *et al.* Resective surgery prevents progressive cortical thinning in temporal lobe epilepsy. *Brain*, 2020, 143: 3262-3272.
- Bjellai J, Olsson I, Maimgran K, *et al.* Epilepsy duration and seizure outcome in epilepsy surgery. *Neurology*, 2019, 93(2): e159-e166.
- Pellicci V, Deles F, Gozzo F, *et al.* Early and late epilepsy surgery in focal epilepsies associated with long-time epilepsy-associated tumors. *J Neurosurg*, 2017, 127: 1147-1152.
- Braun KPJ, Cross JH. Pediatric epilepsy surgery: the earlier the better. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2008, 18: 261-265.
- Cross JH, Reilly C, Delgado EG, *et al.* Epilepsy surgery for children and adolescents evidence based but underused. *Lancet Child Adolesc Health*, 2022, 6(7): 484-494.
- Samanta D, Osterdorf AP, Willis E, *et al.* Underutilization of epilepsy surgery part 1: a scoring review of barriers. *Epilepsy Behav*, 2021, 117: 107837.
- Engel Jr J, McDermott MP, Wiebe, *et al.* Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *Survey of Anesthesiology*, 2013, 57(3): 121-122.
- Cramer SW, McGovern RA, Wang SG, *et al.* Resective epilepsy surgery: assessment of randomized controlled trials. *Neurosurgical Review*, 2021, 44(4): 2059-2067.
- Dlugos DJ. The early identification of candidates for epilepsy surgery. *Arch Neurol*, 2001, 58: 1543-1546.
- Cai LX, Zhang K, Zhou WJ, *et al.* Consensus on pediatric epilepsy surgery for young children: an investigation by China Association Against Epilepsy task force on epilepsy surgery. *Acta Epileptologica*, 2023, 6(3): 127-138.
- Cross JH, Jayaker P, Nordli D, *et al.* Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendation of the subcommission for pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2006, 47(6): 952-959.
- Boshuisen K, Arzimanoglou A, Cross JH, *et al.* Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (time to stop): a retrospective observational study. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 784-791.
- Braun KPJ. Influence of epilepsy surgery on developmental outcomes in children. *Eur J Pediatr Neurol*, 2020, 24: 40-47.
- Pelliccia V, Deleo F, Gozzo F, *et al.* Early epilepsy surgery for non drug-resistant patients. *Epilepsy & Behavior Reports*, 2022, 19: 100542.
- Hele AT, Chair A, Scott RC, *et al.* Expedited epilepsy surgery prior to drug resistance in children: a frontier work crossing? *Brain*, 2022, 145: 3755-3762.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, *et al.* A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *New England J Medicine*, 2001, 345(5): 311-318.
- Mc Govern RA, McKhann GM. The ERSET trial of early surgery for mesial temporal lobe epilepsy: Results and frustrations. *Neurosurgery*, 2012, 70(6): 23-24.
- Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, *et al.* Surgery for drug resistant epilepsy in children. *N England J Med*, 2017, 377: 1639-1647.
- The National Association of Epilepsy Centers Minneapolis, Minnesota, USA. Guidelines for essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers in the United States. *Epilepsia*, 2001, 42(6): 804-814.
- Reilly C, Baldeweg T, Stewart N, *et al.* Do behavior and emotions improve after pediatric epilepsy surgery? A systematic review. *Epilepsia*, 2019, 60: 885-897.
- Lindberg IO, Malmgren K. Surgery for drug-resistant epilepsy in children. *New England J Med*, 2018, 378(4): 398-399.
- Sonoda M, Carison A, Rothermel R, *et al.* Long-term satisfaction after extra operative invasive EEG recording. *Epilepsy Behav*, 2021, 124: 10363.
- Iwasaki M, Iijima K, Kawashima T, *et al.* Epilepsy surgery in children under 3 years of age: surgical and developmental outcome. *J Neurosurg Pediatr*, 2021, 20: 395-403.
- Chen AY, Ralston JD, Lee B, *et al.* Rates and predictor of seizure outcome after corpus callosotomy for drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *J Neurosurg*, 2018, 130: 1-10.
- Widjaja E, Jain P, Domore A, *et al.* Seizure outcome of pediatric epilepsy surgery systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2020, 94: 311-312.
- 王薇薇, 吴逊. 脑网络理论在癫痫临床中的意义及应用. *癫痫杂志*, 2024, 10(1): 66-72.
- 王薇薇, 吴逊. 癫痫诊断延误的原因及后果. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(6): 483-485.
- 吴逊, 陈佳. 癫痫内科医生在癫痫术前评估中应具备的条件和应起的作用. *癫痫杂志*, 2021, 7(1): 39-43.
- 吴逊, 陈佳. 癫痫患者外科治疗后神经心理学变化的预测. *癫痫*



- 论坛, 2017, 11(3): 53-57.
- 41 Patil SG, Cross H, Chong WK, *et al.* Is streamlined evaluation of children for epilepsy surgery possible? *Epilepsia*, 2008, 49(8): 1340-1237.
- 42 王薇薇, 吴逊. 难治性癫痫外科治疗失败的原因及再手术的疗效. *临床神经外科杂志*, 2012, 9(1): 60-62.
- 43 顾夏颖, 杨露, 狄晴. 癫痫患者手术后撤药研究进展. *中国神经精神疾病杂志*, 2023, 49(12): 753-757.
- 44 Komomatsu K, Kakisaka Y, Ishida M, *et al.* Referral odyssey plot to visually causes of surgical delay in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy & Behavior*, 2023, 147: 109434.
- 45 Thompson A, Ivey SI, Lahiff M, *et al.* Delays in time to surgery for minorities with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55 (3) : 1339-1146.
- 46 Alessi N, Perucca P, Mc Intosh AM. Missed, mistaken, stalled: Identifying components of delay to diagnosis in epilepsy. *Epilepsia*, 2021, 62(7): 494-504.
- 47 Engel Jr J, McDermott MP, Wiebe S, *et al.* Design considerations for a multicenter randomized controlled trial of early surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51(10): 1978-1986.
- 48 Najm I, Lal D, Vanegas MA, *et al.* The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: A update proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia*, 2022, 63(8): 1899-1919.
- 49 Baidassarti S, Ridierre T, Marson E, *et al.* Dissecting the genetic basis of focal cortical dysplasia: a large cohort study. *Acta Neuropathologica*, 2019, 138: 885-900.
- 50 Zvi IB, Enright N, Darco F, *et al.* Children with seizure and radiological diagnosis of focal cortical dysplasia: can drug-resistant epilepsy be predicted earlier? *Epileptic Disorders*, 2022, 24(1): 111-122.
- 51 Wagstyl K, Whitaker K, Razmahen A, *et al.* Atlas of lesion location and postsurgical seizure freedom in focal cortical dysplasia: a MELD study. *Epilepsia*, 2021, 63(1): 61-74.
- 52 Specchis N, Pepi C, de Palma, *et al.* Surgery for drug-resistant tuberous sclerosis complex-associated epilepsy: Who, when, and what. *Epileptic Disorders*, 2021, 23(1): 53-73.
- 53 Nguyen T, Parter BE. Caregivers' impression of epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 111: 107331.
- 54 邓馨, 王薇薇, 吴逊. 灰质异位与癫痫发作. *癫痫杂志*, 2018, 4(6): 497-504.
- 55 Kobayashi E, Bagshaw AP, Grova C. Grey matter EEG-fMRI can tell us about epileptogenicity of neuronal migration disorders. *Brain*, 2006, 129(pt2): 366-374.
- 56 Kapadia M, Walwema M, Smith TR, *et al.* Seizure outcome in patients with cavernous malformation after early surgery. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 115: 107662.
- 57 Erdmir G, Pestana-Knight E, Honomicht R, *et al.* Surgical candidates in children with epileptic spasms can be selected without invasive monitoring: a report of 70 cases. *Epilepsy Research*, 2021, 176: 106731.
- 58 Lee Wc, Chen HH, Yang TF, *et al.* Early surgery for Ohtahara syndrome associated with cortical dysplasia. *Pediatric Neurology*, 2023, 148: 28-31.
- 59 陈佳, 吴逊. 难治性癫痫新思路. *中华医学杂志*, 2010, 90(9): 643-645.
- 60 Goldberg EM. Rational small molecule treatment for genetic epilepsies. *Neurotherapeutic*, 2021, 18(3): 1490-1499.

收稿日期: 2024-10-23 修回日期: 2025-01-22

## • 综述 •

# 迷走神经刺激治疗癫痫共患病的临床和机制研究进展



罗颖婷<sup>1,2,3</sup>, 倪冠中<sup>1,2,3</sup>, 张赫娱<sup>1,2,3</sup>, 龙定菊<sup>1,2,3</sup>, 陈子怡<sup>1,2,3</sup>

1. 中山大学附属第一医院 神经科 (广州 510080)
2. 广东省重大神经疾病诊治研究重点实验室 (广州 510080)
3. 国家临床重点专科和国家重点学科 (广州 510080)

**【摘要】** 癫痫患者常共患其他疾病 (如抑郁症、卒中、肥胖症、偏头痛、自闭症谱系障碍、焦虑、双相情感障碍与多动-注意缺陷等), 大约 50% 的成人活动性癫痫患者至少有一种癫痫共患病。癫痫共患病常指向更糟糕的生活质量与预后。迷走神经刺激 (vagus nerve stimulation, VNS) 是一种依赖于电刺激的神经调节技术, 于 1997 年获美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗癫痫。在探究 VNS 治疗癫痫的疗效与机制的过程中, 意外发现癫痫患者的额外获益, 即 VNS 可改善多种共患病症状。自 2005 年 FDA 批准 VNS 用于治疗抑郁症以来, VNS 在治疗共患病方面展现出愈加光明的应用前景, 除获批治疗的抑郁症、卒中、肥胖症与偏头痛外, 在其他神经精神共病中也展现出不小的潜力。从有创的植入式 VNS (implantable VNS, iVNS) 到无创的经皮 VNS (transcutaneous VNS, tVNS) 的技术进展, 关于 VNS 治疗癫痫及其共患病的获益的研究也在与时俱进。本文对近年来 VNS 治疗癫痫共患病的临床治疗和机制进展进行综述, 以期为癫痫患者提供两全其美的治疗策略和研究基础; 同时汇总分析了以往较大规模及最新 VNS 治疗癫痫共患病临床试验的参数设置, 为 VNS 的临床应用提供更多的参考。

**【关键词】** 癫痫; 共患病; 迷走神经刺激

## Clinical and mechanistic progress of vagus nerve stimulation in the treatment of comorbidities of epilepsy

LUO Yingting<sup>1,2,3</sup>, NI Guanzhong<sup>1,2,3</sup>, ZHANG Heyu<sup>1,2,3</sup>, LONG Dingju<sup>1,2,3</sup>, CHEN Ziyi<sup>1,2,3</sup>

1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China
2. Guangdong Provincial Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Major Neurological Diseases, Guangzhou 510080, China
3. National Key Clinical Department and Key Discipline of Neurology, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: CHEN Ziyi, Email: chenzyi@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** People with epilepsy often have other comorbidities (such as depression, stroke, obesity, migraine, autism spectrum disorder, anxiety, bipolar disorder, attention deficit hyperactivity disorder, etc.). Approximately 50% of adults with active epilepsy have at least one Comorbidities of epilepsy. Epilepsy comorbidities are often associated with worse quality of life and prognosis. Vagus nerve stimulation (VNS) is a neuromodulation technique that relies on electrical stimulation and was approved by the Food and Drug Administration (FDA) in 1997 for the treatment of epilepsy. In the process of exploring the efficacy and mechanism of VNS in the treatment of epilepsy, an additional benefit was unexpectedly found, that is, VNS can meliorate symptoms of a variety of comorbidities. Since the FDA approved VNS for the treatment of depression in 2005, VNS has shown increasingly bright prospects in the treatment of comorbidities. In addition to the approved indications, including depression, stroke, obesity and migraine, VNS in other neuropsychiatric comorbidities have shown great potential. From invasive implantable VNS (iVNS) to non-invasive transcutaneous VNS (tVNS), studies on the benefits of VNS in the treatment of epilepsy and its Comorbidities are also evolving. This article reviews the progress of clinical treatment and mechanism of VNS in the treatment of epilepsy comorbidities in recent years, with the aim to provide the best treatment strategy for epilepsy patients and research basis for scientific researchers.

DOI: 10.7507/2096-0247.202410008

基金项目: 广东省自然科学基金面上项目 (2022A1515011505)

通信作者: 陈子怡, Email: chenzyi@mail.sysu.edu.cn



At the same time, the parameter Settings of previous and latest clinical trials of VNS for the treatment of epilepsy comorbidity were summarized and analyzed to provide more references for the clinical application of VNS.

**【Key words】** Epilepsy; Comorbidity; Vagus nerve stimulation

约一半的活动性癫痫成人患者至少罹患一种共患病<sup>[1]</sup>。这些共患病在癫痫患者中具有更高的发生率<sup>[2]</sup>,提示癫痫与这些疾病之间的存在某种未知的紧密联系。癫痫共患病将不同程度影响癫痫患者的预后和生活质量,处理癫痫同时治疗共病对于患者的良好预后有着非同寻常的意义。迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)目前主要分为植入式(implantable VNS, iVNS)和经皮式(transcutaneous VNS, tVNS),tVNS又包括经皮耳VNS(transcutaneous auricular VNS, taVNS)和经皮颈VNS(transcutaneous cervical VNS, tcVNS)两种。目前美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准临床使用VNS治疗癫痫<sup>[3]</sup>及某些癫痫共患病(如抑郁症<sup>[4]</sup>、卒中后上肢功能缺陷<sup>[5]</sup>、肥胖<sup>[6]</sup>及偏头痛<sup>[7]</sup>)。鉴于VNS展现出控制癫痫与癫痫共患病的光明前景,VNS是一项有望同时解决癫痫及其共病的重要治疗手段。本文综述了迷走神经刺激治疗癫痫共患病的最新临床治疗和机制进展,旨在为癫痫患者的治疗提供一种兼具效果与基础研究支撑的完善策略。

## 1 迷走神经刺激治疗癫痫

iVNS可用于治疗4岁及以上耐药癫痫患者,无论局灶性还是全身性。2013年美国神经病学学会循证指南肯定了iVNS在癫痫患者中的疗效——使55%的患者癫痫发作减少约50%<sup>[8]</sup>。后续无创性taVNS用于治疗癫痫也展现出近似的疗效<sup>[9]</sup>。

在明确VNS对癫痫的良好疗效后,如何最大化临床疗效成为了研究及临床实践关注的焦点。2022年的一篇综述总结了VNS上市20年来在治疗癫痫时的参数设置经验,最佳输出电流为1.61 mA,占空比[占空比=(ON时间+2×2 s斜率)/(ON时间+OFF时间×60)×100%]为17.1%(例如,30 s开和3 min关),脉冲宽度为250 μs,频率为20 Hz<sup>[10]</sup>。关于其他的参数如闭环还是开环<sup>[11]</sup>,夜间与白天参数差异化设置<sup>[12]</sup>等研究正在开展。

## 2 迷走神经刺激已获批治疗的癫痫共患病

### 2.1 抑郁

癫痫患者抑郁的终生患病率高达55%<sup>[13]</sup>,共病抑郁可能比癫痫发作频率更能影响癫痫患者的生

活质量<sup>[14]</sup>。

VNS治疗抑郁的可能性最早发现于对癫痫儿童进行VNS治疗后情绪的改善<sup>[15]</sup>。此后更多的VNS在难治性抑郁症(treatment resistance depression, TRD)而无合并癫痫的患者人群中的临床试验研究<sup>[16]</sup>可靠地表明VNS治疗可改善抑郁症状,且报道了VNS抗抑郁与抗癫痫作用之间的分离。2005年,美国FDA和欧洲批准VNS用于治疗TRD,但iVNS在实际临床工作中并不受重视。2024年,Kavakbasi等<sup>[17]</sup>发表了真实世界研究Restore-Life的单中心结果,20例TRD患者接受iVNS作为TRD的补充治疗,随访1年后,患者用药有所减少,每月平均住院人数有所下降,蒙哥马利-奥斯伯格抑郁症评级量表(Montgomery-Asberg depression rating scale, MADRS)平均得分从基线时的27.3分降至15.3分<sup>[18]</sup>。该研究最终结果是对iVNS治疗抑郁症疗效强有力的评判,而且在iVNS治疗抑郁症研究史中具有里程碑式的作用,将对iVNS临床应用产生重大的影响。目前正在进行的另一项类似的关键性研究RECOVER试验的结果也值得期待。对于无创性的taVNS,其改善抑郁症状的疗效也在临床试验<sup>[19]</sup>与meta分析<sup>[20]</sup>中都得到了肯定。

想要实现最大的收益风险比,筛选最合适进行VNS治疗的TRD患者十分重要。有研究评估了适合进行VNS的TRD患者,详见表1<sup>[21]</sup>。当疾病对生活质量的损害(如残留症状、频繁住院或药物治疗的沉重负担)越大时,VNS就越适合更早期地作为额外治疗方式<sup>[22]</sup>。对于使用电休克治疗(electroconvulsive therapy, ECT)治疗的抑郁患者,VNS可以在确保抑郁控制的情况下减少ECT次数,甚至完全停用ECT,从而避免ECT带来的副作用,为患者带来更好的预后<sup>[23]</sup>。

关于VNS治疗抑郁的参数设置,Thompson等<sup>[24]</sup>基于20项研究总结了最常用的iVNS参数:500 μs的脉冲宽度,20 Hz的频率,0.13~6 mA的电流强度,30 s/5 min的开/关时间,以及6个月的刺激持续时间。

对于机制,VNS治疗抑郁可以导致去甲肾上腺素<sup>[25]</sup>、血清素<sup>[26]</sup>、γ-氨基丁酸和谷氨酸<sup>[27]</sup>的水平发生改变,这些神经递质与抑郁症密切相关<sup>[28]</sup>。同时

VNS 还可通过抗炎<sup>[29]</sup>、影响相关脑区代谢<sup>[30]</sup>等途径改善抑郁。目前已发现抑郁症患者血浆促炎细胞因子水平升高<sup>[31]</sup>，而 VNS 可通过外周或中枢抗炎机制抑制全身或局部炎症<sup>[32]</sup>，因此抗炎可能是 VNS 抗抑郁的重要媒介。外周抗炎中的胆碱能抗炎途径直接通过乙酰胆碱<sup>[33]</sup>与受体的结合减少促炎细胞因子的释放（主要涉及  $\alpha 7nAChRs$  的激活，如  $\alpha 7nAChRs$ -Jak2-STAT3 通路）；另外，微生物群-肠道-大脑轴<sup>[34]</sup>、下丘脑-垂体-肾上腺轴<sup>[35]</sup>或许也参与了外周抗炎过程。中枢抗炎的主要焦点是小胶质细胞，VNS 可刺激该种细胞的  $\alpha 7nAChR$  受体从而减少炎症因子的合成与释放<sup>[36]</sup>。除此之外，VNS 可能还通过调节血脑屏障的通透性<sup>[37]</sup>，以及 Ghrelin<sup>[38]</sup>、缩胆囊素<sup>[39]</sup>和催产素<sup>[40]</sup>的水平实现抗炎。

### 2.2 卒中后上肢康复

卒中后癫痫的发生率为 2% ~ 10%<sup>[41]</sup>。卒中后癫痫会影响患者的身体和(或)智力功能，导致不良预后。在动物研究的基础上，2016 年 Dawson 等<sup>[42]</sup>对缺血性卒中后中重度上肢功能损伤的参与者开展 iVNS 配对康复训练的干预，与仅进行康复训练组相比，FMA-UE 评分（一种用于量化中风患者上肢运动功能恢复情况的标准化工具）的变化存在显著差异。为了进一步验证，Kimberley 等<sup>[43]</sup>采用更为严谨的双盲、假刺激对照的试验设计，在干预的第 90 天，iVNS 组的平均 FMA-UE 评分较基线提高了 9.5 分，具有临床意义的缓解率达到 88%。更进一步地，Dawson 等<sup>[44]</sup>于 2022 年将试验设计为三盲，所有参与者先进行 6 周的医院内干预，再在家中接受每天由治疗师开展的治疗。90 天后，iVNS 组 FMA-UE 评分较基线提高了 5.8 分，47% 的受试者 FMA-UE 评分达到有临床意义的缓解。这些研究提供了缺血性卒中后上肢功能损伤者使用 iVNS 配合康复在运动损伤和功能恢复方面的支持性证据，且显示出推广至家庭治疗的可行性。除了 iVNS，taVNS 联合康复训练在慢性与亚急性脑卒中患者上肢功能康复中也显示出有益作用<sup>[45, 46]</sup>。但由于样本量小、盲法存疑、研究人群异质性问题，tVNS 疗效的不确定性仍然存在<sup>[47]</sup>。

关于最大化 VNS 用于卒中后上肢功能康复疗效的参数设置，Thompson 等<sup>[24]</sup>汇总了 2020 年以前 30 项临床试验使用的参数，总结出 iVNS 最常用脉冲宽度 100  $\mu s$ ，频率 30 Hz，电流 0.8 mA，配对刺激时间 500 ms，总计应用时间为 6 天或 20 周。这些常用参数也可能是目前已知最优的（如 0.8 mA 的电流设置<sup>[48]</sup>）。

表 1 进行 VNS 治疗的 TRD 患者的筛选标准

筛选标准
符合下列①②③中 $\geq 1$ 项
① 对 ECT* 有反应，但 ECT 后仍有复发，需要再次开展 ECT 疗程（如过去两年内 $\geq 2$ 次 ECT 疗程）或需要维持性 ECT 治疗
② 对 abc 任一项无反应或耐受，或治疗无效或有禁忌症，且至少开展 8 次、理想状态下为双侧刺激的 ECT 治疗： <ul style="list-style-type: none"> <li>a. <math>\geq 2</math> 项结构化心理治疗试验（当联合药物治疗或达到至少 16 次治疗过程时仅需 <math>\geq 1</math> 项）</li> <li>b. <math>\geq 4</math> 种抗抑郁药物[足剂量足疗程下使用氯米帕明、文拉法辛（<math>\geq 150</math> mg）、艾司西酞普兰（20 mg）、舍曲林、阿米替林或米氮平]</li> <li>c. <math>\geq 2</math> 种增强策略[包括锂剂（0.6 ~ 1.0 mmol/L），喹硫平和阿立哌唑]</li> </ul>
③ 有较高的医疗保健服务利用率史，因抑郁症多次住院和/或抑郁症住院时间超过 6 个月
且无 VNS 禁忌症

注：ECT，电休克治疗，electroconvulsive therapy

考虑到 VNS 在缺血性脑卒中的不同阶段可能通过不同机制发挥作用（如卒中早期可能通过增强神经保护，而较晚期可能通过增强神经可塑性<sup>[49]</sup>），相关研究接连不断。VNS 在卒中后上肢康复的作用机制包括抗炎、减少神经元兴奋毒性、抑制细胞凋亡、刺激神经发生、增强神经可塑性、促进血管生成、改善线粒体功能障碍、减少去极化传播等<sup>[50]</sup>。

### 2.3 肥胖

在所有年龄组的癫痫患者中都观察到较高的肥胖患病率（19.1% ~ 88.4%）<sup>[51]</sup>。早期针对抑郁症或癫痫患者的小型临床研究发现 iVNS 有促进体重减轻的副作用<sup>[52]</sup>。这提示了 VNS 治疗肥胖的可能性。2015 年的一项随机、双盲、假刺激对照的关键性临床试验对 162 例肥胖患者进行迷走神经阻滞（一种特殊的高频 VNS，直接对神经施加上千赫兹频率的交流电来阻断局部电传导）治疗，治疗的第 12 个月，迷走神经阻滞组 52% 的患者实现体重减轻 20% 或以上（假刺激组仅 32%）<sup>[6]</sup>。在该研究的推动下，FDA 批准膈肌下迷走神经阻滞术（vagus nerve block, VBloc）用于治疗肥胖症。进一步地，大型的 ReCharge 随机假对照双盲临床试验结果显示，迷走神经阻滞组平均体重减轻 24.4%，且安全性良好<sup>[53]</sup>。鉴于 taVNS 的安全性，关于肥胖患者中 taVNS 疗效的研究不断涌现，目前，taVNS 治疗肥胖症的潜力在临床前试验中已得到广泛证实<sup>[54]</sup>，未来需要来自临床试验的证据。

在机制方面，VBloc 可能阻止了肥胖患者迷走神经传入异常的缺氧信号<sup>[55]</sup>；而 taVNS，可能的机

制包括增加能量消耗,模仿饱腹效应<sup>[56]</sup>,影响食物选择<sup>[57]</sup>,激活下行纤维介导的胃运动和胃肠激素分泌的改变<sup>[58]</sup>,调节肠道生物菌群<sup>[59]</sup>等。

## 2.4 偏头痛

与非癫人群相比,癫痫患者偏头痛的患病率增加1.4倍<sup>[60]</sup>。2001年的病例系列首次报道了在接受iVNS治疗的难治性癫痫患者中偏头痛症状缓解<sup>[61]</sup>。虽然VNS治疗偏头痛的疗效证据参差不齐<sup>[62]</sup>,考虑到tVNS的安全性,FDA仍批准tVNS用于偏头痛急性发作和预防性治疗。对于tVNS控制偏头痛发作的疗效,目前的支持性证据主要来源于tcVNS,在发作性和慢性偏头痛中,tcVNS具有减轻疼痛的作用和良好的安全性<sup>[63]</sup>,对于特殊类型的偏头痛也同样有效<sup>[64]</sup>,但该试验及随后12周<sup>[65]</sup>的随访皆未能证实tcVNS能够预防偏头痛发作。

目前发现的VNS缓解偏头痛可能的机制包括激活阿片能通路<sup>[66]</sup>、调节神经通路<sup>[67]</sup>、抑制皮层扩散性抑制<sup>[68]</sup>等。

## 3 迷走神经刺激在其他癫痫共患病中的治疗潜力

除了以上获得适应症的疾病之外,VNS也在其他许多的癫痫共病中展现出治疗潜力,目前正处于研究阶段。

### 3.1 自闭症谱系障碍

儿童癫痫患者有20%以上的可能性患有自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)<sup>[69]</sup>。在难治性癫痫和ASD患者中,VNS不仅可以控制癫痫发作,还可以缓解ASD的症状,这表明VNS对ASD有潜在的治疗作用<sup>[70]</sup>。Hoorn等<sup>[71]</sup>回顾了既往的8项病例系列与3项病例报告,表明iVNS可以改善ASD患者的行为与生活质量,并且这种效果独立于对癫痫发作的控制以及情绪的改善。但该综述基于病例报道和病例系列,需更严格的试验专门关注ASD患者的行为结果。

### 3.2 焦虑

癫痫患者焦虑的患病率可能不亚于抑郁<sup>[72]</sup>。既往的一些对啮齿动物<sup>[73]</sup>和人类<sup>[74]</sup>的研究表明,VNS可能是一种减少焦虑的有效方法。虽然在健康人群中开展的tVNS改善焦虑的研究结果并不一致<sup>[75]</sup>,但对于特定患病群体(如患有ASD、癫痫),tVNS仍显示积极的疗效<sup>[76]</sup>。目前VNS对焦虑的疗效尚无定论,亟待更多临床研究的支持。

### 3.3 双相情感障碍

新诊断癫痫患者共病双相情感障碍的风险可

高于抑郁症(23.5% vs. 7.2%)<sup>[77]</sup>。VNS治疗双向情感障碍患者的结果表明,VNS有助于改善双相情感障碍患者的抑郁程度<sup>[78]</sup>,同时不增加躁狂发作的风险<sup>[79]</sup>。即使少数单相抑郁患者在VNS治疗后出现了躁狂发作,可能也是因为VNS引发了这些患者未被识别的双相障碍。通过调整VNS参数,可以对躁狂症状进行安全的管理,并长期控制复发<sup>[80]</sup>。

### 3.4 多动-注意力缺陷

儿童癫痫患者罹患多动-注意力缺陷(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)的风险约为普通人群的2倍<sup>[81]</sup>。目前还没有研究直接评估VNS对ADHD患者的影响,一些对非ADHD患者的试验已经产生了积极的结果——iVNS被认为可以增强ADHD患者所缺乏的错误后减慢<sup>[82]</sup>与反应抑制<sup>[83]</sup>。更多的证据也表明,taVNS可以增强认知灵活性、一般适应性控制、持续注意力和社交能力<sup>[84]</sup>,这表明它在减轻ADHD患者的注意力不集中的潜力。但目前尚未有VNS用于治疗ADHD的临床试验。

## 4 小结与展望

VNS在多种癫痫共患病中都展现出治疗潜力,为了实现应用VNS最大的临床获益,需要关注以下方面。首先,最佳参数尚不清楚,表2总结了近年来VNS在抑郁、卒中后上肢功能康复随机临床试验中使用的参数,以及在肥胖、偏头痛关键性随机临床试验中使用的参数<sup>[85-101]</sup>。今后应开展各类共病患者应用不同VNS参数的随机对照临床试验,以确定可最大化疗效的最优治疗策略,然而考虑到迷走神经的高度变异性,可能个体化参数设置是未来的发展方向,因此寻找与疗效相关的可检测标志物(如影像学)亦十分关键。其次,tVNS的疗效与机制也值得进一步探讨,考虑到tVNS无创性的优势,VNS将来的发展可能向tVNS倾斜,安全而有效的tVNS将在临床工作中更受青睐。最后,鉴于VNS具有广泛治疗癫痫共患病的潜力,研究VNS是否为患有共患病癫痫患者带来额外获益,可望提高患者预后,促进患者回归正常社会生活。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

### 参考文献

- 1 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册(2023修订版). 北京: 人民卫生出版社, 2023: 119.
- 2 Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*, 2016,

表 2 VNS 在癫痫共病临床试验中使用的参数

共患病	作者	年份	刺激模式	电流 (mA)	频率 (Hz)	脉冲宽度 (μs)	开/关时间	使用时间
抑郁	Conway, et al <sup>[85]</sup>	2020	iVNS	1.5	20	250	30 s/5 min	24 h/d
	Kim, et al <sup>[86]</sup>	2021	iVNS	≥ 1.5	30	500	30 s/5 min	24 h/d
	Evensen, et al <sup>[19]</sup>	2022	taVNS	0.1 ~ 5.0	25	未提供	30 s/30 s	4 h/d, 仅白天
	Zhang, et al <sup>[87]</sup>	2022	taVNS	4 ~ 6	20	<1 000	未提供	30 min/次, 2次/d, 5天/周, 共6个
	Kavakbasi, et al <sup>[18]</sup>	2024	iVNS	1.5	20	250	30 s/5 min	24 h/d
卒中后 上肢 康复	Wu, et al <sup>[46]</sup>	2020	taVNS	最大耐受值	20	300	30 s/5 min	30 min/d, 持续15 d
	Chang, et al <sup>[88]</sup>	2021	taVNS	0.1 ~ 5.0	30	300	配对康复训练, 0.5 s/次	每次康复训练刺激256次
	Dawson, et al <sup>[5]</sup>	2021	iVNS	0.8	30	100	配对康复训练, 0.5 s/次	30 min/次, 3次/周, 持续6周
	Li, et al <sup>[89]</sup>	2022	taVNS	最大耐受值	20	300	30 s/5 min	20 min/次, 5次/周, 持续4周
	Francisco, et al <sup>[90]</sup>	2023	iVNS	0.8	30	100	配对康复训练, 0.5 s/次	30 min/次, 每天≤8次, 持续6周
	Badran, et al <sup>[91]</sup>	2023	taVNS	1 ~ 3	25	500	配对康复训练, 5 s/次	当肌电系统检测到肌肉活动时
	Colombo, et al <sup>[92]</sup>	2023	taVNS	不引起疼痛	未提供	未提供	康复训练开始前持续刺激	15 min/次
	Wang, et al <sup>[93]</sup>	2024	taVNS	≤ 10	25	500	30 s/30 s	1 h/次
	Lin, et al <sup>[48]</sup>	2024	taVNS	0.8	30	100	配对康复训练, 0.5 s/次	30 min/次, 3次/周, 持续6周
	肥胖	Pardo, et al <sup>[52]</sup>	2007	iVNS	0.25 ~ 1.50	30	500	30 s/5 min
Camilleri, et al <sup>[94]</sup>		2008	VBolc	未提供	5 000	未提供	120 s/5 min	12 h/d
Sarr, et al <sup>[95]</sup>		2012	VBolc	3 ~ 8	5 000	未提供	5 min/5 min	9 ~ 16 h/d
Huang, et al <sup>[96]</sup>		2014	taVNS	1	20	<1 000	未提供	20 min/次, 餐后半小时开始
Ikramuddin, et al <sup>[97]</sup>		2014	VBolc	1 ~ 8	5 000	90	5 min/5 min	13 h/d
偏头痛	Straube, et al <sup>[98]</sup>	2015	taVNS	不引起疼痛	1或25	250	30 s/30 s	4 h/d
	Silberstein, et al <sup>[99]</sup>	2016	tcVNS	≤ 60	未提供	未提供	未提供	5次/d
	Grazzi, et al <sup>[100]</sup>	2018	tcVNS	峰值60	25	200	未提供	偏头痛发作后20min内刺激120 s
	Zhang, et al <sup>[101]</sup>	2021	taVNS	1.5 ~ 5.0	1	200	未提供	30 min/次, 4周完成12次

15(1): 106-115.

3 Schachter SC, Saper CB. Vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 1998, 39(7): 677-686.

4 Kamel LY, Xiong W, Gott BM, et al. Vagus nerve stimulation: an update on a novel treatment for treatment-resistant depression. *J Neurol Sci*, 2022, 434: 120171.

5 Dawson J, Liu CY, Francisco GE, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1545-1553.

6 Hampton T. Efforts seek to develop systematic ways to objectively assess surgeons' skills. *JAMA*, 2015, 313(8): 782-784.

7 Goadsby PJ, Grosberg BM, Mauskop A, et al. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia*, 2014, 34(12): 986-993.

8 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.

9 Stefan H, Kreiselmeier G, Kerling F, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: a

proof of concept trial. *Epilepsia*, 2012, 53(7): e115-118.

10 Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. VNS parameters for clinical response in Epilepsy. *Brain Stimul*, 2022, 15(3): 814-821.

11 Mylavarapu RV, Kanumuri VV, de Rivero Vaccari JP, et al. Importance of timing optimization for closed-loop applications of vagus nerve stimulation. *Bioelectron Med*, 2023, 9(1): 8.

12 Voges BR. Bi-level VNS therapy with different therapy modes at night and daytime improves seizures and quality of life in a patient with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav Rep*, 2023, 24: 100633.

13 Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia*, 1999, 40 Suppl 10: S21-47.

14 Ettinger AB, Weisbrot DM, Nolan EE, et al. Symptoms of depression and anxiety in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia*, 1998, 39(6): 595-599.

15 Parker AP, Polkey CE, Binnie CD, et al. Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. *Pediatrics*, 1999, 103(4 Pt 1): 778-782.

16 Assenza G, Tombini M, Lanzone J, et al. Antidepressant effect of vagal nerve stimulation in epilepsy patients: a systematic review. *Neurol Sci*, 2020, 41(11): 3075-3084.

- 17 Demyttenaere K, Costa T, Kavakbasi E, *et al.* Baseline characteristics of a European patient population with difficult-to-treat depression (RESTORE-LIFE) treated with adjunctive vagus nerve stimulation. *J Affect Disord*, 2024, 344: 284-291.
- 18 Kavakbasi E, Bauermeister H, Lemcke L, *et al.* Impact of adjunctive VNS on drug load, depression severity, and number of neuromodulatory maintenance treatments. *Brain Sci*, 2024, 14(2).
- 19 Evensen K, Jorgensen MB, Sabers A, *et al.* Transcutaneous vagal nerve stimulation in treatment-resistant depression: a feasibility study. *Neuromodulation*, 2022, 25(3): 443-449.
- 20 Tan C, Qiao M, Ma Y, *et al.* The efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in the treatment of depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord*, 2023, 337: 37-49.
- 21 McAllister-Williams RH, Bulmer S, Newton K, *et al.* Assessment for vagus nerve stimulation in patients with difficult-to-treat depression: a model from the Newcastle Regional Affective Disorders Service (RADS). *J Affect Disord*, 2021, 280(Pt A): 315-318.
- 22 Reif-Leonhard C, Reif A, Baune BT, *et al.* Vagus nerve stimulation for difficult to treat depression. *Nervenarzt*, 2022, 93(9): 921-930.
- 23 Aboubakr O, Domenech P, Heurtebise I, *et al.* Vagus nerve stimulation allows to cease maintenance electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a retrospective monocentric case series. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1305603.
- 24 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.
- 25 Krahl SE, Clark KB, Smith DC, *et al.* Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 1998, 39(7): 709-714.
- 26 Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, *et al.* Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res*, 1995, 20(3): 221-227.
- 27 Walker BR, Easton A, Gale K. Regulation of limbic motor seizures by GABA and glutamate transmission in nucleus tractus solitarius. *Epilepsia*, 1999, 40(8): 1051-1057.
- 28 Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol*, 2008, 85(1): 1-74.
- 29 Lesperance P, Desbeaumes Jodoin V, Drouin D, *et al.* Vagus nerve stimulation modulates inflammation in treatment-resistant depression patients: a pilot study. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5).
- 30 Sun L, Ma S, Yu Y, *et al.* Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation ameliorates adolescent depressive- and anxiety-like behaviors via hippocampus glycolysis and inflammation response. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(2): e14614.
- 31 Liu C, Tang H, Liu C, *et al.* Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for post-stroke depression: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*, 2024, 354: 82-88.
- 32 Wang Y, Zhan G, Cai Z, *et al.* Vagus nerve stimulation in brain diseases: therapeutic applications and biological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 127: 37-53.
- 33 de Jonge WJ, van der Zanden EP, The FO, *et al.* Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the JAK2-STAT3 signaling pathway. *Nat Immunol*, 2005, 6(8): 844-851.
- 34 Inserra A, Rogers GB, Licinio J, *et al.* The microbiota-inflammasome hypothesis of major depression. *Bioessays*, 2018, 40(9): e1800027.
- 35 Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Vagus nerve stimulation at the interface of brain-gut interactions. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2019, 9(8).
- 36 Kaczmarczyk R, Tejera D, Simon BJ, *et al.* Microglia modulation through external vagus nerve stimulation in a murine model of Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2017.
- 37 Chen X, He X, Luo S, *et al.* Vagus nerve stimulation attenuates cerebral microinfarct and colitis-induced cerebral microinfarct aggravation in mice. *Front Neurol*, 2018, 9: 798.
- 38 Bansal V, Ryu SY, Lopez N, *et al.* Vagal stimulation modulates inflammation through a ghrelin mediated mechanism in traumatic brain injury. *Inflammation*, 2012, 35(1): 214-220.
- 39 Lubbers T, de Haan JJ, Luyer MD, *et al.* Cholecystokinin/Cholecystokinin-1 receptor-mediated peripheral activation of the afferent vagus by enteral nutrients attenuates inflammation in rats. *Ann Surg*, 2010, 252(2): 376-382.
- 40 Stock S, Uvnäs-Moberg K. Increased plasma levels of oxytocin in response to afferent electrical stimulation of the sciatic and vagal nerves and in response to touch and pinch in anaesthetized rats. *Acta Physiol Scand*, 1988, 132(1): 29-34.
- 41 Chen Z, Churilov L, Chen Z, *et al.* Association between implementation of a code stroke system and poststroke epilepsy. *Neurology*, 2018, 90(13): e1126-e1133.
- 42 Dawson J, Pierce D, Dixit A, *et al.* Safety, feasibility, and efficacy of vagus nerve stimulation paired with upper-limb rehabilitation after ischemic stroke. *Stroke*, 2016, 47(1): 143-150.
- 43 Kimberley TJ, Pierce D, Prudente CN, *et al.* Vagus nerve stimulation paired with upper limb rehabilitation after chronic stroke. *Stroke*, 2018, 49(11): 2789-2792.
- 44 Dawson J, Abdul-Rahim AH. Paired vagus nerve stimulation for treatment of upper extremity impairment after stroke. *Int J Stroke*, 2022, 17(10): 1061-1066.
- 45 Baig SS, Kamarova M, Ali A, *et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) in stroke: the evidence, challenges and future directions. *Auton Neurosci*, 2022, 237: 102909.
- 46 Wu D, Ma J, Zhang L, *et al.* Effect and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on recovery of upper limb motor function in subacute ischemic stroke patients: a randomized pilot study. *Neural Plast*, 2020, 2020: 8841752.
- 47 Nicolai EN, Larco JA, Madhani SI, *et al.* Vagus nerve stimulation using an endovascular electrode array. *J Neural Eng*, 2023, 20(4).
- 48 Lin S, Rodriguez CO, Wolf SL. Vagus nerve stimulation paired with upper extremity rehabilitation for chronic ischemic stroke: contribution of dosage parameters. *Neurorehabil Neural Repair*, 2024, 38(8): 607-615.
- 49 Ma J, Qiao P, Li Q, *et al.* Vagus nerve stimulation as a promising adjunctive treatment for ischemic stroke. *Neurochem Int*, 2019, 131: 104539.
- 50 Du L, He X, Xiong X, *et al.* Vagus nerve stimulation in cerebral stroke: biological mechanisms, therapeutic modalities, clinical applications, and future directions. *Neural Regen Res*, 2024, 19(8): 1707-1717.

- 51 Nazish S. Obesity and metabolic syndrome in patients with epilepsy, their relation with epilepsy control. *Ann Afr Med*, 2023, 22(2): 136-144.
- 52 Pardo JV, Sheikh SA, Kuskowski MA, *et al.* Weight loss during chronic, cervical vagus nerve stimulation in depressed patients with obesity: an observation. *Int J Obes (Lond)*, 2007, 31(11): 1756-1759.
- 53 Shikora SA, Toouli J, Herrera MF, *et al.* Intermittent vagal nerve block for improvements in obesity, cardiovascular risk factors, and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: 2-year results of the VBLOC DM2 study. *Obes Surg*, 2016, 26(5): 1021-1028.
- 54 Yuan H, Silberstein SD. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: part I. *Headache*, 2016, 56(1): 71-78.
- 55 de Lartigue G. Role of the vagus nerve in the development and treatment of diet-induced obesity. *J Physiol*, 2016, 594(20): 5791-5815.
- 56 Yu Y, He X, Zhang J, *et al.* Transcutaneous auricular vagal nerve stimulation inhibits hypothalamic P2Y1R expression and attenuates weight gain without decreasing food intake in Zucker diabetic fatty rats. *Sci Prog*, 2021, 104(2): 368504211009669.
- 57 Alicart H, Heldmann M, Gottlich M, *et al.* Modulation of visual processing of food by transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS). *Brain Imaging Behav*, 2021, 15(4): 1886-1897.
- 58 Dai F, Yin J, Chen JDZ. Effects and mechanisms of vagal nerve stimulation on body weight in diet-induced obese rats. *Obes Surg*, 2020, 30(3): 948-956.
- 59 Korenblik V, Brouwer ME, Korosi A, *et al.* Are neuromodulation interventions associated with changes in the gut microbiota? A systematic review. *Neuropharmacology*, 2023, 223: 109318.
- 60 Kadima N KR, Zack M, Helmers S. Comorbidity in adults with epilepsy--United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2013, 62(43): 849-853.
- 61 Kirchner A, Birklein F, Stefan H, *et al.* Left vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain. *Neurology*, 2000, 55(8): 1167-1171.
- 62 Evers S. Non-invasive neurostimulation methods for acute and preventive migraine treatment-a narrative review. *J Clin Med*, 2021, 10(15).
- 63 Moisset X, Pereira B, Ciampi de Andrade D, *et al.* Neuromodulation techniques for acute and preventive migraine treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain*, 2020, 21(1): 142.
- 64 Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Non-invasive neuromodulation of the cervical vagus nerve in rare primary headaches. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2023, 4: 1062892.
- 65 Hord ED, Evans MS, Mueed S, *et al.* The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J Pain*, 2003, 4(9): 530-534.
- 66 Hu B, Akerman S, Goadsby PJ. Characterization of opioidergic mechanisms related to the anti-migraine effect of vagus nerve stimulation. *Neuropharmacology*, 2021, 195: 108375.
- 67 Huang Y, Zhang Y, Hodges S, *et al.* The modulation effects of repeated transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on the functional connectivity of key brainstem regions along the vagus nerve pathway in migraine patients. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1160006.
- 68 Takizawa T, Ayata C, Chen SP. Therapeutic implications of cortical spreading depression models in migraine. *Prog Brain Res*, 2020, 255: 29-67.
- 69 Pacheva I, Ivanov I, Yordanova R, *et al.* Epilepsy in children with autistic spectrum disorder. *Children (Basel)*, 2019, 6(2).
- 70 Wang Z, Yuan X, Zhang Q, *et al.* Effects of stable vagus nerve stimulation efficacy on autistic behaviors in ten pediatric patients with drug resistant epilepsy: an observational study. *Front Pediatr*, 2022, 10: 846301.
- 71 van Hoorn A, Carpenter T, Oak K, *et al.* Neuromodulation of autism spectrum disorders using vagal nerve stimulation. *J Clin Neurosci*, 2019, 63: 8-12.
- 72 Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, *et al.* Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia*, 2017, 58(6): 973-982.
- 73 Souza RR, Oleksiak CR, Tabet MN, *et al.* Vagus nerve stimulation promotes extinction generalization across sensory modalities. *Neurobiol Learn Mem*, 2021, 181: 107425.
- 74 Millan MJ. Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder: focus on its distinctive mechanism of action. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2022, 12: 20451253221105128.
- 75 Burger AM, Van Diest I, Van der Does W, *et al.* The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on fear generalization and subsequent fear extinction. *Neurobiol Learn Mem*, 2019, 161: 192-201.
- 76 Shivaswamy T, Souza RR, Engineer CT, *et al.* Vagus nerve stimulation as a treatment for fear and anxiety in individuals with autism spectrum disorder. *J Psychiatr Brain Sci*, 2022, 7(4).
- 77 Chang HJ, Liao CC, Hu CJ, *et al.* Psychiatric disorders after epilepsy diagnosis: a population-based retrospective cohort study. *PLoS One*, 2013, 8(4): e59999.
- 78 McAllister-Williams RH, Sousa S, Kumar A, *et al.* The effects of vagus nerve stimulation on the course and outcomes of patients with bipolar disorder in a treatment-resistant depressive episode: a 5-year prospective registry. *Int J Bipolar Disord*, 2020, 8(1): 13.
- 79 Mutz J. Brain stimulation treatment for bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2023, 25(1): 9-24.
- 80 Salloum NC, Walker MC, Gangwani S, *et al.* Emergence of mania in two middle-aged patients with a history of unipolar treatment-refractory depression receiving vagus nerve stimulation. *Bipolar Disord*, 2017, 19(1): 60-64.
- 81 Socanski D, Aurlien D, Herigstad A, *et al.* Epilepsy in a large cohort of children diagnosed with attention deficit/hyperactivity disorders (ADHD). *Seizure*, 2013, 22(8): 651-655.
- 82 Sellaro R, van Leusden JW, Tona KD, *et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation enhances post-error slowing. *J Cogn Neurosci*, 2015, 27(11): 2126-2132.
- 83 Schevernels H, van Bochove ME, De Taeye L, *et al.* The effect of vagus nerve stimulation on response inhibition. *Epilepsy Behav*, 2016, 64(Pt A): 171-179.
- 84 Jacobs GR, Voineskos AN, Hawco C, *et al.* Integration of brain and behavior measures for identification of data-driven groups cutting across children with ASD, ADHD, or OCD. *Neuropsychopharmacology*, 2021, 46(3): 643-653.
- 85 Conway CR, Olin B, Aaronson ST, *et al.* A prospective, multi-center randomized, controlled, blinded trial of vagus nerve stimulation for difficult to treat depression: a novel design for a novel treatment. *Contemp Clin Trials*, 2020, 95: 106066.
- 86 Kim JS, Kim DY, Jo HJ, *et al.* Effect of long-term treatment with vagus nerve stimulation on mood and quality of life in Korean

- patients with drug-resistant epilepsy. *J Clin Neurol*, 2021, 17(3): 385-392.
- 87 Zhang ZQ, Guo ZP, Lv XY, *et al.* Effect and neural mechanisms of the transcutaneous vagus nerve stimulation for relapse prevention in patients with remitted major depressive disorder: protocol for a longitudinal study. *BMJ Open*, 2022, 12(2): e050446.
- 88 Chang JL, Coggins AN, Saul M, *et al.* Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (tAVNS) delivered during upper limb interactive robotic training demonstrates novel antagonist control for reaching movements following stroke. *Front Neurosci*, 2021, 15: 767302.
- 89 Li JN, Xie CC, Li CQ, *et al.* Efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation combined with conventional rehabilitation training in acute stroke patients: a randomized controlled trial conducted for 1 year involving 60 patients. *Neural Regen Res*, 2022, 17(8): 1809-1813.
- 90 Francisco GE, Engineer ND, Dawson J, *et al.* Vagus nerve stimulation paired with upper-limb rehabilitation after stroke: 2- and 3-year follow-up from the pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*, 2023, 104(8): 1180-1187.
- 91 Badran BW, Peng X, Baker-Vogel B, *et al.* Motor activated auricular vagus nerve stimulation as a potential neuromodulation approach for post-stroke motor rehabilitation: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair*, 2023, 37(6): 374-383.
- 92 Colombo M, Aggujaro S, Lombardi N, *et al.* Motor and cognitive modulation of a single session of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in post stroke patients: a pilot study. *IEEE Open J Eng Med Biol*, 2023, 4: 292-299.
- 93 Wang MH, Wang YX, Xie M, *et al.* Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation with task-oriented training improves upper extremity function in patients with subacute stroke: a randomized clinical trial. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1346634.
- 94 Camilleri M, Toouli J, Herrera MF, *et al.* Selection of electrical algorithms to treat obesity with intermittent vagal block using an implantable medical device. *Surg Obes Relat Dis*, 2009, 5(2): 224-229; discussion 229-230.
- 95 Sarr MG, Billington CJ, Brancatisano R, *et al.* The EMPOWER study: randomized, prospective, double-blind, multicenter trial of vagal blockade to induce weight loss in morbid obesity. *Obes Surg*, 2012, 22(11): 1771-1782.
- 96 Huang F, Dong J, Kong J, *et al.* Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on impaired glucose tolerance: a pilot randomized study. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 203.
- 97 Ikramuddin S, Blackstone RP, Brancatisano A, *et al.* Effect of reversible intermittent intra-abdominal vagal nerve blockade on morbid obesity: the ReCharge randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, 312(9): 915-922.
- 98 Straube A, Ellrich J, Eren O, *et al.* Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *J Headache Pain*, 2015, 16: 543.
- 99 Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, *et al.* Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: the EVENT study. *Neurology*, 2016, 87(5): 529-538.
- 100 Grazzi L, Tassorelli C, de Tommaso M, *et al.* Practical and clinical utility of non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the acute treatment of migraine: a post hoc analysis of the randomized, sham-controlled, double-blind PRESTO trial. *J Headache Pain*, 2018, 19(1): 98.
- 101 Zhang Y, Huang Y, Li H, *et al.* Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) for migraine: an fMRI study. *Reg Anesth Pain Med*, 2021, 46(2): 145-150.

收稿日期: 2024-10-17 修回日期: 2025-02-11

## • 综述 •

# 儿童癫痫手术后停药复发的风险研究进展



袁庆庆, 操德智

深圳市儿童医院 神经内科 (深圳 518038)

**【摘要】** 癫痫是儿童最常见神经系统疾病之一, 约 2/3 的患者在经过药物治疗后可实现癫痫无发作, 但仍有一部分药物难治性癫痫需要进行手术治疗, 癫痫外科手术包括切除性手术、离断性手术和姑息性手术等, 手术可使 30%~40% 药物难治性癫痫得到充分控制。对于癫痫术后完全无发作的病例, 临床医生通常选择在癫痫手术后癫痫无发作 1~2 年后停用抗癫痫发作药物, 但关于儿童癫痫患者手术后是否停药、多久停药、停药时机等一直存在争议, 尚缺乏统一的指南。本文将对儿童癫痫患者手术后停药复发的风险进行综合分析和总结。

**【关键词】** 癫痫; 手术治疗; 停药; 复发; 危险因素

## Research progress of risk factors for recurrence of drug withdrawal after epilepsy surgery in children

YUAN Qingqing, CAO Dezhi

Department of Neurology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China

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

**【Abstract】** Epilepsy is one of the most common neurological diseases in children, about 2/3 can be seizure-free after anti-seizure medications (ASMs) treatment, but there are still some drug-resistant epilepsy (DRE) need surgical treatment, epilepsy surgery including excision surgery, dissociation surgery and palliative surgery, surgery can make 30%~40% DRE fully controlled. Clinicians usually choose to discontinue ASMs after seizure-free for 1 to 2 years after epilepsy surgery, but there has been controversy about whether to discontinue ASMs after surgery in children with epilepsy, how long to discontinue ASMs, the timing of ASMs withdrawal, and there is still a lack of unified guidelines. This article will comprehensively analyze and summarize the risk of recurrence after ASMs withdrawal in children with epilepsy.

**【Key words】** Epilepsy; Surgical treatment; Drug withdrawal; Recurrence; Risk factors

癫痫具有发作性、短暂性、重复性等特点, 是儿童最常见的神经系统疾病之一。据统计, 全球有大约 5 000 万癫痫患者<sup>[1]</sup>, 超过 1 000 万为儿童患者<sup>[2]</sup>, 婴儿期的发病率最高<sup>[3]</sup>。频繁的癫痫发作可导致发育倒退<sup>[4]</sup>, 虽然抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 治疗是目前控制癫痫的主要方法, 但约 30% 的患者对药物治疗无效。对于这部分患者来说, 手术是最有效的治疗方法。有效的癫痫手术可改善癫痫患儿的认知、发育, 从而提高生活质量。然而, 手术后停药复发成为了困扰儿童癫痫患者的一个严重问题。需要引起临床医生的高度重视。

## 1 儿童癫痫的手术方式

约 2/3 癫痫患者在经过药物治疗后可实现癫痫无发作, 但仍有一部分药物难治性癫痫需要进行手术治疗, 手术治疗给部分药物难治性癫痫患者提供了治愈的机会, 并相应提高了生活质量。目前常见的治疗方法包括切除性手术、离断性手术等根治性手术和胼胝体切开术、神经调控手术等姑息性手术<sup>[5]</sup>。目前普遍采用 Engel 分级评价术后癫痫的发作情况<sup>[6]</sup>。

### 1.1 切除/离断性手术

切除/离断性手术是儿童癫痫手术最常用的方法。包括脑叶或多脑叶切除/离断、大脑半球切除/离断、病灶切除等, 切除性手术是在准确定位致痫灶后对其彻底切除, 离断性手术则是切断异常放电的途径。当致痫灶涉及多个脑叶, 手术需要选择多脑叶切除/离断或大脑半球切除/离断, 大脑半球切

DOI: 10.7507/2096-0247.202412003

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



除术是将致痫灶单侧的大脑半球皮质完全或次全切除,分为经典的大脑半球切除术、功能性大脑半球切除术和改良式大脑半球切除术等,多用于皮质发育不良、单侧巨脑回畸形、Sturge-Weber综合征和 Rasmussen 脑炎等单侧半球上的损伤<sup>[7]</sup>。病灶切除多用于局灶性皮质发育不良 (focal cortical dysplasia, FCD)、肿瘤、海绵状血管瘤等结构性癫痫。其中, FCD 是儿童药物难治性癫痫最常见的病因<sup>[8]</sup>。一项回顾性研究分析了 58 例接受切除性手术的 FCD 患者,分析结果显示 62% 的患者在术后 2 年达到 Engel I 级, 58% 的患者在术后 5 年达到 Engel I 级, 以上数据表示癫痫手术是明显有效的, 半数以上的难治性癫痫患者术后实现无发作<sup>[9]</sup>。

## 1.2 姑息性手术

对于弥漫性和多灶性药物难治性癫痫患儿,不能行根治性手术时,可考虑胼胝体切开术 (corpus callosotomy, CC) 或迷走神经刺激术 (vagus nerve stimulation, VNS) 等姑息性手术。CC 可以阻断异常放电从一侧大脑半球扩散到另一侧大脑半球,对症状性全面性癫痫、失神发作、以及跌倒发作[常见于 Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS)、Doose 综合征等]有较好的疗效。VNS 植入脉冲发生器间断释放电流刺激迷走神经,促进中枢抑制性神经递质的增加,还能使大脑皮质脑电活动去同步化<sup>[10]</sup>、改变脑组织血流量<sup>[10]</sup>,从而减少癫痫发作,多用于特发性全面性癫痫。一项 meta 分析研究,纳入 58 项 1742 例患者,旨在分析 CC 后癫痫发作的结果,其中术后完全无发作的比率为 18.8%, 术后无跌倒发作的比率为 55.3%<sup>[11]</sup>。VNS 可使大约 50% 的患者癫痫发作频率降低 50% 以上<sup>[12]</sup>,其不良反应较 CC 多,但程度较 CC 轻,多为感染、声音嘶哑、声带麻痹、咳嗽等。CC 在减少癫痫发作频率方面较 VNS 更有效,且并发症(如裂脑综合征等)发生率较低<sup>[13]</sup>。Lancman 等<sup>[14]</sup>分析了 CC 与 VNS 治疗 LGS 后的癫痫发作减少率,结果发现 CC 治疗后约 80% LGS 患者失张力发作频率降低 50% 以上,约 70% 失张力发作频率降低 75% 以上。而 VNS 治疗后约 54.1% LGS 患者失张力发作频率降低 50% 以上,失张力发作频率降低 75% 以上的患者约 26.3%,可见,CC 治疗 LGS 的癫痫发作减少率明显优于 VNS。

## 1.3 局部毁损术

随着立体定向脑电图 (stereotactic electroencephalography, SEEG) 在全世界的推广及发展,现有的 SEEG 不仅是一种诊断工具,还可以作为一种治疗

方式以供选择<sup>[15]</sup>,即 SEEG 引导的射频热凝毁损术 (SEEG-guided radiofrequency thermocoagulation, SEEG- RFTC)。当常规手术有风险或有禁忌证时,可选择 SEEG- RFTC,个性化的根据患者 SEEG 探查结果对痫区域 (epileptogenic zone, EZ) 进行破坏,从而控致癫痫发作,SEEG- RFTC 已被证实是一种可行、可靠、耐受性良好且安全的手术<sup>[16]</sup>。EZ 越局限,SEEG- RFTC 效果越好,对于不能手术切除的 FCD、下丘脑错构瘤等病因的药物难治性癫痫可考虑行 SEEG- RFTC。SEEG- RFTC 的选择降低了开颅手术的比例,且某种程度上改善了有手术禁忌证病例的发作情况。

## 2 手术后停药复发现状

手术治疗控制癫痫无发作后需要进一步考虑停药问题。停用 ASM 不仅可以减少药物不良反应,对癫痫儿童生长发育、认知功能、生活质量等均有改善。一项欧洲 15 个中心开展的回顾性研究,纳入接受手术、术后随访至少 1 年、术后无发作开始减少 ASM 的 766 例儿童患者 (<18 岁),该项研究收集到其中 301 例患者术前术后社会心理评估时的 IQ 评分,旨在评估停用 ASM 对术后智商的影响,研究结果表明术后停用 ASM 可显著提高癫痫儿童认知功能<sup>[17]</sup>。停药需要面临复发的风险。多项研究报道癫痫手术患者减停 ASM 后癫痫的复发率为 19.2% ~ 41.5%<sup>[18-20]</sup>。一项大型 meta 分析研究,纳入 45 项仅接受药物治疗的研究 ( $n=7\,082$ ) 和 6 项接受手术治疗的研究 ( $n=1\,172$ ),旨在比较两组患者在减停 ASM 后不同时间间隔的复发率,研究结果表明在所有时间点,药物治疗组和手术治疗组间均无显著性差异,但手术治疗组平均复发率较低 (长期累积复发率 29% vs. 34%)<sup>[21]</sup>。Rathore 等<sup>[22]</sup>通过一项前瞻性研究发现前颞叶切除术后停用 ASM 后癫痫复发率为 24.8%,但其中 92.3% 在重新使用 ASM 后无癫痫发作。在颞外癫痫切除术后,只有少数患者可以成功停用 ASM。1/3 的复发患者在重新使用 ASM 后未能恢复癫痫控制<sup>[20]</sup>。由此可见,大部分手术治疗癫痫患者在无发作后可停药 ASM,且停用 ASM 后预后良好,多数复发患者在重新使用 ASM 后可以再次实现无发作。由于复发情况个体化差异较大,临床医生做停药决策前应谨慎评估患者病情。

## 3 手术治疗停药后的复发危险因素

长期使用 ASM 带来的副作用<sup>[23]</sup>,手术后继续



ASMs 治疗的高成本<sup>[24]</sup>, 以及患者扮演的长期“患者角色”<sup>[25]</sup>等促使家属和患者在实现癫痫无发作后迫切希望停用药物治疗。他们通常认为只有停药 ASMs 才算彻底治愈。手术后减少或停用 ASMs 可能不会改变长期预后, 但减少或停用 ASMs 可能会在随后的 1~2 年内增加癫痫复发的风险<sup>[26]</sup>。不同研究所报道的预测因素均不同, 所有的研究中, 并没有发现一致的预测因素, 且对于大多数研究的预测因素, 其结果甚至是矛盾的。不少研究发现, EZ 切除不完全、术后脑电图异常是手术后停药癫痫复发的独立预测因素<sup>[18-20, 27, 28]</sup>。而癫痫的持续时间、癫痫发作频率、手术时 ASMs 的种类、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 术后 ASMs 的减停药速度、MRI 病变范围 (局灶性/阴性或多灶性) 等与停用 ASMs 后癫痫复发可能有相关性。

### 3.1 致痫灶的处理不完全

研究发现, EZ 的完全切除是术后无癫痫发作的独立影响因素<sup>[27, 28]</sup>。癫痫手术后残留的致痫灶会增加患者手术后早期复发的风险, 致痫灶的切除不完全是手术后停用 ASMs 后癫痫复发的危险因素, Choi 等<sup>[19]</sup>对癫痫切除性手术的 FCD 患儿术后随访 2 年, 分析术后停用 ASMs 后癫痫复发率和癫痫复发的预测因素, 这项回顾性研究的结果表明致痫灶的切除不完全是停用 ASMs 后癫痫复发的独立预测因素。国外的一项 meta 分析在对 37 项已有的关于 FCD 手术治疗的研究进行二次分析后同样有次结果<sup>[27]</sup>。因此, 临床医生在对致痫灶处理不完全的患者进行术后的诊疗过程中, 需要谨慎停用 ASMs, 停药前采取一些措施来降低停药后癫痫复发的风险。

### 3.2 术后脑电图异常

脑电图是癫痫患者随诊评估病情最常用的辅助检查, 其异常结果对癫痫活动有重要意义。Choi 等<sup>[19]</sup>研究了 FCD 患者手术治疗后停用 ASMs 后的癫痫复发情况, 通过多因素分析发现术后脑电图异常是癫痫复发的危险因素。而有关颞外癫痫切除术患者停药后癫痫复发的回顾性研究也证实了术后脑电图异常是癫痫复发的危险因素<sup>[20]</sup>。对复发更有意义的异常脑电图主要是指有癫痫样放电。术后脑电图发作间期癫痫样放电会增加癫痫复发的风险, 也可能提示手术切除致痫灶的不完全<sup>[29]</sup>。对于术后脑电图存在癫痫样放电的患者, 需要更加谨慎的做出停药决策。

### 3.3 术后停药过早

一项回顾性研究发现, 颞叶癫痫手术后没有先兆且无癫痫发作时间  $\geq 1$  年是停用 ASMs 的前

提<sup>[30]</sup>。许多研究表明术后早期停药可能会增加癫痫复发的风险, 且停药后的癫痫复发往往更难以用药物控制<sup>[31]</sup>。Lachhwani 等<sup>[32]</sup>回顾性分析了 97 例接受癫痫手术且术后 6 个月内无癫痫发作的患者, 评估其停药与癫痫复发的相关性, 研究发现与癫痫手术后 >6 个月停药相比, <6 个月停药与癫痫复发有明显相关性 ( $P=0.003$ )。也有研究表明, 早期停止药物治疗不会影响长期的发作结果, 但可以更快的暴露手术的不完全成功, 识别需要持续药物治疗的儿童<sup>[1]</sup>。总的来说, 停药时间的早晚并不影响停药后的长期结局<sup>[33]</sup>, 但可以用早期停药来识别手术后需要持续药物治疗的儿童, 避免不需要药物治疗儿童因长期服药所致的不良后果。

### 3.4 癫痫的病因

近年来, 随着神经影像学 and 电生理技术的进步, 我们对癫痫病因的认识也不断深入, 根据国际抗癫痫联盟的最新分类, 癫痫病因可分为结构性、遗传性、免疫学、感染性、代谢性和不明原因<sup>[34]</sup>, 儿童癫痫较常见的病因为结构性及遗传性, 其中结构性病因如 FCD、海马硬化、肿瘤、血管畸形等所致癫痫其手术后停药后复发的风险也有所不同。其中, FCD 患者停药后相对其他患者更容易复发, FCD 是术后停药后癫痫复发的危险因素<sup>[20]</sup>。另外, 在儿童癫痫中遗传因素也占有很大比例, 某些基因突变也是复发的风险因素, 如 *SCN1A*、*TSC* 基因突变所致的癫痫术后更难实现无发作<sup>[35]</sup>。

### 3.5 癫痫综合征

癫痫综合征也影响着手术后停药后的复发, 一项研究 ( $n=77$ ) 发现, 诊断为青少年失神癫痫 (juvenile absence epilepsy, JAE) 的患者停药后癫痫的复发率为 31%, 明显低于青少年肌阵挛性癫痫 (juvenile myoclonic epilepsy, JME, 复发率 86%) 和仅有全身强直阵挛发作的癫痫 (epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone, EGTCSA, 复发率 70%), 研究的多因素分析结果提示 JAE 是复发的独立危险因素<sup>[36]</sup>。此外, West 综合征、LGS 等也是临床上治疗困难的癫痫综合征, 对于以上癫痫综合征患者的术后停药更应该警惕复发问题。

### 3.6 其他因素及预测模型

手术年龄较大, 癫痫病程长、停药前有癫痫复发等也可能在手术治疗停药后影响癫痫复发<sup>[22, 37]</sup>。针对手术治疗停药后复发问题, 临床医生应该谨慎停药, 可以借助预测模型初步判断停药复发的风险, 现有的较成熟的儿童癫痫手术后停药复发预测模型是 Lamberink 等<sup>[38]</sup>在 2018 年建立的用于个体

化预测儿童癫痫手术后停用 ASMs 后癫痫复发的风险。通过回顾分析了 2000 年—2008 年在欧洲 15 个癫痫中心接受癫痫手术的 766 例儿童癫痫患者,采用逆向选择法选取最强预测因子,建立预测模型,该模型可用于预测癫痫手术后 2 年和 5 年的复发风险以及癫痫手术后长期无癫痫发作的概率。预测癫痫手术后 2 年和 5 年的复发风险的因素为:停用 ASMs 时的年龄、ASMs 减量的时间、术前 MRI、术后脑电图、病灶切除的完全性。预测癫痫手术后长期无癫痫发作的因素有:术前癫痫每天发作的频率、手术时 ASMs 的数量、病灶切除的完全性。恰当的应用临床预测模型,可以大致判断患者的复发风险,从而指导临床停药决策。

#### 4 手术后停药时机

关于儿童癫痫患者手术后是否停药,多久停药,停药时机等一直存在争议,没有明确指南规范停药时机。癫痫患者至少 10 年没有癫痫发作,且至少近 5 年没有使用 ASMs,才能认为癫痫已经痊愈(癫痫不再发)<sup>[39]</sup>。因此,停药后长期无发作是判断癫痫是否痊愈(根治)的前提。2021 年美国神经病学学会指南推荐(B 级),对于儿童癫痫患者,至少 18~24 个月无癫痫发作,若复查的脑电图没有癫痫样放电,可在医生和监护人一致同意的情况下考虑停药<sup>[31]</sup>。对于癫痫术后完全无发作的病例,临床医生通常选择在癫痫手术后无癫痫发作 1~2 年后停用 ASMs。一项儿童癫痫手术后早期(6 个月)停药相关的回顾性研究,纳入了 145 例患儿,中位随访时间为 40 个月。99 例(68.3%)患儿术后尝试早期减药,其中 87 例(60.0%)患儿在减药期间保持脑电图正常,并在术后 6~58 个月[平均(13.2±9.1)个月]停药。9 例(9.1%)患儿在 ASMs 减少期出现癫痫复发,10 例(11.5%)患儿在 ASMs 停止后出现复发。分析结果提示在癫痫手术后达到 6 个月无癫痫发作且脑电图没有癫痫样放电的儿童患者停药是可行和安全的<sup>[18]</sup>。由于不同癫痫患者在临床特征、脑电图、影像学及致痫灶病理类型等方面的差异,停药决策也应该个性化处理。

#### 5 小结与展望

约 1/3 癫痫患者对药物治疗无效<sup>[40]</sup>,手术治疗是其可以选择的控制癫痫发作的最有效的手段。儿童大脑可塑性较成人良好,由于儿童大脑发育不成熟,其受 ASMs 的影响较成人明显,已有研究表明手术越早预后越好<sup>[41]</sup>,因此,针对患有难治性癫

痫的儿童应该尽早进行专业的评估,可以手术的尽早手术,避免长期癫痫发作以及使用 ASMs 所导致的不良后果。手术后停药复发是儿童癫痫患者面临的一个严重问题,需要引起临床医生的高度重视。针对手术后停药复发的问题,对于具有致痫灶切除不完全、术后脑电图异常等术后停药复发危险因素的患者,临床医生可以采取一些措施来进行预防和治疗。应该进一步探讨手术后停药复发的机制,寻找更有效的预防和治疗方法,为儿童癫痫患者的临床治疗提供更多的参考依据。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 Winter SF, Walsh D, Amos A, *et al*. The WHO intersectoral global action plan and epilepsy cascade target: towards a roadmap for implementation. *Seizure*, 2022, 103: 148-150.
- 2 Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet*, 2006, 367(9509): 499-524.
- 3 Fine A, Wirrell EC. Seizures in children. *Pediatrics in Review*, 2020, 41(7): 321-347.
- 4 Czochanska J, Langner-Tyszka B, Losiowski Z, *et al*. Children who develop epilepsy in the first year of life: a prospective study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 1994, 36(4): 345-350.
- 5 Rugg-Gunn F, Miserocchi A, McEvoy A. Epilepsy surgery. *Practical Neurology*, 2020, 20(1): 4-14.
- 6 Chisolm PF, Warner JD, Hale AT, *et al*. Quantifying and reporting outcome measures in pediatric epilepsy surgery: a systematic review. *Epilepsia*, 2022, 63(11): 2754-2781.
- 7 Kim JS, Park EK, Shim KW, *et al*. Hemispherotomy and functional hemispherectomy: indications and outcomes. *Journal of Epilepsy Research*, 2018, 8(1): 1-5.
- 8 Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, *et al*. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377(17): 1648-1656.
- 9 Choi SA, Kim SY, Kim H, *et al*. Surgical outcome and predictive factors of epilepsy surgery in pediatric isolated focal cortical dysplasia. *Epilepsy Research*, 2018, 139: 54-59.
- 10 Sangare A, Marchi A, Pruvost-Robieux E, *et al*. The effectiveness of vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy correlates with vagus nerve stimulation-induced electroencephalography desynchronization. *Brain Connectivity*, 2020, 10(10): 566-577.
- 11 Chan AY, Rolston JD, Lee B, *et al*. Rates and predictors of seizure outcome after corpus callosotomy for drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*, 2019, 130(4): 1193-1202.
- 12 González HFJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurosurgery Clinics of North America*, 2019, 30(2): 219-230.
- 13 Rolston JD, Englot DJ, Wang DD, *et al*. Corpus callosotomy versus vagus nerve stimulation for atonic seizures and drop attacks: a systematic review. *Epilepsy & Behavior*, 2015, 51: 13-17.
- 14 Lancman G, Virk M, Shao H, *et al*. Vagus nerve stimulation vs. corpus callosotomy in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: a meta-analysis. *Seizure*, 2013, 22(1): 3-8.

- 15 Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, *et al.* French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiologie Clinique*, 2018, 48(1): 5-13.
- 16 Catenox H, Bourdillon P, Guénot M, *et al.* The combination of stereo-EEG and radiofrequency ablation. *Epilepsy Research*, 2018, 142: 117-120.
- 17 Boshuisen K, van Schooneveld MMJ, Uiterwaal CSPM, *et al.* Intelligence quotient improves after antiepileptic drug withdrawal following pediatric epilepsy surgery. *Annals of Neurology*, 2015, 78(1): 104-114.
- 18 Wu Y, Zhang Z, Liang P, *et al.* Early antiseizure medication withdrawal and risk of seizure recurrence in children after epilepsy surgery: a retrospective study. *Epilepsy & Behavior*, 2024, 150: 109556.
- 19 Choi SA, Kim SY, Kim WJ, *et al.* Antiepileptic drug withdrawal after surgery in children with focal cortical dysplasia: seizure recurrence and its predictors. *Journal of Clinical Neurology*, 2019, 15(1): 84.
- 20 Menon R, Rathore C, Sarma SP, *et al.* Feasibility of antiepileptic drug withdrawal following extratemporal resective epilepsy surgery. *Neurology*, 2012, 79(8): 770-776.
- 21 Lamberink HJ, Otte WM, Geleijns K, *et al.* Antiepileptic drug withdrawal in medically and surgically treated patients: a meta-analysis of seizure recurrence and systematic review of its predictors. *Epileptic Disorders*, 2015, 17(3): 211-228.
- 22 Rathore C, Panda S, Sarma PS, *et al.* How safe is it to withdraw antiepileptic drugs following successful surgery for mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia*, 2011, 52(3): 627-635.
- 23 Cramer JA, Mintzer S, Wheless J, *et al.* Adverse effects of antiepileptic drugs: a brief overview of important issues. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2010, 10(6): 885-891.
- 24 Langfitt JT, Holloway RG, McDermott MP, *et al.* Health care costs decline after successful epilepsy surgery. *Neurology*, 2007, 68(16): 1290-1298.
- 25 Cole AJ, Wiebe S. Debate: Should antiepileptic drugs be stopped after successful epilepsy surgery? *Epilepsia*, 2008, 49(Suppl 9): 29-34.
- 26 Yardi R, Irwin A, Kayyali H, *et al.* Reducing versus stopping antiepileptic medications after temporal lobe surgery. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2014, 1(2): 115-123.
- 27 Rowland NC, Englot DJ, Cage TA, *et al.* A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia. *Journal of Neurosurgery*, 2012, 116(5): 1035-1041.
- 28 Wei Z, Fallah A, Wang Y, *et al.* Influence of resective extent of epileptogenic tuber on seizure outcome in patients with tuberous sclerosis complex-related epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 2023, 108: 81-88.
- 29 Zhang C, Kwan P. The concept of drug-resistant epileptogenic zone. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10: 558.
- 30 Kim YD, Heo K, Park SC, *et al.* Antiepileptic drug withdrawal after successful surgery for intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2005, 46(2): 251-257.
- 31 Gloss D, Pargeon K, Pack A, *et al.* Antiseizure medication withdrawal in seizure-free patients: practice advisory update summary: report of the AAN guideline subcommittee. *Neurology*, 2021, 97(23): 1072-1081.
- 32 Lachhwani DK, Loddenkemper T, Holland KD, *et al.* Discontinuation of medications after successful epilepsy surgery in children. *Pediatric Neurology*, 2008, 38(5): 340-344.
- 33 Schmidt D, Baumgartner C, Löscher W. Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience. *Epilepsia*, 2004, 45(2): 179-186.
- 34 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
- 35 Becker L, Makridis KL, Abad-Perez AT, *et al.* The importance of routine genetic testing in pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia Open*, 2024, 9(2): 800-807.
- 36 Komatsubara T, Kobayashi Y, Hiraishi A, *et al.* Recurrence rates and risk factors for seizure recurrence following antiseizure medication withdrawal in adolescent patients with genetic generalized epilepsy. *Epilepsia Open*, 2022, 7(2): 332-343.
- 37 Lee SY, Lee JY, Kim DW, *et al.* Factors related to successful antiepileptic drug withdrawal after anterior temporal lobectomy for medial temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 2008, 17(1): 11-18.
- 38 Lamberink HJ, Boshuisen K, Otte WM, *et al.* Individualized prediction of seizure relapse and outcomes following antiepileptic drug withdrawal after pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2018, 59(3): e28-e33.
- 39 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- 40 Chen Z, Brodie MJ, Liew D, *et al.* Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurology*, 2018, 75(3): 279-286.
- 41 Helmstaedter C, Beeres K, Elger CE, *et al.* Cognitive outcome of pediatric epilepsy surgery across ages and different types of surgeries: a monocentric 1-year follow-up study in 306 patients of school age. *Seizure*, 2020, 77: 86-92.

收稿日期: 2024-12-04 修回日期: 2025-02-06

# 基于生物节律视角的癫痫临床诊断策略



汪亚男, 伍芷君

广州医科大学附属脑科医院 神经外科 (广州 510100)

**【摘要】** 癫痫是一种常见的神经系统疾病, 以大脑神经元异常放电引起反复发作的短暂、发作性中枢神经系统功能紊乱为特征。癫痫的诊断需要结合临床表现、脑电图、影像学检查等, 临床表现复杂多变, 脑电图异常是诊断癫痫的重要依据, 但也有部分患者在脑电图上显示正常。此外, 目前在临床上仍有较多患者因不典型癫痫症状而被漏诊。随着脑电图技术和多模态成像技术的不断发展, 基于生物节律调控机制的癫痫诊断策略逐渐被提出, 本文就基于生物节律调控机制在癫痫的诊断策略相关研究作一综述, 以期对癫痫患者的临床诊疗提供更有有效的帮助。

**【关键词】** 生物节律; 癫痫; 昼夜节律; 脑电图; 时间药理学

## Clinical diagnosis strategy of epilepsy based on biorhythm perspective

WANG Yanan, WU Zhijun

Department of Neurosurgery, the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510100, China

Corresponding author: WU Zhijun, Email: 739012708@qq.com

**【Abstract】** Epilepsy is a prevalent neurological disorder characterized by recurrent, transient episodes of central nervous system dysfunction resulting from abnormal neuronal discharges in the brain. Diagnosis of epilepsy integrates clinical manifestations, electroencephalogram (EEG) findings, and imaging studies. Clinical presentations are diverse and variable, with abnormal EEG serving as a critical diagnostic indicator; however, some patients exhibit normal EEG results. Moreover, there are still many patients who were underdiagnosed because of atypical epilepsy symptoms. With advancements in EEG and multimodal imaging technologies, diagnostic strategies based on biorhythm theory have emerged. This paper reviewed the diagnostic approaches for epilepsy grounded in biorhythm theory, in order to provide more effective support for the clinical management of epilepsy.

**【Key words】** Biological rhythm; Epilepsy; Circadian rhythms; Electroencephalography; Chronopharmacology

癫痫作为神经系统对脑部产生影响的一种疾病, 其全球发病率大约在每 10 万人中有 22.4 ~ 53.4 人患病<sup>[1]</sup>。全球癫痫患者数量约为 5 000 万 ~ 6 000 万, 尤其在儿童和老年人群中高发, 且约 80% 的患者集中在中低收入国家<sup>[2]</sup>。癫痫在全球疾病负担中占比约 1%, 死亡风险是普通人群的 3 倍<sup>[3]</sup>。在中国, 癫痫的总体患病率约为 0.7%, 患病总数接近 900 万, 每年新增患者约 40 万<sup>[4]</sup>。癫痫已成为中国神经科仅次于头痛的第二大常见疾病<sup>[5]</sup>。在临床实践中, 癫痫的诊断和治疗起着至关重要的作用。相较于其他神经系统疾病, 癫痫有着易复发且难治愈的特点。癫痫作为一种慢性疾病, 其发作身兼反复性与不可预测性两大特点。许多患者因

病情需要长期服用抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 进行控制, 但即使在药物治疗下, 癫痫的复发风险仍然较高。此外, 癫痫的病因包括遗传因素、脑部病变等复杂多样, 这使得其治疗更具挑战性。尽管大部分患者可以通过药物治疗达到长期不发作的状态, 但仍会有部分患者难以完全控制病情。此外, 目前由于各种因素导致仍有大量漏诊、误诊和延误治疗时间的现象发生。

近年来, 脑电图 (electroencephalogram, EEG) 技术成为诊断癫痫的关键, 其异常表现具有重要价值<sup>[6]</sup>。与此同时, 随着对癫痫病理机制的认知深化, 以“生物节律” (biological rhythm, BR) 理论为指导的癫痫诊断策略逐渐被提出。生物节律是机体在生命活动过程中固有的、稳定的生理节律变化规律<sup>[7]</sup>。生物节律具有周期性和节律性, 其周期变化与机体代谢、行为活动和脑功能等密切相关。



在生物节律异常基础上产生的癫痫发作称为“病理性”发作。

基于生物节律调控机制的癫痫诊断策略旨在充分发挥 EEG 在诊断、评估和预后中的作用。越来越多学者从神经生理学、生物物理学、脑成像等角度研究癫痫,提出新理论和新观点。本文将总结近年来关于 EEG 与癫痫关系、基于生物节律调控机制指导下癫痫诊断策略等方面的研究进展,旨在为癫痫患者的临床诊断与治疗给予更具价值的参考及建议。

## 1 生物节律与癫痫的生物学基础

### 1.1 昼夜节律和次日节律在癫痫中的作用

昼夜节律 (circadian rhythm, CR) 是指一天 24 h 内各个不同时间段的脑电活动,它对大脑功能调节、睡眠、觉醒和活动等具有重要影响<sup>[8]</sup>。近年来多项研究均显示,生物节律与癫痫的产生与进展存在着密切的联系。癫痫发作呈现明显昼夜倾向,部分患者病情常在每天特定时间发作<sup>[9-14]</sup>。此外,研究还发现,癫痫发作频率和强度与患者生物节律密切相关,为诊断和治疗提供新视角<sup>[15-19]</sup>。研究发现,癫痫患者的 EEG 中可清晰观测到昼夜节律波的存在<sup>[20]</sup>。非典型癫痫患者常表现节律失调,而典型癫痫患者节律异常更显著<sup>[20]</sup>。睡眠期间,癫痫患者昼夜节律紊乱明显<sup>[21]</sup>,影响日常生活,加重发作频率和严重程度。非典型癫痫症状复杂多样,诊断和治疗难度大,患者可能表现短暂意识模糊、行为异常(如发呆、动作骤停)、情感波动(如无故哭笑)或不自主运动。因此,对癫痫患者,尤其是非典型癫痫患者,及时诊断和个性化治疗方案至关重要,有助于管理病情,改善生活质量。

### 1.2 生物节律对癫痫易感性的影响

生物节律可以影响人的大脑活动模式和对环境因素的反应。研究发现,生物节律紊乱时,觉醒相关神经递质的  $\gamma$ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 水平下降<sup>[22]</sup>;而多巴胺、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 水平上升,表明生物节律变化影响大脑反应能力<sup>[23]</sup>。癫痫易感性受遗传、环境、生物学因素共同影响<sup>[24]</sup>。遗传因素中,基因变异或家族病史增加患病风险。环境因素,如头部创伤、感染性疾病、精神压力及不良生活习惯(吸烟、饮酒、熬夜)也影响癫痫易感性。生物学因素,如神经系统发育异常或代谢性疾病,对癫痫易感性有一定影响。这些因素相互作用,导致癫痫易感性存在个体差异。

### 1.3 褪黑素、5-羟色胺和腺苷等生物节律相关物质与癫痫

褪黑素 (melatonin, MT) 作为人体内一种重要的神经内分泌激素,主要由大脑的松果体分泌。它在体内发挥着调节昼夜节律和睡眠-觉醒周期的关键作用<sup>[25]</sup>。近年来研究发现,MT 可通过调节免疫功能、睡眠、氧化应激和能量代谢等途径参与癫痫发病过程<sup>[26]</sup>。

5-HT 是重要单胺类神经递质,兼具神经递质与神经调质属性,在神经系统中至关重要,调节情绪、睡眠、食欲、认知、疼痛等生理心理过程<sup>[27]</sup>。腺苷是天然神经递质,具有广泛生理功能<sup>[28]</sup>。

## 2 生物节律对癫痫发作模式的影响

癫痫发作与睡眠-觉醒周期密切相关,呈显著昼夜差异。白天发作的癫痫夜晚少发,反之亦然。夜间癫痫多部分性发作,白昼则复杂部分性发作为主,但两者均可能在不同时段出现。此外,性别与年龄也影响癫痫发作模式。女性患者较男性更易发生复杂部分性发作<sup>[29]</sup>;年龄大、病情重的患者因大脑皮质等因素更易发生此类发作<sup>[30]</sup>。综上,癫痫发作的昼夜变化、性别与年龄均为其临床表现模式的重要影响因素。

当下,性别与年龄对于癫痫发作的临床表现模式所产生的影响依旧存有争议。有研究认为在女性中比较常见的单纯部分性发作与在男性中比较常见的复杂部分性发作可能与体内激素水平差异有关<sup>[29]</sup>;而有研究则发现与女性相比,男性患者出现复杂部分性发作的概率相对更高<sup>[30]</sup>。另有研究发现女性癫痫患者的某些不典型表现与女性大脑皮质结构和功能异常有关<sup>[31]</sup>。

目前,关于癫痫是否会影响睡眠-觉醒周期的问题仍存在争议<sup>[32]</sup>。有研究发现癫痫患者睡眠-觉醒周期紊乱时更易发生复杂部分性发作<sup>[33]</sup>;而另一研究则发现非典型行为和表现更常见<sup>[34]</sup>。性别对癫痫发病模式影响的研究较少,且缺乏确凿证据,故在评估患者时应排除睡眠-觉醒周期紊乱情况<sup>[34]</sup>。

鉴于癫痫可能对睡眠-觉醒周期产生潜在影响,对存在紊乱情况的患者进行 EEG 检查具有临床意义<sup>[23]</sup>。研究发现癫痫患者额叶、颞叶、顶叶和杏仁核等脑区可能存在节律性睡眠-觉醒周期紊乱,且紊乱时异常 EEG 模式比例更高<sup>[35]</sup>。

研究发现,儿童及青少年特发性强直性脊柱炎患者的预后与是否接受影像学检查、EEG 检查和脑脊液检查有关。青春期前接受检查的患者病情进

展较慢,预后较好;而未接受检查者病情发展较快,预后较差。这表明青少年时期进行影像学检查可能是预测疾病发展为慢性特发性强直性脊柱炎的重要手段<sup>[36]</sup>。

### 3 生物节律在癫痫临床诊断中的应用

#### 3.1 生物节律与癫痫发作模式

**3.1.1 昼夜节律与癫痫发作** 癫痫发作具显著昼夜倾向性,约66%集中在夜间8点至次日早8点,表明与生物节律相关<sup>[37]</sup>。此昼夜节律特征对EEG检查及诊断具重要指导意义。

**3.1.2 睡眠周期与癫痫发作** 癫痫灶神经元对睡眠期同步化兴奋性突触传入敏感。非快速眼动睡眠(non-rapid eye movement, NREM)时,脑干网状激活系统、丘脑与皮层协同作用,提升神经元同步化,导致癫痫活动广泛扩散,癫痫样放电明显。而快速眼动睡眠(rapid eye movement, REM)时,丘脑皮层同步化机制受抑,阻断癫痫样放电传播,并致骨骼肌松弛<sup>[38]</sup>。

**3.1.3 癫痫与昼夜生物节律关系** 患者自发性癫痫大发作和痫样放电具有显著的昼夜倾向性,这一特性对EEG检查具有重要的指导价值。以睡眠型癫痫患者为例,若选择在白昼时分为其进行EEG检查,通常情况下,该检查的阳性率是偏低的。

**3.1.4 癫痫发作与激素分泌节律变化** 内分泌系统节律性变化与癫痫发作概率紧密相关,涉及皮质醇、MT、催乳素、5-HT和腺苷等激素。以皮质醇为例,其浓度在上午6~8点达峰值,凌晨最低,与癫痫发作日周期模式吻合<sup>[37]</sup>。

**3.1.5 生物节律的分子机制** 昼夜节律的变化依赖于时钟基因(如CLOCK和BMAL1)的分子机制,这些基因通过转录-翻译反馈环调节昼夜节律,其突变可能影响睡眠结构和癫痫发作模式<sup>[36, 39, 40]</sup>。

**3.1.6 癫痫发作的生物节律特点** 各类癫痫在发作频率方面呈现出颇为显著的时间差异性,而这一现象与患者的睡眠状态以及昼夜节律有着千丝万缕的紧密联系。例如,额叶癫痫的发作多集中在夜间,而颞叶癫痫则更常见于下午至次日上午<sup>[41]</sup>。

#### 3.2 生物节律对癫痫诊断的指导意义

**3.2.1 昼夜节律与癫痫活动的关系** 诊断技术的进步,包括慢性颅内EEG记录,已经证实了在24h内癫痫活动和癫痫发作的不同时间模式的临床观察。癫痫的活动及发作呈现出特定的节律性,而这大概率与个体的警觉状态以及兴奋性、抑制性神经活动在昼夜之间的变化存在着紧密的关联性<sup>[36, 38, 42]</sup>。

**3.2.2 昼夜节律基因对癫痫发作阈值的影响** BMAL1和CLOCK是昼夜节律基因中的核心成员,不仅肩负着对昼夜节律进行编码的重要职责,而且还会给兴奋性以及癫痫发作阈值带来一定的影响。这意味着这些基因的变异可能影响个体的癫痫发作模式,从分子层面出发,为癫痫的诊断及预测给予了相应依据<sup>[43-45]</sup>。

**3.2.3 癫痫发作生物节律的临床意义** 癫痫发作所呈现出的生物节律或许能够对其病灶位置予以揭示,在癫痫的诊断与治疗方面,分析癫痫发作的生物节律特征有着重要意义。在实施致痫灶切除手术之前,倘若可以结合癫痫发作的生物节律特征,并且综合EEG、影像学检查以及临床表现等多方面因素,就能更高效地辅助颞叶致痫灶实现精准定位。

**3.2.4 不同癫痫类型的昼夜模式** 各类癫痫发作都具有其独特的昼夜模式,并且受到睡眠结构的显著影响。举例来说,大部分全面性发作往往出现在清醒之时,强直发作和强直-阵挛发作通常在睡眠过程中发生。

**3.2.5 生物节律对癫痫治疗的指导** 了解脑叶起源与癫痫类型的生物节律对癫痫个体化治疗具重要临床意义。在发作高峰期前增药,可确保血药浓度最佳,提升疗效;低谷期合理调药,能减轻毒副作用。监测血药浓度和发作模式,医生可依生物节律特征适时调整药物剂量及时间。个体化药物管理策略有助于提升疗效,降低不良反应几率。

#### 3.2.6 生物节律与内分泌机制在癫痫治疗中的应用

癫痫的生物节律同内分泌机制之间的关联性为非药物治疗开拓了新的思路。例如,在患者褪黑素水平较低的时段,又或者在癫痫发作前出现预兆之时,采取预防性补充MT的方式,能够有效控制癫痫发作<sup>[39, 45]</sup>。

**3.2.7 生物节律对癫痫发作预测的重要性** 癫痫发作预测的改进为在昼夜节律周期的特定阶段定时进行个性化ASM<sub>s</sub>给药方案提供了可能性,以改善癫痫发作的控制并减少与癫痫发作相关的副作用和风险<sup>[39, 46]</sup>。

#### 3.3 生物节律指导下的癫痫治疗策略

**3.3.1 时间药理学策略** 时间药理学根据癫痫易感性和药物反应性的生理变化调整药物治疗,为提高疗效和耐受性提供了一种有前途的策略。这种策略包括根据癫痫发作风险期改变药物浓度、调整给药时间,以及探索激素治疗等潜在方法。

**3.3.2 癫痫活动节律的生物学基础** 包涵昼夜节律

以及次日节律的生物节律,均在癫痫的发生与进展中起着至关重要的作用。了解癫痫发作模式可能有助于个性化治疗决策并优化治疗结果。

**3.3.3 生物节律对药物疗效的影响** 生物节律通过影响药物的吸收、代谢和分布,显著影响 ASMs 的疗效。例如,丙戊酸钠可干扰昼夜节律因子的转录功能<sup>[47]</sup>。

**3.3.4 生物节律与癫痫发作预测** 癫痫患者生活质量受发作不可预测性影响大。虽可依癫痫类型及长程视频 EEG 预测,但频繁发作者药物治疗挑战更大,因可能导致耐药性增加,预测作用有限,难调生活方式及用药时间<sup>[48]</sup>。然而,有效预测癫痫发作是开展生物钟治疗的关键。

**3.3.5 生物节律指导下的个体化治疗** 洞悉源于不同脑叶以及不同类型癫痫的生物节律,对于实现 ASMs 的个体化治疗具备极其关键的意义。例如,在癫痫发作的高峰期前增加药物剂量,可以确保在发作高峰期时血药浓度达到最佳水平;在癫痫发作处于低谷期时,适度下调药物剂量,从而降低药物的副作用。

**3.3.6 生物节律与内分泌机制在癫痫治疗中的应用** 癫痫的生物节律与内分泌机制关联为新药物治疗提供新途径。在 MT 水平低或癫痫发作前预兆时,预防性补充 MT 可控制发作。MT 作为内源性激素,调节睡眠-觉醒和昼夜节律,在癫痫治疗中具潜力。补充 MT 可降低发作频率,减轻严重程度,显示出其在癫痫治疗中的应用价值<sup>[39, 49]</sup>。

**3.3.7 基于时间调制策略的时间疗法** 研究人员提出了一种新的治疗节律性癫痫的方法,称为“基于时间调制策略的时间疗法”。这种疗法将考虑身体的自然节律和 ASMs 随时间被身体处理的方式。

## 3.4 生物节律与内分泌机制在癫痫治疗中的应用

**3.4.1 内分泌激素与癫痫的关系** 机体生命活动靠内分泌激素与神经系统协同调节。癫痫与内分泌激素间存在紧密相互作用。癫痫发作或致体内激素水平变化,尤其是神经类固醇激素,影响发作频率和程度。激素还能通过影响药物代谢动力学,改变 ASMs 浓度,进而影响癫痫发作<sup>[50]</sup>。

**3.4.2 下丘脑-垂体-肾上腺轴、下丘脑-垂体-甲状腺轴及下丘脑-垂体-性腺轴在癫痫中的作用** 在深入探究轴于癫痫中的表现及作用时,为癫痫治疗与控制带来新希望。轴异常或与癫痫发作规律、内分泌紊乱机制及危险因素相关,对早期干预及临床诊疗有重要意义<sup>[25, 51]</sup>。

**3.4.3 皮质醇的生物节律与癫痫** 皮质醇分泌具

24 h 周期性,上午 6~8 点达高峰,凌晨降至最低。癫痫发作日周期与皮质醇昼夜节律相似,尤其是顶叶源性全身性及局部性发作,其频率与皮质醇昼夜变化显著相关<sup>[43]</sup>。

**3.4.4 褪黑素与癫痫** MT 白天分泌少,夜晚升高,通过调节下丘脑视上核神经活动控制睡眠-觉醒节律。研究显示,癫痫和热性惊厥患儿未发作时,血清 MT 水平低于健康儿童,但发作时明显升高。这表明 MT 与癫痫发作紧密相关,可能具有内源性抗癫痫作用<sup>[52-53]</sup>。

**3.4.5 5-羟色胺与癫痫** 5-HT 是褪黑素前体,对调节睡眠-觉醒模式至关重要。研究显示,其水平变化或影响癫痫易感性,并抑制癫痫发作。5-HT 水平下降可能诱发或增加癫痫发作频率。尤其对于海马硬化引起的难治性颞叶癫痫,提升 5-HT 水平具抗惊厥效果<sup>[52]</sup>。

**3.4.6 腺苷与癫痫** 腺苷对神经兴奋性调节至关重要,尤其在 GABA 机制中明显。腺苷拮抗剂助清醒,减慢波睡眠。腺苷为内源性抗惊厥物,平衡神经兴奋与抑制。研究显示,腺苷水平升高可终止癫痫发作<sup>[54-55]</sup>。

**3.4.7 生物节律对癫痫诊治的指导意义** 癫痫发作的生物节律或可揭示癫痫灶位置,对诊断与治疗至关重要,利于个体化治疗。同时,依据此节律,可为改进给药装置提供新思路<sup>[39, 43]</sup>。

## 3.5 基于时间调整策略的时间疗法在癫痫治疗中的应用

**3.5.1 基于时间调制策略的时间疗法** 研究人员提出了一种新的治疗节律性癫痫的方法,称为“基于时间调制策略的时间疗法”。这种疗法将考虑身体的自然节律和 ASMs 随时间被身体处理的方式。这种方法的核心在于依据癫痫发作的生物节律来调整药物的给药时间和剂量,以期实现更佳的治疗效果<sup>[56]</sup>。

**3.5.2 时间药理学的应用** 时间药理学根据癫痫易感性和药物反应性的生理变化调整药物治疗,为提高疗效和耐受性提供了一种有前途的策略。了解癫痫发作模式可能有助于个性化治疗决策并优化治疗结果<sup>[57]</sup>。根据癫痫发作风险期改变药物浓度、调整给药时间以及探索激素治疗是潜在的策略<sup>[43]</sup>。

**3.5.3 癫痫活动节律的生物学基础** 生物节律(涵盖昼夜节律以及次日节律)在癫痫的相关情况中起着至关重要的作用。了解癫痫发作模式可能有助于个性化治疗决策并优化治疗结果<sup>[58]</sup>。

**3.5.4 大规模随机对照试验的需求** 需要进行大规

表 1 生物节律与癫痫的关系及其临床应用

主题	子主题	内容
生物节律与癫痫发作模式	昼夜节律与癫痫发作	癫痫发作具有昼夜倾向性,约66%发作集中在夜间
	睡眠周期与癫痫发作	NREM阶段癫痫活动易扩散,REM阶段放电传播受阻
	癫痫与昼夜生物节律关系	发作的昼夜倾向性对EEG检查有指导意义
	癫痫发作与激素分泌节律变化	内分泌激素的节律性变化与癫痫发作密切相关
	生物节律的分子机制	时钟基因调节昼夜节律,基因突变影响睡眠结构
	癫痫发作的生物节律特点	不同类型癫痫发作频率存在显著时间差异
生物节律对癫痫诊断的指导意义	昼夜节律与癫痫活动的关系	癫痫活动和发作的节律性与昼夜神经活动变化密切相关
	昼夜节律基因对癫痫发作阈值的影响	<i>BMAL1</i> 和 <i>CLOCK</i> 基因的变异可能影响癫痫发作阈值
	癫痫发作生物节律的临床意义	发作的生物节律特征有助于病灶定位和诊断准确性
	不同癫痫类型的昼夜模式	不同癫痫发作类型具有独特的昼夜模式
	生物节律对癫痫治疗的指导	根据发作的生物节律调整药物剂量和给药时间
	生物节律与内分泌机制在癫痫治疗中的应用	补充MT等非药物治疗可控制癫痫发作
生物节律对癫痫发作预测的重要性	生物节律对癫痫发作预测的重要性	发作的生物节律为个性化ASMs给药方案提供可能
	时间药理学策略	根据癫痫易感性和药物反应性调整药物治疗
	癫痫活动节律的生物学基础	昼夜节律在癫痫发生和进展中起重要作用
	生物节律对药物疗效的影响	个体差异影响药物吸收和代谢
	生物节律与癫痫发作预测	发作的生物节律为生物钟治疗提供基础
	生物节律指导下的个体化治疗	根据发作高峰期调整药物剂量,降低副作用
生物节律与内分泌机制在癫痫治疗中的应用	生物节律与内分泌机制在癫痫治疗中的应用	补充MT可降低癫痫发作频率
	基于时间调制策略的时间疗法	根据身体自然节律调整ASMs的给药时间和剂量
	内分泌激素与癫痫的关系	内分泌激素与癫痫发作频率和严重程度密切相关
	下丘脑-垂体-肾上腺轴等的作用	这些轴的异常与癫痫发作规律及内分泌紊乱相关
	皮质醇的生物节律与癫痫	皮质醇分泌的昼夜节律与癫痫发作频率相关
	MT与癫痫	MT水平变化与癫痫发作密切相关,可能具有抗癫痫作用
基于时间调整策略的时间疗法在癫痫治疗中的应用	5-HT与癫痫	5-HT水平变化影响癫痫易感性,可抑制发作
	腺苷与癫痫	腺苷水平升高可终止癫痫发作
	生物节律对癫痫诊治的指导意义	明确发作的生物节律有助于个性化治疗和给药装置
	基于时间调制策略的时间疗法	根据癫痫发作的生物节律调整药物给药时间和剂量
	时间药理学的应用	根据癫痫易感性和药物反应性调整治疗,提高疗效
	癫痫活动节律的生物学基础	昼夜节律在癫痫中起重要作用
	大规模随机对照试验的需求	需进行大规模随机对照试验评估差异化和间歇性治疗方法

模的随机对照试验来评估差异化和间歇性治疗方法的有效性和安全性。通过根据个体癫痫发作模式和药理学特性制定治疗方案,时间药理学提供了一种个性化的方法来改善癫痫患者的治疗结果<sup>[56]</sup>。

生物节律在癫痫临床诊断中的应用,详见见表 1。

#### 4 生物节律指导下的癫痫治疗策略

时间药理学(chronopharmacology, CP)是一门基于时间医学发展而形成的交叉学科,其核心要点在于依照生物节律的变化,对药物剂量以及给药时间做出相应的调整<sup>[59]</sup>。研究提出多种生物节律指

表 2 生物节律与癫痫治疗相关研究

主题	内容	关键点
时间药理学	根据生物节律调整药物剂量和给药时间以优化疗效。	- 生物节律影响药物代谢 - 癫痫治疗中, 生物节律影响药物吸收、分布、代谢和排泄 - 发作时间与EEG异常相关
激素治疗	激素通过调节内分泌轴影响癫痫发作。	- 激素调节下丘脑-垂体-肾上腺轴 - 对不同类型癫痫有影响, 强直性发作效果显著 - 长期使用激素有副作用
药物代谢动力学	药物代谢分两阶段, 生物节律影响代谢过程。	- 生物节律影响药物分布和代谢速率 - ASMs代谢与生物节律相关
时间药理学(续)	多学科交叉领域, 对癫痫治疗有重要意义。	- 动态监测患者生物节律下的反应 - 根据发作模式制定个性化治疗方案 - 调整药物剂量和给药时间

导的癫痫治疗方法, 含 CP、激素治疗、药物代谢动力学等<sup>[46]</sup>。然而, 这些方法存在局限, 需深入探索优化<sup>[59]</sup>。详见表 2。

#### 4.1 时间药理学

时间药理学是指根据人体生物节律规律调整药物剂量和给药时间以达到最佳疗效的一门学科<sup>[59]</sup>。人体生物节律对药物代谢至关重要, 影响代谢酶活性、细胞因子及神经递质水平<sup>[59]</sup>。在癫痫治疗中, 生物节律显著影响药物吸收、分布、代谢及排泄。据此调整药物方案, 可提升治疗效果<sup>[59]</sup>。研究显示, 癫痫发作时间与脑电活动紧密相关,  $\theta$  波和  $\delta$  波异常导致 EEG 改变<sup>[60]</sup>。不同类型癫痫患者在不同生物节律下 EEG 活动各异<sup>[60]</sup>。部分性发作与全面性发作患者在发作间期及发作期均存在 EEG 节律紊乱<sup>[60]</sup>。此外, 癫痫患者脑电活动呈现显著节律特征<sup>[60]</sup>。综上, 时间药理学在癫痫治疗中应用, 需考虑生物节律影响, 以精准调整药物方案, 提高疗效。同时, 癫痫发作与脑电活动的节律性关联, 为癫痫研究与治疗提供新思路。

#### 4.2 激素治疗

癫痫的长期治疗方案涵盖药物、手术及生酮饮食等。激素治疗在癫痫中占据重要位置, 尤其针对特定癫痫综合征, 主要通过影响下丘脑-垂体-肾上腺轴来调节癫痫发作<sup>[61]</sup>。研究显示, 激素与癫痫发作间存在显著相关性, 且可能通过调控细胞因子和神经递质水平影响癫痫<sup>[61]</sup>。近年来, 激素治疗的临床研究取得进展, 发现其对各类癫痫均有影响, 强直性发作表现最显著。但抗惊厥药易致睡眠紊乱, 长期服用激素还可能引发骨质疏松、高血压等副作用。

#### 4.3 药物代谢动力学

药物代谢分 Phase I 和 Phase II, 遵循药代动力学规律。研究显示, 生物节律在药物体内分布及代谢中起重要作用, 影响药物浓度、代谢速率等, 且

对 ASMs 影响显著。目前, 药物代谢动力学与生物节律关系研究较少, 难以明确直接关联。但已有研究显示, ASMs 体内分布和代谢速率与生物节律有一定相关性。

#### 4.4 时间药理学

时间药理学是一门交叉学科, 研究领域涵盖了分子生物学、生理学、药理学、药代动力学等多个方面。在癫痫治疗中, 时间药理学具有一定优势, 它可以帮助临床医生动态监测癫痫患者在不同生物节律下的反应和表现; 通过对癫痫患者 EEG 及脑脊液进行分析和监测可以发现不同生物节律下的癫痫发作类型、发作频率、发作间期 EEG 异常以及血药浓度变化情况; 时间药理学可以根据生物节律的变化, 考虑到癫痫发作具有生物节律这一特点, 根据患者的具体发作模式和生物节律特征为其量身定制个性化的治疗方案具有至关重要的意义。同时, 它还能指导医生调整药物剂量和给药时间。研究表明, 癫痫患者 EEG 活动随时间降低, 或与昼夜节律相关; 生物节律越强, EEG 活动越高。

### 5 生物节律与癫痫治疗的个体化

癫痫发作的风险期主要包括: ① 刚被诊断出癫痫的患者; ② 已有发作史, 且发作频繁或症状严重的患者; ③ 目前正在接受 ASMs 治疗的患者。随着癫痫发病率的增高, 目前对癫痫的诊断和治疗都是基于患者的临床特征, 而没有一个客观的评估体系来判断患者是否处于癫痫发作风险期。生物节律对癫痫发作风险期具有较好的预测价值, 能够助力医生制订出个体化的治疗方案<sup>[62]</sup>。

依据 ILAE 制定的分类标准, 目前已知有 10 种癫痫发作类型<sup>[63]</sup>。根据 ILAE 分类法, 可将癫痫发作风险期分为低风险期和高风险期。根据流行病学资料显示, 全球约有 35% 的儿童患者处于低风险

期,而有 60% 左右的成人患者处于高风险期<sup>[63]</sup>。因此,生物节律调控机制对临床实践中对癫痫患者进行分类具有指导意义。

### 5.1 癫痫患者的治疗:根据患者的生物节律制定个体化治疗方案

目前,药物治疗是应对癫痫的主要手段,ASMs 的选择与剂量调整需基于患者生物节律<sup>[14]</sup>。多数 ASMs 代谢时间超 24 h,故应结合生物节律调整。如苯妥英钠,夜间血浆浓度达高峰,晚间给药可防药物过度积累,减中毒风险。苯二氮卓类药物(如苯巴比妥),其代谢不受生物钟控,夜间血药浓度亦达峰。因此,制定个性化治疗方案,依据癫痫患者生物节律,可提高疗效,减轻副作用。

### 5.2 癫痫患者药物浓度及给药时间的调整:根据生物节律调整药物剂量及给药时间

癫痫患者药物剂量和给药时间需依生物节律调整。个体生理功能差异导致药物吸收、分布、代谢和排泄过程不同,影响药物敏感性和耐受性<sup>[58]</sup>。早晨或傍晚血药浓度高时,应减少剂量;下午或晚上浓度低时,应增加剂量<sup>[64]</sup>。高风险期血药浓度高于低风险期,需调整给药时间<sup>[64]</sup>。难治性癫痫患者血药浓度变化大,应根据生物节律优化给药时间和剂量<sup>[61]</sup>。

## 6 生物节律在癫痫护理中的角色

生物节律在癫痫护理中至关重要,它能助力护士制定个性化护理方案,提升患者生活质量<sup>[64]</sup>。临床实践显示<sup>[64]</sup>,运用 24 h 生物节律图管理癫痫患者,可增强患者依从性,改善生活质量,并降低医疗成本。管理时需注意:针对有临床症状、并发症及认知障碍的患者,需适时调整治疗方案;对精神情绪不佳、易焦虑的患者,可采用认知行为疗法和放松训练辅助;药物剂量调整应在 EEG 监测下进行。

非典型癫痫发作因临床表现不典型、诊断模糊及缺乏特异性 EEG 改变等原因,存在较多漏诊和误诊。生物节律在脑网络研究中是识别癫痫发作类型的关键指标<sup>[61]</sup>。尽管鉴别标准尚未统一,但额叶和颞叶被认为是区分局灶性癫痫、全面性发作和失神发作的重要脑区<sup>[61]</sup>。局灶性癫痫发作的考虑因素包括:典型癫痫症状表现、发作间期 EEG 正常及反复局灶性发作无其他脑区异常。EEG 在不典型临床表现时为鉴别局灶性癫痫提供关键证据。EEG 监测不同类型癫痫患者时需注意:排除癫痫样放电和其他局灶性疾病所致痫样放电;临床症

状与 EEG 结果不符时,进一步检查局灶性癫痫;不典型临床表现时,不排除局灶性癫痫。EEG 检查时应排除其他疾病所致痫样放电,注意长程失神发作和部分性发作等特殊类型癫痫。最终判断局灶性癫痫发作时,需考虑 EEG 是否正常。

## 7 未来相关研究方向

尽管基于生物节律调控的癫痫诊断策略已提出,临床应用仍面临挑战。首先,大规模随机对照试验是癫痫诊疗的重要方法,但相关研究较少且结果各异。局限性包括:样本量和随访时间差异大,多中心、大样本研究对全面了解癫痫护理效果至关重要;缺乏个体生物节律参数,影响结果准确性;缺乏动态研究,难以评估生物节律在诊断中的实际效果<sup>[14]</sup>。其次,生物节律与癫痫治疗新靶点研究尚处于初级阶段。癫痫诊断需综合考虑病情、临床表现、病史等。生物节律调控机制虽具指导意义,但研究匮乏,准确性待验证。医生需依据个体差异和临床状况灵活诊断,确保精准性和有效性。癫痫为慢性中枢神经系统疾病,病因复杂多样,发病机制尚未完全阐明,缺乏特异性治疗药物。临床主要依赖 ASMs 控制发作,部分患者需长期服药或联合治疗。生物节律研究为癫痫诊断开拓新思路,并助力新药物研发。生物节律与癫痫治疗新靶点研究分为 ASMs 和非 ASMs 相关靶点两类。ASMs 靶点涉及调节神经元兴奋性、细胞内钙离子浓度、神经递质、突触可塑性及诱导细胞凋亡等方面。非 ASMs 靶点则涉及调控能量代谢、糖皮质激素受体、炎症反应及线粒体功能相关蛋白等<sup>[59]</sup>。主要策略是设计不同剂量、类型和作用时间的药物,以达最优组合。然而,目前临床上关于非 ASMs 靶点的研究多集中于临床试验,生物节律与 ASMs 新靶点研究相对较少,该领域前景值得期待。总之,癫痫诊断与治疗需不断探索,生物节律研究为其提供了新方向。

生物节律指导的癫痫治疗策略结合生物节律调控机制与实践,需考虑患者个体、发作类型、频率及程度。治疗时,应全面评估患者差异,制定个性化方案。首先,确诊生物节律异常需结合 EEG 与临床表现;其次,方案制定需基于患者个体及发作类型。目前,国内临床医生难以依据 EEG 制定个性化方案,该领域研究尚待完善。生物节律与癫痫治疗新靶点研究充满挑战,虽已有临床研究显示生物节律与 ASMs 相关性,但仍需更多试验验证。未来研究需加强基础与临床研究,扩大样本量,明确相关性,并探索新生物节律靶点。

## 8 小结

生物节律是生物体维持生命活动的内在规律,对人类健康、疾病发展至关重要。近年,EEG、多模态成像及人工智能技术飞速发展,提升了癫痫诊断准确性,但仍有挑战。

在癫痫患者中,由于脑电活动存在周期性波动、持续时间不稳定及与认知功能障碍有关等特点,往往无法准确地反映癫痫发作的过程和时间进程。生物节律调控机制为癫痫的临床诊断提供了新思路,将癫痫发作过程中不同阶段的脑电活动特征纳入疾病诊断体系中,有利于全面评估疾病状态<sup>[14]</sup>。此外,生物节律调控机制对揭示癫痫发作的机制有着积极的助力作用,为预测发作类型、评估 ASMs 疗效等提供新的方向<sup>[62]</sup>。

基于生物节律调控的癫痫治疗策略可弥补现有药物不足,通过预测及干预生物节律,提升患者生活质量与生存时间。因此,基于生物节律调控机制的癫痫病患评估策略具有一定的前景。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

### 参考文献

- Wang Y, Guo Y, Li Y, *et al.* Epilepsy in China: major progress in the past two decades. *The Lancet Neurology*, 2021, 20(4): 316-326.
- Habte HF, Shafi M, Kassie A. Availability, price and affordability of anti-seizure medicines in Addis Ababa, Ethiopia. *Epilepsia Open*, 2023, 8(3): e12792.
- 李静波,王玉,刘红权. 癫痫的诊断、命名及分类. *中国临床医生杂志*, 2019, 47(10): 1140-1142.
- 陈爱玲,刁丽梅. miRNA在癫痫发病机制中的研究进展. *中国实验诊断学*, 201, 22(10): 1851-1853.
- 李蓉,汪雨萱,黎玉丹,等. 抗癫痫药物临床评价指标研究进展. *卒中与神经疾病*, 2020, 27(4): 552-556.
- 张力辉,韩东岳,孙树敏,等. 癫痫患者脑电图异常与血液miR-130b-3p和miR-7及FGL2表达特征的关系. *贵州医科大学学报*, 2024, 49(6): 846-851.
- 敖薪,余凤英,罗晓华,等. 护理人员对生物节律认知程度的现况调查. *中华护理杂志*, 2004, 39(8): 45-47.
- 王赞,张亚男,孙晴晴,等. 癫痫与昼夜节律. *中国睡眠研究会. 中国睡眠研究会第十一届全国学术年会论文汇编*, 2019: 1.
- Karoly PJ, Freestone DR, Cook MJ, *et al.* Seizure prediction in epilepsy: a critical review. *Neurology*, 2017, 89(1): 1-12.
- Baud MO, Wagner O, Batteau A, *et al.* Multi-day rhythms modulate seizure risk in epilepsy. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 1-10.
- Li J, Zhang Y, Wang Q, *et al.* CLOCK gene deletion induces focal epilepsy by disrupting neural circuit function. *Journal of Neuroscience*, 2017, 37(23): 5678-5689.
- Gachon F, Olela FF, Langlois F, *et al.* The loss of PAR bZip transcription factors results in epilepsy due to massive neurodegeneration. *Nature Neuroscience*, 2004, 7(11): 1184-1193.
- Sun S, Wang H. Reprogramming of epilepsy genes in a mouse model of temporal lobe epilepsy reveals circadian dynamics. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(7): 6400.
- Nsgaard JAR, Gjerstad L, Heuser K, *et al.* Biological rhythms and epilepsy treatment. *Frontiers in Neurology*, 2023(14): 1153975.
- 汪文杰,姚旭峰. 基于人工智能的癫痫发作预测研究综述. *软件工程*, 2024, 27(4): 1-5.
- 翟文骥,吴杰,郑体花,等. 常见实验动物疾病模型造模方法——癫痫模型 II. *中国实验动物学报*, 2024, 32(6): 786-792.
- Löscher W. Epileptic seizures and epilepsy: animal models in the discovery of antiepileptic drugs—past, present, and future. *Neurochemical Research*, 2017, 42(7): 1873-1888.
- Pease M, Gupta K, Moshé SL, *et al.* Insights into epileptogenesis from post-traumatic epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 2024, 20(5): 298-312.
- 姚庆河,张华,高国栋,等. 脑皮质电刺激对癫痫大鼠脑皮质兴奋性的影响. *中国神经外科杂志*, 2010, 26(10): 949-952.
- 于云莉,闫勇利,冯占辉,等. 颞叶癫痫患者发作间期放电昼夜节律与纺锤波变化的研究. *第五届CAAE脑电图与神经电生理大会*, 2024.
- 许杰,刘智胜. 癫痫和睡眠. *国际儿科学杂志*, 2007, 34(6): 417-417.
- 谭婉文. 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波临床发作生物节律的初步探讨. *南方医科大学, 硕士学位论文*, 2022.
- 吕玉丹. 脑电图技术在癫痫患者睡眠障碍、认知障碍及痫样事件识别中的应用研究. *吉林大学, 硕士学位论文*, 2014.
- 姚芹. 儿童卒中后早期癫痫发作的临床特征分析. *重庆医科大学, 硕士学位论文*, 2020.
- 卢敏. 褪黑素对谷氨酸钠致痫大鼠海马内5-羟色胺及一氧化氮含量的影响. *华中科技大学, 硕士学位论文*, 2006.
- 李娟. 基于PSG探讨MT对老年慢性失眠及其相关认知障碍的作用. *中南大学, 硕士学位论文*, 2022.
- 周洋凡. 癫痫发作时相特点与治疗与转归的关系研究. *中南大学, 硕士学位论文*, 2022.
- 王从荣. 褪黑素对谷氨酸致痫大鼠海马内谷氨酸GABA及其受体水平的影响. *华中科技大学, 硕士学位论文*, 2007.
- Yu Hongjuan, Li Limin, Liu Chaojie, *et al.* Factors associated with the quality of life of family caregivers for leukemia patients in China. *Health Qual Life Outcomes*, 2017, 15(1): 55.
- 李兴超,王友芳,杨淑红,等. 不同年龄卒中后癫痫发作的相关影响因素分析. *临床医学进展*, 2024, 14(2): 4612-4618.
- 许蓓,周洋,贾晓彧,等. 癫痫儿童生活质量的影响因素及家庭干预的疗效分析. *河北医科大学学报*, 2018, 39(4): 420-424.
- 黄路遥,丁晶,汪昕. 癫痫与睡眠障碍共病的研究进展. *中国神经精神疾病杂志*, 2024, 50(3): 234-242.
- 韩飞飞,雒晨宇,孙美珍. 癫痫与睡眠障碍相关机制研究进展. *癫痫杂志*, 2023, 9(2): 151-155.
- 侯玉莹,宋毅军. 癫痫与睡眠障碍. *国际生物医学工程杂志*, 2016, 39(6): 5.
- Parvathy G, Suraj MM, Kabeer KA, *et al.* Alpha coma: a report. *Neurol India*, 2017, 65(3): 640-641.
- 曹兰芳,徐金苹,薛海燕. 附着点炎/脊柱关节炎相关幼年特发性关节炎诊治进展. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(1): 9-16.
- Felix C, Judy L. Molecular regulation of brain metabolism underlying circadian epilepsy. *Epilepsia*, 2021, 62(Suppl): s32-s48.
- Wu H, Liu Y, Liu L, *et al.* Decreased expression of the clock gene Bmal1 is involved in the pathogenesis of temporal lobe epilepsy.



- Molecular Brain, 2021, 14(1): 113.
- 39 李荣姬. 局灶性癫痫发作的生物节律. 山西医科大学, 硕士学位论文, 2022.
- 40 Xu C, Yang J, Rong Y, *et al.* Decoding circadian rhythm and epileptic activities: clues from animal studies. *Frontiers in Neurology*, 2020, 11: 751.
- 41 Srmij MS, Roni D, Erreis SG, *et al.* Circadian-like rhythmicity of extracellular brain glutamate in epilepsy. *Frontiers in Neurology*, 2020, 21: 11398.
- 42 Sha S, Han W. Clocking epilepsies: a chronomodulated strategy-based therapy for rhythmic seizures. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(4): 4223-4223.
- 43 Lin W, XiuYu S, WenRong G, *et al.* The instigation of the associations between melatonin, circadian genes, and epileptic spasms in infant rats. *Frontiers in Neurology*, 2020, 11: 497225.
- 44 Udaya S, Mark C, Wendyl D. Brainwaves beyond diagnosis: wider applications of electroencephalography in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 2021, 63(1): 22-41.
- 45 何勤, 窦海玲, 周丽娟. 基于血药浓度监测的丙戊酸钠治疗癫痫384例个体化用药分析. *中国药师*, 2018, 21(5): 864-866.
- 46 Brinkmann BH, Karoly PJ, Nurse E S, *et al.* Seizure diaries and forecasting with wearables: epilepsy monitoring outside the clinic. *Frontiers in Neurology*, 2021, 12: 690404.
- 47 张宇. 生物节律分子Bmal1在颞叶内侧癫痫发病中的作用机制研究. 中国人民解放军空军军医大学, 硕士学位论文, 2020.
- 48 Pennell BP. Hormonal aspects of epilepsy. *Neurologic Clinics*, 2009, 27(4): 941-965.
- 49 梁建民. 类固醇激素对雄性大鼠颞叶癫痫脑保护机制的研究. 吉林大学, 博士学位论文, 2004.
- 50 朱遂强, 阮旭中. 癫痫患者下丘脑—垂体—性腺轴改变的病理机制研究进展. *国外医学·神经病学神经外科学分册*, 1992, 19(1): 4-6.
- 51 李平平. 褪黑素通过RhoA/Rock通路介导小胶质细胞向M2极化调节炎症反应在降低颞叶癫痫发作中的机制研究. 安徽医科大学, 硕士学位论文, 2023.
- 52 耿建红. 癫痫患者发作后血清腺苷酸酶活性的动态变化的研究. 山东大学, 硕士学位论文, 2011.
- 53 吴春燕, 彭晓晖, 穆莉芳, 等. 腺苷受体激动剂对致痫大鼠海马神经细胞bcl-2, Bax基因表达的影响. *中国临床康复*, 2005, 11(5): 205-207.
- 54 Sriram R, Sigrude T, Tobias L. Chronopharmacology of anti-convulsive therapy. *Curr-ent neurology and neuroscience reports*, 2013, 13(4): 339.
- 55 侯景孝, 侯璐珂. 时间药理学与合理用药. *空军医高专学报*, 1997, 2(1): 42-43.
- 56 胡春梅, 肖争. 癫痫个性化治疗策略的研究进展. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2024, 33(2): 103-107.
- 57 Ruan W, Yuan X, Eltzhig H. Circadian mechanisms in medicine. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 256(20): 384.
- 58 单宝莲, 张力新, 徐方舟, 等. 基于脑电信号的癫痫发作预测特征及识别. *生物化学与生物物理进展*, 2023, 50(2): 12.
- 59 谭惠文, 余叶蓉. 癫痫与内分泌激素关系的研究进展. *癫痫杂志*, 2016, 2(6): 509-514.
- 60 杨雯棋, 李宏. 癫痫发生物节律的研究进展. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(1): 126-129.
- 61 张敏, 蒋莉. 癫痫持续状态的定义分类及药物治疗进展. *儿科药理学杂志*, 2018, 24(10): 54-58.
- 62 范水莲, 罗宝清. 家属参与式个体化护理模式对癫痫患者心理健康, 生活能力及睡眠质量的影响. *世界睡眠医学杂志*, 2024, 11(3): 597-599.
- 63 梁锦平. 国际抗癫痫联盟新修订发作类型操作性分类的特征及解读. *中华神经科杂志*, 2019, 52(1): 71-78.
- 64 史向松, 宋苏蒙, 徐建洋. 癫痫药物治疗的过去, 现在与未来. *中国现代神经疾病杂志*, 2023, 23(2): 78-88.

收稿日期: 2024-12-26 修回日期: 2025-02-12

## • 综述 •

# 吡仑帕奈作用机制与治疗伴中央颞区棘波的自限性癫痫临床疗效的研究进展

唐漆<sup>1,2</sup>, 田朝阳<sup>1,2</sup>, 李玲<sup>1,2,3</sup>

1. 湖北民族大学附属恩施土家族苗族自治州中心医院 神经内科(恩施 445000)

2. 恩施州中心医院转化医学中心(恩施 445000)

3. 湖北硒与人体健康研究院 湖北省重点实验室(恩施 445000)

**【摘要】** 抗癫痫发作药物是癫痫最重要和最基本的治疗手段,也是癫痫的治疗首选,但约 1/3 癫痫患者存在耐药。吡仑帕奈作为第三代新型抗癫痫发作药物,通过非竞争性抑制  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑啉丙酸受体 ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR) 发挥抗癫痫发作作用。2021 年在我国获批上市以来,其主要应用于局灶性癫痫(伴或不伴全面性发作)的单药或添加治疗,且具有良好的安全、有效及耐受性。伴中央颞区棘波的自限性癫痫(self-limited epilepsy with centrotemporal spikes, SeLECTS)是一种常见的儿童期局灶性癫痫综合征,占各种儿童癫痫的 15%~25%,在吡仑帕奈的临床研究中具有重要优势,并表现出一定疗效。同时,吡仑帕奈对认知的总体影响是中性的,没有系统性的认知恶化或改善。鉴于吡仑帕奈应用时间相对较短,尚属新药,该文将从吡仑帕奈的作用机制、剂量、添加(单药)治疗、不良事件等展开综述,以期为临床医师提供更多的药物选择参考,同时利于癫痫的个体化诊疗。

**【关键词】** 吡仑帕奈; 伴中央颞区棘波的自限性癫痫; 局灶性癫痫; 癫痫综合征

## Research progress on the mechanism of action of perampanel and its clinical efficacy for self-limited epilepsy with centrotemporal spikes

TANG Qi<sup>1,2</sup>, TIAN Chaoyang<sup>1,2</sup>, LI Ling<sup>1,2,3</sup>

1. Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Hubei University for Nationalities, Enshi 445000, China

2. Translational Medicine Center, Enshi Central Hospital, Enshi 445000 Hubei, China

3. Key Laboratory of Hubei Province, Hubei Institute of Selenium and Human Health, Enshi 445000, China

Corresponding author: LI Ling, Email: 1733537308@qq.com

**【Abstract】** Anti-seizure medications (ASMs) are the most important and basic treatment for epilepsy, and are also the first choice for epilepsy treatment, but about one-third of patients have drug resistance. Perampanel (PER), as a novel third generation ASMs, inhibits the  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor (AMPA) through non-competitive inhibition. AMPA plays an anti-seizure role. Since its approval in China in 2021, it has been mainly used in the treatment of focal epilepsy (with or without general seizure) as a single drug or addition, and has good safety, effectiveness and tolerability. Self-limited epilepsy with centrotemporal spikes (SeLECTS) is a common childhood focal epilepsy syndrome, accounting for 15%~25% of various childhood epilepsies, PER has important advantages in clinical studies and has shown certain curative effect. At the same time, the overall effect of PER on cognition was neutral, with no systemic cognitive deterioration or improvement. In view of the relatively short application time of PER, which is still a new drug, this article will review the mechanism of action, dose, add-on (single drug) treatment, adverse events and, in order to provide clinicians with more drug choices and facilitate the individualized diagnosis and treatment of epilepsy.

**【Key words】** Perampanel; Self-limited epilepsy with centrotemporal spikes; Focal epilepsy; Epileptic syndrome

癫痫(epilepsy)是中枢神经系统常见的慢性疾

病之一,以持久的癫痫发作倾向为特征。统计表明,全球癫痫患儿大约 7 000 万,整体患病率约 4‰~7‰,其中 60% 源于儿童时期,长期、频繁、严重的癫痫发作不仅会导致兴奋性脑损伤,甚至后



期出现不同程度的认知、精神及心理问题<sup>[1]</sup>, 这对个人、家庭、社会造成了极大的经济负担。目前, 抗癫痫发作药 (anti-seizure medications, ASMs) 仍是癫痫治疗的主要措施<sup>[2]</sup>, 已知的 ASMs 约有 20 种, 大约 30% 患者存在耐药, 迫切需要一种新机制的 ASMs。2021 年, 第三代 ASMs—吡仑帕奈 (perampanel, PER) 在我国获批上市, 该药主要应用于成人及 ≥ 4 岁儿童局灶性癫痫 (伴或不伴全面性发作), PER 通过高选择性非拮抗性抑制 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑啉丙酸受体 (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR) 介导的钙离子通道开放发挥抗癫痫作用<sup>[3]</sup>。目前国内外针对 PER 的研究多集中于 ≥ 4 岁难治性癫痫的辅助添加治疗<sup>[4]</sup>, 多项分子生物学及动物实验均从不同角度来论证了上述作用, 这给我们带来了极大鼓励, 同时基础研究指出 PER 具有抗氧化、抗炎作用, 这在一定程度上规避了神经元功能下调及损伤, 该药理作用提示 PER 的信号作用通路及铁死亡可能存在部分交集, 可待进一步验证。故本文将从 PER 的药理特点、作用机制、临床应用、注意事项等方面进行综述。

## 1 伴中央颞区棘波的自限性癫痫

伴中央颞区棘波的自限性癫痫 (self-limited epilepsy with centrotemporal spikes, SeLECTS) 既往又名伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫 (benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes, BECT), 是一种常见的局灶性癫痫综合征, 占儿童癫痫的 15% ~ 25%, 起病以 4 ~ 10 岁男性多见<sup>[5]</sup>, 青春期前后多可自愈, 发病前多无认知改变及中枢神经系统器质性损伤。SeLECTS 起病有一定的家族聚集性, 基因测序可见多位点基因突变 (*BDNF* (11p13)、*KCNQ2* (20q13.33)、*KCNQ3* (8q24.22)、*DEPDC5* (q12.2-12.3)、*RBFOX1*、*RBFOX3*、*GABAA-R*)、拷贝数变异 (copy number variants, CNVs) 等<sup>[6]</sup>, 但癫痫综合征的遗传学证据报道较少, 尚未揭示 SeLECTS 的分子遗传学机制。其临床特点为夜间发作较多见 (80% ~ 90%), 累及面部和喉部肌肉使其运动感觉失调, 严重时甚至可以继发全面性强直-痉挛发作。中央颞区棘波为脑电图 (electroencephalogram, EEG) 的特征性表现, 其中尖慢复合波是诊断 SeLECTS 的必备条件<sup>[7]</sup>, 患者在睡眠中若出现持续棘慢复合波, 则提示有进行性语言、认知功能障碍可能, 同时部分患者在病程后期或随访过程中可逐渐出现恶性演变, 出现伴不典型失神发作、

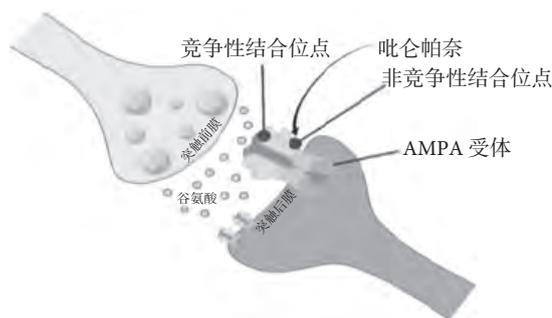


图 1 PER 作用机制示意图

负性肌阵挛等, 脑电监测中若出现睡眠期癫痫性电持续状态 (epileptic electrical persistence during sleep, ESES), 多数药物控制较差, 甚至可能成为难治性癫痫或癫痫综合征, 故早期抑制癫痫临床发作及痫样放电, 在改善患儿认知及精神心理方面具有积极意义。

## 2 吡仑帕奈概述

### 2.1 吡仑帕奈作用机制

目前认为兴奋性/抑制性神经递质失衡是癫痫起病的机制之一, 谷氨酸 (glutamate, Glu) 作为中枢神经系统常见的兴奋性神经递质, 故 Glu 受体的表达或功能上调被认为与癫痫发作有关<sup>[8]</sup>。Glu 受体分为离子型和代谢型, 前者包含经典的 AMPAR<sup>[9]</sup>。AMPA 兴奋后介导钙离子由突触间隙进入突触后膜, 致使突触后膜内钙离子浓度增加, 钙离子浓度的增加在动作电位产生、传导、触发等方面具有重要作用, 同时也是兴奋性突触后电位形成的重要过程<sup>[10]</sup>。PER 以高选择性非竞争性结合 AMPAR 的细胞外侧结构域, 抑制细胞内钙离子浓度增加, 继而减少神经元兴奋性, 进而发挥抗癫痫发作作用, 该拮抗作用的另一种生理特点是在谷氨酸浓度升高时仍无法有效消除。此外, Glu 过度释放及 AMPAR 受体过度激活还会引起神经元损伤、海马神经元重塑, 阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD)、脑肿瘤、颅脑损伤等疾病导致的癫痫发作存在潜在联系<sup>[11]</sup> (图 1)。

### 2.2 吡仑帕奈药代动力学及建议治疗剂量

#### 2.2.1 药代动力学

PER 口服后吸收入血并与血浆白蛋白、α-1-酸糖蛋白结合 (占比 95% ~ 97%), 余以游离形式存在, 并可迅速达到血药浓度, 生物利用度接近 98% ~ 99%, 无明显首关消除<sup>[12]</sup>, PER 的吸收易受饮食、酒精等因素的干扰, 一般却不会影响 PER 的最终吸收程度, 故 PER 的给药途径主要推荐口服。PER 的半衰期较长, 平均约 105 h, 给药频

次推荐每日一次<sup>[13]</sup>。代谢符合一级药物动力学且与年龄、体重、肝功能等无明显关系,因此儿童和成人可以给予相同剂量来达到目标剂量<sup>[14]</sup>,但有报道指出,PER在与肝酶诱导剂(如苯妥英钠、卡马西平、苯巴比妥、奥卡西平)同时服用时会促进PER代谢,致血药浓度降低约30%~60%<sup>[15]</sup>。因此,在与肝酶诱导剂联合运用时,建议需动态监测PER的血药浓度,Yamamoto等<sup>[16]</sup>推荐血药浓度维持在200~600 ng/mL,若 $\geq 600$  ng/mL,不良反应发生率会明显增加,在PER的添加治疗中临床医师需注意合理药物配伍,避免不良事件的发生。

**2.2.2 吡仑帕奈在癫痫患儿中的用法用量** 目前国内专家建议PER主要应用于4~12岁癫痫患儿的单药或辅助添加治疗,起始剂量可根据患者的体质量范围分层而定。

① 体量 $>30$  kg,推荐2 mg/d为起始剂量;

② 体量为20~30 kg,推荐1 mg/d为起始剂量;

③ 年龄 $<4$ 岁或体重 $<20$  kg,推荐0.5 mg/d为起始剂量,加量间隔不短于2周,每次加量剂量一般为不大于1个起始剂量,最终维持剂量范围为2~8 mg/d;

④ 给药方案不仅需个体化<sup>[17]</sup>,还需考虑患者的实际疗效,及不同个体的耐受情况,同时需动态监测外周PER浓度,因ASMs的血药浓度与该药的不良反应及不良事件密切相关<sup>[18]</sup>。

### 3 吡仑帕奈的不良反应

PER自2021年上市以来,开展了系列的真实世界研究,目前认为PER的不良反应主要集中在治疗期间的不良事件,Ⅲ期临床研究汇总分析显示,在接受PER 4 mg~12 mg治疗的患者中,最常见的不良反应为头晕(4 mg、8 mg和12 mg组分别为16%、32%和43%,安慰剂组为9%)、嗜睡(9%、16%和18%,安慰剂组为7%)、疲劳(8%、8%和12%,安慰剂组为5%)、易激惹(4%、7%和12%,安慰剂组为3%)、恶心(3%、6%和8%,安慰剂组为5%)等<sup>[16]</sup>。同时研究指出PER的不良事件发生率与PER的剂量有关,表现出剂量依赖性,在减少药物剂量2 mg后可得以改善,另一研究临床数据显示,部分患儿加量速度过快亦与不良反应相关,而减慢加量速度,因患者耐受适应性好,其不良反应可逐渐消失<sup>[19]</sup>。

因此,为预防不良反应,达到更好的临床疗效,推荐如下建议:

① 缓慢滴定,目前推荐2 mg/3周,这对于血药

浓度的维持及耐受性具一定作用;

② 鉴于PER的代谢特点,建议PER睡前顿服<sup>[20]</sup>;

③ 因PER的不良反应与其浓度相关,除动态监测外周血药浓度外,建议可在维持血药浓度的基础上低剂量给药;

④ 给药应低剂量开始,根据体重缓慢增量,直至维持剂量,同时兼顾个体化给药<sup>[21]</sup>;

⑤ 合理药物配伍,避免与肝酶诱导剂联用<sup>[22]</sup>。

### 4 吡仑帕奈在伴中央颞区棘波的自限性癫痫中的单药治疗

在一项单中心、回顾性研究中指出,纳入SeLECTS共107例(单药治疗: $n=56$ ,添加治疗: $n=51$ ),PER以剂量0.5~2 mg/d,每2周加量2 mg,维持剂量为2~8 mg/d,最大剂量10 mg,每单药组及添加组12个月有效率分别为81.8%、60.5%,无发作率分别为75.6%、28.9%,不良反应多出现在服药初期,且为轻中度,随着治疗时间延长,基本可缓解消失,严重不良反应有2例,表现为患儿频繁跌倒,停药或减量后自行好转<sup>[23]</sup>。PER不良反应发生率为16.5%~67.0%。此外,PER对某些癫痫综合征具有较高的有效率,如睡眠相关过度运动性癫痫(sleep-related hypermotor epilepsy, SHE)中疗效显著(83.3%),而其他类型的癫痫综合征由于样本量小,存在统计学偏差,现缺乏大样本、多中心的临床研究<sup>[24]</sup>。另一项多中心、回顾性分析中,纳入SeLECTS患者( $n=43$ 例),应用PER单独治疗,PER每晚口服1次,以2 mg/d作为起始剂量,若癫痫发作控制良好,可继续维持最低剂量,若有发作,则逐渐加量,最大剂量为6~8 mg/d,PER加量过程中若出现严重不良反应,则需立即停止用药,随访12个月后发现癫痫控制有效率为74.41%(32/43),无发作率为60.46%(26/43),7例15.56%(7/45)患儿出现不良反应,表现为头晕、步态不稳、易怒等,同时该研究临床数据显示,部分患儿加量速度过快与不良反应相关,而减慢加量速度,其不良反应可逐步消失<sup>[25]</sup>。另一回顾性临床试验共纳入98例患者,其中78例为转换单药治疗(conversion monotherapy, CM),20例为首次单药治疗(primary monotherapy, PM),CM的维持剂量为6 mg/d,PM为4 mg/d。尽管结果提示PM的疗效要优于CM(6个月时两组无发作率分别为71.4%、51.2%,12个月时两组无发作率分别为58.3%、37.5%)但差异无统计学意义<sup>[26]</sup>。中国一项单中心、前瞻性观察研究中,70例FOS患者(56例

成人)经 PER 单药治疗 6、12 个月的保留率分别为 78.6%、70.0%，癫痫无发作率分别为 69.84%、65.08% (Ⅲ级证据)<sup>[27]</sup>。综上所述，提示 SeLECT 应用 PER 治疗可取的一定临床疗效，但缺少对患者的长期随访，对于 PER 的长远疗效及不良反应的转归情况，尚无相关文献的报道。

## 5 吡仑帕奈在伴中央颞区棘波的自限性癫痫中的添加治疗

PER 作为辅助添加治疗，通常应用于难治性癫痫，在添加治疗中不仅需要考虑药物的疗效，同时不良反应、药物相互作用及耐受性也是重要的参考指标。BiróA 等<sup>[28]</sup>在疗效研究中纳入 2~17 岁药物难治性癫痫患儿 ( $n=58$  例)，平均年龄 10.5 岁，表明 PER 添加治疗 3 个月整体有效率为 31.0% (18/58)，但 6 岁以下儿童有效率为 9.1% (1/11)，6~12 岁儿童有效率为 36.2% (17/47)，12 岁以上青少年有效率为 40.0% (10/25)。de Liso 等<sup>[29]</sup>在疗效研究中纳入 6-18 岁药物难治性癫痫患儿 ( $n=62$  例)，平均年龄 14.2 岁，其结果表明 PER 整体有效率为 50.0% (31/62)，但在 12 岁以下儿童中有效率仅为 25.0% (2/8) 例，12 岁以上青少年中有效率为 53.7% (29/54)。综上，相关研究表明，年龄是 PER 疗效的重要影响因素，SeLECTS 具有年龄依赖性，年长儿多发，提示 PER 可能在 SeLECTS 患儿中的治疗具有不错的疗效。同时 PER 治疗有效提示 PER 对离子通道异常的癫痫综合征具有一定疗效。陈燕慧等<sup>[30]</sup>在疗效研究中纳入 2~12 岁药物难治性癫痫患儿 ( $n=20$  例)，其中 1 例诊断为慢波睡眠中持续棘慢复合波的癫痫 (epilepsy with continuous spike and-waves during slow-wave sleep, ECSWS)，另 1 例患儿诊断为睡眠中癫痫性电持续状态 (epileptic electrical persistence during sleep, ESES)，两者均在 PER 添加治疗后 2~3 个月后无临床发作，提示 PER 对睡眠期脑区广泛性或局灶性持续放电具有良好的抑制效应，但目前尚无 PER 用于 ESES 或 ECSWS 的病例报道及临床研究。

## 6 吡仑帕奈对认知的影响

PER 自 2017 年在美国食品药品监督管理局批准上市以来，国内外对 PER 的不良事件 (不良反应) 展开了系列讨论，除一般不良反应外，ASM 的认知影响一直被认为是严重不良反应。起初，美国也将 PER 的神经行为方面的不良事件加以黑框警告，以示警示作用<sup>[30]</sup>。

目前，国内相关报道指出 PER 在认知方面并无明显的负面影响，在一项 PER 对患者睡眠及认知影响的前瞻性临床研究中，纳入 36 例患者给予 PER 单药治疗，起始剂量为每晚 2 mg，据患者临床发作情况每 2 周增加 2 mg，直至达到目标剂量 4~8 mg，并维持该剂量至少 3 个月，指出 PER 对患者睡眠质量有显著的改善作用，甚至改善了患者的认知，也并未产生新的认知损伤<sup>[31]</sup>。美国及英国一项研究中对 12~18 岁应用 PER 治疗的局灶性癫痫患者进行 1 年的认知功能随访调查，指出 PER 治疗组与安慰剂组在整体认知功能评分上并无明显差异，其他一些方面 (注意力、记忆力等) 有细微差异，相较于安慰剂组，使用 PER 治疗的患者情景记忆力得到了一定改善，但其连续性注意力和记忆速度却均有所下降<sup>[32]</sup>，综合而言，PER 对儿童认知功能的影响较小，这与国外报道基本一致。国内虽已有关于 PER 用药的专家共识，但基于 PER 应用时间较短，尚属新型抗癫痫发作药物，对于认知的影响仍有待予以进一步研究。

## 7 小结与展望

PER 作为第三代新型 AMPAR 拮抗剂自获批上市以来，学术界对其展开了广泛讨论，其主要应用于  $\geq 4$  岁的局灶性癫痫 (伴或不伴全面性发作)，PER 代谢整体比较稳定，并表现出良好的安全、有效及耐受性，这对于局灶性癫痫患儿具有重要意义，但易受到肝酶诱导剂的影响，这需临床医师正确认识并积极规避。临床疗效方面，PER 对某些特殊类型的难治性癫痫相较于其他 ASM 有难以比拟的疗效，另一方面虽然 PER 不良事件的发生不可避免，但多数是轻微可控的，可通过降低药物剂量、用药频次、缓慢滴定、个体化用药来减少不良事件发生的概率。目前，PER 在认知功能方面，尚未发现其有明显的影响，但它对注意力的长期影响可能是负面的，需要规避严重不良事件的发生。此外，PER 或许可以在一定程度上改善患儿的执行功能、睡眠等，这需要更多的研究进一步论证。其次，目前国内尚无明确指南的形成，仍需更多的研究来明确儿童的不同年龄段发生不良事件的潜在条件及更加详细的用药剂量。

SeLECTS 是一种年龄依赖性的局灶性癫痫，多见于年长儿，多在夜间或日间睡眠时发作，这符合 PER 的用药要求，多数患儿依从性较好，这为 PER 应用于 SeLECTS 奠定了一定基础。同时 PER 的临床治疗主要集中在单中心、小样本、回顾性研究，

对全面性癫痫的诊疗, 不良反应及不良事件的报道较少, 需进一步深入研究, 这不仅可加深对 PER 疗效的认识及适宜癫痫的明确, 同时也可更好的为临床医师提供参考。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突

#### 参考文献

- Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, *et al.* Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(3): 606-638.
- Lattanzi S, Striano P. The impact of perampanel and targeting AMPA transmission on anti-seizure drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*, 2019, 14(3): 195-197.
- 经力. 吡仑帕奈治疗儿童癫痫的病例报道及文献阅读. *实用药物与临床*, 2022, 25(5): 417-420.
- Chinvarun Y, Huang CW, Wu Y, *et al.* Optimal use of perampanel in asian patients with epilepsy: expert opinion. *Ther Clin Risk Manag*, 2021, 17: 739-746.
- Potschka H, Trinka E. Perampanel: does it have broad-spectrum potential? *Epilepsia*, 2019, 60(Suppl 1): 22-36.
- Moresco L, Bruschetti M, Calevo MG, *et al.* Pharmacological treatment for continuous spike-wave during slow wave sleep syndrome and Landau-Kleffner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 11(11): CD013132.
- Jellinek ER, Duda TA, Fein RH. The RUBI parent training for disruptive behavior in a child with electrical status epilepticus in sleep (ESES): a case report. *J Clin Psychol Med Settings*, 2023, 30(4): 770-779.
- Zhang Y, Gao B, Zheng F, *et al.* The phosphodiesterase 10A Inhibitor PF-2545920 enhances hippocampal excitability and seizure activity involving the upregulation of GluA1 and NR2A in post-synaptic densities. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 100.
- Meldrum BS, Akbar MT, Chapman AG. Glutamate receptors and transporters in genetic and acquired models of epilepsy. *Epilepsy Res*, 1999, 36(2-3): 189-204.
- 易珈沁, 孙丹. 吡仑帕奈治疗局灶性癫痫的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2023, 50(4): 85-89.
- Yelshanskaya MV, Singh AK, Sampson JM, *et al.* Structural bases of noncompetitive inhibition of AMPA-subtype ionotropic glutamate receptors by antiepileptic drugs. *Neuron*, 2016, 91(6): 1305-1315.
- Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(5): 526-548.
- Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, *et al.* Therapeutic drug monitoring for perampanel in Japanese epilepsy patients: influence of concomitant antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit*, 2017, 39(4): 446-449.
- 《药学与临床研究》编辑部 编译. 2014年美国上市新药选编. *药学与临床研究*, 2015, 23(1): 87-96.
- De Liso P, Moavero R, Coppola G, *et al.* Current role of perampanel in pediatric epilepsy. *Ital J Pediatr*, 2017, 43(1): 51.
- Villanueva V, Garcés M, López-González FJ, *et al.* Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: the FYDATA study. *Epilepsy Res*, 2016, 126: 201-210.
- Brodie MJ, Stephen LJ. Prospective audit with adjunctive perampanel: preliminary observations in focal epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 54: 100-103.
- Yamamoto Y, Shiratani Y, Asai S, *et al.* Risk factors for psychiatric adverse effects associated with perampanel therapy. *Epilepsy Behav*, 2021, 10: 1521.
- Heyman E, Lahat E, Levin N, *et al.* Tolerability and efficacy of perampanel in children with refractory epilepsy. *Dev Med Child Neurol*, 2017, 59(4): 441-444.
- Tsai JJ, Wu T, Leung H, *et al.* Perampanel, an AMPA receptor antagonist: from clinical research to practice in clinical settings. *Acta Neurol Scand*, 2018, 137(4): 378-391.
- Takenaka O, Ferry J, Saeki K, *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of adjunctive perampanel in subjects with partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*, 2018, 137(4): 400-408.
- 褚思嘉, 汤继宏. 第三代新型抗癫痫药吡仑帕奈在癫痫治疗中的研究进展. *癫痫杂志*, 2021, 7(1): 58-61.
- Kanner AM, Bicchi MM. Review of antiseizure medications for adults with epilepsy-reply. *JAMA*, 2022, 328(7): 681.
- Öztoprak Ü, Yayici Köken Ö, Aksoy E, *et al.* Spike-wave index assessment and electro-clinical correlation in patients with encephalopathy associated with epileptic state during slow sleep (ESES/CSWS), single-center experience. *Epilepsy Res*, 2021, 170: 106549.
- 马湖萍. 新型抗癫痫发作药物吡仑帕奈添加治疗0~18岁儿童难治性癫痫的临床观察研究. *中国全科医学*, 2025, 28(2): 250-256.
- 岳璇. 吡仑帕奈单药治疗伴中央颞区棘波的自限性癫痫疗效观察及安全性研究. *癫痫杂志*, 2023, 9(5): 388-392.
- Ma H, Zhu H, Chen F, *et al.* Efficacy and safety of perampanel monotherapy in Chinese patients with focal-onset seizures: a single-center, prospective, real-world observational study. *Epilepsia Open*, 2023, 8(4): 1474-1483.
- Biró A, Stephani U, Tarallo T, *et al.* Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. *Neuropediatrics*, 2015, 46(2): 110-116.
- de Liso P, Vigeveno F, Specchio N, *et al.* Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies-An Italian observational multicenter study. *Epilepsy Res*, 2016, 127: 93-100.
- Meador KJ, Yang H, Piña-Garza JE, *et al.* Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. *Epilepsia*, 2016, 57(2): 243-251.
- Enserink JM. Sumo during stress: when transcription takes a pause. *Bioessays*, 2017, 39(6): 125-127.
- 倪晨宇, 孙美珍. 吡仑帕奈单药治疗对癫痫患者睡眠及认知的影响. *实用药物与临床*, 2023, 26(11): 990-994.

收稿日期: 2024-11-20 修回日期: 2025-01-24

# 磁共振引导聚焦超声治疗药物难治性癫痫的研究进展



宋婷婷<sup>1</sup>, 贾春岚<sup>2</sup>, 赵月<sup>1</sup>, 王淇<sup>1</sup>, 慕洁<sup>1,3</sup>

1. 四川大学华西厦门医院(研究院)神经内科(厦门 361000)
2. 四川大学华西厦门医院(研究院)神经功能检测与调控中心(厦门 361000)
3. 四川大学华西医院 神经内科(成都 610000)

**【摘要】** 磁共振引导聚焦超声(magnetic resonance-guided focused ultrasound, MRgFUS)是一种新兴的治疗性超声技术,该技术结合了磁共振成像的精准定位能力和聚焦超声(focused ultrasound, FUS)的非侵入性治疗特性,可精准作用于脑深部靶点,通过消融病变组织、调节大脑神经活动、打开血脑屏障等机制治疗特发性震颤、帕金森病、慢性神经痛等多种中枢神经系统疾病,但其对药物难治性癫痫(drug refractory epilepsy, DRE)治疗的有效性 & 安全性仍在研究中,因此对MRgFUS在DRE治疗中的应用进展进行综述。

**【关键词】** 药物难治性癫痫; 磁共振引导聚焦超声治疗; 低强度聚焦超声; 高强度聚焦超声

## Research progress on magnetic resonance guided focused ultrasound therapy for drug-resistant epilepsy

SONG Tingting<sup>1</sup>, JIA Chunlan<sup>2</sup>, ZHAO Yue<sup>1</sup>, WANG Qi<sup>1</sup>, MU Jie<sup>1,3</sup>

1. West China Xiamen Hospital of Sichuan University, Department of Neurology, Xiamen 361000, China
2. West China Xiamen Hospital of Sichuan University, Center for Neurological Function Test and Neuromodulation, Xiamen 361000, China
3. West China Hospital, Sichuan University, Department of Neurology, Chengdu 610000, China

Corresponding author: MU Jie, Email: mujie2010@foxmail.com

**【Abstract】** Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) is an emerging therapeutic ultrasound modality that integrates the precise localization capabilities of magnetic resonance imaging with the non-invasive therapeutic properties of focused ultrasound (FUS). This technology enables accurate targeting of deep brain structures and facilitates the treatment of various central nervous system disorders, including essential tremor, Parkinson's disease, and chronic neuropathic pain, through mechanisms such as ablation of diseased tissue, modulation of neural activity, and disruption of the blood-brain barrier. However, its efficacy and safety in the treatment of drug-resistant epilepsy (DRE) remain subjects of ongoing research. Consequently, MRgFUS is under investigation to ascertain its effectiveness and safety profile for treating DRE. This review aims to summarize the current progress in the application of MRgFUS for DRE therapy.

**【Key words】** Drug refractory epilepsy; Magnetic resonance-guided focused ultrasound; Low intensity focused ultrasound; High intensity focused ultrasound

癫痫作为慢性中枢神经系统疾病的常见疾病之一,其全球影响不容忽视,据世界卫生组织数据显示,全球范围内约有5000万癫痫患者,其中80%的患者来自低中等收入国家,而中国拥有约1000万的癫痫患者群体<sup>[1,2]</sup>。尽管医学科技的进步已在一定程度上减轻了癫痫患者的疾病负担,但它仍然

是导致残疾和死亡的重要因素之一,给患者及其家庭带来了沉重的压力与负担<sup>[3]</sup>。目前越来越多的抗癫痫发作药物逐渐在临床应用,但仍有30%~40%的癫痫患者无法通过药物治疗实现有效控制,亟需探索更为有效的治疗手段<sup>[4,5]</sup>。国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)2010年对于药物难治性癫痫(drug refractory epilepsy, DRE)定义为癫痫患者在接受正常选择且能耐受的两种抗癫痫发作药物(单用或联合用



药), 仍未能达到持续无发作<sup>[6]</sup>。针对 DRE 治疗的研究已成为当前医学研究的热点与难点之一, 磁共振引导聚焦超声 (magnetic resonance-guided focused ultrasound, MRgFUS) 作为一种新兴的非侵入性治疗手段, 正逐渐受到广泛关注, MRgFUS 通过将磁共振的精确引导和实时监控与聚焦超声相结合, 实现了治疗过程中的高精度定位与高安全性。已有研究尝试将其应用于 DRE 的治疗领域, 并取得了初步成果。因此, 本综述旨在全面梳理和总结 MRgFUS 在 DRE 治疗领域的研究进展, 以期为未来的临床实践提供有益的参考和启示。

## 1 药物难治性癫痫的发病机制及治疗现状

DRE 复杂的发病机制至今尚未完全明晰, 近年来, 国内外学者提出了多种假说。药物转运蛋白假说指出, 血脑屏障中的药物转运蛋白, 特别是 P 糖蛋白的过度表达, 阻碍抗癫痫发作药物穿越血脑屏障<sup>[7, 8]</sup>。药代动力学假说进一步扩展了这一观点, 认为这种转运蛋白的过度表达不仅限于血脑屏障, 还可能发生在肠道、肝脏、肾脏等其他重要器官, 导致血浆中抗癫痫发作药物的血药浓度显著降低<sup>[9]</sup>。神经网络假说则认为, 反复的癫痫发作可能诱导神经网络发生重塑, 从而抑制内源性抗癫痫系统的功能以及阻碍抗癫痫发作药物进入病灶靶点<sup>[10]</sup>。基因突变假说认为癫痫患者可能存在内源性基因突变, 这些突变能够改变抗癫痫发作药物的药代动力学和药效学特性, 进而导致患者对药物产生耐药性<sup>[11]</sup>。药物靶点假说认为, 抗癫痫发作药物的作用靶点, 如电压门控离子通道和神经递质受体的结构和功能可能发生改变, 导致这些靶点对抗癫痫发作药物的敏感性降低<sup>[12]</sup>。此外, 疾病自身严重假说认为, DRE 的发生与癫痫患者本身的疾病严重程度密切相关, 癫痫病情越严重, 发展成为 DRE 的风险越大<sup>[13]</sup>。

目前癫痫的治疗手段主要包括药物治疗、外科手术、神经调控治疗以及生酮饮食治疗等。抗癫痫发作药物是癫痫的首选治疗手段, 但有 30% ~ 40% 的癫痫患者药物治疗效果不佳, 进而被归类为 DRE<sup>[4, 5]</sup>。外科手术治疗包括切除性手术 (如颞叶内侧癫痫切除术、颞叶外侧癫痫切除术、大脑半球切除术等)、离断性手术 (如胼胝体切开术、多处软脑膜下横切术等)、神经调控手术 (迷走神经刺激术、脑深部电刺激术等) 及毁损性手术 (脑立体定向射频毁损术、磁共振引导下激光热疗等)<sup>[14, 15]</sup>。对于 DRE 患者, 切除性外科手术是较好的治疗选择, 由于其住院时间长、长期神经功能损伤风险、

出血感染等手术相关并发症等因素, 仅仅有不到 1.5% 的 DRE 患者选择接受这种治疗<sup>[16]</sup>。由于具有侵入性、致痫灶在功能区、无法定义致痫区、发作起源多发及广泛等因素, 高达 60% 的 DRE 患者不适合进行外科手术治疗<sup>[17]</sup>。立体定向脑电图 (stereo-electroencephalography, SEEG) 引导下射频热凝毁损技术以及磁共振引导下激光热疗 (magnetic resonance-guided laser-induced thermal therapy, MRgLITT) 也是治疗 DRE 安全、有效的选择, 具有精准、微创、安全等特点, 但仍因侵入性而被很多患者所排斥<sup>[18, 19]</sup>。近年来, 神经调控技术作为生物医学工程领域的一项新兴技术, 通过侵入性或非侵入性方式, 对中枢神经系统、周围神经系统及自主神经系统邻近或远程的神经元活动或神经信号传导进行兴奋、抑制或调节。目前, 用于癫痫治疗的神经调控技术包括迷走神经刺激术<sup>[20, 21]</sup>、脑深部电刺激术<sup>[22]</sup>、重复经颅磁刺激术<sup>[23]</sup> 和经颅电刺激术<sup>[24]</sup> 等。然而, 这些技术的局限性在于它们难以触及大脑的深层结构, 如海马等关键区域, 且无法实现患者完全无发作的状态, 仍需依赖药物治疗作为辅助。因此, 探索更多安全、有效且非侵入性的癫痫治疗手段, 对于满足广大癫痫患者的治疗需求, 显得尤为重要。

## 2 磁共振引导聚焦超声概述

MRgFUS 是治疗神经系统疾病的一种新兴的非侵入性治疗超声技术, 主要原理是利用了超声的方向性、组织穿透力以及磁共振的精准定位特性, 将高于人类听觉范围的声波能量精确导向大脑中的靶向结构, 从而达到消融病变组织、调节大脑神经活动、打开血脑屏障等目的<sup>[25]</sup>。依据传递至靶点的能量强度, 聚焦超声技术被细分为高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 与低强度聚焦超声 (low intensity focused ultrasound, LIFU), HIFU 通过释放超过 200 W/cm<sup>2</sup> 的高强度热能, 在大脑内部精确位置产生稳定的永久性损伤, 同时确保周围组织完好无损; 相反, LIFU 则利用低于 100 W/cm<sup>2</sup> 的低强度非热能, 以可逆方式激发或抑制神经活动, 主要用于神经调控应用, 当与静脉注射超声造影剂 (微泡) 相结合时, 可短暂性地开启大脑特定区域的血脑屏障, 从而支持在磁共振实时引导下, 实现治疗药物向靶点的精确输送<sup>[26-28]</sup>。鉴于颅骨对超声的反射与折射效应, 精准地将 FUS 能量送达脑内预定靶点是一大挑战。随着磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 质子共振

频移测温技术的发展,能够实现跟踪能量释放靶向区域和周围组织,以及精确控制声能传递的能力,通过将磁共振成像与 FUS 技术相结合,提高了 FUS 的准确性和安全性,为非侵入性功能神经外科铺平了道路<sup>[25, 29, 30]</sup>。截至目前,MRgFUS 技术已获美国食品药品监督管理局(Food and drug administration, FDA)批准,应用于特发性震颤、帕金森病及慢性神经痛等疾病的临床治疗中,并且正被广泛探索其在包括癫痫在内的其他神经系统疾病中的潜在应用<sup>[25, 31, 32]</sup>。

### 3 高强度磁共振引导聚焦超声在癫痫中的应用

HIFU 主要起到组织消融的作用,利用体外的超声波精准聚集于体内特定靶点,产生足够的热能,这种热能所引发的热效应能选择性地导致目标组织发生凝固性坏死,进而实现治疗目标。早在 60 年前,科学家便已认识到 HIFU 在癫痫治疗领域的潜力,通过多项临床前研究,利用猫癫痫诱发模型,将 HIFU 与传统手术或药物治疗进行对比,均发现了 HIFU 治疗癫痫的有效性及安全性<sup>[33-35]</sup>。

颞叶内侧癫痫是临床上最常见的局灶性癫痫,也是最容易发展为耐药性癫痫的一种类型,传统的颞叶内侧癫痫手术主要包括前颞叶切除术及海马杏仁核切除术,可能出现感染、出血、语言记忆损害等并发症。Monteith 等<sup>[36]</sup>借助 3 例大体头颅组织,旨在探究是否可以通过 MRgFUS 来治疗颞叶内侧癫痫,评估是否可以在靶组织达到病变温度,并评估潜在的安全问题,靶区域杏仁核、钩突、海马前部 20 mm 和邻近的海马旁回的消融体积约为 5 cm<sup>3</sup>,为了追踪重要颅底组件的温度,他们将热电偶放置在关键的颅底结构上,最终发现超声能量在颞叶结构中的充分聚焦是可能的,但需要更长的超声处理时间(30 s),才能使内侧颞叶结构达到病变温度(60.5℃),而这就使颅底温度达到了 24.7℃。Parker 等<sup>[37]</sup>回顾了 2 例颞叶内侧癫痫患者的 3T MRI 弥散张量成像,测试使用 MRgFUS 消融颞叶内侧癫痫发作环路的可行性,模拟开放性海马后部断开靶点的消融部位,设计理论 MRgFUS 手术计划,他们表明,传统的 MRI 弥散张量成像扫描可用于识别穹窿伞和视辐射,来定位最佳消融目标和关键周围组织,提高了准确性和安全性,同时最大限度降低术后视野缺损的风险。Abe 等<sup>[38]</sup>在 2020 年首次将 MRgFUS 应用在癫痫患者身上,报道了 1 例 36 岁右利手女性颞叶内侧癫痫患者,因未来有

怀孕计划,希望寻求手术治疗来减少抗癫痫发作药物的使用,考虑到选择性海马切除术有更高的脑功能障碍风险及伽马刀手术有脑水肿风险,因此她选择进行左侧海马 MRgFUS 治疗,在左侧海马体上进行 MRgFUS 消融(目标位于颅底上方 15 mm 处,中线外侧 20 mm 处),在手术过程中出现眩晕及头痛的并发症,共进行了 12 次治疗,但因靶点的最终温度达到 48℃,无法产生所需的消融温度(≥54℃),所以治疗终止,治疗 1 个月后随访,患者癫痫发作频率暂时恶化,然而在 1 个月后,患者症状有所改善,术后 MRI 检查未发现任何病变迹象,在 12 个月随访时,患者仅需术前药物的一半剂量就能进行日常生活,且健康怀孕。

Yamaguchi 等<sup>[39]</sup>则报道了 1 例 26 岁男性患者的治疗情况,该患者患有痴笑性癫痫并伴有下丘脑错构瘤,他们利用 MRgFUS 技术,对下丘脑错构瘤边界区域的 5 个靶点进行了精确的消融治疗,旨在使错构瘤细胞与下丘脑底部断开,在温度控制在 50~53℃ 的条件下,共进行了 6 次治疗,术后一年的随访结果显示,患者的抗癫痫发作药物剂量有所减少,癫痫发作频率从 2 次/月降至无发作状态,且未观察到任何不良事件。此外,近期一项 1 期开放标签前瞻性干预性研究纳入了 2 例难治性局灶性癫痫患者,使用 3T MRI 获取术中成像,研究者使用 FUS 技术对单侧丘脑前核进行了消融治疗,术后 12 个月的随访结果显示,其中 1 例患者未再出现癫痫发作,而另 1 例患者的癫痫发作频率则从 90~100 次/月大幅减少到 3~6 次/月<sup>[40]</sup>(表 1)。

### 4 低强度磁共振引导聚焦超声在癫痫中的应用

LIFU 治疗癫痫的机制主要包括以下两点:① LIFU 被认为可调节神经功能、阻断神经传导,对神经网络进行调整或破坏,从而治疗癫痫等神经网络疾病<sup>[41, 42]</sup>;② 结合静脉注射微泡技术, LIFU 能够短暂且可逆地开放血脑屏障,使得药物或生物制剂能够精准地输送到目标大脑区域,为难治性自身免疫性癫痫、癫痫持续状态等患者的治疗提供新途径<sup>[43]</sup>。在一项针对颞叶癫痫持续状态小鼠模型的研究中,通过磁共振引导低强度聚焦超声非侵入性地开放海马区的血脑屏障,使得经腹腔注射的神经毒素(喹啉酸)能够进入脑实质,造成海马局灶性神经元损失,结果显示,小鼠( $n=11$ )的癫痫发作平均频率降低了 21.2%<sup>[44]</sup>。此外,多项动物实验进一步验证了 LIFU 在癫痫治疗中的安全性和有效性,治

表 1 高强度聚焦超声在癫痫患者中的应用

作者	年份	癫痫类型	病例数	参数	靶点	主要结果
Abe等 <sup>[38]</sup>	2020年	颞叶内侧癫痫	1例	12次 低功率 10~20 s 48℃	海马	消融温度未超过50℃ 术后磁共振成像未发现病灶 术后随访12月无癫痫发作
Yamaguchi等 <sup>[39]</sup>	2020年	痴笑性癫痫(与下丘脑错构瘤有关)	1例	6次 50~53℃	下丘脑错构瘤边界区域的5个靶点	术后随访1年抗癫痫发作药物减量,发作频率从每月2次下降到无发作
Krishna等 <sup>[40]</sup>	2023年	局灶性难治性癫痫	2例	低功率每15 min做6次	癫痫发作起源部位同侧的丘脑前核,如果同侧丘脑前核萎缩,消融对侧	术后随访12个月: 患者1无癫痫发作 患者2癫痫发作频率从90~100次/月减少到3~6次/月

疗的靶点主要为海马及丘脑<sup>[45-50]</sup>。在大量的临床前研究的基础上, Brinker 等<sup>[51]</sup> 为了将重复的脉冲 LIFU 精准地输送至耐药性颞叶癫痫患者的癫痫发作起始区——海马, 开发了一套实验设备平台, 在治疗过程中, 他们采用了 MRI 及神经导航技术进行精确定位, 并利用机械操纵的压电换能器成功地向患有颞叶癫痫患者的多个海马靶点发射脉冲 LIFU。Lee 等<sup>[52]</sup> 开展了一项 1 期开放标签非对照试验, 但该研究是通过 SEEG 对癫痫发作起始区进行了定位, 使用神经导航引导的 FUS 系统将 FUS 输送到癫痫发作起始区, 同样发现 LIFU 能够在不影响脑组织和脑结构完整性的前提下, 有效影响神经活动。目前我国有一项正在进行的临床研究, 进行低强度经颅聚焦超声治疗结节性硬化症相关难治性癫痫的相关研究, 相信这项研究将为确定 LIFU 治疗癫痫的可行性、安全性和有效性开辟新的视角 (ChiCTR2300077707, 注册时间: 2023-11-16)。

### 5 小结与展望

现有基础及临床研究表明, MRgFUS 作为一种新兴技术, 在治疗 DRE 方面展现出了显著的优势, 因其不需要进行开颅手术的优点引得很多癫痫研究者及患者的喜爱, 理论上可以成为切除性手术或 DBS 手术等的有效替代方案, 但在临床应用中也会有一定的限制, 正如本文前面所讨论的, 传统的颞叶内侧癫痫手术需要对致痫灶及其周围组织进行切除, 切除面积较大, 而 MRgFUS 可能很难在不损害颅底或邻近结构的情况下实现这一点, 但研究发现可通过断开癫痫网络来实现治疗目的, 如丘脑前核等。因此需要越来越多的临床研究, 来积极探索 MRgFUS 治疗癫痫的靶点以及最佳治疗参数。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

### 参考文献

- 1 Organization WH. Epilepsy: a public health imperative. 2019.
- 2 Ding D, Zhou D, Sander JW, et al. Epilepsy in China: major progress in the past two decades. *Lancet Neurol*, 2021, 20(4): 316-326.
- 3 Beghi E, Giussani G, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 357-375.
- 4 Karabacak M, Jagtiani P, Jain A, et al. Tracing topics and trends in drug-resistant epilepsy research using a natural language processing-based topic modeling approach. *Epilepsia*, 2024, 65(4): 861-872.
- 5 Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*, 2018, 75(3): 279-286.
- 6 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.
- 7 Lerche H. Drug-resistant epilepsy—time to target mechanisms. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(11): 595-596.
- 8 王泽青, 张祎年. P-糖蛋白在药物难治性癫痫中作用机制的研究进展. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(6): 642-645.
- 9 Smolarz B, Makowska M, Romanowicz H. Pharmacogenetics of drug-resistant epilepsy (review of literature). *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11696.
- 10 Fang M, Xi ZQ, Wu Y, et al. A new hypothesis of drug refractory epilepsy: neural network hypothesis. *Med Hypotheses*, 2011, 76(6): 871-876.
- 11 Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, et al. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(3): 606-638.
- 12 Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia*, 2011, 52(4): 657-678.
- 13 Rogawski MA. The intrinsic severity hypothesis of pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 2013, 54(s2): 33-40.
- 14 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南·癫痫病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- 15 Sheng J, Liu S, Qin H, et al. Drug-Resistant Epilepsy and Surgery.

- Curr Neuropharmacol, 2017, 16(1): 17-28.
- 16 Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA*, 2015, 313(3): 285-293.
- 17 Lescauwaet E, Vonck K, Sprengers M, *et al*. Recent advances in the use of focused ultrasound as a treatment for epilepsy. *Front Neurosci*, 2022, 16: 886584.
- 18 王中鸣, 彭琼, 黄亚辉, 李振光, 卢军. SEEG引导下多电极立体交叉射频热凝损毁治疗药物难治性癫痫的研究进展. *立体定向和功能神经外科杂志*, 2023, 36(4): 250-256.
- 19 Grewal SS, Tatum WO. Laser thermal ablation in epilepsy. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(12): 1211-1218.
- 20 Andrew H Milby, Gordon H Baltuch. Vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy. *Neurotherapeutics*, 2009, 6(2): 228-237.
- 21 Yang H, Shi W, Fan J, *et al*. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (ta-vns) for treatment of drug-resistant epilepsy: a randomized, double-blind clinical trial. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(3): 870-880.
- 22 Cukiert A, Lehtimäki K. Deep brain stimulation targeting in refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58(S1): 80-84.
- 23 Carrette S, Boon P, Dekeyser C, *et al*. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory epilepsy. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16(9): 1093-1110.
- 24 Sudbrack-Oliveira P, Barbosa MZ, Thome-Souza S, *et al*. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the management of epilepsy: a systematic review. *Seizure*, 2021, 86: 85-95.
- 25 Leinenga G, Langton C, Nisbet R, *et al*. Ultrasound treatment of neurological diseases — current and emerging applications. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(3): 161-174.
- 26 Bowary P, Greenberg BD. Noninvasive focused ultrasound for neuromodulation: a review. *Psychiatr Clin North Am*, 2018, 41(3): 505-514.
- 27 Cornelissen C, Finlison E, Rolston JD, *et al*. Ultrasonic therapies for seizures and drug-resistant epilepsy. *Front Neurol*, 2023, 14: 1301956.
- 28 LeWitt PA, Lipsman N, Kordower JH. Focused ultrasound opening of the blood-brain barrier for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2019, 34(9): 1274-1278.
- 29 Aubry JF, Tanter M. MR-guided transcranial focused ultrasound. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 880: 97-111.
- 30 Quadri SA, Waqas M, Khan I, *et al*. High-intensity focused ultrasound: past, present, and future in neurosurgery. *Neurosurg Focus*, 2018, 44(2): E16.
- 31 董生, 王劲. 磁共振引导聚焦超声在中枢神经系统疾病治疗中的应用进展. *中华神经外科杂志*, 2021, 37(3): 319-321.
- 32 Stavarache MA, Chazen JL, Kaplitt MG. Innovative applications of MR-guided focused ultrasound for neurological disorders. *World Neurosurg*, 2021, 145: 581-589.
- 33 左保廷, 范熙明, 张卫星, 等. 聚焦超声治疗脑功能区局灶性癫痫的实验研究. *国际外科学杂志* 2011, 38(9): 618-621.
- 34 左保廷. 聚焦超声治疗猫功能区局灶性癫痫的可行性研究. *立体定向和功能神经外科杂志*, 2011, 24(4): 202-205.
- 35 Manlapaz JS, Ballantine HT, Astrom KE, *et al*. Effects of ultrasonic radiation in experimental focal epilepsy in the cat. *Exp Neurol*, 1964, 10(4): 345-356.
- 36 Monteith S, Snell J, Eames M, *et al*. Transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound for temporal lobe epilepsy: a laboratory feasibility study. *J Neurosurg*, 2016, 125(6): 1557-1564.
- 37 Parker WE, Weidman EK, Chazen JL, *et al*. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for ablation of mesial temporal epilepsy circuits: modeling and theoretical feasibility of a novel noninvasive approach. *J Neurosurg*, 2020, 133(1): 63-70.
- 38 Abe K, Yamaguchi T, Hori H, *et al*. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for mesial temporal lobe epilepsy: a case report. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 160.
- 39 Yamaguchi T, Hori T, Hori H, *et al*. Magnetic resonance-guided focused ultrasound ablation of hypothalamic hamartoma as a disconnection surgery: a case report. *Acta Neurochir (Wien)*, 2020, 162(10): 2513-2517.
- 40 Krishna V, Mindel J, Sammartino F, *et al*. A phase 1 open-label trial evaluating focused ultrasound unilateral anterior thalamotomy for focal onset epilepsy. *Epilepsia*, 2023, 64(4): 831-842.
- 41 Colucci V, Strichartz G, Jolesz F, *et al*. Focused ultrasound effects on nerve action potential in vitro. *Ultrasound Med Biol*, 2009, 35(10): 1737-1747.
- 42 Munoz F, Aurup C, Konofagou EE, *et al*. Modulation of brain function and behavior by focused ultrasound. *Curr Behav Neurosci Rep*, 2018, 5(2): 153-164.
- 43 van Vliet EA, da Costa Araújo S, Redeker S, *et al*. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Brain*, 2007, 130(Pt 2): 521-534.
- 44 Zhang Y, Zhou H, Qu H, *et al*. Effects of non-invasive, targeted, neuronal lesions on seizures in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(5): 1224-1234.
- 45 Zou J, Meng L, Lin Z, *et al*. Ultrasound neuromodulation inhibits seizures in acute epileptic monkeys. *iScience*, 2020, 23(5): 101066.
- 46 Lin Z, Meng L, Zou J, *et al*. Non-invasive ultrasonic neuromodulation of neuronal excitability for treatment of epilepsy. *Theranostics*, 2020, 10(12): 5514-5526.
- 47 Zhang M, Li B, Lv X, *et al*. Low-intensity focused ultrasound-mediated attenuation of acute seizure activity based on EEG brain functional connectivity. *Brain Sci*, 2021, 11(6): 711.
- 48 Kim T, Kim T, Joo J, *et al*. Modulation of EEG frequency characteristics by low-intensity focused ultrasound stimulation in a Pentylentetrazol-induced epilepsy model. *IEEE Access*, 2021, 9: 59900-59909.
- 49 Kim E, Kim HC, Van Reet J, *et al*. Transcranial focused ultrasound-mediated unbinding of phenytoin from plasma proteins for suppression of chronic temporal lobe epilepsy in a rodent model. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 4128.
- 50 Min BK, Bystritsky A, Jung KI, *et al*. Focused ultrasound-mediated suppression of chemically-induced acute epileptic EEG activity. *BMC Neurosci*, 2011, 12: 23.
- 51 Brinker ST, Preiswerk F, White PJ, *et al*. Focused ultrasound platform for investigating therapeutic neuromodulation across the human hippocampus. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(5): 1270-1274.
- 52 Lee CC, Chou CC, Hsiao FJ, *et al*. Pilot study of focused ultrasound for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 2022, 63(1): 162-175.

收稿日期: 2025-01-05 修回日期: 2025-02-20



## • 经验交流 •

# 一例伴意识障碍的非惊厥性癫痫持续状态患者的护理



王文爽, 刘静, 滕金轩, 何川, 李倩

首都医科大学附属北京天坛医院 癫痫中心 (北京 100070)

**【摘要】** 癫痫持续状态根据发作形式和脑电图表现可分为惊厥性癫痫持续状态 (convulsive status epilepticus, CSE) 和非惊厥性癫痫持续状态 (nonconvulsive status epilepticus, NCSE)。NCSE 患者有明确的脑电图异常表现, 但不伴典型的惊厥性抽搐, 仅可见意识状态改变或轻微运动症状。由于其临床症状不典型, NCSE 极易延误诊断或误诊、漏诊, 从而造成 NCSE 患者不可逆的脑组织损伤, 出现严重的意识功能和行为障碍, 甚至引起死亡。临床积极预防发作、早期识别症状, 规范化治疗对改善 NCSE 患者预后具有重要意义。目前尚未形成 NCSE 诊疗护理的相关规范、共识。文章报道一例首都医科大学附属北京天坛医院癫痫中心 2024 年 6 月 21 日收治的伴意识障碍的非惊厥性癫痫持续状态患者, 经精准化治疗和护理, 患者症状控制良好、病情稳定, 出院后随访 1 个月, 预后较好, 以期对相关疾病的临床护理提供一定参考。

**【关键词】** 局灶性癫痫; 非惊厥性癫痫持续状态; 意识障碍; 护理

## Nursing care of a patient with nonconvulsive status epilepticus accompanied by disturbance of consciousness

WANG Wenshuang, LIU Jing, TENG Jinxuan, HE Chuan, LI Qian

Epilepsy Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: LI Qian, Email: lqytyy@163.com

**【Abstract】** According to their seizure patterns and EEG findings, status epilepticus can be divided into convulsive status epilepticus (CSE) and nonconvulsive status epilepticus (NCSE). Patients with NCSE have well-established EEG abnormalities without typical convulsive convulsions and only altered mental status or mild motor symptoms. Due to its atypical clinical symptoms, NCSE is prone to delayed diagnosis, misdiagnosis, or missed diagnosis, resulting in irreversible brain tissue damage, severe impairment of consciousness, function, and behavior, and even death in NCSE patients. It is of great significance to actively prevent seizures, identify symptoms early, and standardize treatment to improve the prognosis of NCSE patients. At present, there is no relevant standard and consensus on NCSE diagnosis and care. Here, we reported a patient with NCSE who admitted to the Epilepsy Center of Beijing Tiantan Hospital on June 21, 2024. After precise treatment and nursing, the patient's symptoms were well controlled, his condition was stable, and he was followed up for 1 month after discharge, and the prognosis was good. This case report aimed to provide some clinical suggestions to related disease.

**【Key words】** Focal epilepticus; Nonconvulsive Status Epilepticus; Disturbance of Consciousness; Nursing Care

癫痫持续状态 (status epilepticus, SE) 是指终止癫痫发作的机制失效或导致异常延长癫痫发作的机制启动所引起的疾病, 可能会产生长期的后果, 包括神经元死亡、神经元损伤和神经网络的变化。

根据其发作形式和脑电图表现可分为惊厥性癫痫持续状态 (convulsive status epilepticus, CSE) 和非惊厥性癫痫持续状态 (nonconvulsive status epilepticus, NCSE)。NCSE 患者有明确的脑电图异常表现, 但不伴典型的惊厥性抽搐, 仅可见意识状态改变或轻微运动症状。NCSE 患病率在 18.3/10 万左右, 占全部癫痫持续状态的 40%。由于其临床症状不典型, NCSE 极易延误诊断或误诊、漏

DOI: 10.7507/2096-0247.202412011

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82071457)

通信作者: 李倩, Email: lqytyy@163.com



诊, 从而造成 NCSE 患者不可逆的脑组织损伤, 出现严重的意识功能和行为障碍, 甚至引起死亡。临床积极预防发作、早期识别症状, 规范化治疗对改善 NCSE 患者预后具有重要意义。目前尚未形成 NCSE 诊疗护理的相关规范、共识。在此, 报道首都医科大学附属北京天坛医院癫痫中心 2024 年 6 月 21 日收治的一例伴意识障碍的非惊厥性癫痫持续状态患者, 经精准化治疗和护理, 患者症状控制良好、病情稳定, 出院后随访 1 个月, 预后较好, 以期对相关疾病的临床护理提供一定参考。

## 1 病例资料

患者 女, 23 岁。因“发作性愣神、肢体抽搐 15 年, 加重 6 d”收入首都医科大学附属北京天坛医院癫痫中心。患者儿童期起病, 非诱发条件下发作 >2 次, 慢性反复发作性病程, 具体表现: 发作性愣神, 头向左或偶向右偏转; 发作性点头或跌倒, 左上肢屈曲上抬, 发作前无先兆; 发作性意识丧失、四肢强直抽搐, 头向左偏转。发病后认知倒退, 智力发育明显落后于同龄人。6 年前行迷走神经电刺激手术、既往及目前口服多种抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 均控制不佳, 发作频繁。本次入院前疾病再发, 意识障碍加重, 当天发作 8 次, 期间意识未恢复, 持续时间长。入院后病情持续进展, 行视频脑电图 (video electroencephalogram, VEEG) 监测期间前 3 d 共监测 17 次临床发作, 同期脑电图示: 左侧后头部快节奏起始。神经系统查体: 神志不清, 反应迟钝, 查体欠合作, 言语欠流利, 接触差。计算力、定向力、理解力、判断力等高级皮层功能均下降。头部磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 示左: 侧海马及颞前叶可疑异常信号, 正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 提示: 左侧额叶、左侧颞叶局部氟脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 代谢减低, 基因检测 *DOCK7*、*TRIM71*、*RYR3*、*RYR2*、*SCL25A22* (ACMG 变异等级: 不确定)。持续脑电监测结果示: 4~5 Hz 尖形慢波近持续发放, 前头顶部, 且放电为左侧顶、枕、后颞区及右侧额、前中后颞、顶区, 提示左侧后头部起始可能。简易精神状态评价量表 (mini-mental state examination, MMSE): 2 分。营养风险筛查评分: 6 分。结合临床表现, 考虑存在非惊厥性癫痫持续状态 (nonconvulsive status epilepticus, NCSE)。

## 2 治疗经过

入院后给予 ASMs 治疗控制发作: 肌注鲁米那 0.1 g, 每 12 h 一次; 口服拉考沙胺 200 mg, 每日两次; 吡仑帕奈 2 mg, 每晚一次; 托吡酯 50 mg, 每日两次。入院 3 d, 脑电图及临床症状无明显改善 (瞳孔散大 6 mm, 对光反射迟钝, 意识模糊), 停用鲁米那, 更换为咪达唑仑 3.5 mL/3.5 (mg·h) 持续静脉泵入, 患者呈药物镇静状态, 给予重症监护, 记 24 h 出入量, 持续氧气吸入, 鼻饲饮食, 纠正电解质紊乱, 同时继续动态监测 VEEG 明确癫痫控制情况。入院 5 d, 根据临床症状及脑电图演变情况动态调整咪达唑仑泵入速度为 4 mL/4 (mg·h), 维持原量口服拉考沙胺、吡仑帕奈、托吡酯。入院 7 d, 患者病情稳定, 未见明确惯常发作, 意识恢复清楚, 查体部分合作。咪达唑仑逐渐减量至 1 mL/1 (mg·h) 泵入, 经口进食。2d 后患者临床症状无加重或波动, 暂停 VEEG 监测, 加用氯巴占, 以 5 mg, 每 12 h 一次, 停用吡仑帕奈。入院 12 d, 患者神志清楚, 胃纳可, 无愣神、肢体强直抽搐、点头、跌倒等发作, 一般情况可。复查 VEEG 提示: 背景节律较前稍有改善。入院 15 d, 患者病情基本稳定, 一般情况可, 安排带药出院。

## 3 讨论

### 3.1 局灶性癫痫非惊厥性持续状态护理评估及观察

#### 3.1.1 建立多学科诊疗模式, 完善 NCSE 风险评估

NCSE 是神经科发病急、危重的急症, 可造成患者不可逆的脑损伤, 但病因复杂, 临床无明显运动症状, 易被忽视, 需要医护人员全方位、综合管理<sup>[1, 2]</sup>。本例患者病情严重, 进展快, 入院后立即联合神经内科医生、放射科、脑电图技师、药剂师和癫痫中心护士等在内的医护人员实施多学科诊疗, 共同评估 NCSE 发病风险, 讨论、制定患者诊疗及护理方案。其中, 神经内科医生除了负责诊断患者病情外, 还需要评估其精神、认知状态, 本例患者对蒙特利尔认知评估 (Montreal cognitive assessment, MoCA)<sup>[3]</sup> 和 MMSE<sup>[4]</sup> 测评不合作, 提示存在较为严重的精神认知障碍: 放射科医务人员负责评估患者的影像学检查结果, 评估结果显示患者左侧颞叶存在可疑异常信号, 辅助诊断定位致痫灶。脑电图技师负责进行 VEEG 操作及结果评估, 提示患者存在痉挛发作、癫痫复杂部分性发作继发全面强直阵挛发作可能; 药剂科药师建议患者联



用鲁米那、拉考沙胺、吡仑帕奈、托吡酯控制癫痫发作,同时评估患者用药后效果及有无药物不良反应;癫痫中心护士负责完善跌倒及坠床风险、waterlow 评分、bathel 指数、误吸/窒息风险、管路滑脱风险等相关护理评估,针对评估结果制定个体化、分级护理计划。通过多学科专家面对面讨论,提出最佳诊疗方案并执行,有效避免过度诊疗和误诊误治,提升医疗服务质量。

**3.1.2 关注神经系统及精神状态异常变化,早期识别 NCSE 症状** NCSE 发病率约占 SE 患者的 25%~50%,癫痫发作活动时间延长,但往往表现出非特异性的体征和症状,即没有明显的癫痫典型的抽搐运动,仅表现为精神状态细微改变,通常早期难以识别<sup>[5,6]</sup>。本例患者表现为凝视、眼偏斜、同时言语、运动等功能进行性下降,反应迟钝,伴有意识模糊,没有出现癫痫典型的抽搐发作。行 VEEG 监测到多次、持续异常脑电波活动后考虑发生 NCSE。因此,早期识别、早期治疗是 NCSE 患者的诊疗护理的重要内容<sup>[7]</sup>。针对存在 NCSE 风险的患者,尤其是其意识及认知障碍存在波动性、复杂性、反复性时,需要对患者瞳孔变化、意识状态、有无病理反射进行持续、严密、全面评估,以预测患者病情变化和疾病发展趋势。

### 3.2 非惊厥性癫痫发作期急救及支持性护理

**3.2.1 快速终止 NCSE 发作,严格抗癫痫发作药物管理** 目前 NCSE 治疗仍然是多样化和有争议的,故临床大多仍按照癫痫持续发作状态实施抢救<sup>[8,9]</sup>,即立即急救,保证生命支持,尽快使用一线抗癫痫发作药物快速终止痫样放电。患者处于 NCSE,迅速给氧,维持气道通畅及有效氧合,基本生命体征稳定后启动抗癫痫发作药物治疗,苯二氮卓类药物(劳拉西泮、地西泮或咪达唑仑)是 NCSE 推荐和临床最常用的一线治疗药物<sup>[3]</sup>。但有调查发现,苯二氮卓类药物在缓解 NCSE 发作及降低复发率方面实际难以达到理想效果,终止率仅在 20% 左右<sup>[10]</sup>。癫痫患者治疗疗程较长,多联合用药,药物依赖性、抗药性与剂量累积性直接影响患者的机体功能和<sup>[11]</sup>。因此必须关注 NCSE 患者用药安全性和生活质量<sup>[11]</sup>。因此必须关注 NCSE 患者用药安全性。本例患者连续 5 d 使用咪达唑仑泵入控制发作,实际效果较好,患者病情稳定达到撤药标准后逐渐减量。用药过程中,护士严格观察治疗效果及药物副作用,尤其是肝肾功能、呼吸、皮肤及后遗效应等,遵医嘱定期监测血常规+C 反应蛋白、血生化、血药浓度、肿瘤标志物、抗原抗体,进行用药效果客观的定量分析。另外静脉泵注期间严格控制

输液速度[初始速率 3.5 mL/3.5 (mg·h)],告知其家属不可私自调动、停药,保证用药规范。

**3.2.2 持续关注 VEEG 监测结果,提供动态化、精准护理** VEEG 作为新型脑电图监测技术,在癫痫定性、定位、定型、定因四方诊断中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。VEEG 不但能长时间、准确记录脑电图变化情况,还能对检查过程中患者的相关活动进行录像,在分析的过程中同时考虑脑电图异常及临床发作。NCSE 患者行 VEEG 检查,能够帮助识别不易察觉的癫痫发作,甚至是睡眠中的脑电图发作性改变,提高 NCSE 患者临床下癫痫发作的发现率,为患者治疗干预提供针对性的指导<sup>[13]</sup>。本团队中由神经电生理(脑电图)技师对患者进行神经电生理诊断和操作、脑电活动阅图,结合同步视频录像,记录患者有无癫痫发作或 NCSE 的起止时间与发作-控制情况,护士随时与技师、医生沟通,根据脑电图演变动态调整咪达唑仑泵入速度[4 mL/4 (mg·h)],明显改善治疗效果。本例患者入院后连续监测到 17 次异常脑电活动,提示 NCSE 后,护士立即调整护理级别,给予重症、一级护理,留置胃管、尿管,每小时巡视,严密监测生命体征,床旁交接班并根据患者病情需要正确实施基础护理及专科护理等。另外,患者处于药物镇静状态临床表现消失,但 VEEG 仍监测到频发性病理放电(4~5 Hz 尖形慢波持续发放),NCSE 未缓解,仍维持一级护理级别,直至脑电图提示 NCSE 症状终止。

**3.2.3 加强护理支持及安全管理,预防并发症及不良结局** NCSE 使神经元频繁处于去极化及复极化状态,大量消耗身体能量,病情变化极易累及重要器官、系统,甚至导致死亡。因此,NCSE 患者在控制癫痫发作的同时,需解决潜在风险。针对该患者采用了以下护理支持策略:

① 呼吸、循环功能支持:共识指出,NCSE 发作和(或)ASMs 应用,会导致呼吸抑制或血流动力学不稳定,需加强呼吸及循环监护,监测呼吸频率、节律、血氧饱和度、动脉血气分析、血压、血流动力学等相关指标<sup>[14]</sup>。心电监护显示,患者呼吸波动 16~22 次/min,血压 92/60 mmHg~116/81 mmHg,窦性心动过缓,持续低流量(2 L/min)吸氧,遵医嘱给予复方电解质溶液 500 mL、0.9% 葡萄糖氯化钠溶液 500 mL 补液、扩容。复测呼吸波动 17~20 次/min,血压 108/72 mmHg~125/78 mmHg,监测实验室检查结果未发现有效血容量不足的现象。

② 颅内压监护支持:患者反复、多次发作容易出现低氧血症、高热、脑水肿,进而引起颅内压升

高。镇静期间,抬高床头 20°~30°,每小时评估患者瞳孔大小及对光反射、肌张力,出现躁动、瘰疬等异常变化,同步调整医疗护理方案。本例患者诊疗期间没有发生颅内压增高。

③ 皮肤管理:患者卧床期间压力性损伤评估 12 分,建立“翻身卡”,按时翻身,保持皮肤清洁干燥;检查外周静脉穿刺部位、管路压迫、约束部位皮肤有无红肿、渗液、破溃。Zafar 等<sup>[15]</sup>研究发现 VEEG 患者可能出现中重度的皮肤刺激(出现伤口),电极相关放电出血发生率为 19.1%。可能与 VEEG 监测时间较长,皮肤制备介质或电解质膏摩擦、刺激皮肤有关。因此每班次观察患者 VEEG 包裹完整性及压力程度,及时停止监测。检测期间患者头部、背部、骶尾部、踝部等易受压部位皮肤维持清洁干燥,均未出现压红、破溃的症状。

④ 营养支持:患者进食困难,一周食物摄入低于正常食物需求的 60%,体重下降 2 kg, NRS 2002 得分增加(3 分升至 6 分),白/球比例失调,营养风险进行性加重,遵医嘱留置胃管,深度为 55 cm,给予肠内营养混悬液 1000 mL,每日一次,以达到每日热卡供给目标;准确记录患者出入量,以保持电解质平衡和内环境稳定。

⑤ 并发症及不良事件管理:NCSE 患者在救治过程中,由于卧床、ASMs 及麻醉药物的大量应用、急救处理等,需做好并发症及护理不良事件防控<sup>[16]</sup>。如电解质紊乱:关注检查结果,患者危急值回报低钾血症、低钠血症,遵医嘱给予口服补钾、浓钠静点,监测患者有无乏力、恶心、厌食、呕吐、嗜睡、头晕等病情变化。后复测患者血钠、血钾值正常,未并发其他临床表现。患者留置胃管、尿管,滑脱 II 度(容易脱落),做好标识,悬挂“预防管路滑脱”警示牌,定时评估、妥善固定管路,同时给予患者保护性约束,防止牵拉、受压、打折、移位,保持管路通畅,观察引流情况。NCSE 症状缓解后及时评估,拔除胃管、尿管,留置管路期间未发生导管脱落、导管相关性感染。

### 3.3 健康指导,落实癫痫长程管理

回顾病程,本例患者由于自行停药诱发癫痫发作,导致 NCSE。调查<sup>[17]</sup>发现,癫痫患者擅自停药、减药、拒服的比例高达 67%,导致癫痫控制不佳,加剧医疗及家庭社会负担。癫痫必须做到长程规范管理。① 个体化抗癫痫治疗方案,不同人群选用最佳 ASMs。该患者为青年女性,制定用药方案时在充分考虑症状类型及发作特点的基础上,必须关注药物对月经周期、内分泌稳态的影响,提高药

物保留率;② 康复锻炼,促进患者心理健康。针对患者认知、运动、言语等功能下降的问题,鼓励、指导患者在耐受情况下积极锻炼,创造交流、运动、学习的环境,重塑患者信心,进而缓解焦虑、抑郁情绪;③ 患者及家属参与决策,识别复发病状,定期随访。出院当天为患者及其家属发放健康教育处方,强调活动、饮食、用药、急救、复查等注意事项,尤其识别患者精神状态的变化,预防意外伤害或事故。本科室成立癫痫护理工作室<sup>[18]</sup>,开设癫痫专科门诊及互联网护理咨询平台,由多学科共同讨论、护理会诊、患者决策等方式制定“定期随访+实时咨询”的管理计划,在出院后 1 d、1 周、1 个月、3 个月、6 个月进行随访,提醒重点患者按时复诊;通过信息平台答复患者问题,提供同质化护理服务,保证护理延续性、及时性和有效性。出院 1 个月后随访发现,该患者症状控制良好,状态稳定。

NCSE 伴意识障碍的临床表现常具有非特异性,往往容易忽视而延误治疗。本案例中,通过建立多学科诊疗模式,全面评估 NCSE 发病风险;重点关注神经系统及精神状态异常变化,早期识别 NCSE 症状;发作期快速终止 NCSE,严格抗癫痫药物应用;持续关注 VEEG 监测结果,提供动态化、精准护理;加强护理支持及安全管理,预防并发症及不良结局;出院时进行健康指导,落实癫痫长程管理的策略,有效控制患者症状,改善预后。但此类疾病目前护理经验有限,未来可基于循证证据,进一步完善护理方案。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

### 参考文献

- 1 Wang X, Yang F, Chen BB, *et al.* Non-convulsive seizures and non-convulsive status epilepticus in neuro-intensive care unit. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146(6): 752-760.
- 2 Huang Y, Yuan D, Hou X, *et al.* Nonconvulsive status epilepticus in Neurological ICU patients. *Neuro Endocrinol Lett*, 2023, 44(2): 68-73.
- 3 Karki B, Shrestha PS, Shrestha N, *et al.* Prevalence of non-convulsive seizures and electroencephalographic abnormalities in critically ill patients—a retrospective observational study. *Epilepsia Open*, 2024, 9(1): 325-332.
- 4 邓会芳, 王博, 孙婧, 等. 成人超难治性癫痫持续状态治疗的研究进展. *卒中与神经疾病*, 2024, 31(1): 109-112.
- 5 Qin L, Zhou Q, Sun Y, *et al.* Dynamic functional connectivity and gene expression correlates in temporal lobe epilepsy: insights from hidden markov models. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 763.

(下转第 184 页)



## • 经验交流 •

## 视频脑电图检查患者舒适度及影响因素研究



张琼, 黄烨雯, 黄昕, 梁玮莹, 尹玉珊

广州医科大学附属第二医院 神经内科(广州 510260)

**【摘要】** 目的 调查视频脑电图检查患者舒适度现状,并探讨其影响因素。方法 选取2023年3月—2024年2月广州医科大学附属第二医院177例行视频脑电图检查的患者作为研究对象,分析其检查期间的舒适度现状及影响因素。结果 视频脑电图检查患者舒适度为中、高度水平分别占68.9%、31.1%;完全掌握视频脑电图健康知识在中、高度舒适组分别占49.2%、65.5%,logistic回归分析结果显示,头部不适、未掌握视频脑电图健康知识是视频脑电图检查舒适度的独立影响因素( $P<0.05$ )。结论 视频脑电图检查患者舒适度处于中、高度舒适水平;视频脑电图相关知识的总体掌握度不足,仍有待进一步提高;医务人员应关注患者的舒适度及检查相关知识掌握情况,根据影响因素及时采取干预措施,提升对视频脑电图检查相关知识水平及检查的配合度,减少检查不适感的发生,提高视频脑电图检查整体的舒适水平。

**【关键词】** 视频脑电图;舒适度;影响因素

## Study on patients' comfort level and influencing factors by video electroencephalogram

ZHANG Qiong, HUANG Yewen, HUANG Xin, LIANG Weiyang, YIN Yushan

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

Corresponding author: ZHANG Qiong, Email:89586379@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the comfort status of patients undergoing video electroencephalogram (VEEG) examination and explore its influencing factors. **Method** A total of 177 patients who underwent VEEG examination in the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University from March 2023 to February 2024 were selected as the research subjects, and their comfort status and influencing factors during the examination period were analyzed. **Result** The comfort level of patients undergoing VEEG examination was at a moderate to high level (68.9% and 31.1%, respectively); complete mastery of VEEG health knowledge accounted for 49.2% and 65.5% in the moderate and high comfort groups, respectively. Logistic regression analysis results showed that head discomfort and lack of knowledge of VEEG health were independent influencing factors on the comfort of VEEG examination ( $P<0.05$ ). **Conclusions** The comfort level of patients undergoing VEEG examination is at a moderate to high level of comfort; the overall mastery of knowledge related to video electroencephalography is insufficient and still needs further improvement; medical staff should pay attention to the comfort of patients and their mastery of relevant knowledge in examinations. They should take targeted intervention measures in a timely manner based on influencing factors, improve their knowledge level and cooperation with VEEG examinations, reduce the occurrence of discomfort during examinations, and improve the overall comfort level of VEEG examinations.

**【Key words】** Video electroencephalogram; Comfort level; Influencing factors

癫痫是由各种原因引起大脑神经元突发性异常放电,导致短暂性大脑功能障碍的一种慢性疾病<sup>[1-3]</sup>。视频脑电图是脑电图监测的一种形式,它通过数码摄像头装置监测患者的行为,将其发作的表现与脑电图的变化同步录像,能够发现大脑神经元

异常放电,是目前癫痫的诊断、分型和调整用药最有价值的检测方法<sup>[4-6]</sup>。近些年来,视频脑电图在临床的应用越来越广泛,癫痫的诊断得到极大提高,然而,由于检查特殊性和患者生理反应的个体差异性,检查过程中患者可能出现头部不适、生活不便、皮肤瘙痒和失眠等生理不适,容易产生烦躁、焦虑和恐惧等负性情绪,从而导致患者依从性下降,影响脑电图监测质量;少部分患者甚至因此中



途终止检查或不能接受复查<sup>[7, 8]</sup>。目前,国内外现有关于视频脑电图检查患者舒适度的研究方向主要集中在舒适度水平与监测效果的相关性研究和运用护理干预在视频脑电图监测期间舒适水平的效果研究等<sup>[9, 10]</sup>,在视频脑电图检查患者舒适度现状及影响因素相关研究较少。因此,明确视频脑电图检查患者舒适度的状况及影响因素,及时采取针对性干预措施,对提高视频脑电图检查患者的依从性和舒适度尤为重要。本研究探讨了视频脑电图检查患者舒适度的及影响因素,旨在为提高视频脑电图检查患者舒适度,制定科学、规范的护理措施提供参考依据,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

采用便利抽样法,选取2023年3月—2024年2月广州医科大学附属第二医院177例行视频脑电图检查的患者作为研究对象。该研究获得广州医科大学附属第二医院医学伦理委员会审核批准(KY-EC2024-055-01),所有患者或监护人充分知情的前提下签署纸质版知情同意书。

**1.1.1 纳入标准** ①符合2017年国际抗癫痫联盟发布的癫痫诊断标准;②接受 $\geq 16$ h视频脑电图检查患者;③年龄 $\geq 18$ 岁;④意识清楚,有一定的交流能力,能自行或在他人帮助下完成量表调查。

**1.1.2 排除标准** ①癫痫持续状态;存在严重的心、肺、肝、肾功能不全;②中途终止检查;③有精神病史、语言表达不清、沟通障碍。

### 1.2 调查工具

**1.2.1 一般资料收集** 一般人口学资料及影响因素调查表:调查问卷在参考相关文献资料结合对18名访谈对象半结构式访谈的基础上自行设计。内容包括:研究目的自行设计,调查表包括两部分,一部分是患者人口学特征,包括调查对象年龄、性别、婚姻状况、文化程度、职业、常住地、付费方式、月收入、癫痫病程、视频脑电图次数等;另一部分是影响因素,包括调查对象在视频脑电图监测期间头部不适、睡眠、生活不便、心理压力等。

**1.2.2 舒适状况量表 (general comfort questionnaire, GCQ)** 该量表具有良好信度和效度,具有较高的内部一致性,适用于各种人群的舒适度的测量,广泛应用于临床工作。量表包括社会文化、心理精神、环境、生理、4个维度,共28个条目。GCQ采用Likert 4级评分法,1分为“非常不同意”、2分为“不同意”、3分为“同意”、4分为“非常同

意”,其中正向计分条目为1、4、5、6、17、19、22、23、26、28,其余为反向计分条目。满分112分,得分越高提示舒适度越高,其中 $< 56$ 分为低度舒适,56~84分为中度舒适, $> 84$ 分为高度舒适<sup>[11]</sup>。

**1.2.3 焦虑自评量表 (self-rating anxiety scale, SAS)** 本研究采用由Zung编制的SAS,该量表广泛用于评价个体主观意识有无焦虑相关症状及焦虑情绪水平<sup>[12, 13]</sup>。经研究证明该量表的Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.864。量表共20个条目,按1~4分计分,总条目得分相加即为粗分,粗分乘以1.25后取整数,即为标准分。得分越高,表明个体焦虑症状越明显。SAS的标准分 $< 50$ 分为正常范围, $\geq 50$ 分为焦虑。

**1.2.4 自评抑郁量表 (self-rating depression scale, SDS)** 本研究采用由Zung编制的SDS,该量表广泛用于评估个体主观意识有无抑郁相关症状及抑郁情绪水平<sup>[13, 14]</sup>。经验证该量表Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.873。量表共20个条目,按1~4分计分,总条目得分相加即为粗分,粗分乘以1.25后取整数,即为标准分。得分越高,表明个体抑郁症状越明显。SDS标准分的分界值为53分, $< 53$ 分为正常范围, $\geq 53$ 分为抑郁。

**1.2.5 视频脑电图健康知识问卷表** 采用我院自行设计的视频脑电图健康知识问卷表,以单项和多项选择题对视频脑电图检查患者健康知识的了解程度,包括疾病知识、用药知识、检查要求、活动要求、饮食要求、健康指导等共6个内容的掌握情况,以问卷考核方式来判断患者对知识的掌握程度,均分为4个等级,满分100分, $\geq 90$ 分为掌握;80~89分为基本掌握; $< 80$ 分为未掌握;得分越高表明视频脑电图健康知识掌握程度越好。

### 1.3 资料收集的方法

研究小组成员在方案实施前一个月进行统一培训测量工具的填写方法,明确变量的名称和调查问卷填写的注意事项,保证内容一致性。由经过专业培训的研究小组成员向患者详细解释本次研究的目的及调查表的填写方法,取得患者同意后签署知情同意。通过本院癫痫中心专用短信推送平台向每位研究对象发送电子问卷;由患者独立填写电子问卷,对阅读有困难、无法自行填写者由调查员不加暗示的口述解释,待患者独立思考后协助患者完成电子问卷的调查<sup>[15]</sup>。电子问卷发放后,告知患者在次日视频脑电图检查拆机前完成问卷的填写,如填写有误可修改后重新提交,研究者在后台及时查阅问卷,如有漏项、疑问,当场核实补充,确

保问卷回收质量。数据收集后进行统一整理,确保数据准确性,注意有无错项、漏项,出现漏填的问卷即视为不合格,予以剔除。

#### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22 统计学软件处理数据,以例数及百分比(%)描述一般资料;采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法进行组间比较;采用二元 logistic 回归分析视频脑电图检查患者的舒适度的影响因素<sup>[16]</sup>。 $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

本研究共纳入 177 例研究对象,视频脑电图检查患者舒适度整体处于中高水平,其中低度舒适 0 例(0%)、中度舒适 122 例(68.9%)、高度舒适 55 例(31.1%)。中度舒适组与高度舒适组患者临床资料比较结果见表 1。

### 2.2 视频脑电图舒适度影响因素分析

以视频脑电图检查患者舒适度作为因变量(高度舒适组=0,中度舒适组=1),将两组一般资料进行比较,以单因素分析中  $P < 0.1$  变量作为自变量,进行 logistic 回归分析。结果显示:头部不适、视频脑电图健康知识未掌握为独立影响因素( $P < 0.05$ )。自变量赋值方式见表 2。视频脑电图检查患者舒适度影响因素 logistic 回归分析结果见表 3。

## 3 讨论

### 3.1 视频脑电图检查患者舒适度处于中高度水平

本研究结果显示,视频脑电图检查患者舒适度为中、高度水平(中度 68.9%、高度 31.1%),提示大多数视频脑电图检查患者都有不同程度的舒适度缺失。这与视频脑电图检查的特殊性和患者反映的个体差异有关,检查过程中患者可能出现头部不适、生活不便、皮肤瘙痒和失眠等生理不适,容易产生烦躁、焦虑和恐惧等负性情绪,都会使患者舒适度有所下降<sup>[8]</sup>。近年来随着我国社会经济和医疗水平不断发展,人们对舒适的需求越来越高。这要求视频脑电图医护人员不能局限于单纯技术操作,而更应注重“以人为本”,关注患者的情感感受和切实需求;落实有效的护理措施,最大程度地满足患者舒适需求<sup>[17]</sup>。因此,护士需针对患者存在的舒适原因,探讨相关的解决方案,从而提高患者视频脑电图检查的舒适度。

### 3.2 视频脑电图检查患者舒适度影响因素

#### 3.2.1 检查期间头部不适与视频脑电图检查舒适度

关系 本研究提示,影响视频脑电图检查舒适度的因素是头部不适。分析原因:视频脑电图安装通常先按照国际 10-20 系统确定电极安放的位置,取适量的电极膏涂抹在电极的凹面,把电极放置相应的头皮位置,用胶布对电极进行固定后再用绷带将头部的电极全部包裹在内;为了防止电极脱落和移位,再用弹力网帽加以固定<sup>[18,19]</sup>。由于头部皮肤受电极的压迫,绷带和网帽的长时间的包裹,从而导致患者有不同程度的头部不适,主要表现在头部紧绷感、头部瘙痒、头痛、头晕等症状。尤其在夏天,头部长时间包裹容易出现出汗、皮肤发红的现象,甚至产生烦躁不安的负性情绪。因此,视频脑电图检查期间出现头部不适,更容易引起整体舒适度下降。护士在脑电图日常护理过程中应多关注患者检查期间出现的生理、心理不适,制定相应的护理干预措施,减轻患者在检查中带来的不适,增进患者的舒适感。在夏天的时候,出汗较多的患者应及时调整室内温度,合理增减衣物,采用分散注意力看书、娱乐、交谈等方式缓解患者的不适感。

3.2.2 脑电图健康知识 with 视频脑电图检查舒适度的关系 本研究提示,完全掌握视频脑电图健康知识在中度舒适组和高度舒适组分别占 49.2%、65.5%,视频脑电图相关知识的总体掌握度不足,仍有待提高。多因素 logistic 回归分析显示,视频脑电图健康知识掌握情况对视频脑电图检查舒适度存在影响,未掌握视频脑电图健康知识产生中度舒适水平是完全掌握的 2.668 倍。分析原因:相关研究显示,患者对检查相关知识掌握的信息越多,越有信心应对各种问题;信息匮乏正是使患者困惑和焦虑的原因之一<sup>[20]</sup>。而患者对视频脑电图检查相关知识掌握的越好,对检查的接受度越高,更容易放松心情,增加其自我舒适感;从而减轻患者在检查过程中的各种不适反应,提高整体舒适水平。因此,医患之间需要做好有效沟通,对于需要做视频脑电图检查的患者,检查前应进行专业细致的指导,从检查前、检查中和检查后对患者进行分阶段健康宣教,使患者得到连贯、全面性的护理服务;帮助患者改善不良情绪、采用针对性的干预措施减轻不适感,从而提高患者的检查的依从性和心理承受能力。

## 4 小结

视频脑电图检查患者舒适度处于中高度水平;视频脑电图相关知识的总体掌握度不足,仍有待进一步提高。检查期间头部不适、未掌握脑电图健康知识是视频脑电图检查舒适度独立影响因

表1 中度舒适组与高度舒适组临床资料比较 (n, %)

因素	分类	中度舒适组 (n=122)	高度舒适组 (n=55)	$\chi^2$	P
性别	男	74 (60.7)	29 (52.7)	0.980	0.322
	女	48 (39.3)	26 (47.3)		
年龄 (岁)	18 ~ <35	78 (63.9)	37 (67.3)	0.483	0.827
	35 ~ <65	39 (32.0)	17 (30.9)		
	≥65	5 (4.1)	1 (1.8)		
婚姻	已婚	60 (49.2)	24 (43.6)	0.783	0.706
	离婚	3 (2.5)	2 (3.6)		
	丧偶	0 (0.0)	0 (0.0)		
	未婚	59 (48.4)	29 (52.7)		
文化程度	小学未毕业及以下	5 (4.1)	0 (0.0)	7.154	0.111
	小学	7 (5.7)	1 (1.8)		
	初中	39 (32.0)	11 (20.0)		
	高中或中专 (中职)	21 (17.2)	13 (23.6)		
	大学 (专) 及以上	50 (41.0)	30 (54.5)		
职业	农民	7 (5.7)	5 (9.1)	6.148	0.288
	工人	16 (13.1)	6 (10.9)		
	管理人员	13 (10.7)	6 (10.9)		
	专业技术人员	12 (9.8)	11 (20.0)		
	无	54 (44.3)	23 (41.8)		
	其他	20 (16.4)	4 (7.3)		
常居住地	城镇	76 (62.8)	41 (74.5)	2.377	0.126
	农村	45 (37.2)	14 (25.5)		
检查付费方式	非自费	50 (41.0)	19 (34.5)	0.661	0.416
	自费	72 (59.0)	36 (65.5)		
月收入 (元)	≤2 000	47 (38.5)	26 (47.3)	3.762	0.152
	2 001 ~ 5 000	42 (34.4)	11 (20.0)		
	≥5 001	33 (27.0)	18 (32.7)		
癫痫病程 (年)	0.5 ~ <5	44 (36.1)	33 (60.0)	9.687	0.021
	5 ~ <10	20 (16.4)	8 (14.5)		
	10 ~ <15	19 (15.6)	4 (7.3)		
	≥15	39 (32.0)	10 (18.2)		
是否第一次做视频脑电图	是	33 (27.0)	10 (18.2)	1.621	0.203
	否	89 (73.0)	45 (81.8)		
检查中是否有头部不适 (头紧绷、头痛、头晕、头皮瘙痒)	无	49 (40.2)	36 (65.5)	9.741	0.002
	有	73 (59.8)	19 (34.5)		
睡眠情况	好	46 (37.7)	30 (54.5)	4.663	0.158
	一般	63 (51.6)	22 (40.0)		
	比较差	12 (9.8)	3 (5.5)		
	非常差	1 (0.8)	0 (0.0)		

续表 1

因素	分类	中度舒适组 (n=122)	高速舒适组 (n=55)	$\chi^2$	P
生活不便情况	很方便	85 (69.7)	44 (80.0)	2.241	0.360
	不方便	36 (29.5)	11 (20.0)		
	非常不方便	1 (0.8)	0 (0.0)		
有无负性情绪	无	104 (85.2)	52 (94.5)	3.135	0.077
	有	18 (14.8)	3 (5.5)		
有无心理压力	无	92 (75.4)	49 (89.1)	4.379	0.036
	有	30 (24.6)	6 (10.9)		
检查期间痫性发作情况 (次)	0	103 (84.4)	43 (78.2)	2.965	0.405
	1~<5	17 (13.9)	10 (18.2)		
	5~10	1 (0.8)	0 (0.0)		
	>10	1 (0.8)	2 (3.6)		
焦虑	无	94 (77.0)	51 (92.7)	6.292	0.012
	有	28 (23.0)	4 (7.3)		
抑郁	无	77 (64.7)	42 (76.4)	2.365	0.124
	有	42 (35.3)	13 (23.6)		
视频脑电图健康知识得分	未掌握	48 (39.3)	10 (18.2)	7.729	0.021
	基本掌握	14 (11.5)	9 (16.4)		
	完全掌握	60 (49.2)	36 (65.5)		

表 2 自变量赋值方式

自变量	赋值情况
癫痫病程 (年)	0.5 ~ <5=1; 5 ~ <10=2; 10 ~ <15=3; ≥ 15=4
检查期间有无头部不适? (如头部紧绷感、头痛、头晕、头皮瘙痒等症状)	无=0; 有=1
检查中是否有烦躁、焦虑和恐惧等负性情绪?	无=0; 有=1
检查中是否有心理压力?	无=0; 有=1
焦虑	无=0; 有=1
视频脑电图健康知识得分	完全掌握=0, 基本掌握=1, 未掌握=2

表 3 视频脑电图检查患者舒适度影响因素的多因素分析

变量	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P	OR值	95%CI
癫痫病程						
5 ~ <10年	0.507	0.517	0.959	0.327	1.660	0.602, 4.575
10 ~ <15年	1.031	0.643	2.573	0.109	2.804	0.796, 9.882
15年及以上	0.750	0.459	2.667	0.102	2.118	0.861, 5.211
0.5 ~ <5年					1	
有头部不适	0.969	0.367	6.970	0.008	2.634	1.283, 5.407
有焦虑情绪	1.021	0.713	2.049	0.152	2.776	0.686, 11.237
有心理压力	0.681	0.538	1.601	0.206	1.957	0.688, 5.667
焦虑	0.899	0.605	2.208	0.137	2.457	0.751, 8.042

续表 3

变量	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P	OR值	95%CI
视频脑电图健康知识得分						
基本掌握	-0.094	0.524	0.032	0.858	0.911	0.326, 2.542
未掌握	0.981	0.439	4.995	0.025	2.668	1.128, 6.307
完全掌握					1	
常量	-0.635	0.339	3.498	0.061	0.530	

素。因此，医务人员应关注患者的舒适度及检查相关知识掌握情况，根据影响因素及时采取针对干预措施，提升对视频脑电图检查相关知识水平及检查的配合度，减少检查不适感的发生，提高视频脑电图检查整体的舒适水平。本研究局限：本研究仅选取一个医疗机构作为样本机构，由于各种原因限制未能开展随机抽样及多中心调查，所选样本对总体的代表性不够充分。此外，本研究属于观察性研究中的横断面调查，所得结果仅初步提示影响视频脑电图检查舒适度的可能因素。后期研究将增加多中心的样本量，使样本更具代表性，提高研究结果的可推广性。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 梅艺文, 黄天兰, 树海峰. 补体在癫痫中作用机制的研究进展. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(3): 210-213.
- 杨文莉, 蒋玲俐. 移动医疗在癫痫病人延续性护理中的应用进展. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(11): 713-715.
- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults. The Lancet, 2019, 393(10172): 689-701.
- 杨婷婷. 1例颅内电极植入术后行长程视频脑电图监测癫痫患儿的护理. 当代护士 (下旬刊), 2021, 28(7): 170-172.
- 邱元英, 袁肖征. 视频脑电图和常规脑电图在癫痫疾病诊断及病灶定位中的应用价值. 临床与病理杂志, 2022, 42(2): 327-332.
- Linda K, Xuezheng S, Barbara P, et al. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Epilepsia, 2018, 59(12): 2179-2193.

- 温薇, 张春英, 曾海兰, 等. 长程视频脑电图监测期间患者舒适水平对监测效果的相关性研究. 中国实用护理杂志, 2017, 33(18): 1378-1380.
- 张琼, 黄昕, 梁玮莹, 等. 癫痫患者行视频脑电图检查中真实体验的质性研究. 癫痫杂志, 2023, 9(2): 102-107.
- 付伟, 李俊晓. 舒适护理的应用及研究进展. 饮食保健, 2021, 7(22): 292.
- 孟茜, 常红, 张珊珊, 等. 根因分析法在提高癫痫患者长程视频脑电图监测质量中的应用. 现代临床护理, 2017, 16(3): 19-22.
- 宋剑平, 胡新宇, 桑静, 等. 老年患者永久式起搏器植入术后舒适度的相关影响因素分析. 护理与康复, 2017, 16(5): 419-421, 426.
- 白晨晓, 李芳芳, 李彤昕, 等. 慢性肾脏病患者出院准备度现状及影响因素研究. 护士进修杂志, 2023, 38(23): 2128-2132.
- 王帅, 马中锐, 何毅. 中西医联合降脂对动脉粥样硬化性心血管疾病病人风险疾病控制、精神状态和生活质量的影响. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(1): 144-148.
- 尤佳, 吕家葆, 杨璐, 等. 积极心理学视角下的箱庭疗法联合药物治疗对新型冠状病毒感染疫情背景下产后抑郁患者的疗效. 中国健康心理学杂志, 2024, 32(1): 52-59.
- 刘雯, 康晓菲, 方跃艳, 等. 116名生殖科护士职业倦怠现状及影响因素分析. 护理学报, 2018, 25(3): 46-49.
- 王凯选, 于鹏飞, 刘志梅, 等. 维持性血液透析病人肌少症发生现状及影响因素研究. 护理研究, 2022, 36(7): 1270-1275.
- 王颖. 以人为本的舒适护理在手术室患者中的应用. 山东医学高等专科学校学报, 2019, 41(4): 273-275.
- 董子梅, 李琼仙, 李志宏, 等. 两种电极固定方法在长程脑电图监测中的比较. 昆明医科大学学报, 2017, 38(11): 79-81.
- 施建文, 邵科丹, 沈芳圆. 应用婴幼儿长程视频脑电图泳帽型监测电极固定方法的效果评估分析. 母婴世界, 2020, 18(6): 47.
- 林玲, 秦月香, 顾秀萍. 纤维支气管镜术患儿父母信息需求的质性研究. 现代医药卫生, 2022, 38(9): 1575-1578.

收稿日期: 2024-09-06 修回日期: 2024-09-13

## • 案例分析 •

# PRRT2 基因相关婴儿惊厥伴发作性手足舞蹈徐动征一例并文献回顾



娄晓霞<sup>1</sup>, 李文凤<sup>1</sup>, 崔晓梅<sup>2</sup>, 祝新莉<sup>3</sup>, 王炎强<sup>2</sup>, 耿建红<sup>2</sup>

1. 山东第二医科大学附属医院 临床医学院 (潍坊 261031)

2. 山东第二医科大学附属医院 神经内二科 (潍坊 261031)

3. 山东第二医科大学附属医院 电生理室 (潍坊 261031)

【关键词】 PRRT2 基因； 婴儿惊厥伴发作性手足舞蹈徐动征； 基因突变； 发作性运动诱发性运动障碍； 良性家族性婴儿癫痫

婴儿惊厥伴发作性手足舞蹈徐动征 (infantile convulsions with paroxysmal choreoathetosis, ICCA) 是一种罕见的临床综合征, 其特征在于患者同时罹患良性家族性婴儿癫痫 (benign familial infantile epilepsy, BFIE) 与发作性运动诱发性运动障碍 (paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD), PKD 又称为发作性运动诱发性舞蹈手足徐动症 (paroxysmal kinesigenic choreoathetosis)<sup>[1]</sup>。由于 ICCA 的临床表现较为独特且发病率极低, 其准确诊断面临较大挑战。本文详细报道了山东第二医科大学附属医院收治的 1 例 ICCA 患者的完整发病与诊治历程, 并结合文献回顾, 纳入了另外 36 例 ICCA 患者的相关资料。通过对这些患者发病过程及诊疗经验的系统梳理, 旨在提升临床医师对 ICCA 的鉴别诊断能力, 以期减少漏诊与误诊的发生。本报道不仅详细描述了患者的临床症状、体征及实验室检查结果, 还深入探讨了 ICCA 的发病机制、诊断要点及治疗方案。我们希望通过这些详实的数据与深入的分析, 为临床医师在面对类似病例时提供有力的参考与借鉴, 从而推动 ICCA 诊断与治疗水平的进一步提升。该研究获得山东第二医科大学附属医院医学伦理委员会审核批准 (wyfy-2024-qt-097) 及患儿监护人知情同意。

**病历资料** 患者 男, 9 岁, 系足月顺产。婴儿时期 (3 月龄) 起病主要表现为良性家族性婴儿癫痫, 儿童时期 (5 岁) 出现发作性运动诱发性运动障碍表现。值得注意的是, 患儿的母亲在儿童时期

曾患有类似发作性手足舞蹈样动作的疾病, 但进入青年阶段后, 相关症状完全消失。而患儿的父亲则无此类疾病的家族遗传史。

患儿在 3 月龄时, 无明显诱因而突发发作性抽搐。具体表征为: 双眼不自主地右上斜视, 并伴有频繁的眨眼; 头颈部亦向右上异常扭转; 同时, 患儿口吐白沫, 口唇紫绀, 且伴有持续性的异常发声; 双手紧握成拳, 双上肢前臂屈曲并伴抖动; 在此期间, 患儿意识完全丧失, 且伴有小便失禁。这一系列症状持续约 3 至 5 分钟后, 可自行缓解。截至目前, 患儿已累计发作 13 次。脑电图 (electroencephalography, EEG) 检查示: 存在异常放电, 据此临床诊断为“癫痫”。随后, 给予患儿丙戊酸钠口服溶液治疗 (剂量为每次 1.5 mL, 早晚各服用 1 次), 以控制癫痫发作。经此治疗后, 患儿癫痫症状未再发作, 2015 年 09 月 10 日 (1 岁) 复查动态 EEG 示: ① 发作间期: 醒睡期可见双半球额极、额、中央、颞区背景节律中间有较多中-高幅棘-慢复合波放电, 左右两侧不同步阵发出现, 右著, 双侧中颞区双极导联棘-慢复合波放电呈位相倒置。背景伴有不规则中幅 3.5 ~ 4.5 Hz 混合慢活动; ② 发作期: 双额极、额、中央、颞区不同步起源棘波放电监测到 13 次部分运动性发作, 双上肢屈曲抖动。据此, 逐渐将丙戊酸钠口服溶液加量至 7 mL, 早晚各 1 次。2016 年 09 月 16 日 (2 岁) 复查 EEG 示: 正常儿童脑电图。此后复查均为正常脑电图。然而, 至 5 岁时, 患儿又出现新的症状, 即发作性手足舞蹈样动作, 该症状主要在由静止状态突然转为运动或运动速度突然加快时诱发, 每次持续约 10 s 后可自行缓解。鉴于患儿病情发展, 于 2021 年前往我院就诊。实验室检查示: 血常

DOI: 10.7507/2096-0247.202412007

基金项目: 山东省科技发展计划项目 (202303071478); 潍坊医学院附属医院临床医学研究中心项目 (2022WYFYLCYJ02)

通信作者: 耿建红, Email: jianhongeng@163.com



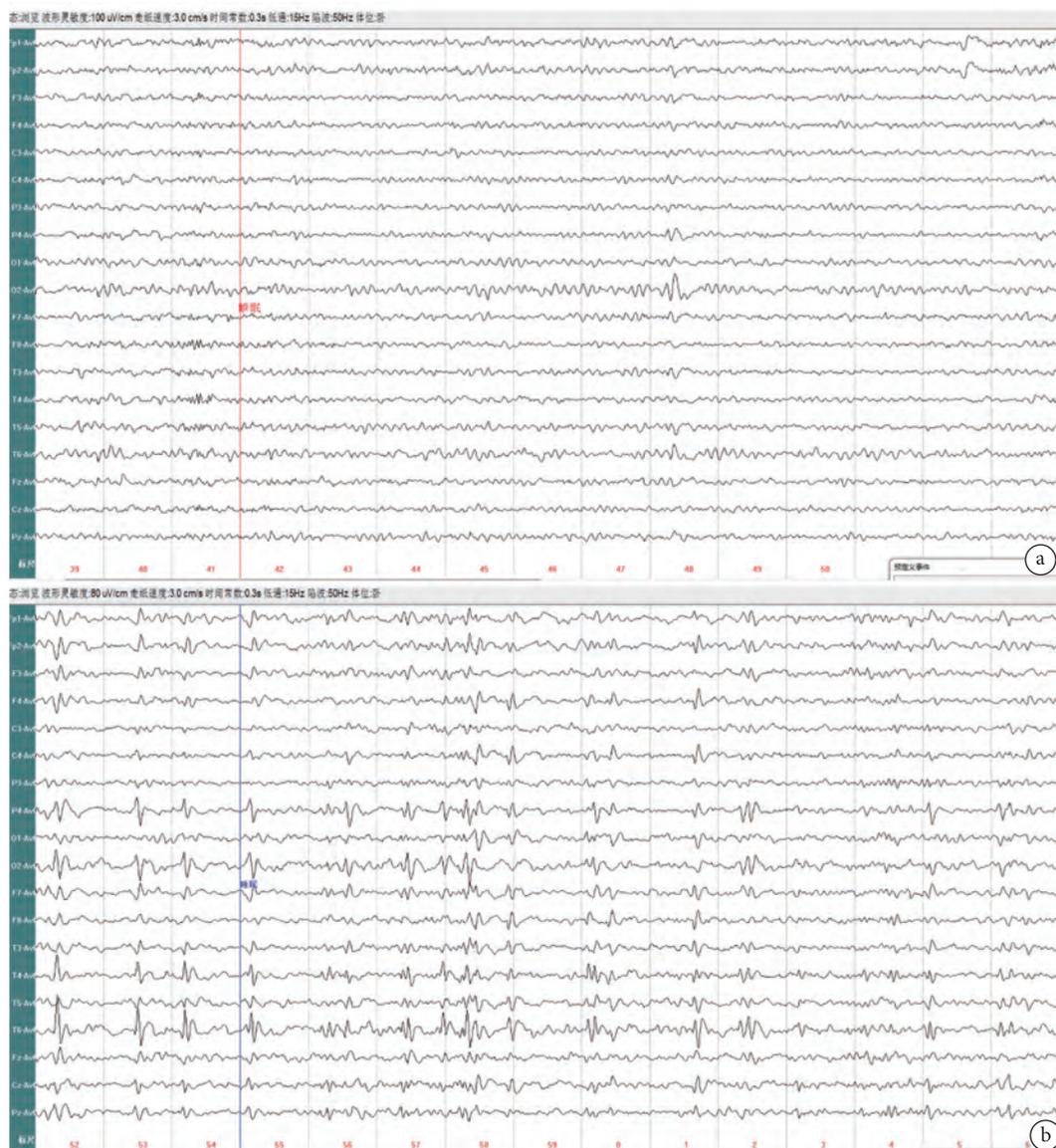


图1 2021年患儿脑电图

规、尿常规、粪便常规、血生化、脑脊液分析、血尿有机酸代谢筛查，脑脊液免疫及病原学检查无异常。同期(2021-01-18)复查动态 EEG 示：①发作间期：醒睡各期右侧顶、枕、中后颞区多量中-高波幅棘慢波散发或连续发放，睡眠期著；②发作期：监测期间家长指认患儿清醒期多次发作性手足舞蹈样动作，同期 EEG 未见发作期图形(图1)。神经系统单基因筛查 panel 检测示：本例患者 *PRRT2* 基因外显子区域发现一处杂合变异：*c.649dup (p.R217Pfs\*8)*，家系验证变异来源其母亲(图2)。

患儿自婴儿期(3月龄)起病，初期症状以短暂时抽搐为主，且每次发作时间相对短暂。EEG 检查明确显示出异常放电，与癫痫发作的典型形式高度一致。经给予丙戊酸钠口服溶液进行系统治疗后，

患儿的症状得到了显著且有效的控制，并且在2岁前实现了症状的完全缓解。综合患儿的临床表现、治疗反应及疗效，该病例完全符合良性家族性婴儿癫痫的诊断标准。然而，当患儿年满5岁时，又呈现出发作性手足舞蹈样动作的新症状。该症状通常在由静止状态迅速转变为运动状态，或运动速度猛然加快时诱发，每次发作持续时间约10s，之后会自行缓解。同期 EEG 未见发作期图形。结合发病年龄(5岁)，发作表现为运动突然改变时出现发作性手足舞蹈样动作，发作时间较短，每次发作持续约10s后自行缓解，发作时意识清醒，能正常与人交流，神经系统查体未见阳性体征，颅脑磁共振成像未见异常。故考虑其可能存在发作性运动诱发性运动障碍。进一步深入询问病史后得知，患儿的母亲既往也曾有过类似的发作性手足舞蹈样动

作病史，但未曾接受过治疗，且自述在青年时期症状自行消失了。结合患儿母亲的这一病史特点，我们不能排除遗传因素在导致患儿癫痫及发作性运动诱发性运动障碍中的潜在作用。

为了明确诊断，我们为患儿进行了基因检测，结果显示存在 *PRRT2* 基因突变。结合患儿的临床症状表现、基因检测的明确结果以及查阅的相关文献报道，最终我们将其诊断为“婴儿惊厥伴发作性手足舞蹈徐动征”。随后，我们逐步减少了丙戊酸钠口服溶液的用量，并最终停用了该药物，转而采用奥卡西平进行治疗，具体剂量为早晨 150 mg，晚上 225 mg。经过长达 2.5 年的细致随访与观察，患儿未再出现任何发作性手足舞蹈样动作。

**文献复习** 以“*PRRT2*、婴儿惊厥伴发作性手足舞蹈徐动征、发作性运动诱发性运动障碍、良性家族性婴儿癫痫”等关键词，在中国知网数据库、PubMed 及万方数据知识服务平台上进行了全面而系统的文献检索工作。经过细致严谨的筛选流程，最终确定了 8 篇符合条件的文献<sup>[2-9]</sup>。

在文献筛选的细致甄别过程中，我们发现了一篇有意思的文献报道，患者同时罹患癫痫与发作性运动诱发性运动障碍<sup>[10]</sup>。然而，该患者的癫痫发病年龄为 5 岁，这显然与婴儿惊厥伴发作性手足舞蹈徐动征的诊断标准不相吻合，因此，将其从研究样本中排除。随后，对这些精选文献中的临床数据进行了深入细致的总结与分析，力求更好地把握相关疾病的临床特征与表现。样本包括 37 例患者（文献报道 36 例、本院报道 1 例）（表 1）。

**讨论** 研究表明，*PRRT2* 基因定位于人类染色体的 16p11.2 区域，其序列全长达到了约 3794 个碱基对，并由四个关键的外显子共同构成。尤为重要的是，其中的三个外显子肩负着编码一种特定的氨基酸蛋白——即富含脯氨酸的跨膜蛋白 2<sup>[11, 12]</sup>。值得注意的是，*PRRT2* 基因在大脑中的表达尤为突出，它广泛而密集地分布于大脑皮层、小脑以及基底神经节等多个至关重要的脑区<sup>[13, 14]</sup>。

据人类基因组变异学会的最新报道，*PRRT2* 基因已发现有近 100 种变异类型，这些变异涵盖了错义突变、无义突变、移码突变、剪接位点变异、基因片段缺失以及插入变异等多种复杂形式<sup>[15]</sup>。

这些 *PRRT2* 基因的突变与多种良性阵发性疾病之间存在着密切的关联，近期它们被统一归类为 *PRRT2* 相关阵发性运动障碍 (*PRRT2*-PxMD)。此外，*PRRT2* 基因的同—突变位点在不同家族的患者群体中，可能会诱发截然不同的临床表现。截至

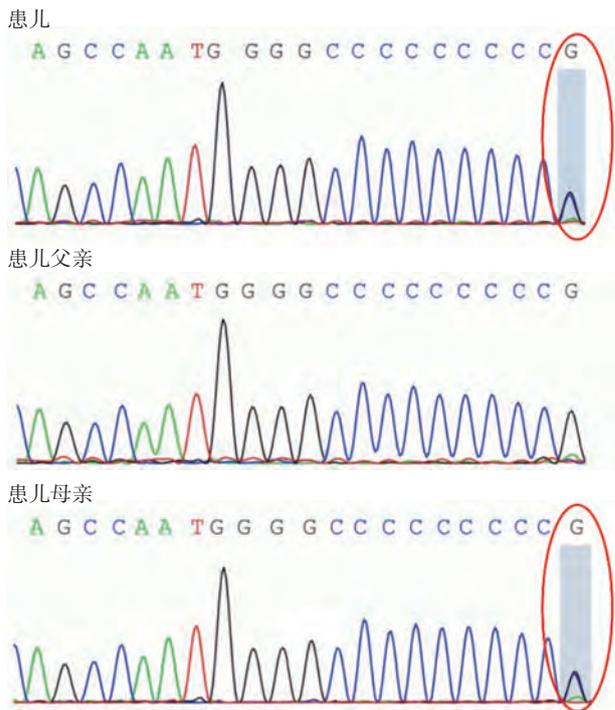


图 2 患儿及父母基因测序图

患者 *PRRT2* 基因 chr16:29825015 存在 c.649dup 的杂合变异；患者父亲 *PRRT2* 基因 chr16:29825015 未发现变异；患者母亲 *PRRT2* 基因存在 chr16:29825015 存在 c.649dup 的杂合变异

当前的报道，良性家族性婴儿癫痫的最小发病年龄记录为 2 月龄，而最大发病年龄则达到 8 月龄，平均年龄为 (5.15±2.27) 月龄；至于发作性运动诱发性运动障碍，其发病年龄范围为 3 ~ 16 岁，平均年龄为 (9.48±3.28) 岁。在我们的临床观测中，癫痫的发作形式主要涵盖了四种：局灶性意识障碍癫痫发作、强直阵挛性发作、局灶泛化为全面发作以及局灶性发作。然而，鉴于当前数据的局限性，我们的分析未能揭示癫痫发作年龄与具体发作表现之间存在显著的统计相关性。

在研究的 37 例样本中，有 13 例 (35%) 患者除罹患癫痫及运动障碍外，还伴有肌张力障碍的临床表现<sup>[2, 4, 9]</sup>；另有 4 例 (11%) 患者同时出现手足舞蹈徐动的症状<sup>[4, 9]</sup>；8 例 (22%) 患者则同时兼具肌张力障碍与手足舞蹈徐动两种症状<sup>[4, 9]</sup>。此外，4 例 (11%) 患者除癫痫和运动障碍外<sup>[3, 4, 9]</sup>，还伴有偏头痛症状。值得注意的是，全部 37 例患者均未表现出发育迟缓、言语障碍或认知障碍等其它神经系统发育异常。通过 SPSS 24.0 软件进行相关性分析，结果显示，手足舞蹈徐动与肌张力障碍这两种症状与患者的发病年龄之间存在弱相关性。

经过对患者遗传背景的医学分析，得出以下结果：19 例 (51%) 患者的基因突变来自母亲；7 例

表 1 37 例患者的突变位点及主要临床表现

患者	性别	突变来源	突变位点	发病时间		癫痫发作类型	其它症状	EEG	治疗药物	治疗效果
				BFLE (月龄)	PKD (岁)					
1	男	新生突变	c.649dup (p.Arg217ProfsTer8)	5.5	>6	局灶性发作为主	未报告	正常	OXC	未再发作
2	男	新生突变	c.649dupC (p.Arg217ProfsTer8)	4	>6	局灶性发作为主	未报告	正常	OXC	未再发作
3	男	母源	c.640_641insC (p. Arg217fs)	7	3.3	全身强直阵挛	未报告	偶见双额区、中央区棘波	OXC	未再发作
4	男	父源	c.641dupC (p.K153 Sf*23)	2	未报告	局灶泛化为全面发作	未报告	正常	LEV	未再发作
5	男	母源	c.452delC (p.R217Pfs*8)	4	未报告	局灶性	未报告	正常	OXC	未再发作
6	男	母源	未测	<12	12	未报告	肌张力障碍、手足舞蹈徐动	未报告	无	发作减少
7	男	母源	未测	<12	11	未报告	肌张力障碍、手足舞蹈徐动	未报告	无	发作减少
8	男	父源	c.649-650insC (p.R217PfsX8)	3	6	未报告	肌张力障碍	未报告	OXC	未再发作
9	女	母源	c.649-650insC (p.R217PfsX8)	<12	9	未报告	肌张力障碍	未报告	无	发作减少
10	男	母源	c.649-650insC (p.R217PfsX8)	<12	8	未报告	肌张力障碍、手足舞蹈徐动、偏头痛	未报告	无	发作减少
11	男	母源	c.649-650insC (p.R217PfsX8)	7	10	未报告	肌张力障碍、手足舞蹈徐动	未报告	无	发作减少
12	男	父源	未测	3	8	未报告	肌张力障碍	未报告	PHT	未再发作
13	男	母源	c.649-650insC (p.R217PfsX8)	12	11	未报告	肌张力障碍、手足舞蹈徐动、偏头痛	未报告	OXC	未再发作
14	女	新生突变	c.649-650insC (p.R217PfsX8)	<12	7	未报告	肌张力障碍	未报告	无	发作减少
15	男	母源	c.649-650insC (p.R217PfsX8)	6	7	未报告	手足舞蹈徐动	未报告	无	发作减少
16	男	新生突变	c.649delC (p.R217EfsX12)	<12	15	未报告	肌张力障碍	未报告	无	发作减少
17	男	父源	c.649delC (p.R217EfsX12)	5.5	8	未报告	肌张力障碍、手足舞蹈徐动	未报告	OXC	未再发作
18	女	父源	c.649delC (p.R217EfsX12)	8	8	未报告	肌张力障碍	未报告	CMP/PHT	未再发作
19	男	母源	c.649delC (p.R217EfsX12)	4	5.5	未报告	手足舞蹈徐动	未报告	CMP/PHT	未再发作
20	男	新生突变	c.649delC (p.R217EfsX12)	4.5	16	未报告	肌张力障碍	未报告	CMP/PHT	未再发作
21	男	母源	c.1023A>T (X341C)	3	12	未报告	肌张力障碍	未报告	CMP/PHT	未再发作
22	女	母源	c.649 del (p.Arg217Glufs*12)	<12	11	全身强直阵挛发作	肌张力障碍	未报告	CMP/PHT	未再发作
23	男	新生突变	c.649dup (p.R217Pfs*8)	3	9	局灶性意识障碍癫痫发作	未报告	异常放电	CMP/PHT	未再发作
24	男	新生突变	c.971G > T (p.R217PfsX8)	5	学龄期	局灶性意识障碍癫痫发作	偏头痛	未报告	CMP/PHT	未再发作

续表 1

患者	性别	突变来源	突变位点	发病时间		癫痫发作类型	其它症状	EEG	治疗药物	治疗效果
				BFLE (月龄)	PKD (岁)					
25	女	母源	c.649_650insC (p.R217PfsX8)	<12	9	未报告	肌张力障碍、偏头痛	未报告	CMP/PHT	未再发作
26	男	母源	c.649_650insC (p.R217PfsX8)	<12	8	未报告	肌张力障碍、手足舞蹈徐动	未报告	CMP/PHT	未再发作
27	男	母源	c.649_650insC (p.R217PfsX8)	7	10	未报告	肌张力障碍	未报告	CMP/PHT	未再发作
28	女	新生突变	c.649_650insC (p.R217PfsX8)	<12	7	未报告	肌张力障碍	未报告	CMP/PHT	未再发作
29	男	母源	未测	6	7	未报告	手足舞蹈徐动	未报告	CMP/PHT	未再发作
30	女	父源	c.649_650insC (p.R217PfsX8)	<12	15	未报告	肌张力障碍	未报告	CMP/PHT	未再发作
31	男	新生突变	c.649delC (p.R217PfsX12)	5.5	8	未报告	肌张力障碍、手足舞蹈徐动	未报告	CMP/PHT	未再发作
32	男	父源	c.649delC (p.R217PfsX12)	4	5.5	未报告	手足舞蹈徐动	未报告	CMP/PHT	未再发作
33	男	母源	未测	4.5	16	未报告	肌张力障碍	未报告	CMP/PHT	未再发作
34	男	母源	c.1023A > T (X341C型)	3	12	未报告	肌张力障碍	未报告	CMP/PHT	未再发作
35	女	新生突变	c.649dupC; p.(Arg217Profs*8)	8	14	强直阵挛	未报告	未报告	CBZ	未再发作
36	女	新生突变	c.649dupC; p.(Arg217Profs*8)	8	10	未报告	未报告	未报告	CBZ	未再发作
37 (本例)	男	母源	c.649dup (p.R217Pfs*8)	3	5	局灶性发作为主	正常	双额极、额、中央、颞区不同步起源棘波发放	OXC	未再发作

注：PHT：苯妥英钠；CBZ/CMP：卡马西平；LEV：左乙拉西坦；OXC：奥卡西平；EEG：脑电图；MRI：核磁共振成像

(19%)基因突变源自父亲；另有 11 例 (30%)基因突变属于新生突变，即这些突变并非遗传自父母，而是在患者个体发育中新出现的；由此我们发现，目前报道的病例中基于半数的突变来源于母亲，接近 1/3 的突变源于新生突变，仅有约 1/5 突变来源于父亲。在性别分布上，我们发现男性患者占据了较大比例，其中 28 例 (76%)患者为男性，而女性患者为 9 例 (24%)。我们了解到 PRRT2 基因突变常为常染色体显性遗传，基于这些数据我们发现：男性相较于女性更易受到此类基因突变的影响而患病，导致此现象的原因可能是由于我们目前搜集的样本量过小，同时不排除环境在基因突变中的影响。针对 PRRT2 基因突变所诱发的癫痫，临床上主要采用的治疗药物包括卡马西平与奥卡西平等。在本研究的临床案例中，奥卡西平展现出了尤为显著的疗效。对 37 例患者治疗结果的细致分析揭示：10 例患者未接受口服药物治疗，但其症状

却逐渐得到缓解<sup>[9]</sup>；2 例患者经口服卡马西平治疗后，癫痫未再发作<sup>[9]</sup>；10 例患者口服奥卡西平后，同样实现了无发作状态；另有 1 例患者通过口服左乙拉西坦治疗未再发作<sup>[8]</sup>；还有 1 例患者口服苯妥英钠后也未再发作。值得注意的是，有 2 例患者在口服左乙拉西坦治疗无效后，改用奥卡西平，随后未再发作<sup>[3]</sup>。综上，我们观察到 10 例患者在未接受口服药物治疗的情况下，随着年龄的增长，临床发作逐渐减少。结合本案例的母亲，其幼时曾有类似发作性手足舞蹈样动作，未接受药物治疗，至青年时期症状完全消失，且截至目前，未再出现癫痫及运动障碍发作的情况，因此我们推测，婴儿惊厥伴发作性手足舞蹈徐动征随着年龄增长有自限性可能。

值得注意的是，尽管病情复杂，但所有患者的体格检查和神经系统查体均未发现其它明显异常，如认知障碍、言语障碍及发育迟缓等。所有患者经

规律治疗后 EEG 检测结果显示异常放电现象完全消失。

据文献深入报道, *PRRT2* 基因在调控 Nav1.2 与 Nav1.6 通道的相互作用中发挥着至关重要的作用, 对神经元的兴奋性水平具有关键的调节作用<sup>[16]</sup>。此外, *PRRT2* 还作为 SNARE 复合物的关键调节因子, 其变异体通过与突触蛋白 SNAP-25 的特异性相互作用, 深刻影响着谷氨酸信号转导的精细过程及谷氨酸受体的活性状态, 进而促使谷氨酸的释放量显著增加, 导致神经元过度兴奋<sup>[16]</sup>。尤为值得注意的是, SNAP-25 与突触结合蛋白在 Ca<sup>2+</sup> 依赖性神经递质释放的最终阶段扮演着无可替代的角色, 因此, *PRRT2* 与 Ca<sup>2+</sup> 依赖性神经递质释放之间存在着极为紧密且复杂的联系<sup>[17]</sup>。研究表明, *PRRT2* 缺失使小鼠小脑皮层对扩散去极化敏感, 从而增加小脑神经元的兴奋性。这种高度的兴奋性会破坏对运动控制的至关重要的小脑核团中的正常神经元的放电模式, 这些破坏与 *PRRT2* 相关阵发性运动障碍等疾病的发生和持续密切相关<sup>[18]</sup>。

基于上述深入剖析的机制, 我们可以合理推断, *PRRT2* 基因的突变将导致 *PRRT2* 的功能缺失, 进而削弱其与 SNAP-25 之间的相互作用, 这一变化将触发细胞内谷氨酸水平的显著上升, 以及神经元过度兴奋性的明显增强。在良性家族性婴儿癫痫 (benign familial infantile epilepsy, BFIE) 和发作性运动诱发性运动障碍 (paroxysmal exercise-induced dyskinesia, PKD) 中所观察到的癫痫发作及肌张力障碍姿势, 极有可能是由于兴奋性突触处神经递质的过度释放或抑制性神经递质释放的显著减少所共同驱动的<sup>[19]</sup>。这些重要的发现进一步夯实了 PKD、BFIE 以及婴儿惊厥伴发作性手足舞蹈徐动征具有通道病功能特征的观点, 因为神经递质的释放正是由动作电位所触发的特定离子内流所介导的<sup>[20, 21]</sup>。

鉴于 *PRRT2* 的这些独特性质, 对 *PRRT2* 突变的患者采用针对离子通道的抗惊厥药物作为治疗方案, 这也能合理解释为何 *PRRT2* 突变的患者, 尽管临床表现呈现出不同的 BFIE/PKD 表型, 但对奥卡西平及卡马西平普遍展现出良好的治疗应答<sup>[22]</sup>。

综上所述, ICCA 作为一种罕见的癫痫合并运动障碍疾病, 其在婴儿阶段可能以 BFIE 的形式出现, 而在儿童时期则可能演变为 PKD。本例患者的基因检测结果明确揭示了其携带 c.649dup (p.R217Pfs\*8) 突变, 尽管这一突变位点已被广泛认知, 但临床上关于 ICCA 的报道仍相对稀缺。因

此, 在临床诊断的细致过程中, 医生需着重关注以下几点: 首要的是, 需清晰界定患者是否存在癫痫合并运动障碍的征象; 其次, 要精确判定癫痫的发作类型; 再者, 需深入探究潜在的病因, 包括家族史、具体致病因素等; 最后, 还需排除部分性发作、抽动症等其他潜在的诊断可能性。在此过程中, 详尽采集病史、进行视频 EEG 监测、颅脑磁共振成像检查以及基因检测等手段均不可或缺。对于 ICCA 的治疗而言, 抗癫痫发作药物 (例如奥卡西平、卡马西平) 往往能取得较好的疗效, 但是基于我们的文献中不乏未口服药物治疗但随着年龄增长发作逐渐减少的患者, 故不能除外 ICCA 有自限性可能。因此, 迫切需要进行更深入的研究, 以明确 *PRRT2* 转录调控活性的缺失是否具有单向病程可能。综上所述, 对 *PRRT2* 突变病例的遗传方式、发病年龄、受影响神经逻辑区域等方面进行综合评估, 将有助于我们更深入地理解哪些基因应纳入检测面板, 从而指导后续的新一代测序及全外显子组测序检测, 并需要通过进一步的功能研究来阐明 *PRRT2* 突变在神经元功能障碍中的具体致病机制。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 Becker F, Schubert J, Striano P, *et al.* PRRT2-related disorders: further PKD and ICCA cases and review of the literature. *J Neurol*, 2013, 260(5): 1234-1244.
- 2 Liu M, Sun X, Lin L, *et al.* Clinical characteristics and genetics of ten Chinese children with PRRT2-associated neurological diseases. *Front Pediatr*, 2022, 10: 997088.
- 3 Fearn N, Macdonald-Laurs E, Moylan L, *et al.* Peri-ictal EEG in infants with PRRT2-related self-limited infantile epilepsy. *Epileptic Disord*, 2023, 25(4): 510-518.
- 4 Yang X, Zhang Y, Xu X, *et al.* Phenotypes and PRRT2 mutations in Chinese families with benign familial infantile epilepsy and infantile convulsions with paroxysmal choreoathetosis. *BMC Neurol*, 2013, 13: 209.
- 5 Vlaskamp DRM, Callenbach PMC, Rump P, *et al.* PRRT2-related phenotypes in patients with a 16p11.2 deletion. *Eur J Med Genet*, 2019, 62(4): 265-269.
- 6 王诗雨, 唐蒙蒙, 刘辉, 等. PRRT2基因突变相关疾病谱的临床特征及遗传学分析. *中国实用神经疾病杂志*, 2025, 28(1): 1-6.
- 7 阮毅燕, 陈瑜毅, 王金秋, 等. PRRT2基因突变相关癫痫患儿临床及基因突变特点分析. *中国临床新医学*, 2024, 17(8): 907-912.
- 8 李宝广, 杨花芳, 郑华城, 等. 16例PRRT2基因突变家系研究. *中国优生与遗传杂志*, 2019, 27(2): 152-156.
- 9 杨小玲, 张月华, 许小青, 等. 婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症临床特点和PRRT2基因突变研究. *中华医学遗传学杂志*, 2014, 31(6): 679-685.
- 10 Geng JH, Zheng Y, Li QF, *et al.* Case report: a case of concomitant

- paroxysmal kinesigenic dyskinesia and epilepsy: can we treat two birds with one stone? *Front Neurol*, 2022, 13: 826897.
- 11 Yang L, You C, Qiu S, *et al.* Novel and de novo point and large microdeletion mutation in PRRT2-related epilepsy. *Brain Behav*, 2020, 10(5): e01597.
  - 12 Landolfi A, Barone P, Erro R. The spectrum of PRRT2-associated disorders: update on clinical features and pathophysiology. *Front Neurol*, 2021, 12: 629747.
  - 13 Heron SE, Grinton BE, Kivity S, *et al.* PRRT2 mutations cause benign familial infantile epilepsy and infantile convulsions with choreoathetosis syndrome. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(1): 152-160.
  - 14 王彦, 李静, 任重阳, 等. 18例发作性运动诱发性运动障碍患者的临床特征和基因研究. *中国临床神经科学*, 2018, 26(5): 543-546.
  - 15 He J, Tang H, Liu C, *et al.* Novel PRRT2 gene variants identified in paroxysmal kinesigenic dyskinesia and benign familial infantile epilepsy in Chinese families. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 504.
  - 16 Valente P, Castroflorio E, Rossi P, *et al.* PRRT2 is a key component of the Ca(2+)-dependent neurotransmitter release machinery. *Cell Rep*, 2016, 15(1): 117-131.
  - 17 Tan GH, Liu YY, Wang L, *et al.* PRRT2 deficiency induces paroxysmal kinesigenic dyskinesia by regulating synaptic transmission in cerebellum. *Cell Res*, 2018, 28(1): 90-110.
  - 18 Yang K, Quiroz V, Ebrahimi-Fakhari D. PRRT2-related disorder. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, January 11, 2018.
  - 19 Heron SE, Dibbens LM. Role of PRRT2 in common paroxysmal neurological disorders: a gene with remarkable pleiotropy. *J Med Genet*, 2013, 50(3): 133-139.
  - 20 Lee HY, Huang Y, Bruneau N, *et al.* Mutations in the gene PRRT2 cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia with infantile convulsions. *Cell Rep*, 2012, 1(1): 2-12.
  - 21 Li M, Niu F, Zhu X, *et al.* PRRT2 mutant leads to dysfunction of glutamate signaling. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(5): 9134-9151.
  - 22 Vazquez B. Monotherapy in epilepsy: role of the newer antiepileptic drugs. *Arch Neurol*, 2004, 61(9): 1361-1365.

收稿日期: 2024-12-24 修回日期: 2025-01-26



(上接第 171 页)

- 6 姜英楠, 郭佳, 孔庆霞, 等. 癫痫持续状态导致大脑损伤机制及治疗靶点的研究进展. *癫痫杂志*, 2024, 10(1): 83-87.
- 7 Long B, Koefman A. Nonconvulsive status epilepticus: a review for emergency clinicians. *J Emerg Med*, 2023, 65(4): e259-e271.
- 8 王莹, 江文. 新发难治性癫痫持续状态/热性感染相关性癫痫综合征: 癫痫持续状态诊疗的新挑战. *中华神经科杂志*, 2024, 57(4): 309-314.
- 9 中国抗癫痫协会护理专业委员会. 癫痫健康教育中国护理专家共识. *癫痫杂志*, 2024, 10(6): 495-502.
- 10 Leitinger M, Gaspard N, Hirsch LJ, *et al.* Diagnosing nonconvulsive status epilepticus: Defining electroencephalographic and clinical response to diagnostic intravenous antiseizure medication trials. *Epilepsia*, 2023, 64(9): 2351-2360.
- 11 Yan R, Tuo J, Tai Z, *et al.* Management of anti-seizure medications in lactating women with epilepsy. *Front Neurol*, 2022, 13: 1005890.
- 12 刘俊平, 夏建华, 刘博会. 视频脑电图监测对继发性癫痫的诊断价值. *中国实用医刊*, 2023, 50(10): 91-93.
- 13 San-Juan D, Ángeles EB, González-Aragón MDCF, *et al.* Nonconvulsive status epilepticus: clinical findings, eeg features, and prognosis in a developing country, Mexico. *J Clin Neurophysiol*, 2024, 41(3): 221-229.
- 14 中华医学会神经病学分会神经重症协作组. 惊厥性癫痫持续状态监护与治疗(成人)中国专家共识. *中华神经科杂志*, 2014, 47(9): 661-666.
- 15 Zafar A, Aljaafari D. EEG criteria for diagnosing nonconvulsive status epilepticus in comatose—an unsolved puzzle: a narrative review. *Heliyon*, 2023, 9(11): e22393.
- 16 Zhang T, Ajamain AWH, Donnelly J, *et al.* Two-year mortality and seizure recurrence following status epilepticus in Auckland, New Zealand: a prospective cohort study. *Seizure*, 2024, 121: 17-22.
- 17 徐寒冬, 王吉平. 癫痫患者自我管理现状及其影响因素分析. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(6): 521-524.
- 18 李倩, 李京连. 癫痫护理工作室的构建及应用. *中国实用神经疾病杂志*, 2023, 26(1): 87-91.

收稿日期: 2024-12-30 修回日期: 2025-01-15