

癫痫共病睡眠障碍诊断与治疗的 中国专家共识



中国抗癫痫协会共患病专业委员会

执笔(按姓氏笔画排序, 排名不分前后):

丁玓、虞培敏、洪震(复旦大学附属华山医院), 丁美萍、郭谊(浙江大学医学院附属第二医院), 王涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院), 王群(北京天坛医院), 王荔、王蓓(山西医科大学第二医院), 王赞(吉林大学第一医院), 孙新宇、孙洪强(北京大学第六医院), 孙美珍、李忻蓉(山西医科大学第一医院), 刘学伍(山东省立医院), 刘永红(空军军医大学西京医院), 李劲梅、周东(四川大学华西医院), 李宁、詹淑琴、王玉平(首都医科大学宣武医院), 李庆云(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 李晓裔(贵州省人民医院), 李其富(海南医科大学第一附属医院), 吴原(广西医科大学第一附属医院), 张洁(湖南省儿童医院), 赵忠新(海军军医大学第二附属医院), 钟建民(江西省儿童医院), 姚丽芬、杨帆(哈尔滨医科大学附属第一医院), 宿长军(西安市人民医院·西安市第四医院), 谢涵(北京大学第一医院), 薛蓉(天津医科大学总医院)

癫痫和睡眠障碍均是复杂的神经系统疾病, 两者经常共存, 产生复杂的相互作用, 影响疾病临床表现与治疗结果, 睡眠障碍严重影响癫痫患者的生活质量, 因此, 我们组织国内从事癫痫与睡眠研究的部分专家针对癫痫共病睡眠障碍形成诊断与治疗方面的共识, 以指导临床。

1 概述

1.1 流行病学

大约 40% ~ 50% 的癫痫患者会经历某种形式的睡眠障碍, 癫痫患者患睡眠障碍的可能性是普通人群的 2 ~ 3 倍^[1], 研究报告癫痫共病睡眠障碍的患病率差异很大, 具体取决于研究人群和所采取研究方法^[2]。常见的癫痫共病睡眠障碍包括失眠、阻塞性睡眠呼吸暂停、不宁腿综合征和其他睡眠障碍等。

失眠(insomnia): 与普通人群相比, 癫痫共病失眠患病率更高, 并且与癫痫发作频率增加和生活质量下降有关。癫痫患者失眠共患率文献报道不一, 约 28.9% ~ 74.4%^[3]。

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA): OSA 与癫痫之间的关系是双向的, OSA 会增加癫痫的风险, 癫痫会加剧 OSA。OSA 在癫痫患者中也相对常见, 据报道患病率约为 8% ~ 20%。某些类型的癫痫(如颞叶癫痫)发生 OSA 的风险可能更高^[4], 约 1/3 的成人药物难治性癫痫共患 OSA^[5], 夜间氧饱和度低、年龄较大、体重较重, 起

病年龄早、病程长是成人药物难治性癫痫共病 OSA 的独立危险因素^[6]。

不宁腿综合征(restless leg syndrome, RLS): 癫痫患者中不宁腿综合征(RLS)的共患率在不同研究中可能因各种因素而导致共患率差异很大, 从 5.8% 到 35%^[6, 7]。如研究对象的特征(如年龄、性别、癫痫类型、用药情况等), 不同地区和种族的癫痫患者(如亚洲国家的患病率低于美洲地区), 此外, RLS 的诊断主要依赖临床症状, 缺乏生物标志物或影像学金标准, 可能导致不同研究对症状的界定不一致。一项研究评估了局灶性颞叶癫痫患者共患原发性不宁腿综合征的严重程度和频率, 发现右颞叶癫痫患者比左颞叶癫痫患者的不宁腿综合征共患率高 4.6 倍, 并可作为潜在的致痫灶定侧指标^[8]。此外药物难治性癫痫和夜间癫痫发作与癫痫患者共患不宁腿综合征密切相关。成年与儿童癫痫患者共患周期性肢体运动障碍(periodic limb movements during sleep, PLMs)分别为 15% ~ 17% 和 5% ~ 10%^[9]。

其他睡眠障碍: 癫痫患者有 11% ~ 34% 出现日间过度思睡^[10]。快速眼动睡眠期行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)的患病率可能高于一般人群, 高达 10% 的颞叶癫痫患者可能会出现 RBD^[11]。癫痫共病发作性睡病共患率约为 0.91% ~ 1.51%^[12]。

1.2 危害

癫痫共病睡眠障碍的患者的癫痫发作频率更高, 更易合并焦虑、抑郁、记忆和执行功能受损, 生活质量更差^[13]。儿童癫痫患者多见日间思睡、睡眠呼吸障碍及行为问题^[14]。颞叶癫痫患者易出现高頻



率的发作性中枢性呼吸暂停 (ictal central apnea, ICA), 惊厥后中枢性呼吸暂停 (postconvulsive central apnea, PCCA) 比 ICA 少见, 仅 18% 的全面性癫痫患者会出现 PCCA, PCCA 是发生癫痫猝死 (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) 的警示性临床表现, 比 ICA 更危险^[15-17]。

2 发病机制

2.1 癫痫对睡眠影响

癫痫患者浅睡期延长, 慢波睡眠和快速眼动 (rapid eye movement, REM) 睡眠时间缩短, REM 睡眠潜伏期延长。癫痫患者夜间觉醒时间增加、总睡眠时间减少、睡眠效率降低、睡眠周期转换频率明显增加^[18-19]。

癫痫对睡眠产生影响的相关因素较复杂, 受癫痫的类型、发作起源部位、一天中癫痫发作的时间及使用的抗癫痫发作药物 (antiseizure medications, ASMs) 种类等因素影响。癫痫患者的睡眠质量、睡眠结构与正常生物节律易受癫痫发作异常放电影响, 导致患者日间思睡、疲乏无力、认知功能障碍及行为异常。同时, 睡眠结构的改变也会影响癫痫发作的频率, 形成恶性循环。一方面癫痫发作会抑制 REM 睡眠并增加 NREM 1 期睡眠^[20], 因此癫痫患者通常表现为夜间总睡眠时间减少、夜间觉醒时间增加、睡眠效率降低。另一方面, 相对于 REM 睡眠期, 由于皮质同步性的增加, 癫痫样放电更容易在 NREM 睡眠期出现^[21], 因此癫痫所致睡眠障碍的患者, 由于 NREM 期睡眠延长, 通常会表现出更高的癫痫发作频率。

2.2 睡眠障碍对癫痫的影响

睡眠障碍患者罹患癫痫的风险明显增高, 失眠、OSA 和不宁腿综合征等睡眠障碍引起睡眠质和量下降类似于实验性睡眠剥夺, 容易引发癫痫发作。癫痫发作的节律可能与皮质醇的节律息息相关, 睡眠障碍所导致的皮质醇节律改变可能增加癫痫发作的频率^[22]。睡眠障碍诱发癫痫的可能机制还与促发大脑神经炎症反应有关。癫痫发作后, 外周与颅内免疫细胞活化, 产生炎症因子、补体、前列腺素, 促进脑内单核细胞浸润、星形胶质细胞/小胶质细胞活化、炎症介质生成, 导致神经退行性改变。失眠、OSA、日间嗜睡等可作为二次炎症打击, 增加癫痫发作频率、加重神经元丢失^[23-24]。

对共病 OSA 的癫痫患者给予持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 则有助于控制癫痫发作^[25]。对共病失眠的癫痫患者给予

褪黑素治疗后癫痫发作减少^[26]。一项脑电图纵向研究表明: 癫痫发作的概率随每天睡眠时间的变化而变化。睡眠时间增加 (1.66 ± 0.52) 小时, 癫痫发作的概率将降低 27%。延长睡眠时间可对药物难治性的局灶性癫痫患者提供保护作用, 降低癫痫发作风险^[27]。但是在关于新发癫痫患者中睡眠时间、睡眠质量与癫痫发作关系的研究提示: 每天 8 小时左右睡眠是合适睡眠, 出现癫痫发作风险最小; 发作短于 7 小时或长于 9 小时更易出现癫痫发作风险; 睡眠质量与癫痫发作风险呈负相关^[28]。上述研究提示夜间缺氧、睡眠质量差及睡眠时间长短不恰当是癫痫发作增加的诱因。

2.3 专家共识意见一

癫痫共病睡眠障碍比较常见, 癫痫与睡眠障碍相互影响的作用机制是复杂的, 睡眠障碍对癫痫发作影响较大, 应予以关注与及时恰当干预。

3 评估

3.1 儿童癫痫共患睡眠障碍的评估

儿童癫痫共患睡眠障碍的评估详见表 1。

3.1.1 临床病史及体格检查 详尽可靠的临床病史, 全面的体格检查。与成人不同的是, 儿童睡眠通常由家长报告, 反映了家长对儿童睡眠的主观认识。通常需要目睹其睡眠异常的家属或其监护人进行描述或提供视频录像。

3.1.2 睡眠日记 上床时间、起床时间、入睡所需时间、总睡眠时间、睡眠中断原因 (如噪音、梦境、身体不适和尿频等) 和白天活动情况 (包括精神状态、有无困倦、小睡时间) 等, 夜间睡眠状况 (觉醒时间、觉醒次数、有无发作性异常)。睡眠日记主要由患儿监护人或青少年自行记录睡眠觉醒活动, 建议初诊前写 2 周的睡眠日记, 作为一个基础水平以判断患者对治疗反应。

3.1.3 问卷或量表评估 临床常用的儿童睡眠障碍筛查问卷量表有: 简明婴幼儿睡眠问卷、小熊睡眠筛查问卷、儿童睡眠习惯问卷 (children's sleep habits questionnaire, CSHQ)、睡眠紊乱量表、青少年睡眠卫生习惯量表、匹兹堡睡眠质量指数量表。其中适用于我国儿童的标准化问卷/量表主要有适用于 4~10 岁的 CSHQ 和 6~14 岁的儿童睡眠紊乱量表 (sleep disturbance scale for children, SDSC)。0~3 岁婴幼儿阶段国内尚无标准化问卷, 可用简明婴幼儿睡眠问卷 (brief infant sleep questionnaire, BISQ), 但尚未确立评分系统及相应的界值^[29-31]。

表 1 儿童癫痫共患睡眠障碍的评估

病史与体格检查	儿童睡眠通常由家长报告,需要目睹其睡眠异常的家属或其监护人进行描述或提供视频录像。
睡眠日记	由患儿监护人或青少年自行记录睡眠觉醒活动,用来判断患者对治疗反应,建议初诊前2周记录: 时间记录(上床、起床、入睡所需与总睡眠的时间), 睡眠中断原因(如噪音、梦境、身体不适和尿频等), 白天活动情况(包括精神状态、有无困倦、小睡时间), 夜间睡眠状况(觉醒时间、觉醒次数、有无发作性异常)。
问卷或量表评估	0~3岁婴幼儿:可用简明婴儿睡眠问卷(BISQ); 4~10岁儿童:儿童睡眠习惯问卷(CSHQ); 6~14岁儿童:儿童睡眠紊乱量表(SDSC); 还有青少年睡眠卫生习惯量表、匹兹堡睡眠质量指数量表。
体动记录仪与可穿戴设备	便携式睡眠记录仪及临床发作记录仪:如儿童睡眠手环与手表、儿童癫痫发作监测手环与手表; 体动记录仪:连续性的家庭自然环境状态下的睡眠及临床发作情况观察,通过记录受试者活动量来评估患者夜间总睡眠时间,睡眠效率和睡眠模式,行为活动,进行睡眠状态客观评估; 微动敏感床垫睡眠监测系统:采用床垫式睡眠监测技术,通过监测心率变化判别睡眠与清醒状态。
视频脑电图	目前国际公认的儿童癫痫与其他发作性疾病诊断及鉴别诊断的金标准,应用32-128导联的录像监测脑电图仪监测整夜睡眠,必要时24 h~数天连续长时程监测。
多导睡眠监测	国际公认的睡眠客观评估的金标准,推荐V-PSG+VEEG联合监测,是目前进行儿童癫痫与睡眠障碍的诊断及鉴别诊断的最佳监测方法。
神经心理学评估	根据临床症状选择适当的神经心理量表评估。
神经影像检查	选择适当的头颅神经影像检查寻找结构性病因。

3.1.4 体动记录仪与可穿戴设备 便携式睡眠记录仪及临床发作记录仪(如儿童睡眠手环与手表、儿童癫痫发作监测手环与手表);体动记录仪(用于连续性的家庭自然环境状态下的睡眠及临床发作情况观察。通过记录受试者活动量来评估患者夜间总睡眠时间、睡眠效率和睡眠模式,行为活动,进行睡眠状态客观评估);微动敏感床垫睡眠监测系统(采用床垫式睡眠监测技术,通过监测心率变化,将其用于判别睡眠与清醒状态)。

3.1.5 视频脑电图 视频脑电图(video electroencephalography, VEEG)是目前国际公认的儿童癫痫与其他发作性疾病诊断及鉴别诊断的金标准。应用32-128导联的录像监测脑电图仪,进行儿童癫痫发作与睡眠障碍发作的整夜睡眠监测,必要时24 h~数天连续长时程监测。

3.1.6 多导睡眠监测 多导睡眠监测(polysomnogram, PSG)是国际公认的睡眠客观评估的金标准。多导生理参数睡眠监测能够对睡眠障碍临床表现进行全面客观评估。在有条件的医院睡眠中心及癫痫中心,推荐V-PSG+VEEG联合监测,是目前进行儿童癫痫与睡眠障碍的诊断及鉴别诊断的最佳监测方法。

3.1.7 神经心理学评估 癫痫共病睡眠障碍的儿童还可能同时存在两种及两种以上神经心理行为异常,可根据临床症状提示选择适当的神经心理量表进行评估。

3.1.8 神经影像检查 癫痫共病睡眠障碍时有条件需要做头部神经影像检查排除结构病因引起的癫痫与睡眠障碍。

3.2 成人癫痫共患睡眠障碍的评估

成人癫痫共患睡眠障碍评估详见表2。

3.2.1 病史 睡眠障碍发生的时间,与癫痫发作的关系,与ASMs应用的相关性。

3.2.2 睡眠日记 由患者本人或家人协助完成为期至少2周的睡眠日记,帮助了解睡眠习惯和影响睡眠的因素,帮助鉴别睡眠觉醒节律障碍。

睡前状况:入睡前的行为模式和心理活动,是否服用酒精和咖啡因、是否使用催眠药物,疲劳程度和思睡的情况等。睡眠环境,包括卧室的温度、湿度、光照(自然光和灯光)条件、床的面积与硬度,卧室的外界环境特别是噪音、强光、空气污染等。

3.2.3 睡眠觉醒节律 了解患者日常作息习惯,初步评估睡眠-觉醒规律,排除各种睡眠节律紊乱。

3.2.4 夜间症状 指从入睡到清晨睡醒的过程中,所可能出现的与睡眠相关的症状,包括:①入睡困难,睡眠维持困难或早醒,主观感觉睡眠浅或多梦;②鼾症,是否伴有呼吸暂停或憋醒;③异常的简单刻板动作,入睡前的肢体不适感;④睡眠中较复杂的动作(如突然坐起、挥臂、击打、扑打、踢打、跨跳等)、声音(从模糊呓语到高声喊叫、从只言片语、含糊其辞到表达一定内容的吐字清晰的完整句子,惊叫等)、行为(如坐起下床穿衣走动,

表 2 成人癫痫共患睡眠障碍的评估

病史	睡眠障碍发生的时间，与癫痫发作的关系，与ASMs应用的相关性。
睡眠日记	由患者本人或家人协助完成至少2周的睡眠日记。 睡前状况：入睡前的行为模式和心理活动，是否服用酒精和咖啡因，是否使用催眠药物，疲劳程度和思睡的情况等。 睡眠环境：包括卧室的温度、湿度、光照（自然光和灯光）条件、床面积与硬度；卧室的外界环境，特别是噪音、强光、空气污染等。
睡眠觉醒节律	了解患者日常作息习惯，初步评估睡眠-觉醒规律，排除各种睡眠节律紊乱。
夜间症状	从入睡到清晨睡醒的过程中可能出现与睡眠相关的症状： ①入睡困难，睡眠维持困难或早醒，主观感觉睡眠浅或多梦； ②鼾症，是否伴有呼吸暂停或憋醒； ③异常的简单刻板动作，入睡前的肢体不适感； ④睡眠中较复杂的动作（如突然坐起、挥臂、击打、扑打、踢打、跨跳等）、声音（呓语、喊叫、只言片语、含糊其辞、吐字清晰的句子、惊叫等）、行为（如坐起下床穿衣走动，走出房间或乘交通工具到数公里外的地方），伴或不伴有自主神经系统的症状（如心跳呼吸加快、出汗、皮肤潮红）、认知活动的异常（如短暂性定向障碍、记忆错误）、发作时的意识状态、发作持续时间、发作频率、发作与睡眠阶段的关系（刚入睡时、觉醒时、前半夜、后半夜等）、发作是否与梦境相关等。
日间活动和功能	白天是否思睡、口干、头痛、警觉状态、情绪状态、认知功能等。
问卷或量表评估	评估失眠：匹兹堡睡眠质量指数（PSQI）、失眠严重程度指数（ISI）； 评估睡眠呼吸症状风险：Stop-bang量表等； 评估日间思睡程度：Epworth思睡量表（ESS）； 评估昼夜节律：早-晚问卷（MEQ）； 评估睡眠行为障碍：快速眼球运动睡眠期行为障碍筛查问卷（RBD questionnaire）、Mayo睡眠问卷（MSQ）、RBD问卷-香港版； 评估不宁腿综合征：国际RLS评定量表（IRLS）； 评估影响失眠的认知：采用睡眠信念和态度问卷； 评估焦虑：广泛焦虑量表、Zung焦虑自评量表、汉密尔顿焦虑量表、状态特质焦虑问卷； 评估抑郁：Zung抑郁自评量表、汉密尔顿抑郁量表； 区分额叶癫痫发作和异态睡眠：额叶癫痫和异态睡眠量表（FLEP）。
客观测评工具	多导睡眠监测（PSG）：睡眠相关疾病的临床诊断和疗效评价核心检查； 多次睡眠潜伏时间试验（MSLT）：最常用的评价日间思睡程度方法，也是确诊发作性睡病重要客观检查之一； 暗示性制动试验（SIT）：评估清醒状态下周期性腿动和RLS的相关感觉症状。
神经影像检查	选择适当的头颅神经影像检查寻找结构性病因。

甚至走出房间或乘交通工具到数公里外的地方），伴或不伴有自主神经系统的症状（如心跳呼吸加快、出汗、皮肤潮红）、认知活动的异常（如短暂性定向障碍、记忆错误）、发作时的意识状态、发作持续时间、发作频率、发作与睡眠阶段的关系（刚入睡时、觉醒时、前半夜、后半夜等）、发作是否与梦境相关等。

3.2.5 日间活动和功能 白天是否思睡、口干、头痛、白天的警觉状态、情绪状态、认知功能等。

3.2.6 问卷或量表评估 包括评估失眠的量表，如匹兹堡睡眠质量指数（Pittsburgh sleep quality index, PSQI）、失眠严重程度指数（insomnia severity index, ISI）、评估睡眠呼吸症状风险采用Stop-bang量表等；评估日间思睡程度的量表，如Epworth思睡量表（Epworth sleepiness scale, ESS）；评估昼夜节律的量表，如早-晚问卷（morningness-eveningness questionnaire, MEQ）；

评估睡眠行为障碍的量表，如RBD筛查问卷（RBD questionnaire），Mayo睡眠问卷（Mayo sleep questionnaire, MSQ），RBD问卷-香港版（RBD questionnaire-Hong Kong）；评估不宁腿综合征的量表，如国际RLS评定量表（international restless legs syndrome, IRLS）；评估影响失眠的认知采用睡眠信念和态度问卷；评估焦虑相关的量表，如广泛焦虑量表、Zung焦虑自评量表、汉密尔顿焦虑量表、状态特质焦虑问卷；评估抑郁相关量表，如Zung抑郁自评量表、汉密尔顿抑郁量表；额叶癫痫和异态睡眠量表（frontal lobe epilepsy and parasomnia, FLEP）可帮助区分额叶癫痫发作和异态睡眠。

3.2.7 客观测评工具 PSG是用于睡眠相关疾病的临床诊断和疗效评价核心检查，多次睡眠潜伏时间试验（multiple sleep latency test, MSLT）是最常用的评价日间思睡程度方法，也是确诊发作性睡病重要

表 3 常见的癫痫共病睡眠障碍的临床要点

疾病	临床要点
失眠	难以入睡或保持睡眠, 日间困倦, 日间功能受损 (例如疲乏、记忆障碍、注意力不集中、焦虑障碍、情绪障碍、烦躁);
发作性睡病	日间过度思睡、猝倒、睡前或醒后幻觉、睡眠瘫痪;
OSA	打鼾, 可观察到呼吸暂停、喘气或窒息、日间思睡;
RBD	睡眠期间梦境演绎动作行为, PSG显示肌张力迟缓;
RLS	腿部感觉异常 (如“爬虫感”、“疼痛”), 有活动腿的冲动或欲望, 晚上加重, 活动后缓解;
PLMs	睡眠期刻板、重复的动作, 表现为突然脚趾或踝部为主的背屈, 严重可伴膝或髋部的背屈; PSG显示发作持续时间 0.5 ~ 10 s, 每隔5 ~ 90 s周期性重复出现。

注: OSA, 阻塞型睡眠呼吸暂停综合征; RBD, 快速动眼睡眠行为障碍; RLS, 不宁腿综合征; PLMs, 睡眠期周期性肢体运动障碍; PSG, 多导睡眠监测

客观检查之一。暗示性制动试验 (suggested immobilization test, SIT) 是用于评估清醒状态下周期性腿动和 RLS 的相关感觉症状^[32]。

3.2.8 神经影像检查 癫痫共病睡眠障碍时有条件选择适当的头颅神经影像检查寻找结构性病因。

3.3 专家共识二

癫痫患者共病睡眠障碍时, 推荐在熟悉病史与记录睡眠日记基础上, 根据不同睡眠障碍情况选用相应量表, 推荐结合视频脑电图与多导睡眠监测进行全面评估。

4 临床要点与诊断

4.1 睡眠障碍的临床

睡眠障碍要点见表 3^[33-34]。

儿童睡眠障碍临床要点应注意年龄特殊性, 睡眠时间安排符合儿童相关年龄需求和适宜的睡眠环境条件下, 如 5 岁以下儿童失眠可能因父母或监护人对儿童的就寝行为缺乏明确的限制, 表现为拒绝或拖延就寝。儿童睡眠不足在父母或医生面前可不表现为困倦, 而表现为多动、注意力不集中或攻击行为等^[35]。

4.2 癫痫共病睡眠障碍的诊断

癫痫共病睡眠障碍诊治中癫痫诊断依据《临床诊疗指南·癫痫病分册 (2023 修订版)》^[36]。睡眠障碍的诊断可参考国际睡眠障碍分类第 3 版 (international classification of sleep disorders-third edition, ICSD-3)^[37]。儿童睡眠障碍首先需要满足睡眠障碍的总体诊断标准, 还应充分考虑儿童的年龄特征, 如儿童睡眠时间与睡眠模式可因年龄不同而存在较大差异性, 以及年幼儿童需要目击者转述等特点^[38-39]。

4.3 鉴别诊断

癫痫和睡眠障碍的症状可能存在重叠, 与睡眠

相关的癫痫包括: 伴中央颞区棘波的自限性癫痫、癫痫性脑病伴睡眠期棘慢波激活、Lennox-Gastaut 综合征、青少年肌阵挛癫痫、睡眠相关过度运动性癫痫^[40-41]。

癫痫应与各种类似癫痫发作的睡眠障碍鉴别^[42]。睡眠期间的动作或行为, 包括睡眠呼吸紊乱、PLMs、异态睡眠等应与睡眠相关癫痫鉴别。睡眠中发作的额叶癫痫属于局灶性癫痫, 其发作具有高度刻板性、短暂性、夜间频繁或聚集性发作, 需要与非快速动眼期 (NREM) 异态睡眠 (睡行、睡惊与意识模糊性觉醒等) 与 REM 异态睡眠 (如梦魇、睡眠瘫痪及 RBD) 进行鉴别。此外, 发作性睡病的猝倒应与失张力发作、晕厥、前庭疾病、短暂性脑缺血发作和姿势性张力缺失进行鉴别, 详细的病史即可明确区分, 必要时 VEEG 和 PSG 协助诊断。

4.4 专家共识三

癫痫共病睡眠障碍时对于睡眠障碍诊断标准建议采用 ICSD-3。夜间发作的癫痫与睡眠障碍鉴别诊断应结合临床表现、VEEG 及 PSG 等特征综合分析。

5 治疗

5.1 药物治疗

癫痫共患睡眠障碍的药物治疗目标应为控制癫痫发作兼顾改善睡眠质量。

5.1.1 抗癫痫发作药物对睡眠影响 癫痫共患睡眠障碍患者首先根据癫痫治疗指南《临床诊疗指南·癫痫病分册 (2023 修订版)》, 同时兼顾不影响睡眠或改善睡眠原则选用 ASMs。

第一代 ASMs 中苯巴比妥与苯妥英钠可能降低睡眠效率, 增加浅睡眠, 减少深睡眠; 但关于第一代 ASMs 卡马西平与丙戊酸钠及第二代左乙拉西坦对睡眠影响的文献结果不一致; 第二代与第三代

表 4 常用 ASMs 对睡眠结构与日间思睡影响

ASMs	SL	SE	夜间觉醒	N1	N2	N3	REM	日间思睡
苯妥英钠	↓	↓	↓/-	↓/↑	↓	↓/↑	↓	↑
苯巴比妥	↓	↓	↓/↑	↑	↑	↓	↓	↑
卡马西平	↓/-	↓/↑	↓/↑	↓/-	-	↑/-	-	-
丙戊酸钠	-	-	↓/-	-	-	-	↑/-	↑/-
拉莫三嗪	-	-	-	-	-	↓/-	↑/-	-
加巴喷丁	↓	↑	↓	↓	-	↑	↑	↑
普瑞巴林	↓	↑	↓	↓	↓	↑	↓/-	-
左乙拉西坦	-	↑/-	↓/↑	-	↑	↓	↓/-	↑/-
托吡酯	-	-	-	-	-	-	-	-
唑尼沙胺	-	-	-	-	-	-	-	-
拉考沙胺	↓/-	↑/-	↓/-	↓/-	-	↓/-	-	-
吡仑帕奈	↓	↑	↓/-	-	-	↑	-	-

注：ASMs：抗癫痫发作药物；SL：睡眠潜伏期；SE：睡眠效率；N1, N2, N3：非快速眼动睡眠1, 2, 3期；REM：快速眼动睡眠；↓：减少；↑：增加；-：不变

ASMs 中：拉莫三嗪可能与失眠有关，而吡仑帕奈可能改善失眠；加巴喷丁、普瑞巴林、吡仑帕奈与拉考沙胺可能改善睡眠结构与睡眠质量；托吡酯与唑尼沙胺可能对睡眠结构无影响^[43-57]。常见抗癫痫发作药物对睡眠结构与日间思睡影响见表 4。

5.1.2 睡眠障碍的药物治疗 慢性失眠治疗:失眠障碍的药物治疗包括：苯二氮草类受体激动剂（唑吡坦、扎来普隆、佐匹克隆、右佐匹克隆等）；具有催眠作用的抗抑郁药物（如小剂量盐酸多塞平、盐酸曲唑酮和米氮平等）和褪黑素受体激动剂（雷米替胺、阿戈美拉汀）；食欲素受体拮抗剂（苏沃雷生、莱博雷生、达利雷生等）^[58-64]。儿童在非药物治疗效果欠佳时，药物治疗可首选褪黑素治疗^[65]。

癫痫共病睡眠障碍时，特别是失眠患者常伴有焦虑与抑郁，选用抗癫痫发作药物时注意避免选用有可能加重抑郁的药物（左乙拉西坦、托吡酯、巴比妥类、氨基烯酸、唑尼沙胺等）及有可能加重焦虑与失眠药物（拉莫三嗪）。同时在治疗失眠时应兼顾抗抑郁与抗焦虑的治疗。多种抗抑郁药物可降低癫痫发作阈值，癫痫患者应慎用如：氯米帕明、安非他酮、阿莫沙平、马普替林等药物。

中枢性过度思睡治疗：如果思睡与应用抗癫痫发作药物相关，可以减少白天的应用剂量，增加夜间应用剂量，停药或换用无日间思睡的药物^[66]。治疗发作性睡病的药物包括：莫达非尼、哌甲酯、替洛利生、索安非托、文拉法辛、氯米帕明等治疗发作性睡病有效，但可能降低癫痫发作的阈值。羟

丁酸钠激活脑内 γ -氨基丁酸 B 受体，抑制乙酰胆碱作用，阻断突触部位冲动传递而抑制中枢神经兴奋性，是较适合的药物^[67-68]。

OSA 的治疗:首选持续正压通气治疗，可以通过自动压力滴定或人工压力滴定，决定使用无创呼吸机治疗的类型（如 CPAP、BPAP），慎用抑制呼吸的药物，同时需要减重，采用饮食控制、增加运动及减重手术等^[69]。OSA 合并中枢性过度日间思睡者可以应用莫达非尼、哌甲酯、替洛利生、索安非托等对症治疗^[70-71]。

RBD 治疗：应保证患者与同伴安全，药物治疗为睡前服用氯硝西泮、褪黑素、普拉克索等^[72]。

RLS 与 PLMD 治疗：多巴胺受体激动剂（普拉克索、罗替戈汀和罗匹尼罗）， $\alpha 2\delta$ 钙通道配体药物如加巴喷丁和普瑞巴林等，必要时补充铁剂^[71-73]。

5.2 专家共识四

对于癫痫共病睡眠障碍的患者，选择 ASMs 应兼顾两种疾病的治疗。对癫痫共病各种睡眠障碍采用针对的治疗措施。

5.3 非药物治疗

5.3.1 睡眠卫生 睡眠卫生是指所有可以影响睡眠活动的环境和行为因素^[74]。保持良好的睡眠卫生有助于改善睡眠质量，促进睡眠健康，提高癫痫患者的生活质量^[75]。提倡有助于睡眠的环境行为因素，包括营造舒适的睡眠环境、保证规律的作息时间、保持规律的运动锻炼等；避免干扰睡眠的环境行为因素，包括控制日间睡眠时间、减少日常电子屏

幕暴露时间、戒烟限酒,睡前避免声光刺激、食用含咖啡因的食物与饮料、饱食、剧烈运动及长时间在床上进行与睡眠无关的活动等^[76-78]。

5.3.2 认知行为疗法 失眠认知行为疗法(CBT-I)是目前应用最广泛的治疗失眠的方法^[79-80],主要用于改变患者对睡眠的错误想法、信念,建立与睡眠相关的正确知识、情绪和行为。包括:睡眠限制(限制在床上清醒的时间,以重建正常的睡眠驱动)^[81]、刺激控制(重新将卧室或者床等线索与正常睡眠联系起来)^[82]、认知(纠正有关睡眠的错误信念)^[83-84]、睡眠卫生(例如纠正对睡眠不利的环境条件)^[85]和放松训练(减少生理和认知唤醒)^[86]。

CBT-I治疗方法为癫痫共病失眠患者标准治疗的一部分。睡眠困难的癫痫患者表现出长期存在影响睡眠的不良行为:如偏好夜间活动、入睡时间延迟、潜在的对睡眠担忧等。在经过CBT-I治疗后,癫痫患者在睡眠质量、睡眠卫生行为和对睡眠的不正确信念方面都有显著改善^[87-90]。但应注意过度的睡眠限制应用会造成睡眠剥夺进而增加癫痫发作的风险。

对于儿童癫痫伴失眠患者,CBT-I是目前唯一有循证医学依据的治疗方法,适用于轻中度失眠。在这些患者中,CBT-I能显著改善失眠症状^[91]。

5.3.3 CPAP治疗 可用于癫痫共病OSA治疗,在相同抗癫痫发作药物剂量下,CPAP可减少癫痫发作,改善其睡眠、认知功能和生活质量。CPAP治疗后可能有短暂的痫样放电增加,数月后恢复^[92]。

5.3.4 物理治疗 物理治疗是针对失眠患者的补充治疗。目前物理治疗如光照疗法、经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅电刺激(transcranial electrical stimulation, TES)、经皮耳迷走神经刺激(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS)、生物反馈治疗等在失眠治疗中均有应用^[58],但这些治疗的疗效尚不明确^[93-94]。光照疗法在改善入睡后觉醒(wake after sleep onset, WASO)方面可能有作用,但在改善入睡时间(睡眠潜伏期)、总睡眠时长、睡眠效率这些指标方面未见确切疗效^[94]。在TMS治疗失眠方面,既往研究由于缺乏盲法、技术方法描述不够详细、统计分析不一致、选择性结果呈现、合并症报告不明确及给药产生的混杂效应等因素,疗效尚不明确^[93]。在TES治疗失眠方面,曾报道经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)很可能显著改善睡眠,但使用的治疗电流高于国际安全标准,甚至患者在治疗观察期发现了痫样放

电,这让此治疗的安全性存疑^[93]。在经皮耳迷走神经刺激(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS)治疗失眠方面,目前研究的结论并不一致,有随机对照研究提示taVNS显著降低了失眠的严重程度,治疗组患者的PSQI评分获得改善^[95],但也有文献报道taVNS在改善失眠症状方面疗效不确定^[93]。此外,既往研究提示taVNS还可以减少癫痫发作,减轻癫痫患者的抑郁症状^[96-98],且治疗较为安全。在生物反馈治疗失眠方面,也因为既往研究设计不佳(如样本量小、缺乏对照组等)或其他混杂因素,导致很难确切判定生物反馈治疗的疗效^[99]。但对于部分失眠患者,在认知行为疗法的疗效不足或者不适合行认知行为疗法时,生物反馈治疗可能作为认知行为疗法的辅助或替代干预措施^[100]。

5.4 专家共识五

睡眠障碍的非药物治疗推荐睡眠卫生教育与CBT-I治疗,在CBT-I疗效不足时,物理疗法作为辅助措施。癫痫共病OSA,建议在药物治疗的基础上应用CPAP。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。本专家共识旨在通过制订策略、提供循证框架来帮助临床医生进行临床决策,不具法律效力。医生必须根据患者的个体情况选择最适合的治疗方案。

参考文献

- 1 Garg D, Charlesworth L, Shukla G. Sleep and temporal lobe epilepsy -associations, mechanisms and treatment implications. *Front Hum Neurosci*, 2022, 16: 849899.
- 2 Roliz AH, Kothare S. The relationship between sleep, epilepsy, and development: a review. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2023, 23: 469-477.
- 3 Bergeyck RD, Geoffroy PA. Insomnia in neurological disorders: prevalence, mechanisms, impact and treatment approaches. *Rev Neurol*, 2023, 179(7): 767-781.
- 4 Roliz AH, Kothare S. The interaction between sleep and epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2022, 22: 551-563.
- 5 Malow BA, Levy K, Maturen K, et al. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology*, 2000, 55: 1002-1007.
- 6 Rashed HR, Tork MA, El-Nabil LM, et al. Refractory epilepsy and obstructive sleep apnea: is there an association? *Egypt J Neurol, Psychiatry Neurosurg*, 2019, 55: 1-6.
- 7 Khachatryan SG, Ghahramanyan L, Tavadyan Z, et al. Sleep-related movement disorders in a population of patients with epilepsy: prevalence and impact of restless legs syndrome and sleep bruxism. *J Clin Sleep Med*, 2020, 16(3): 409-414.
- 8 Geyer JD, Geyer EE, Fetterman Z, et al. Epilepsy and restless legs syndrome. *Epilepsy & Behavior*, 2017, 68: 41-44.



- 9 Jain SV, Kothare SV. Sleep and epilepsy. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2015, 22(2): 86-92.
- 10 Nobili L, Beniczky S, Eriksson SH, *et al.* Expert Opinion: managing sleep disturbances in people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 124: 108341.
- 11 Vendrame M, Kaleyias J, Lodenkemper T, *et al.* Rapid eye movement sleep behavior disorder in children with epilepsy: a comorbid condition with significant neurological implications. *Epilepsia*, 2013, 54(8): e103-e107.
- 12 Baiardi S, VandiS, Pizza F, *et al.* Narcolepsy type 1 and idiopathic generalized epilepsy: diagnostic and therapeutic challenges in dual cases. *J Clin Sleep Med*, 2015, 11(11): 1257-1262.
- 13 Chakravarty K, Shukla G, Poornima S, *et al.* Effect of sleep quality on memory, executive function, and language performance in patients with refractory focal epilepsy and controlled epilepsy versus healthy controls-A prospective study. *Epilepsy Behav*, 2019, 92(3): 176-183.
- 14 Zhao F, Sun X, Wang Y, *et al.* Sleep disturbances in chinese children with epilepsy: associations with behavioral problems and quality of Life. *Nat Sci Sleep*, 2022, 14: 1225-1236.
- 15 Tio E, Culler GW, Bachman EM, *et al.* Ictal central apneas in temporal lobe epilepsies. *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107434.
- 16 Vilella L, Lacuey N, Hampson JP, *et al.* Postconvulsive central apnea as a biomarker for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Neurology*, 2019, 92(3): e171-e182.
- 17 Joyal KG, Kreitlow BL, Buchanan GF. The role of sleep state and time of day in modulating breathing in epilepsy: implications for sudden unexpected death in epilepsy. *Front Neural Circuits*, 2022, 16: 983211.
- 18 Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, *et al.* Markedly disturbed sleep in medically refractory compared to controlled epilepsy-a clinical and polysomnography study. *Seizure*, 2012, 21(7): 487-490.
- 19 Nayak CS, Sinha S, Nagappa M, *et al.* Effect of carbamazepine on the sleep microstructure of temporal lobe epilepsy patients: a cyclic alternating pattern-based study. *Sleep Medicine*, 2016, 27-28: 80-85.
- 20 Roliz AH, Kothare S. The interaction between sleep and epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2022, 22(9): 551-563.
- 21 Wu T, Avidan AY, Engel JJ. Sleep and epilepsy, clinical spectrum and updated review. *Sleep Med Clin*, 2021, 16(2): 389-408.
- 22 Petrucci AN, Joyal KG, Purnell BS, *et al.* Serotonin and sudden unexpected death in epilepsy. *Exp Neurol*, 2020, 325: 113145.
- 23 Harnod T, WangYC, Lin CL, *et al.* High risk of developing subsequent epilepsy in patients with sleep-disordered breathing. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173491.
- 24 Bonilla-Jaime H, Zeleke H, Rojas A, *et al.* Sleep disruption worsens seizures: neuroinflammation as a potential mechanistic link. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12531.
- 25 Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. *Epilepsy Res*, 2010, 90: 171-177.
- 26 Goldberg-Stern H, Oren H, Peled N, *et al.* Effect of melatonin on seizure frequency in intractable epilepsy: a pilot study. *Journal of Child Neurology*, 2012, 27(12): 1524-1528.
- 27 Dell KL, Payne DE, Kremen V, *et al.* Seizure likelihood varies with day-to-day variations in sleep duration in patients with refractory focal epilepsy: a longitudinal electroencephalography investigation. *EClinical Medicine*, 2021, 5(37): 100934.
- 28 Zhong R, Li GJ, ZhaoT, *et al.* Association of baseline sleep duration and sleep quality with seizure recurrence in newly treated patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2024, 56(1): 1-10.
- 29 李生慧, 金星明, 沈晓明, 等. 儿童睡眠习惯问卷中文版制定及测量性能考核. *中华儿科杂志*, 2007, 45(3): 176-180.
- 30 Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, *et al.* The sleep disturbance scale for Children(SDSC) construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res*, 1996, 5(4): 251-261.
- 31 Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, *et al.* The pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 2016, 25: 52-73.
- 32 赵忠新, 叶京英. *睡眠障碍(第二版)*. 北京: 人民卫生出版社出版, 2022.
- 33 Ramar K, Olson EJ. Management of common sleep disorders. *American Family Physician*, 2013, 88(4): 231-238.
- 34 Alex I. Parasomnias and sleep-related movement disorders in older adults. *Sleep Med Clin*, 2018, 13(1): 51-61.
- 35 Phillips NL, Moore T, Teng A, *et al.* Behavioral interventions for sleep disturbances in children with neurological and neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep*, 2020, 43(9): zsaa040.
- 36 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.
- 37 Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition. *Chest*, 2014, 146(5): 1387-1394.
- 38 Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, *et al.* Recommended amount of sleep for pediatric populations: a consensus statement of the american academy of sleep medicine. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12(6): 785-786.
- 39 Thabet F, Tabarki B. Common sleep disorders in children: assessment and treatment. *Neurosciences (Riyadh)*, 2023, 28(2): 85-90.
- 40 St Louis EK. Sleep and epilepsy: strange bedfellows no more. *Minerva Pneumol*, 2011, 50(3): 159-176.
- 41 Wirrell E, Tinuper P, Perucca E, *et al.* Introduction to the epilepsy syndrome papers. *Epilepsia*, 2022, 61(1): 1-3.
- 42 Kothare SV, Kaleyias J. Sleep and epilepsy in children and adolescents. *Sleep Medicine*, 2010, 11(7): 674-685.
- 43 ShenYR, Zhang MM, Wang Y, *et al.* Subjective sleep disturbance in chinese adults with epilepsy: associations with affective symptoms. *Epilepsy Research*, 2017, 135: 150-157.
- 44 Rocamora R, Álvarez I, Chavarría B, *et al.* Perampanel effect on sleep architecture in patients with epilepsy. *Seizure*, 2020, 76: 137-142.
- 45 Lupo C, Fernandes M, Spanetta M, *et al.* The effect of lacosamide monotherapy on sleep architecture in patients with epilepsy: a preliminary evidence. *Journal of Neural Transmission*, 2023, 130: 87-95.
- 46 Schaefer NF, Mercante SN, Andrews N, *et al.* Wake up to sleep: the effects of lacosamide on daytime sleepiness in adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2017, 75: 176-182.
- 47 Furey SA, Hull SG, Leibowitz MT, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 28-day, polysomnographic study of gabapentin in transient insomnia induced by sleep phase advance. *J Clin Sleep Med*, 2014, 10(10): 1101-1109.
- 48 Haas SD, Otte A, Weerd AD, *et al.* Exploratory polysomnographic



- evaluation of pregabalin on sleep disturbance in patients with epilepsy. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3(5): 473-478.
- 49 王一淇, 范秀琴, 王琼, 等. 普瑞巴林单药对局灶性癫痫患者睡眠的影响. *癫痫杂志*, 2023, 9(3): 181-185.
- 50 Romigi A, Izzi F, Placidi F, *et al*. Effects of zonisamide as add-on therapy on sleep-wake cycle in focal epilepsy: a polysomnographic study. *Epilepsy & Behavior*, 2013, 26: 170-174.
- 51 Nayak CS, Sinha S, Nagappa M, *et al*. Effect of carbamazepine on the sleep microstructure of temporal lobe epilepsy patients: a cyclic alternating pattern-based study. *Sleep Medicine*, 2016, 27(2): 80-85.
- 52 刘晨慧, 宿长军. 睡眠障碍与癫痫. *中国临床医生杂志*, 2018, 23(2): 134-137.
- 53 Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 26-37.
- 54 Nayak CS, Sinha S, Nagappa M, *et al*. Effect of valproate on the sleep microstructure of juvenile myoclonic epilepsy patients-a cross-sectional CAP based study. *Sleep Medicine*, 2016, 17: 129-133.
- 55 Romigi A, Izzi F, Marciani MG, *et al*. Pregabalin as add-on therapy induces REM sleep enhancement in partial epilepsy: a polysomnographic study. *European Journal of Neurology*, 2009, 16(1): 70-75.
- 56 Chaneva OG, Viteva EI. Effect of levetiracetam on nocturnal sleep in patients with epilepsy. *Neurol Neurochir Pol*, 2022, 56 (4): 357-364.
- 57 张志扬, 徐祖才. 抗癫痫发作方案对癫痫共患睡眠障碍患者影响的研究进展. *癫痫杂志*, 2025, 11(1): 63-68.
- 58 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南 (2023 版). *中华神经科杂志*, 2024, 57(6): 560-584.
- 59 Rundfeldt C, Loscher W. The pharmacology of imepitoin: the first partial benzodiazepine receptor agonist developed for the treatment of epilepsy. *J CNS Drugs*, 2014, 28(1): 29-43.
- 60 Hassinger AB, Bletnisky N, Dudekula R, *et al*. Selecting a pharmacotherapy regimen for patients with chronic insomnia. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(9): 1035-1043.
- 61 Dabak O, Altun D, Arslan M, *et al*. Evaluation of plasma melatonin levels in children with a febrile and febrile seizures. *Pediatr Neurol*, 2016, 57(4): 51-55.
- 62 Jiang J, WuYJ, Yan CH, *et al*. Efficacy and safety of agomelatine in epilepsy patients with sleep and mood disorders: an observational, retrospective cohort study. *Epilepsy & Behavior*, 2024, 152: 109641.
- 63 Roundtree HM, Simeone TA, Johnson C, *et al*. Orexin receptor antagonism improves sleep and reduces seizures in *kcna1*-null mice. *J Sleep*, 2016, 39(2): 357-368.
- 64 神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的诊治专家共识组. 神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的诊断治疗专家共识(更新版). *中华内科杂志*, 2011, 50(9): 799-805.
- 65 Edemann-Callesen H, Andersen HK, Ussing A, *et al*. Use of melatonin for children and adolescents with chronic insomnia attributable to disorders beyond indication: a systematic review, meta-analysis and clinical recommendation. *EClinical Medicine*, 2023, 61: 102049.
- 66 Thorpy MJ, Bogan RK. Update on the pharmacologic management of narcolepsy: mechanisms of action and clinical implications. *Sleep Med*, 2020, 68: 97-109.
- 67 Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, *et al*. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol*, 2019, 85(3): 359-370.
- 68 Powell J, Piszczatoski C, Garland S. Solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea. *Ann Pharmacother*, 2020, 54(10): 1016-1020.
- 69 Sivathamboo S, Perucca P, Velakoulis D, *et al*. Sleep-disordered breathing in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Sleep*, 2018, 1: 41(4).
- 70 Liu F, Wang X. Diagnosis and treatment of epilepsy and sleep apnea comorbidity. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2016, 17(5): 1-11.
- 71 Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, *et al*. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the european federation of neurological societies, the european neurological society and the european sleep research society. *Eur J Neurol*, 2012, 19(11): 1385-1396.
- 72 Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, *et al*. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med*, 2010, 6(1): 85-95.
- 73 中华医学会神经病学分会睡眠障碍组. 中国快速眼动睡眠行为障碍诊断与治疗专家共识. *中华神经科杂志*, 2017, 50(8): 567-571.
- 74 Kansagra S. Sleep disorders in adolescents. *Pediatrics*, 2020, 145(Suppl 2): S204-S209.
- 75 Lee SA, Han SH, No YJ, *et al*. Sleep hygiene and its association with mood and quality of life in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2015, 52(Pt A): 225-229.
- 76 Baranwal N, Yu PK, Siegel NS. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis*, 2023, 77: 59-69.
- 77 Bergmann M, Tschiderer L, Stefani A, *et al*. Sleep quality and daytime sleepiness in epilepsy: Systematic review and meta-analysis of 25 studies including 8, 196 individuals. *Sleep Med Rev*, 2021, 57: 101466.
- 78 Lin YY, Lee WT, Yang HL, *et al*. Screen time exposure and altered sleep in young children with epilepsy. *J Nurs Scholarsh*, 2020, 52(4): 352-359.
- 79 Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. *Lancet*, 2012, 379: 1129-1141.
- 80 Annemieke van Straten, Tanja van der Zweerde, Kleiboer A, *et al*. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 2017, 21(1): 1-14.
- 81 Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin N Am*, 1987, 10(4): 541-553.
- 82 Bootzin R. A stimulus control treatment for insomnia. *Proceedings of the 80th Annual Convention of the American Psychological Association*, 1972, 7(Pt.1): 395-396.
- 83 Khachatryan SG. Sleep-related movement disorders in a population of patients with epilepsy : prevalence and impact of restless legs syndrome and sleep bruxism. *J Clin Sleep Med*, 2020, 16(3) : 409-414.
- 84 Harvey AG. A cognitive theory and therapy for chronic insomnia. *J Cogn Psychother*, 2005, 19(1): 41-59.
- 85 Stepanski EJ, Wyatt JK. Use of sleep hygiene in the treatment of insomnia. *Sleep Med Rv*, 2003, 7(3): 215-225.
- 86 Nicassio P, Bootzin RR. A comparison of progressive relaxation

- and autogenic training as treatments for insomnia. *J Abnorm Psychol*, 1974, 83(3): 253-260.
- 87 Lee SA, Han SH, No YJ, *et al.* Sleep hygiene and its association with mood and quality of life in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2015, 52(Pt A): 225-229.
 - 88 Manni R, Politini L, Ratti MT, *et al.* Sleep hygiene in adult epilepsy patients: a questionnaire-based survey. *Acta Neurol Scand*, 2000, 101(5): 301-304.
 - 89 Lopez MR, Cheng JY, Kanner AM, *et al.* Insomnia symptoms in south florida military veterans with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2013, 27: 159-164.
 - 90 Paardekooper D, Thayer Z, Miller L, *et al.* Group-based cognitive behavioral therapy program for improving poor sleep quality and quality of life in people with epilepsy: a pilot study. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 104(Pt A): 106884.
 - 91 Dewald-Kaufmann J, de Bruin E, Michael G. Cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-i) in school-aged children and adolescents. *Sleep Medicine Clinics*, 2019, 14(2): 155-165.
 - 92 Hitomi T, Oga T, Tsuboi T, *et al.* Transient increase in epileptiform discharges after the introduction of nasal continuous positive airway pressure in a patient with obstructive sleep apnea and epilepsy. *Intern Med*, 2012, 51(17): 2453-2456.
 - 93 Krone LB, Fehér KD, Rivero T, *et al.* Brain stimulation techniques as novel treatment options for insomnia: a systematic review. *J Sleep Res*, 2023, 32(6): e13927.
 - 94 Chambe J, Reynaud E, Maruani J, *et al.* Light therapy in insomnia disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res*, 2023, 32(6): e13895.
 - 95 Zhang S, Zhao Y, Qin Z, *et al.* Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for chronic insomnia disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(12): e2451217.
 - 96 Yang HJ, Shi WX, Fan JJ, *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.
 - 97 Xu ZYR, Fang JJ, Fan XQ, *et al.* Effectiveness and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2025, 163: 110226.
 - 98 Liu A, Rong P, Gong L, *et al.* Efficacy and safety of treatment with transcutaneous vagus nerve stimulation in 17 patients with refractory epilepsy evaluated by electroencephalogram, seizure frequency, and quality of life. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 8439-8448.
 - 99 Lovato N, Miller CB, Gordon CJ, *et al.* The efficacy of biofeedback for the treatment of insomnia: A critical review. *Sleep Med*, 2019, 56: 192-200.
 - 100 Kremer S, Blue T. Biofeedback as an adjunct or alternative intervention to cognitive behavioral therapy for insomnia. *Sleep Med Clin*, 2023, 18(1): 85-93.

收稿日期: 2025-06-09 修回日期: 2025-06-30



院前紧急终止癫痫发作处理原则的专家共识



中国抗癫痫协会青年委员会，中国抗癫痫协会

执笔

陈子怡* (中山大学附属第一医院)、陈蕾* (四川大学华西医院)、刘婷红 (首都医科大学附属北京儿童医院)、罗益锋 (中山大学附属第一医院)、王荃 (首都医科大学附属北京儿童医院)、倪冠中 (中山大学附属第一医院)、张赫娱 (中山大学附属第一医院)、刘永红 (空军军医大学第一附属医院·西京医院)、周健 (首都医科大学三博脑科医院)、彭镜 (中南大学湘雅医院)、王爽 (浙江大学第二医院)、梁建民 (吉林大学第一医院)、吴洵昶 (复旦大学附属华山医院)、孙丹 (华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院)、季涛云 (北京大学第一医院)、李文玲 (河北医科大学第二医院)、张凯 (首都医科大学附属北京天坛医院)、郭强 (广东省三九脑科医院)、周东 (四川大学华西医院)、梁树立 (首都医科大学附属北京儿童医院)

癫痫发作是由大脑神经元异常、过度、同步化放电引起的短暂脑功能障碍。所有新发癫痫患者和活动性癫痫患者在日常生活中都可能会突然出现癫痫发作，带来缺氧、外伤、癫痫性猝死 (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) 等风险。大部分癫痫发作具有自限性，可以在短时间内终止，但一些癫痫发作在短时间内无法自行终止，或在一定时间内可能频繁发作，使得以上风险显著增高，需要采取医疗措施紧急终止发作，而且绝大部分的癫痫发作发生在医院外和无专科医生在场的区域。目前，关于紧急终止癫痫发作 (rapid epileptic seizure termination, REST) 的院前急救尚缺乏指南或专家共识。因此，中国抗癫痫协会青年委员会组织包括神经内科、儿科、神经外科、急诊科、循证医学等领域的专家，成立《院前紧急终止癫痫发作的处理原则专家共识制定》(下称本共识) 专家工作组，以临床问题为导向，在全面回顾文献的基础上，严格评估文献证据分级，经多轮 Delphi 调查及讨论修订，最终形成本共识，为癫痫发作的 REST 提供详实的循证推荐和专家意见，作为基层医疗机构工作人员、家庭成员和患者提供紧急救助的指导。

1 专家共识的形成方法与过程

1.1 专家共识制定组

编写组包括核心小组和执笔小组。中国抗癫痫协会青年委员会常务委员组成核心小组，全面负

责共识的制订、执笔组和专家组人员遴选、临床问题的构建、争议意见的处理、终稿的确定等。执笔组由神经科、儿科、神经外科、急诊、循证医学专家组成，负责临床问题的筛选、Delphi 调查表的设计、收集、共识初稿的编写和修改。专家组包括内审组和外审组，内审专家组由中国抗癫痫协会青年委员专家组成，承担各轮 Delphi 调查；外审专家由部分特邀的本领域资深的中国抗癫痫协会理事组成，完成对终稿的 Delphi 调查。

1.2 文献检索

根据构建的临床问题，循证工作组系统检索 PubMed、Embase (Ovid)、Cochrane Library、万方数据、中国知网服务平台数据库，获取中文和英文的全文文献。检索截止日期为 2024 年 9 月 30 日。

1.3 Delphi 法调查

在形成临床问题和推荐意见两个过程中均使用 Delphi 法线上调查，反馈以匿名形式完成，核心小组和专家组成员对所有提议的标准按照 5 分的 Likert 量表：非常同意 (SA)、同意 (A)、不确定 (U)、不同意 (D)、非常不同意 (SD)。工作组专家评论并补充参考文献，或提出其他具体标准。调查回复汇总，排除相对一致不同意的标准，纳入相对一致同意的标准，意见不统一或评价中等的标准由工作组审查，根据需要结合相关意见做出了修正。

1.4 形成推荐意见

执笔组基于研究证据质量、干预措施间的利弊平衡、共识目标群体的价值观与偏好、成本与资源耗费等因素，拟定初步推荐意见。推荐强度分为 4 个等级，即强推荐 (A)、可推荐 (B)、慎重推荐 (C) 和仅在一定范围内推荐 (D)。由内审和外审专家组审定后定稿。

DOI: 10.7507/2096-0247.202506010

基金项目：北京市科学技术委员会科技计划项目 (Z24110000-7724008)；CAAE 癫痫科研基金-神基基金 (CS-2025-167)

通信作者：梁树立，Email: 301_lsjwk@sina.cn
#为共同第一作者



2 推荐意见及依据

问题 1: 癫痫发作的哪些情况需要紧急终止?

推荐意见 1: 癫痫持续状态 (status epilepticus, SE)、丛集性发作 (cluster seizures, CSs)、长时程发作 (prolonged seizure, PS) 患者根据临床发作情况, 需要进行紧急终止^[1-4] (推荐率: 98.9%, 反对率 0%)。

具体说明:

(1) 癫痫持续状态: 癫痫持续状态在 T1 时间点时自限性机制破坏, 发作无法自行终止, T2 时间点时出现神经系统不可逆性损害^[4]。构成癫痫持续状态的临床情况包括持续的癫痫发作和癫痫反复发作间期意识障碍未恢复基线水平。惊厥性癫痫发作状态持续 5 分钟, 可以诊断癫痫持续状态; 非惊厥性癫痫持续状态表现为比惯常发作时间更长的意识障碍, 在院前缺乏脑电图监测的情况下难以进行诊断, 对于既往有多次非惊厥性癫痫持续状态发作病史的患者患者, 家属可能能够识别患者是否处于非惊厥性癫痫持续状态^[1];

(2) 丛集性发作: 又称急性重复性癫痫发作 (acute repetitive seizures, ARSs), 指成人 24 小时内、儿童 12 小时内出现 3 次或 3 次以上发作, 发作间歇期 ≤ 8 小时, 且两次发作之间意识恢复正常水平^[2];

(3) 长时程发作: 癫痫发作持续时间介于持续状态 T1 时间点与惯常发作之间, 属于长时程发作。目前国际和国内仍缺乏关于长时程发作的统一定义。本共识所述长时程发作定义为: 惊厥性发作的强直阵挛阶段持续 > 2 分钟但尚未发展为国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 定义的强直-阵挛性癫痫持续状态 (> 5 分钟), 局灶性发作伴意识障碍持续 > 5 分钟但尚未发展为 ILAE 定义的局部性癫痫持续状态伴意识障碍 (> 10 分钟), 失神发作持续 > 2 分钟但尚未发展为 ILAE 定义的失神性癫痫持续状态 ($> 10 \sim 15$ 分钟);

问题 2: 院前癫痫发作时医护人员需要依据哪些总体原则处理?

推荐意见 2: 快速判断癫痫发作、全面评估发作症状、监测生命体征、保障患者安全, 做好记录和沟通, 按本共识进行必要的药物治疗, 必要时送医院进一步治疗 (推荐率: 100%, 反对率 0%)

具体措施: ① 快速判断: 迅速评估患者的意识状态、瞳孔大小、对光反射、发作的具体表现, 快

速判断是不是癫痫发作; ② 症状评估: 观察和记录患者发作时及发作后的伴随症状, 如呼吸困难、心率异常或意识变化; ③ 保障安全: 注意周围环境的安全性, 帮助患者保持侧卧位, 防止意外受伤; ④ 监测生命体征: 实时监测呼吸、心跳和血压, 必要时进行心肺复苏; ⑤ 记录和沟通: 记录发作时长, 同时了解患者的基础疾病或既往病史, 询问是否按时服药, 有无诱发因素等; ⑥ 控制发作: 快速明确是否为癫痫持续状态、丛集性或长时程发作, 依据本共识使用 REST 药物及时进行干预; ⑦ 及时送医院: 如果患者发作持续, 或仍反复发作, 或出现并发症, 需尽快将患者转送至医院进行进一步治疗。

问题 3: 院前癫痫发作时患者照护者或目击者需要依据哪些总体原则处理?

推荐意见 3: 保持冷静, 监测生命体征、保障患者安全, 避免约束和强行灌药, 做好观察记录, 按本共识应用 REST 药物 (限患者照护者), 必要时寻求医疗帮助 (推荐率: 98.9%, 反对率 0%)。

具体措施: ① 保持冷静; ② 确保安全: 观察患者周围环境是否安全, 移除可能导致伤害的物品, 保持患者侧卧位或平卧头侧位, 确保气道畅通; ③ 观察记录: 观察患者的呼吸、心跳或大动脉搏动, 了解生命体征记录患者发作时的表现, 包括但不限于面色、皮肤、口唇黏膜颜色变化、肢体动作等, 记录发作时长, 尽量用视频记录发作全过程; ④ 避免约束: 不要试图按住患者或强行限制其动作, 不需要压迫人中或虎口等部位; ⑤ 禁止强行灌药: 禁止向发作中的患者口中放入任何物体, 禁止强行灌药、喂食或水; ⑥ 寻求帮助: 及时联系医务人员和患者家属, 若惊厥性发作持续 5 分钟或患者有其他严重症状, 需尽快送急诊就诊; ⑦ 控制发作 (限患者照护者): 基于患者既往病史特征, 根据医生建议, 参照本共识使用 REST 药物及时进行干预。

问题 4: 惊厥性癫痫持续状态的院前紧急保护可以使用哪些药物?

推荐意见 4: 惊厥性癫痫持续状态院前急救 REST 药物可考虑使用苯二氮卓类药物经直肠、口腔黏膜、鼻粘膜等途径给药, 应从药物的可及性、给药方式的难易/便捷程度、成功率和时间, 选择合适的药物、剂量及给药方式, 用药后需注意呼吸变慢、血氧下降 (推荐率: 98.4%, 反对率 1.1%)。

推荐意见 5: 全面性惊厥性癫痫持续状态诊断后应当立刻使用 REST 药物, 部分性惊厥性癫痫持

续状态用药时机尚不明确；快速终止惊厥性癫痫持续状态有助于降低入院及入住ICU的比例，缩短住院时间（推荐率：99.5%，反对率0.5%）。

一项前瞻性队列研究纳入43例在儿童医院急诊科就诊的2~12岁惊厥性癫痫发作患儿，咪达唑仑口颊黏膜溶液（0.25 mg/kg）和地西泮凝胶（0.5 mg/kg，≤5岁；0.3 mg/kg，≥6岁）均在给药后10分钟内终止发作，未见严重不良反应，地西泮组出现呼吸缓慢、血氧饱和度下降，咪达唑仑组出现咳嗽，均在10分钟内自行缓解（3级证据）^[5]。一项RCT研究纳入18例5~19岁儿童或青少年惊厥性癫痫持续状态患者，给予咪达唑仑或直肠地西泮（10 mg）治疗。口腔黏膜咪达唑仑（10 mg）治疗后75%持续状态终止，终止中位时间为6分钟；地西泮治疗后59%持续状态终止，终止中位时间为8分钟，两组患者均未出现严重不良事件（3级证据）^[6]。一项前瞻性病例系列研究纳入22例惊厥性或非惊厥性癫痫丛集性发作或持续状态成人，共计80次急性发作事件，分别给予直肠地西泮或口腔黏膜咪达唑仑治疗，两组的惊厥性癫痫持续状态患者在发作到给药的时间均值相近（6.3 vs. 6.1分钟），而咪达唑仑组患者比地西泮组患者惊厥性癫痫持续状态更快终止（2.8 vs. 5.0分钟， $P=0.012$ ），疲劳是最常见的不良反应（4级证据）^[7]。一项RCT研究纳入87例全身强直-阵挛发作的患者中，观察到使用含有地西泮的吸入气雾剂治疗后，80例患者的发作终止/发作时间缩短（2级证据）^[8]。

问题5：非惊厥性癫痫持续状态的院前紧急保护可以使用哪些药物？

推荐意见6：非惊厥性癫痫持续状态在院前难以识别，对于有经验的照护者，在评估患者发作的风险后，可使用苯二氮卓类药物终止发作。非惊厥性癫痫持续状态越早用药越容易终止持续发作（推荐率：94.7%，反对率0.5%）。

一项回顾性病例研究纳入19例成人卒中后癫痫持续状态的患者，发现地西泮鼻喷剂比静脉注射更快终止持续状态（1.0 vs. 9.5分钟， $P=0.001$ ）（4级证据）^[9]。一项前瞻性病例系列研究患者分别接受了直肠地西泮或口腔咪达唑仑治疗，非惊厥性癫痫状态患者平均在20.7分钟后得到治疗，两组平均发作终止时间（9.0 vs. 9.3分钟）相当（4级证据）^[7]。非惊厥性持续状态越早用药越容易终止持续发作^[10]。

问题6：丛集性发作的院前紧急保护可以使用哪些药物？

推荐意见7：丛集性发作院前急救REST药物可考虑苯二氮卓类药物，可经直肠、口腔、鼻腔黏膜给药（推荐率：98.4%，反对率0%）。

一项单臂、多中心、开放标签研究中163例6~65岁的丛集性癫痫发作患者纳入分析，共计3853次癫痫发作，地西泮鼻喷剂治疗后24小时内使用第二剂地西泮鼻喷剂比例为12.6%，无严重不良反应，常见不良反应为鼻部不适（6.1%）、头痛（2.5%）以及味觉障碍、鼻出血和嗜睡（各1.8%），未导致呼吸抑制（3级证据）^[11]。地西泮鼻喷剂早期给药具有潜在治疗益处，可使癫痫丛集发作更快消退^[12]。一项RCT研究中114例丛集性发作癫痫患者纳入分析，地西泮凝胶单次给药较安慰剂显著降低12小时内癫痫发作频率，治疗后无癫痫发作的患者更多，复发时间显著缩短，不良反应以嗜睡最为常见，未见呼吸抑制事件（2级证据）^[13]。一项RCT研究纳入201例≥12岁丛集发作患者分析，咪达唑仑鼻喷剂（5 mg）组10分钟内癫痫终止以及6小时内无复发的比例显著高于安慰剂组，咪达唑仑治疗相关不良反应为嗜睡、头痛、鼻部不适、恶心和呕吐，未出现急性中枢性呼吸抑制（2级证据）^[14]。

问题7：哪些丛集性发作患者推荐使用REST药物？

推荐意见8：对于既往确诊丛集性癫痫发作的患者，通常能够通过一组特定的症状和体征可识别丛集性发作，应尽早使用REST药物（推荐率：98.9%，反对率0%）。

推荐意见9：对于既往未确诊丛集性发作的患者，出现癫痫发作间隔时间不足8小时，应及时就医，必要时由基层医生或在医生指导下使用REST药物（推荐率：98.4%，反对率0%）。

问题8：长时程发作的院前紧急保护可以使用哪些药物？

推荐意见10：长时程发作的院前急救REST药物循证医学证据尚不多。依据现有研究，可考虑使用苯二氮卓类药物（推荐率：96.2%，反对率0.5%）。

未检索到长时程发作为入组条件的临床研究，但以下丛集性发作的研究包括了长时程发作的治疗疗效及不良反应的观察。一项队列研究纳入163例接受≥1次地西泮鼻喷剂治疗的丛集发作癫痫患者（6~65岁），患者从癫痫发作到给药（起始治疗）中位时间为2分钟，从给药到癫痫发作终止中位时间为3分钟，癫痫发作持续中位时间为7分

钟。将起始治疗时间进一步分为<5分钟、5~15分钟和>15分钟三组,发现相较于起始治疗时间在>5分钟患者组起始治疗时间<5分钟的患者癫痫发作终止时间更短。不良反应为鼻部不适(6.1%)和头痛(2.5%),无严重治疗相关不良事件发生(3级证据)^[12]。

问题 9: 哪些长时程发作推荐使用 REST 用药?

推荐意见 11: 对于既往确诊长时程癫痫发作的患者,通常能够通过一组特定的症状和体征识别长时程发作,应在患者的癫痫发作模式异常延长时,立即使用 REST 药物(推荐率: 96.7%,反对率 0.5%)。

推荐意见 12: 对于既往未确诊的长时程发作患者,应及时就医,必要时由基层医生或在专科医生指导下使用 REST 药物(推荐率: 95.7%,反对率 0.5%)。

问题 10: 推荐哪些癫痫患者作为 REST 的高风险人群备药?

推荐意见 13: 目前尚无需要 REST 干预的高风险人群的统一标准。下列有较高癫痫持续状态、SUDEP 或意外伤害风险的活动性癫痫患者,应当作为需要 REST 干预的高风险人群: ① 既往经历过癫痫持续状态(惊厥或非惊厥),惊厥性癫痫长时程发作或丛集性发作的患者; ② 有进展为全面强直-阵挛发作病史的失神发作或肌阵挛发作患者; ③ 有进展为双侧强直-阵挛病史的局灶起始发作不伴意识障碍的患者; ④ 既往有癫痫发作相关颅脑外伤、烧烫伤、骨折等病史的患者; ⑤ 非计划或因不良反应正在快速减量或停用抗癫痫发作药物的患者(推荐率: 97.8%,反对率 1.1%)。

推荐意见 14: 下列癫痫患者进行 REST 干预可能存在较高风险,是否备药需要专科医生慎重评估: ① 有较高风险或曾经用药后出现呼吸抑制等严重药物不良反应的患者; ② 药物滥用或药物成瘾的患者; ③ 不耐受苯二氮草等 REST 药物的特殊疾病相关癫痫患者。另外,局灶性病变相关癫痫术后或年龄依赖性癫痫按计划减停药过程中一般不需要提供 REST 药物(推荐率: 98.9%,反对率 0%)。

问题 11: 院前紧急使用 REST 药物后需要采取哪些措施?

推荐意见 15: 院前紧急用 REST 药后癫痫发作仍未终止,不得进行二次用药,应当尽快送医院急诊就诊;若丛集性发作需要二次用药,必须在专

科医生指导下使用(推荐率: 97.8%,反对率 0%)。

推荐意见 16: 用药过程中及用药物后注意观察患者反应,包括生命体征和瞳孔等,尽可能监测血氧饱和度和观察瞳孔对光反射。如果出现明显呼吸抑制时应当吸氧、开放气道、人工呼吸,出现低血压时应当保持侧卧位,监测血压;意识障碍中要保持侧卧位,及时清理呼吸道,密切观察,在意识逐渐恢复的过程中适当束缚制动,必要时尽快送医院急诊就医(推荐率: 99.5%,反对率 0%)。

3 总体意见及局限性

确认癫痫的患者院前出现癫痫持续状态、丛集性发作或长时程癫痫发作,考虑其可能带来严重不良事件,建议紧急处理,保护患者安全、严密观察、做好记录,必要时应用 REST 药物和送医院急救。高风险的活动性癫痫患者可以储备 REST 药物。本次共识的制定通过文献复习和问卷调查相结合的模式,但可能存在资料复习不全和研究证据不全等问题。共识仅在原则和观念上达成一致,对于容易限制临床工作问题并不希望、也不易完全达成统一共识,如不同患者各种 REST 药物的使用剂量、各种癫痫发作类型的具体用药指征等。随着临床数据的增加,共识将持续更新,以期进一步提升我国癫痫发作的院前急救水平。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

审稿专家

内审专家: 中国抗癫痫协会第二届青年委员会全体委员(略)

外审专家: 王艺(复旦大学附属儿科医院)、王薇薇(北京大学第一医院)、邓艳春(空军军医大学第一附属医院·西京医院)、孙伟(首都医科大学宣武医院)、孙岩(首都医科大学附属北京儿童医院新疆医院、新疆维吾尔自治区儿童医院)、孙美珍(山西医科大学第一医院)、江文(空军军医大学第一附属医院·西京医院)、林卫红(吉林大学第一医院)、刘智胜(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院)、李岩(苏州大学附属儿童医院)、李晓裔(贵州省人民医院)、张华(西安交通大学第一附属医院)、张庆(宁夏医科大学总医院)、张月华(北京大学第一医院)、张玉琴(天津市儿童医院)、张国君(首都医科大学附属北京儿童医院)、张建国(首都医科大学附属北京天坛医院)、陈阳美(重庆医科大学附属第二医院)、邵晓秋(首都医科大学附属北京天坛医院)、邹丽萍(解放军总医院第一医学中心)、金丽日(北京协和医院)、赵国光(首都医科大学宣武医院)、周列民(中山大学附属第七医院)、周渊峰(复旦大学

附属儿科医院)、秦炯(北京大学人民医院)、高丽(河南省人民医院)、钟建民(江西省儿童医院)、栾国明(首都医科大学三博脑科医院)、黄绍平(西安交通大学第二附属医院)、翟琼香(广东省人民医院)、廖建湘(深圳市儿童医院)

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Vignatelli L, Tontini V, Meletti S, *et al.* Clinical practice guidelines on the management of status epilepticus in adults: a systematic review. *Epilepsia*, 2024, 65(6): 1512-1530.
- Jafarpour S, Hirsch LJ, Gaínza-Lein M, *et al.* Seizure cluster: definition, prevalence, consequences, and management. *Seizure*, 2019, 68: 9-15.
- Blond BN and Hirsch LJ. Updated review of rescue treatments for seizure clusters and prolonged seizures. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2022, 22(7): 567-577.
- Wood AJ, Burke JF, Lowenstein DH, *et al.* Status epilepticus identification and treatment among emergency medical services agencies. *JAMA Neurology*, 2024, 81(7): 777-778.
- Baysun S, Aydin OF, Atmaca E, *et al.* A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. *Clin Pediatr (Phila)*, 2005, 44(9): 771-776.
- Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet*, 1999, 353(9153): 623-626.
- Nakken KO and Lossius MI. Buccal midazolam or rectal diazepam for treatment of residential adult patients with serial seizures or status epilepticus. *Acta Neurol Scand*, 2011, 124(2): 99-103.
- Xi LY, Zheng WM, Zhen SM, *et al.* Rapid arrest of seizures with an inhalation aerosol containing diazepam. *Epilepsia*, 1994, 35(2): 356-358.
- Inokuchi R, Ohashi-Fukuda, Nakamura K, *et al.* Comparison of intranasal and intravenous diazepam on status epilepticus in stroke patients: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(7): e555.
- Bravo P, Vaddiparti A, Hirsch LJ. Pharmacotherapy for Nonconvulsive Seizures and Nonconvulsive Status Epilepticus. *Drugs*, 2021, 81(7): 749-770.
- Wheless JW, Miller I, Hogan RE, *et al.* Final results from a Phase 3, long-term, open-label, repeat-dose safety study of diazepam nasal spray for seizure clusters in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2021, 62(10): 2485-2495.
- Misra SN, Jarrar R, Stern JM, *et al.* Rapid rescue treatment with diazepam nasal spray leads to faster seizure cluster termination in epilepsy: an exploratory post hoc cohort analysis. *Neurol Ther*, 2024, 13(1): 221-231.
- Cereghino JJ, Mitchell WG, Murphy J, *et al.* Treating repetitive seizures with a rectal diazepam formulation: a randomized study. *Neurology*, 1998, 51(5): 1274-1282.
- Detyniecki K, Van Ess PJ, Sequeira DJ, *et al.* Safety and efficacy of midazolam nasal spray in the outpatient treatment of patients with seizure clusters-a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 2019, 60(9): 1797-1808.

收稿日期: 2025-06-24 修回日期: 2025-07-31

• 技术规范 •

儿童无液氦脑磁图仪的临床应用
及检测技术规范周渊峰^{1#}, 罗甜^{1#}, 卢迪², 曹志刚², 吕力琅², 丁铭³, 王艺¹

1. 复旦大学附属儿科医院 神经科 (上海 201100)

2. OPM-MEG 脑磁图成像联合实验室 (上海 201100)

3. 北京航空航天大学 仪器科学与光电工程学院 (北京 100083)

【摘要】 脑磁图 (magnetoencephalography, MEG) 作为无创脑功能成像技术, 在儿科神经系统疾病诊疗中发挥着越来越重要的作用。近年来, 基于光泵原子磁力计 (optical pumped magnetometer, OPM) 技术的无液氦脑磁图 (OPM-MEG) 为儿童脑科学研究与脑疾病精准诊疗提供了全新工具。本文就儿童 OPM-MEG 的技术原理、临床应用标准、检测规范及报告要求展开论述, 旨在建立科学、规范的标准化操作流程, 推动该技术在儿科领域的合理应用与发展。内容涵盖设备核心参数、适应症与禁忌证、检测前准备、操作流程优化、数据质量控制及报告规范等关键环节, 为开展儿童 OPM-MEG 检测提供全面指导。

【关键词】 无液氦脑磁图仪; 儿童; 临床应用; 技术规范

Clinical application and technical specifications for pediatric helium-free
magnetoencephalographyZHOU Yuanfeng^{1#}, LUO Tian^{1#}, LU Di², CAO Zhigang², LV Lilang², DING Ming³, WANG Yi¹

1. Department of Neurology, Children's Hospital of Fudan University, National Children's Medical Center, Shanghai 201100, China

2. OPM-MEG Joint Laboratory for Magnetoencephalography Imaging, Shanghai 201100, China

3. School of Instrumentation Science and Opto-electronics Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China

Corresponding author: DING Ming, Email: mingding@buaa.edu.cn WANG Yi, Email: yiwang@shmu.edu.cn

【Abstract】 Magnetoencephalography (MEG), as a non-invasive brain functional imaging technology, plays an increasingly important role in the diagnosis and treatment of pediatric neurological disorders. In recent years, the emergence of helium-free MEG based on optical pumped magnetometer (OPM) technology (OPM-MEG) has provided a novel tool for pediatric brain research and precise diagnosis and treatment of brain diseases. This article elaborates on the technical principles, clinical application standards, testing protocols, and reporting requirements for pediatric OPM-MEG, aiming to establish a scientific and standardized operational framework to promote its rational application and development in pediatric practice. The content covers key aspects such as core equipment parameters, indications and contraindications, pre-examination preparations, optimized operational workflows, data quality control, and reporting standards, offering comprehensive guidance for conducting pediatric OPM-MEG examinations.

【Key words】 OPM-MEG; Children; Clinical Application; Technical Specification

基于光泵原子磁力计 (optical pumped magnetometer, OPM) 技术的无液氦脑磁图 (magnetoencephalography, MEG) (OPM-MEG) 是

利用分布在头皮表面的高灵敏度磁场传感器测量大脑神经元集合电流产生的磁场, 从而实现非侵入式功能检测的技术。具备磁信号空间传导受损低、非侵入、无损、无放射性、高时间和高空间分辨率等优势, 在癫痫灶和脑功能区定位方面已有较广泛的临床应用, 在神经网络分析、儿童智力障碍/发育迟缓、神经心理疾病和脑科学研究方面具有较强的应用前景。本文就儿童 OPM-MEG 的技术原理、临床应用标准、检测规范及报告要求等展开论述, 并

DOI: 10.7507/2096-0247.202508011

基金项目: 复旦大学附属儿科医院“医+X”交叉创新团队孵化项目 (EKYX202422); 上海申康医院发展中心市级医院新兴前沿联合攻关项目 (SHDC12024106)

通信作者: 丁铭, Email: mingding@buaa.edu.cn; 王艺, Email: yiwang@shmu.edu.cn

#共同第一作者



表 1 传统 SQUID-MEG 与无液氦 OPM-MEG 技术参数对比

技术参数	SQUID-MEG	OPM-MEG	儿科应用优势
探测器件	超导量子干涉仪	光泵原子磁力计	无需液氦, 安全性高
工作温度	-269°C (液氮冷却)	常温工作	避免低温风险, 舒适性好
传感器与头皮距离	较大 (数厘米)	较小 (小于1厘米)	更贴近头皮, 信号更强
头围适应性	固定尺寸	可变头盔式设计	适应新生儿到青少年
安装要求	专用磁屏蔽房	集成式轻量屏蔽	普通房间即可安装
检查准备时间	较长 (30分钟左右)	较短 (小于5分钟)	儿童配合度提高

就 OPM-MEG 技术在儿童的发展前景和临床应用作出展望。

1 技术原理和标准

OPM-MEG 作为脑功能成像领域的重要突破, 其技术原理和标准的理解对于规范化应用至关重要。

1.1 技术原理

OPM-MEG 的技术创新主要体现在传感原理和系统设计上。OPM 技术利用碱金属原子在极化状态下对磁场敏感的特性来测量微弱磁场, 当一束圆偏振泵浦光照射碱金属原子气室时, 使得碱金属原子自旋产生极化, 当极化原子周围存在一个小的磁场时, 原子会在外部磁场下发生拉莫尔进动, 产生一个进动角, 该进动角的大小在一定范围内与磁场的强度成正比, 此时, 当检测光穿过原子自旋系统时, 光的偏振方向会因光与进动原子之间的相互作用而发生轻微偏转, 通过光电探测器检测光的光强变化来计算偏振角的变化, 从而反映磁场的大小^[1]。对比超导量子干涉仪脑磁图 (superconducting quantum interference device-Magnetoencephalography, SQUID-MEG) 系统, OPM-MEG 可以在常温工作, 无需液氮制冷, 可降低临床使用成本。

在儿童适应性设计方面, OPM-MEG 具有显著优势: 开放式结构减少幽闭恐惧感; 可调节头盔式设计适应不同年龄儿童头围; 常温工作避免低温风险; 检测准备时间缩短提高儿童配合度。此外, 系统通常集成多模态刺激装置 (如视觉、听觉、体感刺激) 如图片提示、动画观看等, 支持儿童友好的任务范式, 以适应儿科认知功能评估需求。

1.2 技术标准

OPM-MEG 的核心性能参数直接影响其在儿科临床应用中的可靠性和准确性。关键参数应满足以下标准: 需具备极弱磁场探测能力, 探测灵敏度需达到 10fT (1fT=10⁻¹⁵ Tesla) 量级, 这是检测神经

元活动产生微弱磁场的基础。空间分辨率应优于 5 mm, 以实现高分辨率溯源脑区的功能; 时间分辨率需达到毫秒级, 采样频率应不低于 1000 Hz, 以准确捕捉神经电活动的快速变化; 带宽范围应不低于 1 ~ 80 Hz, 以满足检测绝大部分频率的脑部磁场信号的需求; OPM-MEG 通道数对整体性能具有决定性影响, 目前普遍认为增加通道数可提升系统性能, 但传感器排布空间限制、通道间干扰及成本效益等现实因素制约了通道数量的扩展, 现有研究表明低通道数 OPM-MEG 系统 (如 16 通道) 难以满足临床 MEG 应用需求; 64 通道 OPM-MEG 系统在信噪比 (SNR) 与定位精度等关键指标上已与 306 通道 SQUID-MEG 系统相当; 而 128 通道 OPM-MEG 系统则展现出更优性能, 全面超越 306 通道 SQUID-MEG 系统^[2]。此外, 设备应集成高性能主被动磁场控制系统, 在头部测量区域内实现动态近零的均匀磁场环境, 可在复杂的医疗环境中实现有效屏蔽, 无需专门建造磁屏蔽室, 这一特性极大提升了设备的临床适用性。

针对儿童特殊需求, 设备还应适配不同大小的头围, 搭载传感器阵列的头盔需适应从新生儿到青少年的不同头围尺寸 (通常为 30 ~ 58 cm)。信噪比 (SNR) 是另一关键指标, 由于儿童脑磁信号较成人更微弱, 系统需具备更高的信噪比性能, 这些核心参数上 OPM-MEG 已达到或超越 SQUID-MEG, 比较详见表 1。

2 临床应用: 适应证与禁忌证

OPM-MEG 在儿科领域具有广泛的临床应用价值, 明确其适应证与禁忌证是规范化使用的基础。该技术在儿童神经系统疾病诊疗中的应用范围不断拓展, 为多种脑功能障碍的精准评估提供了全新手段。

2.1 适应证

OPM-MEG 在儿童神经系统疾病诊疗中展现出



多方面的临床价值,尤其在癫痫诊治中,OPM-MEG对致痫源定位具有独特优势。

在癫痫或癫痫外科术前评估中,一项大样本癫痫患者队列研究系统评估了OPM-MEG与SQUID-MEG在间期癫痫样放电(interictal epileptiform discharges, IED)检测与源定位方面的一致性,研究共纳入了46例癫痫患者[平均年龄:(23.7±8.7)岁;17例女性],研究结果发现,以SQUID-MEG为参考标准,OPM-MEG的IED检测准确率达91.3%,Gwet一级一致性系数为0.892,提示两者具有良好一致性。其中39例双系统均检出IED的患者中,OPM-MEG表现出更近的传感器-头皮距离($P<0.001$)、更高的IED波幅($P<0.001$)和信噪比(Signal-to-Noise Ratio, SNR) ($P=0.003$)。在亚脑区水平上,两种系统的源定位结果呈现高度一致性^[3]。对于磁共振阴性的难治性癫痫患者,OPM-MEG源定位可辅助从候选区域中鉴别致痫区,为手术决策以及设计立体定向脑电图电极植入方案提供依据^[4-6]。OPM-MEG对于儿童癫痫患者,尤其是年龄更小的婴幼儿癫痫患者,OPM-MEG也可无创识别并定位癫痫样放电的起源^[7,8]。

同时,在脑功能区定位方面,OPM-MEG也体现了良好的应用价值。一项OPM-MEG用于感觉运动功能区定位的研究中,共纳入了4例健康受试者(年龄范围25~28岁;2例女性),研究发现,与功能磁共振成像相比,OPM-MEG在感觉运动皮层的 β 频段(15~30 Hz)振荡活动能在多受试者和多批次试验中稳定检出^[9],可以实现手指运动功能区的精确定位^[10];一项OPM-MEG用于听觉和视觉功能区定位的研究中,纳入49例受试者[平均年龄(34.61±11.95)岁;22例女性]进行听觉实验以及47例受试者[平均年龄(30.63±9.87)岁;21例女性]进行视觉实验,研究发现,与SQUID-MEG相比,OPM-MEG不仅具有相似的磁场模式与事件相关诱发信号,而且事件相关诱发场幅度更高^[11];另一项OPM-MEG用于听觉功能区定位的研究中,共纳入10例受试者[平均年龄(27.70±1.48)岁;2例女性],研究发现,通过OPM-MEG反映的神经活动模式进行表征相似性分析,可以揭示听觉加工不同阶段模式相似性的动态变化^[12];此外,在一项健康右利手人群进行听觉词语识别任务的研究中,共纳入20例健康参与者[平均年龄(24.50±5.00);9例女性],OPM-MEG通过分析诱发磁场的半球偏侧性特征,发现所有受试者的诱发磁场拓扑图均与典型的左偏侧响应模式高度吻合,表明OPM-

MEG可以准确良好地运用于语言功能区定位^[13]。

在神经发育轨迹评估方面,OPM-MEG提供了客观的脑功能评估手段。一项研究利用192个通道的OPM-MEG,采集了27例儿童(年龄范围2~13岁,17例女性)和26例成人(年龄范围21~34岁,13例女性)的MEG数据,通过体感诱发试验,观察到感觉皮层 β 振荡受刺激调控的现象,全脑功能连接强度均随测试被试的年龄显著相关,研究揭示了全频谱电生理活动爆发放电驱动任务诱导 β 振荡调制的机制,这类爆发的发生概率与频谱特征均表现出年龄依赖性^[14];在另一项研究中,使用OPM-MEG测量了101例发育正常的参与者(年龄范围2~34岁;44例女性)由视觉刺激引起的 γ 振荡,研究结果发现,OPM-MEG能够成功捕获初级视觉皮层 γ 振荡的年龄发育特征,发育的变化模式与浅层锥体神经元中兴奋性连接与抑制性连接的比值随年龄显著负相关^[15]。可以看出,以上研究充分证明OPM-MEG是适合研究多年龄段神经发育电生理特征的影像设备,能够为神经发育轨迹评估提供全新的评估手段。

此外,OPM-MEG还适用于儿童神经发育障碍(如孤独症谱系障碍、注意缺陷多动障碍等)^[16],也可延伸至儿童神经退行性疾病的早期识别。

2.2 禁忌证

尽管OPM-MEG检查安全性较高,但仍存在一些明确的禁忌情况。绝对禁忌证包括:幽闭空间恐惧症患者;颅内磁性动脉瘤夹、带磁性的神经刺激器等不能取出的植入物;体内存留未取出的金属异物(如弹片、金属碎片等);生命体征不稳定(如血氧饱和度低于90%、严重心律失常等)。这些情况下,磁场环境可能引入探测干扰,明显影响电磁信号采集。

相对禁忌证需要临床权衡利弊后决定是否进行检查,包括:轻度幽闭恐惧症(可通过心理干预或镇静管理缓解);皮肤表面有磁性金属残留(如某些类型的电极膏)。如有难治性癫痫儿童已行迷走神经刺激术植入,检查前需要关闭迷走神经刺激系统。

与SQUID-MEG相比,OPM-MEG的禁忌证范围有所缩小,然而,儿童患者的特殊性仍需特别关注,如无法配合检查的幼儿需镇静管理,这本身可能带来额外风险,需由经验丰富的镇静管理团队评估实施。值得注意的是,某些特殊情况虽非禁忌,但可能影响检查质量或结果解读,包括:近期使用某些精神类药物(可能改变脑电活动);头皮外伤

或肿胀(影响传感器贴合);严重脑积水或颅骨缺损(改变磁场分布)。检查前应充分评估这些因素,必要时调整检查方案或推迟检查。

3 检测规范

OPM-MEG 在儿童群体的成功实施依赖于严格规范的检测流程。针对儿童生理和心理特点,优化检查前准备、规范操作步骤、确保数据质量,是获取可靠检测结果的基础。以下将详细阐述 OPM-MEG 检测的全流程规范。

3.1 检测前基本要求

3.1.1 环境准备是 OPM-MEG 检查的首要环节与 SQUID-MEG 不同,OPM-MEG 对场地要求显著降低,但仍需保证环境磁场相对稳定。检查室温度应维持在 20~28℃,湿度控制在 5%~90%,确保儿童舒适性和设备稳定性。尽管集成式主动屏蔽系统减少了对磁屏蔽房的依赖,仍需远离大型电磁设备等干扰源(如核磁共振、电梯和变压器等),具体距离应由设备提供厂家进行现场磁场环境测量后评估得出。

3.1.2 患儿准备方面,需重点关注金属物品去除和镇静管理。检查前应穿棉质衣服,彻底清除头发上的金属发夹等物品,确认无金属假牙和牙套等。对于婴幼儿及无法配合的儿童,镇静管理是检查成功的关键。6岁以下儿童或不配合的儿童可考虑口服 10% 水合氯醛(0.3~0.5 mL/kg,每次最大剂量 10 mL),或根据医院规范采用其他镇静方案,镇静过程需由镇静或麻醉专科医生实施和监护,检查室备齐急救设备。

3.1.3 病史采集应全面且有针对性的,除常规病史外,需特别关注癫痫发作情况(近期发作频率和类型);头围测量(选择合适传感器阵列尺寸);金属器械植入物史;幽闭恐惧倾向;药物使用情况(尤其是镇静药和抗癫痫发作药)。这些信息对检查安全性和结果解读至关重要。例如,抗癫痫发作药物可能抑制癫痫样放电,影响癫痫评估的敏感性。

3.1.4 检查前宣教与知情同意环节对减轻患儿及家长焦虑尤为重要。可采用儿童友好的方式演示检查过程,如视频、虚拟现实模拟或图画说明。知情同意书应明确检查目的、流程、潜在风险(如镇静相关风险)及注意事项,对于科研用途的检查还需说明数据使用范围。

3.2 操作流程标准

光学扫描定位是确保空间定位精度的关键步

骤。正式检测前,需使用结构光扫描仪获取患儿头部轮廓几何特征。传感器阵列的佩戴需确保与头皮良好接触,同时避免压迫不适,儿童专用头盔通常采用柔软内衬。

检测范式选择应根据临床需求确定。静息态检测要求患儿保持清醒放松,闭目 15 分钟(婴幼儿可缩短至 3 分钟),癫痫患儿检测通常进行 60 分钟检测,要求患儿尽量睡着。任务态检测需设计儿童适宜的范式,如手指运动功能区定位采用手指敲击或握力球挤压;脚踝运动功能区定位采用抓脚趾;语言区评估采用图片命名;认知评估可采用记忆游戏等。

针对特殊儿童群体,操作流程需相应调整。对于发育迟缓患儿,可简化任务要求、延长准备时间;孤独症谱系障碍患儿可能需要预先熟悉环境和设备,减少过激反应;癫痫患儿检查中需配备急救设备和神经专科专业医师或技师,防范癫痫发作风险。检查时间应尽可能缩短,复杂评估可分次进行,每次核心检测控制在 15 分钟以内,间隔提供休息;静息检查时对于一些有自主意识但无法配合的患者可通过播放动画片来安抚。

3.3 数据采集与处理规范

信号质量控制是数据采集的核心环节。脑磁数据中需排除以下干扰:头部移动(位移>5 mm 应暂停检查)、心磁干扰、肌磁伪迹、特定环境磁场干扰等。每日检查前应进行脑磁模拟器测试验证,确保 OPM-MEG 系统有效性。

多模态影像数据融合提升了诊断价值,OPM-MEG 数据可与结构影像(3D T1 MRI,各向同性分辨率,薄层扫描)精确配准^[17],有条件时可同步记录脑电图,实现更丰富的多模态影像数据融合。

脑磁数据处理阶段需遵循标准化流程。原始脑磁数据预处理包括:首先,使用具有显著共模特征的合成梯度计来衰减滤波数据中的空间环境噪声,其次,应用带通滤波器来截断感兴趣区域外的噪声,一般情况下主要包括低频漂移和高频干扰。然后,使用陷波滤波器消除工频干扰及其谐波频率。接着,使用独立成分分析和空间投影算法来消除心磁和眼动伪影,最后对数据按照实验设置进行分段并使用标准差阈值的自动拒绝偏差过大的试次。脑磁信号源分析可采用等效偶极子或波束形成器等方法进行溯源求解,核心是根据配准后的磁场探测阵列和大脑皮层的相对空间位置关系,根据正向引导场关系将传感器测量到的磁场信号溯源至脑内各个源点,从而实现大脑源空间磁场时序信



表 2 儿童 OPM-MEG 检查全流程关键控制点

检查阶段	关键控制点	质量控制标准	儿童特殊考量
检查前准备	金属物品清除	无磁性物质干扰	使用儿童友好方式解释
	镇静管理	符合镇静规范	按年龄体重调整剂量
传感器佩戴	头模配准	误差<2 mm	按头围调整阵列尺寸
	头皮接触	阻抗均匀	避免压迫婴幼儿卤门
数据采集	头部运动	位移<5 mm	缩短采集时长分段进行
	信号质量	SNR≥3 (α波段)	适应较低幅度儿童信号
数据处理	源分析	使用年龄匹配头模	考虑儿童脑电特征
	多模态融合	配准误差<2 mm	整合儿童脑图谱数据

号高精度重建。儿童数据分析需特别注意头模选择,建议使用个体头颅 MRI 计算生成的真实头模或与年龄匹配的标准化头模。

3.4 儿童检查特别注意事项

儿童 OPM-MEG 检查需特别关注以下方面:镇静患儿需提前一天告知家属控制睡眠晚睡早起,镇静前禁食两小时,检查时需要密切观察生命体征变化、检查完成后需要继续观察值至完全清醒,恢复期应有家长陪同;检查中允许一名家长在检查室内陪伴(需去除所有金属物品),缓解儿童焦虑;早产儿或小头畸形患儿需使用专用小型传感器阵列,确保信号质量。

设备维护也有特殊要求,儿童专用传感器阵列需定期消毒(推荐使用医用酒精或专用消毒剂,或使用医用紫外线消毒装置),防止交叉感染;频繁调整的头盔固定装置需每日检查机械稳定性,防止松动影响定位精度;针对儿童可能接触的设备表面,应采用抗菌材料或涂层(推荐使用医用一次性床单),降低感染风险。这些细节管理对保证检查质量和安全性至关重要。关键控制点详见表 2。

4 临床报告的基本要求

规范化的报告是 OPM-MEG 检测价值实现的关键环节,对于儿童患者尤为重要。系统和准确的报告不仅能指导临床决策,还能促进多学科协作和研究发展。随着技术不断进步和应用经验积累,儿童 OPM-MEG 领域正展现出广阔的发展前景。

基础信息部分是报告的必备内容,应包括:患儿姓名、性别、年龄(精确至月)、头围、检查日期和时间;临床诊断和检查指征;检查范式(静息态、任务态及具体范式);镇静情况(如使用药物及剂量);醒睡状态(癫痫);执行状态等。这些信息为结果解读提供必要背景,特别是儿童年龄和发

育阶段对脑功能评估有重要影响。

检测项目描述需明确分析内容和方法学要点。常见项目包括:癫痫样放电的检测与定位(需说明分析方法,如等效电流偶极子或波束成形器);功能区的识别与定位(如运动、语言区定位结果与 MRI 配准后的影像结果);静息态网络分析(如默认模式网络 DMN 的连接强度);任务态激活模式(如认知任务相关脑区的激活情况)。对于科研用途的检查,还应说明数据处理流程、统计方法及显著性阈值。

报告形式应兼顾专业性和可读性。除文字描述外,建议包含直观的图像展示:原始磁场信号片段(显示特征性异常);偶极子定位结果;分布式溯源定位结果;网络连接图(节点-边表示)等。

5 OPM-MEG 技术发展前景

OPM-MEG 在儿科领域的发展前景广阔。设备方面,通道数正从 64 通道全面向 128 通道升级,已有 256 通道 OPM-MEG 正在研发中,进一步提高空间分辨率和全脑覆盖能力;传感器进一步微型化;集成化程度提升,这些技术进步将不断拓展儿童应用的广度和深度。

临床应用范围也在持续扩展。除传统的癫痫病术前评估、脑功能区定位以外,神经发育障碍疾病脑功能评估、基因相关发育性或癫痫性脑病的功能表型分析等方面展现出潜力。此外,基于 OPM-MEG 的可穿戴无创脑机接口(BCI)技术^[18]以及多模态无创神经成像技术(MEG、EEG 和功能性近红外光谱)^[19]能够更精确、全面地描绘大脑神经活动及相关生理过程,为脑功能研究提供高效先进的技术平台,也为儿童神经系统疾病提供了新的干预途径。

但截至目前,OPM-MEG 作为一种新兴技术,

相较于传统 SQUID-MEG, 其临床应用仍存在若干不足和挑战。SQUID-MEG 拥有大量临床实践基础和数据库积累, 数据分析、异常波形判读、癫痫灶溯源等有较成熟标准。OPM-MEG 尚处早期积累阶段, 多中心大样本研究、标准化分析与临床通用数据库建设和管理(如各年龄段儿童脑磁发育谱系)尚不足, 未来需要构建标准化多中心儿科全年龄段和多病种 OPM-MEG 数据平台, 完善标准化数据分析流程, 深化医工交叉和跨学科合作, 推进 OPM-MEG 在儿童神经科学的应用。

总体而言, 儿童 OPM-MEG 正处于快速发展和应用期, 随着应用经验的积累和规范标准的完善, 这项技术将在儿童脑科学研究和神经系统疾病诊疗中发挥越来越重要的作用, 为“健康中国”战略和“中国脑计划”的实施提供有力支撑。未来需要产学研医各界协同努力, 推动技术创新与临床转化, 最终造福我国广大患儿及其家庭。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Korth H, Strohhahn K, Tejada F, *et al.* Miniature atomic scalar magnetometer for space based on the rubidium isotope (87)Rb. *J Geophys Res Space Phys*, 2016, 121(8): 7870-7880.
- 2 Yan B, Peng Y, Zhang Y, *et al.* From simulation to clinic: Assessing the required channel count for effective clinical use of OPM-MEG systems. *Neuroimage*, 2025, 314: 121262.
- 3 Ren J, Ding M, Peng Y, *et al.* A comparative study on the detection and localization of interictal epileptiform discharges in magnetoencephalography using optically pumped magnetometers versus superconducting quantum interference devices. *Neuroimage*, 2025, 312: 121232.
- 4 Feys O, Wens V, Depondt C, *et al.* On-scalp magnetoencephalography based on optically pumped magnetometers to investigate temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2025, doi: 10.1111/epi.18439. Online ahead of print.
- 5 Mellor S, Timms RC, O'Neill GC, *et al.* Combining OPM and lesion mapping data for epilepsy surgery planning: a simulation study. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 2882.
- 6 Chen C, Teng P, Meng Q, *et al.* The potential of OPM-based magnetoencephalography in pre-surgical evaluation of drug-resistant epilepsy. *Neurophysiol Clin*, 2025, 55(4): 103087.
- 7 Feys O, Corvilain P, Aeby A, *et al.* On-Scalp Optically Pumped Magnetometers versus Cryogenic Magnetoencephalography for Diagnostic Evaluation of Epilepsy in School-aged Children. *Radiology*, 2022, 304(2): 429-434.
- 8 Feys O, Corvilain P, Bertels J, Sculier C, *et al.* On-scalp magnetoencephalography for the diagnostic evaluation of epilepsy during infancy. *Clin Neurophysiol*, 2023, 155: 29-31.
- 9 An N, Gao Z, Li W, *et al.* Source localization comparison and combination of OPM-MEG and fMRI to detect sensorimotor cortex responses. *Comput Methods Programs Biomed*, 2024, 254: 108292.
- 10 Greco A, Baek S, Middelmann T, *et al.* Discrimination of finger movements by magnetomyography with optically pumped magnetometers. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 22157.
- 11 Wang X, Teng P, Meng Q, *et al.* Performance of optically pumped magnetometer magnetoencephalography: validation in large samples and multiple tasks. *J Neural Eng*, 2024, 21(6).
- 12 Liu C, Ma Y, Liang X, *et al.* Decoding the Spatiotemporal Dynamics of Neural Response Similarity in Auditory Processing: A Multivariate Analysis Based on OPM-MEG. *Hum Brain Mapp*, 2025, 46(4): e70175.
- 13 Power L, Bardouille T, Ikeda KM, *et al.* Validation of On-Head OPM MEG for Language Laterality Assessment. *Brain Topogr*, 2024, 38(1): 8.
- 14 Rier L, Rhodes N, Pakenham DO, *et al.* Tracking the neurodevelopmental trajectory of beta band oscillations with optically pumped magnetometer-based magnetoencephalography. *Elife*, 2024, 13: RP94561.
- 15 Natalie Rhodes, Lukas Rier, Krish D. Singh, *et al.* Measuring the neurodevelopmental trajectory of excitatory-inhibitory balance via visual gamma oscillations. *Imaging Neuroscience*, 2025, 3 imag_a_00527. Online ahead of print.
- 16 Rhodes N, Sato J, Safar K, *et al.* Paediatric magnetoencephalography and its role in neurodevelopmental disorders. *Br J Radiol*, 2024, 97(1162): 1591-1601.
- 17 Cao F, An N, Xu W, *et al.* Optical Co-Registration Method of Triaxial OPM-MEG and MRI. *IEEE Trans Med Imaging*, 2023, 42(9): 2706-2713.
- 18 Chai C, Yang X, Zheng Y, *et al.* Multimodal fusion of magnetoencephalography and photoacoustic imaging based on optical pump: Trends for wearable and noninvasive Brain-Computer interface. *Biosens Bioelectron*, 2025, 278: 117321.
- 19 Ru X, He K, Lyu B, *et al.* Multimodal neuroimaging with optically pumped magnetometers: A simultaneous MEG-EEG-fNIRS acquisition system. *Neuroimage*, 2022, 259: 119420.

收稿日期: 2025-08-11 修回日期: 2025-09-05

• 论 著 •

磁共振引导下激光间质热疗治疗颞叶内侧型癫痫的安全性及短期临床疗效观察



姚远, 王秀, 莫嘉杰, 胡文瀚, 张韶, 张凯

首都医科大学附属北京天坛医院 神经外科 (北京 100070)

【摘要】 目的 探讨磁共振引导下激光间质热疗 (MR-guided laser interstitial thermal therapy, MRgLITT) 治疗颞叶内侧型癫痫 (mesial temporal lobe epilepsy, MTLE) 的临床疗效与安全性, 并与前颞叶切除术 (anterior temporal lobectomy, ATL) 进行对比分析。**方法** 回顾性纳入 2022 年 8 月至 2024 年 8 月在北京天坛医院接受 MRgLITT 或 ATL 治疗的 MTLE 患者共 120 例, 其中 MRgLITT 组 31 例, ATL 组 89 例。所有患者均经过多学科评估, 部分病例行立体脑电图 (SEEG) 明确致痫灶。比较两组患者的术后 1 年癫痫控制情况 (Engel 分级、发作减少率)、认知与记忆功能变化、生活质量改善及并发症发生率。**结果** 两组患者的基线特征无显著差异。随访 1 年时, MRgLITT 组 Engel I 级为 71.0%, ATL 组为 67.4%; 两组发作减少率分别为 $(89.6 \pm 26.2)\%$ 与 $(87.0 \pm 28.7)\%$, 差异无统计学意义 ($P=0.92$)。记忆、认知功能及生活质量改善情况在两组间无显著差异 ($P>0.05$)。并发症发生率均较低, MRgLITT 组与 ATL 组在出血 (3.2% vs. 2.2%)、感染 (16.1% vs. 19.1%)、神经功能缺损 (3.2% vs. 2.2%) 方面差异均无统计学意义。**结论** MRgLITT 在严格术前评估和合理病例选择的前提下, 能够获得与 ATL 相当的疗效与安全性, 同时具有创伤小、恢复快的微创优势。对于合并明确海马硬化且致痫灶定位清晰的 MTLE 患者, MRgLITT 是传统开颅手术之外的重要治疗选择。

【关键词】 磁共振引导下激光间质热疗; 颞叶内侧型癫痫; 药物难治性癫痫

Safety and short-term clinical outcomes of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy for mesial temporal lobe epilepsy

YAO Yuan, WANG Xiu, MO Jiajie, HU Wenhan, ZHANG Chao, ZHANG Kai

Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: ZHANG Kai, Email: zhangkai62035@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy (MRgLITT) for mesial temporal lobe epilepsy (MTLE), and to compare its outcomes with anterior temporal lobectomy (ATL). **Methods** A retrospective cohort of 120 MTLE patients treated at Beijing Tiantan Hospital between August 2022 and August 2024 was analyzed, including 31 patients who underwent MRgLITT and 89 patients who underwent ATL. All patients received comprehensive presurgical evaluations, and stereoelectroencephalography (SEEG) was performed in selected cases. Clinical outcomes at 1 year were compared between the two groups, including seizure control (Engel classification, seizure reduction rate), cognitive and memory changes, quality of life, and postoperative complications. **Results** Baseline characteristics were comparable between groups. At 1-year follow-up, Engel class I outcomes were achieved in 71.0% of patients in the MRgLITT group and 67.4% in the ATL group. Seizure reduction rates were $(89.6 \pm 26.2)\%$ for MRgLITT and $(87.0 \pm 28.7)\%$ for ATL, with no significant difference ($P=0.92$). Postoperative changes in memory, cognition, and quality of life were not significantly different between groups (all $P>0.05$). The incidence of complications was low and similar between MRgLITT and ATL, including hemorrhage (3.2% vs. 2.2%), infection (16.1% vs. 19.1%), and neurological deficits (3.2% vs. 2.2%). **Conclusion** MRgLITT provides seizure control and safety outcomes comparable to ATL when applied to carefully selected MTLE patients, with the added advantages of minimal invasiveness and faster recovery. For patients with well-localized epileptogenic foci and hippocampal sclerosis,

DOI: 10.7507/2096-0247.202508008

基金项目: 北京市科学技术委员会 (Z231100004823035)

通信作者: 张凯, Email: zhangkai62035@163.com

<http://www.journallep.com>

MRgLITT represents an important alternative to open resection.

【Key words】 Magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy; Mesial temporal lobe epilepsy; Drug-resistant epilepsy

颞叶内侧型癫痫 (mesial temporal lobe epilepsy, MTLE) 是成人最常见的难治性癫痫类型之一, 其病因常与海马硬化、杏仁核和海马旁结构的病变密切相关^[1-4]。对于药物难治的 MTLE 患者, 外科手术干预是目前公认的有效治疗手段, 其中前颞叶切除术 (anterior temporal lobectomy, ATL) 和选择性海马杏仁核切除术 (selective amygdalohippocampectomy, SAH) 可有效控制癫痫发作频率^[5-7]。然而, 传统开颅手术往往伴随着较高的并发症风险、较长的住院时间以及对记忆、语言等认知功能的潜在影响, 这限制了其在部分患者中的应用^[8-10]。

近年来, 随着立体定向技术和影像引导热消融手段的发展, 磁共振引导下激光间质热疗 (MRI-guided laser interstitial thermal therapy, MRgLITT) 作为一种微创治疗方式, 在癫痫外科领域获得了广泛关注^[11]。MRgLITT 通过将激光探针经颅穿刺精确置入病灶区, 在实时 MRI 监控下利用激光能量产生热效应, 对致病组织进行局灶性消融。该技术具有创伤小、术后恢复快、并发症少等优势, 特别适用于定位明确但传统手术风险较高的 MTLE 患者^[12, 13]。

尽管已有研究表明 MRgLITT 在控制癫痫发作方面具有一定疗效, 其长期疗效、术后并发症发生率及对认知功能的影响仍需进一步探索和验证。目前国内在该领域的研究尚不充分。本研究旨在回顾性分析在首都医科大学附属北京天坛医院神经外科接受 MRgLITT 治疗的 MTLE 患者的临床资料, 评估其在癫痫发作控制、术后恢复及并发症方面的疗效与安全性, 并为该技术在国内外癫痫治疗中的推广提供初步的临床证据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性纳入 2022 年 8 月—2024 年 8 月在首都医科大学附属北京天坛医院收治的行 MRgLITT 手术或 ATL 手术的颞叶内侧型癫痫患者。所有患者均在接受了标准的多学科术前评估流程后确定手术方案, 包括症状学、头皮脑电图、结构和代谢神经影像学检查, 对于部分非侵入性检查无法明确致痫灶的患者, 还进行了立体脑电图检查

(stereoelectroencephalography, SEEG)。对于病灶定位明确、合并典型海马硬化、预期毁损范围相对局限的患者, 倾向于选择 MRgLITT; 而对于影像学不典型或疑似网络复杂、需要更全面切除的患者, 则多选择 ATL。术前是否行 SEEG 评估取决于非侵入性检查能否明确致痫灶, 若非侵入性检查结论不足, 则考虑行 SEEG 明确致痫区范围。所有入组患者均签署了知情同意书, 首都医科大学附属北京天坛医院医学伦理委员会同意本项目实施 (KY2024-053-02)。

1.1.1 纳入标准 ① 年龄 6 月龄~70 周岁; ② 患者明确诊断为药物难治性癫痫 (患者经过两种及以上规范抗癫痫发作药物治疗仍无法有效控制发作); ③ 经术前评估确定致痫灶位于颞叶内侧结构, 且病灶为单侧。

1.1.2 排除标准 ① 磁共振成像扫描禁忌, 存在幽闭恐惧症等; ② 妊娠期或哺乳期妇女; ③ 存在严重凝血、肝、肾功能障碍及其他严重的神经系统或全身性疾病。

本研究中关于颞叶内侧型癫痫的诊断标准

(1) 对于伴有影像学海马硬化的患者, 结合临床症状、头皮脑电图及神经影像学特征 (MRI/PET-MRI 融合) 进行诊断;

(2) 对于影像学无明确病灶, 或解剖-电-临床证据不统一的患者, 需进行 SEEG 颅内电极植入进一步进行致痫区定位来确立 MTLE 诊断;

(3) 对于植入 SEEG 电极的患者, MTLE 的诊断需满足以下条件: ① SEEG 记录显示发作起始区局限于单侧杏仁核-海马区域, 能够记录到典型的发作起始放电; ② 同期记录到的发作期视频为患者惯常发作; ③ 通过 SEEG 电极对颞叶内侧结构施加电刺激能够诱发患者惯常发作 (非必须); ④ 若 SEEG 显示发作起始区位于颞叶外区域, 或发作起始为广泛性, 则不能诊断为单侧 MTLE。

1.2 MRgLITT 手术策略

详细手术操作流程既往已有描述^[14], 此处概述如下: ① 术前准备流程: 将患者的相关神经影像学数据导入激光消融计划系统, 确定光纤置入路径策略和计划毁损范围; ② 术中光纤置入和激光毁损: 患者麻醉完成后开始常规消毒铺巾, 利用神经外科立体定向设备将光纤置入脑内目标靶点位置,

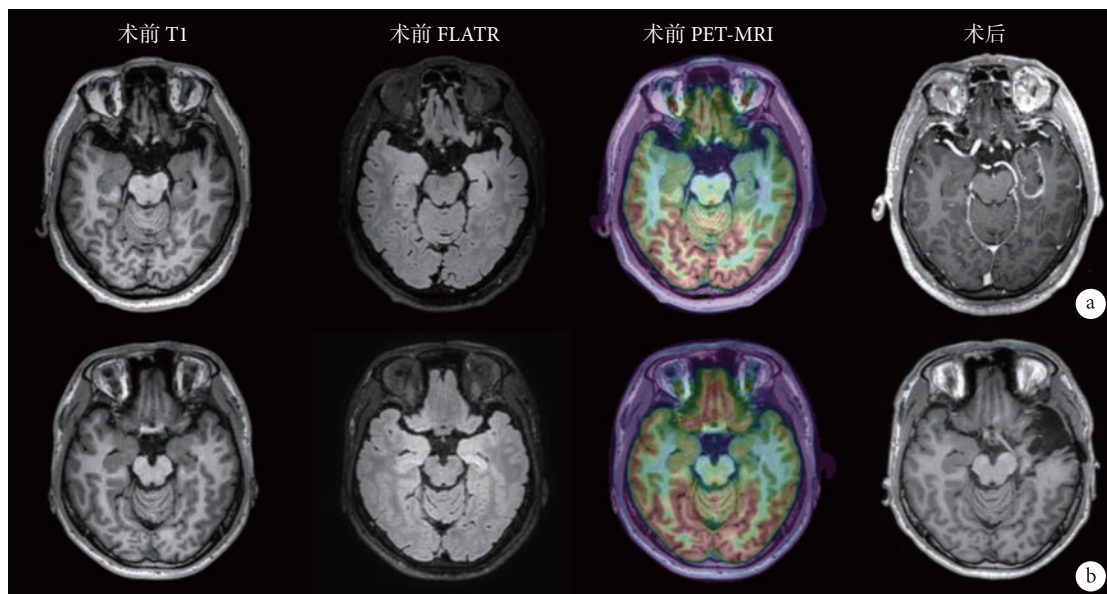


图1 MRgLITT与ATL手术的影像示意图

a. 一例行MRgLITT的患者术前T1、FLAIR、PET-MRI融合以及消融术后T1影像；b. 一例行ATL的患者术前T1、FLAIR、PET-MRI融合以及术后T1影像

进行术中MRI扫描确定光纤置入位置，并在温度序列扫描监测下开始致痫灶激光消融；③术后复查：消融术后进行常规影像扫描确定最终消融范围，术后当晚复查CT明确有无出血等并发症。颞叶内侧型癫痫患者的光纤植入路径较为特殊，病灶消融的目标区域通常包括钩回、杏仁体、海马、海马旁回及内嗅皮质。光纤的植入路径多选择从枕部进入，以规避脑沟与血管，沿杏仁核-海马复合体的长轴方向进行置入。由于杏仁核与海马在轴位、冠状位和矢状位上的轴线并不完全重合，且海马的长轴走向存在阶段性变化-在海马头部为后外至前内、海马体部为后向前、海马尾部则为后内至前外-因此，仅使用一根光纤往往难以充分覆盖海马的后部区域。基于此，在颞叶内侧癫痫患者中，建议采用双光纤策略，以充分热消融颞叶内侧结构来提高治疗效果。沿此路径置入光纤时，应注意避开若干关键结构：上方应避免损伤视束、外侧膝状体和丘脑；外侧需警惕位于颞叶白质中的视辐射；内侧则需防止损及大脑脚、大脑后动脉、脉络膜前动脉及动眼、滑车神经等重要解剖结构。相关影像检查见图1。

1.3 临床疗效，安全性评价和随访方法

①术后1年时进行疗效随访，根据Engel分级判断患者预后情况并计算癫痫发作减少率；②记录术后急性期内和术后1年并发症发生情况，包括感染，出血，神经功能损伤，视野缺损等；③术前和术后使用简易智力状态检查(mini-mental state

examination, MMSE)评估患者手术前后的认知情况；利用癫痫患者生活质量评定量表(quality of life in epilepsy, QOLIE)评价术后患者生活质量的改善率；利用记忆功能自评量表(memory functioning scale self-report, MFS-S)对患者术前术后的记忆功能进行评价。以上回顾性数据通过门诊复查或远程视频的方式获得，所有的术后发作均进行了记录。

1.4 统计学方法

本研究所有数据均使用SPSS 25.0统计软件进行分析。对于符合正态分布的连续变量，采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示，组间比较采用独立样本 t 检验。分类变量以频数和百分比[$n(\%)$]表示，组间差异检验依据数据特点选择 χ^2 检验或Fisher精确概率法。统计结果以 $P < 0.05$ 为显著性标准，差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

本研究共纳入120例颞叶内侧型癫痫患者，其中MRgLITT组31例、ATL组89例。两组在性别、手术侧别、手术年龄、起病年龄、病程及海马硬化比例等基线特征方面差异均无统计学意义。具体为：MRgLITT组男/女13/18，ATL组37/52($P=0.97$)；手术侧别左/右分别为19/12与42/47($P=0.18$)。手术年龄为(27.3 ± 7.2)岁(MRgLITT)与(26.0 ± 8.6)岁(ATL)($P=0.34$)；起病年龄(19.7 ± 6.5)岁与(16.2 ± 7.3)岁($P=0.62$)；病程

(7.6±3.1) 年与 (9.8±4.6) 年 ($P=0.16$)。海马硬化 (是/否) 比例为 26/5 与 64/25 ($P=0.19$)。

仅术前是否接受 SEEG 评估的比例在两组间存在显著差异: MRgLITT 组中接受 SEEG 手术的患者有 7 例, ATL 组中有 54 例 ($P<0.001$), 即 ATL 组术前 SEEG 评估的比例明显更高 (表 1)。

2.2 手术疗效

在术后 1 年随访时, 统计结果显示两组患者的发作控制情况总体相当。MRgLITT 组中 Engel I 级患者为 22 例 (71.0%)、II 级 5 例 (16.1%)、III 级 2 例 (6.5%)、IV 级 2 例 (6.5%); ATL 组中分别为 60 例 (67.4%)、12 例 (13.5%)、9 例 (10.1%) 和 8 例 (9.0%)。两组患者的术后 Engel 分级分布差异无统计学意义 ($P=0.88$)。在整体的发作减少率方面, MRgLITT 组为 (89.6±26.2)%, ATL 组为 (87.0±28.7)%, 两组差异无统计学意义 ($P=0.92$)。在术后患者恢复情况方面, MRgLITT 手术组术后住院时间 (1.9±0.8) 天显著低于 ATL 手术组 (8.6±1.1) 天 ($P<0.001$)。

在神经心理与生活质量方面, 术后记忆变化: MRgLITT 组改善 7 例 (22.6%)、下降 9 例 (29.0%)、无变化 15 例 (48.4%); ATL 组改善 13 例 (14.6%)、下降 36 例 (40.4%)、无变化 40 例 (44.9%), 组间差异无统计学意义 ($P=0.42$)。在术后认知情况方面: MRgLITT 组中改善 3 例 (9.7%)、下降 7 例 (22.6%)、无变化 21 例 (67.7%); ATL 组改善 9 例 (10.1%)、下降 13 例 (14.6%)、无变化 67 例 (75.3%), 差异无统计学意义 ($P=0.59$)。生活质量方面: MRgLITT 组改善 28 例 (90.3%)、下降 1 例 (3.2%)、无变化 2 例 (6.5%); ATL 组改善 75 例 (84.3%)、下降 5 例 (5.6%)、无变化 9 例 (10.1%), 差异亦无统计学意义 ($P=0.71$)。

在患者术后并发症统计方面, 两组发生率均较低且比例相近: 出血 MRgLITT 组 1 例 (3.2%) 与 ATL 组 2 例 (2.2%) ($P=1.00$); 感染 5 例 (16.1%) 与 17 例 (19.1%) ($P=0.79$); 术后神经功能缺损分别为 1 例 (3.2%) 与 2 例 (2.2%) ($P=1.00$); 两组患者术后视野缺损的比例存在差异, 分别为 6 例 (19.4%) 与 36 例 (40.4%) ($P=0.03$)。以上结果提示两种术式在发作控制、神经心理结局方面疗效相当, 而 MRgLITT 手术在安全性方面具有优势 (表 2)。

3 讨论

本研究回顾性比较了 MRgLITT 与 ATL 手术

表 1 患者基本临床资料

	MRgLITT 手术组 (n=31)	ATL 手术组 (n=89)	P
性别 (男/女)	13/18	37/52	0.97
手术侧别 (左/右)	19/12	42/47	0.18
手术年龄	27.3±7.2	26.0±8.6	0.34
起病年龄	19.7±6.5	16.2±7.3	0.62
病程	7.6±3.1	9.8±4.6	0.16
是否有海马硬化 (是/否)	26/5	64/25	0.19
是否 SEEG (是/否)	7/24	54/35	<0.001

表 2 患者手术疗效情况

		MRgLITT 手术组 (n=31)	ATL 手术组 (n=89)	P
手术预后	Engel I	22	60	0.88
	Engel II	5	12	
	Engel III	2	9	
	Engel IV	2	8	
癫痫发作减少率 (%)		89.6±26.2	87.0±28.7	0.92
术后住院时间 (日)		1.9±0.8	8.6±1.1	<0.001
术后记忆力改变	改善	7	13	0.42
	下降	9	36	
	无变化	15	40	
术后认知情况	改善	3	9	0.59
	下降	7	13	
	无变化	21	67	
术后生活质量	改善	28	75	0.71
	下降	1	5	
	无变化	2	9	
术后并发症	出血	1	2	1.00
	感染	5	17	0.79
	神经功能缺损	1	2	1.00
	视野缺损	6	36	0.03

在 MTLE 患者中的疗效与安全性。随访 1 年结果显示, 两组患者的 Engel 分级、发作减少率、神经心理结局及并发症发生率均无显著差异, 提示在严格术前评估与合理病例选择的前提下, LITT 能够获得与开颅手术相当的短期疗效与安全性。在两组患者中, 达到 Engel I 级预后的患者比例分别为 71.0% 和 67.4%, 平均发作减少率均接近 90%。结



合 MRgLITT 手术的微创优势 (组织破坏更局灶、住院周期更短、并发症谱不同)^[15-17], 本研究结果支持在经过严格选择的患者中, LITT 是 ATL 之外的重要手术选项, 可在总体疗效不妥协的情况下提供创伤更小的治疗选择。

两组在记忆、总体认知与生活质量改善比例方面差异不显著。根据既往研究, LITT 通过避免颞新皮层切除与视辐射牵涉, 理论上有助于降低语言与视野缺损等神经功能缺失的风险^[18, 19], 本研究在 1 年随访内观察到除视野缺损外的神经功能缺失发生率两组间无统计学差异, 分别为 3.2% 与 2.2%。视野缺损的发生率分别为 19.4% 与 40.4%, 提示 LITT 手术相较于传统 ATL 手术在安全性方面具有一定优势。本组 LITT 患者多数合并明确海马硬化, 影像学与临床评估能够较为明确地指向单侧颞叶内侧致痫网络。对这类患者, LITT 光纤植入路径选择经枕入路、沿杏仁核—海马长轴的毁损策略, 能够在较小创伤下实现对关键内侧结构 (钩回、杏仁核、海马头/体/尾及内嗅皮层) 的覆盖, 从而获得与 ATL 相当的发作控制。然而, 对于无海马硬化或影像学阴性的患者, 病变定位与网络范围的确定困难更大, 单纯基于非侵入性评估直接行 LITT 可能存在毁损不足的风险。对于此类患者, 建议将 SEEG 作为 LITT 决策的关键前置环节, 通过诱发与记录发作, 明确颞叶内侧结构是否为主要致痫区域。需要指出的是, 本研究中 MRgLITT 组与 ATL 组的样本量存在不平衡, 且术前 SEEG 的应用比例差异较大 (ATL 组显著高于 MRgLITT 组)。这与本中心的病例选择策略相关: 对于病灶定位明确的患者, 可以选择直接行 MRgLITT; 而对于影像学提示不典型或疑似网络复杂的患者, 则更倾向先通过 SEEG 明确定位后选择疗效更佳确切的 ATL。因此, 本研究结果可能受到选择偏倚影响, 两组间的可比性在一定程度上受限。尽管如此, 我们仍观察到两组的疗效相当, 提示在合理病例选择的前提下, MRgLITT 能够获得满意的手术疗效。未来, 仍需要进一步开展更大样本量、多中心、前瞻性研究对 MRgLITT 在颞叶内侧型癫痫患者中的应用进行探索, 以提供更高级别的临床证据。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Jokeit H, Schacher M, Huber D, *et al.* Double dissociation of parahippocampal and amygdalar fmri activation in patients with

- mesial temporal lobe epilepsy. 2004, 56(2): 365-369.
- 2 Coan A, Morita M, Campos B, *et al.* Amygdala enlargement occurs in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis with early epilepsy onset. *Epilepsy & Behavior*, 2013, 29: 390-394.
- 3 Striano P, Nobile C. Whole-exome sequencing to disentangle the complex genetics of hippocampal sclerosis-temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2018, 4: 112-116.
- 4 Morita M, Cendes F. Quantitative MRI techniques in MTLE: toward a better understanding of hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 2010, 51(3): 421-428.
- 5 Hu W H, Zhang C, Zhang K, *et al.* Selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy in the management of mesial temporal lobe epilepsy: a meta-analysis of comparative studies. *Journal of Neurosurgery*, 2013, 119(5): 1089-1097.
- 6 Mansouri A, Fallah A, McAndrews M P, *et al.* Neurocognitive and seizure outcomes of selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy for mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, 2014, 2014(1): 306382.
- 7 Dorfer C, Czech T, Aull-Watschinger S, *et al.* Mesial temporal lobe epilepsy: long-term seizure outcome of patients primarily treated with transsylvian selective amygdalohippocampectomy. *Journal of Neurosurgery*, 2018, 129(1): 174-181.
- 8 Pruckner P, Nenning KH, Fischmeister FPS, *et al.* Visual outcomes after anterior temporal lobectomy and transsylvian selective amygdalohippocampectomy: A quantitative comparison of clinical and diffusion data. *Epilepsia*, 2023, 64(3): 705-717.
- 9 Nascimento FA, Gatto L M, Silvado C, *et al.* Anterior temporal lobectomy versus selective amygdalohippocampectomy in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 2016, 74(1): 35-43.
- 10 Mansouri A, Fallah A, McAndrews MP, *et al.* Neurocognitive and seizure outcomes of selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy for mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, 2014, 2014: 306382.
- 11 North RY, Raskin JS, Curry DJ. MRI-guided laser interstitial thermal therapy for epilepsy. *Neurosurgery Clinics of North America*, 2017, 28(4): 545-557.
- 12 Wicks RT, Jermakowicz WJ, Jagid JR, *et al.* Laser interstitial thermal therapy for mesial temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*, 2016, 79(Suppl 1): S83-S91.
- 13 Le S, Ho A L, Fisher R S, *et al.* Laser interstitial thermal therapy (LITT): seizure outcomes for refractory mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 89: 37-41.
- 14 胡文瀚, 柏建军, 周文静, 等. 磁共振引导下激光间质热疗治疗药物难治性癫痫的操作规范. *癫痫杂志*, 2023, 9(1): 1-4.
- 15 Chen JS, Lamoureux AA, Shlobin NA, *et al.* Magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy for drug-resistant epilepsy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Epilepsia*, 2023, 64(8): 1957-1974.
- 16 Hect JL, Alattar AA, Harford EE, *et al.* Stereotactic laser interstitial thermal therapy for the treatment of pediatric drug-resistant epilepsy: indications, techniques, and safety. *Child's Nervous System*, 2022, 38(5): 961-970.
- 17 Nielsen SH, Rasmussen R. MR-guided laser interstitial thermal therapy in the treatment of brain tumors and epilepsy. *Acta Neurochirurgica*, 2024, 166(1): 344.



- 18 Ekman FR, Bjellvi J, Ljunggren S, *et al.* Laser interstitial thermal therapy versus open surgery for mesial temporal lobe epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurgery*, 2024, 192: 224-235.
- 19 Yin D, Thompson JA, Drees C, *et al.* Optic radiation tractography and visual field deficits in laser interstitial thermal therapy for amygdalohippocampectomy in patients with mesial temporal lobe

epilepsy. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2017, 95(2): 107-113.

收稿日期: 2025-08-18 修回日期: 2025-08-27

• 论 著 •

癫痫患儿生活质量、社会支持、焦虑现状及其相关性分析



刘银洁

上海交通大学医学院附属儿童医院•上海市儿童医院 综合病房(上海 200040)

【摘要】 目的 探讨癫痫患儿生活质量与其社会支持、焦虑水平的相关性。方法 选取 2023 年 3 月—12 月上海市儿童医院收治的 207 例癫痫患儿及其父母为调查对象,采用儿童生存质量测定量表、少年儿童领悟社会支持量表及 PROMIS 父母报告版焦虑简表进行调查,并对癫痫患儿生活质量与其社会支持、焦虑水平进行相关性分析。结果 单因素分析结果显示,是否有兄弟姐妹、过去一个月发病次数为癫痫患儿生活质量的影响因素($P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析显示,癫痫患儿社会支持与生活质量得分呈正相关($P<0.05$);患儿焦虑得分与生活质量得分呈负相关($P<0.05$);社会支持与焦虑得分呈负相关($P<0.05$)。多元线性回归分析结果显示,是否有兄弟姐妹、社会支持、焦虑是癫痫患儿生活质量的独立影响因素($P<0.05$)。结论 癫痫患儿社会支持对其生活质量有正向影响,焦虑水平对其生活质量有负向影响,社会支持对焦虑有负向影响。因此,临床应加强对癫痫患儿心理支持,充分调动其积极心理因素,减轻其焦虑等负性情绪,发挥全方位社会支持,达到改善生活质量的目标。

【关键词】 癫痫; 生活质量; 社会支持; 焦虑; 相关性

Quality of life, social support and anxiety in children with epilepsy and their correlation analysis

LIU Yinjie

General Ward, Beijing West Road Campus, Shanghai Children's Hospital / Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200040, China

Corresponding author: LIU Yinjie Email: 719745413@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation between quality of life and social support and anxiety level in children with epilepsy. **Methods** A total of 207 children with epilepsy and their parents from March 2023 to December 2023 from Shanghai Children's Hospital were selected as the investigation objects, and the children's quality of life scale, Children's perceptive Social support Scale and PROMIS parental Report version anxiety brief form were used to investigate. The correlation between the quality of life of children with epilepsy and the level of social support and anxiety was analyzed. **Results** The results of univariate analysis showed that the quality of life of children with epilepsy was affected by whether they had siblings and the frequency of onset in the past month ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that social support was positively correlated with quality of life ($P<0.05$). The scores of anxiety and quality of life were negatively correlated ($P<0.05$). Social support was negatively correlated with anxiety scores ($P<0.05$). The results of multiple linear regression analysis showed that siblings, social support and anxiety were independent factors affecting the quality of life of children with epilepsy ($P<0.05$). **Conclusion** Social support has a positive effect on the quality of life of children with epilepsy, anxiety level has a negative effect on the quality of life, and social support has a negative effect on anxiety. Therefore, clinical psychological support should be strengthened for children with epilepsy, fully mobilize their positive psychological factors, reduce their anxiety and other negative emotions, play a full range of social support, to achieve the goal of improving the quality of life.

【Key words】 Epilepsy; Quality of Life; Social Support; Anxiety; Correlation

DOI: 10.7507/2096-0247.202507004

基金项目: 上海市儿童医院院级护理课题(2020YHLP01)

通信作者: 刘银洁, Email: 719745413@qq.com



癫痫是儿童青少年常见的神经系统疾病之一,是大脑神经元异常放电导致的短暂的大脑功能障碍。全球约有 5 000 万人患有癫痫^[1-2],据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报告,每 1 000 人中约有 7.6 人患有癫痫,覆盖各年龄段人群^[3]。中国儿童癫痫患病率为 3.9‰ ~ 5.1‰^[4],且随着病程延长,疾病对患儿的影响远超生理层面。调查^[5]显示,癫痫患儿的生活质量欠佳^[6],不仅表现在生理方面,也表现在心理方面,甚至影响就业与婚姻^[7-8]。进一步研究发现,这种生活质量的受损与两大核心因素密切相关:一是社会支持水平不足,由于疾病原因,患儿常面临同伴回避、学校接纳度低等问题,家庭支持的过度保护或忽视也会加剧其社会适应困难,而低社会支持已被明确证实是生活质量下降的独立风险因素^[9-10];二是焦虑情绪高发,临床数据显示 30% ~ 35% 的癫痫患儿存在焦虑症状^[11],发作带来的不确定性、对疾病预后的担忧等,会使患儿长期处于精神紧张状态,进而导致其生活质量下降。然而,当前研究多单独探讨社会支持与生活质量、焦虑与生活质量的二元关系,对三者间的交互作用尚未形成清晰结论。同时,针对我国癫痫儿童的本土化研究缺乏对三者关联强度及影响路径的量化分析,导致临床护理中难以制定精准的干预方案。基于此,本研究聚焦癫痫患儿,系统调查其生活质量、社会支持及焦虑的现状,深入分析三者间的相关性及作用机制,旨在为制定针对性的护理干预策略提供理论依据,最终助力改善患儿的整体健康结局。

1 资料与方法

1.1 调查对象

采用方便抽样法,抽取 2023 年 3 月—12 月上海市儿童医院神经内科就诊、符合纳入标准的癫痫患儿及其父亲或母亲为研究对象。

1.1.1 癫痫患儿纳入标准 ① 符合国际抗癫痫联盟(International league against epilepsy, ILAE) 2017 年癫痫诊断标准^[12]; ② 患儿年龄为 5 ~ 12 周岁。

1.1.2 癫痫患儿排除标准 ① 24 小时内发作 2 次及以上、病情不稳定的患儿; ② 伴有严重的先天畸形或严重合并症。

1.1.3 癫痫患儿父母纳入标准 ① 年龄大于 20 周岁; ② 能用普通话进行正常交流; ③ 知情、自愿参与本研究。

1.1.4 癫痫患儿父母排除标准 ① 存在认知障碍等不能参加调查者; ② 不识字或存在视力障碍等

无法阅读和填写问卷者。

根据影响因素研究样本含量计算方法及统计学变量分析要求^[13],样本量应为变量数的 10 ~ 15 倍,本研究共 16 个预测影响变量,考虑 20% 样本流失率,因此本研究样本量应在 192 ~ 288 例。最终纳入 207 例癫痫患儿。本研究已获得医院伦理委员会批准(2021R094-E01)及患儿监护人知情同意。

1.2 调查工具与内容

1.2.1 儿童生存质量测定量表 儿童生存质量测定量表(Quality of Life Inventory Measurement Models, PedsQL)采用由 Varni 等编制并经过反复考评、应用和修订,形成的一套组件式的量表群^[14],后经卢奕云等^[15]翻译并在中国儿童的研究中取得较好的信度和效度,可用于评估慢性病儿童的生存质量。量表包含 23 个条目,分为四个方面。其中,生理功能包含 8 个条目、情感功能包含 5 个条目、社会功能包含 5 个条目、角色功能包含 5 个条目,每个条目采用 0 ~ 4 五个等级,评定最近一个月内某一事情发生的频率,计时时相应转化为 100 ~ 0 分,分值越高,说明生存质量越好。该量表的效度良好,各维度的 Cronbach's α 系数为 0.74 ~ 0.82^[15]。在本研究中,该量表的 Cronbach's α 系数为 0.900。

1.2.2 少年儿童领悟社会支持量表 采用胡韬编制的《少年儿童领悟社会支持量表》(PSSS)^[16],该量表包括家庭支持、同伴支持、学校支持 3 个正向支持因子和欺负与歧视 1 个负向支持因子(转换为正负计分),共 4 个因子,16 个项目。量表各项目有 A、B、C、D 等 4 个选项,选 A 得 1 分,选 B 得 2 分,选 C 得 3 分,选 D 得 4 分。在各因子中,家庭支持包括 3 个项目,因子得分范围为 3 ~ 12 分;同伴支持包括 4 个项目,因子得分范围为 4 ~ 16 分;学校支持包括 3 个项目,因子得分范围为 3 ~ 12 分;欺负与歧视包括 6 个项目,因子得分范围为 6 ~ 24 分。得分越高,领悟社会支持水平越高。各因子 α 系数在 0.403 ~ 0.707 之间,重测信度系数在 0.739 ~ 0.924;领悟社会支持总分的 α 系数为 0.748,重测信度系数 0.933。本研究中该量表的 Cronbach's α 系数为 0.819。

1.2.3 PROMIS 父母报告版焦虑简表 本研究采用中文版 PROMIS 工具来收集相关数据^[17]。该工具版权归 PHO 国际联盟及 PNC-China 中国中心所有,任何因科研目的欲使用该工具的单位或个人需经 PNC-China 中国中心书面授权后方可使用,本研究



表1 癫痫患儿生活质量、社会支持、焦虑水平得分情况
($n=207$, $\bar{x}\pm s$, 分)

项目	条目数	得分范围	得分
生活质量	23	0 ~ 100	78.48±13.86
生理功能	8	0 ~ 100	80.35±15.05
情感功能	5	0 ~ 100	72.44±20.02
社交功能	5	0 ~ 100	86.16±16.43
角色功能	5	0 ~ 100	73.84±17.37
社会支持	16	16 ~ 64	52.80±6.25
家庭支持	3	3 ~ 12	10.62±1.61
欺负与歧视	6	6 ~ 24	21.76±2.30
同伴支持	4	4 ~ 16	11.48±2.50
学校支持	3	3 ~ 12	8.94±2.01
焦虑	8	8 ~ 40	14.99±5.89

已获得相应书面授权。父母报告的 Pediatric PROMIS 八大简表包括疲劳、疼痛影响、身体功能——移动性、身体功能——上肢功能、焦虑、抑郁症状、愤怒、同伴关系。本研究采用 PROMIS 父母报告版焦虑简表,该量表包含 8 个条目,为单维度简表。采用 Likert5 级评分,从父母的角度评估患儿过去 7 天内的情绪状态。每个简表初始分为各个条目等级得分相加,如果应答条目超过 50%,则转换为平均分 50,标准差为 10 的标准分。本研究中该量表的 Cronbach's α 系数为 0.919。

1.3 数据分析方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据处理,计量资料以“均数 $\pm$ 标准差”表示,组间均数比较采用 t 检验或方差分析;癫痫患儿社会支持、焦虑与其生活质量的相关性采用 Pearson 相关性分析;对生活质量影响因素采用多元线性回归分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 癫痫患儿生活质量、社会支持、焦虑水平现状

本组癫痫患儿生活质量得分为 (78.48±13.86) 分,社会支持得分为 (52.80±6.25) 分,患儿焦虑得分为 (14.99±5.89) 分。见表 1。

2.2 癫痫患儿及父母一般资料情况及患儿生活质量的单因素分析

癫痫患儿生活质量得分为 (78.48±13.86) 分,单因素分析结果显示,是否有兄弟姐妹、过去一个月发病次数为癫痫患儿生活质量的影响因素 ($P<0.05$)。癫痫患儿及父母一般资料情况及患儿

生活质量的单因素分析结果见表 2。

2.3 癫痫患儿社会支持、焦虑与生活质量的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示,本组癫痫患儿社会支持与生活质量呈正相关 ($r=0.602$, $P<0.01$),患儿焦虑与生活质量均呈负相关 ($r=-0.405$, $P<0.01$)。见表 3。

2.4 影响癫痫患儿生活质量的多元线性回归分析

将患儿生活质量作为因变量,在单因素分析中结果具有统计学意义的变量作为自变量,同时加入相关性分析中与患儿生活质量有相关性的变量进行多元线性回归分析。结果显示,是否有兄弟姐妹、社会支持、焦虑为癫痫患儿生活质量的影响因素 ($P<0.05$),见表 4。

3 讨论

3.1 癫痫患儿生活质量、社会支持、焦虑水平现状

本组癫痫患儿生活质量得分为 (78.48±13.86) 分,与刘双喜等^[18]的研究结果相比,癫痫患儿生活质量略偏高,可能与本组癫痫患儿多数病程较长且病情较平稳有关。本组患儿中多数为长期治疗、定期复查的患儿,在我院癫痫专科门诊接受过多形式、多样化的健康教育,患儿及家属对疾病认识较充分,自我管理能力提高,有利于改善癫痫患儿生活质量。癫痫患儿社会支持得分为 (52.80±6.25) 分,为中等水平,与马梅等^[9]的研究结果一致。可能与遭受外界歧视有关。大多数癫痫患儿照顾者不愿向外界透露疾病相关信息,担心影响患儿人际交往,影响同伴关系,也正因如此,患儿也失去了外界的支持。父母报告的患儿焦虑得分为 (14.99±5.89) 分,处于中等水平,可能与本组癫痫患儿病程长,且在规律治疗、定期随访下病情稳定,心理接受度增加等因素有关,患儿焦虑情绪也随之减弱。

3.2 癫痫患儿生活质量与社会支持、焦虑水平的相关性分析

本组癫痫患儿社会支持与生活质量呈正相关,癫痫患儿焦虑水平与生活质量呈负相关,社会支持与焦虑呈负相关。首先,癫痫患儿社会支持与其生活质量呈正相关 ($r=0.602$, $P<0.01$),即患儿社会支持程度越高,其生活质量水平越高^[19]。分析原因,癫痫发作难以预料,加之外界对癫痫患儿的歧视与偏见,癫痫患儿社会支持水平总体较低。由于缺乏社会支持,患儿缺乏亲朋、学校、社会的帮助与关心,无法获得精神和物质上的援助,导致生活质量受到影响。其次,癫痫患儿焦虑水平与生活质量呈

表 2 不同特征癫痫患儿生活质量得分比较 (n=207, $\bar{x}\pm s$, 分)

项目	N (%)	生活质量	t/F	P	项目	N (%)	生活质量	t/F	P
患儿性别			0.985	0.326	父母年龄			1.647	0.180
男	116 (56.0)	79.32±13.10			[20, 30)	3 (1.4)	63.04±7.61		
女	91 (44.0)	77.41±14.79			[30, 40)	128 (61.8)	77.92±13.54		
患儿年龄			2.801	0.063	[40, 50)	71 (34.3)	80.08±14.50		
[5, 8)	21 (10.1)	73.69±11.34			≥ 50	5 (2.4)	79.33±11.52		
[8, 11)	97 (46.9)	77.42±13.58			父母学历			1.367	0.257
[11, 12]	89 (43.0)	80.77±14.41			初中及以下	43 (20.8)	76.62±13.91		
户口			1.167	0.244	高中/中专	40 (19.3)	76.45±15.28		
城市	134 (64.7)	79.26±14.35			大专及以上	124 (59.9)	79.78±13.32		
农村	73 (35.3)	76.90±12.91			费用支付方式			-0.643	0.521
就读年级			1.988	0.140	自费	73 (35.3)	77.64±14.72		
幼儿园	8 (3.9)	71.47±11.72			医保	134 (64.7)	78.94±13.41		
小学	138 (66.7)	77.89±13.70			家庭人均月收入			1.129	0.338
中学 (含预备班)	61 (29.5)	80.75±14.24			[0, 5000)	19 (9.2)	73.03±19.61		
合并其他疾病					[5000, 8000)	39 (18.8)	79.00±12.81		
有	9 (4.3)	77.70±19.91	-0.174	0.862	[8000, 10000)	43 (20.8)	78.36±13.45		
无	198 (95.7)	78.52±13.60			≥ 10000	106 (51.2)	79.32±13.16		
目前服药种类			0.209	0.812	病程持续时间 (年)			1.804	0.148
未服药	32 (15.5)	77.02±13.86			<半年	22 (10.6)	78.18±12.00		
1种	135 (65.2)	78.73±14.54			半年~1年	19 (9.2)	77.38±13.13		
2种及以上	40 (19.3)	78.83±11.58			1~3年	62 (30.0)	75.47±15.56		
是否有兄弟姐妹					>3年	104 (50.2)	80.54±13.09		
有	108 (52.2)	75.86±13.69	-2.891	0.004	诊断类型			-0.651	0.516
无	99 (47.8)	81.34±13.55			局灶性	149 (72.0)	78.09±13.96		
是否单亲家庭			-0.662	0.520	全面性	58 (28.0)	79.49±13.67		
是	13 (6.3)	74.80±21.13			过去一个月发病次数			2.799	0.041
否	194 (93.7)	78.73±12.28			0	158 (78)	79.98±13.17		
主要照顾者			1.200	0.232	1~5	39 (10.2)	74.25±15.41		
父亲	60 (29.0)	80.07±10.77			6~10	2 (7.8)	71.93±19.71		
母亲	147 (71.0)	77.84±14.93			>10	8 (4.1)	71.12±14.04		

注：由于修约，部分构成比之和非100.0%

负相关($r=-0.405$, $P<0.01$), 即患儿焦虑水平越高, 其生活质量越低。患儿病程越长, 症状越严重, 其合并焦虑的可能性就越大^[20-21]。Pastor 等^[22] 研究认为, 与正常儿童相比, 癫痫患儿即便智力没有受到损害, 但在学校期间情绪状态欠佳, 易产生焦虑等负性情绪, 加上其合并症的影响, 生活质量难免受到干扰。最后, 癫痫患儿社会支持与患儿焦虑呈负相关($r=-0.157$, $P<0.01$), 即社会支持程度越高, 患

儿焦虑水平越低。究其原因, 可能是因为患儿受到了外界的支持, 在心理和情感上获得支撑, 在物质上获得帮助, 增加了患儿战胜疾病的信心, 从而减轻患儿焦虑等负性情绪^[19]。

3.3 癫痫患儿生活质量受多种因素影响

多元线性回归显示, 是否有兄弟姐妹、患儿社会支持、焦虑影响患儿生活质量。独生子女家庭更容易关注患儿的行为^[23], 对患儿的照顾更加细致入



表 3 癫痫患儿社会支持、焦虑与生活质量的相关性分析 ($n=207$, r)

项目	生活质量	生理功能	情感功能	社交功能	角色功能	社会支持	家庭支持	欺负与歧视	同伴支持	学校支持	焦虑
生活质量	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
生理功能	0.824**	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
情感功能	0.822**	0.569**	1	—	—	—	—	—	—	—	—
社交功能	0.780**	0.451**	0.527**	1	—	—	—	—	—	—	—
角色功能	0.841**	0.557**	0.577**	0.686**	1	—	—	—	—	—	—
社会支持	0.602**	0.465**	0.448**	0.613**	0.473**	1	—	—	—	—	—
家庭支持	0.339**	0.268**	0.257**	0.333**	0.265**	0.678**	1	—	—	—	—
欺负与歧视	0.572**	0.370**	0.408**	0.671**	0.482**	0.688**	0.339**	1	—	—	—
同伴支持	0.458**	0.361**	0.343**	0.436**	0.378**	0.815**	0.414**	0.338**	1	—	—
学校支持	0.377**	0.360**	0.294**	0.327**	0.237**	0.766**	0.404**	0.303**	0.574**	1	—
焦虑	-0.405**	-0.299**	-0.360**	-0.331**	-0.339**	-0.157*	-0.025	-0.205**	-0.084	-0.130	1

注： **表示 $P<0.01$, *表示 $P<0.05$

表 4 癫痫患儿生活质量影响因素的多元线性回归分析

项目	B	SE	β	t	P
常量	18.397	6.866		2.679	0.008
是否有兄弟姐妹	4.417	1.400	0.160	3.156	0.002
过去一个月发病次数	-0.619	1.079	-0.031	-0.573	0.567
社会支持	1.217	0.113	0.548	10.742	<0.001
患儿焦虑	-0.699	0.127	-0.297	-5.509	<0.001

注： 回归方程 $R^2=0.488$, 调整 $R^2=0.478$, $F=48.077$, $P<0.001$

微,有利于提高其生活质量;多子女家庭父母容易精力分散,难以集中精力照顾某一个孩子,加之父母工作、生活的负担,无暇过多关注患儿的行为、心理,影响患儿生活质量。患儿社会支持程度越高,患儿无论是在心理上、情感上,亦或是物质上获得更多的帮助,有利于提高其生活质量^[19]。患儿焦虑水平越高,情绪状态欠佳,甚至引发生理问题,导致生活质量遭受影响^[24]。

4 总结

癫痫是儿童神经系统常见的慢性疾病之一,患儿家庭因素、外界的支持、患儿自身负性情绪等均影响患儿生活质量。癫痫患儿社会支持水平与生活质量中度相关,且正向影响其生活质量。焦虑水平与生活质量也呈中度相关,且负向影响其生活质量。因此,临床工作应加强对患儿及其照顾者的关怀,提供高质量的心理护理,从多方面、多渠道为患儿及其家庭提供知识指导与情感支撑,改善患儿负性情绪,最终提高患儿生活质量。但本研究因条

件有限,研究对象仅在一家医院选取,样本代表性在一定程度上受到限制,今后将开展更加全面、更加完善的调查。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

1 Gouveia FV, Warsi NM, Suresh H, *et al.* Neurostimulation treatments for epilepsy: deep brain stimulation, responsive neurostimulation and vagus nerve stimulation. *Neurotherapeutics*, 2024, 21(3): e00308.

2 Thurman DJ, Begley CE, Carpio A, *et al.* The primary prevention of epilepsy: a report of the Prevention Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2018, 59(5): 905-914.

3 öscher W, Potschka H, Sisodiya SM, *et al.* Drug resistance in epilepsy: Clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev*, 2020, 72: 606-638.

4 Chang LWX. Progress in epidemiological investigation of epilepsy in china. *Int J Neurol Neurosurg*, 2012, 39: 161-164.

5 Nawani H, Smith ML, Wheeler AL, *et al.* Functional connectivity associated with health-related quality of life in children with focal epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(7): 1213-1220.

- 6 Ferro MA. Risk factors for health-related quality of life in children with epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia*, 2014, 55(11): 1722-1731.
- 7 Choi HY, Kim SE, Lee HW, *et al*. Social behavioral problems and the health-related quality of life in children and adolescents with epilepsy. *Psychiatry Investig*, 2016, 13(5): 488-495.
- 8 Liu X, Han Q. Risk factors on health-related quality of life in children with epilepsy. *Clin Pediatr (Phila)*, 2015, 54(14): 1334-1338.
- 9 马梅, 惠沼沼, 张月, 等. 癫痫患儿主要照护者负担与社会支持的相关性研究. *解放军护理杂志*, 2018, 35(2): 25-29.
- 10 刘玉明. 癫痫患儿父母照顾负担、社会支持和生活质量的相关性研究. 湖南: 湖南师范大学, 2020, 硕士学位论文.
- 11 Reilly C, Agnew R, Neville BGR. Depression and anxiety in childhood epilepsy: a review. *Seizure*, 2011, 20(8): 589-597.
- 12 梁锦平. 国际抗癫痫联盟2017年版癫痫分类特点及其解读. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(1): 47-54.
- 13 倪平, 陈京立, 刘娜. 护理研究中量性研究的样本量估计. *中华护理杂志*, 2010, 45(4): 378-380.
- 14 Varni JW, Seid M, Knight TS, *et al*. The PedsQLTM4. 0 generic core scales: Sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *Journal of Behavioral Medicine*, 2002, 25: 175-193.
- 15 卢奕云, 田琪, 郝元涛, 等. 儿童生存质量测定量表PedsQI4. 0中文版的信度和效度分析. *中山大学学报(医学科学版)*, 2008, 29(3): 328-331.
- 16 胡韬. 少年儿童领悟社会支持量表的编制. *贵州师范学院学报*, 2010, 26(3): 71-75.
- 17 刘砚燕. 患者报告结局测量信息系统: 儿童报告版和父母报告版癌症相关简表的测量学研究. 上海: 第二军医大学, 2016, 硕士学位论文.
- 18 刘双喜, 郝卫成. 癫痫患儿生活质量调查及影响因素分析. *山西职工医学院学报*, 2017, 27(5): 23-25.
- 19 朱培培, 卓文燕, 陈玲. 癫痫患者焦虑抑郁、社会支持状况与主观幸福感的相关性. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40(9): 527-531.
- 20 Sabaz M, Lawson JA, Cairns DR, *et al*. Validation of the quality of life in childhood epilepsy questionnaire in American epilepsy patients. *Epilepsy Behav*, 2003, 4: 680-689.
- 21 Adewuya AO. Parental Psychopathology and self-rated quality of life in adolescents with epilepsy in Nigeria. *Dev Med Child Neurol*, 2006, 48: 600-603.
- 22 Pastor PN, Reuben CA, Kobau R, *et al*. Functional difficulties and school limitations of children with epilepsy: findings from the 2009-2010 national survey of children with special health care needs. *Disabil Health J*, 2015, 8(2): 231-239.
- 23 韩丽丽. 小学中高年级非独生子女主观生活质量与心理健康的关系. 天津: 天津师范大学, 2020, 硕士学位论文.
- 24 Plevin D, Smith N. Assessment and management of depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy. *Behav Neurol*, 2019, 20: 2571368.

收稿日期: 2025-07-18 修回日期: 2025-08-26

• 专家解读 •

《癫痫远程会诊技术规范》解读



王玉平

首都医科大学宣武医院 神经内科 (北京 100053)

癫痫在我国的患病率为 0.7%，其中疑难病例以及需要包括手术在内的多种方法综合治疗的患者约占 30%。目前我国在癫痫医学领域的发展具有区域性差异，一些复杂疑难的患者需要花费大量的时间、经费辗转求医问诊。针对此现状，远程会诊提供了一种优化的解决方案。

随着技术发展，依靠互联网平台进行医疗诊治已经实现，近几年来依靠互联网平台从事医疗会诊、学术交流、教学培训等工作占据了越来越高的比例。一些医院也相继推出了互联网医院、掌上医疗服务等。依托互联网的远程医疗正在转变现有的医疗模式，是对传统医疗模式的有益补充。

癫痫疾病是适于互联网平台诊疗的神经系统疾病。通过互联网远程医疗对癫痫患者进行会诊，可为众多的疑难病例患者解决临床实际问题。

目前互联网远程医疗尚属起步阶段，在临床实践中会遇到诸多问题。例如，会诊目的性不清晰，临床资料不完整，医学图文资料传输速度和质量不佳，会诊结论不明确，等等。为提高癫痫远程会诊的医疗质量，规范癫痫远程会诊行为，培养专业领域临床人才，由首都医科大学宣武医院神经内科王玉平教授提出，于 2022 年 11 月 17 日由中国医药教育协会审批立项，联合四川大学华西医院周东教授、中南大学湘雅医院肖波教授、复旦大学附属儿科医院王艺教授、中山大学附属第七医院周列民教授、华中科技大学同济医学院附属同济医院朱遂强教授作为主要起草人共同起草《癫痫远程会诊技术规范》。先后经过中国医药教育协会组织的专家评审、对外征求意见以及专家审查等环节，《癫痫远程会诊技术规范》T/CMEAS 022-2024 (下文简称《规范》) 于 2024 年 8 月 14 日发布并实施。

1. 《规范》明确了癫痫远程会诊的常见需求，具体包括：癫痫诊断与鉴别诊断、药物治疗等；癫痫持续状态诊断与治疗；新生儿癫痫诊断与治

疗；药物难治性癫痫多学科综合治疗；共患精神（心理）疾病治疗、生育遗传咨询等五个方面。会诊人员资质以及会诊结论应与之上述会诊需求相对应。

2. 在会诊病例的病史和查体信息方面，《规范》强调其全面性、详细性、逻辑性、客观性等特点。要求病史应涵盖患者基本信息、现病史、治疗疗效、既往史、个人史、家族史等内容，特别强调应对癫痫发作特征、病程演化、各类治疗及疗效做出详细描述。癫痫疾病往往病程长，信息多元且繁杂，梳理病史信息对临床的正确诊断和治疗至关重要。故《规范》特别提出了针对信息逻辑关系的要求，包括按时间顺序系统梳理整体病史信息，建立清晰的疾病发展脉络；针对某一种发作类型梳理发作时序特征，有利于分析癫痫发作的起源和传播规律；厘清药物使用信息逻辑，为调整治疗方案提供客观依据；梳理癫痫与共患病、系统性疾病逻辑关系，有助于为患者制定个体化、综合性诊疗方案，等等。此外，在查体信息方面，《规范》在神经系统和其他系统体征描述基础上，重点规定了对于重要的阳性和阴性体征需提供配有语音描述的视频和图片等，降低不同医生查体的主观差异，尽可能为远程会诊提供客观、无争议的查体信息。

3. 《规范》对癫痫远程会诊中脑电图的质量给出了具体要求，包括脑电图内容的全面性、视频脑电图的同步记录、数据采集的规范性、信息格式的规范性以及会诊时的详细报告。这些要求确保了脑电图数据的准确性和可靠性，为会诊病例的诊断和治疗提供了可靠的依据。

脑电记录的内容应包括各种诱发试验、安静清醒期和自然睡眠期的图形，还要记录至少 3 次惯常发作的同步脑电和视频。会诊时应汇报脑电背景、间期异常放电、发作期症状的演变和脑电的演变。脑电数据的采集应按照标准的参数设置和操作流程进行。《规范》中对脑电监测的各项参数设置提出了具体的要求和推荐值。这就保证了脑电数据的统一性和可比性，为远程会诊提供了可靠的



数据基础。《规范》还特别强调了脑电图信息格式的规范和统一,确保脑电数据的可读性和可追溯性。会诊时推荐通过屏幕共享的方式显示脑电图,确保读图时的操作性和数据的完整性,为会诊专家提供清晰、完整的诊断依据。总之,《规范》强调高质量数据采集(脑电+视频同步)、发作期细节记录、标准化设备参数,以及动态数据共享(非静态报告),确保远程会诊的准确性与效率。

4. 影像学检查在癫痫的诊断和治疗方面同样具有重要的意义,精确发现病灶并确定病灶范围不但可以减少术中需要切除的脑组织大小,也可以提高术后控制癫痫发作的概率,因此结构像核磁共振在术前评估中起着重要的作用。虽然直观分析高分辨 MRI 已经可以检出相当数量的致痫灶,如海马硬化,但仍有高达 30% 的微小病灶可能漏诊,因此,有时还需要对结构像 MRI 进行图像后处理以便提高微小病灶的识别率。基于以上原因,《规范》对癫痫远程会诊中影像技术的质量给出了具体要求,包括癫痫核磁的常规序列、特殊序列及具体参数要求。例如:癫痫患者行 MRI 检查的常规序列遵循国际抗癫痫联盟的 HARNES (Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences, HARNES) 协议: a) 3D TIWI 和 3D FLAIR: 扫描平面平行于矢状面,层厚 1 mm,无层间距,分辨率 1 mm×1 mm×1 mm,覆盖全脑,以了解全脑情况; b) 冠状位 T2WI: 扫描平面平行于冠状面,层厚 2 mm,无层间距,分辨率为 0.4 mm×0.4 mm×2 mm,覆盖全脑(兼顾皮层微小病变及海马硬化)。除了常规序列,必要的情况下: a) 对于具有含铁血黄素沉积特点的致痫病灶,可扫描 SWI 序列; b) 对于癫痫相关占位性病变,必要时需行增强 MRI 检查; c) 对于血管性病变,可行 CTA 或 DSA 进一步明确诊断。癫痫序列推荐采用薄层扫描,以提高对微小病灶的检出率。

正电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET) 技术通过采用不同示踪剂,可间接反映葡萄糖代谢、神经炎症、突触功能等多种信息,在癫痫术前评估与致痫灶定位中也起到重要作用。目前临床上最常使用的是 18F-脱氧葡萄糖 ([18F]-fluoro-D-deoxyglucose, FDG) PET, 通过脑局部葡萄糖代谢变化显示脑功能的变化。通常,癫痫发作期致痫灶葡萄糖代谢增高,发作间期葡萄糖代谢降低。发作间期低代谢的机制可能由于局部神经元丢失、裂解或突触数量减少。同时,发作间期低代谢的程度与癫痫的发作频率、病程长短、发

作类型等因素密切相关。在术前评估中,对于 MRI 无明显结构病灶以及致痫灶定位困难的患者,往往需要结合 PET 扫描协助致痫灶的定位。

5. 在检验方面,《规范》中强调了检验的时间限制,例如血液、脑脊液等检查宜为会诊前 1 个月内的结果。检查项目应齐全,包括血常规,肝肾功能、电解质、血糖、血镁、血钙、肌酸激酶的全套大生化、血脂、同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12、维生素 D、自身免疫性脑炎抗体、抗癫痫发作药物血浓度、脑脊液化验、心电图、智力测评、精神心理量表、乳酸、血氨、血气分析、血尿代谢筛查、必要的遗传学检查等。

6. 《规范》中针对会诊人员资质方面明确了申请会诊方和承担会诊方的机构资质以及会诊人员的专业资质要求,以保证会诊的专业质量。

在机构资质上,申请会诊方需是政府批准的一级及以上医疗机构或互联网医院,具备相应诊疗科目、远程会诊终端及完善管理制度等,基层机构还需特定的专业医疗陪同人员。承担会诊方要求为二级及以上医疗机构,具有中国抗癫痫协会批准的癫痫中心等。这些规定确保了参与会诊的机构在硬件设施、管理规范 and 人员配备上达到相应标准,能为会诊提供稳定的运行环境。

在会诊人员资质上,依据不同会诊要求明确了专业技术特长、职称及相关培训证书要求。多维度的资质要求,让不同类型的会诊都能匹配到最合适、最专业的人员,从人员层面为会诊的专业质量提供了坚实保障,使得会诊结果更具科学性、准确性和可靠性。

7. 《规范》对会诊结论也做了说明。首先是对会诊信息质量评价,对当次会诊提供的临床资料、图像、音视频等数据的传输质量进行评价。其次针对不同的会诊需求的会诊结论内容做了明确的规定。具体解决会诊的需求。

8. 《规范》对信息传输的质量和安

全做了说明,应满足国家颁布的规定。也对患者隐私与保密以及纠纷处理的原则做了简单的说明。《规范》的制定,保证了会诊信息资料的一致性和完整性;强调了医学图文资料的信息传输速度、质量和安全;制定了会诊结论标准及质量评价,避免结论不明确;明确了患者、邀请方和受邀方的责权利。有利于推进癫痫远程会诊质量的规范化,从而能更好的优化癫痫专业资源配置,促进区域医疗资源共享,实现优质资源下沉及解决群众看病就医问题,让更多的癫痫患者通过互联网远程



医疗接受会诊,能有效地、规范地解决临床实际问题,促进癫痫远程医疗的发展。

利益冲突声明 无任何利益冲突。

声明 本解读未涉及任何文献引用,且解读《规范》

原文可从全国团体标准信息平台下载。

中国生酮饮食治疗开展情况的现况调查



周文静¹, 王慧慧¹, 魏菊荣¹, 叶园珍², 廖建湘²

1. 深圳市儿童医院 临床营养科 (深圳 518000)

2. 深圳市儿童医院 神经内科 (深圳 518000)

【摘要】 目的 调查了解国内各个生酮饮食治疗中心的工作开展现况, 包括开展生酮饮食治疗的对象、数量、疾病种类、中心的人员配置、地区分布等。方法 由中国抗癫痫协会生酮饮食专委会的研究人员通过网络调研的方式, 对各个生酮饮食治疗中心开展生酮饮食的情况进行调查。结果 我国目前开展生酮饮食治疗的中心共 91 个, 治疗对象为儿科患者的单位有 74 个 (81.32%); 其中 59 个 (64.83%) 成立于 2010–2020 年间; 63 个 (69.23%) 已开展生酮疗法治疗癫痫持续状态, 其中月平均接诊 ≥ 5 例癫痫患者的中心一共仅有 9 个 (14.29%); 开展除癫痫外其他适应证的中心有 35 个 (38.46%), 主要病种为孤独症谱系障碍、脑炎、热性感染相关性癫痫综合征、罕见病及糖脂代谢性疾病; 生酮中心配置的专业人员素质高, 主要为神经内科及儿内科医生; 在地区分布上有显著差异, 东部地区占比超过一半 (53.85%)。结论 我国生酮饮食治疗的开展已取得初步成果, 但仍存在患者数量不多、地域分布不均等问题。

【关键词】 生酮饮食治疗; 儿童癫痫; 流行病学; 调查; 癫痫中心

Investigation on the development of ketogenic diet therapy in China

ZHOU Wenjing¹, WANG Huihui¹, WEI Jurong¹, YE Yuanzhen², LIAO Jianxiang²

1. Department of Clinical Nutrition, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China

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

Corresponding author: LIAO Jianxiang, Email: epilepsycenter@vip.163.com

【Abstract】 Objective To investigate the current situation of ketogenic diet treatment centers in China, including the target, quantity, indication diseases, staffing and regional distribution of ketogenic diet therapy centers. **Methods** Members from the China Association Against Epilepsy (CAAE) received an investigation on the development situation of ketogenic diet therapy in their own epilepsy centers through an online survey. **Results** At present, there are 91 centers for ketogenic diet therapy in China, and among them, there are 74 centers (81.32%) only treat pediatric patients. 59 centers of them (64.83%) were established between 2010 and 2020; patients of 63 centers (69.23%) have been treated with ketogenic therapy for status epilepticus (SE), among which only 9 centers (14.29%) have 5 or more epileptic patients on average per month. 35 centers (38.46%) are offering ketogenic diet treatment for indications other than epilepsy. The main diseases are autism spectrum disorder, encephalitis, febrile infection related epilepsy syndrome (FIRES), rare diseases and glycolipid metabolic diseases. All ketogenic diet treatment centers are equipped with high-quality professionals, mainly neurologists and pediatric physicians; There are significant differences in regional distribution, with centers in the eastern region accounting for more than half (53.85%). **Conclusions** The development of ketogenic diet therapy in China has achieved initial results, but there are still some problems such as small number of patients treated and uneven geographical distribution.

【Key words】 Ketogenic diet therapy; Pediatric epilepsy; Epidemiology; Investigation; Epilepsy center

生酮饮食是一种高脂肪、低碳水化合物, 蛋白质和其他营养素合适配比的饮食方案, 其目的是通过限制碳水化合物的摄入而将利用葡萄糖代谢途

径转变为利用酮体的脂肪代谢途径。起初是一种用于治疗儿童难治性癫痫的非药物疗法, 其疗效及安全性已被证实^[1], 其后推广至孤独症谱系障碍、热性感染相关性癫痫综合征 (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES)、罕见病、认知障碍等多种疾病的治疗。近些年来, 对生酮饮食的研



究热点又聚焦于其对肥胖症、2 型糖尿病等糖脂代谢性疾病潜在的获益和临床价值^[2]。有研究结果显示,生酮饮食组比低脂饮食组体重下降更多,并且更能够保持减重效果^[3]。除减重外,生酮饮食可以提高糖尿病患者的胰岛素敏感性,降低糖化血红蛋白、减少降糖药物用量^[4]。

由于生酮饮食对饮食结构和热量摄入的特殊限制,致使其在实施过程中面临诸多挑战,如饮食的可接受性、营养均衡性以及长期依从性,这些都会对生酮饮食的疗效产生影响^[5]。而且生酮饮食可能会引起一些不良反应,也有其绝对的禁忌证,所以必须在专业医生或营养师指导下开展及随访,前期还需要进行全面身体评估。根据专业医生的建议进行调整饮食的结构,跟踪疾病预后及生化指标等情况。

因此,设立专门的生酮饮食治疗中心,对需要进行生酮饮食治疗的患者进行全程管理是必要的。本文旨在对 CAAE 生酮饮食专委会各委员单位生酮饮食治疗中心开展工作的现况进行调研,并对调查结果进行报告。

1 研究方法

1.1 调查对象

调查对象是中国抗癫痫协会生酮饮食专委会的成员,覆盖全国各省、自治区或直辖市。调查时间:2025 年 6 月 10 日-13 日。

1.2 调查方法

在中国抗癫痫协会生酮饮食专委会的动员下,专委会内开展生酮饮食疗法的各个生酮饮食治疗中心代表填写调查问卷(详见附录),再由专委会的研究人员收集、整理数据。调查内容包括开展生酮饮食治疗的对象、数量、人员结构、疾病种类等。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 27.0 软件进行数据统计和分析,计量资料采用例数和率[*n*(%)]表示。

2 研究结果

2.1 开展生酮饮食的对象

中国抗癫痫协会生酮饮食专业委员会收集到的全国开展生酮饮食治疗的中心共有 91 个。在被调查的生酮饮食治疗中心中,开展生酮饮食疗法的治疗对象为儿科患者的有 74 个,占 81.32%;对象为成年人的有 2 个,占 2.2%;对象为成年人及儿童的有 15 个,占 16.48%。详见表 1。

表 1 开展生酮饮食疗法的对象

对象	数值(个)	百分比
儿科患者	74	81.32%
成年人	2	2.20%
成年及儿童	15	16.48%

表 2 生酮饮食疗法的应用年限

年限	数值(个)	百分比
5 年以下	17	18.68%
5 ~ 9 年	32	35.16%
10 ~ 14 年	27	29.67%
15 年及以上	15	16.48%

表 3 生酮饮食疗法治疗癫痫及癫痫持续状态的开展情况

开展情况	数值(个)	百分比
已开展	63	69.23%
未开展	23	25.27%
即将开展	5	5.49%

2.2 开展生酮饮食的年限

在被调查的 91 个生酮饮食治疗中心中,开展生酮饮食疗法的年限低于 5 年的有 17 个,占 18.68%;年限为 5 至 9 年的有 32 个,占 35.16%;年限为 10 至 14 年的有 27 个,占 29.67%;年限为 15 年及 15 年以上的有 15 个,占 16.48%。最早成立的中心在 2004 年。详见表 2。

2.3 生酮饮食疗法治疗癫痫持续状态的开展情况

2.3.1 是否已开展 在被调查的 91 个生酮饮食治疗中心中,已开展生酮饮食疗法治疗癫痫持续状态的有 63 个,占 69.23%;未开展的有 23 个,占 25.27%;即将开展的有 5 个,占 5.49%。详见表 3。

2.3.2 癫痫患者接诊量 在已开展生酮饮食疗法治疗癫痫持续状态的 63 个中心中,患者接诊量年不足 10 例的有 23 个,占 36.51%;工作量为每个月平均接诊癫痫患者 1 ~ 4 例的生酮中心有 31 个,占 49.21%;而工作量为每个月平均接诊 ≥ 5 例癫痫患者的生酮中心一共仅有 9 个。详见表 4。

2.4 生酮动物实验

在被调查的 91 个生酮饮食治疗中心中,开展生酮动物实验的中心仅有 15 个,占 16.48%;未开展的有 76 个,占 83.52%。

2.5 生酮饮食疗法除难治性癫痫以外其他适应证的开展情况

2.5.1 是否已开展 在被调查的 91 个生酮饮食治

疗中心中,开展生酮饮食疗法治疗除难治性癫痫以外其他适应证的中心有 35 个,占 38.46%;未开展其他适应证治疗的有 56 个,占 61.54%。

2.5.2 患者数量 在开展生酮饮食疗法治疗除难治性癫痫以外其他适应证的 35 个中心里,开展生酮饮食疗法治疗孤独症谱系障碍的月平均患者总量为 49 例,占 13.84%;治疗脑炎的月平均患者总量为 47 例,占 13.28%;治疗 FIRES 的月平均患者总量为 48 例,占 13.56%;治疗罕见病的月平均患者总量为 48 例,占 16.38%;

治疗痴呆的月平均患者总量仅为 2 例,占 0.56%;治疗糖尿病的月平均患者总量为 17 例,占 4.80%;治疗超重肥胖的月平均患者总量为 40 例,占 11.30%;治疗肿瘤的月平均患者总量仅为 2 例,占 0.56%;进行神经保护的月平均患者总量为 21 例,占 5.93%;改善发育迟缓的月平均患者总量为 35 例,占 9.89%;改善认知障碍的月平均患者总量为 35 例,占 9.89%。详见表 5^[6]。

2.6 开展生酮饮食治疗的专业人员配置

在被调查的 91 个生酮饮食治疗中心中,有 13 个中心的负责人最高学历是本科,占 14.29%;40 个中心的负责人最高学历是硕士,占 43.96%;38 个中心的负责人最高学历是博士,占 41.76%。详见表 6。

在被调查的 91 个生酮饮食治疗中心中,有 19 个中心的负责人现评定职称中级,占 20.88%;32 个中心的负责人现评定职称副高级,占 35.16%;40 个中心的负责人现评定职称正高级,占 43.96%。详见表 7。

在被调查的 91 个生酮饮食治疗中心中,开展科室为癫痫科的有 5 个,占 5.49%;开展科室为儿内科的有 29 个,占 31.87%;开展科室为神经内科的有 51 个,占 56.04%;开展科室为康复科的有 2 个,占 2.2%;开展科室为营养科的有 4 个,占 4.4%。详见表 8。

2.7 生酮饮食中心的全国分布

根据国家相关政策、结合我国不同区域的社会经济发展状况,将全国划分为四大经济区域^[7]:东部地区(包括北京、天津、河北、上海、江苏、浙江、福建、山东、广东、海南)、西部地区(包括内蒙古、广西、重庆、四川、贵州、云南、西藏、陕西、甘肃、青海、宁夏、新疆)、中部地区(包括山西、安徽、江西、河南、湖北、湖南)和东北地区(包括黑龙江、吉林、辽宁)。其中,东部地区生酮饮食治疗中心有 49 个,占 53.85%;西部地区生酮饮食治疗中心

表 4 生酮中心接诊癫痫患者的月平均工作量

月平均工作量	生酮中心(个)	百分比
<1例	23	36.51%
1~4 例	31	49.21%
5~9例	5	7.94%
10~14例	2	3.17%
≥15例	2	3.17%

表 5 开展生酮饮食疗法治疗除癫痫外其他适应证的中心患者数总和

适应证	月平均患者总量(例)	百分比
孤独症谱系障碍	49	13.84%
脑炎	47	13.28%
FIRES	48	13.56%
罕见病	58	16.38%
糖尿病	17	4.80%
超重肥胖	40	11.30%
肿瘤	2	0.56%
神经保护	21	5.93%
发育迟缓	35	9.89%
认知障碍	37	10.45%

注:认知功能障碍是一类以获得性、持续性认知功能损害为核心,并导致患者日常生活活动和工作能力减退、可伴有精神行为异常的综合征,按严重程度可以分为主观认知功能下降(subjective cognitive decline, SCD)、轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)和痴呆^[6]

表 6 开展生酮饮食疗法的负责人最高学历情况

学历	数值(个)	百分比
本科	13	14.29%
硕士	40	43.96%
博士	38	41.76%

表 7 开展生酮饮食疗法的负责人职称情况

职称	数值(个)	百分比
中级	19	20.88%
副高	32	35.16%
正高	40	43.96%

有 19 个,占 20.88%;中部地区生酮饮食治疗中心有 14 个,占 15.38%;东北地区生酮饮食治疗中心有 9 个,占 9.89%。详见表 9。

3 讨论

生酮饮食作为药物难治性癫痫、发育性癫痫性



表 8 开展生酮饮食疗法的科室

科室	数值(个)	百分比
癫痫科	5	5.49%
儿内科	29	31.87%
神经内科	51	56.04%
康复科	2	2.20%
营养科	4	4.40%

脑病 (developmental and epileptic encephalopathy, DEE) 的重要干预手段, 其临床价值已得到多项研究证实^[8]。此外, 生酮饮食的适应症还包括孤独症谱系障碍、脑炎、FIRES、罕见病 (如葡萄糖转运体 1 缺陷症、丙酮酸脱氢酶缺乏症等)、糖尿病、超重肥胖、肿瘤、神经保护、发育迟缓、认知障碍等^[9-15], 应用范围广泛。

国内开展生酮饮食疗法已有二十多年, 最早的生酮饮食治疗中心成立于 2004 年。调查结果显示, 超过六成以上的生酮饮食治疗中心成立于 2010 至 2020 年间, 开展生酮饮食年限为 5~15 年。生酮饮食治疗的对象目前主要为儿科患者, 占比八成以上, 成年患者相对较少, 这可能与生酮饮食目前主要应用于儿童难治性癫痫、罕见病等的治疗有关。近七成的生酮饮食治疗中心已经开展了对癫痫及癫痫持续状态的治疗, 接诊患者量月平均 1~4 例的占近一半, 月平均接诊≥5 例癫痫患者的生酮中心一共仅有 9 家, 说明生酮中心实际月平均工作量并不多。在被调查的 91 个生酮饮食治疗中心中, 仅有 15 个开展了生酮动物实验的, 占比不到两成, 提示相关基础研究有待加强。在对除癫痫外其他适应症进行生酮饮食治疗的中心占比不足四成, 患者数相对较多的是孤独症谱系障碍、脑炎、FIRES、罕见病及糖脂代谢性疾病。从事生酮饮食治疗的专业人员中学学历为研究生以上的超过八成, 高级职称的占比接近八成, 反映出开展生酮饮食治疗的专业人才素质普遍较高, 该疗法对专业医学技术、实操指导能力、临床经验等均有要求。开展生酮饮食的科室大部分为神经内科及儿内科, 这可能与生酮饮食主要的适用病种有关, 多为神内科及儿科疾病。调查结果还显示, 开展生酮饮食治疗的中心在地区分布上有显著差异, 东部地区占比超过一半, 西部地区及中部地区占比均在两成左右, 而东北地区数量最少, 占比不足一成。推测可能因为生酮饮食治疗需要花费的支出相对较大, 在经济发达地区开展较多; 过程比药物治疗更繁琐也有一定

表 9 全国开展生酮饮食治疗的各个中心的地区分布

各省、自治区、直辖市	数量(个)	百分比
东部地区	49	53.85%
北京	10	10.99%
天津	2	2.20%
河北	4	4.40%
上海	6	6.59%
江苏	2	2.20%
浙江	4	4.40%
福建	2	2.20%
山东	3	3.30%
广东	16	17.58%
海南	0	0.00%
西部地区	19	20.88%
内蒙古	1	1.10%
广西	1	1.10%
重庆	4	4.40%
四川	2	2.20%
贵州	3	3.30%
云南	2	2.20%
西藏	0	0.00%
陕西	2	2.20%
甘肃	2	2.20%
青海	0	0.00%
宁夏	0	0.00%
新疆	2	2.20%
中部地区	14	15.38%
山西	4	4.40%
安徽	2	2.20%
江西	1	1.10%
河南	3	3.30%
湖北	1	1.10%
湖南	3	3.30%
东北地区	9	9.89%
黑龙江	3	3.30%
吉林	4	4.40%
辽宁	2	2.20%

关系。这也与我国医疗资源的分布有地域性集中的现象一致, 即经济发达、人口密集地区拥有更多的医疗资源^[16]。

综上所述, 我国生酮饮食治疗的开展已取得初

步成果,但仍存在患者数量不多、地域分布不均等问题。未来,通过增加生酮饮食培训并探索实用、便利的流程和方案、技术推广、充分开发利用线上医疗资源,以提高生酮饮食治疗的患者数量、打破地域限制,让生酮饮食的良好疗效惠及更多的病患。开展生酮饮食临床试验和机制研究也是重要发展方向。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, *et al.* Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*, 2018, 3(2): 175-192.
- 2 Abbasi J. Interest in the ketogenic diet grows for weight loss and type 2 diabetes. *JAMA*, 2018, 319(3): 215-217.
- 3 Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, *et al.* Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*, 2013, 110(7): 1178-1187.
- 4 Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, *et al.* Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes*, 2017, 7(12): 304.
- 5 Wells J, Swaminathan A, Paseka J, *et al.* Efficacy and safety of a ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy-a review. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1809.
- 6 脑认知健康管理中国专家共识制定委员会,《中华健康管理学杂志》编辑委员会. 脑认知健康管理中国专家共识(2023). 中华健康管理学杂志, 2023, 17(12): 881-892.
- 7 李国平, 朱婷, 孙瑀. 高质量区域空间格局构建下中国经济区划调整研究. *地理科学*, 2024, 44(1): 20-29.
- 8 张欢, 张童, 胡万冬, 等. 生酮饮食治疗遗传性发育性癫痫性脑病的有效性安全性. *癫痫杂志*, 2025, 11(3): 220-225.
- 9 中华医学会儿科学分会神经学组, 中国抗癫痫协会, 中华儿科杂志编辑委员会. 生酮饮食疗法在癫痫及相关神经系统疾病中的应用专家共识. *中华儿科杂志*, 2019, 57(11): 820-825.
- 10 Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, *et al.* Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induce refractory epileptic encephalopathy in school age children(FIRES). *Epilepsia*, 2010, 51(10): 2033-2037.
- 11 中国抗癫痫协会生酮饮食专业委员会. 葡萄糖转运体1缺陷综合征的诊断与治疗专家共识. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(19): 1452-1457.
- 12 潘英, 黄高展, 连楚南, 等. 丙酮酸脱氢酶复合物缺乏症一例并文献复习. *国际儿科学杂志*, 2017, 44(6): 437-439.
- 13 Muscogiuri G, Barrea L, Laudisio D, *et al.* The management of very low-calorie ketogenic diet in obesity outpatient clinic: a practical guide. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 356.
- 14 Allen BG, Bhatia SK, Anderson CM, *et al.* Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: history and potential mechanism. *Redox Biol*, 2014, 2: 963-970.
- 15 IJff DM, Postulart D, Lambrechts D, *et al.* Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsy Behav*, 2016, 60: 153-157.
- 16 马翠, 周先东. 全国各地区医疗卫生水平综合评价分析. *重庆医学*, 2022, 51(17): 3053-3058.

收稿日期: 2025-06-24 修回日期: 2025-08-27



附录

CAAE 生酮饮食专委会信息调查 (2025 版)

- 1. 贵院是否开展了生酮饮食疗法：① 已开展；② 未开展
- 2. 贵单位开展生酮对象是：① 儿科患者；② 成年人；③ 成人加儿童
- 3. 贵单位开展生酮治疗始于哪年？未开展写无
- 4. 贵单位是否开展了生酮饮食治疗癫痫持续状态？① 已开展；② 未开展；③ 即将开展
- 5. 贵单位开展生酮治疗癫痫或癫痫持续状态的患者数/月：① 月 1 ~ 4 例；② 月 5 ~ 9 例；③ 月 10 ~ 14 例；④ 月 15 例及以上；⑤ 年不足 10 例
- 6. 您的办公电话含区号
- 7. 您的行政职务
- 8. 您的职称
- 9. 贵单位是否开展过生酮动物实验：① 是；② 否
- 10. 贵院是否开展了 KD 以下适应证

	是/否	月均工作量
孤独症谱系障碍		
脑炎		
FIRES		
罕见病		
痴呆		
糖尿病		
超重肥胖		
肿瘤		
神经保护		
发育迟缓		
认知障碍		

- 11. 您的电子邮件地址：
- 12. 您的最高学位：
- 13. 您的第一学历学校：
- 14. 您的最后学历学校：
- 15. 您的手机号：
- 16. 您的单位通讯地址邮政编码：
- 17. 您的单位：
- 18. 您工作的科室是？
- 19. 您的性别：① 男；② 女
- 20. 您的姓名：

癫痫相关基因突变与外科治疗进展



蔡婉莹¹, 操德智²

1. 汕头大学 (汕头 515000)

2. 深圳市儿童医院 神经内科 (深圳 518000)

【摘要】 随着基因检测技术的进步,大量与癫痫相关的基因被揭示,这些基因常与药物难治性癫痫相关。对于此类患者,外科治疗是重要的干预手段。本文就癫痫相关基因突变与外科治疗的进展进行综述,重点关注手术预后的影响因素,包括手术时机、病灶切除范围、术前评估手段等。部分基因突变型癫痫患者(如 TSC 突变者)可通过早期手术干预显著改善神经发育和控制癫痫发作。然而,另一些基因突变型癫痫患者(如 SCN1A 突变者)的手术预后并不理想。术前个体化评估、精准定位致痫灶以及病灶的完整切除是手术成功的关键。尽管目前关于基因突变相关癫痫手术治疗的研究多为小样本报道,但已有的研究结果为癫痫外科向更精准化方向发展提供理论依据。

【关键词】 药物难治性癫痫; 手术; 基因

Progress of surgical treatment for gene-related epilepsy

CAI Wanying¹, CAO Dezhi²

1. Shantou University, Shantou 515000, China

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

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

【Abstract】 With the progress of genetic testing technology, a large proportion of genes associated with epilepsy are revealed. And these genes are often linked to drug-resistant epilepsy (DRE), for which surgical treatment can be an important intervention. This article reviews the progress of surgical treatment for gene-related epilepsy and focuses on influence factors of surgical outcomes, including timing of surgery, extent of lesion resection, and preoperative assessment methods. Through early surgical intervention, some patients with specific gene mutations (eg. TSC), can significantly improve neural development and control epilepsy greatly while some patients with other gene mutations (eg. SCN1A) have less favorable outcomes. Individualized preoperative assessment, accurate localization of the epileptogenic zone, and complete resection of the lesion are key to good prognosis. Although current studies are mostly based on small sample sizes, the existing evidence provides a theoretical foundation for the advancement of epilepsy surgery toward more precise approaches.

【Key words】 Drug-resistant epilepsy; Surgical treatment; Gene

癫痫是一种影响全球 5 000 万人的神经系统疾病,约 30% 患者对抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 无效,发展为药物难治性癫痫 (drug-resistant epilepsy, DRE)^[1]。癫痫的病因具有高度异质性,儿童患者中 30%~50% 与遗传因素相关^[2]。近年来,基因检测技术的进步揭示了大量癫痫相关基因,推动了对发病机制的深入理解,包括离子通道功能异常、神经元发育障碍等^[3]。这些基因常与 DRE 相关,对于此类患者,外科治疗是重要

的干预手段,尤其适用于局灶性病变,如皮质发育畸形 (malformation of cortical development, MCD)、海马硬化 (hippocampal sclerosis, HS) 及胶质神经元肿瘤 (glioneuronal tumors, GNT) 等^[4]。本文简要讨论癫痫相关的常见基因、发病机制、临床特征以及外科治疗的现状与进展,重点关注手术预后的影响因素,旨在为癫痫的手术决策提供参考,改善 DRE 患儿预后。

1 遗传因素直接导致结构性病变

MCD 是以皮质结构异常、灰质异位或脑组织大小异常为特征的一组病变,是儿童 DRE 的常见



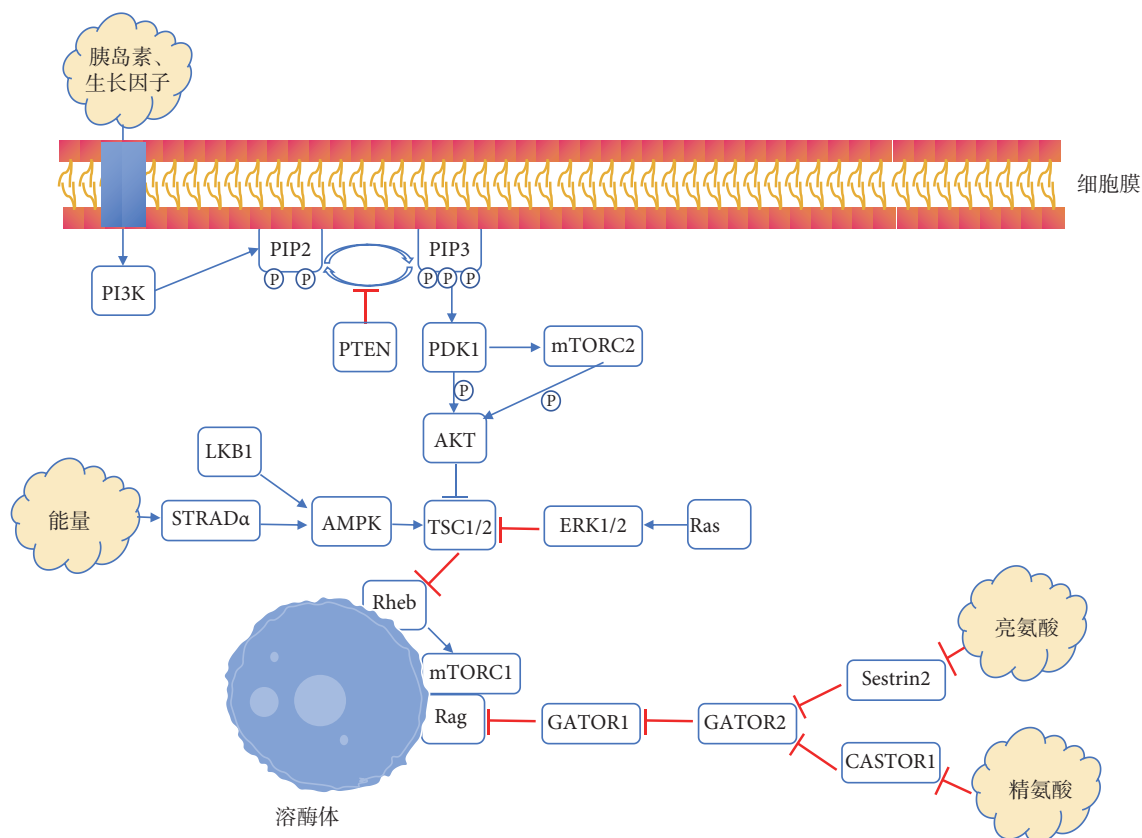


图1 mTOR 信号通路激活示意图

PI3K: 磷脂酰肌醇 3-激酶; PIP2: 磷脂酰肌醇二磷酸; PIP3: 三磷酸肌醇; PDK1: 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1; PTEN: 磷酸酶与张力蛋白同源物; AKT: 蛋白激酶 B; TSC1/2: 结节性硬化复合物 1/2; STRAD α : STE20 相关激酶调节亚基 α ; LKB1: 肝激酶 B1; AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶; ERK1/2: 细胞外调节蛋白激酶 1/2; Rheb: 人脑中的 Ras 同源物; mTORC1/2: 哺乳动物雷帕霉素受体复合物 1/2; Sestrin2: 亮氨酸感受器; CASTOR1: 精氨酸感受器; P: 蛋白质磷酸化

原因之一^[5]。MCD 包括局灶性皮质发育不良 (focal cortical dysplasia, FCD)、半侧巨脑征 (hemimegalencephaly, HME)、结节性硬化 (tuberous sclerosis complex, TSC) 等^[6], 2022 年国际抗癫痫联盟 (international league against epilepsy, ILAE) 正式将伴有少突胶质细胞增生的轻度皮质发育畸形 (mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia in epilepsy, MOGHE)、轻度皮质发育畸形 (mild malformations of cortical development, mMCD) 纳入 MCD 的诊断范围^[5]。

mTOR 信号通路是细胞生长和代谢调控的枢纽信号通路, 受到生长因子、氨基酸及能量平衡的协同调节 (图 1); 其关键输出信号由 mTOR 蛋白介导, mTOR 蛋白形成 2 个关键复合物: mTOR 复合物 1 (mTORC1), 主要控制细胞的生长和分化; 以及 mTOR 复合物 2 (mTORC2), 主要控制细胞增殖和存活^[5, 7]。mTOR 信号通路基因突变存在两种情况^[4, 5, 7]: mTOR 通路的激活基因 (*PIK3CA*、*AKT3*、*RHEB*) 及 *MTOR* 本身发生功能获得性突变, 一次功能获得性突变即可致病; mTOR 通路的

抑制基因 (*GATOR1* 复合体基因、*TSC*) 发生功能丧失性突变, 往往需要二次突变才导致皮质病变, 通常为种系突变合并单核苷酸变异或等位基因杂合性缺失等体细胞二次突变。

近年来的研究发现, mTOR 信号通路异常活化 (主要是 mTORC1 过度活跃) 在 MCD 发病机制中起关键作用^[8]。在 FCD II 型、HME、TSC 中 mTOR 通路相关基因变异显著富集^[8-10]。单因素分析显示, 携带 mTOR 通路基因突变的 FCD II 型患者具有独特的临床特征, 如神经心理测试结果正常、先兆发生率更高、发作类型相对单一、意识障碍发作频率更低、手术前无发作期更长等^[11]。基于上述分子机制研究和临床特征分析, 建议对于经病理确诊为 MCD, 尤其是具有上述临床特征的患者, 进行全面的遗传学检测; 对手术切除的脑组织标本开展体细胞变异分析, 以提高诊断准确率。

2 PIK3-AKT-mTOR 通路基因突变相关癫痫

一项系统综述分析了 30 例 mTOR 通路基因突变相关癫痫患者, 96% 颅脑磁共振成像 (Magnetic

Resonance Imaging, MRI) 阳性, 以 FCD (63%) 和 HME (33%) 为主, 术后无发作率为 73%, 仅有 1 例 MRI 阴性且手术预后差。PIK3CA/AKT3/MTOR 体细胞或嵌合突变患者术后无发作率 (83%) 高于 DEPDC5/PTEN/NPRL2/ NPRL3 种系突变患者 (58%), 可能是后者二次打击机制导致广泛神经网络异常^[12]。2024 年 Ferri 等^[11] 的研究中涉及了 78 例接受癫痫手术的 DRE 成人患者, 22% 检测到 mTOR 通路基因的致病变异, 主要在 FCD II b 型和 TSC 中检测到, MTOR 体细胞变异与 FCD II b 型存在显著关联性 (85% vs. 8%, $P=0.003$)。虽然有携带致病变异与手术预后无显著关联, 但在病理确诊为 FCD II 型/TSC 队列中, 术后 2 年, 携带变异患者 Engel I 级的比例略高 (82% vs. 78%), 尤其是种系突变患者 (体细胞突变 85% vs. 种系突变 100%)。脑沟底部发育不良 (bottom-of-sulcus dysplasia, BOSD) 是 FCD II 型的亚型, 其影像学异常局限于单一脑沟底部 (bottom-of-sulcus, BOS)。BOSD 患者的手术效果显著, 约 85%~89% 的患者可实现长期无发作^[13]。Macdonald-Laurs 等^[14] 对 27 例颅脑 MRI 阳性的 BOSD 患者进行随访, 85% 患者术后无发作 (中位随访 5 年), 83% 患者停用 ASMs。术前评估显示, BOSD 周围的皮质常有异常的电活动和代谢减低, 但术后异常电活动随之减少, 提示周围改变可能是继发性的。13 例患者检测到 mTOR 通路基因体细胞变异, 且变异等位基因频率在 BOS 区域最高, 这说明了精准切除 BOSD 的合理性, 避免过度切除导致的神经功能风险。同一研究者回顾性评估了 85 例 BOSD 患者, 其中 64 例接受了手术治疗, 术后无发作率及 mTOR 通路致病变异检出率与前期相似, 但 68% BOSD 在首次 MRI 中被遗漏, 通过多次 MRI、氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 (fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET) 识别^[15]。

3 GATOR1 复合体基因突变相关癫痫

GATOR1 复合体基因相关癫痫起病年龄早, 局灶性发作常见, 有较高的神经共病率, 54% 为 DRE^[16-18]。虽然机制尚不明确, 但 GATOR1 复合体基因变异可能增加癫痫猝死的风险^[19]。可导致多种癫痫表型, 包括家族性局灶性癫痫伴可变灶、睡眠相关运动性癫痫 (sleep-related hyperkinetic epilepsy, SHE)、家族性颞叶癫痫、婴儿痉挛症等^[6]。

Sahly 等^[18] 纳入了 38 例接受癫痫手术的 GATOR1 复合体基因变异患儿, 84% 颅脑 MRI 阳

性, FCD II a 型是最常见的病理类型, 术后无发作率达 60%。广泛的致病区 (超出 MRI 病灶范围或累及对侧半球) 可能是手术预后不良的原因之一。对于 MRI 阴性患者, Wang 等^[16] 联合 FDG-PET 提高了病灶检出率 (神经影像学阳性者中 7/38 例通过 FDG-PET 发现低代谢); Oane 等^[20] 通过立体定位脑电图 (stereoelectroencephalography, SEEG) 精准定位 6 例 DEPDC5/NPRL3 种系突变相关 FCD II 型患者 (仅 1 例 MRI 阳性), 手术切除病灶后均实现无发作, 证实多模态评估的关键作用。McGinley 等^[21] 对手术治疗 DEPDC5 相关癫痫的相关研究进行系统评价, 共纳入 8 项研究 (共 44 例), 癫痫发作频率改善率为 92.5%, 65.9% 为 Engel I 级。癫痫发作类型、MRI 检查结果与手术预后无显著关联性 ($P>0.05$), 且 84.6% MRI 阴性患者可达到 Engel I 级。关于手术方式, 局灶性切除术是主要术式, 手术类型不影响手术预后 ($P=0.28$)。然而, 不同手术类型患者的术后无发作平均时间有差异 ($P=0.017$), 局灶性切除患者术后无发作的平均时间最短 (1.925 年), 总体术后无发作平均时间为 (2.93 ± 2.78) 年。另外, 张宇等^[22] 提出根治性手术 (包括局灶性切除术、离断术, 至末次随访, Engel I 级 79.4%) 优于立体定向射频热凝 (radiofrequency thermocoagulation, RFTC, 短期复发率 100%), 差异可能源于 RFTC 的毁损范围有限。此外, 基因结果与手术预后有显著关联性^[20, 22], DEPDC5 突变患儿的手术效果优于 NPRL2 和 NPRL3 突变的患儿。

4 TSC 基因突变相关癫痫

结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 是一种多系统常染色体显性遗传性疾病, 以癫痫发作、智力发育迟缓、多器官错构为特征。大约 85% 的 TSC 患者携带 TSC1 或 TSC2 基因致病变异, 发生机制为大脑中细胞分化、迁移和增殖异常^[23-24]。约 80%~85% 的 TSC 患者会出现癫痫, 通常在婴儿期或儿童早期开始, 表现为局灶性癫痫发作或婴儿痉挛症, 其中 2/3 对 ASMs 无效^[23-25]。

手术年龄与手术预后显著相关 ($P<0.01$)^[26], 并且早期手术可能对神经发育轨迹有利^[23]。Serletis 等^[27] 报道 1 例 6.5 周 TSC 合并 HME 和严重新生儿期发作性癫痫患儿行半球切除术, 术后 1 年内无发作, 虽最终复发, 但证实极早期手术的可行性和潜在效果。目前, 颅脑 MRI 和脑电图 (electroencephalography, EEG) 是精准定位致病结节的主要手段^[23]。此外, 先进的影像技术 (如 FDG-PET、脑磁图等) 可以提

高定位精度,使手术成功率提高了11%^[24]。而在非侵入性检查无法明确定位致痫区时,SEEG是必要的辅助手段。相关研究显示,SEEG定位成功率高达89.4%,其中83.3%的患儿在SEEG引导下手术治疗后1年以上无发作,显著优于传统无创定位^[26]。不同手术方式的术后无发作率有所不同,但最佳方式在不同研究中存在差异^[23]。60%以上的患者在切除皮质结节后可保持无发作^[23-24]。但最近的研究表明,结节切除术联合周围结节区域切除可能是实现无发作的最佳方法,这可能是由于癫痫发作不仅可能起源于结节本身,也可能涉及周围皮质^[23]。普遍认为基因阴性TSC患者临床表现比TSC1/TSC2基因突变患者程度轻^[28]。然而,基因结果与手术预后无相关性($P>0.05$)^[26],贺晶等对11例外周血基因阴性的TSC患者进行随访,术后1年,Engel I级为100%;术后2年,Engel I级为91%,7例术后EEG恢复正常,提示基因阴性患者仍可从手术干预中显著获益^[28]。其他手术预后影响因素分析显示^[23, 26],EEG发作期有定侧提示、间歇期与发作期EEG一致性、单结节局灶起源、发作持续时间短、术前有更高的智力商数(intelligence quotient, IQ)与好的手术预后相关($P<0.05$)。而起病年龄、病程、发作类型及症状、发作间歇期癫痫样放电、SEEG置入方案不影响手术预后。基于以上研究,TSC患者需尽早进行术前评估,并且通过多模态评估和个体化手术方案以获得良好手术预后。

5 SLC35A2 基因突变相关癫痫

SLC35A2 基因编码尿苷二磷酸-半乳糖转运蛋白,在蛋白质与鞘脂的糖基化过程中发挥重要作用。该基因的体细胞变异与45%~100%的MOGHE有关,与8%的FCD I型有关^[9],主要表现为早发性癫痫脑病(early-onset epileptic encephalopathy, EOEE)和药物难治性局灶性癫痫^[29]。但该基因突变不影响mTOR通路信号传导,提示糖基化障碍在这一病理过程中可能发挥重要作用,但具体作用机制尚不明确。

Gaballa等^[30]首次对12例MOGHE患者进行随访,术后1年,60%为Engel I A级;70%为Engel I~II级,9例患者实现长期(最长达7年)无发作。次全脑叶切除组的Engel I级比例显著高于扩大病灶切除组(75% vs. 33%)。术前发作间期EEG癫痫样放电不影响手术预后,但术后发作间期EEG可能有预测性(术后1年Engel I级:84% vs. 50%)。起病年龄、手术年龄可能影响手术预

后,但该研究的相关结论尚未经过严格的统计学验证。另一项类似研究对12例MOGHE患者进行至少1年随访,42%为Engel I~II级,58%发作频率显著减少(Engel III级)。通过统计学验证不完全切除病灶与预后不良的关联性($P=0.028$)。术前发作频率较低的患者手术预后更好(Engel I~II级:25% vs. 75%),尽管因样本量限制未达统计学意义^[31]。而Bonduelle等^[32]和Braba等^[29]进行的两项研究对SLC35A2相关MOGHE患者进行回顾性分析,63.8%~77%的患者达到Engel I~II级,单因素Logistic回归分析显示,发作持续时间长、术后EEG无改善为预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。关于术前影像学评估,Gaballa等^[30]的研究中45%患者首次MRI检查阴性,可能与MOGHE患者的MRI特征可能随年龄变化有关^[31]。Mendes Coelho等^[31]的研究强调了FDG-PET的定位价值,12例患者均显示与致痫区高度一致的低代谢区域。

6 遗传因素间接导致结构性病变

6.1 COL4A1/2 基因突变相关癫痫

COL4A1/2 基因编码IV型胶原蛋白 $\alpha 1/2$ 链,是基底膜的主要成分。该基因的突变与多种脑血管病变和MCD相关,可导致婴儿期偏瘫/四肢瘫、中风、癫痫或运动障碍。癫痫是COL4A1/2相关疾病中常见的表型,COL4A1/2相关的脑血管病变和MCD都可能引起癫痫发作,且常对药物治疗无效^[33-35]。

Zagaglia等^[35]在46.4%的COL4A1/2相关癫痫患者的颅脑MRI中发现与局灶性癫痫样放电区域一致的脑穿通畸形,其中3例接受手术治疗,术后癫痫发作频率显著降低或完全控制。另一份关于1例COL4A1相关癫痫患者的病例报道显示,功能性半球切除术术后18个月无发作^[33]。以上研究还指出,即使没有脑穿通畸形,对伴有不明原因神经系统表现(如轻度偏瘫)的患者,也应考虑到COL4A1/2基因突变的可能性^[33, 35]。此外,Fearns等^[34]报道了1例接受枕叶切除术的COL4A1相关癫痫患者,12月龄时的颅脑MRI提示FCD,术后病理证实FCD Ia型,术后随访18个月无发作且发育显著改善。目前证据表明手术可能是COL4A1/2相关DRE的有效选择,即使术后癫痫复发,数月或数年的无发作期对儿童的发育也有极大益处。但是由于COL4A1/2突变可能导致脑血管病变,患者在手术过程中可能面临更高的颅内出血风险。因此,手术前需要仔细评估患者的脑血管病变程度。

6.2 PCDH19 基因突变相关癫痫

PCDH19 基因定位于 X 染色体, 编码原钙粘蛋白 19, 它是钙粘蛋白家族的一种钙依赖性细胞粘附分子, 参与细胞间相互作用、信号传导和神经连接发育。PCDH19 相关癫痫早期常表现为 DRE, 具有丛集性和热敏感特点, 但随年龄增长发作频率降低, 部分患者青春期后可单药控制; 并常有智力障碍、孤独症谱系障碍和行为失调^[36-37]; 基因缺失和功能丧失性突变较错义变异更易伴发智力障碍和行为失调^[38]。该基因突变主要与 Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS)、早发婴儿癫痫性脑病 9 型有关^[39]。

Simmons 等^[40] 评估了 3 例 PCDH19 相关癫痫患者 (2 例成人和 1 例儿童) 的手术效果, 其发作症状学及影像学 (颅脑 MRI 示颞叶细微局灶性变化, FDG-PET 示颞叶低代谢) 均支持单一颞叶病灶, 这也是此类患者最常见的病灶部位 (约 80%)。3 例患者在接受颞叶切除术后均实现了无发作 (随访 4 个月 ~ 11 年), 2 例术后停用 ASMs 且神经精神症状有改善。术后病理未发现 MCD, 但部分患者存在海马硬化或炎症细胞浸润。对比既往案例^[41], 1 例颅脑 MRI 提示 MCD 的 PCDH19 相关癫痫患儿接受颞叶切除术, 术后病理证实 FCD I 型和 mMCD。术后随访 2 年 5 月, 癫痫发作频率和严重程度显著降低 (Engel III 级); 至末次随访, 10 月无发作, 发育轨迹有所改善。研究者既往还在 FCD III 型患者中发现 1 例 PCDH19 体细胞变异, 影像学证据提示 FCD 和颞叶内侧硬化, 但是没有提及该患者的手术信息^[9]。上述研究表明, PCDH19 相关癫痫患者的病理与影像表现存在异质性: 对于术前评估明确为颞叶局灶性病灶的患者, 颞叶切除术可能显著改善预后。

6.3 KCNQ2 基因突变相关癫痫

KCNQ2 基因位于染色体 20q13.3, 编码电压门控钾通道亚基 Kv7.2。KCNQ2 相关遗传性癫痫是儿童第二常见、新生儿最常见的遗传性癫痫, 发病率约为 1/17 000, 通常为常染色体显性遗传^[42]。可导致从预后良好的自限性家族性新生儿癫痫到预后不良的 EOEE 等一系列临床表型, 可能是由于不同突变可导致不同程度的 KCNQ2 蛋白表达量减少、钾离子通道分布异常或电流减少^[43]。

目前研究表明, ASMs 对多数 KCNQ2 相关癫痫患者有效, 而 DRE 患者的手术干预治疗仅见少量个案。Yamamoto 等^[44] 报道了 1 例 KCNQ2 变异相关 EOEE 的 10 岁女孩, 术前表现为痴笑发作及

强直发作, EEG 示局灶性电压衰减, 随后出现 θ 波或棘波活动, MRI 示脑异常信号和脑萎缩, FDG-PET 示左额叶内侧和下部代谢减低。患儿在全胼胝体切开术后 1 个月发作短暂消失, 但随后复发, 发作频率从每日 20 ~ 40 次降至每日数次, 对刺激的反应能力得到提高。尽管离子通道引起的癫痫通常被认为不适合手术治疗, 但此病例提示, 对于 KCNQ2 相关癫痫脑病且双侧同步发作患者, 全胼胝体切开术可能减少发作频率并改善神经功能。

6.4 RANBP2 基因突变相关癫痫

RANBP2 基因编码核孔复合体的一部分, 参与多种细胞功能, 包括蛋白质的核输入和输出、细胞周期调控以及线粒体分布等。RANBP2 变异可能影响细胞内能量代谢、线粒体功能或细胞内信号传导, 从而导致癫痫发作和脑部病变^[45-46]。

Straka 等^[45] 报道了一例 RANBP2 种系突变相关 DRE 的 5 岁男孩, 术前表现为每日频繁的局灶性发作伴意识清醒的强直性发作, 并出现左侧肢体偏瘫, EEG 示双侧癫痫样放电 (右侧为主)。首次颅脑 MRI 阳性, 但随后因频繁癫痫发作行脑活检发现 FCD II a 型, 进行了右侧半球切除术。术后 5 个月, 发作完全消失; 术后 2 年半, 仅有少见的非致残性睡眠期发作。值得注意的是, 术后 EEG 仍示双侧癫痫样放电, 但无独立对侧发作证据。研究者推测癫痫复发可能与致病性变异在双侧半球的广泛分布有关。Lai 等^[9] 在 FCD III 型患者中发现 1 例 RANBP2 种系突变, 该患者有因疑似脑炎而昏迷的病史, 并发展为 DRE 而接受手术治疗, 但是没有提及该患者的手术信息。目前, RANBP2 在 FCD 中的作用尚不清楚, 可能作为修饰因子加剧 FCD 的临床表现^[45]。

6.5 SCN1A 基因突变相关癫痫

SCN1A 基因编码神经元电压门控钠通道的 α 亚单位, 控制钠内流, 在细胞产生和传输信号的过程中起关键作用。可导致 DS、全面性癫痫伴热性惊厥附加症 (generalized epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+)、家族性热性惊厥等一系列临床表型。

先前文献报道的 22 例携带 SCN1A 变异且完成术前评估的癫痫患者中, 16 例患者临床表型符合 DS。68.2% 颅脑 MRI 阳性, 以 HS (45.5%) 和 MCD (22.7%) 为主^[47-50]。Barba 等^[49] 和 Tiefes 等^[47] 解释了 SCN1A 相关癫痫与 MCD、HS 之间的关系。值得注意的是, 一例 MRI 阴性患者尸检中发现了多灶性微小结节性发育不良, 提示了影像学对 SCN1A 相



关微结构异常的局限性。对 16 例接受手术干预患者 (其中 3 例 MRI 阴性^[49] 或仅有细微的非特异性变化^[50]; 仅有 1 例行大脑半球切开术^[49], 其余均行脑叶切除术) 至少随访 1 年, 4 例术后长期无发作 (Engel I ~ II 级), 其余 12 例手术预后不良 (Engel III ~ IV 级), 且 11 例符合 DS, 另 1 例符合 GEFS+。该结果与既往研究数据相符, 在 *SCN1A* 变异患者中, 术后癫痫无发作率仅为 27.7%^[51]。手术预后可能与电-临床-表型有关。*SCN1A* 变异患者, 特别是 DS 表型患者, 其癫痫发作机制是弥漫性的, 尽管手术切除局部病变, 也无法完全消除这些异常。

6.6 *KCNT1* 变异相关癫痫

KCNT1 基因编码钠激活的钾通道, 该通道通过促进重复放电后的缓慢超极化来调节神经元的兴奋性。该突变可使患者电流幅度增强导致长时间超级化, 从而导致癫痫发作。可导致婴儿恶性迁移部分性发作癫痫、SHE 等多种临床表型。

Rubboli 等^[52] 报道了 4 例 *KCNT1* 相关 SHE 合并 mMCD 患者, 颅脑 MRI 示 2 例正常, 1 例左脑室周围结节性异位 (periventricular nodular heterotopia, PNH), 1 例轻度颞叶不对称, 除 MRI 表现为 PNH 的 3 例进行了切除性手术, 术后均未能实现无癫痫发作。1 例术后出现 2 年短暂无癫痫发作期, 但随后复发 (随访 8 年, Engel IV 级), 1 例术后癫痫发作无改善 (随访 2 年, Engel IV 级), 1 例术后发作频率显著减少 (随访 14 年, Engel II 级), 术后组织病理均提示 FCD I 型。可能是 FCD I 型与较差的手术预后相关。Yao K 等^[8] 认为, 相较 FCD II 型, FCD I 型 MRI 不易发现, 导致术前定位困难和不完全切除风险增加, 因而手术预后也更差。尽管如此, 1 例患者术后出现短暂无发作期, 表明手术干预确实影响了致痫网络, 但与 *SCN1A* 突变一样, *KCNT1* 突变可能涉及更广泛的神经网络异常, 可能是手术预后不良的根本原因。

6.7 RAS-RAF-MAPK 通路 *BRAF* 变异相关癫痫

BRAF 基因位于染色体 7q34, 是一个致癌基因。通过激活 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路, 导致细胞增殖、分化和存活的异常调控, 已被广泛研究并证实与节细胞胶质瘤 (ganglioglioma, GG)、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤 (dysembryoplastic neuroepithelial tumors, DNT) 等多种神经系统肿瘤相关。在 DNT 中 *BRAF*^{V600E} 突变率为 37%^[53], 在儿童 GG 中 *BRAF*^{V600E} 突变率高达 78.8%^[54]。这些肿瘤常伴有难治性癫痫, 且肿瘤中常检测到与 *BRAF* 突

变无关的 mTOR 信号通路的激活^[53], 提示 mTOR 信号通路在 *BRAF* 肿瘤相关癫痫中可能具有独立的作用机制。

Kakkar 等^[53] 纳入 64 例 DNT, 随访 1 ~ 10 年, 术后无发作率为 85.9%, 而 4 例切除不完全的患者均为 Engel II ~ III 级。切除范围与手术预后显著相关 ($P < 0.001$)。 *BRAF* 相关肿瘤及癫痫的手术目标是完全切除肿瘤及其周围的致痫区域, 包括 MRI 可见的病灶, 术中可使用 EEG 辅助确定切除范围^[54-55]。Liu 等^[54] 纳入 51 例儿童 GG, 74.5% 合并 FCD, 其中 62.7% 为 FCD I 型, 11.8% 为 FCD II 型。平均随访 44.2 个月, 术后无发作率为 94.1%。虽然在此队列中, FCD 类型与手术预后无显著相关性 ($P > 0.05$), 但是 3 例预后不佳的患者中, 2 例为 FCD I 型。由 GG 引起的癫痫, 应在早期考虑手术, 每等待一年癫痫复发的可能性就会增加 4%。Xie 等^[55] 纳入 247 例胶质神经元肿瘤 (glioneuronal tumors, GNT), 26.7% 合并 FCD。平均随访 54 个月, 术后无发作率为 85.6%。目前认为, CD34 表达和 *BRAF*^{V600E} 突变不影响手术预后和肿瘤无进展生存期^[54-55]。术前/术后 EEG 放电模式、起病年龄、发作持续时间、性别、肿瘤位置与手术预后无相关性^[54-55]。全面性强直阵挛发作病史、耐药性癫痫病史及发作间期脑电图结果一致性与无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 相关 ($P < 0.05$)^[55]。

7 小结与展望

目前关于基因突变相关癫痫的临床特征及遗传机制研究取得了显著进展, 但关于手术适应症筛选、手术预后的预测因素研究多局限于小样本报道, 尚缺乏大样本临床研究数据的支持。部分特定基因突变型癫痫患者可能从手术治疗中获益, 术前个体化评估、病灶完整切除是手术预后关键。此外, 对于无法定位致痫灶、多个致痫灶或全面性癫痫, 或者致痫灶位于重要功能区, 姑息性手术 (如神经调控术、胼胝体切开术等) 可改善癫痫发作, 并且提高认知功能, 为 DRE 患者提供新的希望。研究者们于 2024 年发表的综述性文献中, 系统阐述了各类姑息性手术的临床有效性^[56]。值得注意的是, 当前关于姑息性手术疗效的研究多围绕于致痫灶解剖特征、患者临床表型等因素, 较少从基因突变类型进行疗效分层分析。鉴于此, 本文重点探讨切除性手术的研究现状, 为临床实践提供理论依据, 使更多 DRE 患者能够从精准的手术干预中获益。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 林华, 王玉平, 李莉萍, 等. 药物难治性癫痫89例术前评估适应证再探讨. 中国全科医学, 2010, 13(23): 2609-2611.
- Clinical overview: epilepsy in children. <https://www.clinicalkey.com>.
- 郭毅. KIF1A基因突变在癫痫中的作用和机制研究. 重庆: 重庆医科大学, 2020. 硕士学位论文.
- 李宇林, 胡文瀚, 张凯. 癫痫外科常见病理类型体细胞突变研究进展. 中国现代神经疾病杂志, 2023, 23(2): 115-123.
- 郭林霖, 朴月善. 皮质发育畸形的分型及遗传学最新研究进展. 中华神经科杂志, 2023, 56(3): 344-350.
- 杨皓翔, 张彦可, 孔庆霞. 局灶性皮质发育不良遗传学研究进展. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(10): 623-627.
- 陆蓉蓉, 赵瑞. 儿童局灶性皮质发育不良发病机制的分子生物学研究进展. 中华神经外科杂志, 2022, 38(4): 420-423.
- Yao K, Duan Z, Zhou J, *et al*. Clinical and immunohistochemical characteristics of type II and type I focal cortical dysplasia. *Oncotarget*, 2016, 7(47): 76415-76422.
- Lai D, Gade M, Yang E, *et al*. Somatic variants in diverse genes leads to a spectrum of focal cortical malformations. *Brain J Neurol*, 2022, 145(8): 2704-2720.
- Sanders MWCB, Koeleman BPC, Brilstra EH, *et al*. Somatic variant analysis of resected brain tissue in epilepsy surgery patients. *Epilepsia*, 2024, 65(12): e209-e215.
- Ferri L, Menghi V, Licchetta L, *et al*. Detection of somatic and germline pathogenic variants in adult cohort of drug-resistant focal epilepsies. *Epilepsy Behav EB*, 2024, 153: 109716.
- Stevellink R, Sanders MW, Tuinman MP, *et al*. Epilepsy surgery for patients with genetic refractory epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*, 2018, 20(2): 99-115.
- Macdonald-Laurs E, Leventer RJ. ILAE genetic literacy series: focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*, 2025, 27(1): 1-8.
- Macdonald-Laurs E, Warren AEL, Lee WS, *et al*. Intrinsic and secondary epileptogenicity in focal cortical dysplasia type II. *Epilepsia*, 2023, 64(2): 348-363.
- Macdonald-Laurs E, Warren AEL, Francis P, *et al*. The clinical, imaging, pathological and genetic landscape of bottom-of-sulcus dysplasia. *Brain J Neurol*, 2024, 147(4): 1264-1277.
- Wang H, Liu W, Zhang Y, *et al*. Seizure features and outcomes in 50 children with GATOR1 variants: a retrospective study, more favorable for epilepsy surgery. *Epilepsia Open*, 2023, 8(3): 969-979.
- Baldassari S, Picard F, Verbeek NE, *et al*. The landscape of epilepsy-related GATOR1 variants. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*, 2019, 21(2): 398-408.
- Sahly AN, Whitney R, Costain G, *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.
- Weckhuysen S, Marsan E, Lambrecq V, *et al*. Involvement of GATOR complex genes in familial focal epilepsies and focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 2016, 57(6): 994-1003.
- Oane I, Barborica A, Daneasa A, *et al*. Organization of the epileptogenic zone and signal analysis at seizure onset in patients with drug-resistant epilepsy due to focal cortical dysplasia with mTOR pathway gene mutations-An SEEG study. *Epilepsia Open*, 2023, 8(4): 1588-1595.
- McGinley C, Teti S, Hofmann K, *et al*. Seizure control outcomes following resection of cortical dysplasia in patients with depdc5 variants: a systematic review and individual patient data analysis. *Neuropediatrics*, 2024, 55(1): 1-8.
- 孙宇, 王若凡, 于昊, 等. GATOR1复合体突变相关脑皮质发育畸形所致儿童药物难治性癫痫的手术疗效观察. 中华神经外科杂志, 2024, 40(2): 119-125.
- Specchio N, Pepi C, de Palma L, *et al*. Surgery for drug-resistant tuberous sclerosis complex-associated epilepsy: who, when, and what. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*, 2021, 23(1): 53-73.
- Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. Epilepsy secondary to tuberous sclerosis: lessons learned and current challenges. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*, 2010, 26(11): 1495-1504.
- Curatolo P, Jóźwiak S, Nabbout R. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol EJPEN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*, 2012, 16(6): 582-586.
- 张冰清, 王海洋, 丰倩, 等. 立体定向脑电图在结节性硬化症相关难治性癫痫中的定位价值及预后影响因素分析. 中华实用儿科临床杂志, 2024, 39(11): 837-841.
- Serletis D, MacDonald C, Xu Q, *et al*. Hemispherectomy for hemimegalencephaly in a 6. 5-week-old infant with tuberous sclerosis complex. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*, 2022, 38(7): 1415-1419.
- 贺晶, 周文静, 史洁, 等. 外周血基因阴性的结节性硬化难治性癫痫患者总结与分析. 癫痫杂志, 2024, 10(4): 295-298.
- Barba C, Blumcke I, Winawer MR, *et al*. Clinical features, neuropathology, and surgical outcome in patients with refractory epilepsy and brain somatic variants in the SLC35A2 gene. *Neurology*, 2023, 100(5): e528-e542.
- Gaballa A, Woermann FG, Cloppenburg T, *et al*. Clinical characteristics and postoperative seizure outcome in patients with mild malformation of cortical development and oligodendroglial hyperplasia. *Epilepsia*, 2021, 62(12): 2920-2931.
- Mendes Coelho VC, Morita-Sherman M, Yasuda CL, *et al*. Magnetic resonance imaging findings and clinical characteristics in mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia and epilepsy in a predominantly adult cohort. *Epilepsia*, 2021, 62(6): 1429-1441.
- Bonduelle T, Hartlieb T, Baldassari S, *et al*. Frequent SLC35A2 brain mosaicism in mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia in epilepsy (MOGHE). *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1): 3.
- Hino-Fukuyo N, Kikuchi A, Iwasaki M, *et al*. Dramatic response after functional hemispherectomy in a patient with epileptic encephalopathy carrying a de novo COL4A1 mutation. *Brain Dev*, 2017, 39(4): 337-340.
- Fearn N, Wagner M, Borggräfe I, *et al*. Good outcome of resective epilepsy surgery in a 1-year-old child with drug-resistant focal epilepsy with a novel pathogenic COL4A1 mutation. *Neuropediatrics*, 2024, 55(4): 255-259.
- Zagaglia S, Selch C, Nisevic JR, *et al*. Neurologic phenotypes associated with COL4A1/2 mutations: expanding the spectrum of disease. *Neurology*, 2018, 91(22): e2078-e2088.
- 刘爱杰, 张月华. 原钙黏蛋白19(PCDH19)基因相关癫痫研究进展. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(24): 1908-1911.



- 37 廖彩时, 康庆云, 王苗, 等. PCDH19基因相关癫痫的临床表型及抗癫痫治疗效果分析. 癫痫与神经电生理学杂志, 2021, 30(5): 300-305.
- 38 Smith L, Singhal N, El Achkar CM, *et al.* PCDH19-related epilepsy is associated with a broad neurodevelopmental spectrum. *Epilepsia*, 2018, 59(3): 679-689.
- 39 郎长会, 雷文婷, 李娟, 等. PCDH19基因变异相关癫痫3例报告. 癫痫与神经电生理学杂志, 2020, 29(6): 374-377.
- 40 Simmons R, Singhal N, Sullivan J, *et al.* Epilepsy surgery as a treatment option for select patients with PCDH19-related epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2023, 149: 109517.
- 41 Nagarajan L, Ghosh S, Dyke J, *et al.* Epilepsy surgery in PCDH 19 related developmental and epileptic encephalopathy: a case report. *Epilepsy Behav Rep*, 2022, 19: 100560.
- 42 赵娇娇, 武运红, 赵晶晶. KCNQ2基因相关癫痫研究进展. 卒中与神经疾病, 2024, 31(6): 596-600.
- 43 屈晓旋, 谢涵, 姜玉武. KCNQ2基因相关癫痫: 一种谱系疾病. 中国医师杂志, 2017, 19(8): 1134-1138.
- 44 Yamamoto A, Saito Y, Oyama Y, *et al.* Effect of total callosotomy on KCNQ2-related intractable epilepsy. *Brain Dev*, 2020, 42(8): 612-616.
- 45 Straka B, Koblížek M, Splítková B, *et al.* A 5-year-old boy with super-refractory status epilepticus and RANBP2 variant warranting life-saving hemispherotomy. *Epilepsia Open*, 2024, 9(1): 424-431.
- 46 Neilson DE, Adams MD, Orr CMD, *et al.* Infection-triggered familial or recurrent cases of acute necrotizing encephalopathy caused by mutations in a component of the nuclear pore, RANBP2. *Am J Hum Genet*, 2009, 84(1): 44-51.
- 47 Tiefes AM, Hartlieb T, Tacke M, *et al.* Mesial temporal sclerosis in SCN1A-related epilepsy: two long-term EEG case studies. *Clin EEG Neurosci*, 2019, 50(4): 267-272.
- 48 Vezyroglou A, Varadkar S, Bast T, *et al.* Focal epilepsy in SCN1A-mutation carrying patients: is there a role for epilepsy surgery? *Dev Med Child Neurol*, 2020, 62(11): 1331-1335.
- 49 Barba C, Parrini E, Coras R, *et al.* Co-occurring malformations of cortical development and SCN1A gene mutations. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 1009-1019.
- 50 Skjei KL, Church EW, Harding BN, *et al.* Clinical and histopathological outcomes in patients with SCN1A mutations undergoing surgery for epilepsy. *J Neurosurg Pediatr*, 2015, 16(6): 668-674.
- 51 Moloney PB, Dugan P, Widdess-Walsh P, *et al.* Genomics in the presurgical epilepsy evaluation. *Epilepsy Res*, 2022, 184: 106951.
- 52 Rubboli G, Plazzi G, Picard F, *et al.* Mild malformations of cortical development in sleep-related hypermotor epilepsy due to KCNT1 mutations. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(2): 386-391.
- 53 Kakkar A, Majumdar A, Kumar A, *et al.* Alterations in BRAF gene, and enhanced mTOR and MAPK signaling in dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNTs). *Epilepsy Res*, 2016, 127: 141-151.
- 54 Liu Q, Cai L, Sun Y, *et al.* Epilepsy outcome and pathology analysis for ganglioglioma: a series of 51 pediatric patients. *Pediatr Neurol*, 2023, 149: 127-133.
- 55 Xie M, Wang X, Qiao J, *et al.* The clinical and pathological features of low-grade epilepsy-associated glioneuronal tumors. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 18163.
- 56 张晓磊, 董生, 郭嘉禾, 等. 儿童药物难治性癫痫外科治疗现状. 中国现代神经疾病杂志, 2024, 24(10): 802-806.

收稿日期: 2025-05-08 修回日期: 2025-06-24

脑电微状态分析在癫痫中的研究进展



吴金凤, 蒋莉

重庆医科大学附属儿童医院 神经内科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室 (重庆 400014)

【摘要】 癫痫作为临床上最常见的脑网络疾病之一, 具有反复性、发作性、短暂性、刻板性的临床特征, 常常合并各种各样的共患病。微状态分析是一种新兴的脑电分析技术, 是基于脑电地形图聚类分析的大尺度脑网络分析方法, 常用于各种神经精神疾病的脑网络研究。近年来, 脑电微状态分析也逐渐应用于癫痫脑网络的研究, 可能为癫痫的发生机制、发作预测、诊断与治疗、预后及共患病评估提供新视角。

【关键词】 脑电微状态分析; 癫痫; 脑网络

Recent advance in role of electroencephalography microstates in epilepsy

WU Jinfeng, JIANG Li

Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University; National Clinical Research Center for Child Health and Disorders; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; Chongqing Key Laboratory of Child Neurodevelopment and Cognitive Disorders, Chongqing 400014, China

Corresponding author: JIANG Li, Email: dr_jiangqmu@163.com;

【Abstract】 Epilepsy, as one of the most common brain network disorders in clinical practice, is characterized by recurrent, episodic, transient, and stereotyped clinical manifestations, and often presents with various comorbid conditions. Microstate analysis is an emerging EEG analysis technique that serves as a large-scale brain network analysis method based on the clustering of EEG topographic maps. It has been commonly used in brain network research for various neurological and psychiatric disorders. In recent years, EEG microstate analysis has also been gradually applied to the study of epileptic brain networks, potentially providing new insights into the mechanisms of epilepsy, seizure prediction, diagnosis and treatment, prognosis, and the assessment of comorbidities.

【Key words】 EEG microstate analysis; Epilepsy; Brain network

癫痫是一种以持久性致病倾向为特征的发作性脑部疾病, 各个年龄段的人群和种族均有发病。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% 的患者集中在中低等收入国家^[1]。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^[2]。癫痫发作给患者的生活、工作、学习等方面产生显著不良影响, 在家庭乃至社会层面均产生经济负担, 被世界卫生组织列为全球五大重点防治神经精神疾病之一^[3]。

近年的研究观点认为癫痫是一种脑网络疾病^[4-6]。癫痫发作是脑神经元异常过度同步化放电活动所引起的一过性脑功能障碍, 常伴随着大规模神经网络的空间组织、时间动态的改变^[7]。随着脑

科学的发展, 研究者们开始利用神经影像学和电生理学技术在宏观层面上研究癫痫脑网络。脑电图 (electroencephalogram, EEG) 作为一种非侵入式、高时间分辨率的头皮电位测量工具, 是研究大脑活动的重要手段^[8], 也是研究癫痫的有力工具。微状态分析是一种新兴的脑电图技术, 能够研究毫秒级范围内的大脑活动变化, 同时也可呈现脑电信号在拓扑层面上的分布, 从而反映全脑的不连续和非线性特征, 有助于揭示大脑神经活动的产生及发展机制, 在各种脑神经疾病领域均得到广泛应用^[9]。

近年来脑电微状态分析也逐渐用于癫痫脑网络的研究, 本文拟简要介绍微状态分析的原理和脑网络应用研究, 着重总结其在癫痫中的研究进展, 并提出目前脑电微状态研究存在的主要问题及其未来在癫痫中的应用和发展趋势, 期望为癫痫脑网络的研究人员深入探究癫痫的发生机制、诊疗策略



的选择提供一定参考。

1 脑电微状态分析

1.1 脑电微状态分析的起源与原理

脑电微状态分析始于 1987 年 Lehmann 等^[10]的研究发现,静息态脑电信号的头皮电压地形图的拓扑结构并不是随着时间而随机或连续变化的,而是在 80 ~ 120 ms 保持相对稳定的状态,之后迅速转换为另一个保持相对稳定状态的拓扑结构^[11, 12]。由于头皮电场能够反映脑功能网络整体活动的瞬时状态,而地形图形态的变化一定程度上代表了大脑功能活动整体协作模式的变化,研究据此提出,这些地形图保持相对稳定状态的阶段反映了大脑信息处理的基本步骤,构成了“功能微状态”^[13-15]。

微状态分析的基本流程主要包括总体电场功率(global field power, GFP)的计算及 GFP 峰值的获取、聚类算法获得数个微状态模型、微状态反拟合及参数计算^[9]。具体来讲,首先计算地形图总体属性,可通过三种指标进行评估:GFP、总体地形图不相似度(global map dissimilarity, GMD)以及空间相关性^[16]。然后,我们使用聚类算法将所有地形图归类到几个具有代表性的类别。大多数先前的研究表明,60% ~ 80% 的静息态脑电图数据可以通过 4 ~ 8 种拓扑结构来表示^[17-19]。最后进行微状态反拟合及参数计算,为了定量描述脑状态的动态变化,主要参数有以下四个:①微状态类别的平均持续时间;②微状态类别每秒的出现频率;③微状态类别的时间覆盖率;④相邻微状态类别之间的转换概率^[10, 12, 20]。

1.2 脑电微状态分析在脑网络研究中的应用

Britz 等^[12]的研究指出经典的 4 种微状态地形图,即微状态 A、B、C 和 D,这四种脑地形图空间构型分别呈现出右额左后方向、左额右后方向、额枕中线方向和额中线方向。并且,这四种微状态与脑功能网络间的联系已形成广泛共识,分别对应听觉网络、视觉网络、突显网络和注意力网络^[21]。微状态 A 与双侧颞上回和颞中回等语音处理相关区域的活动有关。微状态 B 与视觉网络功能完整性之间具有密切联系,涉及双侧枕叶皮层与其他皮层下结构的连接。微状态 C 反映了凸显网络的活动变化,与双侧颞回、扣带回和岛叶部分激活呈正相关,也反映了默认模式网络(default mode network, DMN)的激活。微状态 D 被认为与背侧注意力网络有关(dorsal attention network, DAN),该状态主要来源于额顶控制网络区域,涵盖了右侧额上回和

额中回以及右侧顶上小叶和顶下小叶。此外,亦有聚类形成 5-7 种微状态地形图的脑网络相关研究,但均与经典 4 种微状态类别所代表的脑网络有重叠或交叉^[22, 23]。

脑电微状态反映了意识的基本组成,也被称为“思想的原子”。微状态的改变被认为与各种认知功能的静息态网络的激活或失活相对应^[13, 21, 24]。不同脑疾病和脑认知状态会直接影响脑电微状态的时间序列特征,因此脑电微状态分析已经成为研究脑疾病和脑认知产生原理及发展机制的一种有效方法^[9]。在实际应用中,脑电微状态除了应用于脑认知方面的研究,在许多精神疾病和神经系统疾病中也得到探索,例如注意力缺陷多动障碍、重度抑郁症、自闭症、阿尔茨海默病、帕金森、睡眠障碍等^[25-31]。目前的观点认为微状态参数(如持续时间、频率、覆盖率和转换概率)具备作为精神和神经系统疾病以及心理社会特征的新型标志物的潜力^[32]。

2 脑电微状态在癫痫中的实际应用

2.1 脑电微状态对癫痫发作具有预测价值

癫痫发作预测的目的是让患者能够提前预测癫痫发作,以便通过药物控制或预防癫痫发作。在既往的研究中,发作间期癫痫样放电(interictal epileptiform discharges, IED)可能是最成熟的癫痫发作活动替代指标之一,在 IED 激增之前、期间或之后,癫痫发作风险最高^[33]。Rochas 等^[34]发现棘波微状态的时间覆盖率与 IED 的频率之间的存在显著相关性,显示棘波微状态可作为隐性癫痫活动标记物。Liu 等^[35]研究失神性癫痫(absence epilepsy, AE)患者发作前后微状态参数发生了变化,发作间期微状态 B 到 D 转移概率增加,发作间期到发作前期微状态 B、C 覆盖率降低,微状态 B 持续时间增加,发作后微状态 C 覆盖率、频率降低。罗剑花等^[36]的研究发现癫痫发作时微状态 B 频率最高,微状态 D 的平均持续时间、覆盖率、转换概率均最高,可见微状态在预测癫痫发作中有巨大潜力。Shi 等^[37]基于微状态参数建立了癫痫发作预测模型,其敏感性高达 93.82%^[37]。张克旭等^[7]认为癫痫微状态序列在很大的时间范围内具有自相似、无标度的特性,使微状态序列具有研究癫痫发病机制和预测癫痫发作的潜力。

2.2 脑电微状态对癫痫诊断及鉴别诊断价值

与正常人相比,癫痫患者的脑电微状态常常不同,或许可以作为诊断癫痫的脑电标志物。Piorecka 等^[38]首次将对癫痫患者进行脑电微状态分析,发现

癫痫患者微状态 A 频率低于正常对照组,而微状态 D 持续时间高于正常对照组。

同时,微状态参数的改变还可应用于不同类型的癫痫以及癫痫综合症的分类。张克旭等^[7]发现局灶性癫痫患者和正常人的微状态参数不同,局灶性癫痫患者的微状态 D 的平均持续时间、覆盖率、频率上都和微状态 C 的相接近,显著高于微状态 A、B。这一区别或许可以为局灶性癫痫诊断提供参考,同时由于微状态 D 与注意力网络相关,或许也为部分癫痫患者共患注意力缺陷症提供新的角度。Li 等^[39]对 26 例不同类型的局灶性癫痫患者进行的研究表明,利用微状态参数构建的机器学习模型可以准确预测和识别癫痫患者。Jiang 等^[40]对 22 例全面性癫痫患者进行了微状态分析,发现微状态 A 的频率和覆盖率高于正常对照组,微状态 C 的持续时间和覆盖率小于正常对照组,这或许提示全面性癫痫患者的听觉网络和凸显网络发生了改变。Raj 等^[41]等发现颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)患者的微状态 C 相关参数较正常人不同,并且通过线性判别分析以 76.1% 的准确率区分了 TLE 和健康人。另有研究发现微状态参数可以作为区分单侧 TLE 和双侧 TLE 的独特生物标志物^[42]。Mazzeo 等^[43]对 28 例青少年肌阵挛性癫痫(juvenile myoclonic epilepsy, JME)患者进行了脑电微状态分析,发现可能代表视觉网络功能的微状态 B 在具有光敏性的 JME 患者中有显著增加,可能反映了光敏感背后的视觉系统的过度激活。Sa 等^[44]使用机器学习比较和验证了微状态参数在 TLE 和特发性全面性癫痫(idiopathic generalized epilepsy, IGE)与健康对照方面的应用,发现 TLE 患者的微状态 D 持续时间、频率和覆盖率较正常人显著降低,而 IGE 患者的微状态 B 发生率、持续时间和时间覆盖率最高,高于 TLE 组,且与正常对照组存在显著差异。Li 等^[45]的研究发现发现 JME 和额叶癫痫之间的 EEG 微状态特征存在显著差异,建立并验证了分类模型。Ahn 等^[46]关于婴儿癫痫性痉挛综合征(infantile epileptic spasms syndrome, IESS)的研究发现,IESS 患者微状态 A 和 B 中的微状态各项参数均增加,微状态 D 和 E 各项参数均降低。此外,在结构性/代谢性病因患者中,与遗传性/未知病因患者相比,微状态 A 的各项参数均增加。Zhang 等^[47]的研究发现伴有中央颞区棘波的儿童自限性癫痫患者微状态 C 的平均持续时间和覆盖率增高,微状态 D 降低。

临床工作中,癫痫发作常常需要与心因性非病

性发作进行鉴别。Ahmadi 等^[48]选取 5 例癫痫患者和 5 例心因性非病性发作患者,对 α 、 β 、 θ 、 δ 频带下的微状态参数进行分析,发现在 β 频带脑电微状态的覆盖率显示出较高的准确率(82.6%)。Kučikienė 等^[22]选取 31 例局灶性癫痫患者和 31 例心因性非癫痫发作患者微状态分析,发现他们的微状态在 θ 、 δ 频带存在差异性。由此可见,微状态分析或许可以成为临床医生鉴别诊断癫痫发作的辅助方法。

2.3 脑电微状态对癫痫治疗疗效的评估

抗癫痫发作药物(antiseizure medications, ASMs)仍然是癫痫的首选和主要治疗手段。目前关于首次无诱因癫痫发作后 ASMs 的使用时机尚无统一标准。研究表明微状态可以作为区分首次无诱因癫痫发作和新诊癫痫患者的脑电标志物,进而指导早期药物治疗^[49]。此外,对于确诊为癫痫的患者,在初始 ASM 治疗后能否获得无癫痫发作的疗效是临床医生和研究人员十分关心的问题。及早识别对 ASMs 反应不佳的患者对于后续的替代疗法和个体支持至关重要^[50]。脑电图是帮助评估药物疗效的常用手段,Wang 等^[51]利用脑电图数据建立了预测模型,并发现脑电图复杂度是评估奥卡西平对新诊断癫痫患者疗效的预测因子。近年的研究表示脑电微状态参数或许可以作为评估药物疗效的新指标。Rong 等^[52]观察到奥卡西平治疗无效的患者,微状态 A 各项参数均减少,且微状态 D 覆盖率更高。Ricci 等^[53]的研究发现新诊 TLE 患者在接受左乙拉西坦治疗后,微状态 B 和 D 平均持续时间及频率减少。Zhu 等^[54]的研究表明对吡仑帕奈添加治疗有效的难治性癫痫患者的微状态 A 的平均持续时间、覆盖率更大,微状态 B 的频率和覆盖率更大,而微状态 C 的平均持续时间、频率和覆盖范围减小。

大多数癫痫患者能够通过使用 ASMs 控制发作,但约 30% 会发展为药物难治性癫痫(drug resistant epilepsy, DRE)^[55]。Zhu 等^[56]对 289 例癫痫患者的研究中发现相比于药物敏感患者,DRE 患者的微状态 B 持续时间延长、频率、覆盖率均增加,微状态 C 和 D 持续时间、频率、覆盖率降低,提示脑电微状态或许可以作为预测癫痫预后的脑电标志物。魏子涵等^[57]对 116 例颞叶癫痫的研究在药物难治与药物敏感的 TLE 中也发现了微状态的转换概率发生明显差异。Zhang 等^[58]基于临床-脑电图微状态特征建立的 DRE 综合预测模型较单一的临床特征模型和脑电图微状态模型具有更好的准



确性和可靠性。

2.4 脑电微状态对癫痫共患病的评估

癫痫的不良影响远不止癫痫发作所致的疾病痛苦和风险, 大约 50% 的成人患者和 80% 的儿童患者存在共患病^[59]。癫痫常见的共患病包括焦虑症、抑郁症、认知障碍和偏头痛等精神疾病^[60-63]。Fang 等^[64]的研究发现癫痫共患认知功能障碍的患者微状态 B 的频率及覆盖率增加, 微状态 D 覆盖率减少。Lv 等^[65]的研究提示 TLE 共患认知障碍的患者 β 频带下微状态 D 的频率增加。Chen 等^[66]的研究表明 TLE 共患焦虑患者的微状态 B 的频率和覆盖率显著降低。Sun 等^[67]的研究表示 TLE 共患抑郁症患者的微状态 B、C 和 D 的持续时间缩短, 而微状态 A 和 B 的频率增加。

3 总结与展望

目前, 脑电微状态分析逐渐应用于癫痫的发生机制、诊断、治疗、药物疗效评估, 也涉及到癫痫的整个诊断过程包括癫痫发作的预测、发作类型的分类、癫痫综合征及共患病。但研究仍旧非常有限, 在研究方法方面, 还有很多标准化的问题亟待解决如微状态聚类的正确数目及命名、最佳分类方法以及分类时的阈值选取等; 几种常用的微状态类别及参数与其所代表脑网络之间的关系尚不完全明晰, 仍需要进一步的研究或方法来论证其内在联系。在研究内容方面, 尽管目前的研究能发现癫痫患者微状态较正常人有差别, 但不同研究相关参数的改变具有异质性, 且关于动态脑网络分析相对较少、多模态融合分析不足, 缺乏癫痫外科病例的研究, 尚需进一步前瞻性研究以更好的解释其临床意义和脑网络改变。此外, 目前的研究患者样本量较小, 群体混杂, 还需要针对研究人群分类包括不同性别、年龄、病因等更细致的研究以控制选择偏倚, 使得研究更具有群体代表性。总之, 脑电微状态分析目前是一项研究癫痫疾病的重要技术, 未来可能成为帮助临床医生和服务癫痫患者的得力工具。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Singh G, Sander JW. The global burden of epilepsy report: implications for low-and middle-income countries. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 105: 106949.
- Wang H J, Tan G, Deng Y, *et al.* Prevalence and risk factors of depression and anxiety among patients with convulsive epilepsy in rural West China. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2018, 138(6):

- 541-547.
- 儿童癫痫长期管理专家共识. 中华儿科杂志, 2013, 51(9): 699-703.
- 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.
- Wang ZJ, Noh BH, Kim ES, *et al.* Brain network analysis of interictal epileptiform discharges from ECoG to identify epileptogenic zone in pediatric patients with epilepsy and focal cortical dysplasia type II: a retrospective study. *Frontiers in Neurology*, 2022, 33: 901633.
- Otsubo H, Ogawa H, Pang E, *et al.* A pediatric epilepsy: an update on best practice. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2021, 21(11): 1225-1240.
- 张克旭, 杜昌旺, 赵浩淇, 等. 针对局灶性癫痫患者的脑电微状态分析. *西安交通大学学报*, 2020, 54(9): 157-163.
- Wang Gang, Rren Doutian. Effect of brain to skull conductivity ratio on EEG source localization accuracy. *Biomed Research International*, 2013, 2013: 459346.
- 王海力, 尹宁, 徐桂芝. 脑电图微状态分析及应用研究进展. *生物医学工程学杂志*, 2023, 40(1): 163-170.
- Lehmann D, Ozaki H, Pal I. EEG alpha map series: brain microstates by space-oriented adaptive segmentation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1987, 67(3): 271-288.
- Koenig T, Prichep L, Lehmann D, *et al.* Millisecond by millisecond, year by year: normative EEG microstates and developmental stages. *Neuroimage*, 2002, 16(1): 41-48.
- Michel CM, Koenig T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. *Neuroimage*, 2018, 180(Pt B): 577-593.
- Khanna A, Pascual-Leone A, Michel CM, *et al.* Microstates in resting-state EEG: current status and future directions. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 49: 105-113.
- Lehmann D, Strik WK, Henggeler B, *et al.* Brain electric microstates and momentary conscious mind states as building blocks of spontaneous thinking: I. Visual imagery and abstract thoughts. *Int J Psychophysiol*, 1998, 29(1): 1-11.
- Lehmann D, Faber PL, Galderisi S, *et al.* EEG microstate duration and syntax in acute, medication-naive, first-episode schizophrenia: a multi-center study. *Psychiatry Res*, 2005, 138(2): 141-156.
- Murray MM, Brunet D, Michel CM. Topographic ERP analyses: a step-by-step tutorial review. *Brain Topogr*, 2008, 20(4): 249-264.
- Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Segmentation of brain electrical activity into microstates: model estimation and validation. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1995, 42(7): 658-665.
- Rieger K, Diaz Hernandez L, Baenninger A, *et al.* 15 years of microstate research in schizophrenia - where are we? A meta-analysis. *Front Psychiatry*, 2016, 26(7): 22.
- Van de Ville D, Britz J, Michel CM. EEG microstate sequences in healthy humans at rest reveal scale-free dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(42): 18179-18184.
- Li, Z, Zhang, L, Zhang, F, *et al.* Demystifying signal processing techniques to extract resting-state EEG features for psychologists. *Brain Science Advances*, 2021, 6 (3): 189-209.
- Britz J, Van De Ville D, Michel CM. BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics. *Neuroimage*, 2010, 52(4): 1162-1170.
- Kučikienė D, Rajkumar R, Timpte K, *et al.* EEG microstates show different features in focal epilepsy and psychogenic nonepileptic



- seizures. *Epilepsia*, 2024, 65(4): 974-983.
- 23 Custo A, Van De Ville D, Wells WM, *et al.* Electroencephalographic resting-state networks: source localization of microstates. *Brain Connect*, 2017, 7(10): 671-682.
- 24 Tait L, Tamagnini F, Stothart G, *et al.* EEG microstate complexity for aiding early diagnosis of Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17627.
- 25 Férat V, Arns M, Deiber MP, *et al.* Electroencephalographic microstates as novel functional biomarkers for adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2022, 7(8): 814-823.
- 26 He Y, Yu Q, Yang T, *et al.* Abnormalities in electroencephalographic microstates among adolescents with first episode major depressive disorder. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 775156.
- 27 Das S, Zomorodi R, Kirkovski M, *et al.* Atypical alpha band microstates produced during eyes-closed resting state EEG in autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2024, 131: 110958.
- 28 Lian H, Li Y, Li Y. Altered EEG microstate dynamics in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(11): 2861-2869.
- 29 Chu C, Wang X, Cai L, *et al.* Spatiotemporal EEG microstate analysis in drug-free patients with Parkinson's disease. *Neuroimage Clin*, 2020, 25: 102132.
- 30 Hanoglu L, Toplutas E, Saricaoglu M, *et al.* Therapeutic role of repetitive transcranial magnetic stimulation in alzheimer's and parkinson's disease: electroencephalography microstate correlates. *Front Neurosci*, 2022, 16: 798558.
- 31 Peng A, Wang R, Huang J, *et al.* Abnormalities of Resting-State Electroencephalographic Microstate in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15: 728405.
- 32 Kleinert T, Koenig T, Nash K, *et al.* On the reliability of the eeg microstate approach. *Brain Topogr*, 2024, 37(2): 271-286.
- 33 Baud MO, Kleen JK, Mirro EA, *et al.* Multi-day rhythms modulate seizure risk in epilepsy. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 88.
- 34 Rochas V, Gschwind M, Nedeltchev K, *et al.* Spike-microstates correlate with interictal epileptogenic discharges: a marker for hidden epileptic activity. *Brain Commun*, 2023, 5(3): fcae124.
- 35 Liu H, Tang H, Wei W, *et al.* Altered peri-seizure EEG microstate dynamics in patients with absence epilepsy. *Seizure*, 2021, 88: 15-21.
- 36 罗剑花. 基于微状态的癫痫脑电信号研究. 昆明理工大学, 2022, 硕士学位论文.
- 37 Shi W, Cao Y, Chen F, *et al.* Multi-perspective characterization of seizure prediction based on microstate analysis. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1474782.
- 38 Piorecka V, Piorecky M, Strobl J, *et al.* EEG microstates analysis in patients with epilepsy. *Lékař a technika-Clinician and Technology*, 2018, 48(3): 96-102.
- 39 Yang L, He J, Liu D, *et al.* EEG microstate features as an automatic recognition model of high-density epileptic eeg using support vector machine. *Brain Sc*, 2022, 12(12): 1731.
- 40 Jiang Y, Zhu M, Hu Y, *et al.* Altered resting-state electroencephalography microstates in idiopathic generalized epilepsy: a prospective case-control study. *Front Neurol*, 2021, 12: 710952.
- 41 RajV K, Rajagopalan SS, Bhardwaj S, *et al.* Machine learning detects EEG microstate alterations in patients living with temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 2018, 61: 8-13.
- 42 Baldini S, Duma GM, Danieli A, *et al.* Electroencephalographic microstates as a potential neurophysiological marker differentiating bilateral from unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2024, 65(3): 664-674.
- 43 Mazzeo A, Cerulli Irelli E, Leodori G, *et al.* Resting-state electroencephalography microstates as a marker of photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain Commun*, 2024, 6(2): fcae054.
- 44 Sa A, C S, P D, *et al.* Resting state EEG microstate profiling and a machine-learning based classifier model in epilepsy. *Cogn Neurodyn*, 2024, 18(5): 2419-2432.
- 45 Li Y, Xu L, Zhao Y, *et al.* Topographic differences in EEG microstates: distinguishing juvenile myoclonic epilepsy from frontal lobe epilepsy. *Cogn Neurodyn*, 2025, 19(1): 72.
- 46 Ahn SH, Jang HN, Kim S, *et al.* Identification of topological alterations using microstate dynamics in patients with infantile epileptic spasms syndrome. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 9490.
- 47 Zhang S, Tang J, Huang J, *et al.* Whole-brain dynamic resting-state functional network analysis in benign epilepsy with centrotemporal spikes. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2022, 26(8): 3813-3821.
- 48 Ahmadi N, Pei Y, Carrette E, *et al.* EEG-based classification of epilepsy and PNES: EEG microstate and functional brain network features. *Brain Inform*, 2020, 7(1): 6.
- 49 Huang K, Chen D, Tian L, *et al.* Altered EEG microstate dynamics in first unprovoked seizure and newly diagnosed epilepsy patients. *Eur J Neurol*, 2025, 32(7): e70279.
- 50 Park KM, Cho KH, Lee HJ, *et al.* Predicting the antiepileptic drug response by brain connectivity in newly diagnosed focal epilepsy. *J Neurol*, 2020, 267(4): 1179-1187.
- 51 Wang B, Han X, Zhao Z, *et al.* EEG-driven prediction model of oxcarbazepine treatment outcomes in patients with newly diagnosed focal epilepsy. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 8: 781937.
- 52 Rong R, Zhang R, Xu Y, *et al.* The Role of EEG microstates in predicting oxcarbazepine treatment outcomes in patients with newly-diagnosed focal epilepsy. *Seizure*, 2024, 119: 63-70.
- 53 Ricci L, Croce P, Pulitano P, *et al.* Levetiracetam modulates EEG microstates in temporal lobe epilepsy. *Brain Topogr*, 2022, 35(5-6): 680-691.
- 54 Zhu C, Li J, Wei D, *et al.* Intrinsic brain activity differences in perampal-responsive and non-responsive drug-resistant epilepsy patients: an EEG microstate analysis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2024, 17: 17562864241227293.
- 55 Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 2017, 88(3): 296-303.
- 56 Zhu C, Zhang J, Fang S, *et al.* Intrinsic brain activity differences in drug-resistant epilepsy and well-controlled epilepsy patients: an EEG microstate analysis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2024, 17: 17562864241307846.
- 57 魏子涵. 基于脑电微状态的颞叶癫痫脑功能网络时空特征分析及机器学习预测模型构建. 中国人民解放军空军军医大学, 2024, 博士学位论文.
- 58 Zhang J, Zhu C, Li J, *et al.* A comprehensive prediction model of drug-refractory epilepsy based on combined clinical-EEG microstate features. *Ther Adv Neurol Disord*, 2024, 17: 17562864241276202.

- 59 Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*, 2016, 15(1): 106-15.
- 60 Hingray C, McGonigal A, Kotwas I, *et al.* The Relationship Between Epilepsy and Anxiety Disorders. *Curr Psychiatry Rep*, 2019, 21(6): 40.
- 61 Maguire MJ, Marson AG, Nevitt SJ. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 4(4): CD010682.
- 62 Operto FF, Pastorino GMG, Viggiano A, *et al.* Epilepsy and Cognitive Impairment in Childhood and Adolescence: A Mini-Review. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2023, 21(8): 1646-1665.
- 63 Bauer PR, Tolner EA, Keezer MR, *et al.* Headache in people with epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(9): 529-544.
- 64 Fang S, Zhu C, Zhang J, *et al.* EEG microstates in epilepsy with and without cognitive dysfunction: Alteration in intrinsic brain activity. *Epilepsy Behav*, 2024, 154: 109729.
- 65 Lv L, Lin N, Gao W, *et al.* Differentiation with electroencephalography microstate in temporal lobe epilepsy with and without cognitive decline. *Epilepsy Behav*, 2025, 166: 110365.
- 66 Chen Y, Han X, Li Y, *et al.* Electroencephalogram microstate analysis in temporal lobe epilepsy: A comparative study with and without anxiety. *Seizure*, 2025, 130: 92-99.
- 67 Sun Y, Ren G, Ren J, *et al.* Intrinsic Brain Activity in Temporal Lobe Epilepsy With and Without Depression: Insights From EEG Microstates. *Front Neurol*, 2022, 12: 753113.

收稿日期: 2025-08-09 修回日期: 2025-09-09

育龄期女性癫痫患者生育决策 真实体验的质性研究



秦学银, 王文爽, 顾晶晶, 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】 目的 探讨育龄期女性癫痫患者在生育决策中的真实体验,为临床育龄期管理女性癫痫患者生育决策、实施决策支持提供依据。**方法** 目的抽样法选取2024年4—6月在北京市首都医科大学附属北京天坛医院癫痫中心住院的16例育龄期女性癫痫患者为研究对象,采用Colaizzi现象学资料分析法,应用Nvivo 11.0软件整理分析资料、提炼主题。**结果** 提炼出3个主题及8个亚主题:患者大多有生育需求(个人角色期待,家庭和社会压力)、生育行为与结局的不确定性(疾病引起妊娠过程不确定,疾病引起生育结局不确定)、面临生育决策困境(专业相关知识缺乏、不同途径信息冲突、多因素影响生育决策、决策伴有多种负性体验)。**结论** 育龄期女性癫痫患者大多有生育需求且存在决策困境,医护人员应关注其真实体验,提供充分的支持与帮助,帮助患者摆脱决策困境,从而做出科学、合理决策。

【关键词】 癫痫; 育龄期; 生育决策; 真实体验; 质性研究

Real experience of fertility in decision-making: a qualitative study of reproductive-age women with epilepsy

QIN Xueyin, WANG Wenshuang, GU Jingjing, LI Qian

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

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

【Abstract】 Objective To explore the real experiences of women of childbearing age with epilepsy during their reproductive decision-making process, and to provide a basis for clinical practitioners in managing the reproductive decision-making of this group of women and implementing decision support. **Methods** Sixteen women of childbearing age with epilepsy who were hospitalized in the Epilepsy Center of Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University in Beijing from April 2024 to June 2024 were selected through purposive sampling. The Colaizzi phenomenological data analysis method was employed, and the data were organized and analyzed with the aid of Nvivo 11.0 software to extract themes. **Results** Three themes and eight sub-themes were extracted: The majority of patients had reproductive demands (personal role expectations, family and social pressure), Uncertainties in reproductive behaviors and outcomes (uncertainties in the pregnancy process caused by the disease, uncertainties in the reproductive outcome caused by the disease), and Encountering reproductive decision-making predicaments (lack of professional knowledge, conflicting information from different channels, multiple factors influencing reproductive decision-making, and various negative experiences associated with decision-making). **Conclusion** The majority of women of childbearing age with epilepsy have reproductive needs and encounter decision-making predicaments. Medical staff should pay attention to their true experiences, offer adequate support and assistance, and help patients extricate themselves from the decision-making predicament to make scientific and rational decisions.

【Key words】 Epilepsy; Childbearing age; Fertility decision-making; Real experience; Qualitative research

癫痫是由多种病因引起脑部神经元突发异常

性放电的疾病,患者以短暂性、刻板性的反复自发性发作为特征,伴有多种神经生物学、认知和心理社会等层面的不良后果^[1]。癫痫病理机制复杂,复发率、致残率及死亡率高,往往需要长期或终身药物治疗。目前癫痫已成为我国仅次于脑卒中的中

DOI: 10.7507/2096-0247.202503012

基金项目: 国家自然科学基金(82472496); 首都医科大学附属北京天坛医院科研基金护理专项(2024-TYHL-11)

通信作者: 李倩, Email: lqytyy@163.com



表 1 研究对象一般资料

编号	年龄(岁)	文化程度	婚姻状况	妊娠次数	家庭人均月收入(元)	病程(年)	发作频率(次/年)	服用抗癫痫发作药物种类	规律服药
N1	27	本科	未婚	0	3 000 ~ 5 000	9	≤ 12	2	是
N2	23	高中	未婚	0	3 000 ~ 5 000	5	12 ~ 24	3	是
N3	31	高中	已婚	0	>5 000	18	≤ 12	1	是
N4	35	初中	已婚	1	3 000 ~ 5 000	8	≥ 48	2	是
N5	28	高中	已婚	0	3 000 ~ 5 000	19	12 ~ 24	2	是
N6	28	高中	已婚	1	3 000 ~ 5 000	11	≥ 48	3	是
N7	29	高中	已婚	1	<3 000	16	24 ~ 48	3	是
N8	31	高中	已婚	0	>5 000	20	≤ 12	2	是
N9	30	高中	已婚	1	3 000 ~ 5 000	21	12 ~ 24	2	是
N10	33	本科	已婚	2	3 000 ~ 5 000	27	≤ 12	2	是
N11	31	高中	已婚	1	3 000 ~ 5 000	13	≤ 12	3	是
N12	35	初中	已婚	2	>5 000	18	12 ~ 24	3	是
N13	33	高中	已婚	0	>5 000	26	≥ 48	4	是
N14	31	高中	已婚	2	3 000 ~ 5 000	20	12 ~ 24	3	是
N15	29	初中	已婚	1	3 000 ~ 5 000	11	24 ~ 48	2	是
N16	36	初中	已婚	2	3 000 ~ 5 000	21	≤ 12	2	否

枢神经系统慢性疾病，癫痫患者超过 1 000 万，其中约 40% 女性癫痫患者处于育龄期^[2]，育龄期女性癫痫患者在疾病诊断、治疗方面面临着更多压力。研究发现，癫痫反复发作及抗癫痫药物更易影响女性患者生殖能力、诱发负性情绪，导致胎儿畸形、宫内发育迟缓等子代不良结局和先兆子痫、胎盘早剥等妊娠期并发症^[3]。育龄期癫痫患者的生育决策充满不确定性，在面对生育决策时也受到主观、客观更多因素影响，陷入决策困境，错过生育最佳时期、最佳选择。国内外育龄期女性癫痫患者相关研究仍在起步阶段^[4]。本研究采用质性研究方法，从患者的角度探究其生育决策真实体验，为构建育龄期女性癫痫患者生育决策支持方案提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

采用目的抽样法，选取 2024 年 4-6 月于北京市某三甲医院癫痫中心就诊的育龄期女性癫痫患者为研究对象。纳入标准：① 参照 2017 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE)^[5] 与 2023 年中国抗癫痫协会癫痫诊治指南^[6]，结合患者临床表现、脑电图结果及影像学结果，确诊为癫痫；② 年龄 18 ~ 40 岁；③ 具有一定的阅读、理解、沟通能力；④ 知情同意，自愿参与

本研究。排除标准：① 有精神病史或严重认知障碍；② 重要器官功能严重损害。样本量以资料达到饱和、访谈无新主题出现为标准。最终选择 16 例患者进行访谈，具体资料见表 1。

1.2 方法

1.2.1 确定访谈提纲 采用质性研究中的现象学研究方法，对受访者进行面对面半结构式访谈。基于研究目的检索相关文献，与临床医护人员共同探讨初步制订访谈提纲，结合 2 例患者预访谈结果，修订形成最终访谈提纲：① 目前您对生育有什么样的看法？② 您认为患病之后面临着哪些生育中的问题？③ 您在作生育相关决策时，遇到了哪些困难？④ 您认为是什么原因造成了生育决策的困难？⑤ 您通过哪些途径获取与生育相关的信息？⑥ 您还希望得到哪些方面与生育相关的信息？

1.2.2 访谈资料收集 访谈者由患者熟悉的责任护士及经质性研究训练的研究人员共同组成，具备癫痫临床护理工作经验且了解患者病情，与其建立了相互信任的关系。访谈地点在癫痫中心阳光房 (保证安静、温馨) 进行，访谈前向受访者说明研究目的，征得其同意后签署知情同意书，用录音笔对访谈过程进行录音。研究者根据半结构式访谈提纲进行，根据实际情况适当调整，尽可能鼓励受访者表达想法，保持倾听状态，不随意打断，使所得到

的资料真实、全面、准确地反映受访者想要表达的观点、态度和认识。同时,仔细观察受访者非语言反应并做好记录。访谈时长为 30 ~ 45 min。

1.2.3 资料分析方法 访谈结束后由 2 名研究者在 24 h 内将访谈录音转录为文档并整理、编码。采用 Colaizzi 现象学资料分析法^[7]: ① 熟悉访谈资料; ② 识别和摘录有意义的陈述; ③ 构建意义单元; ④ 聚类形成主题雏形; ⑤ 主题定义及描述; ⑥ 产生基本结构; ⑦ 验证基本结构; ⑧ 本研究资料分析由两名接受过质性研究方法培训的研究者(1 名癫痫专科护士、1 名护理研究生)独立完成编码、提取主题,并进行交叉核对。当出现分歧时,由研究小组(含课题负责人及另一名资深护理研究者)共同讨论,回溯原始访谈文本直至达成共识。应用 Nvivo 11.0 软件分析资料、提炼主题,为了避免研究者主观偏差,2 名研究者核准,如意见不一致,则研究小组成员共同对原始文本比对,最终确定主题。

2 结果

2.1 主题一:患者大多存在生育需求

2.1.1 个人角色期待 出于对母亲角色的渴望,癫痫患者往往表现出强烈的生育需求。N1:“我们正在备婚,我就想着虽然有这个病,但是也了解了一些知识,只要控制得好,癫痫也是可以怀孕、生孩子的”。N3:“我结婚快 3 年了,.....一直很想要个孩子,身边的朋友都生了,每次听她们说孩子,心里挺难过的.....也想有个自己的孩子”。N10:“我是生了两个孩子,当时就是觉得这辈子没有孩子,不能成为母亲是不圆满的,.....有了一个孩子之后又想着孩子太孤独了,正好又有了,就生了下来”。

2.1.2 家庭和社会压力 在我国传统文化背景下,孩子被认为是维护和谐家庭和婚姻关系的纽带,是“必需品”。患者配偶、家属的期待以及社会偏见使患者对生育需求更加强烈。N2:“我还没结婚,但是我应该会生孩子,要不然别人指指点点的,.....”。N5:“结婚以后家里人就催我们早点生小孩,本来自己又有这个病,如果不早点生小孩,怕家里人有意见”。N8:“我老公是独生子,我要是再不生孩子,他就要跟我离婚了”。N16:“.....生第一个孩子的时候就老犯病,.....但是我婆婆,家里人一直催着要个儿子,儿女双全,没办法才要二胎.....”。

2.2 主题二:生育行为与结局的不确定性

2.2.1 疾病引起妊娠过程不确定 癫痫的发作特点

和用药状况导致患者对妊娠、生育过程充满焦虑。N2:“也不知道这个病会不会不能怀孕,怀孕了以后身体的这个变化会不会更控制不住发作,而且我怕自己的身体受不了”。N4:“.....经常发作,大发作,就怕怀孕的时候发作、受伤影响到孩子,对孩子不好”。N13:“.....我吃 4 种药,不知道怀孕的时候能不能吃抗癫痫药,怀孕不都不能吃药吗?害怕会引起孩子畸形啥的”。N15:“怀孕了之后我的体重控制的不好,共长了快 30 斤,但是抗癫痫药的剂量还是那么多,就担心能不能控制住癫痫发作,每次去检查问医生,医生也没有给调药、加大剂量”。

2.2.2 疾病引起生育结局不确定 对自身身体状况和胎儿健康状况的忧虑成为癫痫患者生育结局不确定性的主要因素。所有受访者均表示对生育最主要的心理压力,一是担心疾病会遗传,二是担心抗癫痫发作药物会影响子代健康。N4:“那时候迷迷糊糊的,怀孕的时候我就一直在想,要是生的时候癫痫再发作了,那岂不是我跟孩子都保不住了,越到后面越害怕.....我天天晚上睡不着觉,就乱想”。N5:“我看我们那个病友群里说,有的癫痫患者怀孕了以后就容易留不住.....我也怕怀孕了以后再流产也不好”。N11:“当时怀孕的时候了解到也不多,就很担心会不会孩子生下来也有这个病,如果这样的话孩子也太遭罪了,一直不敢生呀”。

2.3 主题三:面临生育决策困境

2.3.1 专业相关知识缺乏 由于专业知识水平受限,很少主动了解生育方面的专业知识,部分患者无法评估生育的利弊,希望获取相关信息,但实际获得的信息和途径却很有限。访谈过程中发现有 5 例受访者为非计划怀孕,且绝大部分都缺乏癫痫疾病本身及抗癫痫发作药物对自身及胎儿影响的相关知识。N7:“.....抗癫痫药会引起胎儿畸形,当时也没想着挂号再问一下,怀孕后就直接停药了,不知道停药会造成什么影响,八个月的时候大发作一次,孩子就早产了.....”。N12:“第一次怀孕之前不知道要注意些什么,也不知道该具体问谁,怀上就要了。但是怕发作就还坚持吃药,但坚持的并不好,经常忘记吃药,目前孩子挺健康,也挺庆幸的”。N14:“我这俩孩子都是意外怀孕,没备孕,怀孕之后就断断续续地吃药呗,也不知道啥药能吃,啥要不能吃,怀孕期间发作过,大发作 2、3 次,小发作有好多,现在想想都后怕”。

2.3.2 生育决策信息冲突 互联网、病友群、朋友

经验等获取信息途径增多,不同诊疗机构和医生之间的信息差加重了孕妇的信息负担,干扰癫痫患者及家属的准确选择和决策。N4:“住院的时候医生跟我说癫痫患者是可以怀孕、生育的,有些药物也是不会影响孩子,但是(认识的病友)又跟我说,怀孕有很大风险,我也不知道到底应该怎么办?”。N9:“(备孕包括怀孕期间)有时候会在网上查一些资料,但是说的都不一样,……有的说可以吃药、有的又说不能吃,看不明白我就索性不吃了”。N12:“因为我一直都有看咱科室的微信公众号嘛,上面会发一些东西,也按上面说的注意,但是家里老人就说不行,……就比如我怀孕的时候就特别控制我吃药,还让我喝各种中药……就发作很多次……更纠结了,特别希望能有人给我们肯定的建议”。

2.3.3 多因素影响生育决策 部分患者表示在生育决策时会受到来自社会、家庭、疾病等多方面因素的影响。N6:“其实我当时特别不想要孩子,本身这个病要长期吃药,也没有正经工作,孩子后续的生活也没有保障”。N13:“我之前怀过一次,开始发现怀孕、做检查也都挺好的,……到两三个月的时候就不行了,一直发作,医生就不建议留,……现在吃药,丙戊酸钠,内分泌失调,到现在也再没怀上”。N8:“因为生病吗,而且这个癫痫又很特殊,吃药、发作啊是长期的,……怀孕面临着很多风险,考虑的也更多,……”。N15:“自己有这个毛病,以后孩子长大了懂事了,知道自己有一个癫痫的妈妈,孩子也自卑,同学会不会嘲笑他”。

2.3.4 决策伴有多种负性体验 癫痫患者面临疾病发作、药物不良反应、家庭压力、知识缺乏等问题,在生育决策时会同时存在焦虑、抑郁、担忧、无助等负性体验”。N2:“每次发病的时候都特别难受,本身怀孕就是一件很危险的事,……我想想害怕”。N8:“现在就觉得自己是一个废人,不知道是不是因为癫痫才没有孩子,感觉很对不起家里人……”。N11:“因为生这个病,已经没法正常上班了,家里大小事基本只能由老公一人操心,加上如果再怀孕、有孩子压力就更大了”。N13:“……发作摔倒、流产了,从那以后就觉得是自己的原因,因为生这个病保不住孩子,也不敢再要了,既害怕又难过”。

3 讨论

3.1 尽早启动系统化生育咨询,引导正确生育认知 本研究发现,育龄期女性癫痫患者普遍存在生

育需求,但同时对妊娠过程和结局存在高度不确定性。这与当前诊疗技术进步为患者提供更多生育选择机会形成对比^[8]。然而,患者对孕前咨询的认知度和利用率普遍较低^[9]。加之疾病本身带来的生理病理挑战,极易导致信息缺失或误解,进而影响决策。因此,关键对策在于尽早启动系统化的生育咨询,医务人员应在患者诊疗过程中,主动评估其生育意愿,并及早提供可及的、规范化的咨询服务^[10],具体可采取以下途径:癫痫护理工作室可由癫痫专科医生、护士及妇产科或生殖专家组成多学科协作护理门诊,为患者提供从孕前评估、药物调整、孕期监护到产后管理的长程、一体化咨询与管理方案。确保患者能在疾病治疗与生育计划之间获得及时、专业且一致的指导,从源头上树立科学的生育观,减少因知识缺乏导致的盲目决策或非计划妊娠。

3.2 优化生育决策支持方式:提供精准信息与情感支持

研究揭示了患者在决策过程中深陷困境的核心表现:专业知识匮乏、信息冲突以及伴随的强烈负性情绪。信息过载与质量参差严重削弱了患者的决策能力^[11],而医护人员对患者生育需求的关注不足或沟通模糊进一步加剧了其不安全感^[12, 13]。优化决策支持需聚焦于两方面:信息精准化与支持人文化。在信息提供层面,医护人员应基于循证医学证据,提供关于妊娠风险、可控因素及成功案例的量化、具体数据,并利用决策辅助工具帮助患者理解利弊。在沟通过程中,尊重患者自主权,采用共享决策模式,充分了解其价值观和偏好,而非单向建议^[14]。同时,必须重视其伴随的焦虑、抑郁等负性体验。提供决策支持时融入情感支持,表达共情,肯定其决策的艰难性,并鼓励家庭成员的积极参与和情感关怀,这对提升患者的决策信心和应对能力至关重要^[14, 15]。

3.3 构建多维度支持系统,赋能患者决策能力

提升育龄期女性癫痫患者的生育决策质量,亟需构建整合多方资源的支持系统。研究显示,患者对专业信息的需求远未被满足^[15, 16]。首要任务是强化医疗团队的专业能力。定期组织癫痫专科医护人员进行围产期癫痫管理、抗癫痫发作药物生殖安全性、遗传咨询等专题培训,弥补其在生育相关问题上的知识短板。核心策略是推动多学科协作模式制度化。建立由神经科、妇产科、生殖医学科、遗传咨询科、药学及护理团队共同参与的协作机制,通过联合门诊、病例讨论、制定标准化临床路

径,为患者提供无缝衔接的、权威的综合评估与建议,如药物选择、孕前准备、孕期监测方案^[17]。其次,拓展多元化、可及的信息支持渠道。充分利用“互联网+”技术,构建线上-线下融合的支持网络:①建立医院官方认证的微信公众号、APP或网页平台,发布权威生育指导信息;②设立线上咨询通道(如微信答疑群,由多学科综合治疗团队成员轮值);③开发线下资源,如二维码链接的宣教视频、图文并茂的决策辅助手册;④组织病友支持小组活动,促进经验分享。最后,营造理解支持的社会环境至关重要。医护人员在提供专业支持的同时,应积极引导家庭成员参与咨询过程,促进家庭内部的有效沟通与支持,形成“医护-患者-家庭”联盟。此外,呼吁社会层面加强对癫痫的科普宣传,减少歧视与污名化,减轻患者的社会心理压力^[18]。

4 小结

本研究以育龄期女性癫痫患者为第一视角,通过质性访谈深入分析其生育决策的真实体验,提炼出育龄期癫痫患者大多有生育需求、生育行为与结局的不确定性、面临生育决策困境。医护人员应重视患者生育决策困境,在充分的循证医学背景下构建、完善生育决策支持系统,引导患者及家属建立正确生育认知,提高其生育决策信息和应对能力。但研究受访者均来自同一所三甲医院的育龄期女性癫痫患者,未来可进一步从配偶、家属及医护人员角度探究,以降低生育决策带来的负面影响,加快落实改进措施。本研究未收集患者的具体发作类型信息,特别是是否经历过全面强直阵挛发作(generalized tonic-clonic seizures, GTCS),而GTCS是已知的妊娠期高风险因素,未来研究应纳入此变量以更全面分析其对生育决策的影响。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南. 中华神经科杂志, 2022, 55(12): 1341-1352.
- 2 王玉平,高乐虹. 重视围妊娠期癫痫患者的规范化管理. 中华神经科杂志, 2021, 54(6): 535-538.
- 3 Leinonen MK, Igland J, Dreier JW, *et al.* Socioeconomic differences in use of antiseizure medication in pregnancies with maternal epilepsy: a population-based study from Nordic universal health care systems. *Epilepsia*, 2024, 65(8): 2397-2411.
- 4 Miao Q, Zai G, Joiner I, *et al.* Associations between mental health conditions in pregnancy and maternal socioeconomic status: a population-based retrospective cohort study in Ontario, Canada. *BMC Womens Health*, 2024, 24(1): 663.
- 5 Fisher RS, Cross JH, French JA, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
- 6 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- 7 刘明. Colaizzi 七个步骤在现象学研究资料分析中的应用. 护理学杂志, 2019, 34(11): 90-92.
- 8 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国围妊娠期女性癫痫患者管理指南. 中华神经科杂志, 2021, 54(6): 539-544.
- 9 Li Q, Cao Y, Zhang J, *et al.* Pregnancy-related knowledge in women with epilepsy in childbearing age: a pilot questionnaire survey from China. *Brain Behav*, 2024, 14(2): e3400.
- 10 董莹,庄欢,房钰,等. 育龄期癌症患者生育力保存决策动机研究进展. 中国护理管理, 2024, 24(6): 952-956.
- 11 邢乃芳,姚丹,王璐杉,等. 育龄期女性乳腺癌患者生育决策真实体验的 Meta 整合. 中国护理管理, 2023, 23(5): 719-724.
- 12 朱彩云,金凤娟,胡闽闽,等. 我国孕妇妊娠期压力研究现状. 中华全科医学, 2020, 18(8): 1353-1357.
- 13 Stephen LJ, Harden C, Tomson T, *et al.* Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 481-491.
- 14 梁嘉宁. 中国家庭生育影响因素研究. 吉林大学, 博士学位论文, 2023.
- 15 Moores G, Liu K, Pikula A, *et al.* Fertility treatment for people with epilepsy. *Pract Neurol*, 2024, 24(4): 296-301.
- 16 Kirkpatrick L, Harrison E, Borrero S, *et al.* Sexual and reproductive health concerns of women with epilepsy beginning in adolescence and young adulthood. *Epilepsy Behav*, 2021, 125: 108439.
- 17 Li Y, Meador KJ. Epilepsy and pregnancy. *Continuum (Minneapolis)*, 2022, 28(1): 34-54.
- 18 Menon S, Siewe Fodjo JN, Weckhuysen S, *et al.* Women with epilepsy in sub-Saharan Africa: a review of the reproductive health challenges and perspectives for management. *Seizure*, 2019, 71: 312-317.

收稿日期: 2025-03-21 修回日期: 2025-08-01



• 译 文 •

钠离子通道阻滞剂药物治疗局灶性癫痫的中国专家应用共识

YAN Raowei, ZHANG Hesheng, HONG Zhen, *et al*

吴欣桐 译, 周东 审

【摘要】 为钠离子通道阻滞剂 (sodium channel blockers, SCBs) 在局灶性癫痫发作治疗中的应用提供建议。由 24 名中国专家组成德尔菲共识组, 通过 3 轮改良德尔菲法投票建立共识。指导委员会制定了 9 项关于 SCBs 治疗局灶性癫痫发作的声明, 专家小组对这些声明进行评估和投票。专家小组就奥卡西平、拉莫三嗪、拉考沙胺、艾司利卡西平、托吡酯、唑尼沙胺和西诺氨酯治疗局灶性癫痫发作的建议以及 SCBs 的治疗调整等 9 项声明达成共识。通过改良德尔菲法形成了 SCBs 在局灶性癫痫发作中应用的中国专家共识, 提出的推荐意见有助于指导临床实践和未来的研究。

【关键词】 癫痫; 局灶性; 钠离子通道阻滞剂; 专家共识; 德尔菲

癫痫是世界上最常见的慢性神经系统疾病之一, 国内的流行病学资料显示, 我国的癫痫患病率约在 4‰ ~ 7‰, 活动性癫痫患病率为 4.6‰, 年发病率在 30/10 万左右^[1]。根据 2017 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 对癫痫发作的分类框架, 癫痫的发作类型可分为三大类: 局灶性、全面性及未知^[2]。其中局灶性发作是最常见的发作类型, 国内外的研究显示约 61% 的癫痫患者表现为局灶性癫痫发作^[3, 4]。抗癫痫发作药物 (anti-seizure medication, ASM) 是局灶性癫痫发作的首选治疗^[1, 5], 切除性手术、神经调控技术也为药物难治性患者提供了更多选择^[6]。

目前已有多种机制的 ASMs 可用于治疗局灶性癫痫发作, 包括钠离子通道阻滞剂 (sodium channel blockers, SCBs)、钙离子通道阻滞剂、钾离子通道阻滞剂、γ-氨基丁酸 (γ-aminobutyric acid, GABA) 介导抑制的调节剂、谷氨酸受体抑制剂、突触囊泡蛋白 2A (synaptic vesicle glycoprotein 2A, SV2A) 调节剂等^[7]。

SCB 应用于癫痫治疗已有 80 余年历史, 在局灶性癫痫发作治疗中的疗效证据确凿, 临床应用广泛。Meta 分析表明, SCBs 单药治疗的发作控制效果优于其他机制的药物^[8], SCBs 作为添加治疗时, 50% 应答率和无发作率方面对比安慰剂的比值比 (odds ratio, OR) 为最高^[9]。一项对中国 11 家三甲

医院的调研显示, 在局灶性癫痫发作治疗中使用最多的单药治疗药物是奥卡西平^[4]; 也有研究显示在局灶性癫痫发作的两药联合治疗中, 有 81% 的药物组合中包含了 SCBs^[10]。SCBs 被美国、英国、中国的多部临床指南推荐作为局灶性癫痫发作的一线治疗药物, 可用于单药治疗和添加治疗^[1, 5, 11]。

近年来有多种新型 SCBs 涌现, 不少 SCBs 在治疗局灶性癫痫发作的临床研究和循证医学证据上又有较多更新; 同时, 局灶性癫痫病因众多、病理机制复杂、症状表现差异较大, 导致目前国内在临床实践中对新型 SCBs 的使用存在诸多挑战和困惑。本共识为局灶性癫痫患者使用 SCBs 治疗提供循证建议, 旨在解决当前临床所面临的实际问题, 从而提高中国临床管理规范化水平。这些建议由专家小组审核并达成一致。

1 共识制定方法

本共识已于国际实践指南注册与透明化平台注册 (注册编号 PREPARE-2024CN469)。共识专家组成员均来自中国抗癫痫协会。2024 年 5 月—2024 年 11 月间, 专家组共进行了 3 轮改良德尔菲法投票 (图 1), 最终形成关于 SCBs 在局灶性癫痫发作中应用的建议^[12]。

指导委员会基于研究证据质量、干预措施间的利弊平衡、指南目标群体的价值观与偏好、成本与资源耗费等因素撰写包含 9 项声明的初步草稿。进行文献综述, 并参考 2011 版英国牛津大学循证医学中心证据分级对相关证据进行评级。结合证



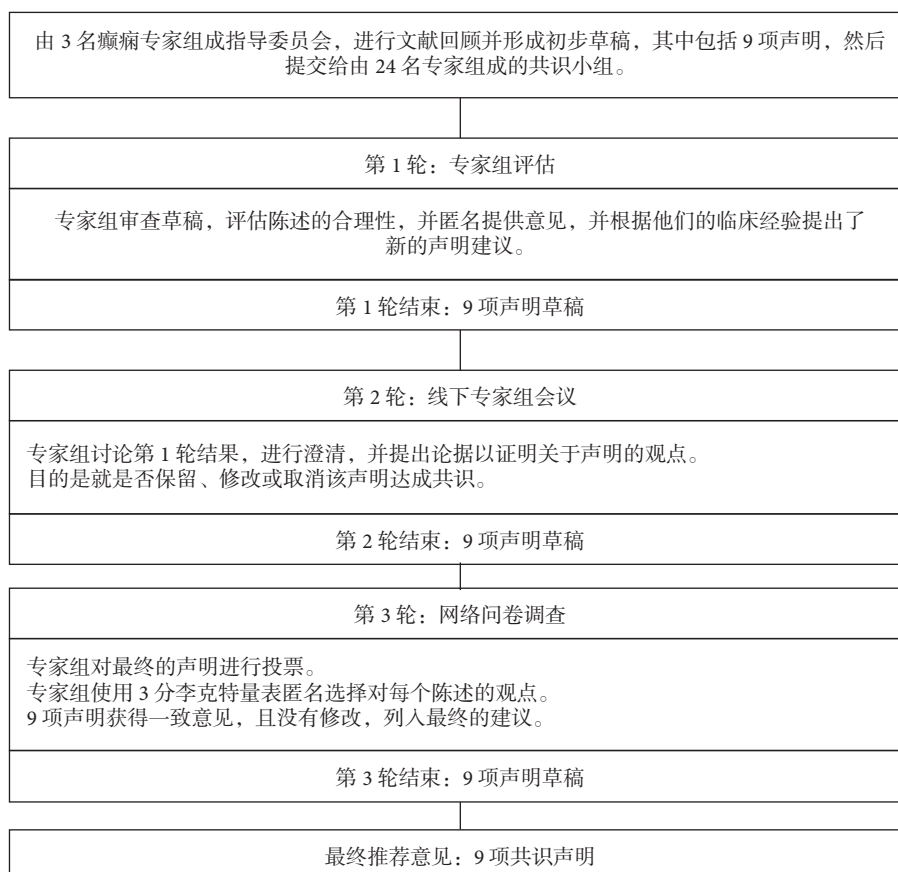


图 1 改良德尔菲法流程

据分级和药物安全性特征对推荐意见进行强度分级(表 1)。专家组对初步草稿进行评估。

第 1 轮德尔菲法中，专家组审查草稿，评估陈述的合理性，并匿名提供意见。专家可根据临床经验提出新的声明。根据专家组的反馈意见对草稿进行修改。第 2 轮德尔菲法中，与会专家当面讨论第 1 轮结果，做出澄清并提出论据以证明关于声明的观点，其目的是就是否保留、修改或取消陈述达成共识。第 3 轮德尔菲法中，专家组使用 3 分李克特量表，包括“同意”，“不确定”和“不同意”，匿名选择对每个陈述的观点。一致率 $\geq 70\%$ 的声明则认为达成共识。

2 SCB 治疗局灶性癫痫的机制

2.1 钠离子通道在癫痫致病机制中的作用

大脑神经元异常同步化放电是癫痫的主要机制，而电压门控钠离子通道(voltage-gated sodium channels, VGSCs)开放引起的瞬时性钠电流(transient sodium current, I_{NaT})和持续性钠电流(persistent sodium current, I_{NaP})是神经元兴奋性电活动的重要基础^[13-15]。主要作用于钠离子通道的 SCBs 包括卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪、拉考沙

胺和艾司利卡西平，可以通过与 VGSCs 结合增加钠离子通道处于“快失活”或“慢失活”状态的稳定性，减少可开放的钠离子通道的数量，从而降低神经元的兴奋性^[16-18]。此外有一些 SCBs，除可作用于钠离子通道外，还可以通过其他机制发挥抗发作的作用，例如正变构调节 GABA 受体功能，调节钙、钾等离子通道，抑制谷氨酸受体等。此类多重机制的 SCBs 包括托吡酯、唑尼沙胺和西诺氨酯^[19, 20]。SCBs 控制癫痫发作的作用机制汇总见图 2 和表 2。

2.2 SCB 在 VGSCs 基因变异相关癫痫中的应用

大多与癫痫相关的基因突变都位于编码 VGSCs 的基因中，编码 VGSC 9 种不同 α 亚基($NaV1.1$ - $NaV1.9$)的基因突变可引起通道病变，目前的研究发现， $NaV1.1$ ($SCN1A$)、 $NaV1.2$ ($SCN2A$)、 $NaV1.3$ ($SCN3A$)、 $NaV1.6$ ($SCN8A$)和 $NaV1.7$ ($SCN9A$)的基因突变与遗传性和获得性癫痫均相关^[21]。对部分可应用 SCBs 的基因突变相关癫痫汇总见表 3^[22, 23]。最新研究表明，编码神经元特异性柠檬酸钠协同转运蛋白的基因，如 $SLC13A5$ (未列出)在癫痫和其他脑病中具有重要作用^[24]。

表 1 共识推荐强度

推荐等级	释义	评定条件
A级	强推荐	I 级证据 且 安全性良好
B级	可推荐	II 级证据 或 I 级证据但安全性存在一定顾虑
C级	慎重推荐	III 级证据
D级	仅在一定范围内推荐	IV 级证据

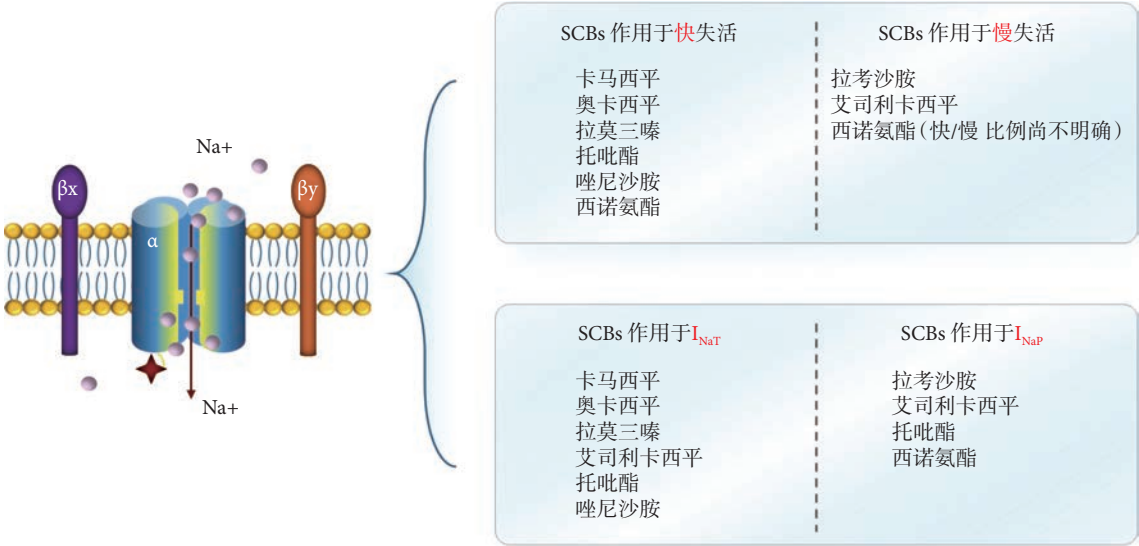


图 2 SCB 作用于 VGSCs 的机制

3 SCB 在局灶性癫痫中的临床证据和治疗推荐

目前国际上已有多种 SCBs 被批准用于局灶性癫痫发作的治疗，其中苯妥英钠、卡马西平属于第一代 ASMs。苯妥英钠是第一个可以成功治疗癫痫发作而不会有明显镇静等不良反应的 ASM，虽然其对于局灶性癫痫发作的疗效确切，但鉴于不良反应众多，与较多药物存在相互作用，且在使用中需密切监测血药浓度^[25]，临床使用不便，已有淘汰趋势，因此本共识中未进行讨论。卡马西平在 1983 年进入中国，目前在国内批准用于局灶性发作和全面性强直-阵挛发作的单药或添加治疗。由于卡马西平的不良反应相对常见（20%），皮疹的发生率较高^[26]，且亚裔人群中携带人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）-B*1502 等位基因的比例较高，更容易出现严重不良反应^[18]，因此在本共识中亦未进行讨论

奥卡西平、拉莫三嗪、唑尼沙胺、托吡酯等 SCBs 属于第二代 ASMs，是目前临床上较为常用的药物，其优势在于药物不良反应和药物相互作用较少。拉考沙胺、艾司利卡西平和西诺氨酯等新型

SCBs 属于第三代 ASMs，在作用机制和药代动力学上有进一步改进，为局灶性癫痫发作治疗提供了更多的选择^[6]。为了改善癫痫患者的健康预后，减少对社交、教育和就业的不良影响，治疗时应选择疗效证据确切且具有成本效益的 ASMs，同时兼顾患者的个体化特征，如性别、年龄、经济情况等。在本共识中将针对较新的 SCBs 根据不同的作用机制进行分别阐述。

3.1 主要作用于钠离子通道的 SCB

3.1.1 奥卡西平 奥卡西平是卡马西平的衍生物，其通过化学结构的调整改变了药物在体内的代谢过程，避免了环氧类代谢产物的生成，从而减少了药物的不良反应。奥卡西平于 2000 年被美国食品药品监督管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）批准用于成人局灶性癫痫发作的单药或添加治疗，以及 4~16 岁儿童局灶性癫痫发作的添加治疗；2004 年奥卡西平于我国获批，主要用于治疗成人和 5 岁以上儿童的原发性全面性强直阵挛发作以及伴有或不伴有继发性全面发作的局灶性发作。

疗效：一项随机试验中，控制不佳的 15~65 岁局灶性癫痫患者使用奥卡西平作为添加治疗，有 22% 使用最高剂量 2400 mg/d 奥卡西平的患

表 2 SCB 机制汇总^[16-20]

分类	药物	电压门控钠通道			电压门控钙通道		GABA _A 受体		谷氨酸受体
		瞬时钠电流	持续钠电流	失活动力学	高电压激活	低电压激活	苯二氮卓结合位点	非苯二氮卓结合位点	
主要作用于钠离子通道的SCB	卡马西平	+++	+	快	-	-	-	-	-
	奥卡西平	+++	+	快	++	-	-	-	-
	拉莫三嗪	+++	+	快	++	-	-	-	-
	拉考沙胺	-	+	慢	-	-	-	-	-
	艾司利卡西平	+	+	慢	-	++	-	-	-
多重作用机制的SCB	托吡酯	++	++	快	++	-	-	++	++
	唑尼沙胺	+++	-	快	-	++	+	-	-
	西诺氨酯	-	+++	快/慢*	-	-	-	+++	-

*：快失活和慢失活的比例尚不明确；+++：主要机制；++：可能的机制和/或亚治疗浓度下的靶点；+：一些证据支持的潜在机制

表 3 基因突变相关癫痫 SCBs 的应用

癫痫综合征	基因	蛋白功能	可能靶向治疗
EIEE 7；BFNS1	KCNQ2	电压门控钾通道	钾通道开放剂、SCBs
家族性婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症；BFIS 2	PRRT2	突触传递共调节因子	SCBs
Dravet综合征	SCN1A	电压门控钠通道亚基	GOF突变可使用SCBs
EIEE 11/BFIS 3	SCN2A	电压门控钠通道亚基	对于GOF突变可使用SCBs，对于LOF突变避免SCBs
EIEE 13；BFIS 5	SCN8A	电压门控钠通道亚基	GOF突变适合使用SCBs

注：BFIS，良性家族性婴儿癫痫；BFNS，良性家族性新生儿癫痫；EIEE，早发婴儿癫痫性脑病；GOF，功能获得性；LOF，功能缺失性

者在双盲期内保持无发作，显著高于安慰剂组的0.6%^[27]。一项 Meta 分析表明，奥卡西平作为添加治疗相比于安慰剂可以显著提高无发作率（RR=2.86）^[28]。在开放标签扩展研究中，经过 48 周的随访后，控制不佳的局灶性癫痫患者无发作率为 6.6%^[29]。在针对东亚患者的一项开放标签 RCT 中，使用奥卡西平单药治疗的新发局灶性癫痫患者在 24 周和 48 周随访时的无发作率分别为 58.5% 和 40.9%^[30]。一项 Meta 分析表明，奥卡西平单药治疗局灶性癫痫发作的疗效和安全性与拉莫三嗪、拉考沙胺相似，安全性优于卡马西平、苯妥英钠^[8]。国内队列研究发现，奥卡西平单药治疗和添加治疗局灶性癫痫发作一年后的无发作率分别为 59.4% 和 14.3%^[31]。国内针对局灶性癫痫儿童的队列研究显示，使用奥卡西平混悬液单药或添加治疗 26 周无发作率为 81.8%^[32]。

保留率：基于一项开放标签扩展研究，使用奥卡西平添加治疗局灶性癫痫发作 1 年保留率为 84%^[33]，另有一项基于医疗记录和患者访谈的回顾性研究显示，奥卡西平添加治疗 2 年的保留率为 58.8%^[34]。

用法用量：成人推荐起始剂量为 600 mg/d，一日两次，随后每隔一周剂量增加（每次增加不超过 600 mg），常用剂量为 1 200 mg/d，推荐维持剂量 600 ~ 1 200 mg/d，最大维持剂量 2 400 mg/d。5 岁以上儿童可从 8 ~ 10 mg/kg/d 开始，每隔一周逐渐加量（每次增加不超过 10 mg/kg/d），可增加至最大剂量 46 mg/kg/d。

治疗推荐 1：奥卡西平可作为局灶性癫痫的用药选择，推荐用于局灶性癫痫发作的添加治疗（证据等级：I 级证据；推荐等级：A）和单药治疗（证据等级：I 级证据；推荐等级：A）。（共识率：100%）

3.1.2 拉莫三嗪 拉莫三嗪是具有抗叶酸盐活性的三氮杂苯类化合物，于 1994 年获美国 FDA 批准用于成人局灶性癫痫发作的单药或添加治疗以及 2 岁以上儿童局灶性癫痫发作、全面性强直阵挛发作和 Lennox-Gastaut 综合征的添加治疗。拉莫三嗪于 1999 年在国内批准上市，用于儿童及成人局灶性癫痫发作和原发性全面性强直阵挛发作的单药和添加治疗。

疗效：在难治性局灶性癫痫患者中使用拉莫

三嗪作为添加治疗,在24周治疗期内使用最高剂量500 mg/天的患者癫痫发作频率减少了36%,8.4%的患者保持至少5周无发作^[35];另一项RCT研究显示,局灶性癫痫患者使用拉莫三嗪添加治疗在12周维持期内的无发作率为18.9%^[36]。Meta分析显示拉莫三嗪作为耐药性局灶性癫痫发作的添加治疗,相比于安慰剂可以显著降低50%以上的发作频率(RR=1.80)^[37]。一项RCT研究显示,使用拉莫三嗪单药治疗新发局灶性癫痫患者,一年后有68%的患者可保持至少6个月无癫痫发作^[38]。在SANAD和SANAD II-A研究中,使用拉莫三嗪单药治疗局灶性癫痫发作,至治疗失败时间优于左乙拉西坦和唑尼沙胺,非劣于卡马西平,且在治疗的耐受性上显著优于卡马西平,治疗失败的患者比例最低^[39, 40]。Meta分析显示,拉莫三嗪在成人中作为局灶性癫痫发作的单药治疗,以及在儿童和青少年患者中作为单药或添加治疗均可以显著降低局灶性癫痫的发作频率^[8, 41]。

保留率: 一项纳入1166例就诊于三级医院癫痫中心患者的大样本回顾性研究显示,拉莫三嗪添加治疗局灶性癫痫发作的1年、2年保留率分别为75.2%和69.2%^[42]。

用法用量: 添加治疗: 根据合用药物的不同,成人及12岁以上儿童推荐起始剂量为12.5~50 mg/d,连服2周后加量至25~100 mg/d,通常维持剂量为100~400 mg/d。2-12岁儿童推荐起始剂量为0.15~0.6 mg/kg,连服两周后可加量至0.3~1.2 mg/kg,推荐维持剂量为1~15 mg/kg。**单药治疗:** 成人及12岁以上儿童推荐起始剂量为25 mg/d,每日1次,连服两周后可加量至50 mg/d,随后每1~2周递增25 mg/d,推荐维持剂量100~200 mg/d,最大维持剂量500 mg/d。2~12岁儿童推荐起始剂量为0.3 mg/kg/d,每日1次,推荐维持剂量1~5 mg/kg/d,最大维持剂量为200 mg/d。

治疗推荐 2: 拉莫三嗪可作为局灶性癫痫的用药选择,推荐用于局灶性癫痫发作的添加治疗(证据等级: I级证据;推荐等级: A)和单药治疗(证据等级: I级证据;推荐等级: A)。(共识率: 100%)

3.1.3 拉考沙胺 拉考沙胺是第三代ASM,具有片剂、口服液、静脉注射等多种给药方式,于2008年被FDA批准用于1月龄以上患者的局灶性癫痫发作的治疗和4岁以上患者的原发性全面性强直阵挛发作的添加治疗。拉考沙胺于2018年在中国获

批上市,用于4岁及以上患者局灶性癫痫发作的单药和添加治疗。

疗效: 对SP667、SP754、SP755三项II/III期RCT的合并分析显示,成人难治性局灶性癫痫患者使用600 mg/d拉考沙胺添加治疗,在16~18周的试验期内有4.8%的患者保持无发作,患者的无发作时间增加了14.7%^[43]。Meta分析显示拉考沙胺作为难治性局灶性癫痫患者的添加治疗,相比于安慰剂可以显著提高无发作率(RR=2.27)^[44]。一项III期RCT研究显示,拉考沙胺单药治疗新诊断的局灶性癫痫患者6月后,有90%的患者保持无发作,疗效非劣于卡马西平^[45]。一项Meta分析表明,拉考沙胺单药治疗局灶性癫痫发作的有效性与拉莫三嗪相似,但安全性较拉莫三嗪显著更差^[8]。在一项中国和日本的RCT研究中,有5.4%的控制不佳的成人局灶性癫痫患者在添加拉考沙胺24周后实现无发作,癫痫发作频率下降了39.6%^[46]。在针对4~16岁儿童局灶性癫痫患者的RCT研究中,拉考沙胺添加治疗同样可以显著提高50%和75%应答率^[47]。一项纳入了6月龄~17岁儿童的队列研究显示,拉考沙胺添加治疗在4岁以下的低龄儿童中也可达到与其他儿童一致的疗效^[48]。静脉注射拉考沙胺负荷剂量可以快速起效,拉考沙胺的剂量快速滴定可能有助于缩短癫痫术前预防性治疗的等待时间^[49]。

保留率: 基于2项开放标签扩展研究的汇总分析显示,拉考沙胺添加治疗局灶性癫痫发作1年保留率为75.4%^[50],在另外两项开放标签扩展研究中,其5年保留率分别为38.7%和40.6%^[51, 52]。

用法用量: 添加治疗: 成人及体重≥50 kg的儿童推荐起始剂量为100 mg/d,每日两次,每周增加100 mg/d,推荐维持剂量为200~400 mg/d。**单药治疗:** 成人及体重≥50 kg的儿童推荐起始剂量分别200 mg/d、100 mg/d,每周增加100 mg/d,推荐维持剂量为300~400 mg/d。体重为11~50 kg的4岁以上儿童可从2 mg/kg/d开始,每日两次,每周增加2 mg/kg/d,逐渐加量至4~8 mg/kg/d(体重30~50 kg)或6~12 mg/kg/d(体重11~30 kg)。

治疗推荐 3: 拉考沙胺可作为局灶性癫痫的用药选择,推荐用于局灶性癫痫发作的添加治疗(证据等级: I级证据;推荐等级: A)和单药治疗(证据等级: I级证据;推荐等级: B)。(共识率: 100%)

3.1.4 艾司利卡西平 艾司利卡西平是一种化学结构与卡马西平及奥卡西平相似的新型SCB,但其体

内代谢相对较慢,可以在循环中降低代谢物的峰值水平,从而改善其耐受性。该药于2013年被美国FDA批准用于4岁以上局灶性癫痫患者的单药和添加治疗。艾司利卡西平目前在国内尚未被批准上市。

疗效:对BIA-2093-301、302和303三项RCT的合并分析显示,在控制不佳的局灶性癫痫患者中使用艾司利卡西平添加治疗的维持期无发作率可为7.5%^[53]。Meta分析显示艾司利卡西平作为难治性局灶性癫痫患者的添加治疗,相比于安慰剂可显著提高无发作率(RR=3.16),但该Meta分析纳入的研究异质性较强^[54]。2018年一项Ⅲ期RCT显示,使用艾司利卡西平单药治疗新发局灶性癫痫,有71.1%的患者在至少6个月保持无发作,疗效非劣于卡马西平缓释片^[55]。在随后的开放标签扩展研究中,>80%的患者在使用艾司利卡西平的2年试验期内保持无发作,使用艾司利卡西平作为初始治疗的患者则有90.6%的无发作率^[56]。在儿童难治性局灶性癫痫患者中,艾司利卡西平添加治疗也可以进一步减少发作频率^[57],但一项Meta分析认为艾司利卡西平在儿童中的作用有待进一步研究^[58]。此外,多项队列研究的结果显示艾司利卡西平作为难治性局灶性癫痫发作的添加治疗或换药后单药治疗均可以进一步减少癫痫发作^[59,60]。

保留率:基于两项开放标签扩展研究的汇总分析显示,艾司利卡西平添加治疗局灶性癫痫发作的1年保留率为72.5%^[50]。

用法用量:成人推荐起始剂量为400 mg/d,每日一次,一周后增加至800 mg/d,推荐维持剂量800~1200 mg/d,最大维持剂量1600 mg/d。4岁以上儿童可从10 mg/kg/d开始,逐渐加量至20~30 mg/kg/d。

治疗推荐4:艾司利卡西平可作为局灶性癫痫的用药选择,推荐用于局灶性癫痫发作的添加治疗(证据等级:Ⅱ级证据;推荐等级:B)和单药治疗(证据等级:Ⅱ级证据;推荐等级:B)。(共识率:87.5%)

3.2 多重作用机制的SCBs:

3.2.1 托吡酯 托吡酯是广谱的第二代ASM,除抑制钠离子通道外,还具有作用于钙离子通道、GABA通路和谷氨酸受体通路等多种机制。托吡酯于1996年被美国FDA批准用于2岁以上患者局灶性癫痫发作和原发性全面性强直阵挛发作的单药和添加治疗,以及2岁以上患者Lennox-Gastaut综合征的添加治疗。托吡酯于1999年获批在中国上市,用于成人及2~16岁儿童局灶性癫痫发作的

添加治疗。

疗效:一项RCT研究结果显示,在难治性局灶性癫痫患者中使用托吡酯作为添加治疗,有7.1%的患者在8周的维持期内保持无发作^[61]。Meta分析显示托吡酯作为难治性局灶性癫痫患者的添加治疗,相比于安慰剂可显著提高无发作率(RR=3.41)^[62]。一项使用不同剂量托吡酯单药治疗新发局灶性癫痫患者的RCT研究发现,使用200 mg/d和500 mg/d剂量托吡酯的患者中有54%在至少4个月的双盲期内保持无发作^[63]。一项Meta分析显示,托吡酯单药治疗成人和儿童局灶性癫痫发作的疗效和安全性与卡马西平相似^[64]。另一项Meta分析显示,托吡酯单药治疗安全性较拉莫三嗪更差^[65]。一项针对脑部术后发生控制不佳的癫痫患者的队列研究表明,托吡酯单药治疗与添加治疗均能显著减少癫痫发作,在16周的随访期内使用单药治疗的患者可实现88%的无发作率,且单药治疗在用药后第一个月 and 身体质量指数(Body Mass Index, BMI)≤24的患者中效果优于添加治疗^[66]。

保留率:一项开放标签扩展研究显示,托吡酯添加治疗局灶性癫痫发作的1年保留率为71%^[67]。一项纳入1166例就诊于三级医院癫痫中心患者的大样本回顾性研究显示,托吡酯添加治疗1年、2年保留率分别为51.7%和38.3%^[42]。

用法用量:添加治疗:成人推荐起始剂量为25~50 mg/d,每日两次,每周增加25~50 mg/d,推荐维持剂量为200~400 mg/d。2~16岁儿童患者可从5~9 mg/kg/d开始,每日两次,每1~2周逐渐加量1~3 mg/kg/d,最大维持剂量400 mg/d。**单药治疗:**成人推荐起始剂量为25 mg/d,每晚一次,每隔1~2周周增加25~50 mg/d,每日两次。推荐维持剂量为100~500 mg/d。2~16岁儿童推荐起始剂量为0.5~1 mg/kg/d,每晚一次,每隔1~2周周增加0.5~1 mg/kg/d,每日两次。推荐维持剂量为100~400 mg/d。

治疗推荐5:托吡酯可作为局灶性癫痫的用药选择,推荐用于局灶性癫痫发作的添加治疗(证据等级:Ⅰ级证据;推荐等级:B)和单药治疗(证据等级:Ⅰ级证据;推荐等级:B)。(共识率:91.67%)

3.2.2 唑尼沙胺 唑尼沙胺是磺酰胺类化合物,于2000年被美国FDA批准用于成人局灶性癫痫发作的添加治疗。唑尼沙胺于2009年在我国批准上市,用于成人局灶性癫痫发作的添加治疗。

疗效:一项欧洲的RCT研究结果显示,在难治性局灶性癫痫患者中使用唑尼沙胺添加治疗,

有 6.2% 的患者在 12 周的试验期内无发作^[68]。一项国内的 RCT 研究发现, 唑尼沙胺添加治疗难治性局灶性癫痫发作 16 周可达到 55.8% 的 50% 应答率^[69]。Meta 分析显示唑尼沙胺作为控制不佳的局灶性癫痫患者的添加治疗, 相比于安慰剂可以显著降低 50% 以上的发作频率 (RR=1.86)^[70]。2012 年一项 III 期 RCT 研究显示, 在至少 26 周的随访中, 使用唑尼沙胺单药的新发局灶性癫痫患者有 79.4% 实现无发作, 非劣于卡马西平^[71]。2021 年 SANAD II-A 研究显示, 经过至少 2 年随访, 唑尼沙胺单药治疗控制癫痫无发作效果不劣于拉莫三嗪^[40]。一项 Meta 分析表明, 唑尼沙胺单药治疗局灶性癫痫发作的疗效及安全性与拉莫三嗪、奥卡西平相似^[8]。一项针对东亚儿童的开放标签 RCT 显示, 66% 的局灶性癫痫患者使用唑尼沙胺单药治疗后在 24 周内无发作^[72]。在围手术期抗发作治疗方面, 唑尼沙胺预防癫痫术后复发的效果与卡马西平和苯妥英钠无显著差异^[73]。

保留率: 一项开放标签扩展研究显示, 唑尼沙胺添加治疗局灶性癫痫发作 1 年和 3 年的保留率分别为 65.3% 和 28.8%^[74]。

用法用量: 推荐起始剂量为 100 mg/d, 每日 1~2 次, 2 周后可增加至 200 mg/d, 持续两周后可以再增加至 300~400 mg/d。推荐维持剂量 400 mg/d, 最大维持剂量 600 mg/d。5~12 岁的儿童可从 2~4 mg/kg/d 开始, 逐渐加量至 4~8 mg/kg/d, 最大维持剂量 12 mg/kg/d。

治疗推荐 6: 唑尼沙胺可作为局灶性癫痫的用药选择, 推荐用于局灶性癫痫发作的添加治疗 (证据等级: I 级证据; 推荐等级: A) 和单药治疗 (证据等级: I 级证据; 推荐等级: A)。(共识率: 91.67%)

3.2.3 西诺氨酯 西诺氨酯是目前最新的 ASMs 之一, 也是目前唯一主要作用于持续性钠离子电流和正变构调节 GABA 受体的独特双通道药物。西诺氨酯于 2019 年 11 月被美国 FDA 批准用于成人局灶性癫痫发作的治疗, 西诺氨酯已在中国提交了新药上市申请 (NDA), 正在接受监管部门审查^[75]。

疗效: C013 和 C017 研究是两项国际多中心 II 期 RCT 研究, 在控制不佳的成人局灶性癫痫患者中评估了西诺氨酯添加治疗的疗效, 显示高达 21%~28.3% 的患者在维持期内无发作, 发作频率降低 55.0%~63.0%^[76, 77], 且在剂量滴定期的第 1 周即可起效^[78]。最近在中国、日本和韩国开展的一项双盲、安慰剂对照研究中, 西诺氨酯作为添加治疗

用于控制不佳的局灶性癫痫亚洲患者, 在 12 周治疗期间 30.6% 的患者报告无发作^[79]。多项近期发表的 Meta 分析显示, 西诺氨酯相比于其他 ASMs 更有可能使患者达到无发作^[80-83]。群体药代动力学提示西诺氨酯单药治疗可能安全有效。基于此, FDA 批准西诺氨酯单药用于局灶性癫痫发作的治疗^[84]。真实世界数据显示, 西诺氨酯单药治疗可减少患者癫痫持续状态的发生, 并有 58.3% 患者达到 3 个月以上无发作^[85, 86]。此外, 多项观察性研究显示, 对于高度活动性 (发作 ≥ 20 次/月) 及高度难治性局灶性癫痫的儿童、青少年和成人患者 (包括手术或迷走神经刺激无效、既往使用过多达中位数 10~12 种 ASMs 等), 西诺氨酯仍然有良好的疗效^[87-91]。相比于其他第三代 ASMs, 使用西诺氨酯控制难治性局灶性癫痫的成本效益比更高^[92]。

保留率: 在 C021 研究中, 西诺氨酯添加治疗局灶性癫痫发作的 1 年保留率达 79%^[93], 基于 1844 例患者的汇总分析显示, 西诺氨酯添加治疗局灶性癫痫随访 6 年的保留率近 60%^[94], 相比于其他第三代 ASMs 保留率更高^[95]。

用法用量: 成人推荐起始剂量为 12.5 mg/d, 每日一次, 每两周剂量翻倍, 达到 100 mg/d 后每两周增加 50 mg/d, 推荐维持剂量 200 mg/d, 最大维持剂量 400 mg/d。

治疗推荐 7: 西诺氨酯可作为局灶性癫痫的用药选择, 推荐用于局灶性癫痫发作的添加治疗 (证据等级: I 级证据; 推荐等级: A); 也可用于局灶性癫痫发作的单药治疗 (FDA 已批准)。(共识率: 75%)

3.3 SCBs 的安全性

3.3.1 SCBs 的安全性概况 SCBs 的常见不良反应包括头晕、嗜睡、复视、恶心、呕吐、皮疹等, 与其使用剂量和血药浓度有关。部分药物的不良反应更多发生于剂量滴定期, 进入维持期后发生率降低^[47], 从小剂量起始有助于减少不良反应的发生。头晕在 SCBs 用药后常见, 尤其是苯妥英钠, 研究中头晕发生率高达 58.37%, 其他 SCBs 头晕发生率范围为 6.42%~22.25%, 由于头晕症状不特异, 影响因素颇多, 因此难以客观比较不同 SCB 引起头晕的风险差异^[8]。皮疹亦是 SCB 的常见不良反应, 特别是苯妥英钠 (67.93%)、卡马西平 (14.07%) 和奥卡西平 (7.54%)^[8], 严重者会引起 Steven-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症。奥卡西平导致皮疹的风险远小于卡马西平, 患者因无法耐受而停药的比例亦显著更低^[96]。虽然拉莫三嗪总体安全性

较好,但使用后仍需警惕包括 Steven-Johnson 综合征在内的严重皮疹的发生(0.3%~0.8%),与较高的起始剂量、快速加量以及和酶抑制剂合用有关^[26]。所有的 SCB 在血药浓度较高时都有导致心律失常的风险^[18, 97],苯妥英钠、卡马西平、拉莫三嗪、拉考沙胺、艾司利卡西平等药物均有使用后出现心律失常的研究或病例报道,其中拉莫三嗪被 FDA 建议避免用于有心律失常背景的患者中,而唑尼沙胺和托吡酯则在此方面相对风险较低^[98]。SCB 可能影响 QT 间期,如苯妥英钠、卡马西平可导致 QT 间期延长^[99],而西诺氨酯则可导致 QT 间期缩短^[98]。

除常见不良反应外,艾司利卡西平和奥卡西平在针对老年患者的使用中需关注诱发低钠血症的可能^[100-103]。使用唑尼沙胺发生体重和食欲下降相对于卡马西平更为常见^[71],此外还应关注其肾结石风险,可能与其引起的代谢性酸中毒有关^[26]。托吡酯的不良反应中,思维迟钝、找词困难、构音不良、感觉异常、易激惹和记忆损害等不良反应相对常见^[104],其对认知功能的影响限制了其在儿童中的使用,小剂量起始、缓慢加量可以减少不良反应发生^[26]。

3.3.2 亚裔人群的安全性考量 SCBs 在亚裔人群中的安全性有一定特殊性。例如,研究发现 HLA-B*1502 基因是亚裔人群出现奥卡西平或拉莫三嗪相关 Steven-Johnson 综合征的重要风险因素^[105, 106]。其他 SCBs,如拉考沙胺、西诺氨酯和艾司利卡西平在亚洲人群中表现出良好的安全性和耐受性,与全球研究结果一致^[107-110]。

3.3.3 滴定速度对 SCBs 耐受性的影响 滴定速度与不良反应的发生率和严重程度密切相关,因此“低起始剂量,缓慢加量”的方法对于减少严重不良反应和耐受性问题至关重要。对于免疫反应,早期拉莫三嗪单药治疗成人的研究显示,起始剂量为 62.5~125 mg/d 时,皮疹风险为 20.5%,而剂量 <31 mg/d 时,皮疹风险为 6.1%。同样,在药物不良反应方面,一项研究显示艾司利卡西平 400 mg 起始剂量,因不良事件导致的停药率低于 800 mg。该策略对老年患者也有效,由于年龄相关的生理变化、合并症和多药联合治疗,老年患者需要较低的初始剂量和较慢的滴定速度,从而降低不良事件的风险^[111]。

4 局灶性癫痫使用一种 SCB 疗效欠佳或不耐受时的用药调整

4.1 总体原则

当使用一种 ASM 疗效欠佳或不耐受时,应换

用一种 ASMs 或考虑合理的联合用药。根据一般用药原则,通常选择不同机制药物,合理的联合治疗有助于提高疗效和耐受性^[112]。癫痫治疗的目标为达到无发作,而既往尝试的方案越多,患者获得无发作的可能性越小^[113],因此对于使用一种 ASM 疗效欠佳或不耐受的局灶性癫痫患者,应首选换用或联合疗效更强的药物以提高患者无发作的可能性。

4.2 既往使用一种非 SCB 疗效欠佳或不耐受

对于接受非 SCB 单药治疗的初治局灶性癫痫患者,若疗效不佳或存在无法耐受的不良反应,可优先考虑换用一种不同机制的药物单药治疗。研究表明,局灶性癫痫患者从非 SCB 类药物转换为艾司利卡西平,减少发作的效果比从 SCB 类药物转换更好^[114]。西诺氨酯联合非 SCB 治疗局灶性癫痫无发作率可达 40.0%,数值上高于联合 SCB 的无发作率(17.5%)^[115]。

治疗推荐 8: 既往使用一种非 SCB 疗效欠佳或不耐受的局灶性癫痫患者,推荐换用或添加 SCB (证据等级: II 级证据;推荐等级: B) (共利率: 83.33%)

4.3 既往使用一种 SCB 疗效欠佳或不耐受

尽管一种 SCB 治疗失败后换用或联合非 SCBs 是比较好的选择,但也有研究表明,针对“快失活”钠离子通道和“慢失活”钠离子通道的 SCBs 之间联合使用也对局灶性癫痫发作具有良好的效果^[53, 116]。局灶性癫痫患者从卡马西平或其他 SCBs 转换为艾司利卡西平可以进一步减少发作,且并未明显增加不良反应^[114]。对拉考沙胺 II/III 期研究汇总分析数据表明,拉考沙胺联合传统 SCBs 治疗局灶性癫痫发作获益与总人群一致^[116]。也有研究表明,在一种 SCB 的基础上添加西诺氨酯治疗可显著降低局灶性癫痫发作频率达 54.3%,显著提高无发作率 17.5%^[115]。需要注意的是,SCB 添加另一种 SCB 药物,可能需要将现有 SCB 的剂量降低,以避免不良反应^[104]。

治疗推荐 9: 既往使用一种 SCB 疗效欠佳或不耐受的局灶性癫痫患者,推荐换用/添加非 SCBs 的药物,或可考虑换用/添加作用机制不同的 SCBs (证据等级: II 级证据;推荐等级: B) (共利率: 87.5%)

5 总结

本共识系统梳理了近年来 SCBs 治疗局灶性癫痫发作的研究证据,并对 SCBs 的联合和转换用药进行探讨,结合循证证据等级和临床实际情况进行

治疗推荐。本共识也探讨了亚洲人群使用 SCBs 的特殊性,使其更适合在中国临床实践中应用。由于癫痫的临床治疗需要精细化、个体化,而目前的 SCBs 新药在中国人群中开展的高级别研究数量有限,因此还需要更多临床实践对用药模式进行探索。期待今后开展更多多中心前瞻性对照研究对中国患者的实际用药做出指导。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。译文审者周东教授为《癫痫杂志》编辑部主编,未参与该文审稿决策。

致谢 专家组谨对中国抗癫痫协会的帮助表示感谢。

专家组成员(按姓名拼音顺序排列):

洪震(复旦大学附属华山医院),廖卫平(广州医科大学附属第二医院),王学峰(重庆医科大学附属第一医院),王玉平(首都医科大学宣武医院),肖波(中南大学湘雅医院),邓艳春(陕西西京癫痫脑病研究所),丁美萍(浙江大学医学院附属第二医院),韩雄(河南省人民医院),梁树立(首都医科大学附属北京儿童医院),林卫红(吉林大学第一医院),刘晓蓉(广州医科大学附属第二医院),刘学伍(山东大学齐鲁医院),汪昕(复旦大学附属中山医院),王天成(兰州大学第二医院),王湘庆(解放军总医院第一医学中心),王小珊(南京脑科医院),吴欣桐(四川大学华西医院),虞培敏(复旦大学附属华山医院),张凯(首都医科大学附属北京天坛医院),周健(首都医科大学三博脑科医院),周列民(中山大学附属第七医院),周水珍(复旦大学附属儿科医院),朱国行(复旦大学附属华山医院),朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院),周东(四川大学华西医院)

参考文献

- 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南. 癫痫病分册. 人民卫生出版社, 2023.
- Fisher R S, Cross J H, French J A, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
- Ioannou P, Foster D L, Sander J W, *et al.* The burden of epilepsy and unmet need in people with focal seizures. *Brain Behav*, 2022, 12(9): e2589.
- Yu P, Zhou D, Liao W, *et al.* An investigation of the characteristics of outpatients with epilepsy and antiepileptic drug utilization in a multicenter cross-sectional study in China. *Epilepsy Behav*, 2017, 69: 126-132.
- Kanner A M, Ashman E, Gloss D, *et al.* Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2018, 91(2): 74-81.
- 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南. *中华神经科杂志*, 2022, 55(12): 1341-1352.
- Löscher W, Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs*, 2021, 35(9): 935-963.
- Nevitt S J, Sudell M, Cividini S, *et al.* Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 4(4): Cd011412.
- Jeon J, Oh J, Yu KS. A meta-analysis: efficacy and safety of anti-epileptic drugs prescribed in Korea as monotherapy and adjunctive treatment for patients with focal epilepsy. *Transl Clin Pharmacol*, 2021, 29(1): 6-20.
- Margolis JM, Chu BC, Wang ZJ, *et al.* Effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action. *JAMA Neurol*, 2014, 71(8): 985-993.
- Nice. Epilepsies in children, young people and adults (NICE guideline NG217). 2022.
- Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ*, 1995, 311(7001): 376-380.
- Wengert E R, Patel M K. The Role of the Persistent Sodium Current in Epilepsy. *Epilepsy Curr*, 2021, 21(1): 40-7.
- Goldfarb M. Voltage-gated sodium channel-associated proteins and alternative mechanisms of inactivation and block. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(7): 1067-1076.
- Pal R, Kumar B, Akhtar MJ, *et al.* Voltage gated sodium channel inhibitors as anticonvulsant drugs: A systematic review on recent developments and structure activity relationship studies. *Bioorg Chem*, 2021, 115: 105230.
- Abdelsayed M, Sokolov S. Voltage-gated sodium channels: pharmaceutical targets via anticonvulsants to treat epileptic syndromes. *Channels (Austin)*, 2013, 7(3): 146-152.
- Soares-Da-Silva P, Pires N, Bonifácio MJ, *et al.* Eslicarbazepine acetate for the treatment of focal epilepsy: an update on its proposed mechanisms of action. *Pharmacol Res Perspect*, 2015, 3(2): e00124.
- Brodie M J. Sodium channel blockers in the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*, 2017, 31(7): 527-534.
- Wang Y, Chen Z. An update for epilepsy research and antiepileptic drug development: Toward precise circuit therapy. *Pharmacol Ther*, 2019, 201: 77-93.
- Guignet M, Campbell A, White HS. Cenobamate (XCOPRI): can preclinical and clinical evidence provide insight into its mechanism of action? *Epilepsia*, 2020, 61(11): 2329-2339.
- Agbo J, Ibrahim ZG, Magaji SY, *et al.* Therapeutic efficacy of voltage-gated sodium channel inhibitors in epilepsy. *Acta Epileptologica*, 2023, 5(1): 16.
- Striano P, Minassian BA. From genetic testing to precision medicine in epilepsy. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2): 609-615.
- Brunklaus A, Brünger T, Feng T, *et al.* The gain of function SCN1A disorder spectrum: novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications. *Brain*, 2022, 145(11): 3816-3831.
- Akhtar M J, Khan S A, Kumar B, *et al.* Role of sodium dependent SLC13 transporter inhibitors in various metabolic disorders. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(8): 1669-1687.
- Craig S. Phenytoin poisoning. *Neurocrit Care*, 2005, 3(2): 161-170.



- 26 Johannessen S I, Ben-Menachem E. Management of focal-onset seizures: an update on drug treatment. *Drugs*, 2006, 66(13): 1701-1725.
- 27 Barcs G, Walker E B, Elger C E, *et al.* Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*, 2000, 41(12): 1597-1607.
- 28 Bresnahan R, Atim-Oluk M, Marson A G. Oxcarbazepine add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 3(3): Cd012433.
- 29 Beydoun A, Sachdeo R C, Kutluay E, *et al.* Sustained efficacy and long-term safety of oxcarbazepine: one-year open-label extension of a study in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*, 2003, 44(9): 1160-1165.
- 30 Kim J H, Lee S K, Loesch C, *et al.* Comparison of levetiracetam and oxcarbazepine monotherapy among Korean patients with newly diagnosed focal epilepsy: A long-term, randomized, open-label trial. *Epilepsia*, 2017, 58(4): e70-e74.
- 31 Kang HC, Hu Q, Liu XY, *et al.* A follow-up study on newer anti-epileptic drugs as add-on and monotherapy for partial epilepsy in China. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(4): 646-651.
- 32 Qin J, Wang Y, Huang XF, *et al.* Oxcarbazepine oral suspension in young pediatric patients with partial seizures and/or generalized tonic-clonic seizures in routine clinical practice in China: a prospective observational study. *World J Pediatr*, 2018, 14(3): 280-289.
- 33 Chung S S, Johnson J K, Brittain S T, *et al.* Long-term efficacy and safety of adjunctive extended-release oxcarbazepine (Oxtellar XR®) in adults with partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*, 2016, 133(2): 124-130.
- 34 Chung S, Wang N, Hank N. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 2007, 16(4): 296-304.
- 35 Matsuo F, Bergen D, Faught E, *et al.* Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U. S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. *Neurology*, 1993, 43(11): 2284-2291.
- 36 Naritoku DK, Warnock CR, Messenheimer JA, *et al.* Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy for partial seizures. *Neurology*, 2007, 69(16): 1610-1618.
- 37 Ramaratnam S, Panebianco M, Marson AG. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2016(6): Cd001909.
- 38 Kwan P, Brodie MJ, Kälviäinen R, *et al.* Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial. *Lancet Neurol*, 2011, 10(10): 881-890.
- 39 Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, *et al.* The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369(9566): 1000-1015.
- 40 Marson A, Burnside G, Appleton R, *et al.* The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*, 2021, 397(10282): 1363-1374.
- 41 Ji L, Chen Y, Mao Z, *et al.* Efficacy and tolerability of lamotrigine in the treatment of focal epilepsy among children and adolescents: a meta-analysis. *Transl Pediatr*, 2021, 10(4): 807-818.
- 42 Bootsma HP, Ricker L, Hekster YA, *et al.* The impact of side effects on long-term retention in three new antiepileptic drugs. *Seizure*, 2009, 18(5): 327-331.
- 43 Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, *et al.* Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials. *CNS Drugs*, 2010, 24(12): 1041-1054.
- 44 Babar RK, Bresnahan R, Gillespie CS, *et al.* Lacosamide add-on therapy for focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 5(5): Cd008841.
- 45 Baulac M, Rosenow F, Toledo M, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*, 2017, 16(1): 43-54.
- 46 Hong Z, Inoue Y, Liao W, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsy Res*, 2016, 127: 267-275.
- 47 Farkas V, Steinborn B, Flamini J R, *et al.* Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures. *Neurology*, 2019, 93(12): e1212-e1226.
- 48 Ferreira JA, Le Pichon JB, Abdelmoity AT, *et al.* Safety and tolerability of adjunctive lacosamide in a pediatric population with focal seizures - an open-label trial. *Seizure*, 2019, 71: 166-173.
- 49 Hauff N S, Storstein A. Seizure Management and Prophylaxis Considerations in Patients with Brain Tumors. *Curr Oncol Rep*, 2023, 25(7): 787-792.
- 50 Kwok CS, Johnson EL, Krauss GL. Comparing safety and efficacy of "third-generation" antiepileptic drugs: long-term extension and post-marketing treatment. *CNS Drugs*, 2017, 31(11): 959-974.
- 51 Rosenfeld W, Fountain N B, Kaubrys G, *et al.* Safety and efficacy of adjunctive lacosamide among patients with partial-onset seizures in a long-term open-label extension trial of up to 8 years. *Epilepsy Behav*, 2014, 41: 164-170.
- 52 Rosenow F, Kelemen A, Ben-Menachem E, *et al.* Long-term adjunctive lacosamide treatment in patients with partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*, 2016, 133(2): 136-144.
- 53 Gil-Nagel A, Elger C, Ben-Menachem E, *et al.* Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as add-on treatment in patients with focal-onset seizures: integrated analysis of pooled data from double-blind phase III clinical studies. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 98-107.
- 54 Chang X C, Yuan H, Wang Y, *et al.* Eslicarbazepine acetate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 6(6): Cd008907.
- 55 Trinka E, Ben-Menachem E, Kowacs PA, *et al.* Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate versus controlled-release carbamazepine monotherapy in newly diagnosed epilepsy: A phase III double-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *Epilepsia*, 2018, 59(2): 479-491.
- 56 Trinka E, Rocamora R, Chaves J, *et al.* Long-term efficacy and safety of eslicarbazepine acetate monotherapy for adults with newly diagnosed focal epilepsy: an open-label extension study. *Epilepsia*, 2020, 61(10): 2129-2141.
- 57 Kirkham F, Auvin S, Moreira J, *et al.* Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy for refractory focal-onset seizures in children: a double-blind, randomized, placebo-

- controlled, parallel-group, multicenter, phase-III clinical trial. *Epilepsy Behav*, 2020, 105: 106962.
- 58 Fei Y, Shi R, Song Z. Adjunctive treatment with eslicarbazepine acetate for adults and children with focal-onset epilepsy: a meta-analysis. *Front Neurol*, 2022, 13: 909471.
 - 59 Hixson J, Gidal B, Pikalov A, *et al.* Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as a first or later adjunctive therapy in patients with focal seizures. *Epilepsy Res*, 2021, 171: 106561.
 - 60 Chung S, Sinha SR, Shah A, *et al.* Long-term safety and efficacy following conversion to eslicarbazepine acetate monotherapy in adults with focal seizures. *Epilepsy Res*, 2019, 153: 59-65.
 - 61 Chung SS, Fakhoury TA, Hogan RE, *et al.* Once-daily USL255 as adjunctive treatment of partial-onset seizures: randomized phase III study. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 1077-1087.
 - 62 Pulman J, Jette N, Dykeman J, *et al.* Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(2): Cd001417.
 - 63 Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MA, *et al.* A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology*, 2003, 60(2): 196-202.
 - 64 Nolan SJ, Sudell M, Tudur Smith C, *et al.* Topiramate versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 12(12): Cd012065.
 - 65 Nevitt SJ, Sudell M, Tudur Smith C, *et al.* Topiramate versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 6(6): Cd012065.
 - 66 Liu YT, Chen GT, Huang YC, *et al.* Effectiveness of dose-escalated topiramate monotherapy and add-on therapy in neurosurgery-related epilepsy: a prospective study. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(52): e23771.
 - 67 Chung SS, Hogan RE, Blatt I, *et al.* Long-term safety and sustained efficacy of USL255 (topiramate extended-release capsules) in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Behav*, 2016, 59: 13-20.
 - 68 Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, *et al.* Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Res*, 1993, 15(1): 67-73.
 - 69 Lu Y, Xiao Z, Yu W, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Drug Investig*, 2011, 31(4): 221-229.
 - 70 Brigo F, Lattanzi S, Igwe SC, *et al.* Zonisamide add-on therapy for focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 7(7): Cd001416.
 - 71 Baulac M, Brodie MJ, Patten A, *et al.* Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*, 2012, 11(7): 579-588.
 - 72 Eun SH, Kim HD, Eun BL, *et al.* Comparative trial of low- and high-dose zonisamide as monotherapy for childhood epilepsy. *Seizure*, 2011, 20(7): 558-563.
 - 73 Asadi-Pooya AA, Nei M, Sharan AD, *et al.* Antiepileptic drugs and relapse after epilepsy surgery. *Epileptic Disord*, 2008, 10(3): 193-198.
 - 74 Wroe SJ, Yeates AB, Marshall A. Long-term safety and efficacy of zonisamide in patients with refractory partial-onset epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2008, 118(2): 87-93.
 - 75 国家药品监督管理局 [Z]. 2024.
 - 76 Chung SS, French JA, Kowalski J, *et al.* Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology*, 2020, 94(22): e2311-e2322.
 - 77 Krauss GL, Klein P, Brandt C, *et al.* Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol*, 2020, 19(1): 38-48.
 - 78 Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Brandt C, *et al.* Onset of efficacy and adverse events during Cenobamate titration period. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146(3): 265-275.
 - 79 Sunita M, Louis F, Zhen H, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive cenobamate in Asian patients with focal seizures, with optional open-label extension. AES Annual Meeting, Los Angeles, 2024.
 - 80 Lattanzi S, Trinka E, Zaccara G, *et al.* Third-generation antiseizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Drugs*, 2022, 82(2): 199-218.
 - 81 Mulheron S, Leahy TP, Mcstravick M, *et al.* A comparison of cenobamate with other newer antiseizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures: a systematic review and network meta-analysis. *Seizure*, 2024, 118: 80-90.
 - 82 Tong J, Ji T, Liu T, *et al.* Efficacy and safety of six new antiseizure medications for adjunctive treatment of focal epilepsy and epileptic syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Epilepsy Behav*, 2024, 152: 109653.
 - 83 Zhang H, Ou Z, Zhang E, *et al.* Efficacy and safety of add-on antiseizure medications for focal epilepsy: a network meta-analysis. *Epilepsia Open*, 2024, 22: 125-168.
 - 84 Vashi V, Rosenfeld W E, Ferrari L, *et al.* Pharmacokinetics of cenobamate as monotherapy compared with adjunctive therapy. *Epilepsy Res*, 2023, 195: 107185.
 - 85 Becker DA, Demko SA. Dose reduction and discontinuation of concomitant antiseizure medications after initiating cenobamate: a retrospective review. *Epilepsy Res*, 2023, 197: 107242.
 - 86 Becker M. Effectiveness of cenobamate as monotherapy: a retrospective claims-based analysis. *American Epilepsy Society*, 2023.
 - 87 Beltrán-Corbellini Á, Romeral-Jiménez M, Mayo P, *et al.* Cenobamate in patients with highly refractory focal epilepsy: a retrospective real-world study. *Seizure*, 2023, 111: 71-7.
 - 88 Villanueva V, Santos-Carrasco D, Cabeza-García P, *et al.* Real-world safety and effectiveness of cenobamate in patients with focal onset seizures: outcomes from an Expanded Access Program. *Epilepsia Open*, 2023, 8(3): 918-929.
 - 89 Peña-Ceballos J, Moloney P B, Munteanu T, *et al.* Adjunctive cenobamate in highly active and ultra-refractory focal epilepsy: a "real-world" retrospective study. *Epilepsia*, 2023, 64(5): 1225-1235.
 - 90 Varughese RT, Shah YD, Karkare S, *et al.* Adjunctive use of cenobamate for pediatric refractory focal-onset epilepsy: a single-center retrospective study. *Epilepsy Behav*, 2022, 130: 108679.
 - 91 Abou-Khalil B, Aboumatar S, Klein P, *et al.* Efficacy of cenobamate for uncontrolled focal seizures in patients with previous epilepsy-related surgery: post hoc analysis of a phase 3, multicenter, open-label study. *Epilepsy Res*, 2022, 184: 106952.
 - 92 Laskier V, Agyei-Kyeremateng KK, Eddy AE, *et al.* Cost-



- effectiveness of cenobamate for focal seizures in people with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 2023, 64(4): 843-856.
- 93 Sperling MR, Klein P, Aboumatar S, *et al.* Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. *Epilepsia*, 2020, 61(6): 1099-1108.
- 94 French JA, Chung SS, Krauss GL, *et al.* Long-term safety of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: Open-label extension of a randomized clinical study. *Epilepsia*, 2021, 62(9): 2142-2150.
- 95 Sander JW, Rosenfeld WE, Halford JJ, *et al.* Long-term individual retention with cenobamate in adults with focal seizures: Pooled data from the clinical development program. *Epilepsia*, 2022, 63(1): 139-149.
- 96 Campos MS, Ayres LR, Morelo MR, *et al.* Efficacy and tolerability of antiepileptic drugs in patients with focal epilepsy: systematic review and network meta-analyses. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(12): 1255-1271.
- 97 Brodie M J. Practical use of newer antiepileptic drugs as adjunctive therapy in focal epilepsy. *CNS Drugs*, 2015, 29(11): 893-904.
- 98 Zaccara G, Lattanzi S, Brigo F. Cardiac adverse effects of antiseizure medications. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21(5): 641-652.
- 99 Feldman AE, Gidal BE. QTc prolongation by antiepileptic drugs and the risk of torsade de pointes in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2013, 26(3): 421-426.
- 100 Beydoun A, Dupont S, Zhou D, *et al.* Current role of carbamazepine and oxcarbazepine in the management of epilepsy. *Seizure*, 2020, 83: 251-63.
- 101 Mintz M, Pina-Garza JE, Wolf SM, *et al.* Safety and Tolerability of adjunctive eslicarbazepine acetate in pediatric patients (aged 4-17 years) with focal seizures. *J Child Neurol*, 2020, 35(4): 265-273.
- 102 Sankar R, Kirkham FJ, Holmes GL, *et al.* Long-term safety and tolerability of adjunctive eslicarbazepine acetate in children with focal seizures. *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107458.
- 103 Costa R, Steinhoff B, Gama H, *et al.* Safety, Tolerability and efficacy of eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients aged ≥ 65 years with focal seizures. *Drugs Aging*, 2018, 35(12): 1109-1117.
- 104 Brodie MJ. Tolerability and safety of commonly used antiepileptic drugs in adolescents and adults: a clinician's overview. *CNS Drugs*, 2017, 31(2): 135-147.
- 105 Deng Y, Li S, Zhang L, *et al.* Association between HLA alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in Asian populations: a meta-analysis. *Seizure*, 2018, 60: 163-71.
- 106 Chen CB, Hsiao YH, Wu T, *et al.* Risk and association of HLA with oxcarbazepine-induced cutaneous adverse reactions in Asians. *Neurology*, 2017, 88(1): 78-86.
- 107 Lee SK, Lee SA, Hong SB, *et al.* Long-term effects of adjunctive eslicarbazepine acetate in adult Asian patients with refractory focal seizures: Post hoc analysis of a phase III trial. *Clin Transl Sci*, 2024, 17(5): e13802.
- 108 Yang E, Sunwoo J, Huh KY, *et al.* Pharmacokinetics and safety of cenobamate, a novel antiseizure medication, in healthy Japanese, and an ethnic comparison with healthy non-Japanese. *Clin Transl Sci*, 2022, 15(2): 490-500.
- 109 Lu Y, Wang X, Li Q, *et al.* Tolerability and safety of topiramate in Chinese patients with epilepsy : an open-label, long-term, prospective study. *Clin Drug Investig*, 2007, 27(10): 683-690.
- 110 Inoue Y, Liao W, Wang X, *et al.* Safety and efficacy of adjunctive lacosamide in Chinese and Japanese adults with epilepsy and focal seizures: a long-term, open-label extension of a randomized, controlled trial. *Epilepsy Res*, 2021, 176: 106705.
- 111 Seiden LG, Connor GS. The importance of drug titration in the management of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2022, 128: 108517.
- 112 Gunasekera CL, Sirven JI, Feyissa AM. The evolution of antiseizure medication therapy selection in adults: Is artificial intelligence -assisted antiseizure medication selection ready for prime time? *J Cent Nerv Syst Dis*, 2023, 15: 11795735231209209.
- 113 Perucca E, Perucca P, White H S, *et al.* Drug resistance in epilepsy. *Lancet Neurol*, 2023, 22(8): 723-734.
- 114 Pazdera L, Sperling MR, Harvey JH, *et al.* Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate monotherapy in patients converting from carbamazepine. *Epilepsia*, 2018, 59(3): 704-714.
- 115 Brandt C, Sánchez-Álvarez J C, Steinhoff B J, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive cenobamate: Post-hoc analysis of study C017 in patients grouped by mechanism of action of concomitant antiseizure medications. *Seizure*, 2022, 96: 86-93.
- 116 Sake J K, Hebert D, Isojärvi J, *et al.* A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs*, 2010, 24(12): 1055-1068.

收稿日期: 2025-07-11 修回日期: 2025-09-01

译自: Yan R, Zhang H, Hong Z, *et al.* Sodium channel blockers for the treatment of focal epilepsy: A Chinese expert consensus. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 2025, 127:105-114. DOI: 10.1016/j.seizure.2025.02.016.

本文经和“ELSEVIER”杂志社沟通,文章依据 Creative Commons Attribution License (CC BY) 提供。

• 病例分析 •

PCDH19 基因变异致丛集性癫痫三例 临床特征及文献复习

高群婷¹, 葛玲¹, 杨灿², 李秋波²

1. 山东省济宁市济宁医学院临床医学院 (济宁 272000)

2. 山东省济宁市济宁医学院附属医院 儿科 (济宁 272000)

【关键词】PCDH19 基因; 丛集性癫痫; 热敏感; 基因型; 表型

PCDH19 丛集性癫痫 (PCDH19 clustering epilepsy, PCDH19-CE) 是一种由 PCDH19 基因变异引发的 X-连锁显性遗传性疾病, 通常杂合突变女性发病而半合子男性无症状^[1]。该疾病好发于 6 月龄~3 岁婴幼儿, 临床以热敏感性丛集性癫痫发作为显著特征, 约半数患儿的首次发作为发热相关的惊厥, 癫痫发作以局灶性发作多见, 常伴有多种类型发作。多数患者存在不同程度的发育迟缓和认知障碍, 且癫痫发作难以完全控制, 预后不佳^[2]。尽管“细胞干扰学说”解释了其发病机制, 但基因型-表型关联仍缺乏系统阐释, 该病目前缺乏特效的治疗方法。本文回顾性分析 3 例 PCDH19-CE 患儿的临床资料, 结合文献探讨其发病机制、基因型-表型关联及治疗策略, 以期临床早期诊断与管理提供参考。该研究获得济宁医学院附属医院医学伦理委员会审核批准 (2025-04-C016) 及患儿监护人知情同意。

临床资料 患者 1, 女, 1 岁 4 月龄, 于 2022 年 12 月 22 日因“发热数小时后抽搐 3 次”入院, 入院前出现发热, 体温最高 40.0℃, 发热数小时后出现抽搐, 共 3 次, 表现为意识丧失, 牙关紧闭, 双眼凝视, 面色及口唇发绀, 四肢强直抖动, 单次发作持续 30 秒至 2 分钟, 入院后无发热期仍频繁发作, 每日发作 3~7 次。完善相关检查后先后加用左乙拉西坦、苯巴比妥治疗后发作减少, 有 1 年 3 个月无发作, 2023 年 7 月 29 日复查脑电图正常, 后逐渐减停药物。2024 年 4 月 9 日患儿因发热再次复发, 每日发作 4~8 次, 先后加用左乙拉西坦、氯硝西泮片治疗, 出院时无发作。出院后完善

家系全外显子组测序。查体: 未见明显异常。否认癫痫家族史 (包括母系女性亲属无类似发作史)。其他无特殊。

辅助检查: 颅脑磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)、脑脊液常规、生化均未见明显异常。1 岁 4 月龄脑电图 (electroencephalogram, EEG): 异常幼儿视频脑电图, 记录到 1 次起源于前头部的局灶性发作并泛化 (图 1)。全外显子基因测序示: PCDH19 基因存在 1 个杂合变异: c.2125_2128del (p.Glu709SerfsTer10), 即该基因第 2 125 位到第 2 128 位核苷酸发生缺失 (c.2125_2128del), 导致第 709 号氨基酸由谷氨酸变成丝氨酸, 且下游第 10 号氨基酸变为终止密码子 (p.Glu709SerfsTer10), 根据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南该变异为致病变异 (PVS1+PS2_Moderate+PM2_Supporting), 经家系验证该突为新生变异且无家族史 (图 2)。

末次随访时间在 2025 年 1 月 (3 岁), 目前口服左乙拉西坦口服液 (2.5 mL, 每日两次)、吡仑帕奈 (2 mg, 每晚一次), 有 8 个月余无发作, 完善格塞尔发展量表 (GESELL) 提示发育商 92 (发育正常儿童发育商>70), 未见明显发育迟缓, 复查脑电图大致正常。

患者 2, 女, 1 岁 6 月龄, 于 2020 年 8 月 23 日因“间断抽搐 6 小时”入院。入院前出现抽搐, 表现为意识不清, 双眼上翻、凝视, 面色、口周发绀, 牙关紧闭, 双拳紧握, 四肢抖动, 持续 2~5 min 缓解, 6 h 内共发作 5 次, 抽搐缓解期患儿仍意识不清, 入院后频繁抽搐发作, 每日发作 2~12 次, 体温最高 38.2℃, 癫痫诊断明确后加用丙戊酸钠、左乙拉西坦治疗后未再发作, 有近 8 月无发作, 复查

DOI: 10.7507/2096-0247.202506008

基金项目: 济宁市重点研发计划项目 (2024YXNS035)

通信作者: 李秋波, Email: lqb0072@126.com



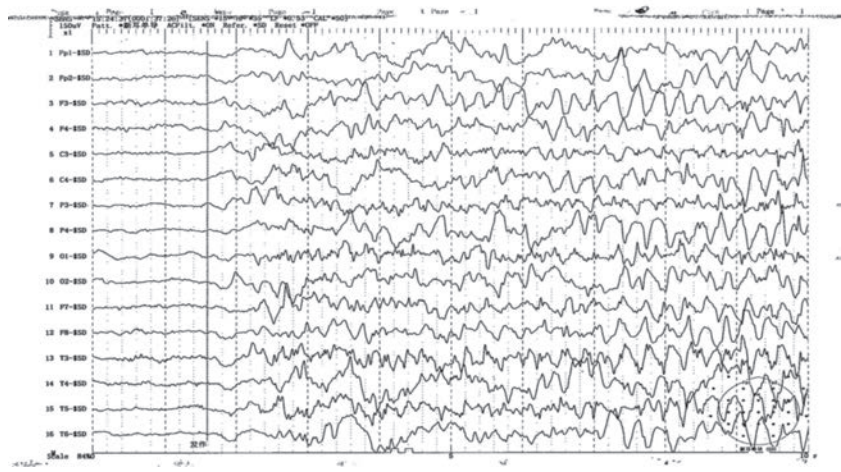


图1 患者1脑电图
异常幼儿视频脑电图,记录到1次起源于前头部的局灶性发作并泛化

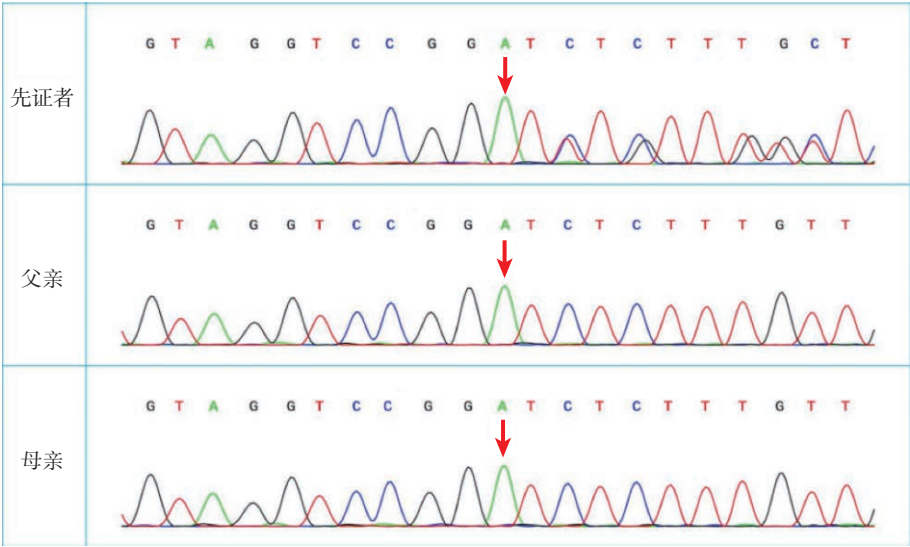


图2 患者1三位家族成员的PCDH19基因变异情况

患者存在杂合变异 c.2125_2128del (p.Glu709SerfsTer10), 其父母均为野生型(野生型: 指未发生基因突变的正常基因序列。杂合变异: 指患者两条同源染色体中, 一条携带突变基因, 另一条为正常基因)

脑电图正常, 后逐渐减量左乙拉西坦、减停丙戊酸钠。2023年4月25日患儿因发热复发, 予丙戊酸钠、加量左乙拉西坦治疗, 近1年6个月无发作。2024年10月25日患儿发热后出现频繁抽搐, 每日发作7~10次, 给予加用吡仑帕奈后控制。出院后完善家系全外显子组测序。查体: 未见明显异常。否认癫痫家族史(包括母系女性亲属无类似发作史)。其他无特殊。

辅助检查: 颅脑MRI、脑脊液常规、生化均无异常。2岁龄EEG: 背景节律慢, 右侧额区、左侧中央区4次全面强直发作伴或不伴阵挛发作, 1次电发作(图3a、3b); 5岁8月龄EEG: 背景节律慢, 睡眠期偶见右侧额区低中波幅尖波, 2次全面

强直阵挛发作(图4)。全外显子基因测序示: PCDH19基因 exon1-6 杂合缺失, 根据 ACMG 指南该变异为致病变异(PVS1+PS4_Supporting+PM2_Supporting)(图5), 经家系验证该突为新生变异且无家族史。

末次随访时间2025年4月(6岁7月龄), 口服丙戊酸钠口服液(6.5 mL, 每日两次)、左乙拉西坦(3 mL, 每日两次)、吡仑帕奈(3 mg, 每晚一次), 近5个月余无发作, 完善韦氏儿童智力量表(WISC)结果提示发育商75(发育商<70需警惕发育迟缓, 发育商70~80处于边缘状态), 未见明显发育迟缓, 复查脑电图大致正常。

患者3, 女, 1岁, 于2023年8月因“咳嗽1周

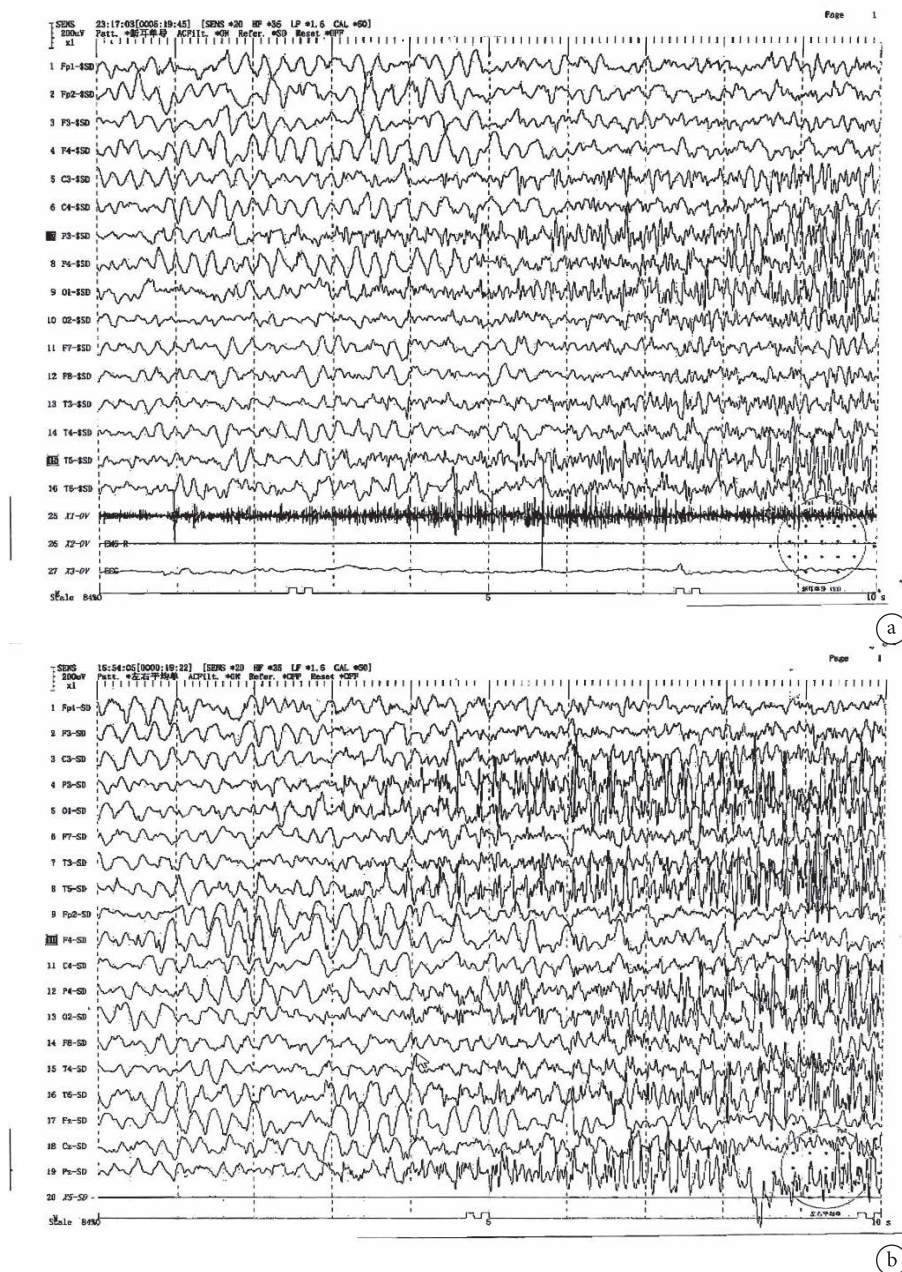


图3 患者2脑电图(2岁龄)

背景节律慢, 右侧额区、左侧中央区4次全面强直发作或不伴阵挛发作, 1次电发作。

伴抽搐1次”入院, 1周前无明显诱因出现咳嗽, 为阵发性连声咳, 入院前晨起时出现抽搐, 表现为双上肢伸直僵硬伴轻微抖动, 意识不清, 呼之不应, 双眼向一侧斜视, 面色苍白, 口唇青紫, 持续数秒至5分钟缓解, 抽搐后测体温最高39.0℃, 每日发作2~8次, 先后加用左乙拉西坦、奥卡西平治疗, 并完善全外显子基因检测。经治疗, 2023年9月以后未再出现发作, 发热时亦无发作, 2024年6月18日复查脑电图正常。查体: 未见明显异常。否认癫痫家族史(包括母系女性亲属无类似发作史)。其他无特殊。

辅助检查: 颅脑MRI、脑脊液常规、生化未见明显异常。1岁龄EEG: 异常幼儿视频脑电图, 记录到频繁全面强直阵挛发作, 睡眠期少许左右额区同步或不同步性中高波幅放电(图6a、6b)。全外显子基因测序示: *PCDH19* 基因存在1个杂合变异: c.497dup(p.Tyr166Ter), 即该基因第497位发生核苷酸的重复(c.497dup), 导致第166号氨基酸由酪氨酸变成终止密码子(p.Tyr166Ter), 根据ACMG指南该变异为致病变异(PVS1+PS2_Moderate+PM2_Supporting), 经家系验证该突为新生变异且无家族史。

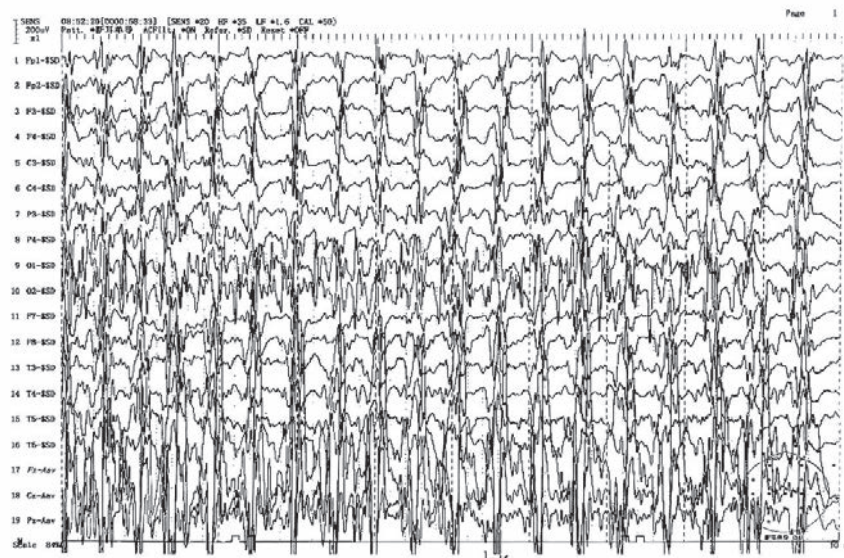


图4 患儿2脑电图(5岁龄8月龄)

背景节律慢,睡眠期偶见右侧额区低中波幅尖波,2次全面强直阵挛发作

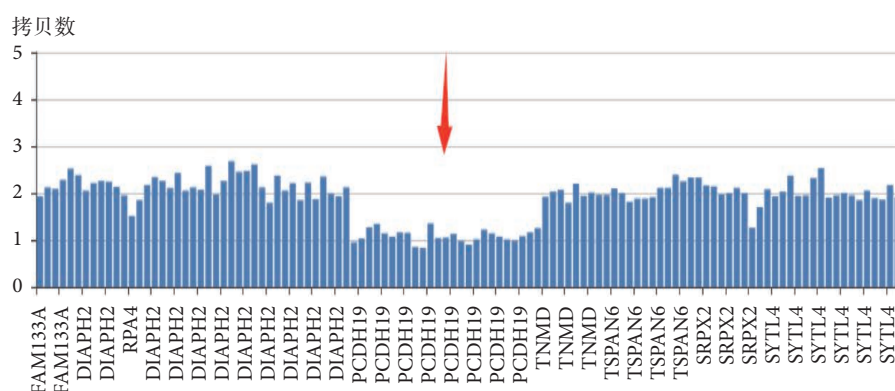


图5 患者2全外显子基因测序

PCDH19 基因拷贝数异常减少,提示存在 exon1-6 杂合缺失(exon1-6 杂合缺失:指患者两条同源染色体中,一条染色体的 *PCDH19* 基因第 1-6 号外显子片段缺失,另一条为正常基因)

末次随访时间 2025 年 2 月(2 岁 7 月龄),口服左乙拉西坦口服液(1.2mL,每日两次)、奥卡西平(1.5mL,每日两次),近 1 年 3 个月余无发作,完善 GESELL 结果提示发育商 87(发育正常儿童发育商>70),未见明显发育迟缓,复查脑电图大致正常。

讨论 *PCDH19* 基因定位于 Xq22.1,编码原钙粘蛋白 19(Protocadherin 19),该蛋白属于非典型钙粘蛋白家族,其结构包含胞外域(exon1)、跨膜域(exon2)和胞内域(exon3-6),其中胞外域是介导钙依赖性细胞间粘附及突触信号转导的关键功能区,在大脑发育过程中发挥重要作用。*PCDH19* 基因变异导致原钙粘蛋白 19 功能丧失,进而影响神经元之间的突触连接稳定性。这种突触连接的异常可能导致神经网络同步化失调,从而引发癫痫发

作^[3]。*PCDH19*-CE 致病机制尚未完全明确,目前被广泛接受的是“细胞干扰”学说:原钙粘蛋白是跨膜蛋白,包含大量的细胞粘附分子,参与突触处的信号转导和神经元连接的建立,其胞外结构域介导钙依赖性细胞间相互作用,是钙依赖性细胞间相互作用和粘附所必需的^[4]。当基因发生全部或部分缺失,或编码区出现无义、错义、剪接位点或移码突变时,可导致基因功能丧失。在女性杂合子患者中,随机失活一条 X 染色体,产生两种类型细胞的混合物,形成体细胞镶嵌现象:其中一种细胞含有原钙粘蛋白,另一种细胞不含原钙粘蛋白。这种体细胞嵌合现象导致两种类型的细胞之间产生异常的细胞干扰,进而发生细胞分选和突触发生功能障碍。相反,具有半合子突变的男性只会产生一种具

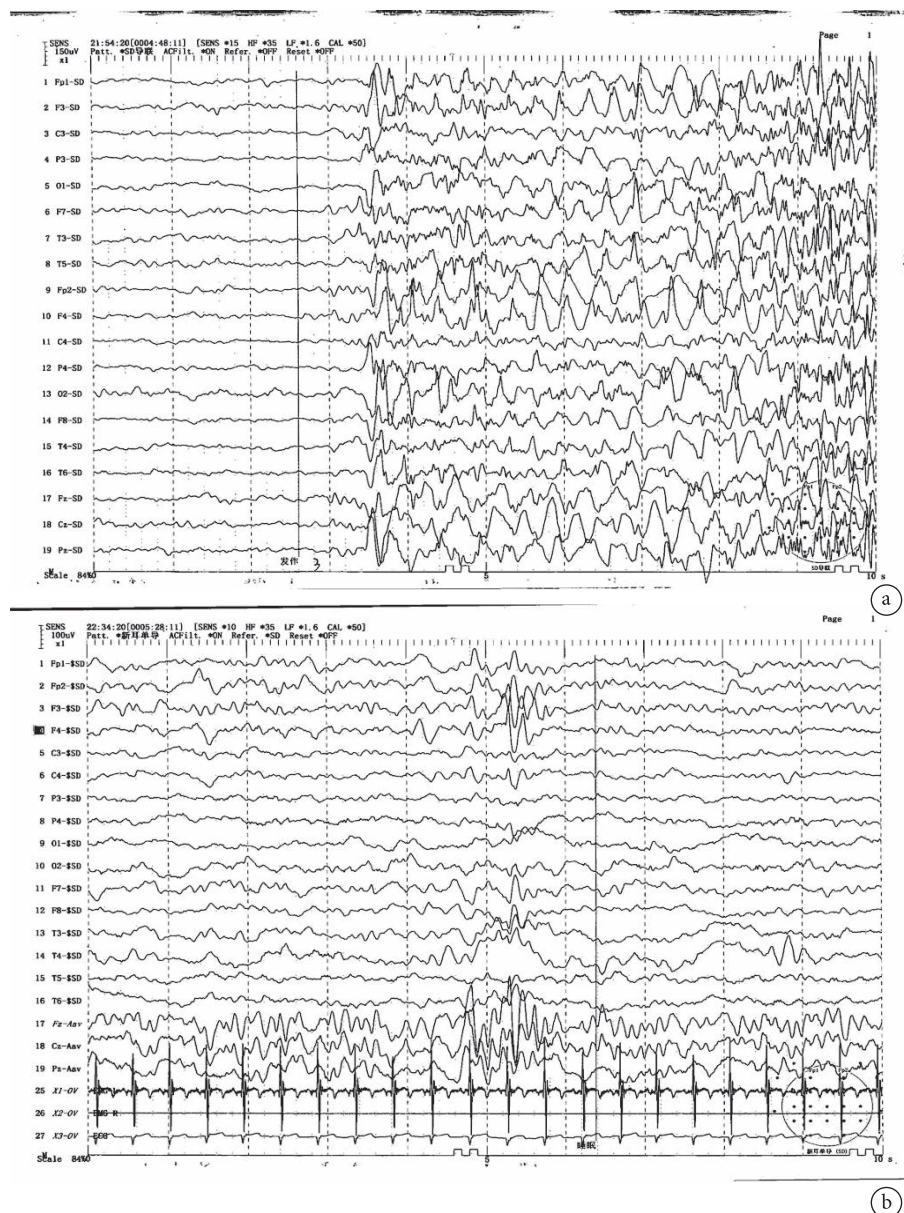


图6 患者3脑电图

异常幼儿视频脑电图，记录到频繁全面强直阵挛发作，睡眠期少许左右额区同步或不同步性中高波幅放电

有特定缺陷的原钙粘蛋白亚类的细胞，由于缺乏细胞干扰，男性通常保持无症状^[5]。故 *PCDH19*-CE 多见于女性杂合子发病，极少数嵌合体男性发病，而男性半合子不发病。

PCDH19-CE 患者癫痫发作常开始于婴儿期或幼儿期，对发热高度敏感，发作通常表现为持续 1~5 min 的短暂癫痫发作群集，并在数天内每天重复可多达或超过 10 次^[6]。其发作类型多样，包括全身强直性、阵挛性、强直-阵挛性和局灶性癫痫发作，伴或不伴继发性全身性发作，其中局灶性发作最为常见^[7]。据研究，约有 90% 的患者其发作是由发热或抗癫痫药物减少触发或恶化的，尤其是在婴儿期和儿童期，且治疗效果欠佳。此外，环境变

化、心理因素等也可能在一定程度上影响 *PCDH19*-CE 的发作，如天气变化、情绪波动等都可能成为诱发因素^[8]。然而，尽管在疾病早期抽搐发作频繁且难以控制，但随着患者年龄的增长和生理变化，这一现象将逐渐得到改善^[9]。其可能与青春期后体内增加的四氢孕酮 (tetrahydroprogesterone, THP) 水平有关^[10]。THP 是别孕烯醇酮的前体，而别孕烯醇酮是一种神经类固醇，通过增强 γ -氨基丁酸能神经传递发挥抗癫痫作用。在 *PCDH19* 变异女性患者中，基因突变可能使神经类固醇代谢酶下调，从而引起别孕烯醇酮缺乏，诱发癫痫活动。青春期后女性体内的 THP 水平显著增加，可能通过补充别孕烯醇酮的水平，减少癫痫发作的频率^[11]。本组 3 例

患者均在幼儿时期起病,发病年龄早,每遇发热时易诱发发作,呈丛集性特点。患者 1、2 在病程中均出现了停药后复发,但再治疗后癫痫发作可控制。因此,对于 *PCDH19*-CE 患者,应尽量避免发热等诱发因素,同时在调整药物治疗时需谨慎,以减少发作的风险。

此外,大多数 *PCDH19*-CE 患者存在不同程度的发育迟缓,早期发育通常是正常的,但在癫痫发作时或之后常常伴有退化,伴有不同程度的智力障碍 (intellectual disabilities, ID)。其中约 60% 的 *PCDH19*-CE 患者伴有精神合并症,最常报告的是孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD)、多动和强迫症^[12]。患者 1、3 目前智力运动发育均正常,但年龄尚小,仍需定期评估、长期随访,需定期评估认知功能及脑电图,直至青春期后确认发作缓解。

PCDH19-CE 主要通过临床表现及基因检测明确诊断。其患者的脑电图结果具有多样性,发作间期脑电图变化很大,包括局灶性发作、全面强直-阵挛发作、电发作等,可伴或不伴继发性全身性放电。大部分患者的 MRI 检查结果正常,少数患者可出现局灶性皮质发育不良、大脑皮质畸形、白质信号异常或脑萎缩等表现^[13]。该疾病需结合临床表型 (如热敏感丛集性发作) 和基因检测综合诊断,其中基因检测是确诊的金标准,而 EEG 和 MRI 主要用于鉴别诊断及病情监测。本文 3 例患者发作类型以局灶性或全面性发作为主,颅脑 MRI 均未见明显异常,发作类型均符合 *PCDH19*-CE 的典型临床特征。而患者 2 的脑电图异常放电部位从 2 岁时的“右侧额区、左侧中央区”广泛分布,变为 5 岁 8 月龄时的“仅右侧额区”局限分布,部位明显缩小,考虑为随着年龄增长,脑发育逐渐成熟,异常放电可能趋于局限或减轻,但发作仍可能间断出现。因此,记录并分析不同时期的脑电图特征,对理解疾病进程、评估预后具有重要意义。

目前该病基因型与表型的关联仍未明确,但现有研究普遍显示两者缺乏直接对应关系。Kolc 等^[14]对 271 例 *PCDH19* 变异个体的系统分析表明,无论是整体群体还是携带常见变异 (p.Asn340Ser 和 p.Tyr366Leufs*10) 的个体,均未发现基因型与表型存在关联,即便同一变异 (如 p.Asn340Ser),在不同个体中也呈现出从正常认知到严重智力障碍的广泛表型差异。Trivisano 等^[7]开展的一项多中心研究进一步支持了这一结论,该研究对 61 例患者分

析后发现,变异类型 (错义、移码、无义等) 和变异位置 (exon1 编码的胞外域、exon3-6 编码的胞内域) 与癫痫持续状态、ID、ASD 等临床结局均无显著关联,即便同一家庭中携带相同变异的个体,表型也可能存在明显异质性 (如双胞胎患者的临床差异)。Zhou 等^[15]报道的中国五代家系研究则更直观地体现了这种异质性: 7 例携带相同复合变异 (c.695A>G 和 c.2760T>A) 的女性患者,在癫痫起病年龄 (8~48 个月)、智力障碍程度 (从无到重度) 及精神合并症 (ASD、精神分裂症等) 方面存在显著差异,这提示即使基因型一致,表型仍可能高度可变。因此,这种复杂性可能与多种因素相关: X 染色体失活模式的差异会导致女性患者体细胞镶嵌比例不同,进而影响表型严重程度; 激素水平 (如青春期后 THP 升高) 可能调节癫痫发作频率; 此外,环境因素 (如发热、心理应激) 和遗传背景也可能参与表型修饰。

本研究中患者 2 存在大片段缺失变异 (exon1-6), 其癫痫发作频率更高,病程中有癫痫持续状态,运动发育处于边缘状态,且需要 3 种抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 联合控制,我们考虑大片段缺失可能与更严重的临床表型相关。根据基因结构特征,当 exon1-6 发生杂合缺失时,会导致胞外域功能片段的整体性缺失,而非单个氨基酸的改变或短片段移码。这种大片段缺失可能直接破坏蛋白的空间结构,使其完全丧失胞外域的粘附功能,进而加剧神经元间突触连接的异常,导致神经网络同步化失调更严重,因此临床表型相对较重^[3]。此外,Trivisano 等提到,涉及多个外显子的缺失变异患者中,癫痫持续状态发生率较高,这与本研究患者 2 病程中出现的频繁发作特征相符,进一步支持大片段缺失与表型严重性的关联。但现报道文献中大片段缺失病例样本量有限,且缺乏针对 exon1-6 缺失的特异性分析,因此本研究结论需更多同类病例验证。但结合现有数据,可初步推测: *PCDH19* 基因 exon1-6 编码的胞外域片段是维持蛋白功能的核心区域,该区域的大片段缺失可能是通过破坏钙依赖性细胞粘附及突触连接,导致更严重的临床表型。

PCDH19-CE 患者通常表现为药物难治性癫痫,目前缺乏特效的治疗方法,采用 ASMs 治疗的临床控制效果不一,部分患儿需要联合用药^[16]。Chen 等^[11]在 2019 年通过一项双向队列研究发现,早发性癫痫发作患者不太可能实现无癫痫发作,迟



发性癫痫发作患者有自发缓解的趋势,表型的严重程度与癫痫发作的年龄相关,且发作年龄和发育迟缓是影响无发作的重要因素^[17]。而耐药性癫痫患者更可能出现发育迟缓,这可能与频繁发作或疾病本身的神经毒性有关^[18]。因此,早期识别和干预对于改善患者预后至关重要。最近的一项研究发现,对 *PCDH19*-CE 患者最有效的药物是溴化物和氯巴占^[19]。该研究纳入了 58 例 *PCDH19*-CE 患者,并在给予相应药物治疗后 3、12 个月评估了所用 ASMs 的有效性,结果显示溴化物和氯巴占的使用可使超过 67% 的患者发作频率减少 50% 以上。然而,其他常用药物(如丙戊酸钠、左乙拉西坦等)的效果则因个体差异较大,部分患者可能需要联合使用多种 ASMs 以实现发作控制。除了药物治疗,其他治疗方法也在不断探索。例如,生酮饮食已被证明对部分药物难治性癫痫患者有效,而神经调控技术(如迷走神经刺激)和手术治疗可能适用于特定患者^[20]。本组 3 例患者中患者 1 给予左乙拉西坦联合吡仑帕奈维持治疗,患者 2 给予左乙拉西坦联合丙戊酸钠、吡仑帕奈维持治疗,患者 3 给予左乙拉西坦联合奥卡西平维持治疗,3 例患者虽然未严格按照既往研究结果用药,但通过临床经验指导的用药方案,均取得了较好的控制效果。临床经验在确保患者得到及时、有效治疗方面发挥着不可替代的作用,但也需要进一步的临床研究来验证和优化治疗方案,以提高治疗效果和改善患者预后。

本研究通过分析 3 例 *PCDH19*-CE 患儿的临床资料,发现了 3 种新的 *PCDH19* 基因变异,结合相关文献初步探讨了基因型-表型关联,提示大片段缺失可能与更严重的临床表型相关,但需更多病例验证此类关联的普遍性。综上所述,对于女性婴幼儿,发热期间出现丛集性抽搐发作,应高度注意本病,需积极完善基因检测协助诊断。*PCDH19* 基因变异可导致发育性癫痫性脑病,应注意后续随访癫痫发作、发育情况。同时该病非常罕见,其症状常伴随患者的一生,并影响他们的生活质量,早期诊断依赖于对该病的了解和认识,希望通过我们的报道,医生可以提高对这类疾病的警惕性,及早对患者做出诊断,必要时通过药物治疗控制症状。未来的研究应扩大样本量,进一步验证基因型-表型关联,并探索新型抗癫痫药物和精准治疗策略,以改善 *PCDH19*-CE 患者的预后。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Yang L, Liu J, Su Q, *et al.* Novel and de novo mutation of *PCDH19* in girls clustering epilepsy. *Brain Behav*, 2019, 9(12): e01455.
- 2 Vlaskamp DRM, Bassett AS, Sullivan JE, *et al.* Schizophrenia is a later-onset feature of *PCDH19* girls clustering epilepsy. *Epilepsia*, 2019, 60(3): 429-440.
- 3 Depienne C, LeGuern E. *PCDH19*-related infantile epileptic encephalopathy: an unusual X-linked inheritance disorder. *Hum Mutat*, 2012, 33(4): 627-634.
- 4 Sadleir LG, Kolc KL, King C, *et al.* Levetiracetam efficacy in *PCDH19* girls clustering epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 24: 142-147.
- 5 Samanta D. *PCDH19*-related epilepsy syndrome: a comprehensive clinical review. *Pediatr Neurol*, 2020, 105: 3-9.
- 6 Sullivan J, Gunning B, Zafar M, *et al.* Phase 2, placebo-controlled clinical study of oral ganaxolone in *PCDH19*-clustering epilepsy. *Epilepsy Res*, 2023, 191: 107112.
- 7 Trivisano M, Pietrafusa N, Terracciano A, *et al.* Defining the electroclinical phenotype and outcome of *PCDH19*-related epilepsy: a multicenter study. *Epilepsia*, 2018, 59(12): 2260-2271.
- 8 Kowkabi S, Yavarian M, Kaboodkhani R, *et al.* *PCDH19*-clustering epilepsy, pathophysiology and clinical significance. *Epilepsy Behav*, 2024, 154: 109730.
- 9 Moncayo JA, Ayala IN, Argudo JM, *et al.* Understanding protein protocadherin-19 (*PCDH19*) syndrome: a literature review of the pathophysiology. *Cureus*, 2022, 14(6): e25808. Published 2022 Jun 10.
- 10 Gecz J, Thomas PQ. Disentangling the paradox of the *PCDH19* clustering epilepsy, a disorder of cellular mosaics. *Curr Opin Genet Dev*, 2020, 65: 169-175.
- 11 Chen Y, Liu A, Zhang X, *et al.* Seizure course of *PCDH19* clustering epilepsy in female children: A multicentre cohort study in China. *Dev Med Child Neurol*, 2024, 66(6): 804-815.
- 12 Smith L, Singhal N, El Achkar CM, *et al.* *PCDH19*-related epilepsy is associated with a broad neurodevelopmental spectrum. *Epilepsia*, 2018, 59(3): 679-689.
- 13 Zhu J, Liu Z, Geng F, Peng J, Li Z, Yang Q. Prenatal diagnosis of developmental and epileptic encephalopathy 9 with a 10.05-Mb microdeletion at Xq21.31q22.1 inherited from mother: a case report and literature review. *Mol Genet Genomic Med*, 2024, 12(1): e2338.
- 14 Kolc KL, Sadleir LG, Scheffer IE, *et al.* A systematic review and meta-analysis of 271 *PCDH19*-variant individuals identifies psychiatric comorbidities, and association of seizure onset and disease severity. *Mol Psychiatry*, 2019, 24(2): 241-251.
- 15 Zhou W, Ouyang Y, Ji Y, Xi Q, Zhao L. Genetic variants and phenotype analysis in a five-generation Chinese pedigree with *PCDH19* female-limited epilepsy. *Front Neurol*, 2023, 14: 1107904. Published 2023 Mar 9.
- 16 Trivisano M, Pietrafusa N, Ciommo Vd, *et al.* *PCDH19*-related epilepsy and Dravet syndrome: face-off between two early-onset epilepsies with fever sensitivity. *Epilepsy Res*, 2016, 125: 32-36.
- 17 Trivisano M, Specchio N. The role of *PCDH19* in refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav*, 2019, 101(Pt B): 106539.
- 18 Feng W, Wang Z, Wang X, *et al.* Phenotypic and genotypic characteristics of children with *PCDH19* clustering epilepsy in



- China. *Seizure*, 2024, 121: 95-104.
- 19 Lotte J, Bast T, Borusiak P, *et al.* Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations. *Seizure*, 2016, 35: 106-110.
- 20 Nagarajan L, Ghosh S, Dyke J, *et al.* Epilepsy surgery in PCDH 19

related developmental and epileptic encephalopathy: a case report. *Epilepsy Behav Rep*, 2022, 19: 100560.

收稿日期: 2025-06-18 修回日期: 2025-08-20

• 病例分析 •

母子共患 DiGeorge 综合征伴癫痫的
病例报道并文献回顾王正飞¹, 王艳丽², 卞婷婷³, 包淑平¹, 孔庆霞²

1. 济宁医学院临床医学院 (济宁 272000)

2. 济宁医学院附属医院 神经内科 (济宁 272000)

3. 济宁医学院附属医院 影像科 (济宁 272000)

【关键词】 DiGeorge 综合征; 22q11.2 微缺失综合征; 癫痫

DiGeorge 综合征 (DiGeorge syndrome, DGS) 是 22q11.2 微缺失综合征 (22q11.2 deletion syndrome, 22q11.2 DS) 的主要亚型, 由人类 22 号染色体长臂 11.2 区段 (22q11.2) 杂合性缺失引起, 1965 年由 DiGeorge 首先发现, 是常见的染色体拷贝数变异疾病之一, 新生儿发病率约为 1/4 000 ~ 1/3 000^[1]。其遗传学特征为 1.5 ~ 3 Mb 的染色体片段缺失, 导致单倍体剂量不足, 其中 *TBX1* 基因的缺失被认为是表型多样性的核心驱动因素。DGS 临床表现包括先天性心脏病、免疫缺陷、甲状旁腺功能减退及神经发育异常等^[1-3], 但表型异质性显著, 易被误诊或漏诊, 尤其在成人中常被归因于孤立性内分泌或神经系统疾病。癫痫作为 DGS 共患病或少见的伴随症状, 其发生机制复杂, 可能与低钙血症、脑结构异常及缺失区域内神经发育相关基因的遗传变异相关。与此同时, 母子共患的 DGS 病例报道较少, 且癫痫表型与遗传背景的关联仍需深入探讨。本研究报道一例遗传自母亲异常染色体的 DGS 患儿, 结合文献探讨其癫痫表型与遗传背景的关联, 为临床诊断与管理提供参考。本研究获得济宁医学院附属医院伦理委员会批准 (2023-09-C031) 及患儿监护知情同意。

临床资料 患儿, 男, 13 岁, 因“2 小时前抽搐 1 次”为主诉急来济宁医学院附属医院就诊。患儿 2 小时前无明显诱因出现抽搐, 表现为意识丧失、呼之不应、口唇发绀、四肢抖动, 约 5 分钟自行缓解, 发作缓解后为遗留明显神经功能缺损。1 岁时因“先天性心脏病”行手术治疗 (具体疾病名称及手术方式家属未能提供)。患儿系 G3P3, 足月顺

产, 出生体重 3.0 kg, 否认窒息、青紫, Apgar 评分不详。母乳喂养, 1 岁时断奶。父母非近亲婚配, 父亲体健, 母亲既往“癫痫”病史十数年 (具体时间家属未能提供), 首次发作形式为突发意识丧失、呼吸暂停伴发绀、四肢抽动, 持续约 2 分钟后缓解, 发作频率约每年 1 ~ 2 次, 长期服用“丙戊酸钠缓释片 500 mg, 每日两次”控制后, 现已连续数月未再发作。

身高 145 cm, 体重 52 kg, 神志清, 精神可, 发育欠佳, 头颅外形略小, 特殊外貌, 脸型稍长, 眼距稍宽, 内眦赘皮, 小眼裂, 斜视, 小嘴, 唇上翻, 耳廓畸形 (图 1), 咽部充血, 扁桃体 I° 肿大, 未见脓性分泌物, 阴茎外观较同龄人短小, 前胸壁见一长约 10 cm 手术瘢痕, 四肢肌力、肌张力查体未见明显异常, 生理反射存在, 病理征未引出。

影像学检查: 颅脑计算机断层扫描 (computed tomography, CT): 未见明显异常。颅脑磁共振: ① 双侧海马旋转不良, 建议结合临床及其他检查进一步评估; ② 鼻咽顶后壁软组织增厚 (图 2)。胸部 CT: ① 其母胸腺几乎完全退化; ② 患儿胸腺呈退化性改变, 建议结合临床 (图 3)。

心电图: ① 窦性心率; ② 完全性右束支阻滞; ③ 异常 q 波 (V1-V5); ④ QIII 改变 (图 4)。

心脏彩超: 先天性心脏病术后改变、右心扩大、肺动脉瓣前向血流速度增快、三尖瓣反流 (少量)、右位主动脉弓 (图 5)。

视频脑电图 (6 小时): 大致正常儿童视频脑电图 (图 6)。

实验室检验: 2023-4-1 血常规: 淋巴细胞百分比 15.5 %、淋巴细胞计数 $1.17 \times 10^9/L$; 2024-12-19 血常规: 淋巴细胞百分比 5.8%、淋巴细胞计数 $0.73 \times 10^9/L$; 2024-12-19 血气分析: 离子钙 1.03 mmol/L;

DOI: 10.7507/2096-0247.202507001

基金项目: 济宁市科技局重点研发设计项目 (2023YXNS255)

通信作者: 孔庆霞, Email: kxdqy8@sohu.com



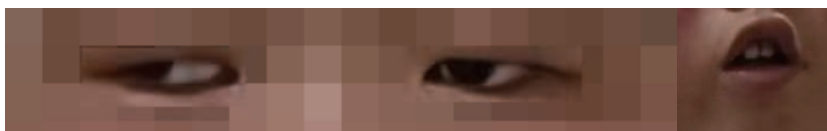


图1 患儿特殊面容

眼距稍宽, 内眦赘皮, 小眼裂, 斜视, 小嘴, 唇上翻

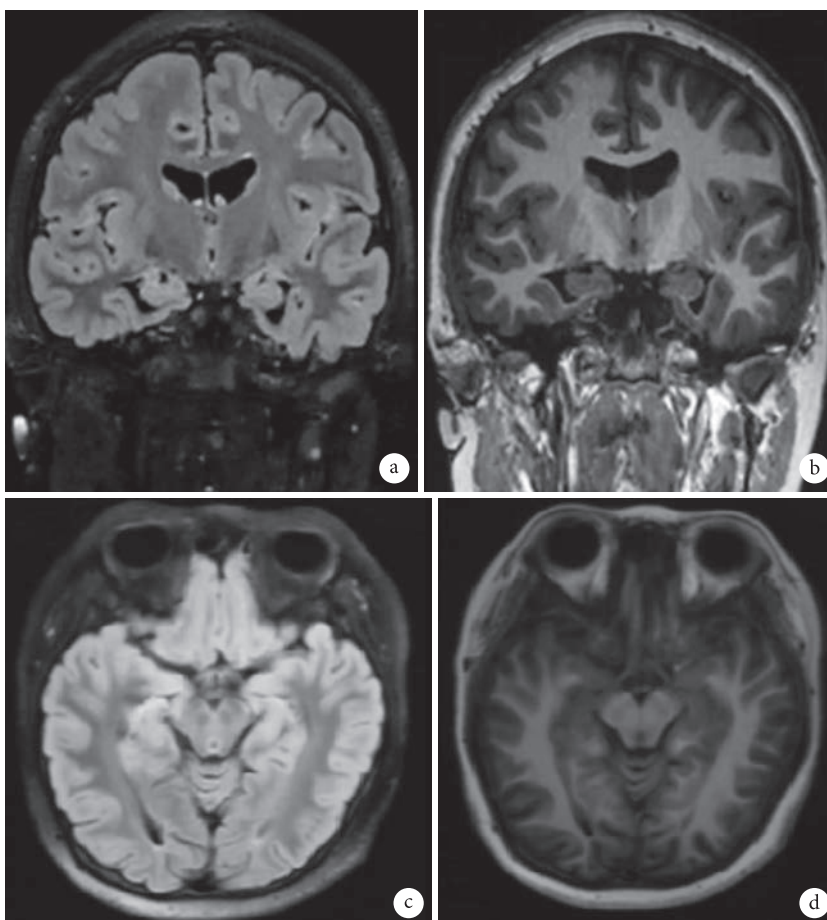


图2 患儿颅脑磁共振

a. T2-FLAIR 冠状位; b. T1WI 冠状位; c. T2-FLAIR 轴位; d. T1WI 轴位。双侧海马形态失常, 正常倒置“C”形结构欠完整, 海马头部、体部及尾部弯曲角度及走行方向与正常解剖结构存在差异, 形态欠规整, 为海马旋转不良

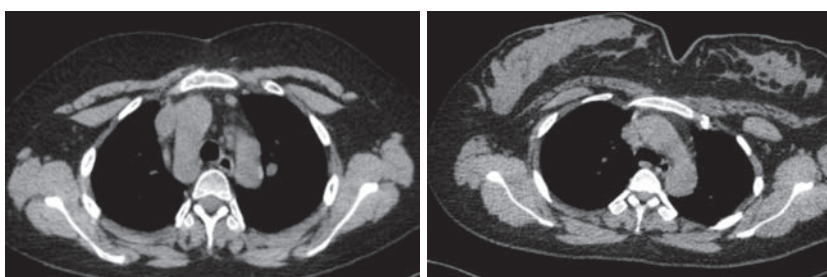


图3 患儿及其母亲胸部CT

左侧为患儿胸部CT, 胸腺大多被脂肪组织替代, 整体呈均匀的脂肪密度, 仅可见少许纤细的条索状软组织影; 右侧为患儿母亲的胸部CT, 前纵隔胸骨后区域组织密度均匀, 几乎均为脂肪密度, 未见明显软组织密度影, 提示胸腺实质几乎完全被脂肪组织替代

2025-4-8 血常规、肝功、疱疹病毒抗体测定、血酮体测定、降钙素原、心肌酶谱、凝血常规等大致正常。

基因检测: 2025-2-22 完善患儿及其父母全外显子组测序 (whole-exome sequencing, WES), 结果

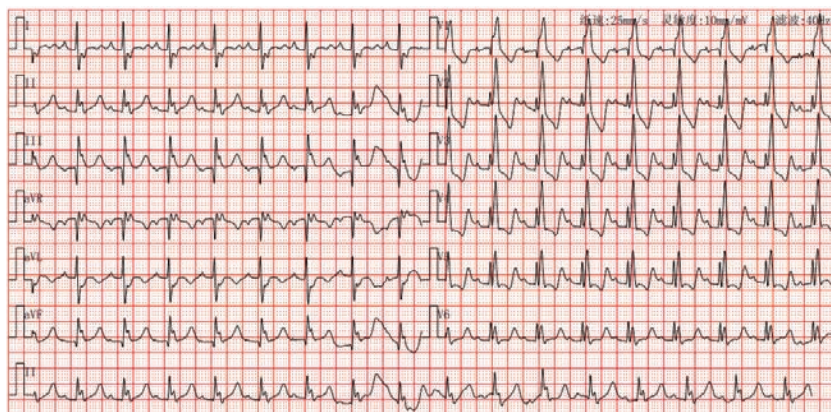


图4 患儿心电图

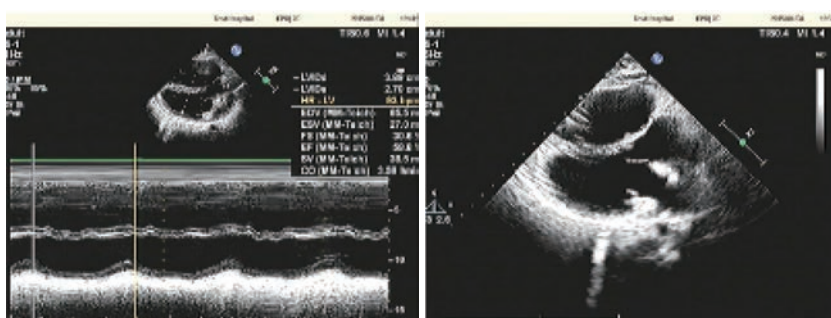


图5 患儿心脏彩超

先天性心脏病术后改变、右心扩大、肺动脉瓣前向血流速度增快、三尖瓣反流(少量)、右位主动脉弓

回示：在先证者 22q11.21 区段检出大小为 3 217.8 kb 片段缺失[具体变异名称为：46, XN, del(22q11.21). seq (GRCh37/hg19) (18690902-21908702)], 该缺失源自先证者母亲, 在数据库中存在类似 CNV 致病的报道, 且该缺失片段包括 *TBX1* 基因, 故根据 ACMG 及 CNV 鉴定标准可认为该片段缺失为致病变异 (PVS1+PS4) (图 7)。

诊断：结合临床表现、家族史、检查检验及基因检测结果, 目前考虑诊断：DiGeorge 综合征；症状性癫痫；先天性心脏病(术后)；淋巴细胞减少症；低钙血症。

治疗及预后：患儿出院后规律服用“丙戊酸钠缓释片(500 mg/片)半片每日两次、左卡尼汀口服溶液(1 g/支)1支每日一次、甲钴胺片(0.5 mg/片)1片每日一次、叶酸片(5 g/片)1片每日三次、维生素 C 片(100 mg/片)1片每日三次、辅酶 Q10 片(10 mg/片)1片每日三次”, 现患儿规律服药后近 4 个月仅出现 1 次癫痫发作, 2025-4-8 行智力评估, 于同龄人无明显差异, 但仍学习障碍, 复查血常规、电解质、甲状腺激素水平均在正常水平, 对正常生活无明显影响。

讨论 22q11.2 DS 是由于人类 22 号染色体长

臂 11.2 区段(22q11.2)微缺失引起的一种累及多系统的遗传性疾病, 是最常见的由于染色体拷贝数变异所引起的染色体微缺失综合征。其遗传学基础为 1.5 ~ 3 Mb 大小的染色体片段缺失, 引起单倍体不足, 使该区段的等位基因没有同源对应物, 从而出现不同的临床表型^[1-4]。22q11.2DS 大多数患者为自身新生突变, 约 10 % 的概率来自父母遗传且为常染色体显性遗传病。值得注意的是, 当亲代中有一人携带有遗传病致病基因并发病时, 子代在临床表现上较亲代更为严重, 具体表现为病情进展更为迅速或症状更为复杂多样^[5]。染色体 22q11.2 区域包含了 8 个序列上高度同源的低拷贝重复序列(low copy repetitives, LCRs), 这些 LCRs >96% 相同, 染色体在这些区域中容易发生非等位同源重组(non-allelic homologous recombination, NAHR), 从而导致杂合性大片段缺失。目前报道的绝大多数病例缺失片段(98%)的断裂点均位于 LCRs, 根据与着丝粒的距离远近, 这些 LCR22s 分别被命名为 LCR22A(最靠近着丝粒)、LCR22B-F(逐渐远离着丝粒)。这些 LCR22s 有着高度的同源性但非等位, 在减数分裂过程中发生 NAHR, 导致杂合性缺失或重复^[6]。在 22q11.2DS 患者中, 依据片段缺失

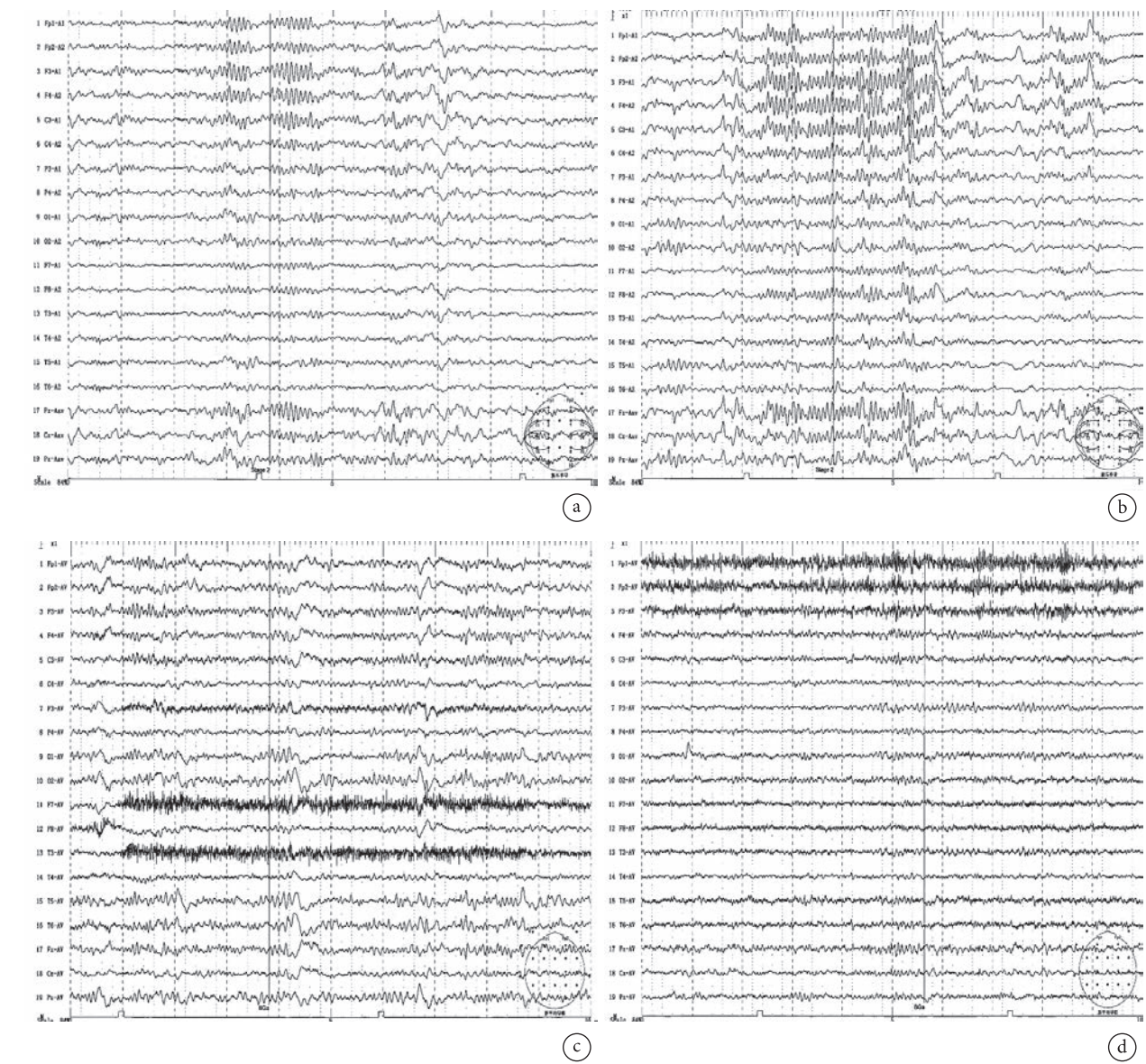


图6 患儿脑电图

清醒安静闭目时双侧枕区为9~10 Hz 低中波幅α节律，左右基本对称，调节调幅欠佳；睡眠期可见顶尖波、睡眠期慢波，左右基本对称。未见痫样放电

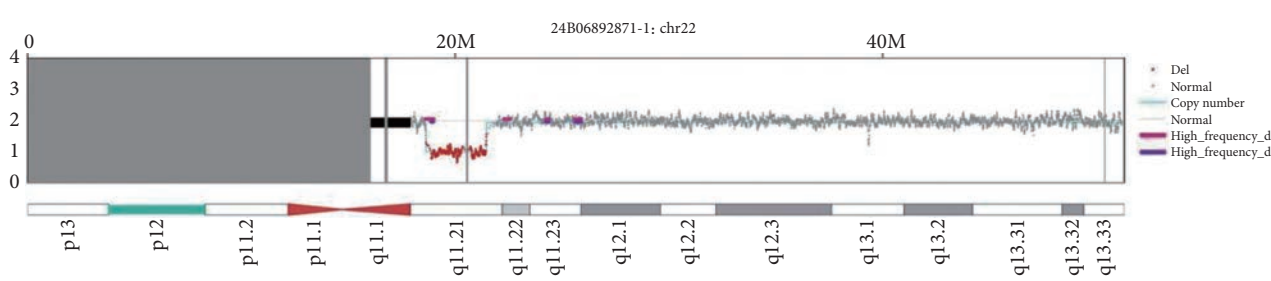


图7 患儿基因检测

先证者 22q11.21 区段存在大小约为 3217.8 kb 片段缺失

部位分为典型和非典型缺失，其中约 98% 的患者为典型缺失，其中 85% 以上为 LCRs A~D 缺失，本例患儿长达约 3.2 Mb 的缺失片段中，覆盖了 ClinGen

评估的剂量敏感区域 (HI=3)：22q11.2 (LCRs A~D)，属于典型缺失。
22q11.2DS 可累及多系统，该综合征完全外显

但临床表型差异性大,部分患者可出现轻至中度智力缺陷、学习困难、癫痫及精神分裂症等症状^[3,7]。此外其主要表现还包括:a.先天性心脏病,包括法洛四联症、肺动脉闭锁伴室间隔缺损、B型主动脉弓中断等;b.腭骨发育异常,包括腭咽闭合不全、牙齿发育不全;c.免疫疾病,如异位胸腺、胸腺发育不良等;d.内分泌异常,包括甲状腺发育障碍、甲状旁腺功能减退等;e.特殊面容,包括脸型细长、斜视、眼裂上斜、内眦赘皮、宽鼻梁、短人中^[14,8]。本例患儿主要表现为包括癫痫、先天性心脏病、胸腺发育不良可能、学习困难、特殊面容、斜视,其母亲主要表现为癫痫发作,影像学检查提示胸腺几乎完全退化,符合该病子代重于亲代的一般规律。

在早期研究中,常把22q11.2DS用来描述DGS。但随着研究的深入,22q11.2DS的复杂性远超想象,学者们将DGS进一步定义为22q11.2DS的主要亚型。22q11.2DS其他少见亚型包括:颚-心-面综合征(velocardiofacial syndrome, VCFS)、圆锥动脉干异常面容综合征(conotruncal anomaly face syndrome, CAFS)等,在目前研究及实际临床工作中,最常使用的依旧是DGS及VCFS。作为22q11.2DS主要亚型,DGS的三大主征包括:免疫缺陷、先天性心脏病与甲状旁腺功能减退^[9]。而癫痫多作为DGS的少见或伴随症状,其发病机制包括:①低钙血症,甲状旁腺功能减退引起的低钙血症时^[10],钙离子通过稳定神经元膜电位抑制异常放电,当血钙降低时神经元静息电位阈值降低,诱发癫痫发作^[11]。新生儿低钙血症当离子钙<0.8 mmol/L时与癫痫发作风险显著相关^[12],在儿童或成人患者中,有报道显示慢性低钙血症(离子钙长期0.8~0.9 mmol/L)可无症状,但急性下降至离子钙<0.7 mmol/L时出现癫痫发作^[13,14],另一项队列研究报道,DGS患儿首次癫痫发作时,平均离子钙为(0.72±0.15) mmol/L(范围0.55~0.85 mmol/L),总钙平均为(1.65±0.22) mmol/L^[15];②神经系统发育异常,DGS患者常出现脑结构异常,如脑室扩大、脑萎缩、多微回及白质病变等^[11],这些脑结构异常可能影响神经元的正常发育和功能,导致神经网络的异常连接和电活动,从而增加癫痫的发生风险;③遗传因素,由于DGS或22q11.2DS缺失片段通常较大,其中不乏多个与神经系统发育和功能相关的基因^[16],如RAB36缺失影响神经递质的合成、转运和代谢,因神经递质的异常水平导致神经元兴奋性增加,进而引发癫痫发作;④此外,部分患者因并发精神相关疾病,服用相关药物后也可能导致癫

痫的发生,Eaton等^[13]的小鼠实验证明,不稳定的突触可塑性也参与癫痫的发生发展。就癫痫发作类型而言,国外有研究在其88例患者的队列研究中发现,局灶性癫痫(39例,44%)是最常见的类型,其次是遗传性全面性癫痫(24例,27%),且多数患者对抗癫痫药物反应欠佳^[11]。Strehlow等^[16]发现,局灶性癫痫的发病多可归因于DGS相关的低钙血症、脑出血或脑结构异常,而全面性癫痫的机制尚不明确。在之前的研究中,DGS会引起海马体积明显缩小^[17,18],并没有海马旋转不良的病例,而Vaz等^[19]研究发现海马旋转不良与儿童癫痫及药物难治性癫痫存在独立关联,此外,Bajic等^[20]尽管未发现海马旋转不良与颞叶癫痫的显著关联,但其在整体癫痫人群中存在高发性,尤其是在隐源性和部分特发性癫痫综合征中集中分布。因此,我们推测本例患儿的海马旋转不良可能由DGS或其他发育不良因素所致,并构成其癫痫发作的潜在结构性病因;虽然患儿离子钙低于正常,但高于以往的报道,且予以补钙一天后恢复正常,故而本文认为DGS相关的低钙血症应当仅作为可能的发作诱因存在;值得注意的是,在3.2 Mb缺失片段中包含的多个基因中,不排除存在直接或间接影响癫痫易感性的基因。综上,患儿的癫痫发作可能是上述多因素共同作用的结果。

DGS缺失片段覆盖包括TBX1、COMT、DGCR8等在内的约50个基因,其中,TBX1基因已被证实是DGS最重要的候选基因,其属于T-box家族,位于位于LCR22A与LCR22B之间^[21](具体位置chr22:19744226-19771116),其缺失可导致心脏、胸腺、甲状旁腺等的发育异常^[6]。首先,TBX1的缺失通过调控包括FGF信号通路在内的多个下游分子网络,严重影响心脏胚胎发育关键阶段,导致心脏流出道畸形及咽弓动脉发育缺陷等表型^[22-25]。本病例患儿存在包含TBX1基因的大片段缺失,其心脏彩超显示的术后改变及右位主动脉弓,有力地支持了TBX1缺失在其先天性心脏病发生中的致病作用。同时,TBX1缺失介导了DGS相关的免疫功能障碍,其免疫缺陷表型具有异质性,依据免疫缺陷程度可分为完全性与部分性^[26-28]。本例患儿淋巴细胞计数轻度下降、胸腺退化但未完全缺如且无严重感染史,符合部分性DGS的诊断,需定期监测淋巴细胞水平以防范进展为完全性DGS。其母亲胸部CT显示的胸腺退化,虽首先考虑年龄相关的生理性退化,但仍需警惕其幼年时期可能存在22q11.2缺失相关的胸腺发育不全基础。

此外, Li 等发现 *TBX1* 对甲状旁腺的调控可能独立于其对胸腺的作用, 即突变个体仅出现孤立性甲状旁腺功能减退而无胸腺发育异常^[29]。本病例患儿出现血钙降低、阴茎短小且身高显著低于同龄儿童, 这些特征高度符合 DGS 常见的内分泌异常谱, 进一步印证了 *TBX1* 基因缺失的多系统致病效应。

尽管 DGS 并不少见, 但由于其临床表现的多变性, 加之临床医生对该疾病认识不足, 易漏诊、延诊, 尤其在成人多被误诊为甲状旁腺功能减退, 为明确诊断主要依靠分子遗传学检测, 但由于检测成本较高, 难以作为常规筛查手段普及, 故较多病例不能得到确诊。Soshnick 等^[30] 提出可以使用 cell-free DNA (cfDNA) 检测来筛查有 22q11.2DS 高危风险的孕妇, 有助于产前诊断, 为家庭提供遗传咨询和生育选择依据。治疗方面尚无确定方案, 主要为对症及预防性治疗, 如手术矫正先天性心脏病, 胸腺移植实现免疫重建, 注射丙种球蛋白替代治疗, 按期全面完成疫苗接种以完成主动免疫, 锻炼身体、合理膳食以增强免疫力, 补钙、抗癫痫、改善认知等对症治疗。其预后因素包括, 先天性心脏病矫正程度、免疫缺陷改善、多重耐药程度及低甲状旁腺功能状况。正如本例患儿, 在给予抗癫痫、改善心肌细胞的能量供应、补充维生素等治疗后, 生活质量得到显著改善。

本研究通过一例罕见的母子共患 DiGeorge 综合征病例, 深入探讨了 22q11.2 缺失综合征的表型异质性及其与癫痫的关联。基因检测证实母子均携带相同的 22q11.21 区段大片段缺失, 但子代呈现包括癫痫在内的典型 DGS 复合表型, 而母代主要表现为癫痫。这一发现有力印证了 DGS 显著的临床异质性, 即使遗传背景相同, 子代也可能因未知的修饰因素或叠加的发育异常, 而表现出更严重的表型。在癫痫机制方面, 本病例结合文献回顾提示, DGS 相关的癫痫是多重因素作用的结果: 诱因可能为低钙血症等, 而潜在的脑结构发育异常和缺失区域内影响神经功能的基因, 则可能构成结构性或易感性基础。综上, 面对具有 DGS 相关征象, 尤其先天性心脏病、低钙、特殊面容、癫痫的患者, 应详细询问家族史, 并将 22q11.2 缺失综合征纳入鉴别诊断, 尽早行遗传学检测。综合管理应涵盖心脏、免疫、内分泌并发症, 并对神经系统表现进行个体化评估和治疗。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突

参考文献

- 1 Szczawińska-Popłonyk A, Schwartzmann E, Chmara Z, *et al*. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a comprehensive review of molecular genetics in the context of multidisciplinary clinical approach. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8317.
- 2 Goldmuntz E. 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2020, 184(1): 64-72.
- 3 Bayat M, Bayat A. Neurological manifestation of 22q11.2 deletion syndrome. *Neurol Sci*, 2022, 43(3): 1695-1700.
- 4 Page M, Ridge L, Gold Diaz D, *et al*. Loss of CXCL12/CXCR4 signalling impacts several aspects of cardiovascular development but does not exacerbate *Tbx1* haploinsufficiency. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0207251.
- 5 吴谢东, 王建国, 黄莎莎, 等. 22q11.2 微缺失综合征相关致病机制探讨. *中华耳科学杂志*, 2023, 21(3): 326-330.
- 6 孔晶, 温颖璐, 黄文娟, 等. 非典型染色体 22q11.2 缺失导致成人起病甲状旁腺功能减退症家系及文献分析. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2023, 16(2): 107-114.
- 7 Quach TT, Stratton HJ, Khanna R, *et al*. Intellectual disability: dendritic anomalies and emerging genetic perspectives. *Acta Neuropathol*, 2021, 141(2): 139-158.
- 8 Levy-Shraga Y, Gothelf D, Goichberg Z, *et al*. Growth characteristics and endocrine abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(5): 1301-1308.
- 9 Bhattarai D, McGinn DE, Crowley TB, *et al*. Immunologic, Molecular, and Clinical Profile of Patients with Chromosome 22q11.2 Duplications. *J Clin Immunol*, 2023, 43(4): 794-807.
- 10 Alkan G, Emiroglu MK, Kartal A. DiGeorge Syndrome with Sacral Myelomeningocele and Epilepsy. *J Pediatr Neurosci*, 2017, 12(4): 344-345.
- 11 Mudigoudar B, Nune S, Fulton S, *et al*. Epilepsy in 22q11.2 Deletion Syndrome: A Case Series and Literature Review. *Pediatr Neurol*, 2017, 76: 86-90.
- 12 Cheung EN, George SR, Andrade DM, *et al*. Neonatal hypocalcemia, neonatal seizures, and intellectual disability in 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*, 2014, 16(1): 40-44.
- 13 Eaton CB, Thomas RH, Hamandi K, *et al*. Epilepsy and seizures in young people with 22q11.2 deletion syndrome: prevalence and links with other neurodevelopmental disorders. *Epilepsia*, 2019, 60(5): 818-829.
- 14 Eryılmaz SK, Baş F, Satan A, *et al*. A patient with 22q11.2 deletion syndrome: case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2009, 1(3): 151-154.
- 15 AlKalaf HY, AlHashem AM, AlSaleh NS, *et al*. Epilepsy, neuropsychiatric phenotypes, neuroimaging findings, and genotype-neurophenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome. *Neurosciences (Riyadh)*, 2020, 25(4): 287-291.
- 16 Strehlow V, Swinkels ME, Thomas RH, *et al*. Generalized Epilepsy and Myoclonic Seizures in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Mol Syndromol*, 2016, 7(4): 239-246.
- 17 Debbané M, Schaer M, Farhoumand R, *et al*. Hippocampal volume reduction in 22q11.2 deletion syndrome. *Neuropsychologia*, 2006, 44(12): 2360-2365.
- 18 Flahault A, Schaer M, Ottet MC, *et al*. Hippocampal volume reduction in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS): a longitudinal study of morphometry and symptomatology. *Psychiatry Res*, 2012, 203(1): 1-5.



- 19 Vaz A, Teixeira BCA, Bertholdo DB. Incomplete hippocampal inversion: diagnostic criteria and effect on epilepsy, seizure localization and therapeutic outcome in children. *Seizure*, 2022, 100: 67-75.
- 20 Bajic D, Kumlien E, Mattsson P, *et al.* Incomplete hippocampal inversion-is there a relation to epilepsy? *Eur Radiol*, 2009, 19(10): 2544-2550.
- 21 Gavril EC, Popescu R, Nucă I, *et al.* Different types of deletions created by low-copy repeats sequences location in 22q11. 2 deletion syndrome: genotype-phenotype correlation. *Genes (Basel)*, 2022, 13(11): 2083.
- 22 Watanabe Y, Miyagawa-Tomita S, Vincent SD, *et al.* Role of mesodermal FGF8 and FGF10 overlaps in the development of the arterial pole of the heart and pharyngeal arch arteries. *Circ Res*, 2010, 106(3): 495-503.
- 23 Chen L, Fulcoli FG, Tang S, *et al.* Tbx1 regulates proliferation and differentiation of multipotent heart progenitors. *Circ Res*, 2009, 105(9): 842-851.
- 24 Phillips HM, Stothard CA, Shaikh Qureshi WM, *et al.* Pax9 is required for cardiovascular development and interacts with Tbx1 in the pharyngeal endoderm to control 4th pharyngeal arch artery morphogenesis. *Development*, 2019, 146(18): dev177618.
- 25 Hong N, Zhang E, Wang Q, *et al.* A loss-of-function mutation p. T52S in RIPPLY3 is a potential predisposing genetic risk factor for Chinese Han conotruncal heart defect patients without the 22q11.2 deletion/duplication. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 260.
- 26 Grudzień K, Kuzaj J, Dębicka M, *et al.* Retropharyngeal ectopic thymus in a pediatric patient with 22q11. 2 deletion syndrome. *Cureus*, 2023, 15(1): e33350.
- 27 Yu HH, Chien YH, Lu MY, *et al.* Clinical and immunological defects and outcomes in patients with chromosome 22q11. 2 deletion syndrome. *J Clin Immunol*, 2022, 42(8): 1721-1729.
- 28 McLean-Tooke A, Spickett GP, Gennery AR. Immunodeficiency and autoimmunity in 22q11. 2 deletion syndrome. *Scand J Immunol*, 2007, 66(1): 1-7.
- 29 Li D, Gordon CT, Oufadem M, *et al.* Heterozygous Mutations in TBX1 as a Cause of Isolated Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(11): 4023-4032.
- 30 Soshnick SH, Joseph T, Bennett NJ. Humoral immunodeficiency and immune globulin replacement therapy (igrt) usage in digeorge syndrome. *J Clin Immunol*, 2021, 41(6): 1208-1212.

收稿日期: 2025-07-03 修回日期: 2025-08-20